

De las regulaciones de Integridad de Datos a Pharma 4.0

La perspectiva de un proveedor sobre las tendencias recientes en las regulaciones y la dirección potencial del futuro para la industria

Autores: Christoph Nickel¹, Shaun Quinn², Patrick Kenny³; ¹Thermo Fisher Scientific, Germering, Alemania, ²Thermo Fisher Scientific, Altrincham, Reino Unido, ³Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, Estados Unidos

Palabras clave: eCDS, integridad de los datos, regulaciones, Chromeleon CDS, farmacéutica, producción por lotes, elaboración continua, elaboración de medicamentos, guía GMP/GLP

Introducción

El proceso de elaboración de medicamentos ha aumentado su complejidad en las últimas dos décadas, impulsado desde la globalización, las demandas de ahorro en los costos y una especialización de proveedores en sólo una o algunas subpartes del proceso. La separación de los pasos clave del proceso, como la creación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), los ensayos clínicos o la elaboración tercerizada en diferentes lugares —a menudo, incluso, en diferentes compañías— y la distribución de estos pasos alrededor del mundo, ha constituido una fuerza impulsora para exigir una mejor trazabilidad de los datos y una calidad general mejorada del proceso de elaboración de medicamentos. El primer paso que implementaron las agencias reguladoras en respuesta a los crecientes desafíos fue el establecimiento de guías para la integridad de los datos y su aplicación durante las inspecciones en todo el mundo.¹⁻⁴ El cumplimiento de estas guías ayuda a proporcionar mayor transparencia y trazabilidad a través de la naturaleza distribuida del ciclo de vida de la producción de medicamentos.



Pero no culmina con la integridad de los datos —ese es sólo un primer paso (considerablemente significativo) como parte de una iniciativa de calidad más amplia que los líderes intelectuales están demandando a las agencias reguladoras, y que pueden culminar en una transformación de la industria farmacéutica. Se hace referencia a esto como “Pharma 4.0”.

En este documento informativo describimos la perspectiva de un proveedor de instrumentos científicos sobre el impacto de los cambios a los que será sometido uno de sus clientes industriales más grandes y qué influencia tendrá esto sobre la evolución del software que se requiere para operar los instrumentos analíticos y para el manejo subyacente de los datos.

Crecientes desafíos (de calidad) en la elaboración de medicamentos

La industria farmacéutica se vio agitada significativamente por la guía regulatoria reforzada, la escasez de medicamentos y la transición continua a más entidades biológicas como componentes del medicamento activo.

- La aplicación de las regulaciones de la integridad de los datos ha creado una creciente sobrecarga de procesos de validación y de revisión de datos regulares y periódicos en curso que deben ser ejecutados para mantener el cumplimiento de las guías
- Los obstáculos en la cadena de envíos y de abastecimiento, específicamente en la garantía de la disponibilidad de IFA suficientes para la elaboración de medicamentos, han llevado a la escasez de medicamentos tanto para los medicamentos de venta libre (OTC) como para los medicamentos más avanzados
- El surgimiento de medicamentos basados en entidades biológicas continúa creciendo. En 2019, la FDA de los Estados Unidos aprobó en total 70 agentes terapéuticos: 48 medicamentos nuevos y agentes biológicos terapéuticos a través del Centro para la Evaluación de Medicamentos (CDER) y 22 agentes biológicos nuevos a través del Centro para la Evaluación e Investigación de Agentes Biológicos (CBER). En total 46% de los agentes terapéuticos fueron de origen biológico; se incluyen proteínas recombinantes, vacunas, células y terapias genéticas. Este cambio está asociado con un aumento en la complejidad de la elaboración de los medicamentos y en el mantenimiento del proceso bajo control. Muchos de los medicamentos que ahora hace la industria se están convirtiendo en terapias especializadas que requieren técnicas de elaboración y de distribución diferentes y, a menudo, más complejas que las que se utilizan para producir moléculas pequeñas convencionales.

Estos obstáculos al principio pueden parecer algo desconectados, pero todos tienen un tema en común: la demanda de una mejor calidad en el proceso de elaboración de los medicamentos. Las regulaciones de la integridad de los datos publicadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S. FDA) y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (MHRA) en los últimos tres años constituyen un paso hacia la transparencia de los datos subyacentes en todo el proceso de elaboración de medicamentos. La FDA de los Estados Unidos explica claramente esto como el objetivo primario de la guía sobre la integridad de los datos publicada en 2018 y el ex Comisionado de la FDA de los Estados Unidos Dr. Gottlieb hizo hincapié en esto. Declaró que la calidad era el enfoque principal de los reguladores y que la imposibilidad de garantizar la integridad de los datos por parte de los fabricantes

farmacéuticos estaba contribuyendo a la mala calidad de los productos. La calidad mejorada en el proceso completo ayudará a aumentar la consistencia y a reducir las variaciones en el proceso de elaboración de medicamentos, dando como resultado menos investigaciones fuera de especificación, un aumento en la eficiencia operativa y mayor confiabilidad en la calidad de los medicamentos.

Comisionado de la FDA de los Estados Unidos Dr. Gottlieb M.D.

“[...] Nuestras políticas y guías también deben evolucionar para garantizar que se mantengan los estándares de calidad, y para ayudar a las compañías a construir una cultura de calidad. Con ese propósito, un área en la que hemos enfocado nueva atención en los últimos años es la integridad de los datos. Nuestro objetivo es garantizar que los datos asociados con la elaboración de medicamentos estén completos, sean consistentes y exactos y, por lo tanto, confiables. [...]”⁵

Esfuerzos para afrontar los crecientes problemas de calidad en la producción de medicamentos: desde la producción por lotes a la elaboración continua

Obstáculos en la producción de medicamentos

La forma tradicional de producir medicamentos es el procesamiento de lotes seguido de los ensayos de liberación de los lotes finales que garantizan la calidad adecuada del producto final. La mayoría de los fabricantes de medicamentos aún dependen del procesamiento de lotes, en el que un producto farmacéutico se elabora a través de un proceso gradual. Se supone que el proceso de producción por lotes crea una producción constante, pero es lento porque se trata de un proceso en serie —cada paso debe completarse antes de poder comenzar el siguiente.

