

Los sistemas computarizados: la industria farmacéutica y sus regulaciones Computerized systems: the pharmaceutical industry and its regulations

Lourdes Martínez Corbillón^{1,*}, Raider Figueras Texidor¹, Damisleidys Guerrero Seino¹

¹ COMBIOMED Tecnología Médica Digital. BioCubaFarma. Calle 202 No. 1704 entre 17 y 19, Playa. La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia: lmtnez@icid.cu

Este documento posee una [licencia Creative Commons Reconocimiento/No Comercial 4.0 Internacional](#) 

Recibido: 20 junio 2019 **Aceptado:** 15 noviembre 2019 **Publicado:** 17 febrero 2020

Resumen

Este trabajo tuvo como objetivo presentar un estudio sobre las exigencias aplicables a los sistemas computarizados que operan en los procesos productivos de la industria farmacéutica. Para ello se realizó una investigación documental y un análisis de las características de estos sistemas y las regulaciones que deben cumplir. En el desarrollo se enfatiza en los aspectos, tanto desde el punto de vista de diseño, como de seguridad e integridad de los datos que son necesarios para afrontar las exigencias de los procesos de validación de la fabricación y el control de calidad de productos farmacéuticos. En las conclusiones, se plantea la necesidad del conocimiento de las mismas, por los desarrolladores que enfrentan proyectos en esta esfera de la industria, para poder llevar a cabo un diseño correcto en la etapa de concepción del proyecto y un adecuado proceso de verificación.

Palabras clave: industria farmacéutica, marco regulatorio, sistema computarizado, validación

Abstract

The objective of this work was to show a study on the requirements applicable to computerized systems operating in the production processes of the pharmaceutical industry. For this reason a documentary research and an analysis of the characteristics of these systems and regulations that must be fulfilled were performed. In the development, it is emphasized in those aspects, from both a design point of view and security and data integrity, which are necessary to meet the requirements of the validation process of manufacture and quality control of pharmaceuticals. In the conclusions, the need for knowledge of those aspects is expressed for the developers who face projects in this area of the industry, in order to carry out a correct design at the stage of a project conception and an adequate verification process.

Keywords: pharmaceutical industry, regulatory framework, computerized systems, validation

1. Introducción

A nivel mundial, los medicamentos constituyen uno de los recursos terapéuticos de más alto impacto y una de las áreas más importantes en el suministro de los servicios de salud de un país. La producción de fármacos a escala industrial es un proceso que requiere del cumplimiento de los más

altos estándares, que aseguren la calidad del resultado final: el medicamento que será utilizado por el hombre [1].

En Cuba, el Grupo Empresarial BioCubaFarma reúne las empresas de la industria biotecnológica y farmacéutica del país, las cuales tienen que cumplir las regulaciones nacionales e internacionales relativas a la producción, control de la calidad, almacenamiento y distribución de medicamentos. Como parte de este grupo, el departamento de automatización de COMBIOMED Tecnología Médica Digital, tiene entre sus funciones, proveer a dichas empresas soluciones tecnológicas para sus procesos productivos.

Cumplir con los principios básicos de las buenas prácticas de fabricación (BPF), en inglés *good manufacturing practices* (GMP), está estrechamente relacionado con el adecuado diseño y explotación de los sistemas computarizados, instalados en el proceso productivo [2]. La recolección, el tratamiento y la validez de la información generada, tienen un impacto directo en los resultados de evaluación de la calidad del producto que se fabrica.

La presente investigación surge por la necesidad práctica de los autores de conocer sobre las características de los sistemas computarizados en la industria farmacéutica. La misma se propone mostrar un estudio sobre los principios fundamentales a tener en cuenta para afrontar proyectos en ambientes regulados. El objetivo fundamental es establecer las características mínimas que deben cumplir estos sistemas para garantizar las exigencias de los procesos de validación de la fabricación y el control de calidad que llevan a cabo los clientes. Para cumplir el objetivo se realiza una revisión del tema mediante un estudio del estado del arte. En este trabajo también se ha tomado como referencia la experiencia práctica de algunos de los autores en el desarrollo, puesta en marcha y mantenimiento de proyectos de automatización, por más de 25 años.

