



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Validación de un software (VMA versión 1.0 para Windows) para cálculos estadísticos y reporte de validación de métodos analíticos.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**JUAN CARLOS REYES MORALES**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

---

**NUMERO DE CUENTA:**

9118100-4

**AÑO DE TÉRMINO DE CARRERA:**

2001

**CARRERA:**

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

**ORIENTACIÓN:**

FARMACIA

**ASESOR:**

QFB. ANTONIO HERNÁNDEZ CARDOSO

**DIRECTOR:**

QFB. UBALDO JUÁREZ SEVILLA

---

---

# CONTENIDO

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<hr/>	
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>2</b>
<hr/>	
<b>A. PRODUCTOS DE PROGRAMACIÓN “SOFTWARE”</b>	<b>5</b>
1. CONTROL DE CALIDAD.	5
2. MARCO LEGAL.	6
<b>B. VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS.</b>	<b>8</b>
1. SISTEMA COMPUTARIZADO	8
2. DEFINICIÓN DE VALIDACIÓN	10
3. PRUEBAS	12
4. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN EN EL LABORATORIO	15
5. MODELO DEL CICLO DE VIDA.	19
6. VALIDACIÓN DE UN NUEVO SISTEMA DURANTE EL DESARROLLO	21
<b>C. VALIDACIÓN DE HOJAS DE CÁLCULO USADAS PARA     APLICACIONES DE LABORATORIO</b>	<b>23</b>
<b>D. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.</b>	<b>29</b>
1. CARACTERÍSTICAS QUE DEBEN CUMPLIR LOS MÉTODOS ANALÍTICOS.	29
2. TIPOS DE VALIDACIÓN.	31
3. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	33
4. REPORTE DE VALIDACIÓN	35
<b>E. IMPORTANCIA DEL CONTROL ESTADÍSTICO EN EL     ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.</b>	<b>36</b>

---

---

---

<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>38</b>
--	-----------

---

<b>IV. OBJETIVOS</b>	<b>39</b>
----------------------	-----------

---

<b>A. OBJETIVO GENERAL.</b>	<b>39</b>
<b>B. OBJETIVOS PARTICULARES.</b>	<b>39</b>

---

<b>V. HIPÓTESIS</b>	<b>40</b>
---------------------	-----------

---

<b>VI. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>41</b>
------------------------------	-----------

---

<b>A. MATERIAL</b>	<b>41</b>
1. DOCUMENTOS	41
2. HARDWARE	42
3. SOFTWARE	42
<b>B. MÉTODO</b>	<b>43</b>
1. DEFINICIÓN DEL SISTEMA	43
2. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	44
3. REPORTE DE VALIDACIÓN	45

---

<b>VII. RESULTADOS</b>	<b>51</b>
------------------------	-----------

---

<b>A. DEFINICIÓN DEL SISTEMA</b>	<b>51</b>
<b>B. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN</b>	<b>68</b>
<b>C. REPORTE DE VALIDACIÓN</b>	<b>77</b>
1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN	79
2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN	88
3. EVALUACIÓN FUNCIONAL	107
i). Fórmulas y funciones	107
ii). Comparación entre cálculos	108
a). Versión Nacional	109
b). Versión Estándar	122
c). Comparación entre cálculos de 4 y 7 dígitos.	135

---

---

4.	PROCEDIMIENTO DE CONTROL DE CAMBIOS	142
5.	SEGURIDAD	148
6.	DICTAMEN DEL REPORTE DE VALIDACIÓN	151
<b>VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>		<b>159</b>
<b>IX. CONCLUSIONES</b>		<b>161</b>
<b>X. GLOSARIO</b>		<b>162</b>
<b>XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>		<b>165</b>

---

## I. INTRODUCCIÓN

El principal estímulo que ha contribuido a desarrollar los métodos analíticos ha surgido de la necesidad de aumentar la calidad de los productos farmacéuticos, esta necesidad genera competencia entre los grandes laboratorios, y esto ha permitido que cada vez se utilicen estándares más estrictos.

Con el desarrollo de la tecnología se ha creado una asociación entre la fabricación de productos farmacéuticos y los sistemas de cómputo, de tal forma que los métodos modernos de manufactura y de control de calidad se auxilian y en ocasiones son llevados a cabo en su totalidad por sistemas computarizados.

La validación de sistemas de cómputo ha permitido que los procesos farmacéuticos asociados a sistemas de cómputo se lleven a cabo cada vez con mayor calidad, y se ha logrado que con la ayuda de sistemas y programas validados cada vez más métodos se realicen en menos tiempo.

