

# **LA DOCUMENTACIÓ A LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA**

## **DISCURS**

**llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent**

**Il·lustre Sra. Dra. Maria Rosa Buhigas Cardó**

**Celebrat el dia 3 d'octubre de 2016**

**Presentació a càrrec de l'Acadèmic Numerari**

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Ramón Canela**

Barcelona

2016

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor:*

**Excel·lentíssim Senyor President,  
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Senyores i senyors,**

D'acord amb els nostres estatuts em correspon fer la presentació de la Dra. Maria Rosa Buhigas que avui, després de llegir el seu discurs, serà nomenada acadèmica corresponent de la nostra institució. Em sento honorat i al mateix temps molt agraït i dono les gràcies a la Junta de Govern per haver-me assignat aquesta tasca però també les hi dono a la nova acadèmica per haver assolit els mèrits suficients que li han permès estar avui aquí i a mi tenir la satisfacció de presentar-la.

L'objectiu d'aquesta presentació és descriure amb poques paraules, per imperatius del rellotge, la trajectòria acadèmica, professional i també – perquè no – personal de la nova acadèmica a fi de ressaltar-ne els mèrits que van portar als signants de la proposta a presentar-la i posteriorment a la Assemblea General a acceptar-la.

Començaré dient que és una persona a la que conec molt bé ja que la vida ens ha portat per camins paral·lels que al final van confluïr quan l'epidèmia de les fusions de les indústries farmacèutiques va afectar a l'empresa on treballava ella i en la què treballava jo. A partir d'aquell moment vam passar moltes hores junts i vàrem compartir molts problemes i tanmateix moltes satisfaccions.

En relació a la seva formació acadèmica diré que va obtenir la llicenciatura de Farmàcia, amb grau, l'any 1969. Va ser Ajudant en la Càtedra de Farmàcia Galènica durant 4 anys i posteriorment es va anar especialitzant en el camp del control de qualitat dels medicaments. Va obtenir els títols de Farmacèutica Especialista en Farmàcia Industrial i Galènica, el de Farmacèutica Especialista en Anàlisi i Control de Medicaments i

Drogues i el Diploma d'Estudis Avançats (DEA) de Suficiència investigadora de la Universitat de Barcelona. Anys més tard, concretament l'any 2012, obtingué el títol de Doctora amb una tesi relacionada amb la qualitat i la legislació a la indústria farmacèutica, temes que com després veurem estan molt relacionats amb el seu *curriculum*.

A més d'aquesta formació universitària ha completat els seus coneixements amb nombrosos cursos, tots ells relacionats amb temes de qualitat i garantia de qualitat a la indústria farmacèutica.

A nivell professional, després d'un petit període de contacte amb la farmàcia assistencial, he de destacar la seva trajectòria a la indústria farmacèutica. Cap d'Anàlisi i Control de Qualitat de LABORATORIS ROBERT, S.A. durant divuit anys, Cap de l'Oficina Tècnica de Garantia de Qualitat i Adjunta al Director de Garantia de Qualitat de FERRER INTERNACIONAL, S.A. durant sis anys i Directora Tècnica Farmacèutica de FERRER FARMA, S.A. (Grup Ferrer), durant divuit anys. Tots aquests càrrecs que ha anat ocupant li han donat una sòlida formació en l'anàlisi i fabricació de medicaments, en la implantació de sistemes de garantia de qualitat i d'una manera molt especial, com veurem després quan llegeixi el seu discurs, en temes de documentació, dels quals n'és una gran experta.

Una altra vessant de la seva trajectòria la constitueixen les seves tasques docents. A més de la participació en nombrosos cursos, cursets, taules rodones, jornades i simposis organitzats principalment per l'Associació Espanyola de Farmacèutics d'Indústria, la Universitat de Barcelona o la Generalitat de Catalunya, vull destacar la seva participació com a professora en el Màster en Indústria Farmacèutica y Parafarmacia del Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica (CESIF) durant més de vint anys i en els cursos que s'imparteixen a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona per obtenir el títol d'Especialista en Farmàcia Industrial i Galènica des de l'any 2003 fins enguany.

La seva experiència i coneixements li han permès publicar diversos articles en revistes especialitzades, col·laborar en la publicació de varies monografies i en la d'un llibre.

De la Dra. Buhigas en voldria destacar dues virtuts. La seva laboriositat i la seva tenacitat. De les dues en tenim un exemple en el fet que fos capaç, treballant i sent mare de família, de preparar i llegir la seva tesi doctoral

l'any 2012, molts anys després d'haver acabat els seus estudis de Farmàcia. De la seva laboriositat en dona fe, per exemple, la seva col·laboració actual amb el Museu Cusí de la Farmàcia, una vegada ja jubilada, on juntament amb el Dr. Martí Pujol i la Sra. Francesca Niubó, duen a terme una tasca encomiable de manteniment i d'investigació històrica.

No voldria acabar sense donar una breu pinzellada a la seva vida més personal i familiar que també ha estat fructífera des del punt de vista farmacèutic. Està casada i té dos fills: el noi és enginyer però la noia és farmacèutica i, de moment, segueix els passos de la seva mare.

Vist el currículum i coneixent la seva desinteressada tasca en el Museu Cusí de la Farmàcia crec poder assegurar que la incorporació de la Dra. Buhigas com a membre de la nostra estimada institució serà molt valuosa. Demano, per tant, a l'Excel·lentíssim Sr. President que una vegada hagi llegit el seu discurs, com és preceptiu, li imposi la medalla i li entregui el diploma que la acreditaran com acadèmica corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Moltes gràcies.

Ramon Canela i Arqués



**LA DOCUMENTACIÓ A LA  
INDÚSTRIA FARMACÈUTICA**





**Excel·lentíssim Senyor President,  
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,  
Estimats familiars i amics,  
Senyores i senyors,**

Les meves primeres paraules són per agrair als membres d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que m'hagin escollit Acadèmica Corresponent, i molt especialment als acadèmics que m'han proposat: els Excel·lentíssims Dr. Ramon Canela Arquès, Dr. Martí Pujol Forn i Dr. Ramon Salazar Macián.

Aquesta elecció és per a mi un gran honor i espero complir dignament les responsabilitats que comporta aquest nomenament, com també les tasques que l'Acadèmia em vulgui confiar.

La meua carrera professional s'ha desenvolupat sempre en l'àmbit de la indústria farmacèutica i és per aquest motiu que també vull veure en la meua elecció un reconeixement a la tasca dels farmacèutics d'indústria per posar a l'abast dels pacients els medicaments amb la màxima qualitat i seguretat, de vegades en un context difícil que requereix molts esforços.

Són moltes les persones a qui he d'agrair el fet de haver arribat fins aquí:

Primerament, als meus mestres i professors de l'escola pels coneixements i els valors que em van saber transmetre; també als professors de la Facultat, ja que gràcies a tots ells vaig poder assolir la preparació necessària per entrar en la vida professional, i especialment als directores de la meua tesi doctoral, l'Excel·lentíssima Professora Dra. Elvira Bel i l'Excel·lentíssim Professor Dr. Josep M. Suñé.

En segon lloc, a tots els que al llarg de la meva vida he tingut al meu costat i als quals dec tantes i tantes coses, i sobretot:

Als successius directors i responsables que he tingut als Laboratoris Robert, S. A. i Ferrer Internacional, S. A. per tot el que m'han ensenyat. Vull fer menció especial del Dr. Ramon Canela pels més de 25 anys de treball al seu costat al Departament de Qualitat, on va saber inculcar-nos sempre a tots la responsabilitat de fer la feina ben feta, i per voler fer la meva presentació en aquest acte. També a les companyes i companys del laboratori, gràcies a ells, treballar ha estat més fàcil i agradable.

Als meus companys de l'Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI) per les hores de discussions i treballs, amb els quals he après molt. Especialment, dono les gràcies al grup dels que ens autoanomenem històrics, per la seva valuosa amistat.

A totes les amigues i amics que he trobat al llarg de la meva vida i amb els quals he pogut comptar sempre.

A la meva família, als meus pares, ja traspassats, pel seu amor i dedicació i perquè en temps difícils van prioritzar l'educació dels seus fills i em van ajudar i animar en tot moment. Al meu germà, cunyats i cunyades, nebots i nebodes, per haver-me fet costat sempre; ells han estat per a mi un entorn inestimable que m'ha permès assumir tots els reptes que s'han anat presentant.

Finalment i molt remarcablement, vull donar les gràcies al meu espòs Jordi per tots els anys d'estimació, companyia i comprensió, i als meus fills, Núria (també farmacèutica) i Jordi, perquè ells, juntament amb les seves parelles, són la meva esperança d'un futur millor.

