

Integridade de dados no contexto do monitoramento climático automatizado na indústria farmacêutica.

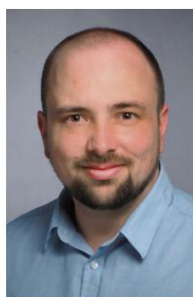
Requisitos legais e técnicos e respectivas abordagens de solução



Resumo

As condições climáticas e ambientais são um fator crucial nos processos de produção e logística farmacêutica. A medição, a visualização e o armazenamento dos valores devem ser absolutamente confiáveis. A integridade desses dados é alcançada de forma mais eficaz e simples por meio do processamento automatizado e contínuo de dados de medição digital.

Autores



Nicolai Denzel B. Eng.

Nicolai Denzel, formado em Engenharia Automotiva pela Universidade de Esslingen em 2019, com ênfase em transmissões e sistemas regulatórios, trabalha desde o final de 2019 como Gerente de Aplicações no departamento de Vendas da Alemanha da Testo SE & Co. KGaA, empresa internacional especializada em tecnologia de medição, responsável por sistemas de monitoramento de dados.



Stefan Prothmann

Diplomado em Administração de Empresas (BA)

Stefan Prothmann Dipl. Wirt.-Ing. (BA) concluiu seus estudos em Indústria Engenharia no Estado Cooperativo Universidade de Stuttgart em 2006, e desde então o final de 2019 foi responsável na Testo SE & Co. KGaA como Conta Gerente do sistema de monitoramento de dados da Saveris Pharma. Sua ênfase está no setor farmacêutico e

Aplicações regulamentadas pelas Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Se um notebook recém-adquirido não inicializar quando ligado mesmo que tenha sido operado corretamente, então Trata-se de um caso claro que justifica uma reclamação imediata. óbvio. No caso de um medicamento, se as condições climáticas internas... Se as instruções durante a produção não forem seguidas corretamente, o O paciente não consegue identificar nem sequer suspeitar dessa falha quando tomando o produto. No entanto, o efeito terapêutico pode ser limitado, eliminado ou até mesmo revertido para um efeito prejudicial. O exemplo demonstra de forma drástica e tangível que a aderência às condições ambientais climáticas no O processo de produção de um medicamento não é essencial apenas para a avaliação da qualidade do produto, mas em casos extremos pode até mesmo decidir sobre a vida e a morte dos consumidores.

Um caso prático: devido a monitoramento incorreto ou interrompido. das condições ambientais, o conteúdo da geladeira- Os medidores instalados em um depósito tornaram-se inutilizáveis. Em consequência desse acidente, o estudo que está sendo realizado nessa área teve que ser realizada uma segunda vez. Devido ao defeito- qualidade dos produtos, os dados registrados no armazenamento de as amostras de retenção para monitoramento da estabilidade a longo prazo eram inúteis, e a aprovação do medicamento foi repentinamente concedida. por um fio da navalha.

Deste ponto de vista, um monitoramento ininterrupto do O clima ambiental baseado em vários parâmetros é um elemento importante da cadeia de processos farmacêuticos – do laboratório de pesquisa e desenvolvimento para o toda a cadeia de produção, desde o início até o ponto de venda.

A temperatura e a umidade relativa são os fatores mais importantes. parâmetros que precisam ser monitorados e mantidos estáveis durante toda a cadeia de processos, especialmente as proteínas. contido em muitas preparações reage sensivelmente ao tempe- flutuações de precipitação e, no caso mais desfavorável, pode tornar-se ineficaz. No entanto, a embalagem de um medicamento, Por exemplo, em forma de frascos ou recipientes de vidro, também pode ser danificado pela não observância de valores ambientais exatos (fissuras capilares) e perdem sua função protetora, assim tornando o medicamento também inutilizável.

Especialmente na produção em salas limpas, outros parâmetros podem Em algumas circunstâncias também pode ser relevante e deve ser monitorados em determinadas etapas do processo. Exemplos disso são: pressão diferencial, velocidade do fluxo de ar, bem como a quantidade- quantidade de poeira e outras partículas contaminantes no ar ambiente. O monitoramento ambiental de um produto A estrutura da cadeia de processos é ilustrada na Figura 1.