Para el desarrollo del trabajo se realizó una investigación documental en diversos materiales que formaron parte de las fuentes primarias y secundarias de información. Para profundizar en el conocimiento fue necesario interpretar el marco normativo que rige la industria farmacéutica, aplicar el concepto de integridad de datos, así como analizar estudios en trabajos anteriores, sobre la aplicación de las regulaciones y el desarrollo de los procesos de validación. Partiendo del análisis de esta documentación se trató de ubicar los aspectos de mayor importancia aplicables a los sistemas computarizados.

2. Marco normativo de la industria farmacéutica

La industria farmacéutica es una de las más reguladas a nivel de todos sus procesos. El trabajo en buenas prácticas de fabricación, además de contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos, ha permitido realizar un avance importante en la interpretación conceptual y en la aplicación práctica del verdadero significado del aseguramiento de la calidad [3].

En el ámbito de la investigación encontramos que las BPF o GMP se definen como: Conjunto de requisitos y actividades relacionadas entre sí que aseguran que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización [4 , 5].

Con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y capacidad de la fabricación de medicamentos, las autoridades reguladoras nacionales de cada país, son las responsables de publicar las regulaciones y reglamentaciones que deben ser cumplidas en el proceso productivo.

En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es la autoridad reguladora nacional. En el transcurso de los años esta institución, ha desarrollado las regulaciones nacionales relativas a la producción, control de la calidad, almacenamiento y distribución de medicamentos, que comprende un conjunto de buenas prácticas, que han ido creciendo y perfeccionándose en la misma medida en que lo ha hecho la industria nacional y los estándares internacionales de referencia [1].

En primer lugar, los fabricantes de productos farmacéuticos tienen que establecer y mantener un sistema de gestión de la calidad basado en los requisitos vigentes de la International Organization for Standardization (ISO), el que será plenamente documentado y monitoreado. Al mismo tiempo, como parte integral se tienen que incluir los requisitos específicos de la regulación sobre las BPF de productos farmacéuticos vigente y sus documentos complementarios [4, 6, 7], los cuales fueron el objeto de estudio de la presente investigación.

Dentro de los referentes internacionales más importantes se encuentran la Food and Drug Administration (FDA) que es la agencia reguladora de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para los países de la Unión Europea y por supuesto, la Organización Mundial de la Salud (OMS). Todos estos organismos emiten regulaciones sobre las BPF y dentro de ellas, de manera específica, dictan los requerimientos que deben cumplir los sistemas computarizados que se utilicen en la producción de fármacos.

El CECMED en la regulación No. 16-2012 “Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos”, así como en la No. 37-2012 “Buenas prácticas de laboratorio para el control de medicamentos”, ambas recogidas en el compendio “Buenas Prácticas Farmacéuticas Sistema Regulador en Cuba”, Segunda Edición del 2017, establece las normas para asegurar que los procesos empleados en la fabricación de productos farmacéuticos y en la verificación de los requisitos de calidad por los laboratorios de control, sean ejecutados de forma tal, que los productos obtenidos posean la eficacia y pureza apropiadas para su uso [4, 6].

Un sistema computarizado se define como: “Grupo de componentes de hardware y software asociados y diseñados para desarrollar una función específica o un grupo de funciones” [8, 9]. En la bibliografía consultada se plantea que las normas principales que describen el uso apropiado de los sistemas computarizados para realizar actividades relacionadas con las BPF son el título 21 del Código de Reglamentaciones Federales (CFR, Code of Federal Regulations), parte 11 de la FDA y el anexo 11 “Computerised Systems” (Sistemas computarizados) de GMP de la Unión Europea, publicado por la EMA. Por otra parte, la OMS en su serie de informes técnicos mantiene actualizadas las reglamentaciones sobre esta temática. Tanto la parte 11 del título 21 del CFR, como el anexo 11 de GMP de la Unión Europea y la OMS, exponen los diferentes controles que pueden utilizarse en el momento de crear y almacenar los datos electrónicos, generados por los sistemas computarizados, usados en la documentación exigida por las BPF.

Según la FDA, los riesgos de falsificación, malinterpretación y cambio (sin dejar evidencia) en el ambiente de las BPF son mayores con registros electrónicos que con registros en papel [10]. En su ámbito de aplicación, la parte 11 establece los principios según los cuales se considera que los registros electrónicos, las firmas electrónicas y las firmas manuscritas ejecutadas en registros electrónicos, son confiables y generalmente equivalentes, a los registros en papel y las firmas manuscritas ejecutadas en papel [11, 12].