Així mateix, vull transmetre el meu agraïment sincer als que heu vingut aquí per a acompanyar-me en aquest acte.

Moltes gràcies a tots.

A continuació procedeixo a llegir el discurs d'ingrés. El tema que he escollit és una revisió de l'ús de la documentació a la Indústria Farmacèutica.

# LA DOCUMENTACIÓ A LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA

## 1. Introducció

Com he dit fa un moment, el tema que he escollit per aquest discurs té relació amb el món de la fabricació industrial de medicaments. No podia ser d'altra manera, perquè en aquest camp és on he desenvolupat tota la meva tasca professional durant molts anys, i aquest fet m'ha permès viure molts canvis de gran transcendència.

En general, en relació a la preparació de medicaments, des de molt antic podem trobar diversos tipus de documents, llibres, farmacopees, formularis, etc., en què es descriuen molts medicaments i moltes indicacions sobre la manera de fabricar-los i analitzar-los. Però el que jo tractaré en aquest discurs és una mica diferent, ja que vull centrar-me en l'entorn documental que regula el treball i el dia a dia de la indústria farmacèutica.

A Espanya, la primera regulació sobre l'elaboració de medicaments a escala industrial data de l'any 1919, amb el Real Decreto de 6 de març segons el qual els productes que els farmacèutics elaboraven a les seves oficines de farmàcia o als petits laboratoris adjunts havien de ser presentats a l'Administració i obtenir l'autorització corresponent. Els que no seguissin aquest tràmit tindrien la consideració de productes clandestins. Aquest decret va ser modificat per un altre de 1924, i per aquest motiu en algunes referències s'atribueix la creació del registre farmacèutic al 1924, encara que la data real és el 1919 i els primers documents d'autorització de medicaments a Espanya daten de l'any 1920.

A dia d'avui, aquesta situació encara és vàlida; un producte amb activitat terapèutica, o bé obté l'autorització com a medicament, o és un producte clandestí. Per tant, en el moment en què un medicament és autoritzat com

a tal, se li apliquen totes les regulacions establertes i les que es puguin establir més endavant.

Pel que fa als medicaments fabricats industrialment, cal considerar, des del punt de vista de l'autorització, dos tipus fonamentals de documentació: la que configura i dóna suport a l'autorització de les instal·lacions de fabricació, que constitueix la memòria tècnica (en anglès *Site Master File*), i la documentació que compon l'expedient de registre de cadascun dels medicaments i sobre la que es fonamenta l'autorització. Tots dos tipus de documentació són, de fet, el nucli d'un pacte amb l'administració sanitària. Les instal·lacions i els serveis necessaris per a la fabricació queden autoritzats tal com estan descrits en la memòria tècnica, i un medicament determinat s'autoritza tal com està descrit a l'expedient de registre. El fet d'introduir-hi algun canvi, tant si és en les instal·lacions de fabricació com en la composició, el mètode de fabricació, les indicacions, la informació i fins i tot en l'envàs, pot invalidar l'autorització del producte si no s'ha sol·licitat i obtingut prèviament el permís de la modificació per part de la autoritat sanitària.

Però la fabricació industrial de medicaments comporta la necessitat d'un altre tipus de documentació, que és la que regula i recull el treball diari de la indústria i que aplega totes les dades associades a la fabricació d'un lot concret, en un dia determinat i en unes condicions de treball prefixades.

Tot i semblar molt senzill, la manipulació i el tractament de la documentació a la indústria farmacèutica té una gran complexitat, no tant pel que fa a l'elaboració en si com per la gran quantitat de normatives que incideixen i regulen la fabricació de medicaments, que han de quedar degudament recollides i respectades en tota la documentació.

Així doncs, amb aquest discurs, pretenc fer un breu repàs a la problemàtica del sistema documental de la fabricació de medicaments.

Consideraré el sistema documental que regula o descriu l'esmentada fabricació i les instal·lacions on s'efectua des dels aspectes que incideixen en la qualitat, deixant de banda, per tant, els aspectes comercials, comptables etc., dels quals no tinc prou coneixements econòmics i financers.

Començaré amb un breu repàs a la història de la documentació en la indústria farmacèutica. A continuació tractaré l'evolució de les exigències relatives a la documentació segons les Normes de Correcta Fa-

bricació, i acabaré amb l'elaboració i gestió de la documentació per mitjans electrònics.

## **2. Breu història de la documentació en la indústria farmacèutica**

La primera qüestió que cal plantejar és en quin moment comença la fabricació industrial de medicaments a Espanya. Probablement es va produir gradualment cap a la segona meitat del segle XIX, quan el farmacèutic, a la seva oficina de farmàcia, elaborava un medicament que tenia èxit, es trobava en la necessitat de fabricar-lo en quantitats més grans, per a la qual cosa havia d'adquirir nou utilitatge que li facilités la feina: alambins, destil·ladors, etc. També havia d'aplicar noves tècniques i afegir substàncies coadjuvants que permetessin la conservació del medicament, i preveure espais addicionals. Generalment, en aquells moments, els farmacèutics trobaven les fórmules en farmacopees o formularis de diferents països i les maneres de fabricar els medicaments les llegien en diversos autors, tot i que després cadascú aplicava la seva experiència per aconseguir que els seus productes fossin millors que els de la competència.

En alguna documentació que hem pogut estudiar i que es troba al Museu Cusi d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia, es pot constatar aquest fet: en una llibreta-formulari manuscrita que comprèn els anys que van del 1902 al 1947,<sup>(1)</sup> el farmacèutic, després d'escriure la fórmula de cada medicament, descriu de manera detallada quin llibre o quin autor ha consultat, i també el *modus operandi* de la fabricació i fins i tot advertències perquè el producte no es malmeti. Per exemple, l'any 1920 descriu la preparació del salicilarsinat de mercuri, que serà la base d'una pomada, explicant que la fa seguint la química de Berthelot i Jungfleish, i a continuació descriu detalladament el procediment de fabricació.

D'aquests laboratoris incipients, se n'ha conservat molt poca documentació que permeti estudiar com es fabricaven els medicaments. Probablement perquè en les successives operacions de neteja que van fer els laboratoris en engrandir-se, canviar de propietaris o de lloc, va anar desapareixent.

Tal com ja he esmentat, el registre farmacèutic es va iniciar l'any 1919.<sup>(2)</sup> En aquell moment, la documentació que els laboratoris havien de preparar per presentar a l'autoritat sanitària era tan minsa que no contenia ni tan sols la fórmula completa, i en conseqüència, l'obligació de presentar un

medicament al registre, tot i ser molt important pel fet d'instaurar el registre farmacèutic a Espanya, no va deixar de forma oficial constància documentada de la seva qualitat. Aquesta situació, des del punt de vista de l'Administració, es va perllongar durant bastants anys, i no és fins aproximadament la meitat del segle XX que es poden trobar les primeres referències a l'exigència oficial d'una documentació tècnica.

El fet que es demanés molt poca documentació no vol dir que la indústria no anés avançant en aquest camp. Al començament del segle XX, era una pràctica habitual que els mètodes de fabricació els registressin els mateixos farmacèutics preparadors en llibretes o fitxes, molt sovint manuscrites. Cada laboratori anava construint els seus propis mètodes de fabricació, que eren d'ús intern, elaborats segons l'experiència dels seus tècnics i constituïen un dels secrets més ben guardats dels laboratoris, fins i tot entre els seus mateixos treballadors.

Després de la publicació de l'esmentat decret de 1919, durant bastants anys la regulació referent al registre i a les especialitats farmacèutiques no va experimentar gaires canvis substancials, encara que a escala mundial van ser uns anys plens de descobriments de noves entitats de gran importància des del punt de vista terapèutic. La qualitat dels medicaments fabricats en principi la comprovaven diversos organismes, o almenys es va intentar. Per exemple, l'any 1931 l'Institut Técnico de Farmacobiología<sup>(3)</sup> era l'encarregat d'analitzar els medicaments, però al mateix temps aquest organisme admetia que les anàlisis es farien sempre que es disposés d'un mètode adequat per a fer-les.

En aquest punt, no podem passar per alt que la situació política, la Guerra Civil i la Postguerra, agreujada pel bloqueig internacional, van representar un retard considerable, la qual cosa pot explicar en part la poca legislació i les baixes exigències quant a la qualitat dels medicaments a Espanya.

L'any 1940<sup>(4)</sup> es va començar a exigir l'autorització de la Dirección General de Sanidad per instal·lar noves indústries de productes químics (incloent els laboratoris farmacèutics), però sense cap requeriment de documentació que avalés o descrivís les instal·lacions.