Desde que fueron creados los sistemas operativos gráficos y las hojas de cálculo, se ha facilitado el uso de las computadoras y se han integrado cada vez más a todos los ámbitos de la vida moderna y de la industria en general para facilitar ciertas tareas que aunque se tenga el conocimiento necesario para llevarlas a buen término se necesita de una cantidad de tiempo considerable, y en ocasiones se cometen errores irremediables.

Éste material, servirá como referencia para comprender de manera simple y completa la forma en que se debe llevar a cabo un proceso de validación de software, al momento de hacer uso de programas de computadora que intervengan de manera directa en la validación, tanto en métodos analíticos como en sistemas de cómputo. Este proyecto de tesis también busca exponer la relación entre control de calidad, validación y la ayuda que puede aportar el uso del software para garantizarlas.

Como resultado de este proyecto se obtuvo la demostración documentada de que el programa validado proporciona resultados exactos y precisos y que funciona como se establece en la especificación funcional.

La validación del programa “VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>” para cálculos estadísticos y reporte de validación de métodos analíticos, se llevó a cabo en las instalaciones de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

---

## **II. MARCO TEÓRICO**

La Industria Farmacéutica se ha trasladado cautelosamente rumbo a la automatización, anteriormente se deliberó mucho en cuanto a las operaciones computarizadas, pero no sin falta de presión y competitividad. Cuando una empresa hace productos para el cuidado ó prevención de la salud existe muy poco margen de error en todos los procesos críticos que tienen que ver con la calidad. Al inicio de la era de la computación muchos fabricantes farmacéuticos sintieron más confianza en su habilidad para entrenar a sus operadores, que delegar el control de los procesos a una computadora la cual para entonces aún no estaba probada. (1)

Cuando las guías “Buenas Prácticas de Manufactura” (Good Manufacturing Practices o GMP’s) aparecieron en 1976, muchos eventos dramáticos relacionados con la computación ocurrieron. Por ejemplo, en 1962 se encontró que un guión faltante en el software fue el responsable de que el satélite de 18 millones de dólares “Marinero” se saliera de su curso hacia Venus. El por poco desastre en la isla de “Tres millas” en 1979 se cree estuvo relacionado con la mala función de las computadoras. En 1983 el "Columbia", otro satélite esta vez con tripulación humana a bordo, tuvo que abortar su aterrizaje planeado originalmente y esto debido a una falla en la computadora, después aterrizó con seguridad hasta el día siguiente; posteriormente se supo que no sólo la primera computadora falló, sino también la primera y la segunda de respaldo. El Columbia aterrizó utilizando su cuarta computadora, y aún tenía una más como resguardo extra. No cualquiera puede tener este tipo de respaldos tras respaldos. Estos eventos contribuyeron a que la Industria Farmacéutica se mantuviera estática.

Por otra parte, la tecnología era relativamente nueva y provocaba cierto temor. Los programadores no intentaban comunicarse claramente, tampoco revelaban sus secretos al usuario. Con todo esto, es sencillo de comprender porqué muchas compañías pospusieron computarizar sus procesos. Sin embargo, era evidente que la industria farmacéutica no podía esperar más. A principios de los 80’s la aplicación de las computadoras se volvió clave en el aumento de la productividad. Aquellos que computarizaron los procesos descubrieron que el incremento en la productividad era inevitable.

Durante los 80’s los conceptos y principios de Validación de Sistemas de Cómputo se derivaron de las actividades de dos grupos: la Administración para Fármacos y Alimentos “Food and Drug Administration” (FDA por sus siglas en Inglés), el Comité de Validación de Sistemas de Cómputo y la Asociación Farmacéutica de Manufactura (CSVC y PMA respectivamente por sus siglas en Inglés). A

---



---

mitad de los 80's los miembros del sector de proveedores también contribuyeron activamente con estrategias como conferencias y seminarios de Tecnología Farmacéutica realizadas junto con otras Asociaciones Profesionales. (2)

El capítulo de la Validación de Sistemas de Cómputo en la historia de la Validación comienza en forma en 1983 con la publicación en Febrero de la "Guía para Inspección de Sistemas Computarizados Usados en la Fabricación de Medicamentos" mejor conocido como el "Libro Azul". (3)

En enero de 1984 más de 600 personas asistieron a una Conferencia organizada por la Asociación Farmacéutica de Manufactura y la Administración para Fármacos y Alimentos, sobre Validación de Sistemas de Cómputo; en dicha conferencia surgieron muchos puntos de controversia y se hizo aparente la necesidad urgente de crear guías. Como resultado, a la CSVC se le encargó crear estas guías industriales para la Validación de Sistemas de Cómputo.