Por su parte, el anexo 11 al igual que los informes técnicos de la OMS, abordan los principios y el uso apropiado de los sistemas computarizados que se utilizan para realizar tareas requeridas por las BPF, así como los requisitos de los procesos de validación [8, 13].

En todos los referentes expuestos, y en otros también analizados, se sientan las bases para que el uso de sistemas computarizados ya sea en el proceso de producción o en el control de la calidad, no traiga consigo la disminución de la eficacia y la capacidad del producto farmacéutico que se fabrica.

3. Integridad de los datos

Con el auge de la introducción de nuevas tecnologías en la industria que produce medicamentos y la creciente digitalización de los procesos, cada día se emiten más reglamentos con respecto a la integridad de los datos.

En el ámbito regulador analizado el término “integridad de los datos” está asociado al hecho de que los datos cumplan con los requisitos de ALCOA. Es decir, atribuible, legible, contemporáneo, original y preciso [14, 15] y más recientemente surge ALCOA + donde se incorporan nuevos conceptos [14]; véase la Figura 1.

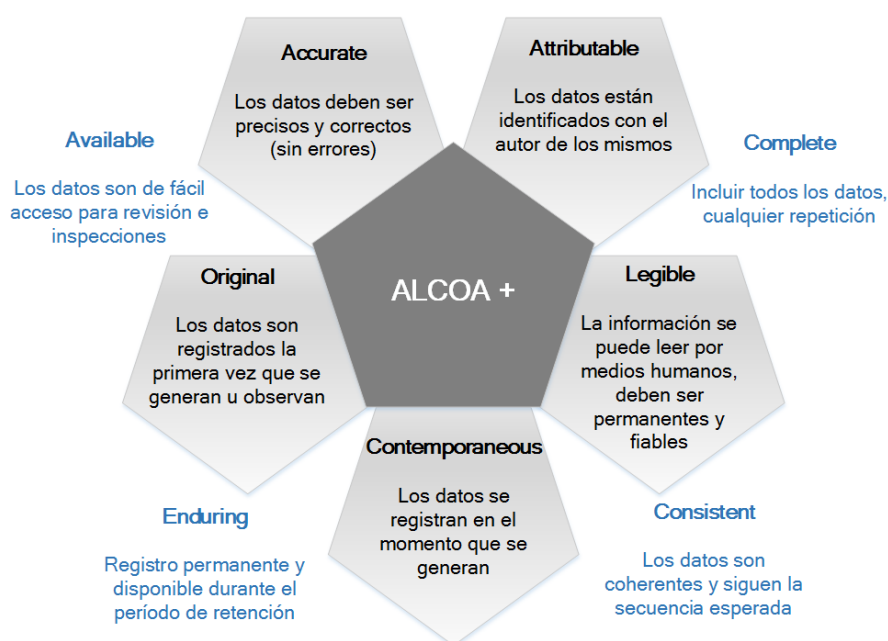


Fig.1 Principios de ALCOA + que se deben cumplir para garantizar la integridad de los datos

Fuente: www.csvexperts.com

El acrónimo ALCOA + resume las propiedades que justifican que los datos se pueden utilizar para respaldar una decisión o validar un proceso, en cualquier etapa de su ciclo de vida, desde su generación, su selección, representación, registro, recuperación, distribución y uso. El vínculo entre un dato y el momento exacto en que se registró, el enlace de los cambios de datos relevantes para las BPF, con elementos como: quién, cuándo y dónde, el resguardo del primer dato obtenido (registro original o bruto) y la obtención de datos precisos que permitan la reconstrucción de las actividades que han dado lugar a la generación de los mismos, son solo algunos de los aspectos que se tienen que respetar.

El hecho de garantizar la integridad de los datos, de una forma u otra, es un aspecto común en las normativas y regulaciones consultadas. El dominio del significado y como asegurarlo, es un aspecto al que le prestan mucha atención todas las autoridades reguladoras.

4. Procesos de validación del sector farmacéutico

La producción de fármacos requiere el cumplimiento de los más altos estándares que aseguren la calidad del producto. Los sistemas computarizados que realizan una función dentro del proceso de producción y los procedimientos utilizados para documentar la calidad del proceso, tienen que ser fiables y estar validados [4, 6].