L'any 1942 es creà el Centro Nacional de Farmacobiología,<sup>(5)</sup> una de les funcions del qual era l'anàlisi dels medicaments. L'administració de l'Estat, a través d'aquest centre, era l'encarregada de jutjar la qualitat

d'una especialitat farmacèutica. No s'exigia que el titular demostrés, per exemple mitjançant una documentació tècnica inclosa en l'expedient de registre o els resultats d'uns anàlisis, la qualitat del medicament, sinó que la mateixa autoritat sanitària s'encarregava de comprovar-la.

Finalment, l'any 1944 es va publicar la Ley de Bases de Sanidad,<sup>(6)</sup> la qual, tal com el seu nom indica, era de caràcter molt ampli i requeria un desenvolupament posterior que encara va trigar bastants anys a fer-se. L'única qüestió a tenir en compte des del punt de vista documental és que anunciava la publicació d'una nova edició de la farmacopea espanyola.

Deu anys després, el 1954, la Orden Ministerial de 31 de maig,<sup>(7)</sup> a més d'indicar la necessitat de nous controls i estudis, establia l'obligació que abans d'autoritzar-se un nou medicament l'autoritat sanitària fes una visita d'inspecció al laboratori fabricant. Amb això es reconeixia oficialment una relació entre la qualitat del medicament i la qualitat de les instal·lacions on es fabricava, però sense cap exigència documental per avalar aquella visita que es fonamentava només en els coneixements i el bon criteri de l'inspector.

L'any 1955, mitjançant les disposicions d'una nova Orden Ministerial,<sup>(8)</sup> els laboratoris van adquirir l'obligació de disposar d'un llibre oficial, en el qual s'havien de registrar totes les especialitats amb la fórmula completa. De fet, aquest llibre és el primer document oficial en què apareix, ja que fins aleshores el document d'autorització no la incloïa.

Com veiem, doncs, des de la publicació de la Llei de Bases fins a la dècada dels cinquanta, en revisar tota la normativa, únicament s'ha trobat algun intent d'organització sense cap exigència documentada sobre la qualitat dels medicaments. Els requisits per registrar un medicament eren molt escassos, la normativa no havia canviat en molts anys i els requeriments documentals no estaven a l'alçada dels avenços científics.

Com a exemple il·lustratiu, l'expedient de registre d'un fàrmac d'acció antitiroidea presentat l'any 1957 i autoritzat el dia 20 de març de 1958,<sup>(9)</sup> en l'apartat corresponent a l'activitat terapèutica, resumia tant sols en deu línies la referència a uns assaigs realitzats per uns autors dels quals només donava els noms sense data ni procedència, i cito textualment, "*con resultados uniformemente favorables y sin ninguna reacción tóxica*".

En aquest període, precisament, es va registrar i autoritzar en molts països, entre ells Espanya, la Talidomida, que va estar al mercat entre 1958 i 1962, i que va constituir un dels episodis més tristos i lamentables de la indústria farmacèutica i de les autoritats sanitàries d'un gran nombre de països. És prou coneguda la gravetat i les conseqüències de la tragèdia, en la qual van confluïr de forma negativa diversos factors. Entre d'altres, es van minimitzar o desoir els indicis d'efectes adversos que es van entreveure durant el desenvolupament del medicament per part de la companyia descobridora. Però aquest fet malaurat va representar, per altra banda, un punt d'inflexió en les exigències per posar un medicament al mercat. Uns mesos després de detectar-se els efectes adversos, el congrés dels Estats Units, un país que no va arribar a comercialitzar aquest fàrmac, va aprovar reformes que van incloure l'establiment de límits estrictes per verificar i distribuir els fàrmacs, i per primera vegada es va reconèixer que l'efectivitat havia de ser requerida i establerta abans de la comercialització. També van influir sobre les noves exigències de qualitat diversos incidents de fabricació que s'havien detectat amb anterioritat, com les intoxicacions i morts infantils per ingerir xarops de sulfanilamida preparats amb dietilenglicol, altament tòxic, o el defecte d'inactivació del virus en les vacunes de la poliomièlitis que es va produir l'any 1955. La investigació i desenvolupament dels fàrmacs passava a ser un tema de salut prioritari a tots els països desenvolupats, on la qualitat, seguretat i efectivitat va quedar regulada per la legislació.

Espanya no en va ser una excepció. Era evident que la legislació feia temps que estava obsoleta i que era urgent revisar-la en profunditat, i finalment, l'any 1963, es va publicar la primera regulació important amb el Decreto 2464/1963 de 10 d'agost,<sup>(10)</sup> *“por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas”*, i l'Orden ministerial de 12 de agost,<sup>(11)</sup> que aportava els aclariments necessaris.

El capítol II estava dedicat als laboratoris farmacèutics, i el seu contingut era de gran interès, ja que per primera vegada s'establien els requisits que havia de complir una instal·lació de fabricació de medicaments per poder ser inscrita al Registre de Laboratoris Farmacèutics i, en conseqüència, elaborar especialitats farmacèutiques.

El capítol III entrava de ple en el Registre, reafirmant, una vegada més, que un producte no era una especialitat farmacèutica si no estava inscrit a la Dirección General de Sanidad. Aquest capítol començava detallant



el procediment i la documentació necessària per sol·licitar el registre d'una especialitat, i instaurava l'obligació de declarar quantitativament la fórmula completa tant en principis actius com en excipients, i també requeria una memòria analítica i farmacològica detallada i les dades clíniques de què es disposés. En cas que es realitzessin experiències clíniques, calia sol·licitar prèviament l'autorització a la Dirección General de Sanidad.

D'acord amb aquest decret, es podria concloure que un expedient de registre ja tenia un contingut tècnic important. Realment no era així, el procediment i els documents a presentar estaven organitzats, però les dades i la forma de presentar-les depenia exclusivament de la voluntat dels laboratoris i encara no existia cap normativa ni document que oficialment servís de guia o mètode de treball.

Dos anys després, el Decreto 2828/1965 de 14 de agosto,<sup>(12)</sup> entre altres disposicions, va introduir un canvi molt important en el control de les especialitats farmacèutiques traslladant de forma explícita l'aval de la qualitat dels lots fabricats als laboratoris, que en endavant serien els responsables de realitzar les determinacions necessàries abans de posar-los a la venda. A partir d'aquell moment, els laboratoris es van veure abocats a intentar posar tots els mitjans al seu abast per no fracassar en aquesta responsabilitat.

Tot això coexistia amb la publicació a Europa de la Directiva 65/65/CEE del Consell, de 26 de gener de 1965, "*relativa a l'aproximació de las disposicions legals, reglamentàries i administratives, sobre especialitats farmacèutiques*"<sup>(13)</sup>. Encara que aquesta directiva no s'aplicava a Espanya, el cert és que va influir en els legisladors en una època en què Europa representava la modernitat i el progrés.

L'any 1970 es publicà el Decreto 849/1970,<sup>(14)</sup> amb algunes novetats com l'exigència d'aportar assajos clínics per a qualsevol principi actiu nou, incloure dades d'estabilitat a la memòria analítica i també la justificació farmacològica i clínica de l'especialitat.

En unes jornades que es van celebrar entre 1972 i 1973, les Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos,<sup>(15)</sup> una de les conclusions va ser la següent recomanació: "*Es preciso que los Laboratorios Farmacéuticos se adapten cada vez más y paulatinamente a las Normas de la Organización Mundial de la Salud para la*

*fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos*".<sup>(16)</sup> Amb tota seguretat, en aquell moment ningú era plenament conscient de la importància futura de les normes per a la qualitat del medicament, però als ponents se'ls ha de reconèixer el mèrit d'intuir-ho i recomanar-ho.

El mateix any 1973 es publicava el Decreto 1416/1973,<sup>(17)</sup> que introduïa grans canvis en la documentació d'un expedient de registre enumerant els apartats i el contingut de les memòries analítica, farmacològica i terapèutica. Tot i les recomanacions de les jornades que hem citat abans, aquest decret no feia encara cap referència a les normes de correcta fabricació.

L'adaptació dels Laboratoris a aquest nou tipus de registre no va ser fàcil, en absolut. Tot i els aclariments per al compliment publicats per la Subdirecció General de Farmàcia i les explicacions dels membres de l'Administració en diversos fòrums, els expedients elaborats van presentar deficiències durant força temps. Aquestes deficiències s'han d'atribuir, d'una banda, a la poca concreció de la mateixa normativa, que deixava molts punts ambigus que cada laboratori interpretava segons com els entenia o li convenia entendre, i, de l'altra, al fet que la situació del coneixement tècnic i instrumental que hi havia en aquell moment dificultava que alguna de les dades sol·licitades es pogués obtenir i aportar.