En julio de 1984, la CSVC se reunió con los autores del Libro Azul para tratar algunos aspectos que habían surgido de la conferencia de enero, incluyendo la posición de la FDA en la dinámica de las vías de análisis, desarrollo del software, revalidación e inspección del código fuente. No todos los puntos se resolvieron en esa reunión, pero fue un buen comienzo. Pasaron dos años y medio para que la CSVC terminara esta guía.

En 1986 se lleva a cabo otro seminario auspiciado por la PMA llamado "Validación de Sistemas Computarizados Utilizados en la Fabricación y Control de Productos Farmacéuticos"; en ese mismo año se publica un documento por la PMA titulado "Conceptos de Validación de Sistemas Computarizados Utilizados en la Fabricación de Productos Farmacéuticos"; otro concepto que la CSVC encontró útil fue el método del Ciclo de Vida para el Desarrollo de Sistemas, el cual el comité lo tradujo en el "Método de Validación del Ciclo de Vida" (SDLC por sus siglas en Inglés), que permite mediante un simple diagrama conceptual el proceso completo de la Validación.

En abril de 1987 se incluye en las "Guías sobre Procesos Computarizados de Fármacos" un código para la aplicación de programas en el control de proceso y en julio del mismo año la FDA publicó un reporte técnico titulado "Actividades del Desarrollo de Software". Desde entonces la PMA ha seguido trabajando sobre la validación de sistemas computarizados dando mayor énfasis al software.

En la actualidad la computarización de procesos en la Industria Farmacéutica se expande rápidamente. Se está automatizando maquinaria, líneas de empaque, autoclaves, etc. Existen ya

---

cromatógrafos de líquidos de alta resolución automatizados, contadores de partículas, instrumentos de luz ultravioleta e infrarrojo que envían datos a la red de computadoras personales (PC), por lo que en los últimos años la Industria Farmacéutica representa un mercado creciente de equipo computarizado y de Sistemas de Software. Los Sistemas de Fabricación Integrada Computarizada y los Sistemas de Manejo de Información de Laboratorio se han vuelto muy empleados en práctica y los términos como control de distribución y redes de área local son comunes en nuestro léxico. (1,2,3)

---

## A. PRODUCTOS DE PROGRAMACIÓN “SOFTWARE”

### 1. CONTROL DE CALIDAD.

Cuando las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se introdujeron como primeras regulaciones, no se usaron ampliamente las computadoras en laboratorios y no se prestó atención especial al uso del hardware y del software. Éstas se trataron como cualquier otro instrumento del laboratorio y se utilizaron bajo regulaciones como las BPL, por ejemplo, plan, mantenimiento y calibración de equipos, uso en validación de datos y para facilitar el uso medioambiental, capacidad adecuada para funcionar según el protocolo y un lugar adecuado para su buen funcionamiento, inspección, limpieza, y mantenimiento. Los equipos usados para la generación, medición, o la valoración de datos se probarán, y/o se calibrarán adecuada y regularmente. Estas regulaciones y otras similares dieron la pauta para ser utilizadas pero no fueron específicas para las computadoras. Con el tiempo, un número creciente de sistemas de cómputo fue utilizado por las organizaciones en sus estudios del laboratorio, por ejemplo, para el control y evaluación de los datos en instrumentos analíticos. (1)

Con este aumento en el uso de computadoras y las BPM y BPL las corporaciones comenzaron a mostrar mayor interés de tal manera que se diseñaron sistemas de desarrollo, operación, documentación y control para asegurar que se cumpliera con éstas.

En octubre de 1982 la FDA publicó su primera guía de políticas en sistemas de cómputo “Procesos farmacéuticos computarizados; Chequeo de entradas y salidas”, seguido por una segunda guía publicada en diciembre de 1982: “Procesos farmacéuticos computarizados; Identificación de Personas en lotes de Producción y registros de Control”.

En 1983 fue publicado el “Libro Azul” por la FDA y lo tituló *Guía para la Inspección de Sistemas Computarizados en Procesos Farmacéuticos*. Aunque no especificó en detalle cómo validar y documentar sistemas de cómputo, el libro atrajo un interés considerable de la industria.

