



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA COMPUTARIZADO DE GESTIÓN
EN UNA BODEGA DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

SEBASTIÁN ANDRÉS TAPIA MATURANA

Director de Internado: Q.F. Patricia Carreño

Co-director de Internado: Q.F. Marcela Barrales

2019



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA COMPUTARIZADO DE GESTIÓN
EN UNA BODEGA DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

SEBASTIÁN ANDRÉS TAPIA MATURANA

Director de Internado: Q.F. Patricia Carreño

Co-director de Internado: Q.F. Marcela Barrales

 **A mis padres, Amelia Maturana y Miguel Tapia, y a mi hermano, Ariel Tapia, quienes me han dado su gran apoyo y enseñanzas durante toda mi vida y sobre todo durante mi carrera universitaria.**

AGRADECIMIENTOS

A Knop Laboratorios S.A. por su agradable acogida y la oportunidad de realizar mi práctica profesional y trabajo de internado en sus instalaciones.

A la QF. Patricia Carreño por entregar en sus clases y durante el desarrollo de este trabajo sus conocimientos y su espíritu de Químico Farmacéutico. Gracias por ser una profesora muy inspiradora y por permitirme desarrollar este trabajo bajo su dirección.

A la QF. Marcela Barrales por su disposición y confianza y por guiarme en este trabajo.

A la QF. Patricia Huerta por cooperar y darme recomendaciones para desarrollar parte de mi trabajo.

Al QF. Nelson Silva por cooperar en parte de mi trabajo y entregarme consejos para mi vida profesional.

Al QF. Héctor Rojas por sus consejos que mejoraron mi aprendizaje como futuro profesional.

A Alexis Inostroza, por la confianza y paciencia para entregarme parte de su conocimiento informático y por permitir que me involucre totalmente en este proyecto.

A Catherine Rocuant, por la sincera amistad y confianza que desarrollamos durante este periodo.

A mis amigos de infancia y de liceo: Vicente Cuellar, Bastián Román, Gonzalo Román, Eduardo González, Claudio Rojas, Alvaro Guajardo, María José Olmedo, Gabriel Arriagada, Patricio Poirrier, Eduardo Serrano, Felipe Rodríguez, Alexis Ramírez, David Ayala, Alejandro Orellana, Felipe Morán, Nicolás Gallardo. Gracias por estar siempre presentes.

A mis compañeros tesisistas y futuros colegas: Andrés González, Carlos Henríquez, Paulina Allendes, Carmen Leddihn. Gracias por los buenos momentos compartidos en el laboratorio.

RESUMEN

La industria farmacéutica debe garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos cumpliendo estándares de buenas prácticas de manufactura. El rápido desarrollo de sistemas computarizados, que deben ser validados por exigencia regulatoria, ha aumentado su uso para automatizar y controlar procesos de fabricación farmacéutica.

El objetivo del presente trabajo, desarrollado en Knop laboratorios, fue implementar un sistema de gestión de depósitos para optimizar el funcionamiento de su bodega de materias primas, validado para garantizar cumplimiento de regulaciones sanitarias vigentes de buenas prácticas en Chile.

Para ello, se generó una lista de chequeo con requerimientos documentales indicados en norma técnica 127/2013 y esta fue aplicada para determinar nivel de cumplimiento. En base a los resultados obtenidos se generó la documentación faltante, utilizando guías vigentes como referencia.

La puesta en marcha del sistema fue documentada y se implementaron instructivos para operaciones de bodega y control de calidad, además de procedimientos con actividades de gestión de perfiles de usuario, mantención, monitoreo periódico del sistema y de validación de sistemas computarizados.

Posteriormente, se generó un protocolo de validación con pruebas de verificación del diseño contrastado con especificaciones de requerimientos del usuario, de verificación de instalación del software y hardware según especificaciones de proveedores y de verificación de operación y desempeño del sistema computarizado.

El sistema computarizado de gestión de depósitos se implementó completamente y su protocolo de validación se encuentra en ejecución. Por lo tanto, podrá ser validado cuando se complete la etapa de OQ y se realice la etapa de PQ.

ABSTRACT

Pharmaceutical industry must guarantee the quality, safety and efficacy of pharmaceutical products complying with standards of good manufacturing practice. The fast development of computerized systems, which must be validated by regulatory requirements, has increased their use to automate and control pharmaceutical manufacturing processes.

The aim of the present work, developed at Knop Laboratories, was to implement a warehouse management system to optimize the operation of its raw material warehouse, validated to guarantee compliance with current sanitary regulations of good practices in Chile.

For this, a checklist with documentary requirements indicated in technical standard 127/2013 was generated and applied to determine the level of compliance. Based on the obtained results, the absent documentation was generated, using current guidelines as a reference.

Commissioning of the system was documented and instructives for warehouse and quality control operations, as well as procedures with activities of user profiles management, maintenance, periodic monitoring of the system and validation of computerized systems were implemented.

Subsequently, a validation protocol was generated with verification tests of the design contrasted with user requirements specifications, verification of software and hardware installation according to the supplier's specifications and verification of operation and performance of the computerized system.

The warehouse management system was fully implemented and its validation protocol is in execution. Therefore, it would be validated when the OQ stage is completed and after this stage the PQ is carried out.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	10
MATERIALES	11
Hardware	11
Software	17
Otros materiales y equipos	20
METODOLOGÍA	22
1. Selección de documentos requeridos	22
2. Diagnóstico de situación y generación de documentación faltante	28
3. Análisis de riesgo y generación de protocolo de validación	33
4. Aplicación de protocolo	40
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
1. Generación de listado de requerimientos documentales	41
2. Diagnóstico de situación.	41
3. Generación de documentación faltante.	46
4. Análisis de riesgo FMEA	64
5. Generación y ejecución de protocolo	64
CONCLUSIONES	73
BIBLIOGRAFÍA	74
ANEXOS	76

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos, asegurando que estos cumplen con su uso previsto, con los requisitos de la autorización para su comercialización y que no ponen en riesgo a los pacientes por una falta de seguridad, calidad o eficacia (WHO, 2014).

Para alcanzar este objetivo de calidad de manera confiable, los fabricantes de productos farmacéuticos deben cumplir con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigentes, o también llamadas cGMP, acrónimo en inglés de current Good Manufacturing Practices. En USA, la Food and Drug Administration (FDA) asegura la calidad de los medicamentos monitoreando cuidadosamente que los fabricantes cumplan sus cGMP. Estas normas contienen los requerimientos mínimos para los métodos, instalaciones y controles usados en la manufactura, procesamiento y empaque de un producto, para comprobar que este producto farmacéutico es seguro para su uso, y que presenta los ingredientes y la potencia que dice tener (FDA, 2018).

De las BPM derivan las Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) y las Buenas Prácticas de Distribución (BPD), con el fin de suplementar el cumplimiento de estas normas (WHO, 2003). Las BPA establecen que los materiales utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos deben ser manejados y almacenados de forma tal que se prevenga su contaminación, contaminación cruzada, confusión y degradación, en condiciones y periodos que no afecten su calidad (EU, 2014). Además, se debe seguir el principio Primero en vencer/Primero en salir, también llamado FEFO, acrónimo en inglés de First Expired/First Out, que consiste en priorizar la distribución de los materiales que vencen primero (WHO, 2003).

En Chile, el Decreto Supremo 03/2010 del Ministerio de Salud (MINSAL) establece las normas técnicas, administrativas y demás condiciones o requisitos que se deben cumplir en todo lo relativo a los productos farmacéuticos, donde se incluye la producción, el almacenamiento y la distribución. El artículo 122º, de este decreto, exige la existencia de áreas claramente especificadas en los diagramas presentados y aprobados por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) para la planta física de un laboratorio farmacéutico de producción que incluye áreas para el almacenamiento de materiales y productos.

Los fabricantes de productos farmacéuticos autorizados deben utilizar como referencia la Norma Técnica (NT) 127/2013, nominada “Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos”, que se basa en las recomendaciones internacionales dictaminadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (MINSAL, 2013). Esta norma incluye en sus anexos 4 y

5 las BPA y BPD, respectivamente, que deben ser cumplidas por las bodegas de un laboratorio farmacéutico.

La NT 127/2013, en sus anexos 4 y 5 de BPA y BPD respectivamente, menciona las medidas que se consideran apropiadas para el almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos, estableciendo requisitos del personal, de los establecimientos e instalaciones y del almacenamiento como tal en los almacenes de materiales y productos farmacéuticos (MINSAL, 2013). Los requerimientos de este anexo abarcan el estado, segregación y registros de las materias primas y material de envase y empaque en el punto 4 correspondiente a Locales e Instalaciones (4.2, 4.6, 4.8, 4.9, 4.11 a 4.13) y en el punto 5 correspondiente a Requerimientos del Almacenamiento (5.2, 5.4 y 5.18).

Las áreas demandadas, de acuerdo al DS 03/2010, que aplican a las bodegas de materias primas y material de envase y empaque son Recepción y muestreo de materiales y productos, Muestreo de materias primas, Cuarentena de materiales y productos, Almacenamiento de materias primas aprobadas, Almacenamiento de materias primas rechazadas y Fraccionamiento de materias primas. Además, si existe un sistema electrónico que permita el control de los diferentes estados de los materiales, no se requiere separar físicamente las siguientes áreas: Cuarentena de materias primas y material de envase y empaque y Almacenamiento de materias primas y material de envase y empaque aprobados.

1. Nuevos enfoques y desafíos para la optimización y cumplimiento normativo de los procesos de manufactura farmacéutica.

En los últimos años, ha crecido el interés de la industria farmacéutica por aumentar la seguridad y calidad de los medicamentos, con una disminución simultánea de los costos de manufactura de estos productos (Rantanen y Khinast., 2015).

Por ello, esta industria ha dado respuesta al desafío de mejorar significativamente la forma en que se administra el desarrollo y la manufactura de los medicamentos, conduciendo al desarrollo y aplicación de nuevos conceptos que incluyen los enfoques de la gestión de riesgos basados en la ciencia, la comprensión de los productos y los procesos, y la aplicación de conceptos de calidad por diseño. Muchas de estas ideas están definidas y descritas en la iniciativa del siglo XXI de la FDA, en los nuevos documentos del consejo internacional de armonización (International Conference on Harmonisation, ICH) de requerimientos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano, que incluyen a las guías ICH Q8 de desarrollo farmacéutico, ICH Q9 de gestión de riesgos de la calidad e ICH Q10 de sistemas de calidad farmacéutica, en la iniciativa de implementación de un ciclo de vida de calidad del producto (Product Quality Lifecycle Implementation, PQLI) de la sociedad

internacional de ingeniería farmacéutica (International Society of Pharmaceutical Engineering, ISPE) y en varios consensos de estándares de soporte a la industria, como la guía estándar de la Sociedad Americana de Pruebas y Materiales (American Society for Testing and Materials, ASTM) E2500 para la especificación, diseño y verificación de sistemas y equipamiento de manufactura farmacéutico y biofarmacéutico (ISPE, 2008).

La aceptación de estos enfoques basados en la ciencia y que se han difundido rápidamente, ha creado un ambiente más flexible para la implementación de conocimientos de ingeniería ya existentes y bien establecidos (Rantanen y col., 2015).

Por ello, mientras nuevas ideas y formas de trabajo se establecen, la industria está en un periodo de transición, donde han surgido diversas guías prácticas y desarrollos regulatorios basados en las buenas prácticas vigentes, dando a los profesionales las herramientas para hacer el trabajo en el presente, mientras surgen nuevas aproximaciones (ISPE, 2008).

2. Utilización de sistemas computarizados

Con estos antecedentes y el rápido desarrollo de la tecnología computacional, ha aumentado la utilización de sistemas computarizados para administrar, automatizar y controlar diferentes etapas y procesos del desarrollo y manufactura farmacéutica. Un sistema computarizado se define como un conjunto de hardware, software y componentes de red, con las funciones controladas y la documentación asociada (ISPE, 2008).

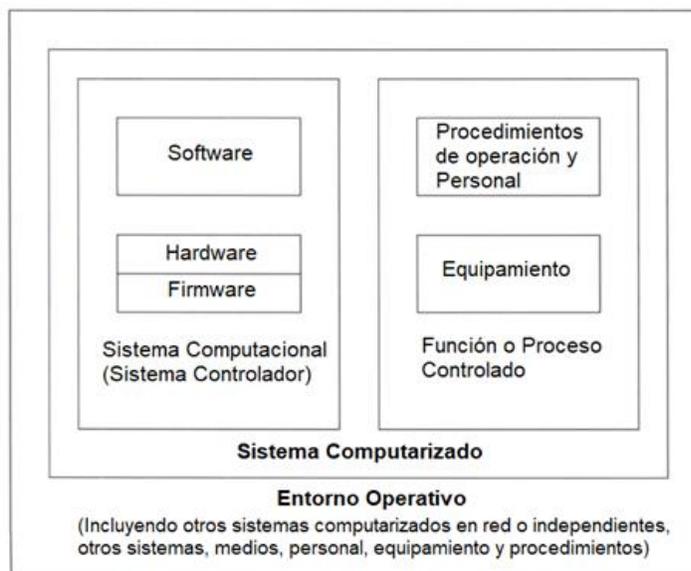


Figura 1: Sistema computarizado – PIC/S. 2007. Good Practices for Computerised Systems in Regulated “GxP” Environments, PI 011-3, Geneva, pp 8.

Sistema computacional: Unidad funcional, consistente en uno o más computadores y dispositivos periféricos de entrada y salida asociados y el software coligado, que utiliza un almacenamiento común para todas o parte de un programa y también para todos o parte de los datos necesarios para la ejecución del programa; ejecuta programas escritos o designados por el usuario; realiza manipulación de datos designados por el usuario, incluyendo operaciones aritméticas y lógicas y puede ejecutar programas que se modifican a sí mismos durante la ejecución. Un sistema computacional puede ser una unidad autónoma o consistir en varias unidades asociadas e interconectadas (FDA, 2014).

Hardware: Equipamiento físico que forma parte del sistema computacional (FDA, 2014). Corresponde a varias piezas de equipamiento del sistema computacional, que incluye la unidad de procesamiento central, impresoras, módems, tubos de rayos catódicos y otros aparatos relacionados (PIC/S, 2007).

Software: Corresponde a los programas, procedimientos, reglas, y cualquier otra documentación asociada perteneciente a la operación de un sistema computarizado (FDA 2014).

Programa: Conjunto unitario de instrucciones que permite a una computadora realizar funciones diversas, como el tratamiento de textos, el diseño de gráficos, la resolución de problemas matemáticos, el manejo de bancos de datos entre otros (RAE, 2017).

Firmware: Combinación de un dispositivo de hardware, e instrucciones computacionales y datos que residen en un software de solo-lectura en aquel dispositivo. Este software no puede ser modificado por el computador durante el procesamiento (FDA, 2014).

Procedimientos Operativos Estándar (POE): Procedimientos escritos, que prescriben y describen los pasos que se deben tomar en condiciones normales y definidas, que son necesarios para asegurar el control de la producción y los procesos (FDA, 2014).

Equipamiento: Conjunto de todos los servicios necesarios en industrias, urbanizaciones, ejércitos entre otros (RAE, 2017).

Proceso: Conjunto de actividades interrelacionadas o que interactúan entre sí, que transforman una entrada en una salida (ISPE, 2008).

Usuario: El cliente farmacéutico o usuario de la organización que contrata un proveedor para entregar un producto. En este contexto, no aplica solo a los individuos que utilizan el sistema (PIC/S, 2007).

Los sistemas computarizados engloban un amplio rango de sistemas, incluyendo pero no limitándose a equipamiento de manufactura automatizado y de laboratorio automatizado, sistemas de control y

análisis de procesos, sistemas de gestión de depósitos, de ejecución de manufactura, administración de información del laboratorio, planificación de recursos de manufactura, administración de datos de ensayos clínicos y de administración de la vigilancia y la documentación (ISPE, 2008).

La tecnología computacional se continúa desarrollando a gran velocidad y los sistemas computarizados relacionados con un entorno de BPM deben ser necesariamente validados (EU, 2014).

La validación de sistemas computarizados se define como alcanzar y mantener el cumplimiento de regulaciones GxP aplicables y el uso previsto mediante la adopción de principios, enfoques y actividades en el ciclo de vida dentro de una estructura de planes de validación y reportes y la aplicación de controles operacionales apropiados a través de la vida del sistema (ISPE, 2008).

La NT 127/2013 define la validación computacional como evidencia documentada de que un sistema computacional analiza, controla y registra datos correctamente y que el procesamiento de los datos cumple con las especificaciones.

El acrónimo GxP se utiliza para referirse a las “buenas prácticas” exigidas por las regulaciones internacionales de la FDA, directivas de la Unión Europea (UE), u otra legislación o regulación nacional donde la compañía opera, que incluyen, pero no se limitan a las normas de BPM, laboratorio, almacenamiento, distribución, ingeniería, y cualquier otra norma de buenas prácticas (ISPE, 2008).

La exigencia de validar los sistemas computarizados surge principalmente por la retirada, por parte de la FDA, de 3140 dispositivos médicos durante los años 1992 y 1998, donde 242 de ellos (7,7%) son por fallas atribuibles al software.

De estas fallas, un 79% se debieron a defectos en el software que fueron introducidas posterior a cambios realizados al programa después de su producción inicial y distribución (Cooper y Pauley, 2006).

Otros retiros de software realizados por la FDA por fallas de alto riesgo entre los años 2011 y 2015 incluyen los siguientes casos (Ronquillo, 2017).

- 3 bombas de infusión que administraban directamente fluidos o medicamentos por fallas en el software que incluían registros corruptos, errores de comunicación y fallas en la funcionalidad del temporizador que pueden llevar a una sobre o baja infusión de medicamentos y fluidos.

- Software utilizado para fórmulas de nutrición parenteral (NP) por cálculos y/o visualización de información incorrecta, que pudo resultar en cantidades altamente diluidas o tóxicas administradas.

Esta exigencia se ha expandido a la industria farmacéutica, principalmente por un aumento en los incumplimientos de integridad de datos (FDA, 2015; Wolf, 2018). Estos incumplimientos incluyen ausencia de controles para evitar el acceso no autorizado a modificación de datos y configuraciones, falla en controles para prevenir omisión de datos, desactivación de sistema de Audit Trail (Sistema de trazabilidad) e ingreso a equipos de producción con contraseña compartida por varios individuos y con acceso a todas las atribuciones.

El usuario regulado, definido como la entidad responsable de la operación de un sistema computarizado y las aplicaciones, archivos y datos contenidos en este, debe asegurar que el software y los sistemas se han desarrollado de acuerdo a las GxP (PIC/S, 2007).

Los datos se definen como todos los registros originales y sus copias, que incluyen los datos de origen y sus metadatos y todas las subsecuentes transformaciones y reportes de esos datos, que son generados o registrados al momento que se realiza la actividad GxP y que permite la total y completa reconstrucción y evaluación de aquella actividad. Los datos deben ser registrados de forma precisa, en medios permanentes, al momento en que se realiza la actividad, y pueden estar contenidos en registros en papel (como hojas de trabajo y libros de registros), medios electrónicos y pistas de auditoría (audit trails), fotografías, microfilm, archivos de audio o video o cualquier otro medio donde se registre la actividad GxP (WHO, 2016).

La integridad de datos es el grado en que los datos están completos y son consistentes, exactos, confiables y exactos, y que esas características sean mantenidas a través del ciclo de vida de los datos (WHO, 2016). Esto también es referido como el principio ALCOA, que corresponde a un acrónimo en inglés de Attributable (Atribuible), Legible, Contemporaneous (Contemporáneo), Original y Accurate (Exacto). También se menciona como ALCOA +, que incluye los principios implícitos de que los datos deben ser completos, consistentes, perdurables y disponibles (WHO, 2016). La integridad de datos se debe cumplir tanto en los datos del sistema computarizado como en los de validación.

USA en el Code of Federal Regulation (CFR), reserva el título 21 para regulaciones dictadas por la FDA, donde en la parte 11 del mismo título se exige que los registros electrónicos y firmas electrónicas y manuales ejecutadas en registros electrónicos sean fidedignos, confiables, y generalmente equivalentes a registros en papel y firmas a manos ejecutadas en papel (21CFR11, 2017).

Los desarrollos regulatorios e industriales para la aproximación a la implementación y validación de sistemas computarizados en entornos de GxP están en constante evolución, y adoptan los conceptos de ciclo de vida del sistema computarizado y la gestión del riesgo a través de este, enfocando la atención en el impacto del sistema en la seguridad del paciente, la calidad del producto y la integridad de los datos (ISPE, 2008).

Un principio fundamental de los nuevos conceptos de aseguramiento de la calidad es que la calidad no se puede probar en los productos terminados, sino que debe ser incorporada desde el diseño (ICH Q8, 2009).

Este principio también aplica a la ingeniería de software, incorporándose otros tres principios similares (PIC/S, 2007):

- La calidad, efectividad y seguridad debe ser diseñada y construida en el software.
- La calidad no puede ser inspeccionada o probada en el software terminado.
- Cada fase del proceso de desarrollo debe ser controlada para maximizar la probabilidad de que el software terminado cumpla con todas las especificaciones de calidad y diseño.

➤ **Ciclo de vida del sistema computarizado**

Para cumplir los principios mencionados anteriormente surge el concepto de ciclo de vida. La guía ICH Q9 define el ciclo de vida de un producto farmacéutico como todas las fases de su vida, desde el desarrollo inicial, pasando por el marketing, hasta su discontinuación.

El ciclo de vida de un sistema computarizado se define como el periodo de tiempo que comienza cuando un sistema computarizado es concebido y termina cuando el producto no está disponible para el uso. Este ciclo de vida está dividido en diversas fases que describen actividades como los requerimientos, diseño, programación, verificación, instalación, operación y mantenimiento (ISPE, 2008).

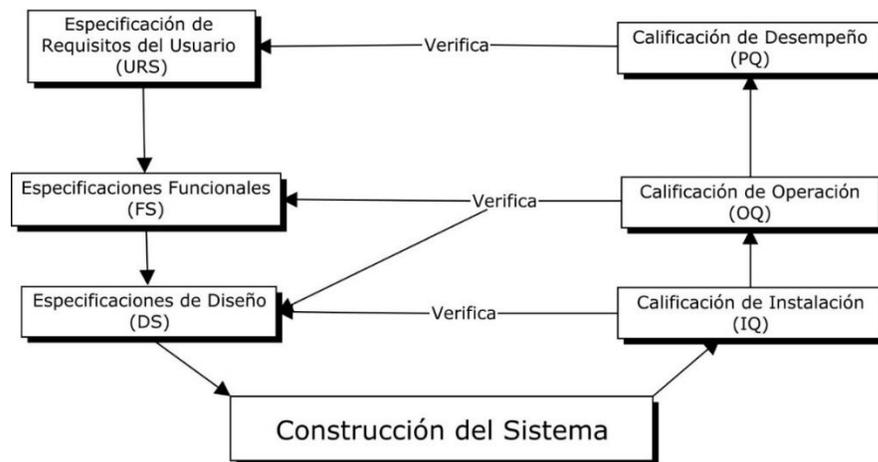


Figura 2. Modelo básico de ciclo de vida con estructura de “V” para especificación y calificación de software (PIC/S, 2007).

Dentro de este ciclo de vida, desde el concepto hasta el retiro, se debe administrar el riesgo en la calidad para evaluar el control, la comunicación y la revisión de dichos riesgos (ISPE, 2008).