En un principio, el enfoque de la validación estaba dirigido solo al funcionamiento del sistema y el cumplimiento de sus funciones. En la actualidad la validación va más allá; ahora se integra además su entorno y su ciclo de vida, comenzando con la identificación y caracterización de los datos gestionados por el mismo y la criticidad del sistema [16]. El objetivo principal es determinar si los datos son críticos; es decir si tienen relevancia o no, para demostrar el cumplimiento de las BPF, así como las potencialidades de ocurrencias de fallas [17].

En la documentación revisada se hace hincapié en que el enfoque de la validación tiene que basarse en una evaluación de los riesgos, como se observa en la Figura 2, justificada y documentada [13]. El uso de la estimación del riesgo tiene que ser el elemento clave para decidir la extensión y profundidad del proceso de validación, teniendo en cuenta el uso previsto del sistema, la comprensión del proceso y el potencial del sistema para afectar la seguridad del paciente, calidad del producto y la integridad de los datos [18].

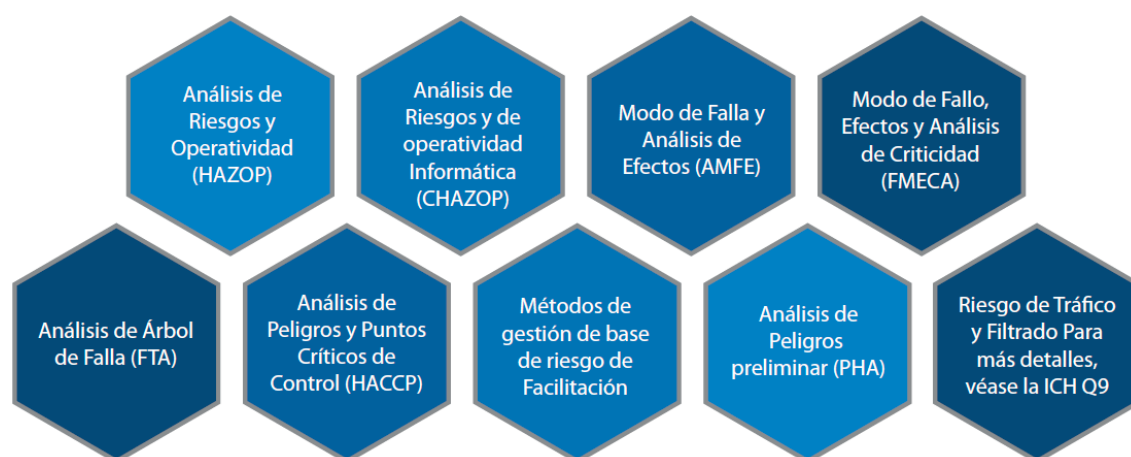


Fig.2 Metodologías para la validación de sistemas computarizados

Fuente: www.tecnycanet

5. Requerimientos para sistemas computarizados establecidos por el CECMED

Las regulaciones dispuestas por el CECMED toman como base todo lo expuesto anteriormente y de una forma u otra, contienen los aspectos, ya descritos en documentos de la FDA, de la Unión Europea y de la OMS, con respecto al uso de sistemas computarizados y en una expresión más específica, de los equipos procesadores de datos. Lo anteriormente expuesto puso de manifiesto que los sistemas computarizados que de una forma u otra se relacionan con el proceso de fabricación de los productos farmacéuticos tienen que cumplir los requerimientos específicos expuesto en el marco regulatorio. Llegado a este punto, cabría hacer las siguientes preguntas: ¿Qué se tiene que tener en cuenta, en la etapa de diseño de estos sistemas, para satisfacer las exigencias de los procesos de validación? ¿Cómo se puede implementar?

Tomando como punto de partida el estudio realizado, a continuación se definen los requisitos funcionales básicos que se deben respetar tanto en la etapa de diseño, como en la implementación:

- Control de acceso y administración de usuarios
- Firma electrónica
- Registro de auditoría
- Registro de variables
- Copia de seguridad
- Integridad de los datos
- Secuencia de operación obligatorias

Los requisitos expuestos anteriormente deben ser definidos en la fase de diseño del proyecto e implementados durante la configuración y programación del sistema. En caso de cambios o intervenciones posteriores en el sistema, se debe proporcionar evidencia confiable en todo momento, con respecto a quién, a qué hora y qué cambio realizó o implementó.

Otro aspecto importante y a veces poco valorado a tener en cuenta por los desarrolladores de sistemas computarizados que operan en ámbitos regulados, en su papel de proveedor, es la firma de contratos de responsabilidad. En los mismos, se debe establecer claramente hasta donde llega la responsabilidad de cada una de las partes, teniendo en cuenta que la seguridad de los sistemas y la integridad de los datos, pueden ser quebrantadas en cualquier fase del ciclo de vida del sistema si no se implementan, por parte del cliente, las medidas organizativas y técnicas que lo garanticen.