La Industria Farmacéutica requiere de esfuerzos para definir procedimientos aceptables para validar y documentar la instalación, operación y mantenimiento de los sistemas computarizados, las dificultades para el éxito se deben en parte, al hecho de que hay varias formas para validar estos sistemas, así como también hay varios tipos de computadoras, lenguajes de programación, programas y periféricos que actualmente se emplean. (1)

---

## **2. MARCO LEGAL.**

La utilización de sistemas de cómputo para controlar la producción de medicamentos está incrementándose y las autoridades de regulación en materia de medicamentos como son: en México la Secretaría de Salud (SSA) y en Estados Unidos de América la Administración para Fármacos y Alimentos "Food and Drug Administration" (FDA), se preocupan de que estos sistemas funcionen y sean confiables, se aseguren contra cambios no autorizados o no advertidos, además de proporcionar documentación del proceso, y para que este objetivo se cumpla se necesita de la validación.

La razón primaria para validar sistemas computarizados es, asegurar que el sistema, formado por el programa de cómputo y el equipo, realiza las funciones proyectadas. Razones secundarias incluyen cumplimiento con políticas de la compañía que los utiliza o requerimientos regulatorios.

En México, actualmente no se cuenta con regulaciones acerca de la validación de estos sistemas, pero es posible utilizar como referencia las que se crearon en Estados Unidos de América, por los autores de las Buenas Prácticas de Manufactura propuestas desde 1976, que reconocieron la necesidad de validar aplicaciones relacionadas con las computadoras, esto aparece publicado en el CFR 21 sección 211.68 y describe lo siguiente.

(a) El equipo mecánico, automático y electrónico incluyendo computadoras o sistemas relacionados que realizan su "función satisfactoriamente, pueden usarse en la manufactura, procesamiento, empaquetamiento, y manejo de medicamentos. Si tales equipos se usan, deben calibrarse rutinariamente, inspeccionarse o verificarse de acuerdo a programas escritos y diseñados para asegurar el funcionamiento. Para mantener evidencia de esto, deben guardarse registros escritos de estas verificaciones de calibración e inspección.

(b) Se deben realizar controles sobre computadoras o sistemas relacionados, para asegurar que cambios en la producción y registros de control se realizarán solamente por personal autorizado. Las entradas y salidas de datos en computadoras, o sistemas relacionados de fórmulas, u otros registros de datos serán verificados para su exactitud. Se deben mantener copias de seguridad de archivos o datos introducidos en las computadoras o sistemas relacionados, excepto donde ciertos datos tales como cálculos realizados en conexión con análisis de laboratorio. En tales casos, debe mantenerse un registro escrito del programa con validación de datos.

Para estar seguros de cualquier alteración, borrado inadvertido o pérdida, deben mantenerse copias escritas o sistemas alternativos tales como: duplicados, cintas o microfilm. (6,9)

---

---

Por otra parte el CFR 21 sección 820.61 indica lo siguiente: Cuando las computadoras son utilizadas como parte del proceso de producción automatizado o sistema de aseguramiento de calidad, los programas de cómputo deben validarse con pruebas documentadas que aseguren su funcionamiento.

Todos los cambios a programas serán realizados por personal designado a través de procedimientos formales y aprobados. (6, 9)

---

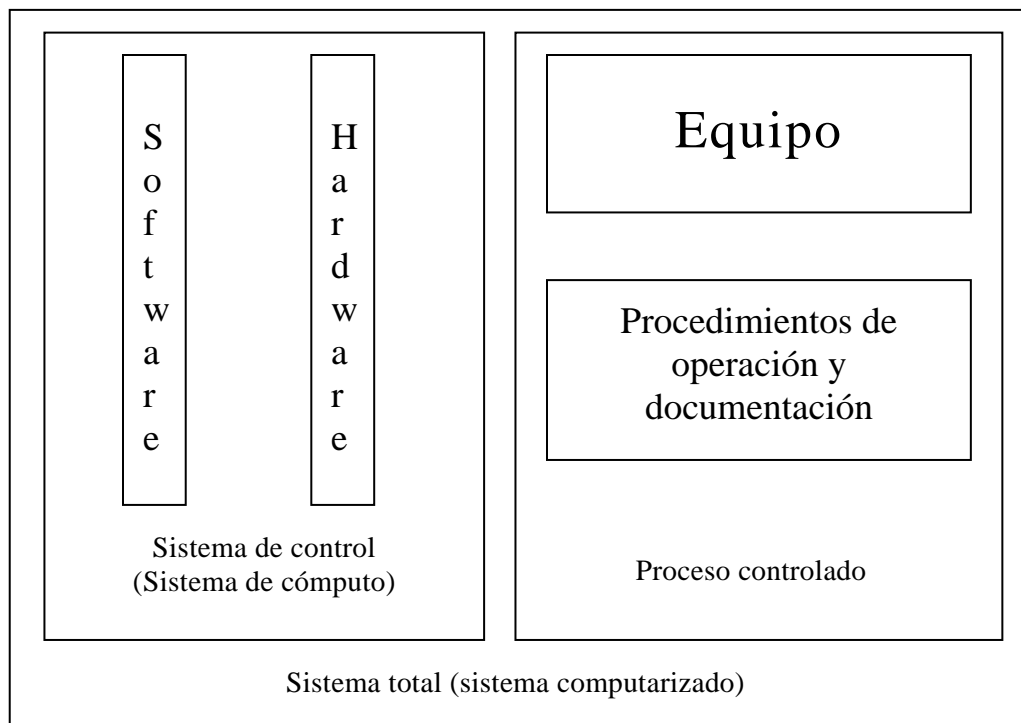
## B. VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS.