3. Estudio de la implementación de un sistema de gestión de bodegas

En las bodegas de Knop Laboratorios S.A., cuya logística involucra a la Bodega de Materias Primas, Bodega de Productos terminados, Planta de elaboración, Proveedores y Clientes (Anexo 1), se utiliza un sistema de almacén ordenado o a hueco fijo, que utiliza ubicaciones predeterminadas, fijas para cada producto, lo que permite un control visual de éstos y además tener áreas separadas para los productos en cuarentena, aprobados y rechazados, lo que disminuye el riesgo de contaminación y confusión, como lo requieren las BPM. Este modelo presenta un bajo nivel de utilización de los espacios y hace obligatorio del uso de los lugares previstos para cada referencia. Por tal motivo y a fin de optimizar tanto el espacio como el funcionamiento este laboratorio de producción estudia implementar un sistema de almacén “dinámico”, concepto utilizado como sinónimo del sistema de almacén caótico o de hueco libre, que asigna una ubicación variable según los espacios disponibles, sin separar las áreas de almacenamiento de materiales en Cuarentena y Aprobados, permitido por el DS 03/2010 al utilizar sistemas electrónicos, obteniendo un mayor aprovechamiento del espacio disponible y posibilita la optimización y gestión de las ubicaciones y requiere de un soporte informático para la ubicación y control de los materiales (Mauleón, 2013).

Sin embargo, en un almacén dinámico aumenta el riesgo de contaminación y confusión en el manejo de los materiales. Para disminuir este riesgo, se estudió implementar BLOCK®, un sistema computarizado de gestión de depósitos (WMS, acrónimo en inglés de “Warehouse Management

System”). Este sistema tiene las funciones de recepción, almacenamiento, “picking”, preparación de bultos, control de contenedores, despacho, registro de inventario, ajustes manuales y/o por diferencias de inventarios, movimientos internos de mercadería, rotación de bultos, manejo de estado de los productos, emisión de etiquetas de códigos de barras, administración de perfiles y permisos de usuarios y emisión de informes en la bodega de materias primas (BMP) y en la bodega de producto terminado (BPT) (Hasar consultoría, 2015).

El software BLOCK® se clasifica en la categoría GAMP 4, que corresponde a un producto configurable, caracterizado por proveer interfaces y funciones estándares que son configurados para los procesos específicos de la empresa y que involucra entonces la configuración de módulos del software predefinidos (ISPE, 2008).

Por lo anteriormente expuesto, la implementación de BLOCK® permitía optimizar el funcionamiento de la logística de bodega caótica de materias primas, y a su vez su validación permitiría asegurar la mantención de la integridad de los datos del sistema y el cumplimiento de la normativa sanitaria vigente de BPM y BPA vigentes en el país.

OBJETIVOS

1. Objetivo General

- Implementar un sistema computarizado de gestión validado para optimizar el funcionamiento de una bodega caótica de materias primas que cumpla con las buenas prácticas de manufactura.

2. Objetivos Específicos

- Determinar la documentación requerida para que la implementación de un sistema computarizado de gestión en una bodega caótica de materias primas cumpla con los requerimientos de la normativa vigente en Chile.
- Elaborar la documentación faltante para la correcta implementación del sistema computarizado de gestión de la bodega.
- Generar un protocolo de validación para el sistema computarizado implementado en dicha bodega de materias primas.
- Aplicar el protocolo generado para validar el sistema computarizado de gestión de la bodega de materias primas, obteniendo evidencia documentada del comportamiento del sistema con relación a las normativas sanitarias vigentes.

MATERIALES

Para la implementación del sistema computarizado BLOCK®, se requirieron los siguientes hardware, software y materiales.

3. Hardware:

3.1. Servidor WMS-BLOCK

Un servidor es una computadora de alta velocidad y rendimiento en una red, que mantiene programas y datos que son compartido por múltiples usuarios (FDA, 2014). El servidor WMS-BLOCK tiene instalado BLOCK® Web, accesible a través de la red LAN y WLAN. Este servidor está dedicado solo a la utilización de BLOCK® Web.

Tabla 1. Especificaciones del Servidor WMS-BLOCK

Característica	Especificación
Marca	IBM System
Modelo	8286 41A
Procesador	1 Core licenciado y 6 Cores 3.02 Ghz activos
Memoria RAM	96 GB
Sistema Operativo	Windows Server std 2012
Capacidad de almacenamiento	600 GB

3.2. Servidor de respaldo Barracuda Backup Server

Permite generar respaldos automáticos diarios de los datos generados por BLOCK® Web.

Tabla 2. Especificaciones del Servidor Barracuda Backup Server

Característica	Especificación
Marca	Barracuda
Modelo	490
Versión Firmware	6.2.04
Capacidad de almacenamiento	6 TB
Ambiente recomendado	3 TB

3.3. Impresoras con lenguaje de programación ZPL

Impresora con lenguaje de programación ZPL, de preferencia de marca Zebra, requerida por el proveedor, que permite la impresión de las etiquetas con código de barras para los insumos recepcionados y despachados y de las ubicaciones de la bodega.

3.3.1 Tecnología de código de barras.

El código de barras es un sistema de identificación numérica basado en un reconocimiento óptico-electrónico de lectura rápida. Utiliza una agrupación de líneas negras y blancas de diferentes grosores (10 y 30 milésimas de pulgada) que proporcionan un código de manera digital. El blanco será traducido por un 0 y el negro por un 1. Cada número del código está constituido por siete dígitos binarios (Bueno, 2013).

➤ Código de barra de identificación de insumos

El código de barras utilizado para la identificación de los insumos corresponde al código GS1-128. Este es un código de barras estándar que permite representar datos bajo una estructura estándar y predefinida conocida como sistema de datos GS1 de uso internacional.

Desde el 2005, EAN International pasó a denominarse GS1, organización mundial de referencia en estándares tecnológicos de codificación e intercambio electrónico de documentos, de la que GS1 Spain es el único representante en España. Por esta razón, en este proceso de cambio de identidad se decidió efectuar asimismo un cambio en la nomenclatura de algunos de los estándares que en ningún caso afecta a su esencia (GS1 Spain, 2016).

El sistema de datos GS1 se estructura mediante los denominados Identificadores de Aplicación (IA) que permiten clasificar de una manera estándar toda la información contenida en la etiqueta.

Los IA son prefijos numéricos de dos o más dígitos que denotan el tipo y formato de los datos que van a continuación (Tabla 3). Una de las principales características de estos identificadores es la concatenabilidad, es decir, la posibilidad de unir diversas informaciones en un solo código de barras o símbolo (GS1 Spain, 2016).

Tabla 3. Identificadores de aplicación (IA) más comunes.

IA	Descripción	Formato
00	Código Seriado de la Unidad de Envío (SSCC)	n2 + n18
01	Código del artículo/grupación	n2 + n14
02	Código del artículo/grupación contenido	n2 + n14
37	Cantidades (acompañando al 02)	n2 + n..8
10	Número de lote	n2 + an...20
11	Fecha de fabricación	n2 + n6
13	Fecha de envasado	n2 + n6
15	Fecha de consumir preferentemente	n2 + n6
17	Fecha de caducidad	n2 + n6

Las etiquetas con códigos de barra, generados durante la recepción de los insumos, permiten colocar el código de identificación del producto, n° de lote de recepción, la fecha de vencimiento y cantidad de unidades en un solo código de barras, por lo que el escaneo mediante el capturador de datos portátil registra estos datos durante las operaciones.

**Figura 3.** Etiqueta de recepción de insumo. Usos de IA (01), (17), (10) y (37).

➤ **Código de barra de identificación de ubicación**

Cada ubicación lógica o física estará identificada con un código único y no repetible. Dicho código tiene la siguiente estructura:

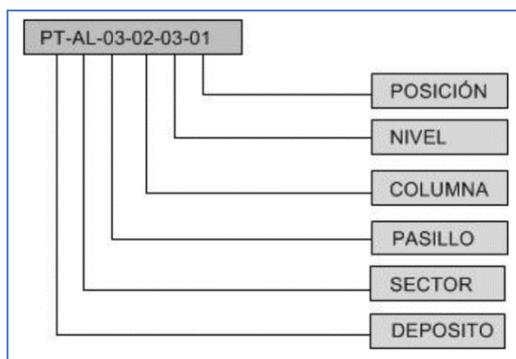


Figura 4. Estructura de código de barras de ubicaciones lógicas o físicas



Figura 5. Etiqueta con código de barras de ubicación

Tabla 4. Abreviaturas de etiqueta con código de barras de ubicaciones

Abreviatura	Significado
Dep	Depósito donde se encuentra la ubicación MP = Bodega de Materias Primas PT= Bodega de Producto Terminado (Centro de distribución)
Sec	Sector dentro del depósito RE= Zona de recepción AL = Almacenamiento común BR = Bodega de Rechazados PE = Zona de Pesaje DE= Zona de Despacho TC = Temperatura Controlada. Zona de almacenamiento de extractos secos y cápsulas BC = Bodega de controlados. Zona de almacenamiento de Cannabis CC = Muestreo de Control de Calidad
Pas	Pasillo incluido en el sector
Col	Columna en orden correlativo dentro del pasillo
Niv	Nivel de altura, según posición de almacenamiento
Pos	N° correlativo asignado a distintas posiciones dentro de cada nivel

3.4. Computadoras para realizar operaciones en el sistema

Computadoras utilizadas para realizar distintas operaciones, incluido el acceso a BLOCK® Web, para ello deben tener acceso a la red empresarial LAN Knop. El acceso a BLOCK® Web requiere de un navegador de internet donde se ingresa una ruta específica para acceder. No se requiere de ninguna otra especificación de memoria, procesador u otro.

3.5. Computadora portátil personal

Computadora utilizada en el desarrollo de este trabajo con acceso a la red empresarial WLAN Knop, permitiendo acceder a BLOCK® Web con el fin de realizar verificaciones, emitir reportes y conocer las operaciones del sistema. Además, la computadora tiene acceso al Sistema de Gestión de Calidad, sistema que permite el acceso a los instructivos, procedimientos, formatos y otra documentación publicada, como también realizar el ingreso y modificación de documentos.

3.6. Capturador de datos portátil Motorola MC9190-G

Computador portátil “hand-held” (sostenido con la mano) que tiene instalado el software BLOCK® Mobile, utilizado para realizar las operaciones mencionadas en las funcionalidades de este. El capturador registra los datos mediante el ingreso de estos por teclado alfanumérico, o realizando un escaneo del código de barras de los insumos.



Figura 6. Capturador de datos portátil MC9190-G

El escáner emplea un láser que recorre la superficie del código. Las bandas negras absorben la luz que les llega, mientras que las bandas blancas la reflejan hacia el lector que recibe la información sobre la luz que le llega y la que no; y, conjuntamente cronometra el tiempo de llegada o la ausencia de luz. Finalmente, los ceros y unos que tienen las zonas blancas y negras son traducidos a los números del código que identifica los datos (Bueno, 2013).

3.7. Red de área local (LAN) alámbrica LAN Knop

Red de comunicaciones que sirve a los usuarios dentro de un área geográfica confinada y que está conformada por servidores, estaciones de trabajo, un sistema de operación de redes y enlaces de comunicación (FDA, 2014). Los enlaces de comunicación pueden ser de fibra óptica o de cobre.

3.8. Red de área local inalámbrica (WLAN)

Red de comunicaciones inalámbricas que sirven a los usuarios dentro de un área geográfica confinada. Sus componentes se comunican en una red conformada por modems, que permiten ingresar a la red LAN de manera inalámbrica. Un modem es una unidad funcional que modula y desmodula señales y una de sus funciones es permitir que los datos digitales se transmitan a través de instalaciones de transmisión análogas (ISPE, 2008).

La red de Knop Laboratorios permite el acceso a BLOCK® y está conformada por los componentes incluidos en el diagrama de la figura 7.

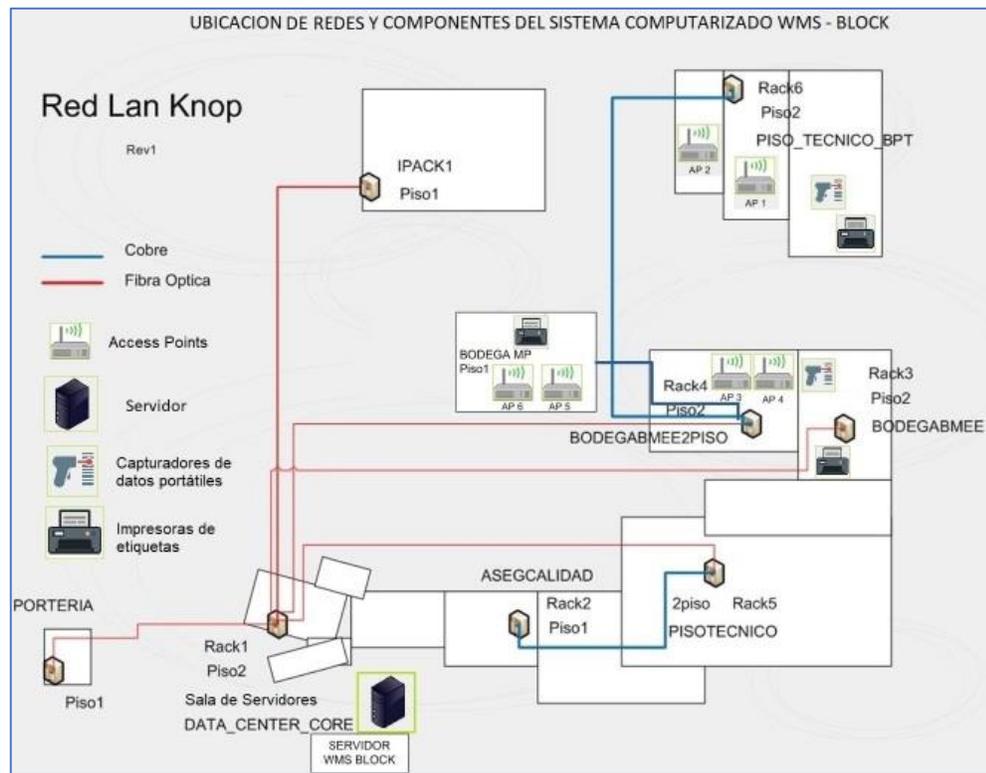


Figura 7. Diagrama de componentes de Red LAN Knop y Sistema WMS

4. Software

4.1. Sistema de planificación de recursos empresariales (ERP, acrónimo en inglés de Enterprise Resource Planning) AS-400

Sistema de información, orientado a procesos, enfocado en centralizar y estandarizar los datos e informaciones de la empresa (Núñez, 2016). Este sistema tiene interfaces con BLOCK®.

4.2. BLOCK® Mobile versión 2.0

Módulo de BLOCK®, instalado en los capturadores de datos portátiles, que permite ejecutar las funciones incluidas en las especificaciones entregadas por el proveedor, exportando los datos generados hacia el servidor, para que los mismos puedan ser accedidos por aquellos usuarios de la aplicación BLOCK® Web, que posean los debidos permisos y/o autorización.

Tabla 5: Principales funciones de BLOCK® Mobile

Función	Sub – función	Descripción
Inventarios	Inventarios Abiertos	Registra órdenes de inventario originadas de forma libre por los operadores. Al finalizar el registro, BLOCK® Web comparará el stock teórico con el real inventariado y propone los ajustes necesarios a personal autorizado.
	Inventarios cíclicos	Registra órdenes de inventario originadas desde BLOCK® Web que se pueden generar por productos en específico o por ubicación. Al finalizar el registro procederá al igual que el caso anterior.
Ingresos	Recepción	Ingresa insumos recepcionados al inventario. Durante la recepción de mercadería, el sistema podrá validar y/o registrar datos de lote y fecha de vencimiento.
	Almacenamiento	Registra dónde se deposita cada uno de los diferentes productos recepcionados. Al efectuar la orden el sistema analizará las diferentes reglas de guardado configuradas (posiciones permitidas, favoritas y prohibidas, entre otras restricciones).
Egresos	Picking	Permite la recolección de los diferentes productos que conforman los pedidos, desde sus respectivas ubicaciones en el depósito. Para ello, el sistema procederá, en función del stock disponible y de la configuración específica del documento de egreso asociado con la operación de picking convocada, a emitir un listado con el recorrido del picking que deberá ser efectuado, o indicar al operario la ubicación y nombre del insumo a recolectar.
	Preparación	Emite rótulos para armar bultos permitiendo su identificación, controlar el contenido de cada uno e integrar los datos del peso en cada rótulo. A la finalización de la operación de preparación el sistema podrá enviar por correo electrónico un aviso de despacho al cliente, informándole los detalles del pedido que acaba de ser preparado.
	Despacho	Valida que todos los bultos de la orden en proceso estén siendo despachados y evita el despacho de un bulto perteneciente a otra orden.
Movimientos	Orden pendiente de movimiento	Ejecuta órdenes de movimiento pendientes, generadas desde BLOCK Web o por la configuración dada a los distintos Workflows, de un insumo desde una ubicación a otra. Al efectuar la orden de movimiento, el sistema analizará las diferentes reglas de guardado configuradas (posiciones, permitidas, favoritas y prohibidas, entre otras restricciones).
	Orden nueva de movimiento	Genera órdenes de movimiento, de forma libre por el operador, de un insumo desde una ubicación a otra. Al efectuar la orden de movimiento, el sistema analizará las diferentes reglas de guardado que pudieran haber sido configuradas (posiciones, permitidas, favoritas, prohibidas, entre otras restricciones).

Continuación de tabla 5		
Consultas	Por producto	Informa mediante el ingreso del código interno del insumo, las ubicaciones donde se encuentra, las cantidades, el lote y la fecha de vencimiento.
	Por ubicación	Informa mediante el escaneo de código de barras de una ubicación, los productos que se encuentran almacenados en aquella ubicación, mostrando las cantidades, el lote y la fecha de vencimiento.

4.3. BLOCK® Web versión 2.0

Módulo de BLOCK® instalado en el servidor WMS-BLOCK, accesible desde cualquier computadora que tenga acceso a la red empresarial LAN Knop, utilizado para realizar operaciones de bodega, que incluye la impresión de etiquetas, consultas de stock, emisión de reportes y ajustes de inventario, como también operaciones de administración, como la gestión de perfiles de usuarios y la configuración de posiciones, estados y operaciones.

Tabla 6: Principales funciones de BLOCK® Web

Función	Descripción
Configuración de lay out	Genera ubicaciones lógicas dentro de la bodega y establece restricciones, como impedir el almacenamiento en una misma ubicación de diferentes insumos, insumos con distinto lote y fecha de vencimiento, entre otras. Además, permite imprimir etiquetas para las ubicaciones existentes.
Configuración de documentos	Administra los documentos (transacciones de ingreso o egreso definidas) habilitados para ser utilizados por BLOCK®. Estos documentos tienen asociado un Workflow configurado. Un Workflow consiste en un conjunto de operaciones que deben ser realizadas para completar satisfactoriamente las transacciones requeridas.
Estados	Administra la información referida a los tipos de estados que soporta el sistema.
Administración de perfiles de usuarios	Generar perfiles que se asignan a los usuarios, definiendo distintos niveles de acceso a los módulos del sistema. A su vez se podrá configurar para permitir o restringir el alta, baja y modificación de los registros.
Emisión de reportes	Genera informes sobre las órdenes, productos definidos, configuración establecida, entre otros, que podrán ser visualizados en pantalla (formato PDF), exportarlo en formato Excel o TXT, como así también enviarlo por correo electrónico (en formato PDF) directamente desde BLOCK®.
Impresión de etiquetas	Permite realizar impresión de etiquetas con códigos de barras para productos, contenedores, pallets, ordenes, entre otros.
Inventarios	Módulo de BLOCK® Web que administra todo lo referido a la generación de órdenes de inventario, como así también, que quien tenga los debidos permisos de acceso, realice los ajustes manuales y/o por diferencias de inventarios que pudieran haberse generado como resultado de la ejecución de las referidas órdenes de inventarios. Cada ajuste efectuado formará parte de los reportes del sistema.

4.4. Navegador Web

Programa que permite visualizar documentos de hipertexto, documentos que combinan texto, imágenes, sonido, vídeo, animaciones, entre otros, y enlaces a otros documentos de hipertexto, o a otras secciones del mismo documento. Genera una petición, que se envía a través de internet, hasta el servidor web en el que está alojada la página. Al llegar la petición al servidor, éste la busca entre las páginas que es capaz de servir y, una vez encontrada, la devuelve al ordenador que la ha solicitado (Seoane, 2005). Este permite el acceso a BLOCK® Web.

5. Otros materiales y equipos

5.1. Sala de Servidores (Centro de procesamiento de datos o Data Center).

Espacio con determinadas características físicas especiales de refrigeración y protección cuyo objetivo es alojar todo equipamiento tecnológico de la compañía brindando seguridad y confiabilidad, asegurando la disponibilidad de los servicios de red (Pacio, 2014).

La Sala de Servidores de Knop Laboratorios presenta seguridad de acceso mediante cerradura con llave de uso por el Sub Gerente de informática y una cámara de seguridad en el exterior de la sala para registrar acceso de personal. Dispone de un armario de soportes metálicos para instalar servidores, denominado rack o bastidor, y un equipo de aire acondicionado que mantiene las condiciones de temperatura y humedad controladas.

5.2. Equipo de Aire Acondicionado Midea MA Sala de Servidores.

Equipo que mantiene las condiciones de temperatura y humedad en la Sala de Servidores. Presenta una alarma sonora que avisa en caso que los parámetros ambientales se encuentren fuera de los límites establecidos.

Tabla 7. Especificaciones Equipo Aire Acondicionado

Característica	Especificación
Marca	Midea® Precision Air-Conditioning Units
Modelo	MAV006S1N12S
Fuente de alimentación	220 V
Refrigerante	R410A
Calefacción eléctrica	3,5 kW
Capacidad de humidificación	2,5 kg/h
Capacidad de enfriamiento	5,5 kW

5.3. Sensores de temperatura y humedad

Para los mapeos de temperatura y humedad relativa en sala de servidores, se utilizaron 11 termohigrómetros datalogger calibrados.

Tabla 8. Especificaciones Dataloggers

Característica	Especificación
Marca	Elitech
Modelo	RC-4HC
Rango de medición de temperatura	-30°C ~ +60°C
Precisión medición de temperatura	± 0,5°C = Rango de medición entre -20°C ~ +40°C ± 1,0°C = Otros rangos de medición
Rango de medición de humedad	0 ~ 99% RH
Precisión medición de humedad	± 3% RH (25°C, 20 ~ 90 RH) Otras condiciones = ± 3% RH
Capacidad de registro	16000 puntos (MAX)
Intervalo de registro	Programado a 5 min entre mediciones



Figura 8. Datalogger modelo RC-4HC

1.1. Sistema de alimentación ininterrumpida (UPS)

Sistema que proporciona alimentación temporaria a los servidores, a través de baterías, cuando se interrumpe el suministro de la red. Además, protege la carga conectada contra sobretensiones breves o prolongadas, rayos y otras irregularidades energéticas.

Tabla 9. Especificaciones UPS

Característica	Especificación
Marca	APC
Modelo	SMART RT 10000VA
Potencia	10 KVA
Descripción	UPS con banco de baterías (64 baterías 12v/5AH, Marca Powersel, año 2016)

METODOLOGÍA

1. Selección de documentos requeridos

En primera instancia, se realizó una recopilación y clasificación de referencias sobre BPM, logística de bodega, sistemas computarizados y validación, incluyendo documentos internos de Knop Laboratorios S.A., guías y normas nacionales e internacionales.