Otro obstáculo del proceso de producción por lotes es un aumento en el riesgo de la calidad del medicamento. Debido a la naturaleza serial de la producción por lotes, el proceso está sujeto a problemas de calidad que surgen de la degradación de las sustancias o de la contaminación y el error humano general. Cada transición entre pasos presenta una fuente potencial de problemas de calidad que impactan sobre el medicamento final y, mientras más tiempo transcurre entre los pasos, mayor es el riesgo.

Producción por lotes frente a elaboración continua

Cada vez son más los obstáculos del enfoque de producción por lotes, y algunos líderes intelectuales de la industria están explorando un proceso de producción continua como una alternativa.

En contraste con el procesamiento por lotes, la elaboración continua envía las materias primas a través de un proceso continuo, ininterrumpido, hasta completar el producto final. Este enfoque

constituye un método de elaboración más veloz; la FDA de los Estados Unidos estima que algunos medicamentos que normalmente tardan un mes para ser producidos a través del procesamiento convencional por lotes, pueden llevar un día para ser elaborados utilizando la configuración de la elaboración continua.

La elaboración continua —que es el método estándar en varios sectores, incluidas las industrias automotriz, alimenticia y electrónica— aún se encuentra en una fase de preparación para la producción de medicamentos. Esto se debe parcialmente a sus elevados costos de puesta en marcha, pero también requiere un profundo entendimiento de todo el proceso de producción y de las demandas de más funciones de monitoreo en línea con un plan de acciones correctivas para reaccionar de inmediato a las variaciones del proceso. No obstante, hay varias fuerzas impulsoras que respaldan la adopción de la elaboración continua para producir medicamentos.

El mayor factor de respaldo es la demanda de una mejor calidad global. La elaboración continua, con su entendimiento más profundo del proceso holístico inherente, se considera el medio para producir variaciones en la calidad del producto mediante la introducción de un concepto de Calidad por Diseño (QbD) dentro del ciclo de vida del producto. Además, sumado al hecho de que constituye una manera más rápida y más eficiente de elaborar productos farmacéuticos, el procesamiento continuo también podría ser más seguro en comparación con los métodos por lotes. Al eliminar los pasos que implican la intervención humana, el riesgo de error podría disminuir en forma sustancial y, debido a que muchos de los problemas con la contaminación se producen durante el proceso de elaboración, es importante que los fabricantes de medicamentos implementen el mejor proceso de producción posible para limitar el riesgo de retiros del producto del mercado y proteger la seguridad del consumidor.

Una de las barreras de adopción que se presenta es la mayor complejidad del proceso de elaboración de medicamentos para las nuevas entidades biológicas (NBE). El proceso es más complejo y requiere un grado mayor de monitoreo del proceso y, a diferencia de la vía de síntesis química convencional, los productos biológicos necesitan la “maquinaria” productora de proteínas que sólo se encuentra en las células vivas. No obstante, los líderes intelectuales de la industria biofarmacéutica han comenzado a enfrentar el desafío de buscar procedimientos para establecer la elaboración continua para los medicamentos de origen biológico. Un nuevo grupo de trabajo del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) (Q13) comenzó a trabajar en la guía para la elaboración continua en 2018. Las tecnologías clave de avanzada para un mejor entendimiento y control de la elaboración de productos biofarmacéuticos son la Tecnología Analítica de Procesos (PAT) y el Método Multiatributo (MAM).

En general, la evolución de la producción farmacéutica plantea varios desafíos nuevos que la industria y los proveedores deben abordar:

- Puede requerir la evolución del enfoque actualmente establecido de liberación de lotes de QC “probados y analizados”, para volverse mucho más adaptable a una variedad de enfoques de administración terapéutica
- Se deben producir altas cantidades de productos en un período corto de tiempo con una tolerancia muy breve para el error
- Un aumento en la creación de datos analíticos y científicos será impulsado desde un cambio en los instrumentos ricos en información, como la espectrometría de masas (MS), y un número creciente de mediciones a lo largo del ciclo de vida de un medicamento. Este aumento en volumen y complejidad de datos debe ser manejado en forma efectiva para que los procesos subyacentes sean transparentes y trazables.

En este documento informativo nos enfocaremos en el último ítem de esta lista y describiremos las actividades impulsadas por el proveedor (software) para asistir en el manejo y el análisis del creciente volumen de datos. Utilizaremos la integridad de los datos y la necesidad inherente de una revisión significativa de las Audit Trail a modo de ejemplo de cómo un proveedor puede asistir en la adopción de nuevas demandas y tendencias en la industria a través de la evolución de su(s) producto(s) en línea con los impulsores de la industria. Finalmente, brindaremos una perspectiva sobre una transición potencial de la industria a Pharma 4.0 a largo plazo. Pharma 4.0 se caracteriza por el análisis (guiado por el sistema) de la cantidad de datos en constante crecimiento que se crean durante la producción de un medicamento junto con el mayor grado posible de automatización de los procesos. Por lo tanto, se espera que el número de intervenciones humanas se reduzca en forma significativa, disminuyendo los errores y permitiendo un análisis más minucioso de los datos, específicamente durante un período de tiempo más prolongado. De una manera muy simple, las respuestas a las demandas de un aumento en la calidad de la producción de medicamentos podrían describirse como la visualización y la automatización de datos (guiados por el sistema) acompañadas de una amplia disposición para hacer las cosas de una manera diferente y para adoptar los avances tecnológicos.

Esfuerzos estratégicos del proveedor para ayudar en las mejoras de la calidad

Integridad de los datos como una herramienta de aplicación para mejorar la calidad de los medicamentos

El aumento del enfoque de las agencias reguladoras en la calidad general de los medicamentos presenta una evolución con respecto a la implementación de la guía de GMP/GLP (Buenas Prácticas de

Fabricación/Buenas Prácticas de Laboratorio), principalmente impulsada por el cumplimiento de los procesos, utilizada en el pasado. Con la publicación de las regulaciones de 21 CFR Parte 11 en los registros electrónicos en 1997, el enfoque sobre los datos creados durante el desarrollo de los medicamentos y la elaboración ya había aumentado. Los Sistemas de Datos Cromatográficos (CDS) se han convertido en un punto de interés e investigación focal en relación a la producción de medicamentos y su capacidad de controlar los sistemas analíticos. El enfoque inicial fue, principalmente, observar los procesos y preguntarse si existen procesos documentados para validar los sistemas computarizados y si se los respeta, y si se cuenta con medidas de seguridad y procesos para garantizar que la integridad de los datos durante el período de retención.