### 1. SISTEMA COMPUTARIZADO

Un sistema de cómputo está compuesto por el hardware (equipo de cómputo y periféricos relacionados) y el software (grupo de programas lógicos), empleados para ejecutar una función o grupo de funciones específicas. El término sistema computarizado se refiere al conjunto de los componentes físicos y los programas que intervienen en un proceso automatizado. En otras palabras el sistema computarizado es el todo y el sistema de cómputo es un elemento del todo como se muestra en la figura 1.

a). *Hardware:*

Es el equipo físico que conforma a la computadora. El término también es empleado para describir las diversas piezas del equipo en el sistema de cómputo, incluyendo la unidad central de procesamiento (CPU), el monitor, el teclado, la impresora, etc.



**Figura 1.** Esquema de las partes de un sistema computarizado. (PMA's Computer Systems Validation Committee. Farm Tech, May1986)

---

---

b). *Software:*

Conjunto de programas, rutinas y subrutinas que controlan la operación de la computadora o de un sistema computarizado. En general se clasifican en tres tipos.

- i). *Software de Sistema operativo:* Es el conjunto integrado por programas que funcionan como interfase entre el hardware y los programas de aplicación, está diseñado para facilitar la operación de la computadora y los programas asociados; por ejemplo, utilerías, exploradores, copiadores.
- ii). *Software ejecutable:* (Programa supervisor) es un programa que controla la ejecución de otros programas de cómputo y regula el flujo de trabajo en un sistema de procesamiento de datos.
- iii). *Software configurable:* Es el software que representa instrucciones para configurar o compilar el software de aplicación, consiste en programas de llenado de blancos que permite al usuario configurar al sistema utilizado instrucciones definidas.
- iv). *Software de aplicación específica:* El software de aplicación es un programa adaptado o diseñado para los requerimientos específicos del usuario con el propósito de manipular datos, archivar datos o controlar un proceso.

Los cuatro tipos de software deben validarse tanto estructural como funcionalmente, para el usuario final es extremadamente difícil realizar la validación estructural, por lo que ésta la lleva a cabo el fabricante y la validación funcional el usuario. (2,18,28,29)

Los sistemas computarizados presentan problemas de validación únicos debido a su complejidad, originado por el número enorme de posibles combinaciones de programas y equipos de cómputo. Por supuesto, es imposible probar todas estas combinaciones como evidencia de un buen funcionamiento. Así, deben hacerse juicios y pruebas para aquellas interacciones que cubran un alto riesgo de falla. (8)

Un punto clave en el concepto de validación de sistemas de cómputo presupone que otras medidas de aseguramiento de calidad y buenas prácticas de manufactura se usan efectivamente para proteger el producto, por ejemplo: (5)

- i). *Previsiones para asegurar calificación de personal.*
- ii). *Programas de entrenamiento*
- iii). *Control para recepción, almacenamiento y uso de materiales.*
- iv). *Disponibilidad de equipo*
- v). *Calificación de vendedores*

Aunque todos los sistemas computarizados deben validarse en alguna forma, no todos los sistemas pueden o necesitan validarse en la misma extensión. Para esto primero deben hacerse una serie de consideraciones preliminares. (1)

---

---

---

La exactitud y la validez de los datos analíticos en los laboratorios sólo pueden ser obtenidas con equipos, métodos y procesos validados. Se espera que los equipos y los procesos usados en los laboratorios usados durante la generación de los datos analíticos en las agencias regulatorias y terceros autorizados independientes estén validados.