Posterior a ello, se elaboró un listado de requerimientos documentales, basado en los aspectos abordados en el apéndice 5 de Validación de Sistemas Computarizados de la NT 127/2013 de BPM, que exige distintos aspectos que debe cumplir y considerar el sistema para ser validado, especificando algunos de los documentos requeridos.

Además, esta norma establece distintas etapas de utilización de un sistema computarizado, que corresponden a planificación, especificación, programación, verificación, commissioning, documentación de operación, monitoreo y modificación.

Estas etapas en general corresponden al ciclo de vida de especificación y calificación de sistemas computarizados (Figura 2), por lo que además se tomó como referencia los siguientes lineamientos:

- Guía GAMP 5: Un enfoque basado en el riesgo para el cumplimiento de las BPX de sistemas computarizados, de la International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE, 2008).
- Guía de buenas prácticas para sistemas computarizados en ambientes regulados por “BPX” de la Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S, 2007).
- Anexo 11 de Sistemas Computarizados de la Comisión Europea (EU, 2011).

Entre otras, ambas guías están sugeridas como lectura complementaria en el apéndice 5 de validación de sistemas computarizados de los lineamientos de validación de la OMS, documento que se encuentra en su segunda revisión desde agosto del 2018. Este documento de la OMS, a pesar de basarse en los lineamientos de las guías sugeridas como lectura complementaria, no debe ser revisado, resumido, citado, reproducido, transmitido, distribuido, traducido o adaptado, por lo que su contenido no pudo ser utilizado como referencia (WHO, 2018).

1.1. Definición de etapas de utilización de un sistema computarizado, señaladas en el apéndice 5 de la NT 127/2013.

1.1.1 Planificación

La planificación es una etapa del proceso de validación donde se debe considerar la política de validación, el programa del proyecto de implementación y validación del sistema y los POEs (NT 127/2013).

Debe existir documentación que incluya todas las actividades, responsabilidades, procedimientos y tiempos requeridos. Dentro de las actividades se debe evaluar el riesgo del sistema, su complejidad y al proveedor (ISPE, 2008).

1.1.2 Especificación

Los niveles de especificación dependen de la categoría y complejidad del software. Según el ciclo de vida de especificación y calificación de sistemas computarizados, existen generalmente 3 niveles de especificación.

Especificación de requisitos del usuario (URS): Documento que especifica, de forma clara y precisa, lo que la compañía regulada requiere que haga el sistema computarizado o un componente de este (ISPE, 2008). Cada requerimiento, particularmente aquellos que buscan satisfacer las BPX, debe ser especificado de forma que el cumplimiento con las exigencias es capaz de ser verificado objetivamente por un método autorizado. Ej. Inspección, análisis o prueba (PIC/S, 2008).

Especificaciones Funcionales (FS): Documento que define que debería hacer el sistema, y que funciones y facultades se proveerán. Se consideran como objetivos para el diseño del sistema y generalmente son producidas por el proveedor (ISPE, 2008).

Especificación de diseño del sistema: Documento que especifica los módulos que formarán parte del software del sistema, las interfaces entre estos módulos y las interfaces entre otros sistemas externos (ISPE, 2008). El apéndice 5 de la NT 127/2013 exige las especificaciones que se detallan a continuación.

Especificaciones del sistema: Debe existir un documento de control o especificación del sistema que debe indicar los objetivos del sistema informático propuesto, los datos que se deben registrar y almacenar, el flujo de ellos y cómo interactúan con otros sistemas y procedimientos, la información a ser producida, los límites de cualquier variable y el programa operativo y de prueba.

Especificación de funcionamiento: Se debe proporcionar instrucciones para verificar, operar y mantener el sistema, así como también los nombres de la(s) persona(s) responsable(s) de su desarrollo y funcionamiento.

1.1.3 Programación

Algunos sistemas computarizados son desarrollados para satisfacer URS individuales, cuando no existen soluciones comerciales. Estos sistemas se están volviendo menos comunes, ya que las empresas utilizan mayoritariamente productos estándar.

En estos casos, las especificaciones tienen 4 niveles: especificaciones de requerimientos del usuario, funcionales, de diseño y de los módulos, las cuales deben incluir sus códigos fuentes.

La documentación requerida para estos niveles depende de la complejidad e impacto del sistema. Por ejemplo, para sistemas pequeños, estas especificaciones pueden estar combinadas en un documento.

La guía GAMP 5 considera la etapa de “Programación” como parte de la construcción del sistema, donde el sistema se programa o configura en base a las especificaciones funcionales. Cualquier programación debe ser realizada de acuerdo a estándares y/o procedimientos definidos. Esta programación debe ser evaluada según un análisis de riesgo.

Además, cualquier configuración debe ser realizada de acuerdo a un proceso controlado y repetible (ISPE, 2008).

1.1.4 Verificación

Después de un período adecuado de funcionamiento de un nuevo sistema, éste debe ser revisado de manera independiente y comparado con las especificaciones del sistema y especificaciones de funcionamiento (NT 127/2013).

1.1.5 Commissioning

Montaje, ajuste y prueba de un equipo o sistema para asegurar que cumple con todos los requisitos, como se establece en las URS, y las capacidades especificadas en su diseño y su desarrollo. El commissioning se lleva a cabo antes de la calificación y la validación (NT 127/2013).

1.1.6 Documentación de operación

Todas las actividades de ingresos de datos, cambio o correcciones de las entradas incorrectas y la creación de copias de seguridad se deben llevar a cabo en conformidad a los POEs escritos y aprobados.

1.1.7 Monitoreo

Deben existir procedimientos escritos para monitorear el desempeño, control de cambios, seguridad del programa y de los datos, calibración y mantenimiento, capacitación del personal, recuperación en situaciones de emergencia y re-evaluación periódica (NT 127/2013)

1.1.8 Modificación

Todo cambio en un sistema computarizado, incluyendo las configuraciones, solo se debe realizar de forma controlada en conformidad con un procedimiento definido y que debe incluir disposiciones para el chequeo, aprobación y la implementación de este (EU, 2011; NT 127/2013). Las modificaciones (“Edits”) al código fuente deben ser documentadas, revisadas y verificadas.

1.2. **Clasificación GAMP 5**

La guía GAMP 5 propone una clasificación en 5 categorías de software según las características de este, que dan un enfoque para abordar las principales etapas del ciclo de vida (ISPE, 2008; Suazo, 2012):

➤ **Categoría GAMP 1. Software de infraestructura**

Software que permite el funcionamiento y soporte de otras aplicaciones y servicios.

Tabla 10. Aproximación a la validación para software de categoría GAMP 1

Software	
<u>En capas establecido o disponible comercialmente</u> : Permite la operación y control de las aplicaciones. Esto incluye típicamente a Sistemas operativos, lenguajes de programación y paquetes de hojas de cálculo (Pero no aplicaciones desarrolladas usando estos paquetes).	
<u>Herramientas para software de infraestructura</u> : Software usado para administrar el ambiente operativo. Incluye software de monitoreo de redes, herramientas de calendarización de batch, software de seguridad, anti-virus y herramientas de gestión de configuración.	
Aproximación a la validación	
No es necesario realizar verificaciones específicas ni llevar un ciclo de vida, ya que el software será puesto a prueba indirectamente a través de los test funcionales. Los software de categoría GAMP 1 generalmente son confiables y tienen muy bajo riesgo en aspectos de seguridad del paciente. Sin embargo, si el software permite la administración de contraseñas o de la seguridad, puede requerir controles adicionales, es decir, pueden afectar la integridad de datos y/o seguridad de acceso.	
IQ	La identidad y número de versión se debe registrar y verificar. Si las especificaciones del sistema lo indican, es necesario verificar que la versión instalada sea la requerida para la instalación de otro software (Ej: Requerimiento de sistema operativo / Lenguaje de programación).

➤ **Categoría GAMP 2. Firmware**

La categoría GAMP 2 era utilizada para referirse a los firmware, actualmente se considera que pueden pertenecer a cualquiera de las otras categorías según sus características y complejidad. Ej. Puede existir un firmware no configurado de categoría GAMP 3 en un instrumento de laboratorio simple o un firmware a medida de categoría GAMP 5 en un nuevo sistema de tecnología analítica de procesos (Process Analytical Technology, PAT).

➤ **Categoría GAMP 3. Software no configurado**

Corresponde a paquetes de software comerciales estándar utilizados para propósitos del sistema.

Tabla 11. Aproximación a la validación para software de categoría GAMP 3

Software	
Incluye software que no se puede configurar y software configurable, pero utilizado con su configuración por defecto. Muchos ejemplos de firmware se incluyen en esta categoría.	
Aproximación a la validación	
Ciclo de vida abreviado. No se requiere un nivel alto de especificación. La evaluación del proveedor dependerá del riesgo del sistema. Están sujetos a control de cambio por requerir actualizaciones, o su implementación puede afectar funcionamiento del sistema.	
DQ	No son necesarias las especificaciones del diseño ni especificaciones funcionales, ni la revisión de estas, pero debe haber suficiente evidencia para el desarrollo de las pruebas. En caso de tenerlas, verificar que las URS son cumplidas por las especificaciones del software.

Continuación de tabla 11	
IQ	Verificar instalación y registrar versión. En caso de que el software sea configurable, registrar configuración predeterminada y demostrar que se utiliza esta configuración.
OQ	Documentación de operación y monitoreo. Verificar operación frente a las URS.

➤ **Categoría GAMP 4. Software Configurado**

Corresponde a software frecuentemente muy complejo, cuyo código fuente no es alterado.

Tabla 12. Aproximación a la validación para software de categoría GAMP 4

Software	
Software que provee interfaces y funciones estándar que permiten la configuración de módulos predefinidos para cumplir con las necesidades del proceso del usuario y por ende gran parte del riesgo está en la configuración realizada. Puede haber mayor riesgo en software nuevos y con grandes actualizaciones recientes.	
Aproximación a la validación	
Ciclo de vida con distintos niveles de especificación y verificación, enfocándose en configuración.	
Auditar/Evaluar al proveedor en caso de que el sistema sea de alto impacto, evaluando si dispone de un sistema de calidad y/o procedimientos internos para el desarrollo del software. El soporte necesita ser cuidadosamente administrado. Ej: las nuevas actualizaciones pueden impactar en módulos con códigos fuentes a medida	
DQ	La verificación debe asegurar que las especificaciones funcionales del software cumplen con las URS, enfocándose en la configuración establecida para lograr aquello. Gran parte de esta verificación puede ser llevada a cabo por el proveedor durante la construcción del sistema, pero la responsabilidad final es del cliente. Cualquier programación a medida y los macros realizados con lenguaje de encriptación interna, escritas o modificadas para cumplir requerimientos específicos deben ser tratados como categoría GAMP 5.
IQ	Verificar instalación y registrar versión. Registrar configuración durante la verificación y comparar con registros y/o especificaciones de configuración.
OQ	Verificación de URS mediante pruebas que demuestren adecuación al uso previsto en base a análisis de riesgo. Verificar controles asignados a las operaciones.

➤ **Categoría GAMP 5. Software desarrollado a medida**

Corresponde a la categoría de software de mayor riesgo. Para un sistema de alto impacto, se requiere documentación sobre todas las etapas del ciclo de vida.

Tabla 13. Aproximación a la validación para software de categoría GAMP 5

Software	
Software programado a medida para cumplir con las URS, cuyo código fuente es modificado.	
Aproximación a la validación	
Similar a software de categoría GAMP 4, pero con mayor revisión del diseño y evaluación del proveedor.	

Continuación de tabla 13.	
Aproximación a la validación	
Idealmente, poseer documentación de todo el ciclo de vida (Especificaciones de diseño, código fuente, pruebas FAT y SAT). Se debe documentar cualquier cambio realizado en el código fuente.	
DQ	<p>Revisión de las especificaciones del diseño de los módulos e idealmente con su código fuente documentado y con comentarios describiendo cada función, sus entradas y salidas, verificando cumplimiento de las URS. Estas especificaciones deben ser verificadas con pruebas FAT o SAT, que en esta etapa pueden ser rigurosas, tanto a nivel funcional como de diseño.</p> <p>FAT: Pruebas de implementación en entorno de proveedor. Ej: Documentación de desarrollo de módulos.</p> <p>SAT: Repetición del testeo de conformidad documentado del sistema en el entorno del usuario, realizado originalmente como FAT. Ej. Pruebas de verificación durante la implementación en el entorno de operación final.</p>
IQ	Verificar instalación y registrar versión.
OQ	Realizar pruebas en base a análisis de riesgo que demuestren cumplimiento de las URS. Verificar controles asignados a las operaciones con pruebas de caja negra y caja blanca si es posible.

El listado de requerimientos documentales, así como todos los documentos generados posteriormente fueron ingresados al Manual de Gestión de Calidad de Knop Laboratorios siguiendo el instructivo I010AC "Generación y Modificación de Documentos del Manual de Gestión de Calidad en Sistema Informático", que incluye las siguientes etapas: Redacción, Revisión Técnica, Revisión Formal, Aprobación y Publicación.

2. Diagnóstico de situación y generación de documentación faltante.

En base al modelo de ciclo de vida con estructura de "V" de sistema computarizado (Figura 2), en el mes de Febrero, se estableció la etapa en que se encontraba la implementación del sistema computarizado BLOCK® en la bodega de materias primas.

Posterior a ello, se aplicó el listado generado anteriormente durante los meses de Marzo y Abril, para realizar un diagnóstico de situación a fin de clasificar la documentación existente y determinar la documentación faltante para que el sistema computarizado cumpla con la NT 127/2013.

Este listado fue completado en conjunto con el Sub-Gerente de Informática de Knop Laboratorios, recopilando documentación existente del sistema y solicitando documentación a los proveedores.

2.1. Generación de documentación faltante

La documentación faltante fue generada en base a los antecedentes presentados en el siguiente listado.

- Exigencias de NT 127/2013, que son requisitos de GxP.
- Especificaciones y manuales de los componentes del sistema, que contienen indicaciones sobre cómo realizar las distintas operaciones, utilizar las funciones y configuraciones y los requerimientos del software y hardware utilizado.
- Acuerdos formales con proveedores, que definen responsabilidades sobre las actividades a realizar.
- Instructivos y procedimientos internos de operaciones en bodega de materias primas, que permiten además comprender el proceso de logística de bodega y adaptar las funciones del WMS a este.
- Referencias del punto 1, que determinan aspectos relevantes de la documentación requerida para la operación de un sistema computarizado.

2.1.1 Documentación de pruebas de verificación de Workflows

Las especificaciones del sistema contienen los Workflows definidos para los ingresos por orden de compra y el egreso de insumos para su utilización en planta de fabricación. Estos Workflows fueron verificados durante la etapa de implementación del sistema, en conjunto con el proveedor, registrando los objetivos de cada prueba, los resultados obtenidos y observaciones.

2.1.2 Instructivos

Los instructivos son documentos que detallan cómo llevar a cabo una actividad específica, indicando claramente los materiales y/o equipos necesarios para realizarla correctamente. Los instructivos generados fueron los que se detallan a continuación en la Tabla 14.

Tabla 14. Instructivos generados y descripción general de estos

Instructivo*	Descripción general
I011DA: Manual de operaciones básicas captador de datos portátil MC9190-G.	Instructivo de operaciones del captador de datos portátil MC9190-G generado en base a las especificaciones del sistema y al manual de Motorola, que describe actividades de operación, calibración de pantalla táctil, detención, resolución de incidencias e instrucciones de limpieza en caso de que se
I012DA: Muestreo y cambio de disposición de insumos mediante sistema WMS	Instructivo de operación del WMS para las actividades realizadas por Control de Calidad que incluyen el muestreo y cambio de estado de los insumos almacenados en el sistema WMS.
I044DP: Manual de operaciones básicas de sistema WMS en bodega de materias primas.	Instructivo de operación del WMS para las actividades de logística de bodega de materias primas que describe las operaciones de Ingresos, Egresos, impresión de etiquetas y realización de movimientos. Estas actividades deben tener concordancia con los procedimientos e instructivos existentes sobre las actividades de bodega de materias primas.

* La codificación es asignada por sistema documental de Knop Laboratorios

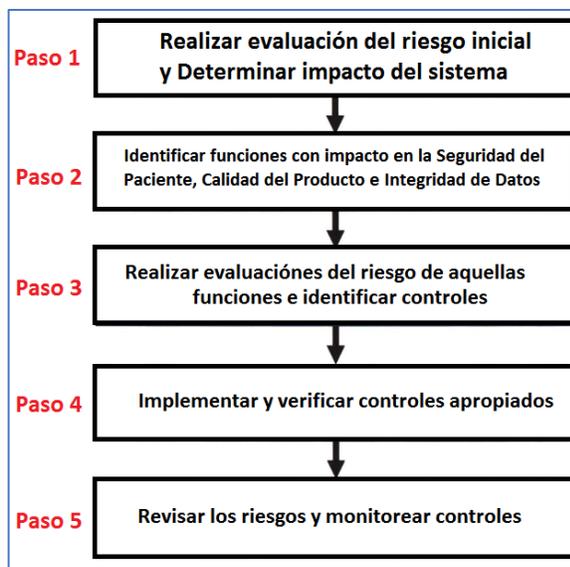
2.1.3 Procedimientos

Los procedimientos son documentos que contienen los objetivos y el alcance de una actividad, estableciendo su responsable y la metódica de desarrollo, control y registro. Los procedimientos generados fueron los que se detallan a continuación en la Tabla 15.

Tabla 15. Procedimientos generados y descripción general de estos

Procedimiento*	Descripción general
P011DA: Operación, mantención y monitoreo de	Establece responsabilidades de operación, mantención y monitoreo del sistema y que incluye actividades relacionadas con la configuración del sistema, la gestión de perfiles de usuarios y actividades de monitoreo.
P012DA: Recuperación en situaciones de emergencia y continuidad de operaciones en sistema WMS	Procedimiento de recuperación en situaciones de emergencia según lo requerido por la NT 127/2013, que incluye la evaluación de la continuidad de las operaciones en caso de cortes eléctricos, desastres naturales y fallas en el software y/o hardware. Se tomó como referencia lo indicado en el contrato de soporte de Hasar, donde se establecen las posibles fallas, responsabilidades y acciones a tomar ante cada falla.
P015AC: Validación de sistemas computarizados	Procedimiento de Validación de Sistemas Computarizados, perteneciente al Departamento de Aseguramiento de Calidad, elaborado en base a las referencias utilizadas para el desarrollo de este trabajo, adaptando un flujograma similar al ciclo de vida de especificación y calificación de sistemas computarizados (Figura 2), incluyendo además el proceso de gestión del riesgo (Figura 10). El procedimiento tiene una etapa de pre-validación y una etapa de validación.

* La codificación es asignada por sistema documental de Knop Laboratorios

**Figura 10.** Proceso de gestión de riesgos de calidad (ISPE, 2008).

2.2. Revisión y actualización de especificación de requerimientos del usuario (URS)

Se realizó una revisión para verificar si el contenido de las URS estaba de acuerdo a los requerimientos de GxP, incluidos en la NT 127/2013, anexo 4 de BPA y apéndice 5 de Validación de sistemas computarizados, actualizándolos con requerimientos faltantes.

2.3. Modificación de formato de protocolo de validación de sistemas computarizados

Se modificó el formato del protocolo de validación de sistemas computarizados, con el fin de realizar su mejora en base a lo establecido en el apéndice 5 de la NT 127/2013 y las guías utilizadas como referencia, adicionando además la evaluación de la integridad de datos según el principio ALCOA+.

2.4. Mapeo de temperatura y humedad en Sala de Servidores

Se realizó un mapeo de temperatura (ta) y humedad relativa (HR) para verificar el cumplimiento de estas condiciones en la Sala de Servidores, desde el 21 hasta el 30 de agosto del 2018, correspondiente al periodo estacional de invierno con bajas temperaturas y alta humedad. Los datos se analizaron contemplando jornada laboral y fin de semana. Se instalaron los dataloggers desde el número 1 al 10 al interior de la Sala de Servidores, mientras que el número 11 fue instalado en el exterior de la sala de servidores, en pasillo de la zona de Administración y Finanzas para registrar datos de las condiciones ambientales externas. Los dataloggers se instalaron en 2 niveles, uno superior y otro inferior, ubicados en los puntos señalados en las Figuras 11 y 12.

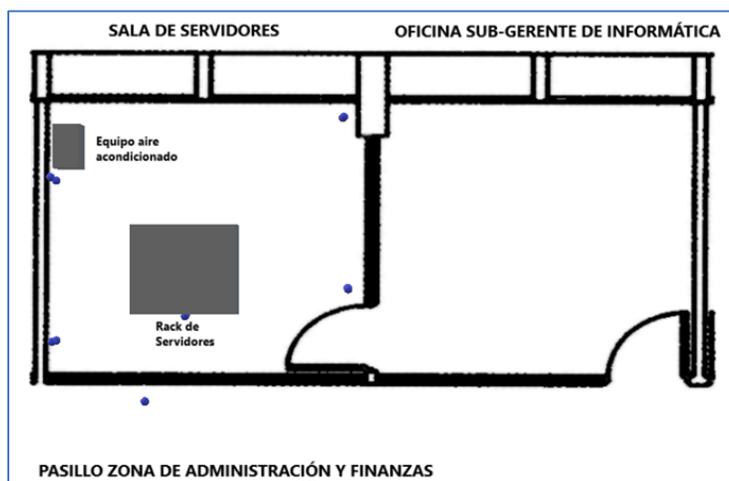


Figura 11. Plano de ubicación de sensores de condiciones ambientales en la Sala de Servidores y pasillo exterior. Vista Superior, las esferas color azul indican la ubicación de los dataloggers.

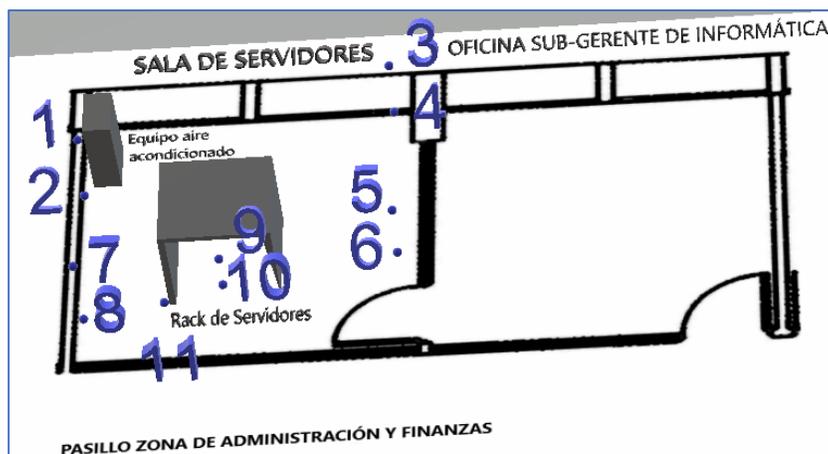


Figura 12. Plano de ubicación de sensores de condiciones ambientales (t^a y HR) en la Sala de Servidores y pasillo exterior. Vista Fronto-lateral.

3. Análisis de Riesgo y Generación de Protocolo de Validación

3.1. Análisis de riesgo FMEA

Se realizó un análisis de riesgo con la herramienta “Análisis de Modos y Efectos de Falla (FMEA), basado en el instructivo “Análisis de riesgo” de Knop Laboratorios para las funciones con impacto en salud del paciente, calidad del producto e integridad de datos, identificadas en un análisis de riesgo realizado previamente en Knop Laboratorios, considerando fallas en el software, hardware y acciones de usuarios. Este análisis consiste en los aspectos que se describirán en la tabla 16 y 17.

Tabla 16. Identificación del riesgo.