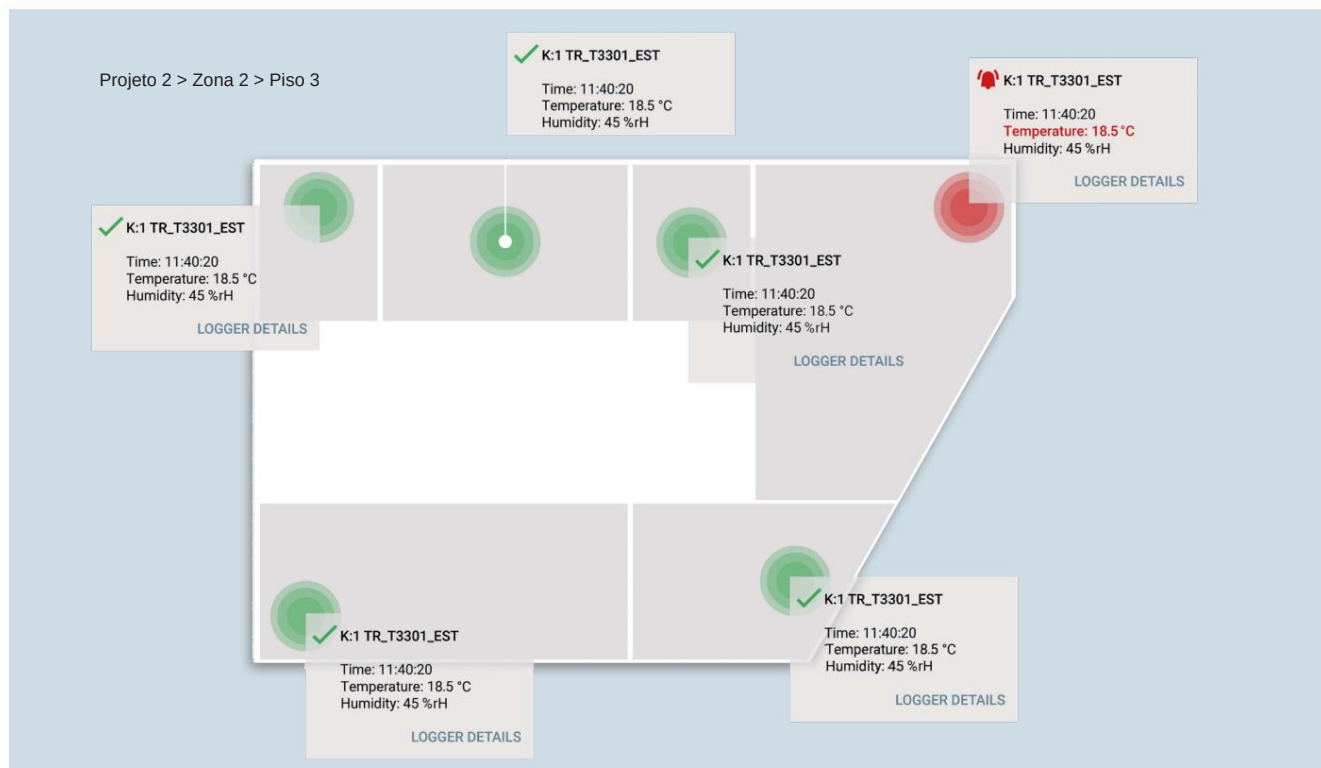


Figura 1: Elementos de monitoramento ambiental contínuo na cadeia de processos farmacêuticos

Posteriormente, os documentos em papel digitalizados devem ser a exceção, não a regra

O trabalho definido acima está claramente delineado; no entanto, seu A implementação organizacional e técnica é qualquer coisa mas simples. Os procedimentos de medição produzem dados que precisam ser registradas, transferidas, interpretadas e documentadas. cada uma dessas etapas parciais tem suas próprias fontes de erro, especialmente quando há descontinuidade na mídia e interação humana. Por exemplo, quando os valores de medição são lidas em voz alta pelos funcionários e depois anotadas no papel, uma É preciso sempre levar em conta erros de leitura e conclusões falsas. assinaturas esquecidas ou mesmo entradas falsas intencionais.

Mas mesmo que as etapas individuais sejam amplamente digitalizadas, isso não significa que o caminho a partir do registro metrológico dos parâmetros ambientais até os níveis exigidos para auditoria A documentação desses dados é fácil. Afinal, em muitos casos A digitalização não ocorre "inicialmente", mas sim por meio de desvio de papel. Em primeiro lugar, os valores de medição são registrado da maneira tradicional em papel (de acordo com o lema "nunca mude um sistema que funciona"), e somente depois disso Eles foram digitalizados e arquivados.