A fines de la década de 1990, muchos paquetes de software de aplicación no tenían protección de inicio de sesión, lo que planteó preguntas básicas relacionadas con el acceso, la seguridad y la trazabilidad. Como consecuencia, los temas candentes de las inspecciones de los CDS implicaban el almacenamiento controlado de las versiones, la seguridad de los datos técnicos y físicos (almacenamiento central en una ubicación de servidor seguro) y la naturaleza de todas los Audit Trail asociados.

De 21 CFR Parte 11 a la Integridad de Datos

Los Audit Trail generados por computadora constituían un elemento para garantizar el cumplimiento de los sistemas computarizados con las guías de las GLP y las GMP, pero eran el único. De hecho, el énfasis inicial para generar registros electrónicos confiables y fiables estuvo más centrado en garantizar la integridad y la seguridad de los registros electrónicos que en el contenido y la calidad de los Audit Trail.

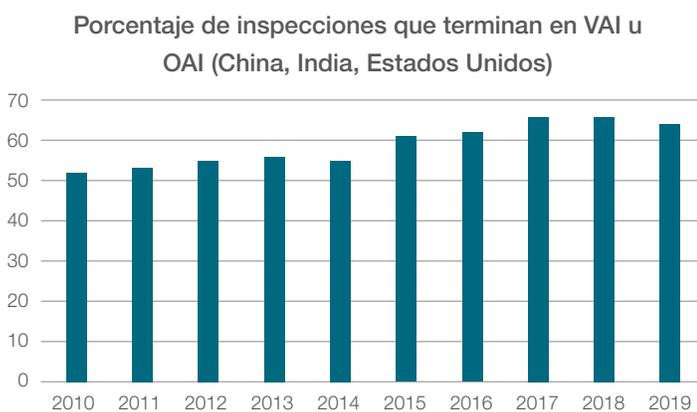


Figura 1. Número de hallazgos de las inspecciones en países importantes de la industria farmacéutica.

Un aprendizaje forzoso de los primeros 15 años después de la publicación de 21 CFR Parte 11 fue que la aplicación del proceso de cumplimiento de la validación de los sistemas computarizados no proporciona automáticamente una mejor calidad del producto. Se proporciona evidencia con la escasez de medicamentos estándar en los últimos diez años y un creciente nivel de hallazgos regulatorios durante las inspecciones, como se muestra en la Figura 1. VAI significa “Acción Voluntaria Indicada”. Quiere decir que se hallaron condiciones o prácticas objetables pero que la agencia no está preparada para adoptar o recomendar ninguna medida administrativa o regulatoria debido a que las condiciones objetables no cumplen con el umbral de acción en este momento. OAI significa “Acción Oficial Indicada” lo que quiere decir que se recomendarán las medidas regulatorias y/o administrativas.

Esto se confirmó en el comunicado de prensa de la FDA de los Estados Unidos distribuido con el lanzamiento de su guía de Integridad de Datos en 2018 con una cita del Comisionado de la FDA de los Estados Unidos Dr.

Gottlieb⁶: “[...] Una manera fundamental de ayudar a garantizar la calidad de los productos es, en primer lugar, evitar los errores en la integridad de los datos. Por este motivo, hemos trabajado para brindarle a la industria una guía clara, a fin de que los fabricantes cuenten con las herramientas y los sistemas para evitar que ingresen productos adulterados en el mercado de los Estados Unidos [...]”

Obstáculos ‘evidentes’ con la demostración de la integridad de los datos

El obstáculo más impactante que surge de la guía más reciente de integridad de los datos se relaciona con la revisión de los Audit Trail. Los Audit Trail actúan como evidencia para distinguir registros electrónicos alterados o inválidos y se consideran parte del historial de sus datos asociados. Las inspecciones de los reguladores enfocadas en la integridad de los datos han puesto en primer plano que no todos los datos se consideran en las decisiones de liberación de lotes o partidas. En los peores casos, la información que no se tuvo en cuenta se falsificó o no cumplió con las especificaciones. La última guía dejó en claro que los Audit Trail, junto con los datos electrónicos que respaldan, se deben revisar como parte del proceso de verificación de datos.

Mejor descrita por la Guía de las Buenas Prácticas ISPE GAMP[®] RDI; Integridad de Datos—Conceptos clave, una revisión de los Audit Trail no es simplemente una comprobación confirmatoria que, por ejemplo, verifica que el registro de audit trails capta y recopila entradas que consisten en qué, dónde y por qué, cuando es necesario. También se trata de realizar una evaluación de los registros dentro del contexto del proceso comercial que, a su vez, se basa en un entendimiento sólido de dicho proceso y de los sistemas y procedimientos que lo soportan.



Figura 2. Descripción general de Los Audit Trail de Chromeleon CDS.

Para ayudar en este entendimiento, los Audit Trail exhaustivos de CDS Chromeleon™ de Thermo Scientific™ (Figura 2) se categorizan a través de los componentes principales del sistema de datos cromatográficos, que incluyen instrumentos, datos y usuarios y administración. Luego se continúan clasificando, de acuerdo con su relevancia, lo que les proporciona un contexto claro con respecto al elemento que representan, por ejemplo, la configuración de instrumentos o los objetos de datos, etc.

Este enfoque, en combinación con la capacidad de los Audit Trail del software de Chromeleon de interactuar y buscar la información de los Audit Trail (Figura 3) permite un análisis focalizado retrospectivo fácil del propio audit trail. Las funciones de los Audit Trail proporcionan filtros utilizando la entrada de texto de búsqueda incremental ["find as you type"] o agrupamientos a través de operaciones simples de arrastrar y soltar. También se puede definir un filtro de período de tiempo, se pueden comparar diferentes versiones de objetos, cuando corresponde, se puede buscar una entrada de texto libre, se puede clasificar la información de Los Audit Trail en una o múltiples columnas, y la información se puede reportar manteniendo los filtros, grupos, clasificaciones, etc., que se hayan aplicado.