Cuando el sistema computarizado es una parte crítica del proceso de producción del medicamento, pasa a ser también crítico todo lo que implica que el sistema falle, ya sean fallas de seguridad, de integridad o de control. Esto ha ido estableciendo, de manera cada vez más creciente, las obligaciones sobre la fiabilidad de estos sistemas. Por tanto, podemos considerar que en la etapa de diseño de un sistema, que interviene en el proceso de fabricación de un producto farmacéutico, se debe prestar especial atención a todas aquellas etapas donde exista mayor riesgo de impactar de forma negativa, en el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación establecidas como parte del cumplimiento de lo regulado.

6. Conclusiones

Como resultado del estudio realizado se pudo determinar que los requerimientos del marco regulatorio identificados son de necesario conocimiento por los desarrolladores para enfrentar proyectos que afrontarán los procesos de validación de la industria farmacéutica. También se constató que los diseñadores de sistemas computarizados que operan en ambientes de producción de fármacos, deben concebir los sistemas, con un enfoque basado en la evaluación del riesgo de los datos críticos y de la seguridad del control. Los requisitos funcionales presentados, tienen que ser la base en el momento de elaborar los métodos de ensayos, utilizados en el proceso de prueba de los sistemas.

Referencias

1. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, *Buenas Prácticas Farmacéuticas*. Sistema Regulador en Cuba. Segunda Edición, 2017. La Habana.
2. Vallejo, B.M., et al., *Aspectos generales de la automatización industrial del sector farmacéutico*. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm., 2006. **35**(1): p. 47-63.

3. Parra, P., *Instalación de equipos aplicando las Buenas Prácticas en Manufactura en una industria farmacéutica*. Tesis de Grado, 2015. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.
4. CECMED., *Regulación No. 16-2012. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos*. Sistema Regulador en Cuba. Segunda Edición, 2017. La Habana.
5. World Health Organization., *A model quality assurance system for procurement agencies*, 2007. Switzerland.
6. CECMED., *Regulación No. 37-2012. Buenas Prácticas de laboratorio para el control de medicamentos*. Sistema Regulador en Cuba. Segunda Edición, 2017. La Habana.
7. Quintana, E., et al., *Las Buenas Prácticas en la Producción de Biológicos y los Sistemas de Gestión de la Calidad*. Revista Cubana de Farmacia, 2010. **44**(4): p. 547-557.
8. World Health Organization., *WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients*. WHO Technical Report Series, 2010.
9. CECMED., *Buenas prácticas para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos. Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos*. Sistema Regulador en Cuba. Segunda Edición, 2017. La Habana.
10. Vaisala., *How the Vaisala Continuous Monitoring System Aids Compliance with Title 21 CFR Part 11*, 2013. https://www.vaisala.com/sites/default/files/documents/CEN-LSC-G-Vaisala-CMS-Part11-Annex11-WhitePaper-B211305EN-A_1.pdf.
11. FDA., *Electronic Code of Federal Regulations. Part 11-Electronic Records; Electronic signatures*. <https://www.ecfr.gov/cgiin/retrieveECFR?gp=&SID=60d97eaba968d2bcb67f1f9874cffc38&mc=true&n=pt21.1.11&r=PART&ty=HTML>.
12. Spector-Grossbard, D., *Review for Computerized System of the Revised E6*. ICH-International Conference on Harmonisation, 2016.
13. EMA., *Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11. Computerised Systems*. European Commission, 2010. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
14. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)., *GXP Data Integrity Guidance and Definitions*, 2018.
15. World Health Organization. *Guidance on good data and record management practices*. WHO Technical Report Series, 2016.
16. Charan, H.Y., et al., *GAMP 5: A Quality Risk Management Approach to Computer System Validation*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 2016. **36**(1): p. 195-198.
17. Herrera-Galán, M., *Aplicación de la gestión de riesgo a equipos y sistemas productivos*. Revista DYNA, 2017. **84**(202): p. 247-254.
18. Lalasa, P., et al., *A Review on applications of GAMP-5 in Pharmaceutical Industries*. International Journal of Drug Development & Research, 2013. **5**(3): p. 4-16.