Etapa	Fase general del proceso controlado mediante el Sistema Computarizado que puede abarcar diferentes operaciones.
Operaciones	Acciones que forman parte de una etapa, dando enfoque especial a las acciones realizadas mediante software y hardware.
Modo de Peligro/Falla	Posible modo por el que se evidencia una falla en el proceso controlado (“¿Qué puede salir mal?”).

Continuación de tabla 16	
Efecto	<p>Consecuencias de la falla sobre el producto o proceso, que además pudiera afectar la experiencia del cliente. Ejemplos de efectos potencialmente dañinos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elaboración de un producto adulterado por una falla en el Sistema computarizado. - Falla de un instrumento en un establecimiento clínico que lleva a estudios clínicos inexactos. - Falla en sistemas computarizados utilizados para evaluar estudios toxicológicos que llevan a una comprensión incompleta de un perfil toxicológico de una droga.

Tabla 17. Evaluación del riesgo.

Impacto	Efecto de la posible falla que puede afectar la calidad del producto, la integridad de los datos y registros generados, y la salud del paciente.
Causa potencial	Se debe definir la o las causas más probables que puedan provocar la falla (software, hardware, usuarios, entre otros).
Ocurrencia	Probabilidad de que se presente la causa potencial.
Método de detección o control	Mecanismos de control establecidos en el Sistema Computarizado o en la empresa para detectar la posible falla y que permitan conocer si un riesgo se ha vuelto un hecho.
Capacidad de detección	Posibilidad de detectar la falla o su causa durante el proceso o durante etapas posteriores a él.

La evaluación del riesgo se estimará cuantitativamente, determinando el índice del impacto, índice de ocurrencia e índice de detección, utilizando valores para los criterios señalados mencionados en la tabla 18.

Tabla 18. Escala de evaluación del riesgo y criterios asignados

Valor	Impacto
1	Afecta la fluidez del proceso, velocidad del proceso (productividad), no afecta calidad del producto, la integridad de datos y registros ni salud del paciente.
2	Impacto en la seguridad del paciente leve, calidad del producto, no atributo crítico de calidad y/o integridad de datos que no son críticos.
3	Impacto en la seguridad del paciente media, calidad del producto que puede ser reprocesado y/o integridad de datos no críticos, pero que afectan trazabilidad.
4	Alto impacto en la seguridad del paciente, calidad del producto que implica destrucción y/o integridad de datos críticos y que afectan trazabilidad.
Valor	Ocurrencia
1	0 a 3 eventos durante operaciones realizadas en 1 año.
2	4 a 6 eventos durante operaciones realizadas en 1 año.
3	7 a 9 eventos durante operaciones realizadas en 1 año.

Continuación de tabla 18	
Valor	Detectabilidad
1	Capacidad de detección o control en el momento que se presenta el hecho (Mediante software, hardware, usuarios, entre otros).
2	Capacidad de detección o control durante la realización de operaciones posteriores.
3	Capacidad de detección por operador, sin control de software, hardware, etc.
4	Capacidad de Detección en procesos posteriores o una vez que el producto terminó su fabricación y no ha sido liberado.
5	No es posible detectar el evento en ninguna etapa del proceso o posterior a este.

Con el producto de estos tres índices, se obtendrá el Número de Prioridad de Riesgo (NPR):

$$\text{NPR} = \text{I} * \text{O} * \text{D}$$

Dónde: I: Impacto; O: Ocurrencia; D: Capacidad de detección

Un NPR \geq 30, considerado como la mitad del valor más alto que podría presentarse ($4 \times 3 \times 5 = 60$), se considera una falla de alta criticidad y se debe tomar en consideración durante la validación. Los valores de NPR \geq 15 son consideradas fallas de mediano impacto. Los valores $<$ 15 fueron considerados como fallas de bajo impacto.

3.2. Generación de protocolo de validación del sistema WMS en bodega de materias primas

De acuerdo al formato F029AC "Protocolo de Validación de Sistemas Computarizados" del departamento de Aseguramiento de Calidad de Knop Laboratorios S.A., se generó un protocolo de validación para el sistema computarizado WMS con alcance en bodega de materias primas, que contiene los requisitos que deben cumplir el software, el hardware y el personal que forman parte del sistema computarizado. A continuación, se diseñaron pruebas, incluidas en el protocolo, que permiten evaluar el cumplimiento de estos requisitos.

El protocolo incluye las siguientes etapas:

3.2.1 Calificación del Diseño (DQ).

Verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos son adecuados para el uso previsto (ISPE, 2008).

Para ello, deben existir primero las especificaciones del sistema (especificaciones funcionales, de configuración, de programación y/o de diseño), que es verificado en esta etapa.

Luego, se debe verificar que estas especificaciones cumplen con los requerimientos incluidos en las URS, enlistando cada requerimiento y verificando que se dé cumplimiento a este en al menos una especificación del sistema.

La guía GAMP 5 menciona que, para productos configurados, una parte significativa de la revisión del diseño debe ser realizada por el proveedor durante la construcción del sistema. Esto se debe verificar durante la evaluación del proveedor. Las actividades de revisión de parte del usuario deben enfocarse en las actividades de configuración.

3.2.2 Calificación de la Instalación (IQ).

Verificación documentada de que un sistema es instalado de acuerdo a especificaciones escritas y pre-aprobadas (ISPE, 2008).

Las pruebas de calificación de la instalación se desarrollaron según las especificaciones técnicas y especificaciones del sistema entregadas por los manuales y diseño de los proveedores, que incluyen requerimientos para la instalación del software (BLOCK® Mobile y BLOCK® Web), hardware (Servidor, Capturador de datos portátil e impresoras) y requerimientos del área que incluyen requerimientos de temperatura, humedad, servicios de red y eléctricos.

Además, se considera en esta etapa la verificación de existencia de respaldos de licencias del software y de las bases de datos.

3.2.3 Calificación de la operación (OQ).

La calificación de la operación consiste en la verificación documentada de que un sistema opera de acuerdo a especificaciones escritas y pre-aprobadas a través de los rangos de operación especificados (ISPE, 2008).

Para realizar esta calificación, en el protocolo se establecieron distintas pruebas de verificación de la operación del sistema, que abordan los siguientes aspectos:

Tabla 19. Pruebas etapa de OQ

Pruebas de verificación de documentación	
POEs involucrados en el correcto funcionamiento del sistema	La documentación requerida para el funcionamiento del sistema debe estar publicada en el sistema de gestión de calidad. Se debe incluir el título y n° del POE, la fecha de vigencia, versión y ubicación del archivo.
Registros de capacitaciones de personal	Deben existir registros de los cursos de capacitación del personal y la fecha de aprobación, con el fin de documentar que el personal esté capacitado para la operación del sistema.
Registros de usuarios con acceso al sistema	Se deben mantener registros de los usuarios que tienen acceso al sistema, identificando sus nombres y cargos al interior de la empresa, así como los nombres de usuarios, perfiles asociados y registro de las atribuciones de aquellos perfiles. No pueden existir perfiles asociados a personas no identificadas.
Pruebas de calibraciones, si aplican	En caso de utilizar instrumentos críticos, estos deben estar calibrados. Se debe adjuntar el certificado de calibración, así como indicar la fecha de la próxima calibración.
Registros de Mantenimiento	Debe existir registro de las mantenciones del hardware y software, si aplican. Se deben verificar si las últimas mantenciones cumplen con lo planificado, así como la verificación de la realización de mantenciones anteriores.
Registros de Monitoreo	Se debe verificar la existencia de registro de las actividades de monitoreo periódico del desempeño, de recuperación en situaciones de emergencia, de control de cambio, de la capacitación del personal, de calibración y de la seguridad del sistema y de los datos.
Pruebas de funcionamiento en condiciones normales y seguridad de acceso a funciones	
Funcionamiento en condiciones normales	Verificar que las operaciones se pueden desarrollar correctamente en condiciones normales, basándose principalmente en las instrucciones escritas en los POEs.
Seguridad de acceso de usuarios a privilegios y funciones	Verificar que los usuarios puedan acceder correctamente a las funciones asignadas, así como verificar que estos no puedan acceder a las funciones restringidas.
Pruebas de cumplimiento de 21 CFR 11 para evaluar integridad de los registros y control de acceso	
Pistas de auditoría	Verificar que existen pistas de auditoría (Audit Trail) con marcas temporales generadas por el sistema, que indique las acciones ejecutadas, la hora, la fecha y el usuario que creó, modificó o eliminó registros electrónicos.
Control de documentos	Controles para el acceso a, revisión de, distribución de y uso de documentación para la operación y mantenimiento del sistema.
Manifestación de la firma	Debe incluir el nombre del firmante, la fecha y hora en la que se firmó, el significado (aprobación, revisión, responsabilidad o autoría) asociado a la firma.

Continuación de tabla 19	
Pruebas de cumplimiento de 21 CFR 11 para evaluar integridad de los registros y control de acceso	
Asociación entre registro y firma	Las firmas electrónicas y manuscritas ejecutadas en registros electrónicos deben ser asociadas a su respectivo registro electrónico para asegurar que la firma no puede ser quitada, copiada o transferida para falsificar un registro electrónico.
Operaciones secuenciales	Se debe verificar que las operaciones tengan una secuencia que no pueda ser modificada, que además incluya chequeos durante las operaciones para lograr pasos y eventos secuenciales.
Modificación a registros	El sistema debe impedir la modificación de un registro o si lo autoriza, registra de forma clara la modificación, incluyendo la fecha/hora y el usuario.
Tiempo de retención	El tiempo de retención de los registros cumple con las exigencias.
Protección de los registros	Los registros deben ser protegidos para permitir su exactitud y recuperabilidad durante el tiempo de retención.
Pruebas de cumplimiento de 21 CFR 11 para firmas electrónica (consideradas como pruebas de seguridad de acceso)	
Seguridad de acceso al sistema	El acceso al sistema se efectúa a través de una identificación única por usuario protegida por una clave u otro medio de control. Asegurar que el uso es limitado solamente a los dueños genuinos.
Pruebas de Puntos de control y alarmas	
Probar los puntos de control establecidos en el sistema y las alarmas de los dispositivos periféricos, áreas y otros.	
Pruebas de peor caso	
Se deben definir las condiciones de peor caso y probar el funcionamiento en estas. Pueden corresponder a pruebas con fallas de red durante operaciones, desempeño con transferencia de grandes volúmenes de datos y desafíos del sistema.	
Pruebas de integridad de datos para datos críticos y registros regulatorios, según principio ALCOA+.	
Verificar que los datos críticos y los registros regulatorios sean íntegros, basándose en el principio ALCOA +.	
Aspecto de integridad	Descripción
Atribuible	Se debe identificar quien realizó la acción y cuándo (origen del dato). Si el registro es cambiado, quien lo realizó y por qué.
Legible	Los datos deben ser registrados de forma permanente en un medio durable que pueda ser leído por un humano, sin confusiones.
Contemporáneo	Los datos deben ser registrados en el momento en que la operación es realizada y se debe evaluar si los registros se generan en tiempo real. No es posible “firmar hacia atrás”. Los datos deben incluir la fecha y hora de su generación.
Original	Evaluar si la información es un registro original o una copia fiel certificada. Los cambios en los datos deben ser registrados en el sistema de pistas de auditoría del software.

Continuación de tabla 19	
Aspecto de integridad	Descripción
Exacto	No presenta errores o ediciones, o en caso de presentarlas, deben ser enmiendas o correcciones documentadas. Los datos que incluyan pistas de auditoría deben ser revisados.
Completo	Se debe verificar que los registros incluyan todos los datos, incluyendo repeticiones o reanálisis realizados.
Consistente	Debe existir una aplicación consistente de estampados/registros de tiempo en la secuencia esperada. Secuencia lógica al notificar fecha y hora de los datos.
Perdurable	Los datos deben registrarse en hojas de trabajo controladas, libros de anotaciones de laboratorio u otros medios que sean perdurables durante el tiempo de almacenamiento del registro.
Disponibles	Los registros deben estar disponibles/accesibles para revisión/auditoría durante todo el tiempo de almacenamiento del registro.

3.2.4 Calificación del Desempeño (PQ).

Verificación documentada de que un sistema es capaz de desempeñar las actividades requeridas para el proceso, de forma continua, de acuerdo a especificaciones escritas y pre-aprobadas, dentro del alcance del proceso de la empresa y el ambiente operacional (ISPE, 2008).

Se establecieron distintas pruebas para evaluar el desempeño del sistema, verificando el funcionamiento en al menos 3 ejecuciones bajo diferentes condiciones para evaluar la reproducibilidad y consistencia.

Tabla 20. Pruebas a realizar en etapa de PQ

Pruebas de funcionamiento en Condiciones normales
Se deben repetir las pruebas realizadas en la etapa de OQ para condiciones normales, en 3 ejecuciones diferentes, si es posible por usuarios diferentes.
Pruebas en Condiciones Peor Caso
Se deben repetir las pruebas realizadas en la etapa de OQ en condiciones de peor caso, en 3 ejecuciones diferentes, si es posible por usuarios diferentes.
Pruebas de puntos de control
Se deben repetir las pruebas realizadas en la etapa de OQ para puntos de control, en 3 ejecuciones diferentes, si es posible por usuarios diferentes.
Pruebas de Verificación de existencia de respaldos de software y Licencias
Se diseñaron pruebas para la verificación de la existencia de respaldos del software BLOCK® Web y Mobile, de las licencias de uso y de los parámetros de configuración.

Continuación de tabla 20
Pruebas de Verificación de existencia de respaldos de Registros y Base de datos
Se debe verificar nuevamente que existan respaldos de los registros y datos generados por BLOCK® Web y Mobile, verificando además que se cumpla con la frecuencia de respaldos de estos.
Desafíos de Recuperación en situaciones de emergencia / cortes de energía/ de recuperación de respaldos / de continuidad de las operaciones.
Se deben probar los procedimientos a seguir en caso de que el sistema falle o se averíe o en casos de cortes energéticos, evaluando además la posibilidad de continuar con las operaciones en caso de presentarse estas fallas. Se debe probar que la recuperación de los respaldos mantiene la integridad de los datos y que se reestablecen las operaciones

4. Aplicación de protocolo de validación.

Luego de la implementación de BLOCK® en la bodega de materias primas, se aplicará el protocolo de validación generado anteriormente. El soporte documental de las pruebas puede incluir capturas de pantalla, impresiones, notas, imágenes, entre otros.

Posterior a la ejecución del protocolo, se debe verificar que todas las pruebas han sido ejecutadas, que la documentación de estas es legible, precisa y completa, que todos los documentos relevantes están incluidos y la documentación es completa, que los criterios de aceptación sean cumplidos, que los registros de pruebas fallidas estén incluidos y que se cumple con los procedimientos.

Con ello, se genera un informe que resume las actividades realizadas, los desvíos y no conformidades generados durante todo el proceso y las conclusiones, incluyendo una conclusión general que determina si el sistema cumple o no cumple con los requisitos. Además, se determina un periodo de revalidación y se incluyen recomendaciones para mantener el estado validado, incluyendo límites de acciones y alertas, programas de monitoreo de variables críticas, entre otros.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Generación de listado de requerimientos documentales

Se generó un listado de requerimientos documentales que especifica los documentos demandados en las diferentes etapas de utilización de un sistema computarizado especificadas en la NT127/2013, así como distintos aspectos que estos deben cumplir. También se incluyeron puntos que se deben identificar en el software y hardware, la existencia de evaluación de proveedores, procedimientos que describan actividades de monitoreos periódicos y acuerdos formales entre el proveedor y la empresa.

2. Diagnóstico de situación.

Se determinó que el sistema, en febrero del 2018, estaba en la etapa de construcción del sistema donde se estaba configurando el software en base a las especificaciones del diseño de este.

La aplicación del listado de requerimientos documentales generado anteriormente evidenció los resultados mencionados en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados de evaluación de documentación

Requerimientos de Ciclo de Vida	Existencia de Documentación	Observaciones
Planificación	Si	Se consideró como planificación las actividades del presente trabajo. Evaluación determinó que es un sistema de alto impacto.
Especificación de requisitos de usuario (URS)	Si	Existen requerimientos conocidos por el proveedor.
Especificaciones Funcionales (FS)	Si	Hasar, en conjunto con Knop Laboratorios, desarrolló un relevamiento que describe los procesos de logística de bodega, estableciendo el diseño del sistema y la descripción de las distintas funciones.
Especificaciones Técnicas (ETEC)	Si	Relevamiento contiene requerimientos del servidor, capturadores de datos portátiles e impresoras.
Programación	No aplica	BLOCK se clasificó en categoría GAMP 4 (software configurable). Relevamiento incluye configuración establecida.
Verificación	Si	Se desarrollaron pruebas de verificación de los distintos Workflows.
Commissioning	Si	Existen actas que muestran avances en la implementación y pruebas desarrolladas.
Documentación de operación	No	No existen POEs internos para operación del sistema. Manuales de proveedor especifican funciones, pero no en base a configuración de Bodega de MP.

Continuación de tabla 21		
Requerimientos de Ciclo de Vida	Existencia de Documentación	Observaciones
Modificación	Si	Procedimiento control de cambios en sistema de gestión de calidad Knop Laboratorios. Relevamiento incluye modificaciones realizadas a algunas operaciones y nuevos desarrollos.
Requerimientos de Aspectos Generales	Existencia de Documentación	Observaciones: Se consideraron estos puntos para el Servidor WMS-BLOCK
Ubicación	Si	Existe un plano de ubicación de componentes del sistema WMS (Figura 7).
Fuente de poder	Si	Especificaciones servidor mencionan existencia de doble fuente de poder como prevención de falla.
Temperatura	Si	Temperatura controlada por equipo de aire acondicionado. No existe mapeo sala de servidores.
Perturbaciones magnéticas	No aplica	Aplica según proveedor, cuando el equipo de tecnología de la información está cerca de fuente de radiofrecuencia, como, por ejemplo: antenas de transmisión de radio (AM, FM, TV o radio de dos centros), radares civiles y militares y determinadas máquinas industriales (calefactores de inducción rf, soldadores de arco rf y comprobadores de aislamiento).
Acceso al área	Si	Ingesmart plantea necesidad de resguardar el acceso a la sala de servidores mediante el uso de llave, solo utilizable por Sub-gerente de informática, e instalación de cámaras de seguridad. Esto también es mencionado en manual de proveedor IBM.
Requerimientos Especificaciones del sistema	Cumple	Observaciones
Debe existir un documento de control o especificación del sistema	Si	El relevamiento de procesos y manuales contienen las especificaciones del sistema.
Aspectos a cumplir especificaciones del sistema	Cumple	Observaciones
Objetivo del sistema informático propuesto	Si	Gestionar y controlar logística de bodega de materias primas y del centro de distribución.
Diagrama del proceso con funciones asociadas	Si	Ver Anexo 1
Ejemplos de cada documento producido por el programa	Si	El relevamiento incluye descripción de las etiquetas a producir, mientras que los manuales incluyen imágenes de los reportes que pueden emitirse.

Continuación de tabla 21		
Aspectos a cumplir especificaciones del sistema	Cumple	Observaciones
Datos que deben registrarse y almacenarse	Si	<p>Fecha de vencimiento: Al momento de la recepción será preciso registrar la fecha de vencimiento de cada producto.</p> <p>Lote: Todo insumo, adicionalmente a fecha de vencimiento, deberá incluir un dato denominado Lote de recepción, generado a la hora de la recepción. Dicho dato está compuesto por la concatenación del año, mes, día de recepción más correlativo de 3 dígitos (YYYY.MM.DD.999).</p> <p>Código interno: Cada material, en sus distintas presentaciones, cuenta con una codificación propia de la empresa.</p> <p>GS1-128 concatena en código de barras la totalidad de datos mencionados, en etiqueta de recepción y despacho de los insumos.</p>
Flujo de datos mencionados	Si	Cada Workflow contiene diagramas de flujo que especifican como los datos generan nuevas operaciones y como son importados y exportados desde y hacia el ERP.
Interacción de datos con otros sistemas y procedimientos	Si	
Información a ser producida	Si	
Límites de cualquier variable	No aplica	No se consideran límites para variables introducidas ni almacenamiento de datos.
Programa operativo	Si	Existe una planificación incluida en el relevamiento que menciona las actividades a realizar en modo de prueba y operativo.
Programa de prueba	Si	
Requerimiento de especificaciones de funcionamiento	Cumple	Observaciones
Instrucciones para verificar el sistema	No	La NT 127/2013 menciona que se debe proporcionar instrucciones para verificar, operar y mantener el sistema, lo que no está establecido.
Instrucciones para operar el sistema	No	
Instrucciones para mantener el sistema	No	
Responsables del desarrollo y funcionamiento	Si	El relevamiento incluye a las personas responsables tanto del desarrollo como del funcionamiento de BLOCK® en los distintos sites.

Continuación de tabla 21		
POEs requeridos	Cumple	Observaciones
Control de cambios	Si	Procedimiento de control de cambios en sistema documental de Knop que aplica a cambios que puedan afectar estado validado y/o calificado de equipos, sistemas, métodos y procesos o aquellos que se encuentran en ejecución, evaluando impacto.
Seguridad	No	No existe un procedimiento de seguridad del sistema.
Integridad de datos	No	No existe un procedimiento de integridad de datos.
Aspectos a abordar en POEs	Cumple	Observaciones
Redes	No	No existen POEs internos que aborden estos aspectos.
Ingreso de datos, cambio o correcciones	No	
Chequeos periódicos de registros y respaldos	No	
Gestión de perfiles de usuarios	No	
Documentación general requerida	Cumple	Observaciones
Acuerdos formales entre proveedor y Knop Laboratorios	Si	Relevamiento y contratos de soporte mensual incluyen distintos acuerdos y responsabilidades de Hasar y Knop Laboratorios.
Evaluación del proveedor	Si	Sub-gerente de informática realizó un informe de auditoría durante visita a instalaciones de Hasar
Capacitación del personal	Si	Hasar tiene un plan de capacitación para el personal.
Arquitectura del sistema	Si	Proveedor presenta estructura básica de sistema formada por Servidor – Capturadores – Computadoras en red.
Aspectos a monitorear	Cumple	Observaciones
Desempeño	No	No existen POEs ni documentación que aborden el monitoreo del desempeño.
Control de cambios	Si	Control de cambios de Knop especifica que se lleva seguimiento de los cambios realizados.
Seguridad del programa y de los datos	No	No existen POE ni documentación que aborden el monitoreo de la seguridad del programa y de los datos.
Calibración	No	No existen dispositivos que requieran calibración dentro del sistema.
Mantenimiento	No	No existen POE ni documentación que aborden la el monitoreo del mantenimiento del sistema.
Re-evaluación periódica	Si	Según Plan Maestro de Validación, la validación dura 5 años y se evalúa según control de cambio.

Continuación de tabla 21		
Aspectos a monitorear	Cumple	Observaciones
Capacitación del personal	Si	POE de capacitación del personal a nivel empresarial que especifica la generación de un programa anual de capacitaciones, donde cada gerente o jefe de departamento puede enviar un detalle de la necesidad de capacitación y entrenamiento a Gerencia de Administración y Finanzas.
Recuperación en situaciones de emergencia	No	No existen POEs ni documentación que aborden el monitoreo de la recuperación en situaciones de emergencia.
Requerimientos de validación	Cumple	Observaciones
Planificación de la validación	Si	Carta Gantt de proyecto de internado.
Calificación del sistema	No	No se han desarrollado actividades de calificación.
Definición y evaluación de proveedores	Si	Sub-gerente de informática realizó un informe de auditoría durante visita a instalaciones de Hasar.
Definición y evaluación de sistemas anexos	Si	Hasar en el relevamiento realiza una evaluación del servidor actual y del sistema AS-400 utilizado en Knop.
Verificación y revalidación en periodo definido	Si	De acuerdo al Plan Maestro de Validación, la validación dura 5 años y se evalúa según control de cambio.