A modo de ilustración, un revisor puede llevar a cabo fácilmente una revisión de todos los eventos de los Audit Trail y de los registros de los datos para establecer cuándo se iniciaron las secuencias de Chromeleon CDS agrupándolos por "Tipo" ["Type"], y luego utilizando el filtro de texto de búsqueda incremental para incluir sólo entradas que tengan una Operación con "Corrida iniciada" ["Started Run"]. El revisor luego puede continuar y modificar el filtro de la 'Operación' para mostrar cualquier secuencia en la que haya habido una "Corrida Interrumpida" ["Aborted Run"]. La investigación adicional de estas dos búsquedas puede revelar que uno o más analistas han estado reiniciando de manera repetida y luego interrumpiendo una corrida analítica. Dependiendo de sus procedimientos operativos, estas acciones pueden significar un riesgo para la integridad de los datos. La siguiente etapa en el proceso de revisión podría ser el establecimiento de si hubo alguna falla con el instrumento a través de la revisión de los registros de los Audit Trail para el instrumento implicado durante el período en el que se inició e interrumpió la corrida analítica y, al hacerlo, también se puede determinar, a través de los registros de los Audit Trail, si ocurrió en un estado calificado.

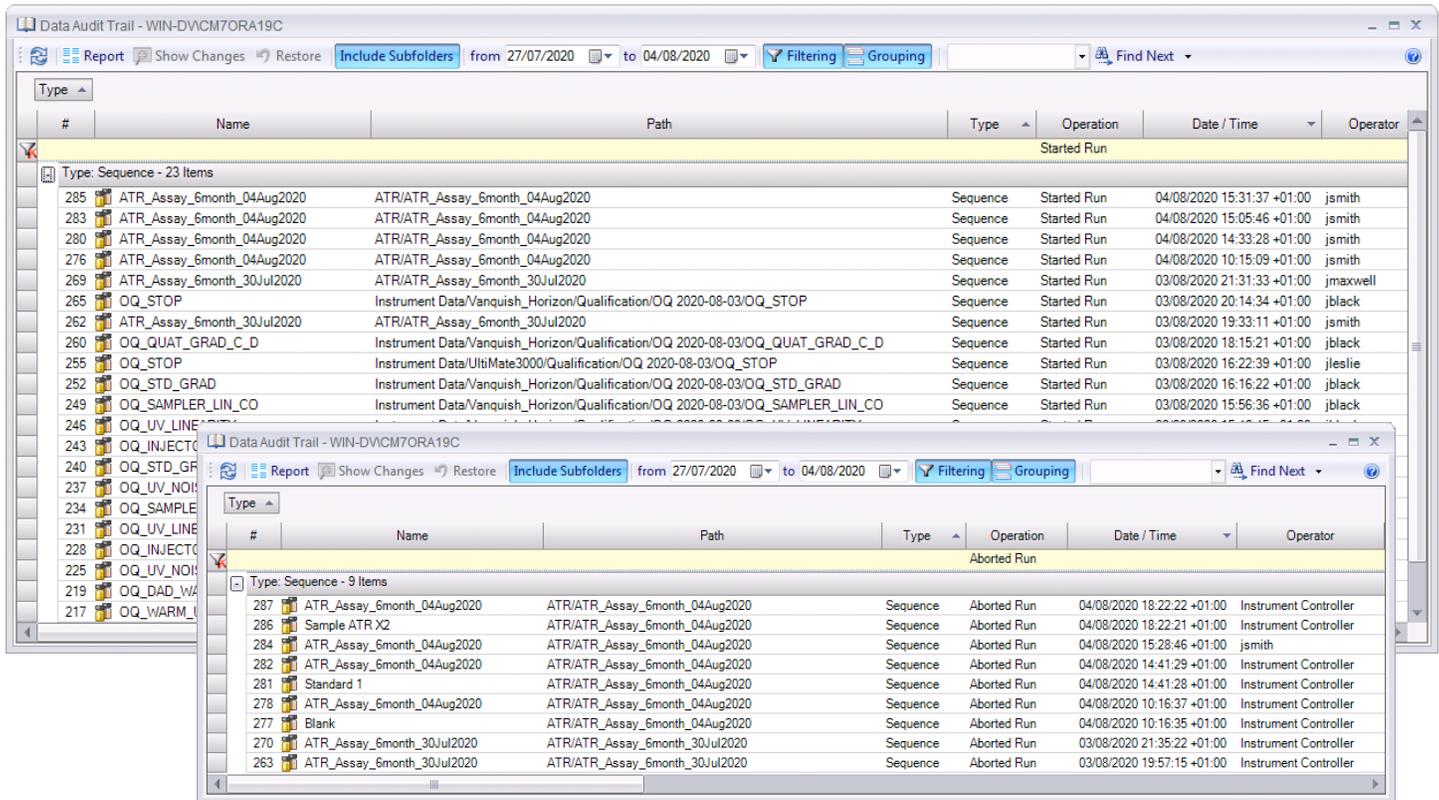


Figura 3. Función de filtrado y agrupamiento de las entradas de los Audit Trail para establecer la secuencia de los eventos de los usuarios.

En el párrafo anterior, y tal como se ilustra en la Figura 3, el punto que se ve reflejado en las operaciones específicas de las guías ISPE GAMP y los eventos registrados en el audit trail no siempre conducen a la identificación de los incumplimientos con la integridad de los datos.

Mientras que las operaciones y las acciones como la alteración y la eliminación de los datos son claramente identificables y comprensibles, otros incumplimientos potenciales de la integridad de los datos dependen de la habilidad del revisor de reconocer las estructuras y conectar varias entradas aparentemente inofensivas durante un período que, cuando se las relaciona con los procedimientos comerciales, constituyen en realidad, en forma conjunta, un incumplimiento. Por lo tanto, lo próximo que describiremos es cómo se pueden satisfacer estos obstáculos con una innovación en la versión más reciente de Chromeleon CDS.