O problema com essa abordagem não é tanto a subse- digitalização frequente em comparação com o uso anterior de papel, particularmente- principalmente tendo em mente o número cada vez maior de instrumentos em empresas nos últimos anos que precisam de ser monitorado. Com cada instrumento adicionado, o probabilidade de erro neste tipo de processo em papel inevitavelmente aumenta, não importa o quão bem o sistema funcione. na superfície.

É também importante observar que o Mundo

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda trabalhar com métodos modernos. tecnologia para garantir a integridade dos dados, a fim de minimizar riscos. Os requisitos listados em [1] para uma boa documentação A prática no setor farmacêutico abrange o uso de papel. bem como documentação digital. No entanto, dificilmente pode haver Não haja dúvidas de que os requisitos podem ser implementados. Mais rápido e de forma mais confiável graças à tecnologia digital moderna. A afirmação, naturalmente, pressupõe que a correspondente As ferramentas digitais são operadas corretamente pelos funcionários.

Automação completa necessária

A gravação digital, o processamento posterior e a análise de Os dados monitorados são apenas uma boa base para a integridade dos dados. mas não é garantia por si só. Há casos em que os testes são repetidas até que o resultado desejado seja alcançado, ou os dados e os horários são "adaptados", ou apenas os dados processados são armazenados. e os dados brutos correspondentes foram apagados. Muito frequentemente, a administração de direitos no sistema eletrônico não é devidamente organizado, por exemplo, quando vários usuários acessam o sistema que utiliza os mesmos dados de login, ou o princípio de A parcimônia na alocação de direitos é violada, por exemplo. quando os administradores têm uma chave mestra digital que eles não precisam chegar a esse ponto para cumprir suas responsabilidades- laços (exemplo em [2], também fontes da literatura).

É irrelevante se os dados de medição para o ambiente-

O monitoramento ambiental é registrado em relatórios em papel ou em formato digital. Para garantir a integridade dos dados, é crucial que as especificações sejam seguidas. As normas das respectivas organizações de monitoramento nos EUA e na Europa são cumpridas (FDA 21 CFR Parte 11, Anexo 11 da UE - Sistemas Computadorizados, Volume 4, Boas Práticas de Fabricação, etc.). Registro de dados digitalizados e processamento posterior. e a análise do monitoramento ambiental é, no entanto, também é recomendável porque só assim é possível um modo totalmente automático. formação possível. Esta última forma, portanto, a estrutura ideal- Trabalhar para cumprir os requisitos dos órgãos de aprovação. De forma abrangente e confiável. Em um sistema totalmente automatizado, Todos os requisitos foram importados e testados. Recursos humanos adicionais. A intervenção não é necessária. Por outro lado, as tentativas As fraudes são consideravelmente dificultadas e, em regra, Deixam vestígios que podem ser avaliados forensicamente.

Deficiências na integridade dos dados na prática

Em contraste com sistemas apenas parcialmente automatizados, no caso de sistemas totalmente automatizados para monitoramento ambiental, todos os requisitos regulamentares podem ser totalmente integrados em o sistema. Em monitoramento ambiental totalmente automatizado, não apenas o processo de leitura é automatizado, por exemplo, em décimos de um grau, que de qualquer forma já não pode ser obtido com a olho nu, mas também toda a cadeia que compreende os dados. Registro, transporte de dados, análise de dados e documentação. Isso possibilita garantir que o meio ambiente Os dados são registrados e documentados corretamente, o que significa que Nem negligência nem dolo falsificaram os dados sobre

seu trajeto do ponto de medição até o arquivo, e que durante o trajeto eles não foram visualizados por pessoas não autorizadas pessoas ou cargos.