Uns quants anys més tard, el 1982, la Circular 15/82<sup>(18)</sup> instaurava un requeriment important des del punt de vista documental, ja que establia que l'inspector, en fer la visita a les instal·lacions d'un laboratori per autoritzar una nova especialitat, havia de comprovar que, a més de disposar dels mitjans adequats per a la seva elaboració i control, també disposava dels **protocols i documentació** per desenvolupar ambdós processos.

Finalment, l'any 1985, mitjançant una Orden Ministerial,<sup>(19)</sup> es va establir per primera vegada l'obligació de complir les **Normes de Correcta Fabricació (NCF)** per als laboratoris fabricants d'especialitats farmacèutiques, i es justificava aquesta implantació en base a la necessitat que els processos de fabricació dels medicaments seguissin unes normes que garantissin la idoneïtat del producte final. Aquestes NCF es fonamentaven en les publicades per l'OMS (Organització Mundial de la Salut) l'any 1967 en la seva primera edició, i en les dues següents, publicades els anys 1969 i 1975, com també en les de la Convenció pel Reconeixement d'Inspeccions sobre productes farmacèutics, revisades el 1983.

Així doncs, per primera vegada a Espanya, es disposava d'un document de normes de compliment obligatori en totes les operacions de fabricació i control, i en conseqüència la documentació s'havia d'ajustar a les disposicions establertes en el capítol corresponent d'aquestes normes. En aquell moment semblava que no existia cap relació entre el compliment de les NCF per part del fabricant i els expedients de registre, encara que més endavant es produí un canvi sobre això.

Al mateix temps, i des d'un altre punt de vista, la documentació es va trobar immersa en la gran evolució que es va produir en la informació i el tractament de dades a escala global, i a una velocitat insospitada.

El 12 d'agost de 1981, la companyia IBM va comercialitzar el seu model 5150, que va revolucionar el mercat dels computadors, que fins llavors eren tan voluminosos que ocupaven habitacions senceres. Aquell model era el primer computador personal, de la grandària d'una màquina d'escriure, i incloïa veritables innovacions, com un disc dur i un teclat, i operava amb el sistema DOS (Sistema operatiu de disc).

Però la gran revolució va ser el desenvolupament i la difusió d'Internet. A l'inici, Internet es basà en una xarxa de caràcter militar creada pel Departament de Defensa dels Estats Units, però tècnicament el naixement d'Internet es produí l'1 de gener de 1983, amb la primera xarxa de llarg abast que va posar en marxa la National Science Foundation (NSF) dels Estats Units. Més endavant, aquesta xarxa s'obrí als interessos comercials i es va començar a generalitzar en els països desenvolupats. L'agost de 1991, el CERN (European Organization for Nuclear Research) publicà el projecte World Wide Web, i dos anys després, el 1993, el Centre Nacional per a Aplicacions de Supercomputació de la Universitat d'Illinois desenvolupà el primer navegador web.

Fa menys de cinquanta anys, la informació estava tant sols a l'abast d'unes persones concretes i interessades a través de mitjans especialitzats que calia consultar, com per exemple les revistes o publicacions tècniques de cada àmbit professional. Avui dia gairebé qualsevol persona pot accedir des del seu ordinador personal a la documentació que li interessi.

Per tant, no tant sols han canviat les comunicacions a escala mundial, sinó també la manera d'accedir, conèixer i tractar la documentació.

Winston Churchill, que també era un gran escriptor, als anys 1930-1940 tenia una biblioteca de 60.000 volums. Era la seva base de dades. Avui dia, qualsevol estudiant té una base de dades així a la seva disposició. També tenia sis documentalistes d'Oxford remenant llibres i documents i buscant material útil pels llibres que escrivia. Eren el seu cercador personal. Actualment, disposem de Google o altres cercadors per buscar qualsevol cosa interessant. Churchill convocava als seus empleats per explicar-los el que volia i es passava el dia dictant a dos o tres mecanògrafs, després revisava i corregia a mà els textos i a partir de la primera versió anava fent versions més acurades. Ara els ordinadors i els processadors de textos que tenim a l'abast ens permeten elaborar la documentació necessària amb gran facilitat, podem corregir, canviar, fer tantes versions com calgui i tenir documents en diferents estats (esborrany, vigent, obsolet etc.).

Ara el problema ja no és disposar de la informació sinó tenir la preparació i els coneixements necessaris per a poder fer-ne un bon ús.

A continuació passaré als següents punts del meu discurs, que em serviran per revisar breument les exigències de documentació segons les Normes de Correcta Fabricació al llarg dels anys i la gestió de la documentació per mitjans electrònics.

### **3. Exigències en la documentació segons les NCF i la legislació**

En aquest punt tractaré de les Normes de Correcta Fabricació, que són les que regulen els processos de fabricació i control dels medicaments, i deixaré de banda, per no estendre'm excessivament, les Bones Pràctiques de Laboratori (BPL), que s'han d'aplicar en totes les fases d'investigació dels medicaments.

Les Normes de Correcta Fabricació, publicades l'any 1985 i que, com hem dit, són les primeres obligatòries a Espanya, dedicaven un punt a les instruccions sobre documentació, i estableixen que calien instruccions escrites per a totes i cadascuna de les fases de fabricació, emmagatzematge i control de qualitat, i que aquestes instruccions havien d'estar disponibles en qualsevol moment i actualitzar-se sempre que fos necessari. Es consideraven documents: la fórmula patró i el mètode patró, en què havien de constar tots els components emprats, juntament amb la descripció del mètode de fabricació i els controls a executar durant el procés

de fabricació; però aquests documents no s'exigien per al material i els processos de condicionament. La documentació invalidada calia que fos retirada, però havia de quedar convenientment arxivada com a referència. Quant a la redacció, la norma especificava que els responsables de redactar i distribuir aquests documents havien de ser tècnics competents i experimentats en fabricació i control de qualitat. Fent referència als documents de fabricació de cadascun dels lots, establien que les guies de fabricació, després d'haver estat complimentades durant el procés de fabricació, s'arxivessin perquè en qualsevol moment poguessin ser revistes i permetessin rastrejar les operacions de fabricació i control dels productes. Aquestes guies de fabricació i les mostres de referència de cada lot calia conservar-les fins un any després de la data de caducitat.

L'any 1990 es va publicar la Ley 25/90, o Ley del Medicamento,<sup>(20)</sup> per tal de posar ordre de nou a la regulació sobre medicaments. Aquesta llei aportava conceptes nous, com per exemple el de garantia, i també establia l'obligació que un expert avalés els estudis, dades i informacions que es presentessin a l'Administració. Començava una preocupació evident per assegurar que totes les dades que afectessin una especialitat fossin fiables. S'obria una tendència que tindria un increment imparable en els anys següents, tant en la forma com en el contingut, fins arribar als requeriments actuals de consistència de les dades (*data integrity*, en anglès) a tots els nivells, i que aniré comentant a la part següent.

Cal tenir en compte que en el moment en què es va publicar aquesta llei, Espanya estava a les portes d'adaptar la normativa de la Comunitat Europea, i per tant els legisladors ja preparaven el marc legal necessari. Espanya es va adherir a la Comunitat Econòmica Europea l'any 1986, però l'obligació d'adequar-se a la normativa comunitària es va fer efectiva el 1992. El Tractat de la Unió Europea (TUE), conegut també com el Tractat de Maastricht, es va signar el 7 de febrer de 1992, i amb ell es va crear la Unió Europea (UE). La Comunitat Econòmica Europea va passar a ser la Comunitat Europea i es van establir molts sistemes de cooperació intergovernamental, i també la lliure circulació dins del territori de la UE.

Per fer efectiva la transposició de les directives comunitàries al sistema legislatiu espanyol va ser necessària la publicació d'alguns decrets, i alhora se'n van haver de derogar d'altres que s'oposaven a aquestes directives. En l'àmbit de l'autorització i fabricació de medicaments, aquest pas es va fer mitjançant el Real Decreto 1564/1992 de 18 de desembre<sup>(21)</sup> i el Real Decreto 767/1993 de 21 de maig<sup>(22)</sup>. L'aplicació d'aquests de-

crets va fer que l'expedient de sol·licitud d'autorització d'un medicament, des de el punt de vista documental, fos molt més clar i organitzat, amb una delimitació ben establerta entre totes les parts i amb l'exigència d'un informe d'expert per a cadascuna.

Pel que fa a les Normes de Correcta Fabricació, es van haver d'adaptar obligatòriament a les de la UE, que en aquell moment tenien vigent la segona edició,<sup>(23)</sup> i així les inspeccions als laboratoris, que ja estaven establertes anteriorment, es van convertir en inspeccions de compliment d'aquestes normes, i a més es disposava d'un document guia per complir-les. Com a resultat, aquestes visites generarien un certificat de compliment que des d'aleshores va estar adaptat a la regulació europea i era vàlid, per tant, per a tota la UE.