Para mayor información sobre la adhesión a las guías de los audit trails de la integridad de los datos con Chromeleon CDS por favor remitirse a los siguientes documentos informativos: [Integridad de los Datos: Controles técnicos que demuestran la Confianza e Integridad de los datos: Audit Trails con Facilidad de Revisión.](#)

Distinguir la innovación para la integridad de los datos— el Marco de Revisión de los Audit Trail de Chromeleon

La revisión de los Audit Trail es un desafío inherente para los sistemas de datos cromatográficos. Constituyen, ante todo, una herramienta científica

que maneja una técnica versátil

Que tiene muchas variantes. Y aunque hay un marco razonablemente bien desarrollado en el que funcionan las diferentes técnicas cromatográficas, existen muchos otros procesos complementarios ya sea creados en respaldo del CDS o construidos alrededor del CDS. El axioma del CDS es que no están diseñados para reunir y administrar datos sobre los procesos comerciales. Al ser muchos los que recomiendan un proceso de notificación de excepciones impulsado por el sistema, para la revisión de los Audit Trail el equilibrio resulta difícil entre el reconocimiento de las acciones científicamente justificables y los eventos que pueden o no ser excepciones a la conducta esperada.

Se hizo hincapié en esto cuando se exploraron los obstáculos de los usuarios comunes para proporcionar una revisión del audit trail significativa e integral dentro de un CDS. Muchos expresaron que la información en las entradas de los Audit Trail no era fácilmente identificable, y debido a su propia naturaleza, contenía grandes cantidades de datos que debían comprender antes de poder llevar a cabo una revisión focalizada. Los Audit Trail también conducen a “formular preguntas indirectas” sobre la información contenida. La consecuencia general es que las propias revisiones de los Audit Trail llevan tiempo y podrían producir un aumento en las fallas de la integridad de los datos si la revisión no cumple con las guías y los requisitos regulatorios.

El análisis de estos obstáculos y su correlación con la arquitectura y la estructura lógica del software de Chromeleon condujo al desarrollo de nuestro Marco de Revisión de Integridad de los datos, que fue introducido en el mercado en marzo de 2020 con la emisión del CDS Chromeleon 7.3.

El Marco de Revisión de la Integridad de los Datos hace uso de la jerarquía de la aplicación orientada a secuencias del CDS Chromeleon e incorpora nuevas funciones para revisiones de audit trails más eficientes y más veloces dentro del software. Los elementos clave del Marco de Revisión de la Integridad de los datos hasta el momento son los siguientes:

Función de consulta de los Audit Trail

Con campos de consulta prellenados que contienen los términos de las entradas de Los Audit Trail, se pueden formular y realizar las preguntas sobre el audit trail, eliminando muchos de los pasos y el razonamiento de cada paso que se requería antes. Volviendo al escenario de la sección anterior, utilizando la herramienta de consulta, es posible determinar las operaciones de la Secuencia “Corrida Iniciada” [“Started Run”] y “Corrida Interrumpida” [“Aborted Run”] como una, haciendo que la revisión sea mucho más simple y que la búsqueda sea más comprensible. Con el agrupamiento y el filtrado fáciles de usar del software de Chromeleon, también se evita la posibilidad de una referencia cruzada incorrecta entre dos búsquedas donde la misma entidad esté implicada en ambas operaciones (Figura 4).

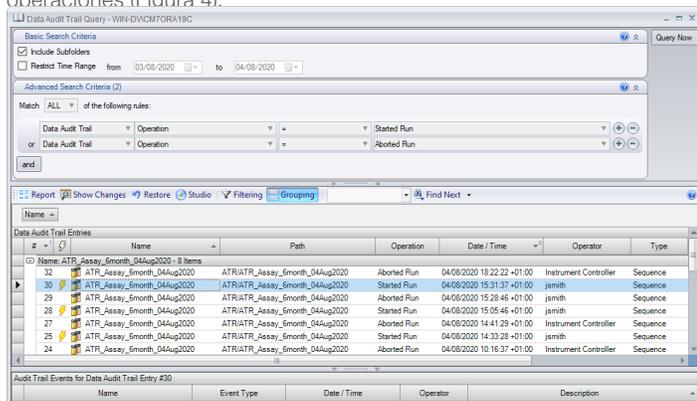


Figura 4. Interfaz de búsqueda de Los Audit Trail de Chromeleon.

Eventos de Los Audit Trail Los Audit Trail tienen una ‘sombra digital’ que, aunque no sea pertinente a la entrada en sí misma, puede brindar información sobre conexiones entre eventos u otros objetos o entidades que pueden tener o haber tenido una asociación con un evento. Se puede utilizar para brindar mayor énfasis a los eventos. Esto significa que se puede obtener información adicional, como en nuestra ilustración de ejemplo (“Started Run”/“Aborted Run”). El software de Chromeleon ahora puede identificar automáticamente cuando se reinician las

secuencias y puede proporcionar un registro en el audit trail. Al hacer esto, también puede generar una notificación en tiempo real a medida que ocurren estos eventos y en el momento en que ocurren. Se denominan Eventos de Audit Trail [Audit Trail Events] (Figura 5). Otros eventos, como los cambios en objetos vinculados de una Secuencia que incluye Plantillas de Informes o Bibliotecas de Espectros, le brindan una mayor visibilidad a un revisor y los alerta con respecto a las acciones y operaciones que no son inicialmente visibles para ellos en el conjunto de datos u objetos actuales que están revisando, pero que podrían haber tenido un impacto sobre el resultado o desenlace. Los Eventos de Audit Trail simplifican las revisiones focalizadas proporcionando más seguridad, a través de una mayor visibilidad y transparencia, de que se ha llevado a cabo una revisión más completa y analizada. Los Eventos de Audit Trail, al igual que todos los registros de los Audit Trail, se pueden consultar, buscar e informar utilizando el audit trail del software de Chromeleon e informando sus funciones.

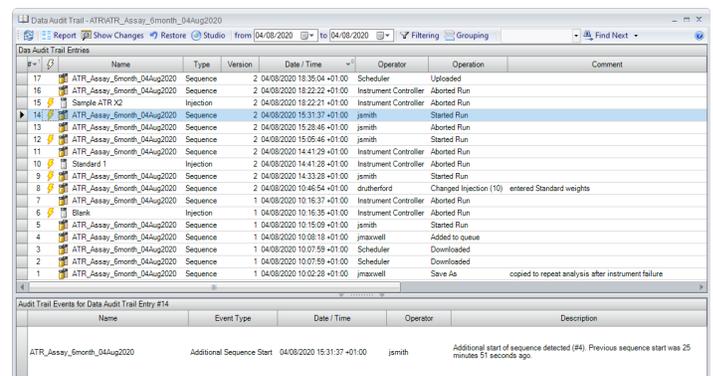


Figura 5. Visualización del nuevo Eventos de Audit Trail de Chromeleon con información detallada de los cambios e indicadores.