El porcentaje de cumplimiento corresponde a un 63% (Figura 13), que en gran parte se debe a la documentación entregada por Hasar, Ingesmart y los manuales recopilados de Motorola e IBM. El soporte documental de Knop Laboratorios también contiene procedimientos de Control de cambios y de Capacitación del personal que favorecen el cumplimiento.

Los aspectos no cumplidos correspondieron a la documentación de operación, mantención y monitoreo, además de la fase de commissioning y las verificaciones posteriores del propio sistema.

Los límites en las variables se pueden referir a puntos de control, límites en el hardware (Ej. Duración de batería, condiciones ambientales, capacidad de procesamiento o memoria, entre otros), límites en ecuaciones, entre otros. En conjunto con sub-gerente de informática se determinó que no existen límites operacionales debido a que la capacidad de almacenamiento y memoria del servidor se puede expandir a necesidad. De todas maneras, se consideraron como límites operacionales los puntos de control configurados en el software, que se deben incluir en el protocolo de validación.

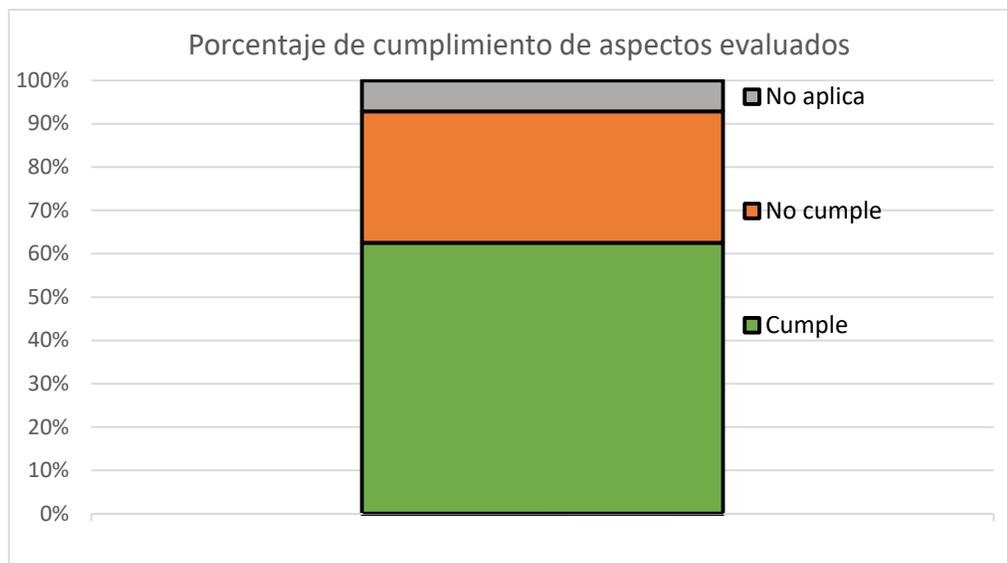


Figura 13. Porcentaje de cumplimiento de aspectos evaluados

En base a este diagnóstico de situación, se decidió registrar las pruebas de verificación realizadas por Hasar, elaborar instructivos y procedimientos para la operación y realización de las actividades que no se han formalizado ni considerado, y ejecutar actividades que abarquen los puntos no cumplidos y que produzcan mejoras de otros aspectos.

3. Generación de documentación faltante.

3.1. Documentación de pruebas de verificación de Workflows y funciones de BLOCK®.

Se realizaron pruebas de verificación de los siguientes workflows y funciones:

3.1.1 Ingresos de materias primas por orden de compra

El workflow incluido en el relevamiento de procesos consiste en las siguientes operaciones indicadas en la Figura 14.

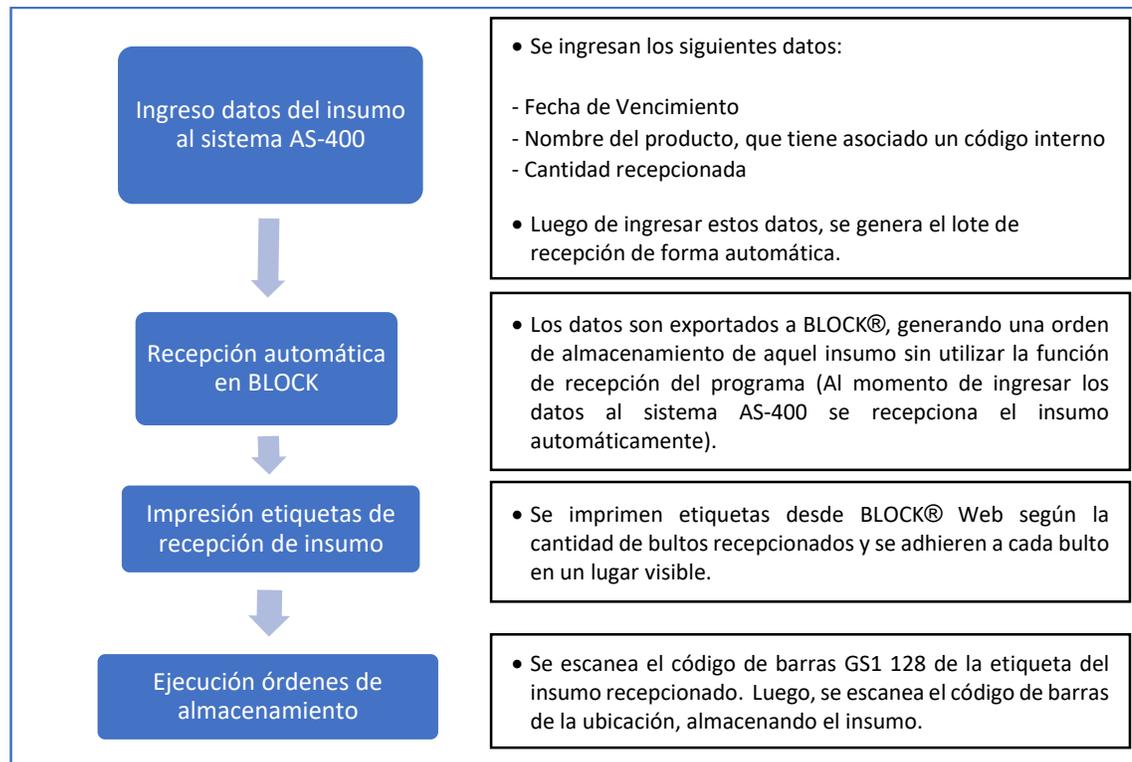


Figura 14. Workflow Q_IN_MP_OC (Ingreso de Materias Primas por Orden de Compra)

- La prueba consistió en verificar los siguientes aspectos:
 - Ausencia de órdenes de recepción pendientes.
 - Registro de las órdenes de recepción automáticas finalizadas, esta debe contener los datos ingresados en el sistema AS-400.
 - Correcta impresión de etiquetas de recepción, conteniendo los datos de fecha de vencimiento y/o reanálisis, lote de recepción, cantidad y bultos.
 - Correcta ejecución de la orden de almacenamiento.
- Los resultados de la prueba fueron:
 - ✓ No existían órdenes de recepción pendientes.
 - ✓ Existe registro de las órdenes de recepción originadas por el ingreso de los datos en el sistema AS-400, donde los datos coinciden. La orden de almacenamiento generada también contiene aquellos datos.
 - ✓ Se imprimió etiqueta de recepción con los datos requeridos. El código de barras superior contiene el código interno del producto de forma aislada, en caso de ser requerido para consultas u otras operaciones. El código de barras inferior corresponde al GS1-128.

- ✓ En algunas etiquetas, la fecha de impresión y el nombre completo del insumo no se logra ver correctamente. Sin embargo, estos datos no se consideran críticos.



Figura 15. Etiqueta de recepción de insumo en bodega de materias primas.

- ✓ La orden de almacenamiento se ejecutó correctamente. Al escanear por error el código de barras superior, no se registra ni el lote ni el vencimiento, impidiendo confirmar la orden. Escanear el código GS1 128 registra el código interno del producto, el lote de recepción y el vencimiento.
- ✓ Al intentar almacenar insumos en una ubicación que contiene insumos Aprobados, el sistema restringe el almacenamiento.

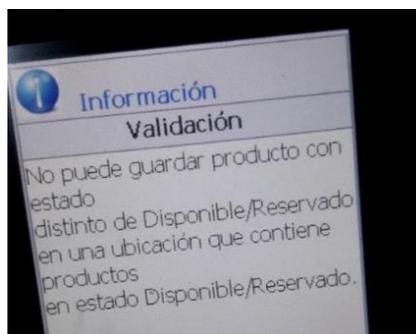


Figura 15. Mensaje de Verificación por control establecido para evitar el almacenamiento de insumos con diferentes estados.

Observaciones:

- Al escanear el código de barras GS1 128, se ingresa automáticamente 1 unidad, debido a lo anterior, el resto de unidades se deben ingresar manualmente. Esto ocurre porque los insumos recepcionados, por orden de compra, no tienen adherida una etiqueta del proveedor del insumo que contenga como dato la cantidad de insumo recepcionado, esto es una mejora que se puede exigir.

- Al ingresar una cantidad menor de insumos en una ubicación, la cantidad restante queda en una orden pendiente. Anular una orden requiere un código de autorización.

3.1.2 Movimiento de insumos desde una ubicación a otra

Los movimientos son operaciones que realizan los operarios para cambiar la ubicación de un insumo, que deben realizar desde BLOCK® Mobile.

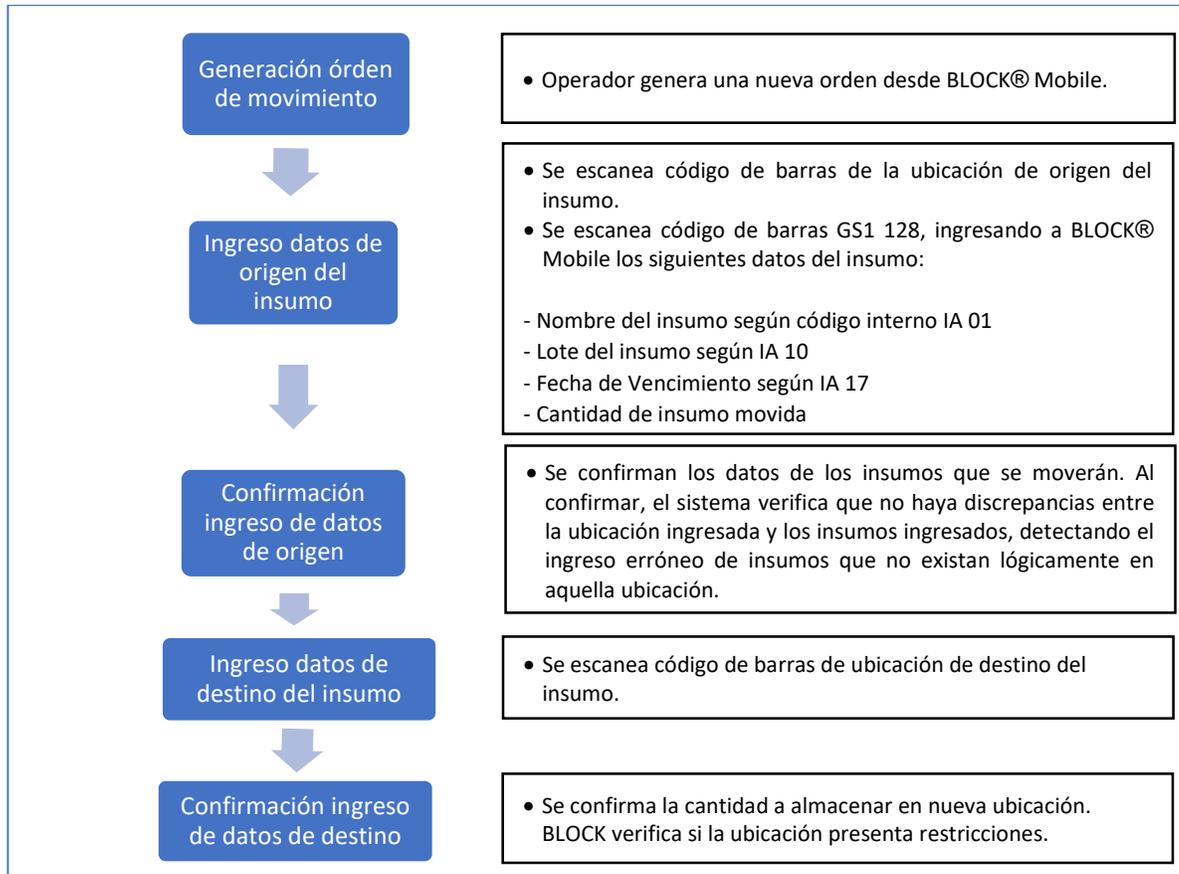


Figura 16. Workflow de realización de movimientos

- La prueba consistió en verificar los siguientes aspectos:
 - Realización satisfactoria de operaciones con función “Movimientos”.
- Los resultados de la prueba fueron:
 - ✓ Escanear el código de barras GS1 128 registra el código interno del insumo, sin registrar el lote y el vencimiento. Soporte técnico de Hasar informa que para registrar estos datos

durante los movimientos se debe escanear nuevamente el código de barras. Si no se realiza, BLOCK Mobile impide confirmar la orden.

- ✘ Al confirmar la orden de destino, se detectó que el insumo cambió de estado desde “Cuarentena” a “Disponible” (Aprobado) (Figuras 17 y 18).

Movimiento - Orden 33477

O:MP-AL-01-05-01-01 CUAR
D:MP-AL-02-05-01-01 DISP

2961658020414 [2961658020414]
MP METILPARABENO

Pedida 100000 A.Total 100000

Producto 2961658020414

Ubicación MP-AL-02-05-01-01

Contenedor

Lote 20180618007

Serie 0

Vencimiento 11-02-2023

Estado DISP Cantidad

Figura 17. Datos observados en ubicación de destino y confirmación de la orden.

Finalizada ✓

Detalle

Producto

Caja Carton

Contenedor

Cantidad Lote Nro Serie Vencimientos

2961658020414 - MP METILPARABENO [GRAMOS X 1] 2961658020414

Origen: MP-AL-01-05-01-01 (EO: Cuarentena) Destino: MP-AL-02-05-01-01 (ED: Aprobada)

Caja Carton 10000 2018061 0 11/02/2023

Figura 18. Registro de la orden de movimiento ejecutada.

Soporte técnico de Hasar explicó que esto se debió a que estaba desactivada una configuración que bloquea los cambios de estado al realizar movimientos (Figura 19), debido a que, en general, otros clientes la disponen así, porque para realizar un cambio de estado realizan un movimiento a una ubicación con aquel estado. Sin embargo, esto no está acorde a las URS de Knop Laboratorios, que estipulan que solo control de calidad puede realizar cambios de estado desde BLOCK® Web.

Movimiento

Alta de Productos en ordenes pendientes
 0 = No tiene permisos para agregar productos a la Orden.
 1 = Permitir agregar el producto a la Orden automáticamente.
 2 = Permitir agregar el producto pero la HH debe preguntar si agrega

MOVIMIENTO ORDENES ALTA PRODUCTO

Bloquea cambiar el estado en el destino
 0 = No
 1 = Si

MOVIMIENTO BLOQUEA CAMBIO ESTADO

2

si
no

Figura 19. Configuración desactivada de operación de movimiento que bloquea el cambio de estado en el destino.

Se exigió al proveedor activar aquel bloqueo, debido a que una bodega caótica no utiliza una ubicación física de “Cuarentena” y los operadores realizan movimientos de insumos de una ubicación a otra constantemente y por lo tanto el cambio de estado de los insumos de “Cuarentena” a “Disponibles” es un hecho que se puede presentar repetitivamente y que según análisis de riesgo, solo es detectable por operador.

3.1.3 Egresos por envío a planta de producción de insumos pesables y unitarios.

Los egresos de insumos por envío a planta de producción descritos en el relevamiento consisten en dos Workflows:

- Egreso de insumos pesables o masables (Materias Primas)
- Egreso de insumos unitarios (Material de Envase y Empaque)

3.1.3.1. Egreso de insumos pesables (MP)

El egreso de insumos pesables estaba definido en el relevamiento con las operaciones secuenciales en BLOCK® de Picking de insumos pesables - Preparación de insumos pesables – Despacho de insumos pesables.

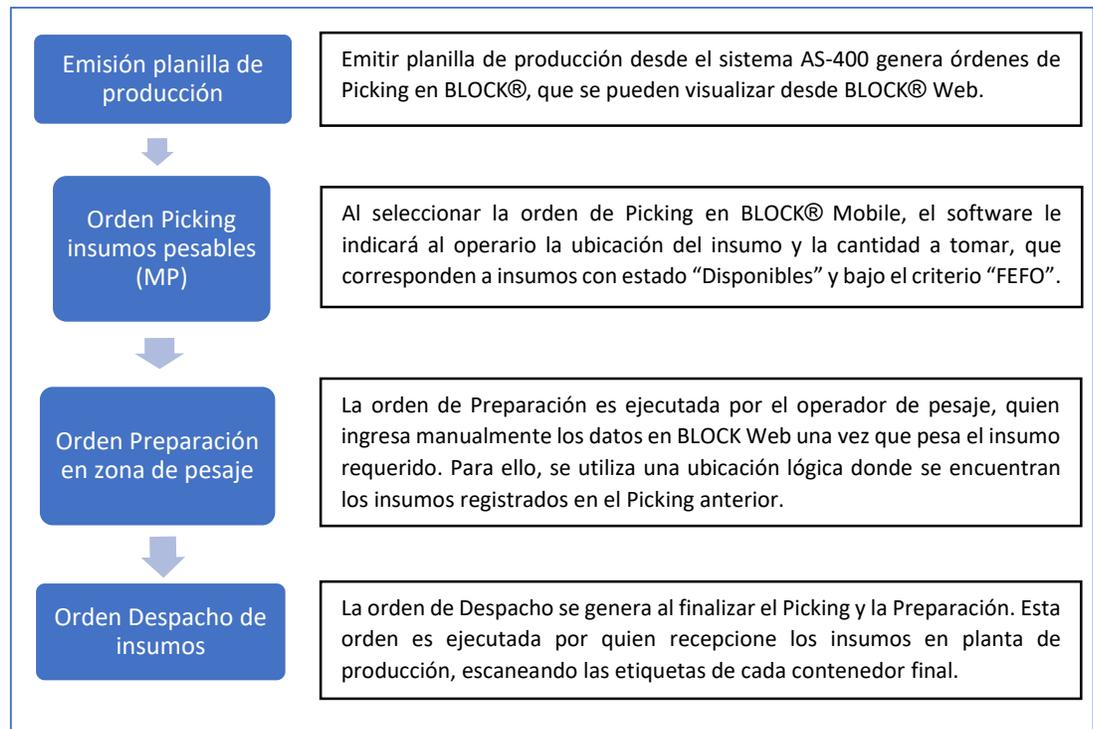


Figura 20. Workflow de egreso de insumos pesables (MP)

La prueba consistió en verificar los siguientes aspectos:

- Realización satisfactoria según orden secuencial de operaciones del Workflow.
- Workflow adecuado a las operaciones de egreso de MP.

Los resultados obtenidos fueron:

- ✓ La emisión de la planilla generó tanto las órdenes de insumos pesables como unitarios.
- ✓ La orden de Picking contenía los insumos requeridos en las planillas.
- ✗ La ejecución de la orden de picking no permite ingresar datos superiores a los pedidos en la planilla. Esto no se condice con las operaciones que se realizan en esta etapa, que corresponde a tomar un contenedor (Ej. 10 kg de azúcar) para llevarlo a la zona de pesaje, donde realmente se debe ingresar la cantidad requerida en la planilla para descontar del stock lo que se enviará.
- ✓ Posterior a la ejecución del Picking se generó una orden de Preparación, que cumple con los pasos secuenciales del Workflow.
- ✗ Se determinó que la función de "Preparación" no era adecuada a las operaciones de egresos de insumos pesables, debido a que esta función permite ingresar de forma

manual solo una cantidad fija de insumos a la vez. Lo anterior significa que para pesar 10 kg de una MP, cuando en el sistema está expresado como 10.000 g, se debe seleccionar el número 100 (máximo multiplicador de la función) y escanear el código de barras 100 veces (Figura 21) haciendo que la operación sea impracticable. Por lo tanto, al solicitarle al proveedor la posibilidad de ingresar los dígitos manualmente, este respondió que no era posible, ya que la función está diseñada para escanear el código de barras de los productos que irán a un contenedor en forma unitaria y no para ingresar un total, forma que se aplica en un centro de distribución.

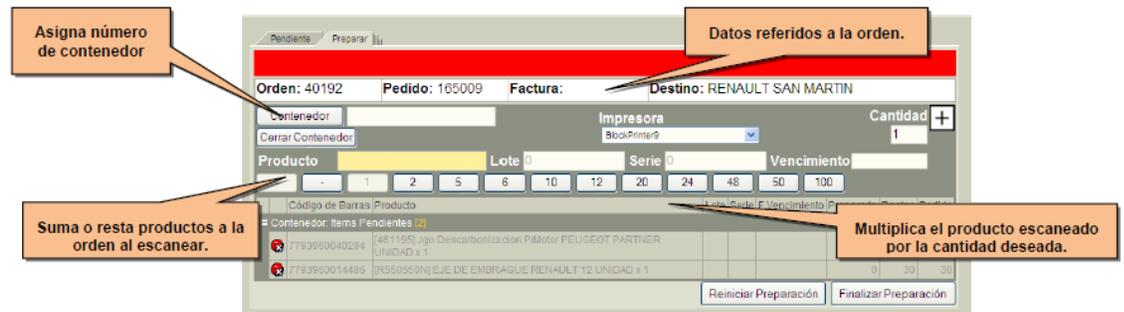


Figura 21. Especificaciones incluidas en el manual de BLOCK@ Web para la función de Preparación.

Por ello, se eliminó del Workflow la operación de “Preparación” y en su lugar, se agregó una nueva operación de Picking, donde el operador de pesaje ingresa, en el capturador, la cantidad de insumo que se despachará al realizar el pesaje.

Este workflow también se verificó y se obtuvieron los siguientes resultados:

- ✓ Al escanear el código de barras de un insumo que no cumple con FEFO, BLOCK@ Mobile advierte al operador de que existe un insumo que vence antes, señalando el lote y la ubicación.

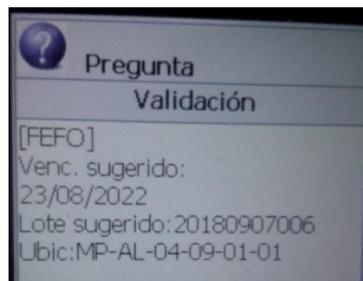


Figura 22. Mensaje de sugerencia de insumo FEFO.

- ✓ La orden exigía 4.000 g de insumo MP Glóbulos de sacarosa 2 mm. Se ingresaron 8.000 g, correspondiente a la cantidad que contenía una caja de este insumo. BLOCK® advierte al operador que se está realizando un Over Pick, acción que está permitida debido a que esa es la cantidad que se enviará para realizar el pesaje. La orden fue completada satisfactoriamente

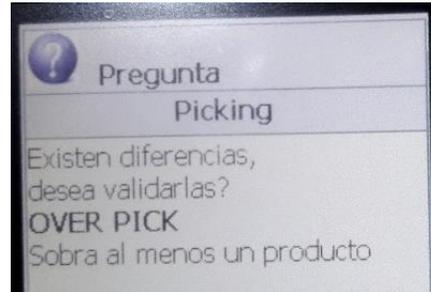


Figura 23. Mensaje por Picking de mayor cantidad de insumo que el requerido en la orden.