## 2. DEFINICIÓN DE VALIDACIÓN

El término validación ha sido definido por muchos autores en la literatura. Aunque el vocabulario es diferente, la esencia es la misma: (a) especificidad e implementación, (b) probar contra las especificaciones y (c) documentar.

Una de las definiciones comúnmente aceptada para validación se encuentra en la guía *Principios Generales de Validación* de 1987. “Es el establecimiento de la evidencia documentada que provee un alto grado de confianza de un proceso específico el cual produce consistencia de acuerdo a sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados”. (7)

Esta definición es apropiada, dado que cada palabra tiene un significado especial.

a). *Documentado:*

La validación requiere de una minuciosa documentación de todas las acciones que se lleven a cabo desde el inicio hasta el final del estudio.

b). *Alto grado de confianza:*

Se asume que incluso un programa grande en un complejo sistema computarizado se encuentra realmente libre de errores.

c). *Proceso específico:*

Toda validación de un software es un proceso, no relacionado con los productos. Por ejemplo, el desarrollo y actividades de prueba del software para manufactura son validados cada vez por una serie de productos caracterizada por un número de serie. Algunas subpartes de validación, tales como calificaciones (instalación, operación, desempeño), son específicas para cada producto y para cada sistema.



---



---

d). *Consistente:*

La validación no es un evento de una sola ocasión. El desempeño del sistema de cómputo tiene que ser controlado durante el tiempo de vida del producto.

e). *Especificaciones:*

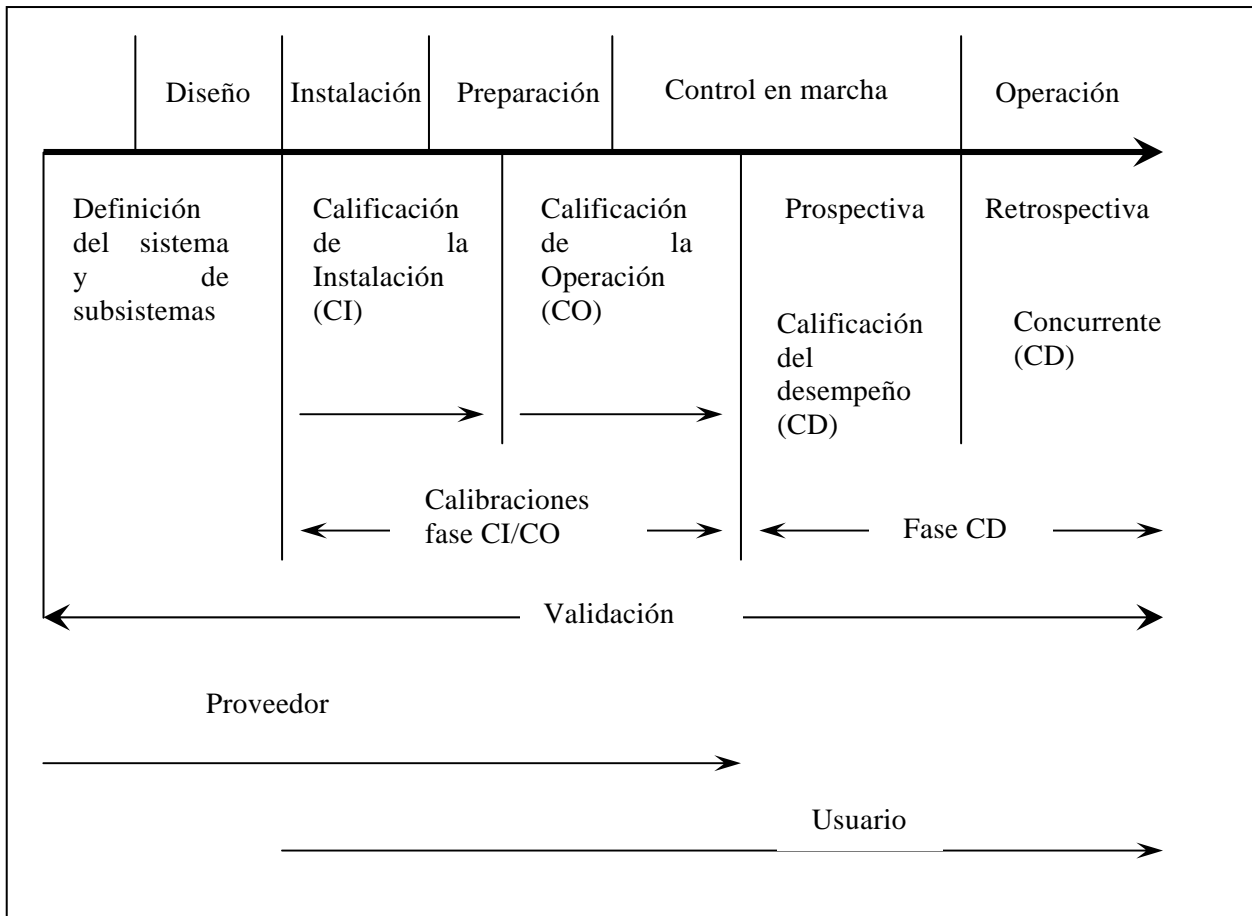
Las actividades de validación comienzan con la definición de las especificaciones. El desempeño del sistema de cómputo tiene que ser verificado contra esas especificaciones. El criterio de aceptación está definido por esta prueba.