A integridade dos dados do processo, incluindo, em particular, os dados de medição do monitoramento ambiental (Fig. 2), portanto, constitui um importante atributo de qualidade em O contexto das Boas Práticas de Fabricação (BPF) exige-mentos, ou os requisitos das autoridades de controle no setor farmacêutico, como a empresa federal alemã Instituto de Medicamentos e Dispositivos Médicos (BfArM), o Euro-Agência de Medicamentos do Japão (EMA) ou a Agência Americana de Alimentos e Medicamentos (AFDA) Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), cuja conformidade deve ser monitorado por auditorias regulares. Entre 2013 e 2015, violações ações de gravidade variável estavam cada vez mais no foco de essas autoridades: Entre outras coisas, irregularidades em termos da integridade dos dados, algumas delas graves, foram criticadas em diversas cartas de advertência da FDA, mas também na Europa, Os relatórios de inspeção correspondentes pintaram um quadro semelhante [2].

Algumas das deficiências criticadas já foram indicadas acima.

Aqui estão elas novamente, brevemente mencionadas ou explicadas com mais detalhes:

- Os dados brutos registrados durante as medições são apagados.
ou armazenadas apenas de forma alterada ou selecionada, por exemplo, por meio de relatórios.
Somente resultados positivos.
- Resultados obtidos somente após medidas corretivas
são datadas antecipadamente para criar a impressão de que são as
dados originais.
- Os dados originais são limpos de irregularidades e transformados em
Conformidade – ou, falando francamente: forjada.
- Declarações sobre o tipo e a forma de teste (caminho de teste)
estão completamente ausentes da documentação, ou o
O teste de alteração não está documentado.
- A documentação está incompleta, pois há atividades importantes.
não estão incluídos. Se a suposição for que nem todos
Foram relatadas atividades relacionadas aos dados, então o
Os dados são inúteis como base de confiança. Porque então
É como dar um tiro no escuro: talvez nada tenha mudado.
nas atividades não relatadas, mas talvez em todo tipo de atividade
As coisas mudaram.

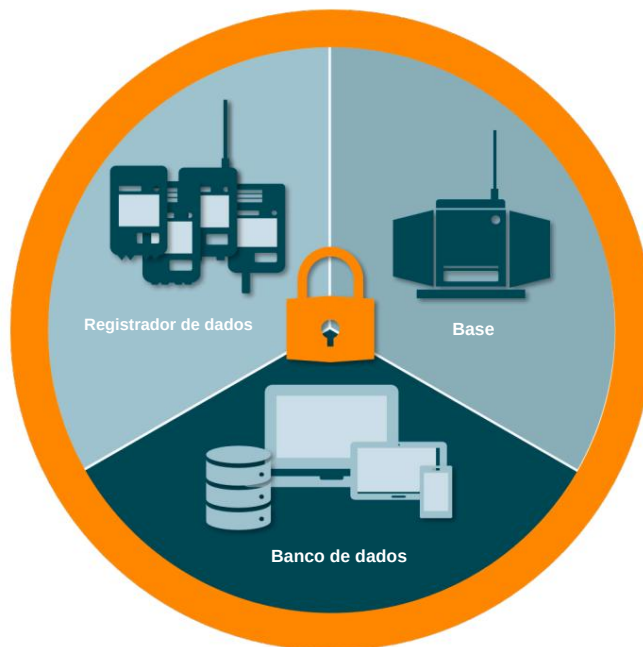


Figura 2: Representação visual dos dados de medição do monitoramento ambiental na indústria farmacêutica.

O último dos pontos mencionados acima deixa especialmente claro que a "integridade dos dados" depende fundamentalmente de uma boa documentação. prática mental. "Aquilo que não está nos documentos é "Não no mundo" é um princípio fundamental do direito romano. Em outras palavras: Para cumprir as normas, A forma escrita é exigida como respectiva prova [3]. Em O Código de Regulamentações Federais (CFR) mencionado acima, mais precisamente as Partes 201/211 e a Parte 11 do Título 21 do CFR da FDA, que é considerada especialmente rigorosa no que diz respeito à integridade dos dados, aplica este "imperativo de escrita" às seguintes áreas:

- Relatórios de lançamento e teste
- Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)
- Planos e documentos de construção que definem certos requisitos
- Vários tipos de gravação, por exemplo, produção e revisão relatórios
- Documentação submetida à FDA para aprovação ou em conexão com uma auditoria

O princípio ALCOA oferece uma boa orientação.