El capítol dedicat a la documentació, ja molt més extens, incloïa com a documents a considerar, a més de les especificacions, fórmula patró, mètode patró, també les instruccions de condicionament i els protocols que recollien la història de cada lot i els procediments per descriure la forma de realitzar cadascuna de les operacions. Entre altres disposicions, establia que **les especificacions** on es descriuen detalladament els requisits que han de complir els ingredients i materials utilitzats, com també els productes obtinguts, **haviem de ser considerats els documents bàsics per a l'avaluació de la qualitat**. Com a novetat, també exigia que els documents s'adaptessin als expedients d'autorització, que els signessin persones autoritzades i que es fessin les previsions necessàries per tal que els documents s'actualitzessin sempre que fos necessari i no s'utilitzessin indegudament els substituïts.

Com que ja es començaven a utilitzar els sistemes digitals, les normes concretaven alguns aspectes respecte a la manera de procedir, i així admetien que les dades podien quedar registrades mitjançant procediments electrònics de tractament de dades, o mitjans fotogràfics o d'un altre tipus fiable; però calia conservar procediments detallats referents al sistema utilitzat i comprovar l'exactitud dels registres. En cas que la documentació es processés amb mètodes electrònics de tractament de dades, aquestes només podrien ser introduïdes o modificades a l'ordinador per persones autoritzades i, a més, s'establia que a partir d'aleshores inclogués un registre de canvis i supressions. També feien alguna primera provisió respecte a la seguretat, com per exemple la utilització de contrasenyes per restringir l'accés i/o establint l'obligació de comprovar independentment la introducció de les dades fonamentals. Respecte als

arxius de lots conservats electrònicament, calia protegir-los mitjançant còpies de seguretat en cinta magnètica, microfilm, paper o d'altres mitjans, però considerant especialment important que es pogués accedir fàcilment a les dades durant el període de conservació.

Aquesta edició de les NCF incloïa també un annex sobre els sistemes informatitzats respecte als quals, com a premissa fonamental, establia que **els sistemes informàtics de cap manera podien representar una disminució de la qualitat del producte o en la garantia de qualitat**, i afegia que aquests sistemes s'havien de complementar amb una descripció detallada per escrit que inclogués les mesures de seguretat i prestacions, i també una validació (encara que no deixava clar de quin abast, ja que la situava en funció de l'ús a què es destinés el sistema). En cas necessari, com seria per exemple l'entrada de dades manualment (pes, lot, etc.), el sistema hauria d'incloure una verificació per un altre operador o un mitjà electrònic validat, preveient addicionalment un canvi de claus d'accés i limitant el nombre d'intents.

La tercera edició de les Normes de Correcta Fabricació (1997), en l'apartat de documentació i sistemes informàtics, no introduïa cap canvi en les premisses generals, però sí més exigències en cadascun dels capítols i els annexos, especialment pel que feia als protocols i documents necessaris. Es mantenia un annex dedicat a sistemes informàtics amb el mateix text de l'edició anterior, sense cap canvi. La guia es reedità l'any 2002, afegint-hi, ara sí, més annexos però sense cap modificació sobre documentació.

L'any 2005, la guia de NCF es va reestructurar i s'hi va afegir una segona part dedicada a les substàncies actives utilitzades com a materials de partida.

El desembre del 2010 es va actualitzar<sup>(24)</sup> i s'hi introduí la nova part III, que recollia una col·lecció de documents relacionats amb les Normes, que, sense ser directrius detallades en las Directives 2003/94 /CE i 91/412 /CE, tenien l'objectiu d'aclarir les expectatives de regulació i havien de ser interpretats com una font d'informació. Al capítol dedicat a documentació, des del punt de vista de les provisions generals, no hi havia en principi cap modificació destacable, però el juny del 2011, com a conseqüència de l'entrada en vigor de l'annex referent a sistemes informàtics (Annex 11) es va fer una modificació del capítol dedicat a documentació.

D'aquestes actualitzacions, en podem destacar algunes aportacions interessants, que comento tot seguit, ja que corresponen a la situació vigent.

En primer lloc, situen la **funció i objectiu** de la documentació en l'àmbit de la qualitat, afirmant que una bona documentació constitueix una **part essencial del sistema d'assegurament de la qualitat** i és clau per treballar complint els requisits de les NCF. En conseqüència, l'objectiu principal del sistema documental utilitzat ha de ser establir, controlar, supervisar i registrar totes les activitats que directament o indirectament influeixin en la qualitat dels medicaments. Cada tipus de document i mitjans que s'utilitzin han de quedar totalment definits en el **Sistema de Gestió de Qualitat** i cal implementar els controls necessaris per **garantir la precisió, integritat, disponibilitat i llegibilitat dels documents**.

Tal com ja s'havia establert en edicions anteriors, la documentació pot existir en diferents formats, paper, mitjans electrònics o fotogràfics, però en aquesta edició s'especifica que quan s'utilitzi l'anotació "per escrit" cal interpretar-ho com qualsevol forma llegible pels humans.

En aquesta mateixa edició de la guia es reordenen els diversos tipus de documents que estan sotmesos a les NCF, és a dir que han de ser preparats i utilitzats complint totes les seves provisions i que poden ser objecte d'inspecció per part de les autoritats sanitàries.

S'estableixen tres grups o tipus diferents de documents:

1. El primer són els documents que componen el *Site Master File* o **memòria tècnica** de les instal·lacions, i que, com he dit al principi, donen suport a l'autorització de les instal·lacions industrials del laboratori.
2. El segon grup són els documents tipus **Instruccions** (indicacions o requisits), i comprenen:
  - *Especificacions, fórmules de fabricació, de procés, instruccions de condicionament i embalatge i test, incloent-hi l'equipament i sistemes informàtics, controls en procés i tecnologies d'anàlisi.*
  - *Procediments operatius estàndard (SOP).*
  - *Protocols.*
  - *Acords tècnics* entre donadors i acceptadors de contracte per externalitzar activitats. Aquests últims documents són d'inclusió recent a les NCF.



3. Per últim, els documents tipus **Registre/ Informe**, és a dir:

- *Registres*: són documents que presenten proves de les mesures adoptades per demostrar el compliment d'instruccions, per exemple activitats, esdeveniments, investigacions i, en el cas de la fabricació de lots de productes, els antecedents i les dades de cada lot, incloent-hi la distribució. Els registres també inclouen les **dades en brut** que s'utilitzen per generar altres registres. Per als registres electrònics regulats, els usuaris han de definir quines dades s'utilitzaran com a dades en brut, incloent-hi inexcusablement totes aquelles en les quals es puguin basar les decisions de qualitat.
- *Certificats d'anàlisi*: proporcionen els resultats pel que fa al compliment de les especificacions declarades.
- *Informes*: documenten la realització d'exercicis específics, projectes o investigacions, juntament amb els resultats, conclusions i recomanacions.

Les novetats que aporta aquesta nova actualització de les NCF es completen amb un apartat dedicat a la generació i control de la documentació, en què s'exigeix que totes les mesures de control de documents siguin **iguals per tots els tipus de documents** (originals, còpies o documents oficials) i mitjans emprats (manuals, electrònics o híbrids, és a dir, alguns elements en format electrònic i altres en paper). Així mateix si els sistemes són complexos, han de ser entesos, documentats, validats i s'han de establir controls sobre aquests documents que assegurin la integritat del registre durant tot el període de retenció.

Quant a la preparació i distribució, els documents han de ser dissenyats, preparats, revisats i distribuïts complint, segons correspongui, el que s'estableix en les especificacions, expedients d'autorització etc., i aplicant les bones pràctiques de documentació, com per exemple ser aprovats, signats i datats per persones adequades i autoritzades, tenir continguts sense ambigüitats, ser identificables, tenir establerta la data de vigència, etc.

Així mateix, els registres de dades s'han de fer en el moment en què es pren cada acció i de tal manera que quedi garantida la **traçabilitat** en totes les activitats importants relacionades amb la fabricació de medicaments.

Respecte a la conservació i retenció, la relació de cada registre amb la

corresponent activitat de fabricació ha de quedar clarament especificada i s'ha de detallar on queden arxivats aquests documents. També cal establir controls per garantir la **integritat del registre** durant tot el seu període de conservació i validar-ho en cas necessari.

Les NCF estableixen quin ha de ser el període de conservació segons els tipus de documents de què es tracti. La documentació de la fabricació d'un lot caldrà conservar-la fins un any després de la data de caducitat, però sempre com a mínim cinc anys. En altres tipus de documentació, el període de retenció, dependrà de l'activitat amb què estiguin relacionats. Per exemple, documents importants, incloses les **dades brutes**, d'uns estudis d'estabilitat o de validació que donin suport a l'autorització de comercialització, s'han de conservar fins que siguin substituïts per noves dades o documents, o s'extingeixi l'autorització a què donaven suport (fins que caduqui l'últim lot d'aquest medicament posat al mercat en base a aquests estudis).

