ESTABLECIMIENTO DE UN SISTEMA DE DOCUMENTACION PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y DE LABORATORIO EN EL CIGB Y SU CONTROL AUTOMATIZADO

Gudelia Pérez, Criseys Peña, Marisel Quintana, Pilar Rodríguez, Ana Ma. Cinza, Ileana Rosales

Subdirección de Calidad, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Apartado Postal 6162, La Habana 6, C.P. 10600, Cuba

Recibido en noviembre de 1993. Aprobado en diciembre de 1993

Key words: Documentation, system, quality assurance, GMP/GLP

SUMMARY

An effective and integral documentation system, that fulfills the international requirements for biopharmaceuticals, is one of the main elements required by the Good Manufacturing Practice and Good Laboratory Practice, as part of the Quality Assurance system. The main results in the design and establishment of an integral documentation system, that have been achieved in the Center for Genetic Engineering and Biotechnology, are presented, as well as some features of its automated contro.

RESUMEN

Un sistema de documentación efectivo e integral, que cumpla con los requerimientos establecidos a nivel internacional para las producciones biofarmacéuticas, es uno de los principales elementos para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y de Laboratorio, como parte del sistema de Aseguramiento de la Calidad. Se presentan los principales resultados que se han obtenido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, en cuanto al diseño e implantación de un sistema de documentación integral, así como algunos elementos de su control automatizado.

INTRODUCCION

Uno de los aspectos fundamentales para lograr el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y de Laboratorio, como parte del Aseguramiento de la Calidad, es el establecimiento de un Sistema Integral de Documentación. Este trabajo tiene una repercusión económica directa e importante, ya que de no cumplirse los requerimientos establecidos a nivel internacional para la documentación, es prácticamente imposible tener éxito en la esfera comercial y de ventas de nuestros productos, lo cual se hace más crítico en la esfera de productos biotecnológicos, y especialmente los de aplicación a la salud humana y animal. En los momentos actuales, la documentación es considerada un producto más de la compañía o empresa, si no el más importante (1, 2, 3).

Como propósitos y beneficios directos del establecimiento del Sistema Integral de Documentación se pueden mencionar, entre otros: definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de producción y control; asegurar que todo el personal sepa qué hacer y cuando hacerlo; disminuir el riesgo de errores inherentes a la comunicación verbal; garantizar que exista toda la información necesaria para decidir la aprobación de un lote de producto para la venta; permitir la investigación y rastreo de productos defectuosos o que hayan sido objeto de quejas y reclamaciones (1, 4).

La implantación de este sistema en nuestro Centro ha implicado la investigación y la introducción de innovaciones en cuanto al diseño de la documentación ya que esto es propio de cada Compañía o Empresa. Esto conlleva también el diseño de un sistema de codificación adecuado a los propósitos y tipos de documentos, ya sean regulatorios o de registro (5), además de la creación de un sistema automatizado para el control de estos, incluyendo su actualización, manejo, vigencia, distribución y destrucción, entre otros aspectos (6).

Este trabajo ha sido también de utilidad para otras instituciones y centros científicos, que han compartido la experiencia acumulada en nuestro Centro, a través de entrenamientos o consultas, y les ha servido como punto de partida para este trabajo, o en otros casos de confrontación de experiencias o mejoramiento de su propio sistema.

Copyright © 1994, Sociedad Iberolatinoamericana de Biotecnología Aplicada a la Salud
La Habana, Cuba

MATERIALES Y METODOS

Las acciones que se han llevado a cabo para lograr la implementación del Sistema Integral de Documentación y su control automatizado son las siguientes:

1- Identificación de la necesidad del documento.

2- Diseño del formato y contenido de cada documento.

3- Selección del sistema de codificación más apropiado de acuerdo al tipo de documento.

4- Elaboración del documento.

5- Revisión del documento.

6- Oficialización.

7- Distribución del documento., incluyendo la emisión de copias legalizadas.

8- Actualización periódica de su nivel de vigencia. Aquí se incluye la destrucción de los no vigentes y la emisión de nuevas ediciones del documento.

9- Control de los cambios.

10- Conservación.

11- Automatización de la actualización y recuperación de la información, mediante la presentación de un menú principal con diferentes opciones. Para ello se empleó la programación estructurada, sobre una plataforma programática estándar, y el uso de un Sistema Gestor de Bases de Datos Relacionales (SGBDR), en este caso el FoxPro.