En la tabla 1 se muestra la documentación que tiene que estar disponible o que tiene que generarse antes, durante y después de las pruebas, verificación y validación. Las pruebas están incluidas en la verificación y calibración. La verificación y calibración son parte de la calificación. La calificación es parte de la validación

**Tabla 1.** Documentos básicos para la validación (Huber LA. *Validation of Computerized Analytical Systems*. Interpharm Press Inc, 1995).

	<b>Documentos para comienzo y ejecución</b>	<b>Documentos generados durante la ejecución</b>
<b>Pruebas</b>	Condiciones de prueba PNO's para ejecución Formas para resultados de pruebas	Hojas con los resultados de las pruebas Bitácora de registros
<b>Verificación</b>	PNO's para ejecución Especificaciones Criterios de aceptación	Etiquetas para pegar al instrumento
<b>Calibración</b>	PNO's para ejecución de resultados Lista con resultados esperados y de calibración	Declaración de la verificación del desempeño Bitácora de registros
<b>Calificación (Instalación, Operación, Desempeño)</b>	Formas para calificaciones de instalación, operación y desempeño.	Protocolos de calificación con resultados Bitácora de registros
<b>Validación</b>	Plan de validación Procedimientos para ejecución	Reporte de validación

La figura 2. ilustra la línea del tiempo en la validación de un sistema de tratamiento de agua. El modelo de validación se basa en un documento desarrollado por El Comité para agua deionizada de la PMA. La demostración de validación no es un evento de tiempo pero un proceso en marcha comienza con la definición y el diseño del producto.



**Figura 2.** La validación en la línea del tiempo, aplicada para la validación del equipo usado en la manufactura Farmacéutica. (Huber LA. *Validation of Computerized Analytical Systems*. Interpharm Press Inc, 1995).

### 3. PRUEBAS

Las pruebas han sido definidas como: “una operación técnica que consiste en la determinación de una serie de características de desempeño de un producto dado, material, equipo, organismo, fenómeno físico o proceso de acuerdo a un procedimiento específico”.

---

Un instrumento de prueba es el proceso de ejecución de experimentos para medir si las características de desempeño indicadas en un procedimiento documentado.

a). *Verificación*

La verificación se define como “la confirmación por examen y provisión de evidencia de requerimientos que han sido presentados”. La verificación del desempeño (VD) de los instrumentos analíticos es el proceso de comparación de resultados de prueba con la especificación. Esto incluye la prueba y requiere de la disponibilidad de especificaciones claras y criterios de aceptación. El proceso de verificación termina con la generación y firmas de una “Declaración de Conformidad” del instrumento con las especificaciones. Además, el instrumento tiene que ser etiquetado con la fecha de la última y de la siguiente verificación del desempeño

b). *Calibración*

La calibración es definida como “El grupo de operaciones que establece, bajo condiciones especificadas, la relación entre valores indicados por mediciones instrumentales o mediciones de un sistema y el correspondiente valor conocido de la medición”.

Un ejemplo para un procedimiento de calibración en un instrumento es la medición y el ajuste de la exactitud de la longitud de onda en un CLAR con detector UV-visible. La calibración frecuentemente es confundida con las pruebas y la verificación del desempeño. La diferencia se observa con la precisión del área del pico: esta puede ser probada y verificada previamente contra una especificación definida, pero no puede ser calibrada. Algunas veces, la calibración de la exactitud tiene un impacto directo en el desempeño, por ejemplo, un detector con una calibración incorrecta de la longitud de onda puede causar límites de detección y una linealidad deteriorada para el detector. La calibración es en ocasiones intercambiable con estandarización. La calibración normalmente se utiliza cuando se checa contra un estándar conocido, en tanto que estandarización quiere decir que se hace uniforme. Para algunos equipos es más apropiado el término calibrar, y para otros el término estandarizar es mejor.