En aquest capítol de les NCF ja es fa evident el paper fonamental de la utilització i el funcionament dels sistemes informàtics en l'àmbit documental, però a més cal tenir en compte l'annex 11<sup>(25)</sup> d'aquestes mateixes normes, que tracta dels sistemes informàtics i que també va ser revisat en profunditat al mateix 2011 i és d'aplicació a totes les formes de sistemes informàtics utilitzats com a part d'un entorn regulat per les NCF.

Segons es defineix en aquest annex, un sistema informàtic és un conjunt de components de programari i maquinari (software i hardware) que juntament compleixen certes funcionalitats. En cas que un sistema informatitzat substitueixi una operació manual, això no pot comportar cap disminució de la qualitat del producte, del control del procés o de la garantia de qualitat, ni tampoc cap augment en el risc global. Per tant, cal aplicar la **gestió de riscos** en tot el cicle de vida del sistema informatitzat fent atenció a la seguretat del pacient, la integritat de dades i la qualitat del producte.

En la gestió informàtica de la documentació té una importància cabdal la **qualificació** prèvia de la infraestructura i la **validació** de l'aplicació, com també la qualificació del personal, del qual cal definir el seu nivell d'accés i responsabilitats per dur a terme les tasques assignades.

Una qüestió que pot presentar algun problema des del punt de vista de l'aplicació de les NCF és la contractació de proveïdors de serveis infor-

màtics per realitzar diferents accions com subministrar, instal·lar, configurar, validar, mantenir (per exemple a través d'accés remot), modificar o conservar un sistema informàtic o servei relacionat pel processament de dades. En aquest cas, han d'existir **acords formals** entre el fabricant i el tercer contractat que incloguin clarament la declaració de les responsabilitats del tercer.

Per seleccionar un producte informàtic o un proveïdor de serveis, els factors que cal tenir en compte són la seva competència i fiabilitat. Caldrà doncs fer una **auditoria** basada en l'avaluació de riscos i també revisar regularment la documentació que el proveïdor subministri dels productes estàndard (*off the shelf*) per comprovar que els requisits de l'usuari es continuïn complint. Tota la documentació del sistema de qualitat i de l'auditoria d'aquests proveïdors ha d'estar sempre a disposició dels inspectors.

A continuació, aquest annex descriu alguns requeriments que s'han de tenir en compte durant tot el procés d'implantació d'un sistema informàtic, de manera que des de la fase de projecte el sistema informàtic s'ha de validar. Aquesta validació ha de cobrir els passos rellevants del cicle de vida d'aquest sistema i, entre altres coses, ha d'incloure controls per garantir que, en el moment de transferir les dades a un altre format o sistema, el valor i/o el significat no queden alterats durant el procés de migració. En cas que els sistemes informatitzats intercanviïn dades electrònicament amb uns altres sistemes, s'han d'incloure controls integrats adequats per garantir l'entrada correcta i segura i el processament de dades, per tal de minimitzar els riscos. Les dades crítiques que s'ingressen manualment requereixen una verificació addicional sobre l'exactitud, una comprovació que pot fer un segon operador o per mitjans electrònics validats.

Finalment, un altre punt important a considerar és el de l'emmagatzematge dels documents, ja que les dades han de quedar protegides contra qualsevol dany per mitjans físics o electrònics, però assegurant que se'n mantinguin l'accessibilitat, la llegibilitat i la precisió. També cal revisar l'accés a aquestes dades durant tot el període de conservació establert.

De totes les dades rellevants, se n'han de fer còpies de seguretat. La forma de fer aquestes còpies, la seva integritat, exactitud i la capacitat de restaurar-les també s'han de validar prèviament.

D'acord amb una avaluació de riscos, s'ha de considerar la creació d'un

**registre de canvis** (*audit trail*, en anglès), és a dir un registre de tots els canvis i supressions que siguin rellevants des del punt de vista de les Normes de Correcta Fabricació, especificant, si cal, la raó del canvi. Per altra banda, sempre que sigui necessari fer canvis al sistema (per exemple, d'equips o programes d'ordinador), s'ha d'assegurar i comprovar la capacitat de recuperar les dades emmagatzemades.

Si els documents tenen **signatura electrònica**, la qual ha de tenir el mateix impacte que les firmes manuscrites dins de l'àmbit de la companyia, ha de quedar permanentment unida al document corresponent i incloure la data i hora.

Cal esmentar que, passat un temps de la fabricació d'un lot d'un determinat medicament, l'únic testimoni de com era el lot just quan s'acabava de fabricar són precisament els documents relacionats i generats durant la fabricació, els quals, òbviament, han d'incloure els resultats dels controls intermedis i final. Les mostres conservades a l'arxiu ens diran com és el producte en el moment actual, però no com era quan es va acabar de fabricar. D'aquí la importància d'una bona documentació, que actualment és una base fonamental de les actuacions d'auditoria i inspecció.

Fins aquí he explicat d'una manera resumida els principals requeriments de les Normes de Correcta Fabricació referents a l'apartat de documentació, que, com es pot veure, han sofert successives modificacions per adaptar-se a l'existència creixent de les dades generades i gestionades mitjançant sistemes electrònics o híbrids.

A la part següent tractaré breument dels problemes i/o dificultats que representa per a una indústria farmacèutica el pas total o parcial a una gestió electrònica de la documentació.

#### **4. Elaboració i gestió de la documentació per mitjans electrònics**

Avui dia, els sistemes informàtics estan implicats en més o menys mesura en la gestió dels laboratoris farmacèutics, tant internament com en les gestions i relacions amb les diverses administracions públiques, que també disposen dels seus propis sistemes informàtics, als quals s'han d'adaptar els administrats.

El pas de la gestió de la documentació d'un entorn manual a un sistema

informatitzat ha representat un gran repte en molts aspectes, no tan sols per l'adaptació a nous elements de maquinari o hardware que calia connectar i a sistemes operatius que experimentaven canvis contínuament, sinó també per unes normes de control de la documentació que exigien uns valors de seguretat, disponibilitat i eficàcia que no podien significar cap disminució respecte als sistemes manuals.

Les Normes de Correcta Fabricació, en el nou annex sobre sistemes informàtics, fan evident que la gestió de la documentació passa cada vegada més a utilitzar les eines informàtiques, i per tant en aquest moment coexisteixen els sistemes manuals o en paper, els electrònics i els híbrids, és a dir els electrònics però amb signatura manual.

La gestió de dades mitjançant sistemes informàtics va començar amb sistemes dissenyats per a una funció determinada, per exemple els sistemes LIMS (Laboratory Information Management System),<sup>(26)</sup> que permeten l'adquisició i gestió de tota la informació generada en un laboratori i que, tot que són sistemes informàtics sofisticats, acostumen a ser fàcils d'usar i posar en funcionament.

Poc a poc va sorgir la necessitat d'interconnectar alguns d'aquests sistemes mitjançant interfases, que no sempre són fàcils de fer servir i donen resultats diversos.

La idea d'un sistema global capaç de gestionar totes les necessitats d'una companyia podria presentar-se com una solució, però tampoc està exempta de dificultats. En conseqüència, els proveïdors d'eines de gestió informàtica semblen decantar-se per unes estructures modulars en què el client pot decidir quins són els mòduls que vol adquirir per cobrir les seves necessitats específiques.

Actualment, moltes companyies tendeixen a treballar amb aquests sistemes tipus ERP (Enterprise Resource Planning), que són els que permeten controlar tots els processos a través de mòduls que l'usuari pot integrar en funció del que necessiti. Un exemple pot ser el SAP R/3 (anomenat *All in One*), que és un software ERP creat per la companyia alemanya SAP dividit en diversos mòduls, i aquests a la vegada en submòduls que, junts, permeten el control i el registre complet de les operacions de qual-sevol empresa.

Els sistemes documentals gestionats electrònicament han tingut una evo-

lució molt ràpida, en molt pocs anys hi ha hagut molts canvis i paral·lelament s'ha avançat molt també en la seguretat, amb l'aparició de nous elements com la mateixa signatura electrònica dels documents, la millora de les claus d'accés i el control d'accés per part de les persones autoritzades, etc. Per això, en moltes ocasions una determinada companyia pot decidir no fer una despesa per actualitzar un programari existent, sinó plantejar-se el pas a un nou sistema més modern i eficient.