Políticas de procedimiento

Habitualmente, las políticas dentro de un CDS se introducen para prevenir o restringir el acceso de un usuario o la posibilidad de que un usuario opere y ejecute acciones dentro del sistema. La introducción de los Eventos de Audit Trail trajo una mejora en las políticas del software de Chromeleon que, en efecto, introduce un grado de conocimiento de las operaciones comerciales y de los requisitos de los procedimientos. Con la incorporación de “Copiar y aplicar” [“Copy and Apply”] de las políticas de los procedimientos, un registro del control de los procedimientos comerciales existentes en determinado momento se conserva con el registro, mientras que se permite que todos los registros futuros se adapten a cualquier mejora o revisión del proceso comercial.

Calidad mejorada utilizando el Marco de Revisión de la Integridad de Datos de Chromeleon CDS

Los hallazgos de la agencia reguladora y de los analistas de la industria indican que la mayoría de los incumplimientos con la guía de la integridad de los datos son el resultado de procesos y sistemas inadecuados que no garantizan datos confiables, exactos y completos. Su respuesta ha sido determinada a través de acciones que pretenden impulsar un entendimiento más profundo de los procesos y una “madurez” sobre los datos que generan las operaciones farmacéuticas. Como proveedores de la industria farmacéutica, hemos sentido las reverberaciones de este impulso y hemos sido testigos de un aumento en las solicitudes que, masivamente, contienen los siguientes temas en común: Automatización de los pasos que actualmente dependen de que el operador siga las instrucciones escritas, notificaciones del sistema que informen de manera racional y con plena trazabilidad, y mejores medidas preventivas que puedan descartar la intervención humana.

El nuevo Marco de Revisión de la Integridad de Datos de Chromeleon constituye un gran ejemplo de contribución del proveedor a la demanda de una mejor trazabilidad y, por lo tanto, a la integridad de los datos y de los registros analíticos. La proporción de medios para explorar fácilmente el historial de un registro electrónico durante todo su ciclo de vida ayuda a identificar y explicar las desviaciones del resultado esperado mucho más fácilmente y más exhaustivamente que una combinación de múltiples pasos manuales.

Cuando se analiza el nuevo Marco de Revisión de la Integridad de Datos desde el ángulo de la detección de problemas de calidad más impulsado por el sistema, se convierte en un elemento de activación. La revisión de los Audit Trail es una tarea laboriosa con múltiples dimensiones, que requiere que un usuario experimentado conecte los elementos de información individuales aislados para identificar y analizar el impacto de los potenciales incumplimientos con la integridad de los datos. La consolidación de la información y el marcado automático de las actividades de alto riesgo permite un grado mucho mayor de automatización de la revisión. En el futuro, el software podría analizar automáticamente el contenido de los Audit Trail y proponer un análisis inicial “sin problemas” [“no issues”] o “requiere revisión” [“needs revise”].

La automatización se considera un habilitador clave para la transición de una industria hacia la digitalización de los procesos y hacia sistemas que proporcionen un enfoque de calidad más holístico impulsado por la comprensión de los datos y el entendimiento completo de los procesos. Un grado mayor de automatización de los procesos de rutina —que incluye, sin limitarse a ello, las revisiones de los Audit Trail—provocará un entendimiento más profundo del desarrollo de los medicamentos y de los procesos de producción de los medicamentos en función de los datos. Una mejor detectabilidad de las desviaciones de los procesos permitirá un mejor análisis de las causas raíz de dichas desviaciones y este análisis de la causa raíz impulsará un mejor entendimiento del

proceso global y permitirá la optimización. Estos mejores procesos para el control del desarrollo del método y de los procesos de producción darán como resultado una mejor calidad general de los medicamentos. Eventualmente, el mejor entendimiento de los procesos les permitirá a los científicos establecer un sistema de calidad farmacéutica más efectivo y más integral.⁶

Una industria en transición: el enfoque Pharma 4.0 para una mejora global en la calidad

Las fallas en la calidad fueron uno de los hallazgos clave del equipo de trabajo de escasez de medicamentos de la FDA de los Estados Unidos. En el informe de 2019 cuantificaron que el 62% de la escasez de medicamentos fue causado por problemas de la calidad del producto. Los reguladores han encontrado que los incumplimientos con las especificaciones a menudo no fueron investigados o incluso no fueron reportados. La falla es seguir principios de GMP básicos, universalmente aceptados, y su conclusión es que simplemente obligar a cumplirlos no brinda calidad. El informe requiere un sistema de calificación para incentivar a los fabricantes de medicamentos a invertir en mejoras y a que haya un aumento en la visibilidad del nivel de madurez del sistema de calidad del fabricante. La intención de la calificación es ayudar a que los distribuidores de medicamentos reduzcan el potencial de los problemas de calidad que impactan en sus suministros. Debido a que los fabricantes con una menor calidad tienden a presentar más escasez de medicamentos, un distribuidor puede reducir el riesgo de un impacto en sus suministros si decide comprarles a los fabricantes con mayores calificaciones de calidad.

Los reguladores están promoviendo abiertamente cambios y mejoras dentro de las operaciones de elaboración de medicamentos con un enfoque en la preparación de datos más transparente y esperan que las organizaciones farmacéuticas asuman más responsabilidad y demuestren madurez digital y en la calidad.

Como dijo Janet Woodcock, “queremos que los fabricantes de medicamentos vayan más allá de una simple adhesión a los requisitos regulatorios y a lograr su cumplimiento, para enfocarse mucho más en mejorar la calidad”.