12- El sistema automatizado está desarrollado para trabajar en ordenadores personales, compatibles IBM - AT/ i286,i386,i486 - sobre el Sistema Operativo MS-DOS versión 3.3 o superior y una configuración mínima de 640 kb de memoria RAM.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los documentos son de dos tipos fundamentalmente: regulatorios y de registro de información (7). A continuación relacionamos los documentos específicos dentro de cada tipo que se han establecido en nuestro Centro:

1- REGULATORIOS:

- Documentación legal
- Manual de Calidad
- Manual de Bioseguridad
- Responsabilidades
- Procedimientos generales
- Procedimientos patrones de operación (PPO)
- Especificaciones de calidad
- Expediente Maestro de lotes
- Ordenes de producción y empaque

2- REGISTRO:

- Laboratorios
- Resultados analíticos
- Producción
- Registros de auditorías - Estudios de estabilidad y de validación
- Registros de los mantenimientos y otras acciones al equipamiento, sistemas, áreas
- Entrenamiento del personal, chequeos médicos y firmas autorizadas para todo lo que lo requiera
- Quejas, devoluciones y reclamaciones. No conformidades.
- Registro de uso de áreas y equipos

Entre los documentos que se han diseñado y establecido, están:

Procedimientos Patrones de Operación: Son los documentos que describen o rigen como se deben realizar todas las operaciones, en forma detallada (8), y abarcan actividades tan disímiles como los pasos de todos los procesos de producción (y actividades relacionadas) de las proteínas y medicamentos que se obtienen en el Centro, técnicas analíticas de control de calidad, acciones al equipamiento y su uso, limpieza, aspectos relativos al personal, control ambiental y microbiológico, aspectos organizativos, manejo de la documentación y muestreo, entre otros.

Hasta el momento se han oficializado 420 PPO y están en proceso alrededor de 400 más.

Modelos para recoger información: Se han establecido diversos tipos de modelos con diferentes propósitos como: resultados de técnicas analíticas, especificaciones de calidad de diferentes elementos, certificados de análisis y de calidad, información de auditorías e inspecciones, además de otros usos más específicos. En estos momentos, se han establecido más de 110 modelos diferentes en la Subdirección de Calidad, además de los que se han puesto en vigor en las diferentes producciones, donde se incluyen los Registros Maestros de los lotes de Producción (5, 9).

Especificaciones de calidad: Se estableció el Sistema de Números de Parte, que consiste en asignarle un código específico a cada elemento relacionado con los procesos de producción u otras actividades, ya sea de forma directa o indirecta, y que conlleva la confección de un modelo donde se recoge la información concerniente a las especificaciones de calidad que debe reunir dicho elemento, que es aprobado por la Subdirección de Calidad (3, 10). Este sistema abarca las materias primas y reactivos, componentes, cepas de microorganismos y líneas celulares, plásmidos y clones de producción, productos intermedios y finales, soluciones y material de empaque. Actualmente en el Centro se encuentran en diferentes fases de su elaboración y aprobación un total de 814 Números de Parte.

Estos tres tipos de documentos, según nuestra experiencia, son los documentos básicos en nuestro

trabajo y han sido los elementos clave sobre los cuales se ha ido conformando el sistema documental de forma piramidal, donde la cúspide de la pirámide es el Manual de Calidad (figura 1).

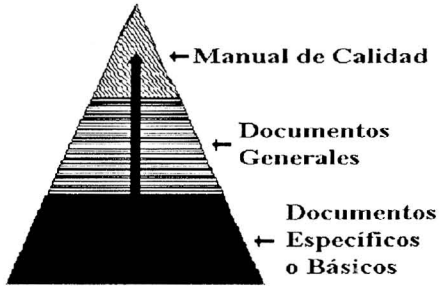

Fig. 1 Estructura piramidal del Sistema de Documentación.

Entre las características o aspectos a destacar de nuestro sistema, están

Control: Todas estas acciones conllevan la necesidad de implementar su control estricto, ya que el sistema de documentación debe cumplir los requisitos de concordancia con las Buenas Prácticas de Fabricación, sencillez, seguridad, eficiencia y efectividad (2,7). Este control se ha logrado a través de un sistema automatizado diseñado específicamente para estos objetivos.

Automatización: El Sistema para el control de la Documentación está destinado para el almacenamiento en diferentes bases de datos de la información relacionada con los PPO, Números de Parte y Modelos de Registro de nuestro Centro, pudiéndose con ligeras modificaciones hacer extensivo a otros documentos, como control de certificados, de documentos generales, entre otros.

Este sistema tiene como objetivo la actualización y la recuperación de la información, para ello manipula toda una serie de bases de datos relacionadas , teniendo en cuenta el control de cambios, ya que cuando se elimina información vigente, ésta pasa a una base de datos de no vigentes, como conservación de la historia de ese documento. Se puede acceder de forma fácil y rápida a diferentes datos relativos al sistema documental, y es posible la visualización e impresión de las diferentes salidas del sistema, mediante la selección de la opción deseada en un menú principal.

El sistema fue diseñado para máquinas IBM compatibles para el usuario promedio, tratando de lograr un máximo en sus prestaciones sin que para ello sea necesario el uso de configuraciones complejas, para ello brinda un entorno e interfaz hombre-máquina muy amigable, mediante el uso de *Pop-Up menus*.