3.1.3.2. Egreso de insumos unitarios (MEE)

El egreso de insumos unitarios estaba definido en el relevamiento con las operaciones secuenciales en BLOCK® de: Picking de insumos unitarios - Preparación de insumos unitarios – Despacho de insumos unitarios. En base a la prueba de egreso de insumos pesables, se eliminó la operación de Preparación, con resultado satisfactorio en verificación.

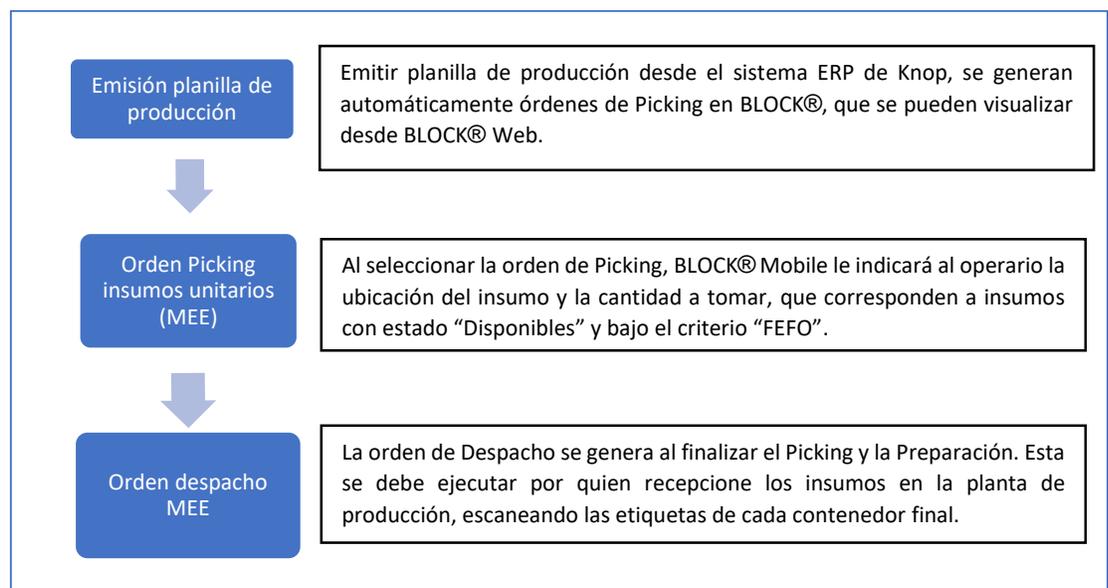


Figura 24. Workflow de egreso de insumos unitarios (MEE)

3.1.4 Cambio de estado de lote de insumos de Cuarentena a Aprobado

La función de cambio de estados disponible en BLOCK®, según especificaciones del proveedor, se efectúa desde BLOCK Mobile y debe ser ejecutada para cada producto en cada posición de forma individual, esto no es adecuado para las actividades realizadas por control de calidad, donde se debe Aprobar o Rechazar el lote completo de acuerdo a los resultados obtenidos de los análisis.

Por ello, el proveedor desarrolló una función ejecutable desde BLOCK® Web, donde se deberá ingresar el n° de lote y el nombre del insumo para realizar el cambio de estado.

Al momento de hacer la prueba, se detectó no existían perfiles de usuarios para Control de Calidad, y por lo tanto fueron generados asignando esta y otras funciones necesarias para el Jefe de Control de Calidad y secretarias de control de calidad, siendo estas últimas quienes realizarán rutinariamente el cambio de estado de los insumos, posterior a la disposición entregada por el Jefe de Control de Calidad.

Al realizar la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

- ✘ La búsqueda del insumo al que se le realizará el cambio de estado exige indicar su ubicación, lo que no es factible ya que control de calidad no conoce este dato, y además se debe realizar el cambio de estado del lote completo, independiente de su ubicación. Esto fue modificado por el proveedor, por lo tanto. actualmente si se puede realizar la búsqueda sin ingresar la ubicación.
- ✓ El cambio de estado del lote del insumo se logra satisfactoriamente.

3.1.5 Emisión de reportes de trazabilidad de cambio de estado de insumos

- ✘ La búsqueda de registros de trazabilidad de insumos requiere ingresar el código interno de este, acción que impide una búsqueda rápida. Se consultó al proveedor si existía la posibilidad de realizar la búsqueda sin requerir este dato. La respuesta indicada es que este requerimiento implica un nuevo desarrollo que debe ser cotizado para poder implementarse. En el instructivo para la realización de cambio de estado de insumos se incluyeron instrucciones para buscar este código interno en BLOCK® Web y para realizar satisfactoriamente la búsqueda de registros de trazabilidad.
- ✓ Los reportes de trazabilidad para el cambio de estado de insumos informan correctamente la operación realizada, con la fecha y hora, usuario, estado de origen y estado asignado.

3.2. Generación de procedimientos e instructivos

3.2.1 Procedimiento de operación, mantenimiento y monitoreo de sistema WMS

Se generó un procedimiento para el funcionamiento del sistema WMS, que abarca las actividades establecidas en el siguiente flujograma.

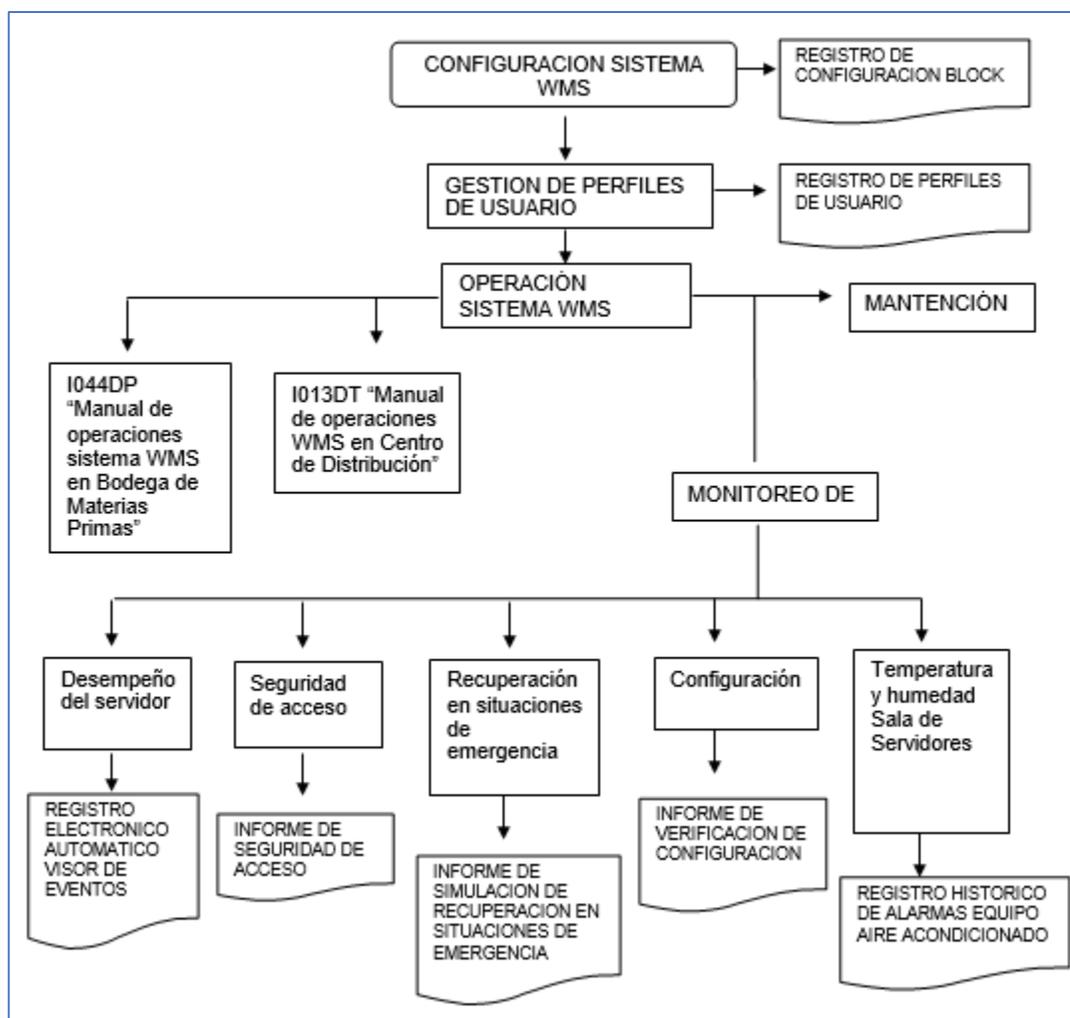


Figura 25. Flujograma procedimiento operación, mantenimiento y monitoreo de sistema WMS.

La gestión de perfiles de usuarios describe que primero se debe generar un perfil con atribuciones que luego se debe asignar a los usuarios. Se determinó que el gerente de aseguramiento de calidad debe aprobar los perfiles asignados a los administradores y los

perfiles que asignará el jefe de control de calidad que tengan la atribución de modificar los estados de los insumos.

El desempeño del servidor se monitoreará con un software visor de eventos administrado por el sub-gerente de informática, sistema que registra diariamente utilización de capacidad de almacenamiento y advierte si se utiliza un porcentaje $\geq 70\%$ de esta.

Se determinó que se verificará una vez al año que los perfiles mantengan las atribuciones señaladas en registros, y además se realizará un cambio de contraseña a todos los usuarios.

Se estableció que se debe simular una recuperación de respaldos una vez al año.

3.2.2 Procedimiento de recuperación ante situaciones de emergencia y continuidad de las operaciones

El soporte de Hasar considera los siguientes escenarios de fallas:

- No disponibilidad de BLOCK® WMS total o parcial por una falla catastrófica del hardware.
- Notable lentitud de acceso o procesamiento que no permita el desarrollo normal de las tareas que desempeñan los usuarios.
- Dolo, acciones mal intencionadas o error humano de usuarios internos o externos.
- Daño parcial o total por desastres naturales o siniestros.

Debido a que los cortes de energía eléctrica quedan bajo responsabilidad de Knop Laboratorios, el departamento de ingeniería y mantención tiene la responsabilidad de mantener el suministro eléctrico.

En caso de falla de hardware, las operaciones de bodega pueden seguir siendo realizadas mediante el sistema ERP AS-400 sin utilizar BLOCK. Sin embargo, si se decide continuar con las operaciones, se deben registrar las acciones realizadas y los insumos ingresados o egresados del sistema para que al restablecer las operaciones en BLOCK se efectúen los ajustes de datos correspondientes.

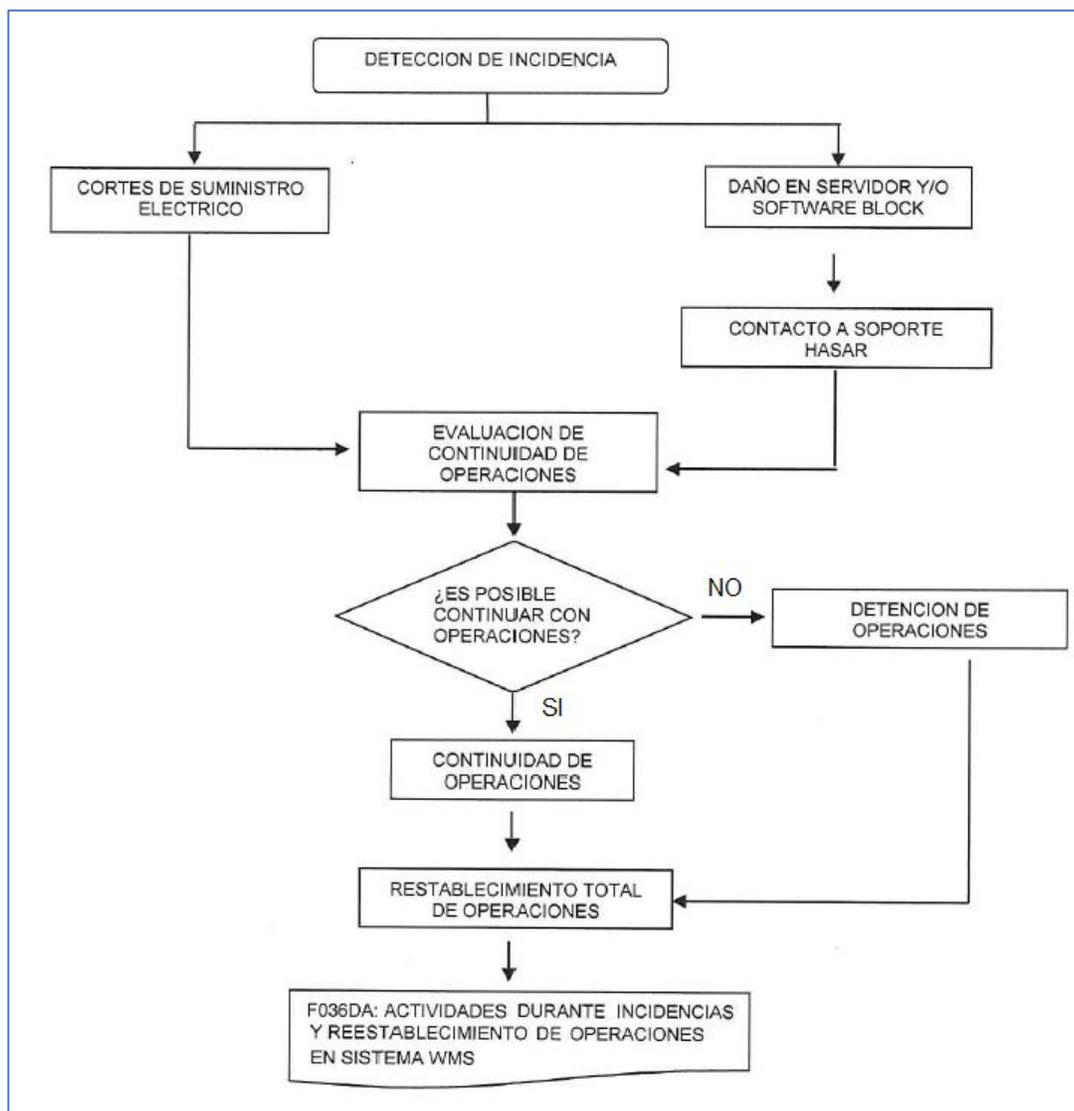


Figura 26. Flujograma de procedimiento de recuperación ante situaciones de emergencia y continuidad de operaciones.

3.2.3 Procedimiento de validación de sistemas computarizados

Se generó un procedimiento de validación de sistemas computarizados que incluye dos etapas.

Etapas de Prevalidación (Figura 27). Comienza con determinación de impacto GXP del sistema para otorgar prioridad a la validación de los sistemas computarizados de alto

impacto. Posterior a ello, se clasifica el software según categorías GAMP. Finalmente, se establecen pre-requisitos de validación, utilizando listado de requerimientos documentales generado anteriormente, además de la aplicación de un filtro GXP1 que permite identificar funciones del software con impacto en la calidad del producto, la seguridad del paciente y la integridad de los datos.

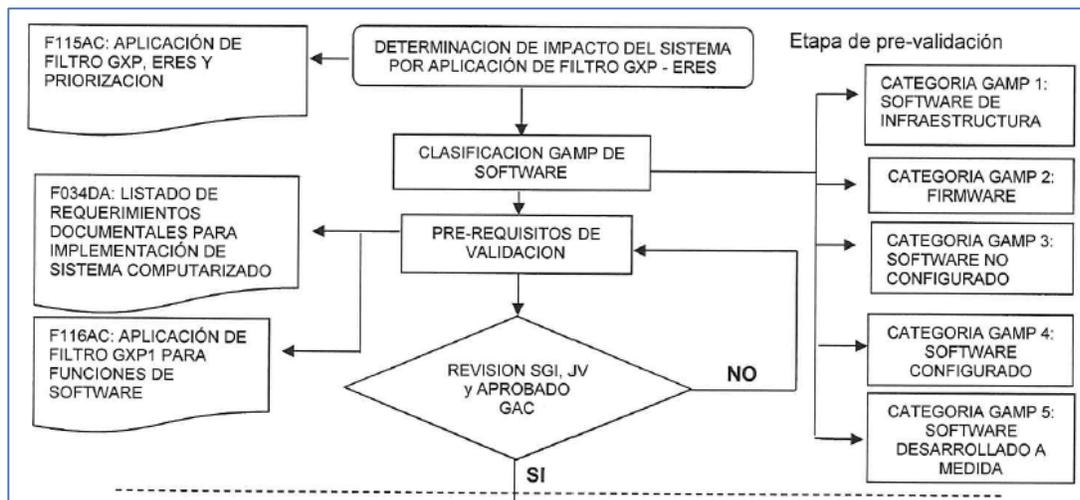


Figura 27. Flujograma de etapa de prevalidación incluida en procedimiento de validación de sistemas computarizados.

Etapa de Validación (Figura 28). Comienza con un análisis de riesgo FMEA, que considera posibles fallas en el software, hardware y acciones de los usuarios. Luego continúa con la elaboración de un protocolo de validación, que debe establecer cómo se realizarán las pruebas y como los resultados de estas se documentarán (Ej. Capturas de pantalla, registros visuales/audiovisuales, imágenes, documentos, entre otros). Posteriormente, este protocolo debe ser ejecutado, elaborando un informe de validación. Finalmente, si el sistema es validado, este se oficializa y se toman en consideración los periodos de revalidación y las recomendaciones generadas en el informe.

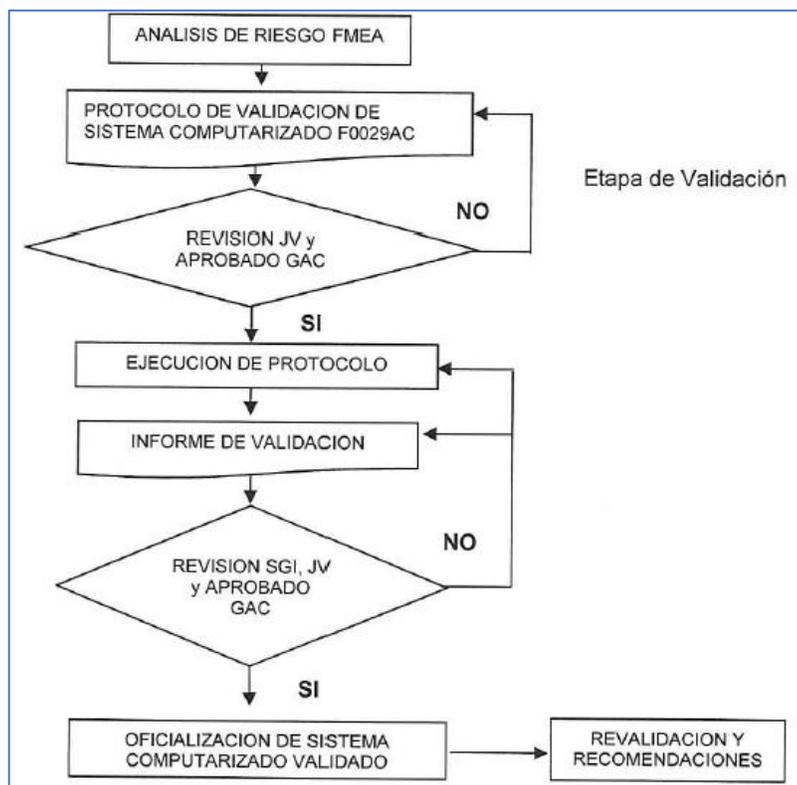


Figura 28. Flujograma de etapa de validación incluida en procedimiento de validación de sistemas computarizados.

3.2.4 Instructivo de operaciones básicas del sistema WMS en Bodega de MP

En base al relevamiento y a las pruebas de verificación realizadas, se elaboró un instructivo de operación del sistema WMS en la Bodega de Materias Primas. Este incluye la secuencia de operaciones a realizar para el correcto ingreso y egreso de insumos.

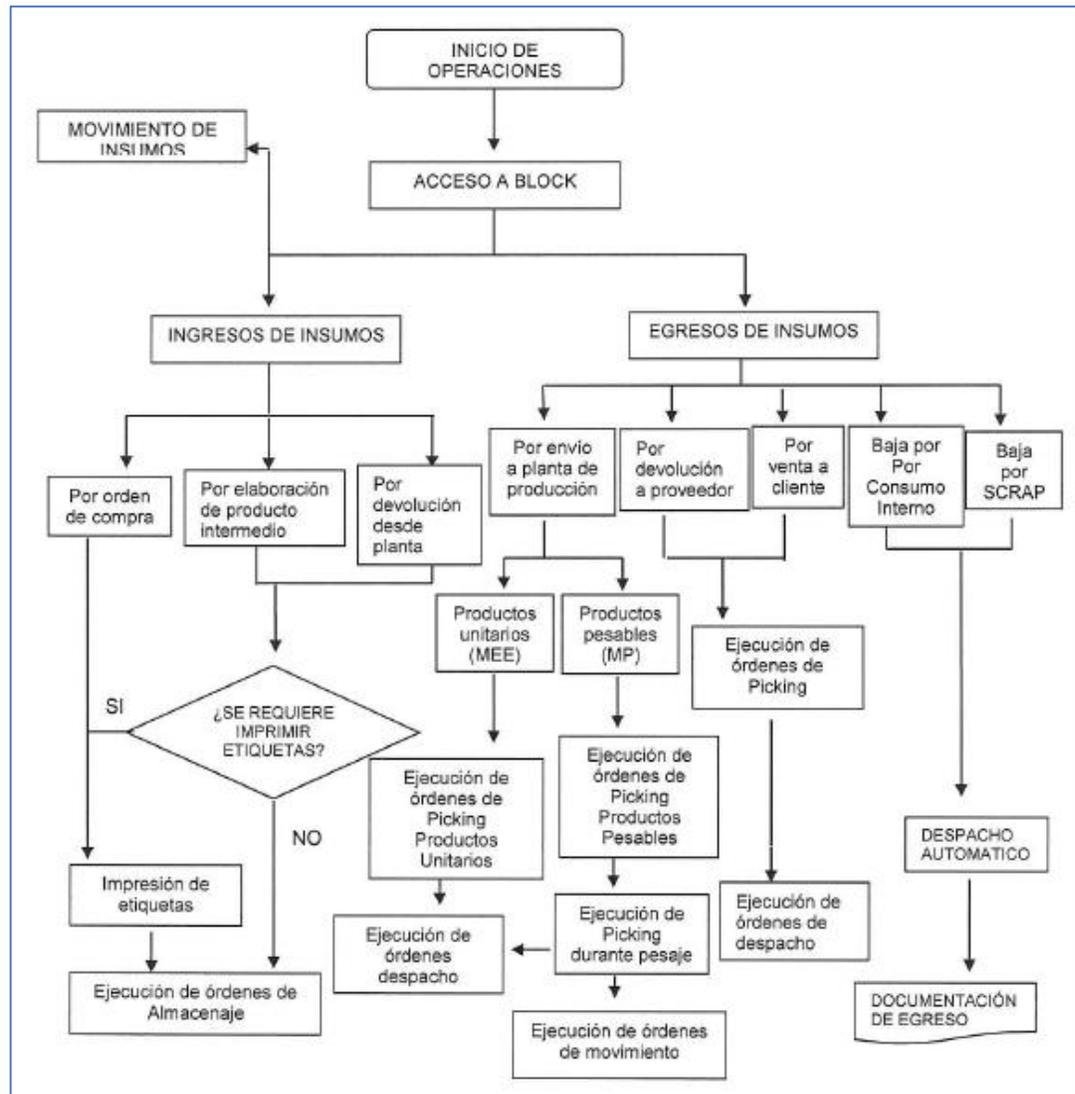


Figura 29. Flujograma de manual de operaciones básicas del sistema WMS en bodega de materias primas.