La propia industria ha estado adoptando avances tecnológicos para mejorar sus operaciones. El proceso de elaboración ha sido un área que ha visto una inversión significativa en las tecnologías como el digital twin que inició la transición de la elaboración por lotes a la elaboración continua (Figura 6). Dicho sencillamente, un digital twin es un modelo virtual de un proceso, producto o servicio. Esta combinación del mundo virtual y el mundo físico permite el análisis de los datos y el monitoreo de los sistemas para prevenir los problemas antes de que sucedan, evitando el tiempo de inactividad,

desarrollando nuevas oportunidades e incluso planificando el futuro mediante simulaciones. Las compañías farmacéuticas han estado aplicando esta tecnología en sus plantas de fabricación donde, por ejemplo, han introducido componentes inteligentes dentro de diversos equipos como válvulas y trampas. Éstas tienen sensores para reunir información sobre el estado en tiempo real, la condición de trabajo o la posición. Estos datos se registran y luego se analizan frente a los procesos comerciales y los controles del procedimiento, y a través del análisis de los datos se pueden predecir los problemas potenciales y reaccionar a ellos para evitar la variabilidad en la elaboración de los medicamentos. Big Pharma también ha utilizado esta tecnología para crear plantas que entren dentro de contenedores de envío que se puedan replicar para aumentar o disminuir la producción según se requiera. Aunque se desarrollaron para los productos biológicos, estas plantas también se pueden utilizar para la producción en masa de medicamentos de moléculas pequeñas.

La tecnología digital twin ha vuelto realidad el cambio de paradigma de la fabricación por lotes a la elaboración continua. Durante más de 50 años, la elaboración por lotes, en la que existen varias etapas que dependen fuertemente de los procedimientos operativos y del control de los procesos respaldado por pruebas rigurosas, ha funcionado muy bien para la industria farmacéutica. Los ajustes en las diversas etapas son realizados por operadores humanos que, a menudo, realizan juicios subjetivos que, finalmente, producen la variabilidad del producto. La elaboración continua se ve como la solución a este problema fundamental de variabilidad en la calidad del producto a través de la construcción del concepto de QbD en el ciclo de vida del producto. Como el nombre lo indica, se trata de procesos de producción completos que fluyen continuamente, respaldados por la validación del proceso del fabricante, que incluye la verificación continua del proceso para mantener el control del proceso en todo momento.



Figura 6. Tecnología digital twin.

Otras tecnologías y prácticas que se utilizan para mejorar los negocios del fabricante farmacéutico incluyen la robótica, tal como se utiliza en el llenado aséptico para eliminar el riesgo de contaminación humana. La impresión 3D contribuye al desarrollo y la elaboración de dispositivos biomédicos complejos, mientras que la ciberseguridad brinda la protección de las redes emergentes, los dispositivos y las computadoras que automatizan los procesos de elaboración, y, con los datos grandes, la nube alimenta todos los análisis que están detrás.

En la industria farmacéutica todos estos desarrollos y estas iniciativas se encuentran bajo el término Pharma 4.0. En esencia, se trata de la digitalización de los procesos y sistemas y puede dar lugar a la finalización de los registros en papel. Pharma 4.0 tiene el respaldo de las agencias reguladoras debido a que les brinda su prioridad de calidad a ellas.

Pharma 4.0 es una adaptación del término Industry 4.0 (Figura 7), que fue acuñado por el gobierno alemán, que quería aumentar la competitividad de su industria de fabricación y adoptó la idea de la digitalización. En términos más amplios, las máquinas empleadas ya no son más simplemente algo operado por un humano, sino que se han convertido en una entidad independiente que puede reunir datos, analizarlos e informar sobre ellos.

Impacto de Pharma 4.0 para el desarrollo del método y funciones de las pruebas de QA en la industria

Pongamos algo de perspectiva sobre el impacto desde el punto de vista de un proveedor de la industria farmacéutica y, en particular, de los laboratorios con los que trabaja. Imponer el cumplimiento no significa brindar la calidad que se desea actualmente, y los reguladores esperan que las organizaciones farmacéuticas asuman más responsabilidad y muestren una madurez digital y en la calidad. La adopción de nuevas tecnologías y prácticas tiene el respaldo de la agencia reguladora y constituye un incentivo para lograr un enfoque de calidad más madura.

Hemos analizado la mayoría de los componentes que contribuyen a esta transición, y en esta última sección queremos analizar brevemente el impacto que puede tener esto sobre las demandas analíticas para el desarrollo de los medicamentos y los procesos de producción. Es evidente que el cambio a un proceso de producción integrado requiere un entendimiento mucho más profundo a fin de que los procesos se puedan estabilizar para un grado mucho más alto de automatización. Los métodos necesitan ser optimizados tanto para la información integral sobre los ingredientes de los medicamentos como para la evaluación del desempeño a largo plazo del proceso de producción.