Para garantir o maior grau possível de dados integridade, de modo que todas as especificações do regulamento mundial- autoridades de certificação e de auditoria, bem como os requisitos das várias "GxPs", ou seja, Boas Práticas de produção, A documentação, a logística, etc., podem ser resolvidas, o que é ótimo. a ideia é estar orientado pelo chamado princípio ALCOA, tal como é. listado em [1]. As definições de ALCOA não são uniformes em diversas publicações, em [1] elas são "escritas detalhadamente" da seguinte forma:

- Atribuível – quem realiza uma atividade e quando?
- Legível – trata-se de um arquivo ou todas as anotações manuscritas são legíveis?
- Contemporâneo – a documentação ocorreu em Qual o horário da atividade?
- Original – formulário impresso, preenchido e assinado à mão, ou uma cópia autenticada (aplica-se correspondentemente ao processo digital)
- Preciso – sem correções, ou sem correções que sejam para sua participação não é atribuível (ver Atribuível)

Com um sistema de monitoramento digital automatizado, o Os pontos mencionados acima podem ser implementados com consideração- com muito menos esforço e de forma muito mais confiável e precisa do que com base no papel. Essa percepção se aplica, sobretudo, ao Em caso de auditoria por autoridades ou clientes. Nesse caso, Muitas empresas precisam reunir e imprimir documentos de forma trabalhosa. elaborar relatórios e fazer solicitações de dados que consomem muito tempo. de outros sites da empresa, para poder apresentar o auditores com os respectivos dados em formato auditável.

Em contraste, a gravação, transferência e documentação eletrônicas dados do local de medição para o banco de dados – se por rádio ou cabo – evita todos os erros que podem ocorrer em a leitura manual e a interpretação dos dados. Manipu- A interferência relativa não é impossível, mesmo com completa digitalização, no entanto, medidas técnicas de segurança podem tornar extremamente difícil e, em casos de suspeita, rastrear- capaz. Os dados brutos, por exemplo, podem ser tecnicamente bem ajustado e protegido contra danos acidentais ou intencionais Alterar o acesso da equipe. Os relatórios são criados diretamente. a partir desses dados brutos e enviados diretamente. Os dados brutos eles próprios estão armazenados em segurança.

Graças a uma gestão de direitos sofisticada, os direitos de acesso são alocados individualmente, garantindo que certos sistemas O conteúdo só pode ser visualizado por pessoas autorizadas e com treinamento específico. pessoas. Além disso, toda atividade – login e logout, definição de valores limite, confirmação de alarmes etc. – que ocorrem dentro do sistema, podem ser atribuídos para uma determinada pessoa.

Em resumo, pode-se dizer que: Mais adequado para garantir a segurança dos dados A integridade é uma análise baseada em risco de todo o fluxo de dados, desde a origem até a solução. da origem ao armazenamento no banco de dados e, além disso, até o relatório final.



Figura 3: A função de alarme em etapas, em caso de violação de um valor limite (caixa à direita na imagem), é a maior vantagem do monitoramento ambiental totalmente automatizado.

Atividades acionadas automaticamente no caso de emergência

Um sistema totalmente automático para monitoramento ambiental oferece não apenas muito mais confiável, como também mais fácil de usar. registro, transferência e documentação/arquivamento de dados de medição em comparação com a documentação, mas também complementa o monitoramento ambiental pelo auto- acionamento automático de uma notificação de alarme para os responsáveis para o sistema em caso de violação de valor limite. Sistemas tais como este possuem diferentes níveis de alarme, que variam de reação às violações de valores limite em intervalos de tempo fixos até para uma notificação de alarme com intervalos de tempo definidos para todo o destinatário. grupos. A notificação pode ser realizada por meio de áudio e sinais visuais, mas também por SMS ou e-mail, dependendo da configuração do sistema (Fig. 3).

A preocupação, por vezes expressa na literatura, é a seguinte: Os dados coletados digitalmente podem não ser mais legíveis posteriormente. ponto no tempo, porque o ambiente técnico (de programação) O mento mudou. Além do fato de que a retenção Os prazos variam dependendo da exigência regulamentar. recomendável ao selecionar um sistema de monitoramento automático Considerar quais pré-requisitos do sistema são necessários (por exemplo, se o software correspondente está instalado no computador), se há atualizações regulares, se o futuro

Os sistemas são compatíveis com versões anteriores e quanto tempo dura o sistema atual será reparado pelo fabricante. Informações- A decisão sobre isso deve resultar da análise geral baseada em risco. análise mencionada no final da seção anterior. Isso pode determinar por quanto tempo os valores individuais do ambiente- O monitoramento mental deve ser mantido, e por quanto tempo possivelmente? Apenas as violações dos valores limite ou flutuações maiores.