3.2.5 Manual operaciones básicas capturador de datos portátil

Las actividades más importantes de este instructivo son la resolución de incidencias, que permiten al operador continuar con las operaciones en caso de presentar una falla de red o del software, y la detención, que incluye el cierre de sesión para evitar que otros usuarios accedan a otros perfiles de usuarios al utilizar un capturador cuando ya se ha iniciado una sesión.

Se consideran además instrucciones incluidas en manual de BLOCK Mobile para confirmación de órdenes, corrección de datos ingresados de forma errónea (previa a la confirmación), entre otras.

3.2.6 Muestreo y cambio de disposición de insumos en sistema WMS

Las actividades más importantes descritas en este instructivo consisten en la modificación del estado de los insumos y el acceso a los registros de trazabilidad.

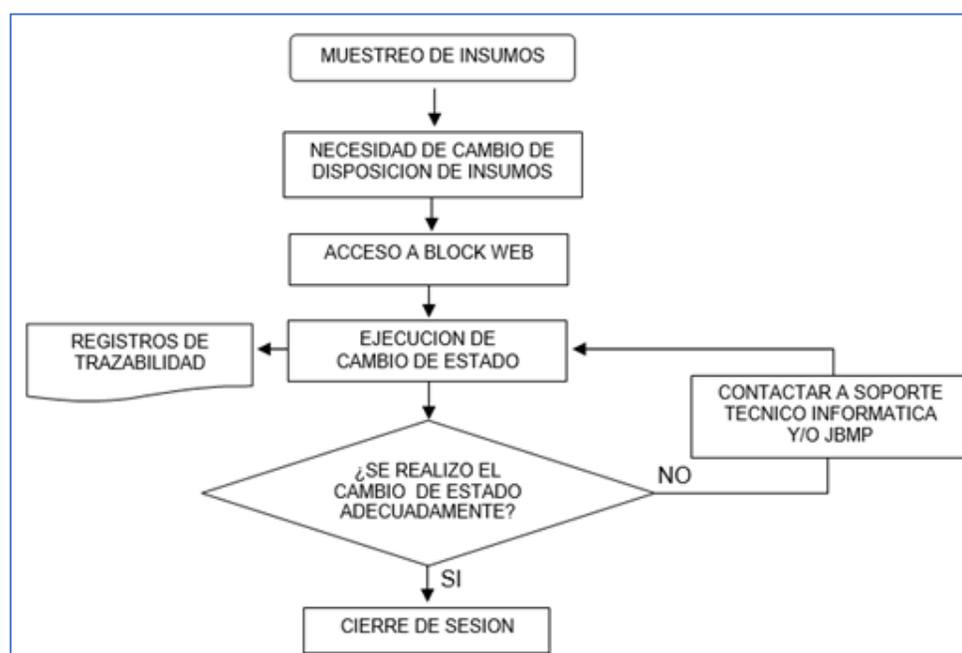


Figura 30. Flujograma de instructivo de muestreo y cambio de disposición de insumos en BLOCK.

3.3. Revisión y actualización de URS

Las URS que estaban establecidas consideraban requerimientos de BPA, pero no consideraban aspectos de la utilización de sistemas computarizados incluidos en la NT 127/2013, como la trazabilidad. Estos requerimientos fueron actualizados e incluidos en etapa de DQ.

Las guías empleadas establecen que las URS deben ser lo más específicas posibles y que se deben enlistar y priorizar los requerimientos más críticos, a fin de evitar errores de interpretación de parte del proveedor y verificar de forma individual y trazable cada requerimiento y la especificación funcional entregada. Estos requerimientos siempre se deben mantener

actualizados por nuevos requerimientos que surgen al conocer más detalladamente el funcionamiento del sistema, especialmente durante la etapa de implementación.

3.4. Modificación de formato de protocolo de validación de sistemas computarizados

El formato del protocolo de validación de sistemas computarizados existente en el sistema documental de Knop carecía de los aspectos que se mencionarán a continuación, los que fueron agregados en el documento e incluido en el historial de cambio.

Tabla 22. Modificaciones realizadas al formato de protocolo de validación de sistemas computarizados.

Etapa de validación	Modificación realizada
Calificación de diseño (DQ)	Se incluye verificación de documentación de especificaciones del Sistema que consideren especificaciones funcionales y de configuración, separando el Código Fuente solo para software de categoría GAMP 5.
Calificación de Instalación (IQ)	Se añaden requerimientos de NT 127/2013 sobre identificación de hardware–software que deben ser completados. Respaldos requieren procedimiento para su realización y seguridad de acceso a estos.
Calificación de Operación (OQ)	Verificación de registros de usuarios con acceso al sistema, verificación de realización de actividades de monitoreo y pruebas sobre integridad de datos.
Calificación de desempeño (PQ)	Pruebas de recuperación en situaciones de emergencia/cortes de energía, considerando ejecución de procedimientos, recuperación de respaldos y el restablecimiento total de las operaciones.

3.5. Mapeo de temperatura y humedad sala de servidores

Las condiciones ambientales al interior de sala donde se ubica el servidor WMS-BLOCK cumplen con las condiciones requeridas por el proveedor, como se puede apreciar en la siguiente tabla.

Tabla 23. Resultados mapeo de tª y HR

	Temperatura	Humedad
Promedio general	17,9°C	49,8% HR
Mínimo general	14,0°C	34 HR
Máximo general	22,2°C	59,2 % HR
Desviación estándar	1,7°C	5,6 % HR
Criterio de aceptación	Rango óptimo: 18-27°C Rango permitido: 15-32°C	Rango óptimo: 30-70% HR Rango permitido: 20-80% HR
Cumple	SI	SI
Observaciones	Día 24 de agosto del 2018 se registró excursión de 1 h en horario de operación, alcanzando 14,7°C en aquel horario, que se consideró no significativo por cercanía a rango permitido.	HR se mantiene dentro del rango óptimo durante todo el periodo en que se efectuaron las mediciones

4. Análisis de Riesgo FMEA

El análisis de riesgo identificó posibles fallas y efectos incluidos en Anexo 2 con sus valores de impacto, ocurrencia y detectabilidad. Se establecieron las siguientes acciones para las posibles fallas con un NPR ≥ 30 , consideradas como fallas de alto impacto:

Falla	Efecto	Causa Potencial	Método de detección o control	NPR	Acción
Impresión de menos cantidad de etiquetas que cantidad de bultos recepcionados.	Insumos permanecen sin identificar. Riesgo de confusión	Desconexión de red	Detección visual: No se imprimen etiquetas	30	Se identificó que existen registros de etiquetas impresas, lo que se consideró en protocolo como prueba de puntos de control.
Descarga de batería de captador de datos portátil durante operaciones en BLOCK Mobile	Pérdida de datos durante operaciones de despacho	No se mantiene carga del captador	Batería interna que retiene datos, por al menos 30 min	36	Considerada como prueba de peor caso en protocolo de validación.
Desconexión de red alámbrica LAN durante operaciones en BLOCK Web con interfaces con sistema AS-400	Ingreso correcto de datos en BLOCK, pero no integrados en sistema AS-400. Recuperación ante falla implicaría reingresar datos, lo que puede afectar registros.	Falla componente de red	No especificado	32	Considerada como prueba de peor caso en protocolo de validación, verificando posteriormente registros generados. Se recomiendan actividades de mantenimiento periódica de redes.
Inventario se genera con un estado que no corresponde.	Adición al inventario de insumos Rechazado, pero en sistema se observa con estado Aprobado	Error de operador al no considerar estado de insumo	Inventarios aprobados por supervisor	40	Verificación de funcionamiento normal de operaciones de inventarios. Restricción de ajustes solo a jefe de bodega de materias primas y SGI.

5. Generación y ejecución de protocolo de Validación

El protocolo de validación fue generado según el formato establecido, basándose en especificaciones del sistema y análisis de riesgo FMEA, diseñando pruebas para las etapas de DQ, IQ, OQ y PQ.

5.1. Pruebas de DQ

La etapa de DQ fue cerrada con un desvío por incumplimiento de la URS n° 10 debido a que el estado de Cuarentena debe ser asignado posterior al muestreo de insumos y no al ser

recepcionados. El proveedor consideró el estado Cuarentena como un estado donde los insumos deben ser muestreados.

Esto fue corregido durante la etapa de puesta en marcha, antes de comenzar con la validación, cambiando la configuración de los ingresos de insumos para que al momento de recepcionar se asigne el estado “A muestrear”, y luego Control de Calidad modifique el estado a Cuarentena.

Prueba DQ-01: Documentación de diseño	
N°	Documentación
1	Existe documento/s de especificación o control del sistema.
2	Especificaciones documentadas y con descripción de funciones.

* Las pruebas sobre revisión del código fuente no se consideraron, debido a que BLOCK pertenece a la categoría GAMP 4.

Prueba DQ-02: Cumplimiento de especificaciones de requerimientos de usuario (URS)		
N°	URS	Incluido en Especificaciones
1	Sistema debe asegurar la recepción e ingreso de insumos y registro de datos sólo por personal autorizado	Administración perfiles y permisos usuarios. BLOCK® permite definir tantos perfiles de usuarios diferentes como sea necesario. Cada perfil podrá tener asociado un set de opciones y/o permisos habilitados para controlar las diferentes opciones de menús, tanto de BLOCK® Web como Mobile.
2	Sistema debe garantizar almacenamiento de insumos y productos en cuarentena en áreas separadas, con acceso restringido a personal autorizado. Si el sistema sustituye la cuarentena física, debe proporcionar una seguridad equivalente, validándose para demostrar la seguridad de acceso. La segregación de lotes debe mantenerse durante la cuarentena y todo su posterior almacenamiento.	Manejo de estados de productos. Insumos deben ser almacenados en posiciones que correspondan al tipo de ubicación asociado con el estado de la misma. Si es necesario almacenar insumos con estado CUARENTENA y no hubiere disponibles ubicaciones de este tipo, BLOCK® permite utilizar una posición del tipo de Almacenaje. Al seleccionarla, siempre y cuando estuviere vacía, la misma se convierte al tipo de CUARENTENA, para que al vaciarla automáticamente vuelva a ser del tipo que hubiera sido definida originalmente (área de Almacenaje). Devolución desde planta. La mercadería devuelta desde planta de producción quedará recibida en el sector de Recepción de Devolución de Materia Prima identificada como MP – RP – 00 – 00 – 00 - 00.
3	Sistema debe segregar los insumos o productos rechazados, vencidos, retirados o devueltos.	

4	Sistema debe permitir la modificación de estado de insumos solo a control de calidad.	<p>Modificación masiva de estados y/o lote y/o f. vencimiento.</p> <p>Dependiendo del proceso de control de calidad, se decidirá si los insumos cambian de estado a APROBADO o RECHAZADO. Esta funcionalidad debe tener las siguientes características.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Que pueda ser ejecutada desde BLOCK® Web. Solamente deberán tener acceso a la misma aquellos usuarios que posean los permisos necesarios. 2. El usuario podrá informar que se modifique el nuevo estado, lote y/o fecha de vencimiento, y luego de validar la operación, el sistema procederá a realizar los cambios solicitados a la TOTALIDAD de la mercadería seleccionada.
5	Sistema debe almacenar los insumos y productos evitando mezclas, confusiones y contaminación.	Las posiciones, salvo casos especiales serán mono producto, mono lote y mono fecha de vencimiento.
6	Sistema debe rotar los productos según el principio FEFO	Picking se efectúa de acuerdo al criterio de manipulación FEFO (First Expirate First Out), siendo el sistema quién determine qué producto y desde qué posición deberá ser pickeado.
7	Sistema debe mostrar información permanente que indique condiciones de almacenamiento recomendadas, cualquier precaución que se debe tener y la fecha para el reanálisis, si corresponde.	<p>Al efectuar orden de almacenamiento el sistema analizará las restricciones configuradas (posiciones, permitidas, favoritas, prohibidas, entre otras).</p> <p>Guardar una observación por producto.</p> <p>Para reflejar en etiqueta de recepción de insumos una observación acerca de cómo manipular el producto, se debe integrar dicho dato a la etiqueta de recepción, que deberá ser impresa de forma previa a la ejecución de la orden.</p>
8	Sistema debe llevar registros fácilmente accesibles de cada ingreso y despacho.	BLOCK® dispone de reportes en formato PDF, con totalidad de información registrada sobre ingresos, egresos, inventarios y ajustes.
9	Etiquetas deben contener al menos nombre del material, lote y fecha de expiración o de reanálisis.	<p>GS1-128: Lote, Vencimiento y código interno asociado a nombre del producto.</p> <p>Se definió que el lote del proveedor es un dato registrado en el ERP y que no es necesario para la operación de BLOCK®, por lo que el referido dato también debe ser incluido en la etiqueta de recepción de la mercadería.</p>
10	Sistema debe otorgar el estado de cuarentena a insumos y productos posterior a su muestreo.	Toda recepción de mercadería de MP en BLOCK® quedará con estado CUARENTENA, para posteriormente control de calidad defina cómo proceder con la misma.
11	Sistema debe restringir el uso de insumos rechazados.	Toda mercadería a ser despachada a planta de elaboración debe estar con estado APROBADO.
12	Sistema debe permitir realizar conciliaciones de saldo periódicamente mediante comparación de inventarios reales y registrados. Las discrepancias de stock deben ser investigadas.	<p>Toma de Inventario.</p> <p>El sistema permite la generación de órdenes de inventario.</p> <p>A la finalización de cada toma de inventario el sistema comparará el stock teórico con el real inventariado y propone los ajustes necesarios a personal autorizaado.</p>

13	Productos devueltos y pueden regresar al inventario sólo después de ser aprobados por una persona designada y responsable, después de una re-evaluación de su condición.	Teniendo en cuenta que la mercadería que será devuelta desde planta a la BMP, ya fue oportunamente revisada por Control de Calidad, al momento de la recepción original, esta quedará ingresada con estado APROBADO a BLOCK®.
14	Sistema debe asegurar el retiro y separación del inventario utilizable de los productos en mal estado o deteriorados.	<p>Baja por SCRAP.</p> <p>Toda mercadería dañada de forma permanente, no encontrándose apta para su utilización en ninguna condición, luego de cumplir con los procedimientos formales definidos para tales casos, deberá ser Movida a la zona de SCRAP, para que posteriormente la misma pueda ser remitida al lugar donde efectivamente sea destruida.</p>
15	Sistema debe rechazar entradas / salidas que no se ajusten a los límites.	<p>Se permite finalizar una operación con diferencias, siempre y cuando cuente con la correspondiente autorización de un supervisor. Este deberá ingresar su clave de autorización para convalidar la finalización de la orden con diferencias (este accionar queda registrado en BLOCK®).</p> <p>Despacho.</p> <p>El sistema validará por terminal portátil que todos los bultos de la orden en proceso estén siendo despachados, como así también controlará el no despacho de un bulto perteneciente a otra orden.</p>
16	Sistema debe asegurar trazabilidad.	<p>Los reportes de trazabilidad deben contar con la siguiente información detallada:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datos de cabecera: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Código interno del producto 1.2. Descripción 2. Datos de detalle: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Fecha de la operación 2.2. Descripción de la operación 2.3. Nro. de orden de trabajo en BLOCK® 2.4. Nro. de orden del ERP (si lo hubiera) 2.5. Presentación 2.6. Cantidad 2.7. Ubicación/alias 2.8. Lote 2.9. Fecha de vencimiento 2.10. Usuario <p>El sistema debe permitir generar el mencionado reporte, filtrando la información total del inventario por:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Código del producto 2. Lote 3. Fecha de vencimiento

5.2. Pruebas de IQ

La etapa de IQ fue cerrada sin desvíos, cumpliendo con las especificaciones entregadas por el proveedor para la correcta instalación del software y hardware.

Prueba IQ-01: Se diseñaron pruebas para verificar el cumplimiento de requerimientos de Servicios y Condiciones Ambientales.

N°	Requerimiento de Servicios y Condiciones ambientales
Área: Sala de Recepción – Pesaje MP – Almacenamiento Material envase empaque	
1	Servicio de Red LAN – 1 puerto.
2	Electricidad 220 V – 3 enchufes MAGIC conectados a red estabilizada.
Área: Bodega de Materias Primas Piso 1 y Piso 2	
3	Servicio de Red inalámbrica – 2 modems en cada piso

N°	Requerimiento de Servicios y Condiciones ambientales – Sala de servidores
1	Equipo de Aire Acondicionado Midea Precision Air-Conditioning Units: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modelo: MAV006S1N12S ▪ N° Serie: s/n 703210110115103400003 ▪ Manual de operaciones del proveedor disponible
2	Condiciones de temperatura y humedad según estándar ASHRAE Sala de Servidores clase 1 Servidores empresariales: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rango óptimo: 18-27°C / 40-60% HR ▪ Rango permitido: 15-32°C / 20-80% HR
3	Servicio de Red LAN – 1 puerto.
4	Extintor de dióxido de carbono para utilizar en equipo eléctrico.
5	Extintor fácilmente accesible al personal del área y ubicación marcada de forma visible.
6	La iluminación de la sala debe ser la necesaria para las tareas a desarrollar.
7	Las puertas están instaladas de acuerdo a los planos y cierran bien.
8	Seguridad de acceso al área: Debe existir restricción y limitación de acceso, por llave u otro, a la sala de servidores.
9	Seguridad de acceso al área: Debe existir a lo menos una cámara de seguridad para registrar el acceso a la sala de servidores. Verificar la existencia de registros.
10	Electricidad 220 V - conectado a red estabilizada.
11	Sistema de alimentación ininterrumpido (UPS) para recuperación ante cortes energéticos.

Prueba de IQ-02: Se diseñaron pruebas para verificar el cumplimiento de los requerimientos para la instalación del Hardware.

Dispositivos inalámbricos		
N°	Identificación del Hardware	Requerimiento de instalación
1	Equipo u elemento: Capturadores portátiles	- Conectado a red WLAN - Memoria 128 MB o superior
Sala de Recepción – Pesaje – Almacenamiento Material envase empaque		
N°	Identificación del Hardware	Requerimiento de instalación
1	Equipo u elemento: Impresora	- Marca Zebra - Conectada a red eléctrica - Conectada a red LAN Knop
2	Equipo u elemento: PC	- Conectado a red eléctrica 220 V. - Conectado a red LAN Knop. - Navegador de internet instalado

Sala de Servidores		
N°	Identificación Hardware	Requerimiento de instalación
1	Equipo u elemento: Servidor WMS-BLOCK Modelo: 8286-41A Ubicación: Rack (Bastidor)	- Manual IBM: Planificación física del sitio - Mínimo 8 GB de memoria RAM - Espacio disco duro sugerido mínimo: 500 GB - 2 Procesadores, 3Gz o superior.
2	Equipo u elemento: Barracuda Server Modelo: 490 Ubicación: Rack (Bastidor)	- Firmware versión 6.2.04

Prueba IQ-003: Verificación de instalación de software.

N°	Identificación del software	Requerimiento de instalación
1	Nombre: BLOCK® Web Clasificación GAMP: GAMP 4 Instalado en: Servidor WMS-BLOCK	- Instalación visible en Servidor WMS-BLOCK - Accesible desde PC de SGI y PC utilizados en operaciones de Bodega de MP. - Manual Hasar Block Web versión 2.0.
2	Nombre: BLOCK® Mobile Clasificación GAMP: GAMP 4 Instalado en: Capturadores de datos portátiles.	- Software visible en escritorio de capturadores de datos portátiles. - Manual Hasar Block Mobile versión 2.0.
3	Nombre: Windows CE Lenguaje: NA Clasificación GAMP: 1 Instalado en: Capturadores de datos portátiles.	- Versión 5.0 o superior en todos los capturadores de datos portátiles.
4	Nombre: Windows Server Lenguaje: NA Clasificación GAMP: 1 Instalado en: Servidor WMS - BLOCK	- Versión 2008 o superior

Prueba IQ-004: Verificación de respaldos de software

Se verificó la existencia de respaldos del software BLOCK® Web y Mobile.

Prueba IQ-005: Verificación de respaldo de base de datos

Se verificó la existencia de respaldos de la base de datos generada por BLOCK®.

5.3. Pruebas de OQ

Las pruebas de OQ fueron completadas en base a aspectos observados durante las pruebas de verificación, determinando que el sistema WMS es validable.