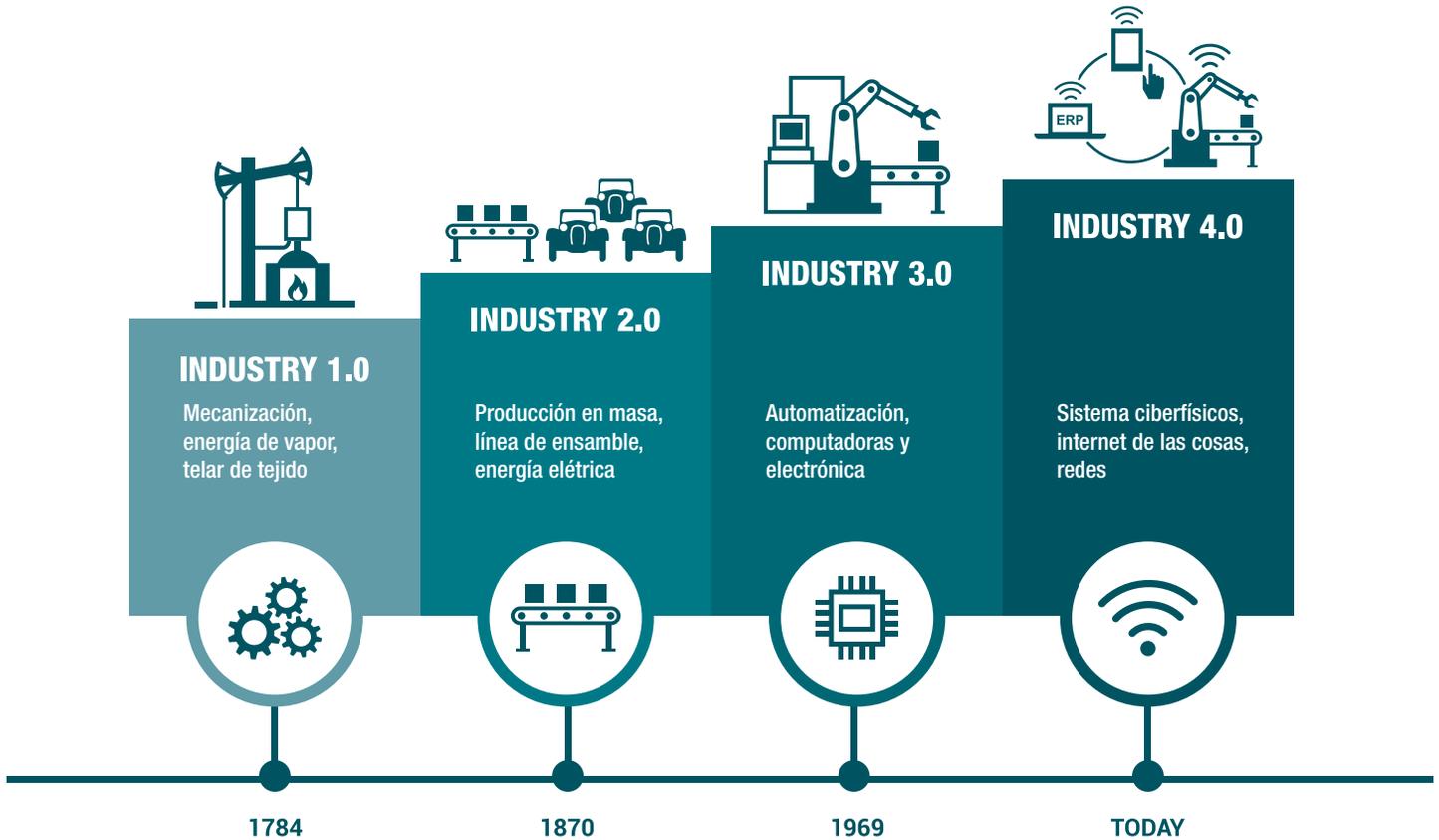


Figura 7. Evolución industrial desde Industry 1.0 a Industry 4.0.

Una contribución importante de los proveedores es la disponibilidad de más técnicas de análisis cualitativos, específicamente MS/MS. Los sistemas de detección de MS/MS se han vuelto estables y lo suficientemente maduros como para avanzar dentro de la cadena de desarrollo, incluso dentro de las operaciones de Control de Calidad. Las técnicas de Alta Resolución y Masa Exacta MS/MS (HRAM) pueden proporcionar una perspectiva mucho más profunda que la que pueden proporcionar los procesos de los ensayos de UV tradicionales. Una gran evidencia de esta función es MAM como un enfoque de MS para llevar a cabo el control de calidad de los medicamentos biológicos. MAM se desarrolló inicialmente para aumentar la eficiencia del control de calidad de los medicamentos biológicos y reemplaza una serie de ensayos QC basados en UV con un solo ensayo MS/MS para identificar y confirmar los atributos críticos de calidad del medicamento biológico. La adopción de MAM se ha acelerado desde la primera presentación hace varios años de la industria ante la FDA de los Estados Unidos de un nuevo medicamento describiendo su uso como un control de calidad.

Además, MAM proporciona una perspectiva mucho más profunda dentro del proceso de creación de medicamentos en comparación con las técnicas convencionales. La tecnología MAM se puede utilizar

para diferentes tipos de proteínas terapéuticas que administran información cuantitativa altamente específica, que es valiosa durante el desarrollo del proceso y esencial para la caracterización molecular. También se han generado datos para soportar su uso para la liberación y la estabilidad en consonancia con los principios de QbD.

El auge de MAM destaca la importancia y el valor de utilizar técnicas de detección avanzadas de MS/MS en el desarrollo de medicamentos biológicos. Mientras que el uso de la tecnología MS/MS para el análisis de los medicamentos “clásicos” basados en químicos aún no ha mostrado beneficios de calidad y eficiencia similares, al menos las técnicas de detección de MS basadas en un cuadrupolo ya han sido trasladadas a un desarrollo en la etapa final y se encuentran al límite de ingresar al QC. En general, se puede esperar que la necesidad de un entendimiento del proceso holístico también impulse un aumento en la adopción de dichas técnicas en las operaciones de rutina—específicamente para el control de calidad de los procesos de producción de medicamentos basados en la elaboración continua.

Conclusión

Los fundamentos y el impulso detrás de todas las guías regulatorias recientes y la dirección futura es afirmar la calidad en la elaboración de medicamentos y proteger al público. Los avances, como la elaboración continua, han estado en la vanguardia y han demostrado que, a través de un enfoque sistemático, es posible obtener productos de alta calidad consistente con una mínima variabilidad. Los conceptos aprendidos ahora se extienden a Pharma 4.0 y enfatizan que, para la transición, es necesario que haya un conocimiento mucho más profundo del producto y una comprensión del proceso junto con el control del proceso de sonido. Esto significa, fundamentalmente, aumentos significativos en la información de varias fuentes conectadas e idealmente automatizadas para caracterizar plenamente los atributos de calidad y cómo se relacionan con la seguridad y la eficacia. Los ensayos analíticos constituyen una de esas fuentes, y los detectores rápidos, ricos en información, como MS, tienen un rol importante junto con el software en desarrollo del CDS.

Referencias

1. DA: US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions and Answers Guidance for Industry, 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers-guidance-industry> (visitado el 27 de septiembre de 2020).
2. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application, 2003. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application> (visitado el 27 de septiembre de 2020).
3. MHRA: Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, 'GCP' Data Integrity Guidance and Definitions, 2018. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity> (visitado el 27 de septiembre de 2020).
4. EMA: European Medicines Agency, Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#section16> (visitado el 27 de septiembre de 2020).
5. US FDA. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the agency's efforts to improve drug quality through vigilant oversight of data integrity and good manufacturing practice. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm628244.htm> (visitado el 12 de agosto de 2020).
6. Official report out FDA task force on Drug Shortages: <https://www.fda.gov/media/131130/download> (visitado el 12 de agosto de 2020).

Fuentes

Increasing the Business Value of Your HR Data: Integrate to Innovate <https://xtalks.com/Continuous-And-Batch-Manufacturing-Pharmaceuticals/Increasing-demand-on>

A View on the Importance of "Multi-Attribute Method" for Measuring Purity of Biopharmaceuticals and Improving Overall Control Strategy <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-017-0168-3> (Use of MAM) (visitado el 12 de agosto de 2020).

Más información en thermofisher.com/chromeleon