Toda esta información es de carácter restringido por lo que se da la opción de asignarle clave de seguridad al sistema así como su modificación por el personal autorizado en un momento determinado.

Se ha logrado un nivel amplio de aplicabilidad a los distintos tipos de documentos de cada una de las acciones mencionados een el epígrafe precedente, así como del sistema de control automatizado. También se ha tenido en cuenta la interrelación de unos documentos con otros, como partes integrantes del sistema.

Generalización: En el diseño de cada documento se ha buscado la aplicación más diversa posible del mismo con un mínimo de modificaciones; ello ha sido de gran utilidad teniendo en cuenta la gran cantidad de producciones e investigaciones diferentes que se realizan en nuestro Centro, cada una de ellas con sus propias peculiaridades.

Vitalidad: En nuestro sistema integral todos los documentos responden a una necesidad, o sea, cumplen una función específica de importancia para la garantía de la calidad de nuestros productos y acciones en general. De una u otra forma, cada uno de los documentos está activo, aún cuando el lote de producto al que corresponde ya se haya consumido, o haya transcurrido su período de vigencia, o cuando el propio documento haya sufrido cambios, pues se cuenta de esta forma con una base para enfrentar cualquier tipo de acción legal y se va acumulando una experiencia técnica que constantemente se está enriqueciendo, y a su vez es fuente de consulta.

Como se puede ver, el volumen de este trabajo es considerable, pero cada uno de los documentos tiene un fin específico, y se establece sobre la base de otros, en una interrelación. Son piezas de un engranaje que es requerido para sustentar el Sistema de Aseguramiento de la Calidad, y dentro del mismo, el trabajo de los auditores e inspectores (11).

Este trabajo requiere de una gran dedicación y tiempo, se necesita una secuencia lógica de trabajo, y su instrumentación en toda la Institución implica

que todo el personal involucrado de una u otra forma con los documentos llegue al profundo convencimiento de su necesidad y seguimiento, para que pueda funcionar realmente como un sistema (1). En nuestra experiencia durante la implantación de este sistema documental, que ya tiene más de 3 años de desarrollo, hemos comprobado que un factor fundamental es la motivación del personal en este sentido. Para ello, hemos instrumentado cursos periódicos de Buenas Prácticas de Fabricación y de Laboratorio, charlas y conferencias sobre el Sistema de Aseguramiento de la Calidad.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El establecimiento de un sistema de Aseguramiento de la Calidad implica en primer lugar la creación de un Sistema Integral de Documentación que sirva de base para todo el trabajo que esto conlleva. El diseño y las particularidades dependen de cada Centro pero los elementos básicos del sistema documental tienen un carácter general.

Dada la gran complejidad del Sistema Integral de Documentación, hemos comprobado en la práctica la conveniencia de confeccionar en primer lugar los documentos básicos, y en la medida que la organización de estos documentos se va haciendo cada vez más sólida, aparecen nuevos documentos que son más generales y se van interrelacionando entre sí, hasta llegar al documento que cierra la pirámide, que es el **Manual de Calidad.**

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a la Ing. Lidia Gómez Napier (I.N.I.N.) por su colaboración en la organización y estructuración de la versión preliminar del **Manual de Calidad,** así como su asesoría en general.

REFERENCIAS

1- Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products (WHO GMP Guide), 1991.

2- Vasilevsky, M. y C.W. Cherry (1990). Documentation Requirements in the Biotechnology Industry. BioPharm **3(9)**:32-35.

3- DeSain, C. (1991). Documentation Basics: Part Numbers. BioPharm **4(6)**:28-35.

4- Norma Cubana NC 26-211:92: Buenas Prácticas de Producción Farmaceútica. CEN-MINSAP.

5- DeSain, C. (1991). Documentation Basics: Lot Numbers. BioPharm **4(8)**:26-31.

6- Tetzlaff, R. F. (1992). GMP Documentation Requirements for Automated Systems: Part I. Pharmaceutical Technology **16(3)**:112-124.

7- Tetzlaff, R.F. (1992). GMP Documentation Requirements for Automated Systems: Part II. Pharmaceutical Technology International (September): 30-38.

8- DeSain, C. (1991). Documentation Basics: Standard Operating Procedures and Data Collection Forms. BioPharm **4(9)**:22-29.

9- DeSain, C. (1991). Documentation Basics: Master Production Batch Records. BioPharm **4(10)**:20-24.

10- DeSain, C. (1991). Documentation Basics: Part Number Specifications. BioPharm **4(7)**:24-27.

11- Lee, J.Y. (1993). Documentation Requirements for Preapproval Inspections. Pharmaceutical Technology **17(3)**:154-163.