Pruebas de verificación de documentación	
POEs involucrados en funcionamiento del sistema	Se incluyó la verificación de los instructivos y procedimientos generados en este trabajo, registrando la fecha de vigencia, versión y su ubicación.
Registros de capacitaciones de personal	Deben existir registros de los cursos de capacitación para: <ul style="list-style-type: none"> - Personal de la bodega de materias primas - Soporte técnico de informática - Sub-gerente de informática - Personal que ejecuta la validación
Registros de usuarios con acceso	<ul style="list-style-type: none"> - Se emitió un reporte con todos los usuarios existentes en BLOCK®. En esta prueba se debe verificar que todos los usuarios estén identificados con nombre y apellido.
Pruebas de calibraciones	NA: No existen dispositivos que requieran calibración
Registros de Mantenimiento	Se incluyen pruebas de verificación de registros de mantenimiento para: <ul style="list-style-type: none"> - Generador diesel utilizado para cortes energéticos - UPS - Equipo de aire acondicionado
Registros de Monitoreo	Se incluyen pruebas para verificar registros de las actividades de monitoreo periódico de: <ul style="list-style-type: none"> - Desempeño del servidor, mediante visor de eventos - Registros de simulación de recuperación de respaldos y cortes energéticos. - Registros de control de cambio - Seguridad del sistema y de los datos <p>Al ser un sistema nuevo, muchos de estos registros no se encontrarán, por lo que se deben evaluar posterior a un tiempo de funcionamiento.</p>
Pruebas de funcionamiento en condiciones normales y seguridad de acceso a funciones	
Pruebas de funcionamiento en condiciones normales	Se incluyen pruebas de: <ul style="list-style-type: none"> - Acceso a BLOCK® Mobile desde capturador - Acceso a BLOCK® Web desde computadoras - Ubicaciones de layout generadas en BLOCK® y existencia de etiqueta física - Ingresos de insumos - Egresos de insumos - Movimientos de insumos - Generación de inventarios - Cambio de estado de insumos <p>Estas consideran pasos indicados en instructivos requeridos para ejecución de las operaciones. Además, se verifica durante pruebas el cumplimiento de algunas URS, como principio FEFO. El protocolo especifica que durante la ejecución de la prueba se registre mediante</p>

	<p>capturas fotográficas o de pantalla que evidencien datos importantes, como, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos ingresados durante la prueba - Fecha y hora de realización de la acción - Ubicación de insumo - Número de planilla emitida durante los egresos - Orden de compra ingresada durante la recepción - Nombre del insumo - Lote del insumo - Fecha de vencimiento del insumo
Seguridad de acceso de usuarios a privilegios y funciones	<p>Pruebas para verificar que los usuarios puedan acceder a las funciones permitidas y no puedan acceder a las funciones restringidas.</p> <p>Ej: Usuarios con perfil de operario de bodega de materias primas no deben poder acceder a la opción de cambios de estado ni cambios de configuración.</p> <p>Se incluyen pruebas de perfiles de usuarios de Bodega de Producto Terminado, quienes tienen restricción de acceso a las operaciones de Bodega de Materias Primas.</p>
Pruebas de cumplimiento de 21 CFR 11 para evaluar la integridad de los registros y el control de acceso	
Pistas de auditoría	Verificación que Trazabilidad de BLOCK® registre las acciones ejecutadas, la hora, fecha y el usuario que creó, modificó o eliminó registros electrónicos
Control de documentos	Se incluyó prueba de verificación de control de documentos por el sistema de gestión de calidad de Knop.
Manifestación de la firma	Los registros de las órdenes deben indicar la operación ejecutada por el usuario.
Asociación entre registro y firma	Se verificó que la firma electrónica no pueda ser eliminada ni movida a otro registro.
Operaciones secuenciales	Las operaciones cumplen la secuencia con la que fué configurada.
Modificación a registros	BLOCK® impide la modificación de registros de trazabilidad y de órdenes de ingresos y egresos finalizadas.
Tiempo de retención	Al ser un software nuevo, no se puede verificar si se cumple el tiempo de retención de los registros, por lo que se deberá evaluar en una próxima validación.
Protección de los registros	BLOCK® impide la modificación de registros de trazabilidad y de órdenes de ingresos y egresos finalizadas.
Pruebas de cumplimiento de 21 CFR 11 para firmas electrónica (consideradas como pruebas de seguridad de acceso).	
Seguridad de acceso al sistema	Se verificó que el acceso a BLOCK® Mobile y Web requiere ingresar un usuario y contraseña de uso individual.
	Procedimiento P011DA señala caducidad de 1 año.
Pruebas de Puntos de control y alarmas	
- Movimientos de insumos a ubicaciones con estados diferentes	

- Escaneo de código de barra de insumos no incluidos en la orden de egreso ejecutada
- Registros de trazabilidad de impresión de etiquetas
- Detección de despacho de bultos no incluidos en ordenes de picking
- Almacenamiento exclusivo en ubicación de temperatura controlada para extractos secos y cápsulas
- Control de almacenamiento mono lote
- Alarma de equipo de aire acondicionado en sala de servidores
- Ingreso incompleto de datos al realizar cambio de estado de insumos
- Egreso de MEE no requerido en planilla.
Pruebas de peor caso
Se incluyeron pruebas de peor caso que consisten en:
- Descarga de batería de capturador y fallas de red durante ejecución de operaciones
- Realización de operaciones en puntos alejados de access points
- Egreso de insumos con estado SCRAP, rechazado, cuarentena
- Egreso de insumos vencidos
Pruebas de integridad de datos para datos críticos y registros regulatorios, según principio ALCOA+
Pruebas de integridad de datos para ingresos, egresos y cambios de estado de insumos.

5.4. Pruebas de PQ

Las pruebas de PQ incluidas en el protocolo quedaron pendientes de realizar y consistieron en pruebas en condiciones normales, pruebas de peor caso y pruebas de puntos de control, ejecutadas en 3 ocasiones con modificaciones de factores como fecha, operadores, acciones consecutivas, entre otras.

Además, se verifica nuevamente la existencia de respaldos de BLOCK® y de base de datos.

Se deben probar:

- Procedimientos a seguir en caso de cortes energéticos
- Procedimientos de recuperación de respaldos desde servidor barracuda
- Restablecimiento posterior de las operaciones, probando el ingreso de datos de operaciones realizadas durante las incidencias hacia BLOCK®.

CONCLUSIONES

La aplicación del listado de requerimientos documentales establecido en Knop Laboratorios permitió identificar, recopilar y generar la documentación faltante, logrando la implementación del sistema de gestión de depósitos (Warehouse Management System, WMS) en la bodega de materias primas con actividades definidas y en concordancia con las exigencias sanitarias vigentes.

En base a las URS generadas por el usuario regulado, las especificaciones del sistema aportadas por los proveedores y el análisis de riesgo que considera posibles fallas en el software y hardware, se generó un protocolo de validación que contiene pruebas diseñadas para verificar el correcto funcionamiento y procesamiento de datos del sistema WMS.

El sistema WMS se encuentra en la etapa de DQ e IQ y el sistema será validado próximamente cuando se complete la etapa de OQ y se finalice la etapa de PQ.

BIBLIOGRAFÍA

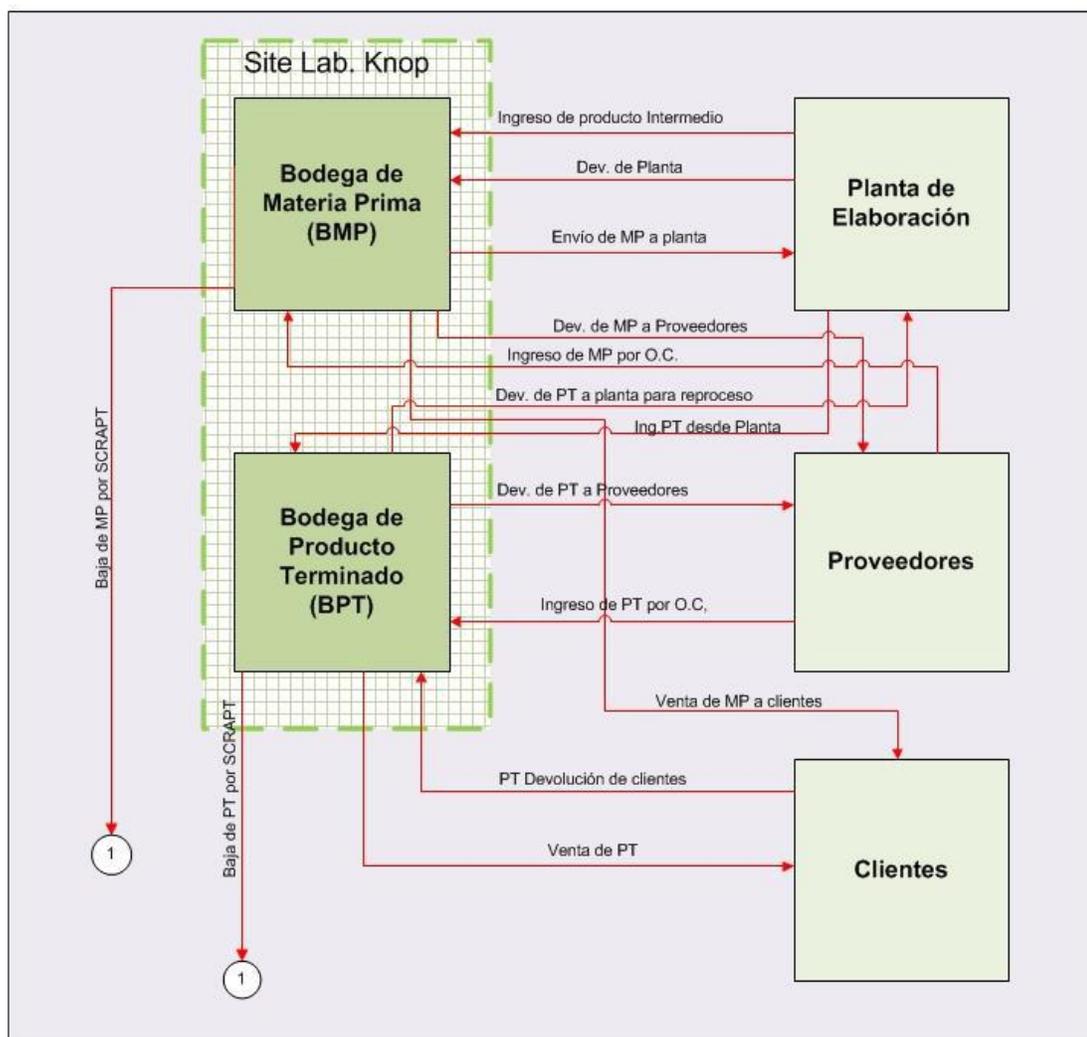
- 21 CFR 11. 2018. Title 21, Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures. Electronic Code of Federal Regulations. <https://www.ecfr.gov/> (página visitada el 17 de diciembre del 2018).
- Bueno P. 2013. QUIE0308: Operaciones de almacén de productos químicos y relacionados, 1º Edición, Editorial IC Antequera, España. Capítulo 2, parte 4: Codificación y etiquetado manual y automático de productos y mercancías.
- Cooper J y Pauley K. 2006. Healthcare Software Assurance. AMIA Annual Symposium Proceedings Archive, San Francisco, United States, pp 166-170.
- EU. European Commission. 2011. Eudralex Annex 11: Computerised Systems, Brussels, pp 1-5.
- EU. European Commission. 2014. Eudralex Vol 4, Good Manufacturing Practice Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials, Brussels, pp 5-15, 44-49.
- GS1 Spain. 2016. Guía de iniciación a la codificación GS1 - 128, Barcelona, España, pp 3-11. <https://www.gs1es.org/estandar-gs1-128/> (página visitada el 15 de octubre del 2018).
- Hasar Consultoría. 2015. KNO-04.15.009 - Relevamiento de procesos, Buenos Aires, pp 88-94.
- ICH. 2009. Q8(R2). Pharmaceutical Development, Step four version, 7 pp.
- ISPE. 2008. GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, Bethesda, pp 125-131, 334.
- Ministerio de Salud. 2010. Decreto Supremo Nº 3: Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano.
- Ministerio de Salud. 2013. Norma Técnica 127 - Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la industria de productos farmacéuticos, Santiago, pp 3-44, 83-88, 112-135.
- Mauleón M. 2013. Teoría del almacén. Ediciones Diaz de Santos, Madrid, España, pp 57-59.
- Núñez, R. 2016. Software ERP, Análisis y Consultoría de Software Empresarial. 2ª Edición. IT Campus Academy, 71 pp.
- Pacio G. 2014. Data Centers hoy. Primera Edición, Grupo editor Alfaomega, Buenos aires, Argentina. Capítulo 1: Introducción.
- PIC/S. 2007. Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GXP" Environments, PI 011-3, Geneva, pp 6-19, 43-38.
- Real Academia Española. 2017. Programa. Diccionario de la lengua española (DLE). Versión electrónica 23.1, Madrid, España. <http://dle.rae.es/?id=UJPgYGO> (página visitada el 17 de diciembre del 2018).

- Rantanen J. y Khinast J. 2015. The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. Editorial Elsevier; Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 104, Issue 11, pp 3612-3638.
- Ronquillo J. y Zuckerman D. 2017. Software-Related Recalls of Health Information Technology and Other Medical Devices: Implications for FDA Regulation of Digital Health; The Milbank Quarterly, Vol. 95; 3, USA, pp 535-553.
- Salazar R. 2007. Cualificación y Validación: elementos básicos de la calidad y productividad. Primera Edición, Barcelona, España, pp 69-108, 347-392.
- Seoane E. 2005. La nueva era del comercio: El comercio electrónico. Primera Edición, Editorial Ideaspropias, Vigo, España. 66 pp.
- Suazo M. 2012. Validación del sistema computarizado del analizador "TOC". Tesis para obtener el título de Ingeniera Mecatrónica, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ingeniería, pp 30-33.
- U.S. Food & Drug Administration. 2014. Computerized Systems in Drug Establishments. <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074869.htm> (página visitada el 22 de septiembre del 2018).
- U.S. Food & Drug Administration. 2018. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm090016.htm> (página visitada el 22 de septiembre del 2018).
- U.S. Food & Drug Administration. 2014. Glossary of Computer System Software Development Terminology. <https://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074875.htm> (página visitada el 22 de septiembre del 2018).
- U.S. Food & Drug Administration. 2015. Warning Letter 320-16-04, Sun Pharmaceutical Industries Ltd. <http://www.ofnisystems.com/media/ucm478393.pdf> (página visitada el 9 de diciembre del 2018).
- WHO. 2003. Technical Report Series, No. 908, Annex 9: Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals, Geneva, pp 125-133.
- WHO. 2014. Technical Report Series, No. 986, Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, 85 pp.
- WHO. 2016. Technical Report Series, No. 996, Annex 5: Guidance on good data and record management practices, Geneva, pp 165-169.
- WHO. 2018. Guidelines on Validation – Appendix 5: Validation of Computerized Systems (August 2018), Draft for comments, Geneva, pp 1-3, 27-29.
- Wolf K. 2018. Cheating in the lab: 3 Data integrity pitfalls to avoid in laboratory operations. Outsourced Pharma. <https://www.outsourcedpharma.com/> (página visitada el 9 de diciembre del 2018).

ANEXOS

ANEXO 1: Diagrama del proceso con funciones asociadas

Mapa Global de ingresos y egresos de Laboratorios Knop



Los documentos detallados en este gráfico corresponden exclusivamente a la actividad de Laboratorios Knop. Las referencias 1 reflejan la baja del inventario por concepto de Scrypt.

ANEXO 2: Análisis de riesgo FMEA

Fallas en operaciones en BLOCK®							
Ingresos de Insumos							
Modo de fallo	Efecto	I	Causa potencial	O	Método de detección o control	D	NPR
Insumos recepcionados por orden de compra ingresados a BLOCK® con estado Aprobado	Insumos disponibles para uso en producción sin análisis previo por control de calidad.	4	Cambio de configuración de operaciones de recepción.	1	Configuración sujeta a control de cambio que solo puede ser modificada por SGI.	4	16
Recepción de mayor/menor cantidad de insumos que los indicados en la orden de compra	Afecta integridad de datos, provocando discrepancias en Stock	2	Error de operador al ingresar datos	1	Operador verifica orden de compra al ingresar datos.	3	6
Impresión de etiquetas posterior a la recepción							
No se imprimen etiquetas al presionar opción de imprimir en BLOCK® Web	Los insumos de la orden permanecen sin identificar.	2	Impresora/ Componente de red/ Computadora falla antes de imprimir etiquetas	2	Detección visual: No se imprimen etiquetas. Contenedores no están identificados. La falla puede reiterarse ante nuevo intento y se deberá buscar la causa	1	4
		2	Falta de insumos de impresora.	3		1	6
		2	Software/ Configuración falla y no cumple función de imprimir etiquetas.	1		1	2
Impresión de menos cantidad de etiquetas que cantidad de bultos recepcionados.	Insumos permanecen sin identificar. Riesgo de confusión	3	Desconexión de red LAN alámbrica durante la impresión de etiquetas	2	Etiquetas faltantes al finalizar adhesión de etiquetas en contenedores. Operador debe verificar causa.	5	30
		3	Impresora falla durante impresión	1		3	9
		3	Computadora se apaga durante impresión de etiquetas	2	Operador observa apagado de computadora	1	6
		3	Falta de insumos requeridos para imprimir.	2	Impresora advierte falta de insumos.	2	12
		3	Error al ingresar menor cantidad de etiquetas que bultos recepcionados	2	No existe control en cantidad de etiquetas a imprimir. Solo trazabilidad de impresión de etiquetas por orden	3	18
3	Error de operador al ingresar mayor cantidad de etiquetas que bultos recepcionados	2	3	18			
Impresión de más etiquetas que cantidad de bultos recepcionados	Adhesión etiquetas sobrantes a otros contenedores	3	Error de operador al ingresar mayor cantidad de etiquetas que bultos recepcionados	2	No existe control en cantidad de etiquetas a imprimir. Solo trazabilidad de impresión de etiquetas por orden	3	18
Almacenamiento posterior a recepción							
BLOCK® otorga estado "Aprobado" a insumo al almacenar	Insumos disponibles para uso en planillas de producción sin análisis previo por control de calidad.	4	Cambio de configuración de layout y operaciones de almacenamiento	1	Configuración sujeta a control de cambio que solo puede ser modificada por SGI.	4	16
Orden de almacenamiento no es completada	Insumos son mantenidos en zona de recepción.	2	Operador cancela la orden	2	Orden de almacenamiento pendiente de realizar	2	8
		2	Falla de red durante operaciones	2		2	8

Continuación Ingresos de Insumos							
Almacenamiento posterior a recepción							
Modo de fallo	Efecto	I	Causa potencial	O	Método de detección o control	D	NPR
Escanear código de barras de posición y almacenar insumo en otra posición	Confusión	2	Error de operador	2	Ordenes posteriores requieren escanear código de barras de insumo correcto, detectándose la discrepancia en el momento.	2	8
Escanear código de barras de un insumo y almacenar otro insumo	Confusión	2		2		2	8
Almacenar insumo que requiere condiciones de humedad y temperatura en posición que no corresponde (Cápsulas y extractos secos)	Seguridad/ eficacia de medicamento.	3	Error de operador	2	BLOCK® permite almacenamiento de Cápsulas y Extractos Secos exclusivamente en posición MP-TC.	1	6
Almacenar insumo controlado en posición de almacenaje que no corresponde	Incumplimiento condiciones de almacenamiento	3		1	No está definido almacenamiento exclusivo.	3	9
Almacenar insumos con estado Aprobado en ubicación de insumos en Cuarentena y viceversa	Riesgo de contaminación cruzada	3		2	BLOCK® impide almacenar en una misma ubicación insumos en estado CUARENTENA y Aprobados	1	6
Egresos de insumos hacia planta de producción							
Orden de picking contiene insumos en estado diferente a "Aprobado"	Afecta calidad producto por utilizar insumos en cuarentena, rechazados y/o vencidos	4	Error/cambio de configuración de estados	2	Capturador muestra estado de insumos. Cambios de configuración solo pueden ser realizados por SGI.	3	24
Escanear código de barras de una MP y mover accidentalmente otra MP	Confusión	3	Error de operador al mover MP que no corresponde	2	Orden de picking y despacho posteriores deben contener insumos registrados en etapa de picking, detectando discrepancia.	3	18
Picking exige insumos diferentes a señalados en planilla de producción	Utilización de insumos que no corresponden	3	Fallan interfaces entre AS-400 y BLOCK. Error al cargar planillas de producción en BLOCK.	1	Verificación de insumos requeridos en planilla.	3	9
Escaneo de código de barras de insumo incorrecto al requerido en la orden	Utilización de insumos que no corresponden a los requeridos para la planilla de producción	4	Error de operador	1	Código de barras registra lote y vencimiento al ser escaneado. BLOCK detecta ingreso de datos erróneos.	1	4
Confirmar despacho sin despachar MP físicamente	Registros indican que insumo fue despachado	2	Error de operador al confirmar despacho de insumo	1	Durante producción se verifica que se disponga de todos los insumos	3	6
Despacho de mayor/menor cantidad de insumo que el requerido en planilla	Producción de medicamento con mayor/menor cantidad de insumo que puede afectar seguridad / eficacia	3	Software no detecta discrepancia entre lo requerido en la orden y el dato erróneo ingresado	1	Orden de despacho en BLOCK® no acepta diferencias. Adhesión de etiqueta en pesaje mediante software utilizado en pesaje validado.	2	6
		3		1		2	6

Generación de inventarios							
Modo de fallo	Efecto	I	Causa potencial	O	Método de detección o control	D	NPR
Inventario se genera con un estado que no corresponde.	Adición al inventario de insumos Rechazado, pero en sistema se observan con estado Aprobado	4	Error de operador al no considerar estado	2	Los inventarios son aprobados por un supervisor.	5	40
Fallas generales de Software y Hardware							
Insuficiente capacidad de almacenamiento	Pérdida de datos ingresados	4	Utilización excesiva de almacenamiento	1	Visor de eventos advierte cuando capacidad de almacenamiento está por ser utilizada.	2	8
Desconexión de red alámbrica LAN durante operaciones de recepción de insumos por orden de compra y emisión de planilla en sistema AS-400	Ingreso correcto de dato en sistema AS-400, pero no integrados en BLOCK. Recuperación implicaría reingresar los datos, pudiendo afectar registros.	3	Falla/desconexión de componente de la red	2	BLOCK® no genera operaciones de ingreso/egreso a partir de acciones realizadas en sistema AS-400.	3	18
		3	Utilización excesiva de recursos de red	1		3	9
Desconexión de red alámbrica LAN durante operaciones generales en BLOCK® Web	Pérdida de datos cambio de estado insumos,	4	Falla/desconexión de componente de la red	2	Se puede verificar cambio de estado en BLOCK® posterior a la realización de la operación	3	24
Desconexión de red alámbrica LAN durante operaciones en BLOCK® Web con interfaces con sistema AS-400	Ingreso correcto de datos en BLOCK®, pero no integrados en sistema AS-400. Recuperación ante falla implicaría reingresar datos, lo que puede afectar registros.	4	Falla/desconexión de componente de la red	2	No especificado	4	32
Computadora se apaga durante inicio de operaciones de recepción de insumos por orden de compra y emisión de planilla en sistema AS-400	Ingreso correcto de dato en sistema AS-400, pero no integrados en BLOCK®. Recuperación implicaría reingresar los datos, pudiendo afectar registros.	4	Falla en fuente de poder / Corte de energía	1	BLOCK® no genera operaciones de ingreso/egreso a partir de acciones realizadas en sistema AS-400 en caso de que estos datos se pierdan. Sin embargo, efecto podría no ser apreciado	4	16
Computadora se apaga durante operaciones en BLOCK Web	Pérdida de datos al cambiar insumos desde Aprobado a otro estado, permaneciendo Aprobados.	4	Falla en fuente de poder / Corte de energía	1	Visual: Se observa que computadora se apaga. No se especifica si software controla falla	3	12
Computadora se apaga durante operaciones en BLOCK Web con interfaces con sistema AS-400	Ingreso correcto de dato en BLOCK, pero no integrado en sistema AS-400. Recuperación implicaría reingresar datos, lo que puede afectar registros.	3	Falla en fuente de poder / Desconexión de alimentación eléctrica	1	Visual: Se observa que computadora se apaga. No se especifica si software controla falla	3	9
BLOCK Web ejecuta las operaciones con retraso	Retraso en operaciones de cambio de insumos desde Aprobados a otro estado, permaneciendo Aprobados.	3	Uso excesivo capacidad almacenamiento / memoria servidor	1	Se puede verificar cambio de estado en BLOCK posterior a la realización de la operación. Visor de eventos detecta uso de capacidad de almacenamiento	3	9

Continuación fallas generales de Software y Hardware							
Modo de fallo	Efecto	I	Causa potencial	O	Método de detección o control	D	NPR
Corte de energía que afecta a sala de servidores	Pérdida datos operaciones en computadoras y capturadores.	3	Corte de energía general	1	UPS que mantiene suministros durante 15 minutos. Activación de generador posterior a corte prolongado	2	6
BLOCK Mobile ejecuta las operaciones con retraso	Posible pérdida de datos al momento de realizar operaciones	2	Uso excesivo capacidad almacenamiento / memoria servidor	2	Órdenes son realizadas en distintos pasos secuenciales, por lo que si no son completadas permanecen como órdenes pendientes.	2	8
Descarga de batería de captador de datos portátil durante operaciones en BLOCK Mobile	Pérdida de datos durante operaciones de despacho en captador de datos portátil	4	No se mantiene adecuadamente la carga del captador	3	Batería interna que retiene datos, por al menos 30 min en caso de descarga o remoción de batería principal	3	36
Desconexión de la red inalámbrica WLAN durante operaciones en BLOCK Mobile	Pérdida de datos durante operaciones secuenciales en captador de datos portátil	4	Falla de modems	2	Órdenes son realizadas con pasos secuenciales y en caso de falla se mantienen pendientes. Desconexión de red es avisada en captador.	2	16
		4	Realizar operaciones en puntos alejados de modems, provocando desconexión red	2		2	16