Além disso, é insuficiente para as gravações/ Os relatórios só podem ser lidos com o software do fabricante. Criação automática de relatórios em formato PDF ou É aconselhável algo semelhante. A integridade dos dados é, sobretudo, garantida. também por meio de uma validação geral de sistema computacional, na qual o O ambiente do sistema como um todo é avaliado, ou seja, o hardware. bem como salas, também sistemas adjacentes e, claro, o pessoal envolvido. Como resultado disso, todo o complexo deve ser validado, porque no caso de uma auditoria, é É exatamente esse complexo que está sendo avaliado.

Integridade de dados "por concepção"

Com o sistema descrito aqui tipologicamente, que é orientado para os padrões de gestão da qualidade do indústria farmacêutica e que armazena todos os dados para o a longo prazo, em conformidade com a segurança digital do cliente. Os requisitos são atendidos em termos de documentação e armazenamento. obrigação sem ter que armazenar colunas de pastas cheias de papéis em salas de arquivo empoeiradas, que também é preciso Proteção contra fogo, água e infestação de pragas em um ambiente sofisticado. de maneira rápida e demorada.

Aliás, com um sistema desse tipo, os dados de clima ambiente também podem ser coletados. ser registrado em vários locais de forma inviolável e multiplique de forma redundante e em total conformidade com as regras (com todos os parâmetros críticos de GxP) e armazenada centralmente em uma plataforma.

Faz sentido testar esse sistema antecipadamente para verificar sua eficácia. verificar a conformidade com as diretrizes relevantes (FDA CFR Parte 11, Anexo 11 das Diretrizes EUGMP, etc.) e, em seguida, validá-la. Apesar de sua orientação para a gestão da qualidade padrões da indústria farmacêutica, o sistema deve ser adaptável às necessidades do cliente tanto quanto possível. Por exemplo, um cliente geralmente deve ser capaz decidir por si mesmo se quer armazenar os dados localmente em seu próprio servidor ou em um servidor de dados hospedado. centro ou em um serviço de nuvem com certificação GMP.

Um sistema de monitoramento ambiental totalmente automatizado deve ser projetado levando em consideração a integridade dos dados. Claro, isso também Inclui a integridade da interface como parte da integridade dos dados. Dados não deve ser perdida só porque o destinatário não está pronto para receber, ou seja, deve sempre ser verificado primeiro se o A estação receptora está pronta. Em caso de alimentação externa. Em caso de falha, as baterias garantem a disponibilidade do sistema automático. Monitoramento ambiental. A condição dessas baterias. deve ser monitorado permanentemente e o usuário deve ser informado em tempo hábil sobre a queda na capacidade das baterias para que ele Ou ela pode tomar medidas corretivas.

Além disso, um rádio autossuficiente e particularmente robusto. A rede deve garantir a integridade dos dados mesmo em ambientes de edifícios desfavoráveis à radiação. E se uma medida- A sonda remota na fonte de dados não consegue mais executar sua função. Deve ser possível substituir o sensor defeituoso por um peça de reposição funcional em poucos segundos e sem inter- operação de interrupção. Isso também é uma contribuição para o grande e um amplo campo de atuação na área de "integridade de dados".

Tornar a falsificação impossível

Na produção farmacêutica, tudo gira em torno da precisão. mundo dos menores. Não é sem razão que o A unidade farmacêutica de peso "grão" é usada em preparações elaboradas. A linguagem hoje em dia é sinônimo de algo muito pequeno. Na produção farmacêutica, até o menor detalhe importa. quando se trata de dados. Se os dados - como se costuma dizer hoje em dia - são O novo dinheiro, então, esforçar-se pela integridade dos dados é simplesmente Prevenção de falsificações.

Literatura

[1] Comitê de especialistas da OMS sobre especificações para preparações farmacêuticas (Quinquésimo relatório);

Série de relatórios técnicos da OMS; n.º 996, Anexo 5.

[2] Dr. Michael Pfeiffer, Integridade de dados. Em: Pharm. Ind. 79, Nr. 5, 736–741 (2017).