Per tal d'arribar amb totes garanties a un sistema documental totalment informatitzat, encara queden algunes qüestions pendents des del punt de vista de les NCF. En comentó dues que considero fonamentals: la integritat de les dades i la conservació i arxivament de la documentació.

L'exigència de mantenir la **integritat de les dades** (*data integrity*) ja s'esmenta en edicions anteriors de les Normes de Correcta Fabricació, però adquireix molta importància quan hi intervenen sistemes de gestió en què les dades s'interconnecten d'un sistema a un altre, tant si és informàtic com manual o híbrid, i cal fer les provisions necessàries en tots els fluxos de treball per garantir que una dada no pugui ser alterada o modificada durant tot el seu cicle de vida.

L'extensa guia publicada per l'agència del Regne Unit Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)<sup>(27)</sup> defineix la integritat de dades com “el conjunt de mesures necessàries per assegurar que les dades, independentment del format en què es generin, siguin registrades, processades, conservades i utilitzades per assegurar un registre complet, coherent i precís durant tot el seu cicle de vida.”

Les disposicions de la UE incloses en el Capítol 4 i el Annex 11 de les NCF vigents des del 2011, que ja hem comentat, van en la mateixa línia.

Aquest es un aspecte sobre el qual moltes companyies ja estan treballant intensament. Els anys 2005 i 2006, la FDA (Food and Drug Administration dels Estats Units) en les seves inspeccions, va descobrir uns quants casos de frau. Per exemple, a Able Laboratories van detectar que les còpies en paper presentaven diferències respecte dels registres electrònics corresponents al sistema cromatogràfic. Després de detectar diverses infraccions més, la FDA va establir al 2010 que s'inclogués la inspecció de les dades brutes (*raw data*) i les còpies manuals o electròniques per verificar l'autenticitat de les dades i que siguin completes i exactes.

Segons J. McCulloch,<sup>(28)</sup> per fer entenedora la importància d'una dada, podem assimilar el registre a un contracte que només és vàlid si totes les pàgines del document estan completes i són llegibles, si té les signatures corresponents i els termes i condicions s'han establert correctament, i per tant, en aquest sentit, integritat significa validesa.

Segons McDowall,<sup>(29)</sup> les dades, des del punt de vista de garantir-ne la integritat, han de ser :

- *Exactes*: sense errors i sense modificacions documentals.
- *Atribuïbles*: identificar qui va adquirir les dades o realitzar una acció i quan.
- *Disponibles*: per a la revisió, auditoria o inspecció durant la vida útil del registre.
- *Completes*: totes les dades existents i disponibles.
- *Consistents*: tots els elements del registre, com ara la seqüència d'esdeveniments, amb la data i hora registrats.
- *Contemporànies*: documentades en el moment de l'activitat.
- *Perdurables*: conservades en mitjans d'emmagatzematge validats (paper o electrònic).
- *Llegibles*: les dades han de poder ser llegides i enteses.
- *Fiables*: amb una impressió original fiable o una còpia certificada.
- *Inalterables*: les dades i el registre sense modificacions.

El mateix McDowall,<sup>(30)</sup> entre les causes atribuïbles a una manca de fiabilitat o error en les dades, cita les següents:

- *Errors humans* com entrar una dada equivocadament, per exemple l'error en pitjar una tecla, desconeixement de la normativa a seguir, falta d'entrenament i falsificació o frau intencionat.
- *Selecció d'alguns resultats* a fi d'excloure, per exemple, resultats pobres o defectuosos.
- *Canvis no autoritzats* en una dada o resultat després de la seva adquisició.
- *Errors en la transmissió de les dades* des d'un ordinador a un altre.
- *Errors del software o software malintencionat (malware)*, dels quals l'usuari no és conscient.
- *Mal funcionament del hardware* o maquinari, com ara accidents de disc etc.
- *Canvis en la tecnologia*, en el cas que un element en substitueix un altre que ha quedat obsolet o ja no és compatible i en conseqüència

els registres antics esdevenen il·legibles o inaccessibles.

És necessari, per tant, que el sistema documental, sigui del tipus que sigui, contempli les mesures necessàries per garantir la integritat de les dades durant tot el seu cicle de vida i la validació corresponent que ho asseguri.

**L'arxiu de la documentació** és una altra qüestió que mereix que se li dediqui una mica d'atenció. Així com l'arxiu de la documentació en paper no presenta problemes en excés, llevat de tenir un sistema ben organitzat i un espai físic apropiat, l'arxiu i conservació de la documentació generada per sistemes informàtics està afectada per diverses dificultats que esmentaré breument:

- *L'obsolescència del hardware*. Aquest és un problema que tots anem experimentant a les nostres activitats quotidianes. Ara, per exemple, no és fàcil disposar d'un ordinador que ens permeti llegir la informació emmagatzemada en un disquet de 3,5 polzades i encara menys en un de 5 ¼.
- *La dependència del software*. El programari s'actualitza i va canviant, i per tant si la informació està gravada en un *software* obsolet no hi podrem accedir.
- *El deteriorament del mateix suport informàtic* en el qual estan carregades les dades.

En termes generals, es preveu un termini de llegibilitat de 10-20 anys pel que fa al *hardware* i de 5-10 anys per al *software*.

Molts experts, tant científics com documentalistes i arxivers,<sup>(31)</sup> han estudiat el problema de la conservació i arxiu de la documentació generada informàticament i s'han proposat diverses estratègies per conservar-la, entre elles la preservació de la tecnologia, la conversió, l'emulació i la migració.

- **La preservació** de la tecnologia que va postular David Bearman,<sup>(32)</sup> que proposa el manteniment del programari i el maquinari originals, és pràcticament inviable perquè caldria tenir en funcionament contínuament totes les màquines i els programes de cada sistema informàtic.
- **La conversió** pretén resoldre la dependència del *software* dels arxius digitals mitjançant el pas a diferents formats (a part de la con-



versió a paper o microfilm, que no respon a l'objectiu que estem tractant). Per exemple, Margaret Hedstrom proposa la utilització de formats exportables o llenguatges de marques,<sup>(33)</sup> és a dir, una forma de codificar un document que, juntament amb el text, incorpori etiquetes o marques que continguin informació addicional sobre l'estructura del text o la seva presentació. Entre aquests formats es troben:

- SGML (*Standard Generalized Markup Language*) o Llenguatge Generalitzat Estàndard. Desenvolupat per Goldfarb sobre el GML que era el sistema per a l'organització i etiquetatge de documents de l'Organització ISO (International Organization for Standardization) el 1986.
- HTML (Hyper Text Markup Language) o llenguatge de marques d'hipertext, desenvolupat per Sir Tim Berners-Lee el 1989.
- XML (Extensible Markup Language), que és un llenguatge de marques àmpliament utilitzat, desenvolupat pel World Wide Web Consortium (W3C) en un comitè creat i presidit per Jon Bosak amb l'objectiu principal de simplificar el SGML. L'àmplia adopció de l'XML va ser afavorida perquè cada document XML pot ser escrit de tal manera que també és un document SGML, i per tant els usuaris d'SGML existents i el *software* podien canviar a XML amb força facilitat. No obstant això, XML elimina moltes de les característiques més complexes. Des de gener de 2000, totes les recomanacions del W3C per a HTML s'han basat en XML, utilitzant l'abreviatura XHTML (Extensible Hyper Text Markup Language).

Una altra opció seria la conversió dels objectes informàtics a formats plans, és a dir independents del programari, per exemple l'ASCII (American Standard Code for Information Interchange),<sup>(34)</sup> que és un codi estàndard americà per a l'intercanvi d'informació. L'ASCII és un joc de caràcters que assigna valors numèrics (de 0 a 127,7 bits de longitud) a les lletres, xifres i signes de puntuació.

- **L'emulació**, defensada per Jeff Rothemberg,<sup>(35)</sup> consisteix a recrear la funcionalitat i l'aparença d'un arxiu original mitjançant aplicacions que emulin el funcionament dels programes originals amb què van ser creats quan aquests programes ja estan obsolets. En aquest cas, cal conservar, associada a l'arxiu, la informació neces-

sària per saber desenvolupar l'emulador per llegir-lo. L'emulació permet conservar els arxius digitals en els seus formats originals, però és una estratègia cara perquè cal emmagatzemar gran quantitat d'informació.

- **La migració** consisteix en el pas periòdic d'arxius d'una configuració de *hardware/software* o d'una generació de tecnologia a la següent. Aquest sistema comporta l'actualització, és a dir la recopilació de la informació en un nou suport, i així la migració no tan sols resol l'obsolescència del suport d'emmagatzematge sinó també la de l'entorn *hardware/software* en què la informació va ser creada. L'inconvenient és que és car i també comporta riscos de pèrdua de dades, tant per error de gravació com per incompatibilitats entre formats. Tot i així, és, ara per ara, l'estratègia més utilitzada.