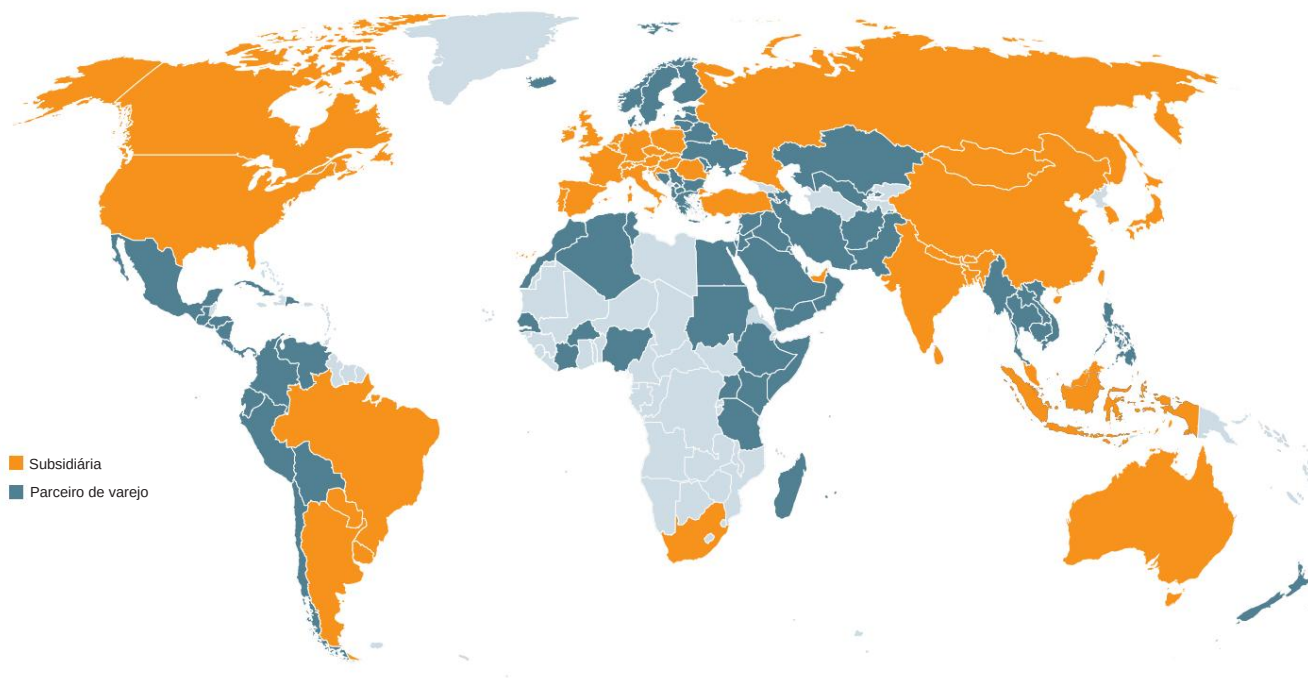
[3] Zachary Brennan, OMS elabora diretrizes sobre integridade de dados para produtos farmacêuticos, publicado na internet em 19.11.2019,

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/11/who-drafts-guide-line-on-data-integrity-for-pharmac>

(Última verificação em 05/05/2021).

O artigo original foi publicado em alemão na revista TechnoPharm 11, nº 4, 208-215 (2021). © ECV y Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Alemanha)

Alta tecnologia do sul da Alemanha.



Há mais de 60 anos, a Testo é reconhecida por criar soluções de medição inovadoras, fabricadas na Alemanha. Como líder mundial em tecnologia de medição portátil e estacionária, auxiliamos nossos clientes a economizar tempo e recursos, a proteger o meio ambiente e a saúde humana e a aumentar a qualidade de produtos e serviços.

Mais de 3000 funcionários trabalham em pesquisa, desenvolvimento, produção e marketing para a empresa de alta tecnologia em 34 subsidiárias em todo o mundo. Testo impressiona mais de 1 milhão de clientes em todo o mundo com alto-

Instrumentos de medição de precisão e soluções inovadoras para a gestão de dados de medição do futuro.

Um crescimento médio anual superior a 10% desde o

A empresa foi fundada em 1957 e seu faturamento atual é de apenas

A falta de 300 milhões de euros demonstra de forma impressionante que

O sul da Alemanha e os sistemas de alta tecnologia combinam

perfeitamente. Os investimentos acima da média no futuro de

A empresa também faz parte da receita de sucesso da Testo.

A Testo investe cerca de um décimo do seu faturamento anual em pesquisa e desenvolvimento.