Deixem els sistemes de conservació de la documentació digital i tornem a la gestió. Quan es produeix un canvi en el sistema informàtic de gestió documental, no només per obsolescència sinó també per necessitats o polítiques de companyies, com per exemple en els casos de fusió o absorció d'una empresa per una altra que molt probablement treballa amb sistemes informàtics diferents, llavors cal preveure el traspàs correcte de la documentació al nou sistema; no tan sols els documents sinó també la **metadata**, és a dir, tota la informació associada al document (data, hora, signatura, etc.) i l'**audit trail** o històric de canvis o intervencions en el document, incloses les raons del canvi, sempre que aquesta informació sigui rellevant des del punt de vista de les NCF i sense defugir ni per un moment el compliment de les exigències d'aquestes normes i les GAMP (Good Automated Manufacturing Practice).

Per últim, les NCF estableixen normes estrictes per evitar que es pugui fer servir una documentació obsoleta que podria causar errors i perjudicis, i per tant els laboratoris també preveuen sistemes per eliminar físicament o informàticament, segons el cas, la documentació obsoleta, tant si és perquè ha estat substituïda per una nova versió com perquè el medicament o lot a què feia referència ja ha complert la data de vigència i el període de conservació establert.

Per tant, tot això ens porta, pel que fa a la documentació, a la necessitat de tenir establert, de manera prioritària, un sistema de redacció, actualització, modificació, conservació, arxivament i eliminació.

## Conclusions

Com conclusions de tot el que hem repassat, podem establir:

- La documentació és una part fonamental per no dir imprescindible de l'èxit de la fabricació industrial de qualsevol medicament, ja que una bona documentació constitueix una part essencial del sistema d'assegurament de la qualitat i és clau per treballar complint els requisits de les NCF.
- La documentació també és el subjecte fonamental de les actuacions d'inspecció i d'auditoria com a testimoni de tota la història de la fabricació d'un lot.
- És una obligació legal segons les NCF que quedin garantides la precisió, integritat, disponibilitat i llegibilitat dels documents, i encara hi podríem afegir que els documents han de ser fàcils d'utilitzar.
- Les NCF permeten l'ús de qualsevol tipus de documentació: manual, electrònica o híbrida, però, sigui quin sigui el tipus, les exigències són les mateixes. Això és molt important especialment quan s'utilitzen sistemes electrònics, dels quals caldrà validar el funcionament perquè quedi demostrat el compliment de les NCF.
- Cal fer les provisions necessàries en tots els fluxos de treball per garantir el manteniment de la integritat de les dades, especialment quan hi intervenen sistemes de gestió en el qual les dades s'interconnecten d'un sistema a un altre, tant si és informàtic, com manual o híbrid, i per assegurar, així mateix, que una dada no pugui ser alterada o modificada durant tot el seu cicle de vida.

Amb tot això arribo al final del meu discurs, però abans d'acabar voldria posar en consideració una altra qüestió. Com és obvi, quan es fa el traspàs de la documentació d'un sistema de gestió a un altre, es preveu amb molta cura traspasar correctament i amb seguretat la documentació vigent, i normalment la documentació obsoleta queda emmagatzemada tal com estava en el sistema antic o es destrueix a fi de minimitzar el risc d'utilitzar una documentació incorrecte.

Però, des de un altre punt de vista, així com avui, a través de documents

antics, llibres, etc., podem saber com es fabricaven els medicaments i quins existien fa dos-cents anys, ja no és tan fàcil seguir la historia dels últims cinquanta anys perquè moltes companyies, seguint les seves pròpies normes de destrucció, han eliminat els arxius obsolets, o bé aquests s'han perdut quan els laboratoris han canviat de lloc, de propietaris o han desaparegut. Això, associat a l'obsolescència del maquinari i el programari informàtics, ens pot generar el dubte de si les properes generacions dels segle XXII podran saber què és el que fèiem als nostres laboratoris a principi del segle XXI.

I si, com deia Albert Einstein, l'important és no deixar mai de fer-se preguntes, cal qüestionar-se si no estem esborrant la nostra pròpia història gairebé al mateix temps que l'estem escrivint.

Moltes gràcies.

## Bibliografia

- (1) Formulari Manuscrit de Joaquim Cusí. Museu Cusí de Farmàcia. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.
- (2) Real Decreto de 6 de Marzo de 1919 por el que se aprueba el Reglamento para elaboración y venta de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 13-Marzo-1919).
- (3) Real Decreto nº 450 de 20 de Enero de 1931 por el que se constituye el Instituto Técnico de Farmacobiología bajo la dependencia de la Dirección general de Sanidad. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 21-Enero-1931).
- (4) Decreto de 5 de junio de 1940 sobre elaboración e importación de especialidades farmacéuticas. Presidencia del Gobierno.(B.O.E.,26-junio-1940)
- (5) Decreto de 15 de junio de 1942 por el que se crea el Centro Técnico de Farmacobiología. Presidencia del Gobierno.(B.O.E.3-julio-1942)
- (6) Ley de 25 de noviembre de 1944. Ley de Bases de la Sanidad. (B.O.E.25-noviembre-1944).
- (7) Orden de 31 de mayo de 1954 por la que se dan normas sobre el registro de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 11-Junio-1954).
- (8) Orden de 31 de octubre de 1955 por la que se dan normas para que los Laboratorios de especialidades lleven un Libro Oficial. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 6–Noviembre-1955).
- (9) Documentació consultada arxiu Ferrer Internacional.S.A.
- (10) Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 7-octubre-1963).
- (11) Orden de 12 de agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados aspectos del Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 16-octubre-1963).

- (12) Decreto 2828/1965 de 14 de agosto, por el que se regula el control de especialidades farmacéuticas de actividad especial. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 6-octubre-1965).
- (13) Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas.
- (14) Decreto 849/1970 de 21 de marzo por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 6-abril-1970).
- (15) Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos. Junio 1972-Enero 1973. Artes graficas F.M.S.A.-Alcobendas. (Madrid). Dirección General de Sanidad. Sindicato Nacional de Industrias Químicas.
- (16) Resolution WHA22.50 1969, World Health Assembly.  
WHO <http://www.who.int/en>.
- (17) 1416/1973 de 10 de mayo sobre regulación del Registro Farmacéutico. Ministerio de la Gobernación- (B.O.E. 30-junio-1973).
- (18) Circular nº 15/82 de 12 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos sobre inspecciones por registro y transferencia de especialidades farmacéuticas.
- (19) Orden de 19 de abril de 1985 por la que se establecen las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E.30-abril-1985).
- (20) Ley 25/90 de 20 de diciembre, del Medicamento. (B.O.E. 22 –diciembre -1990).
- (21) Real Decreto 1564/1992 de 18 de diciembre por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 2-febrero-1993).
- (22) Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo por el que se regula la evaluación, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Ministerio de Sanidad y Consumo.

(B.O.E 2-julio-1993).

- (23) Normas de Correcta Fabricación de medicamentos Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid 1992.
- (24) [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).
- (25) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11\\_01-2011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf).
- (26) Gerst A. Gibbon Laboratory A brief history of LIMS Automation & Information Management, May 1996 [https://en.wikipedia.org/wiki/Enterprise\\_resource\\_planning](https://en.wikipedia.org/wiki/Enterprise_resource_planning).
- (27) [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/412735/Data\\_integrity\\_definitions\\_and\\_guidance\\_v2.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412735/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf).h.https
- (28) Mc.Culloch, all. Data integrity in the FDA-regulated laboratory. Regulatory focus.org . April 2014.
- (29) Mc.Dowall, PH.D Ensuring Data Integrity in a Regulated Environment Wed, 05/18/2011 .<http://www.scientificcomputing.com/articles/2011/05/ensuring-data-integrity-regulated-environment>
- (30) Mc.Dowall, PH.D. FDA's focus on laboratory Data Integrity. <http://www.scientificcomputing.com/articles/2013/09/fdas-focus-laboratory-data-integrity-%E2%80%93>
- (31) Manual para archiveros. Documentos electrónicos. ICA consejo nacional de archivos. Ministerio de cultura. Abril 2005.
- (32) David Bearman, Archives & Museum Informatics .Technical Report #9 (Pittsburgh, Archives and Museum Informatics, 1989.
- (33) [https://en.wikipedia.org/wiki/Markup\\_language](https://en.wikipedia.org/wiki/Markup_language).
- (34) <https://ca.wikipedia.org/wiki/ASCII>.
- (35) eff Rothenberg Avoiding Technological Quicksand: Finding a Viable Technical Foundation for Digital Preservation. A Report to the Council on Library and Information (1999) <http://files.eric.ed.gov/fulltext/ED426715.pdf>