La Calibración de Instrumentos de Medición puede definirse también como la demostración de que un dispositivo de medición produce resultados dentro de límites especificados producidos por un instrumento estándar de referencia sobre un rango apropiado de mediciones.

---

---

d). *Calificación*

El término calificación ha sido definido por el Comité de Validación de Sistemas Analíticos de la PMA para la instalación, operación y funcionamiento del sistema bajo carga de trabajo para una aplicación específica. La calificación es parte de la validación y específica para cada unidad. Mientras que todas las fases de la validación están asociadas con el desarrollo y proceso específicos y tendrá que ser único para cada versión del software y para sólo una ocasión. Han sido definidos tres tipos de calificación: Calificación de la Instalación (CI), Calificación de la Operación (CO) y Calificación del Desempeño (CD).

- i) *La Calificación del Desempeño (CD)* es la definición del patrón óptimo del sistema al cual se desea llegar. En interacción interdepartamental se define la lista de los requisitos que el proceso involucrado debe cumplir. Esta lista se firma como un acuerdo común de que ella refleja claramente lo que todos desean tener.
- ii) *La Calificación de la Instalación (CI)* es la verificación documentada de que el equipo o maquinaria involucrada en el proceso en cuestión, ha sido instalado de acuerdo a las especificaciones del diseño aprobado, a las condiciones de instalación del fabricante y a los códigos de Ingeniería correspondientes.
- iii) *La Calificación de la Operación (CO)* es la demostración de que el equipo o maquinaria involucrada en el proceso, opera como se definió en el diseño, llevando a cabo un estudio del proceso determinando los valores óptimos de cada operación para cada variable de control.

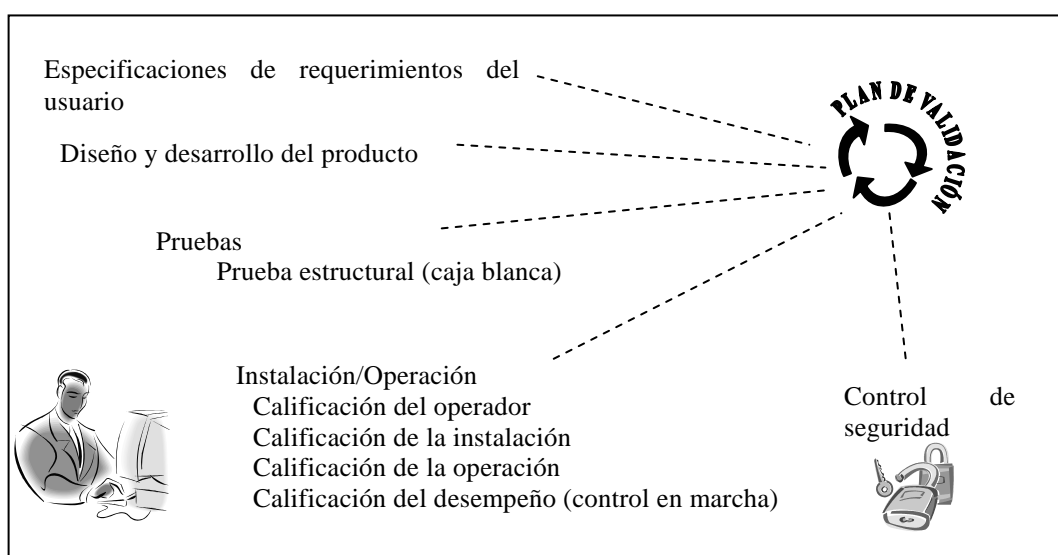
e). *Validación*

Mientras la validación de sistemas de cómputo incluye la calibración, prueba, verificación y las actividades de calificación actualmente comienzan con la definición de los requerimientos y termina con la remoción del instrumento del laboratorio. En diferencia para calificación, calibración y prueba, la validación es frecuentemente un proceso o proyecto específico y no está relacionada a una unidad específica, la validación se caracteriza por un número de serie. Las actividades de validación toman parte usualmente entre los proveedores (procesos relacionados con el diseño y desarrollo de la validación) y el usuario (productos relacionados con la calificación). Para nuevos sistemas, la validación utilizada es con un plan de validación prospectiva, comienza desde el diseño y el desarrollo.

Para sistemas existentes la validación se hace retrospectivamente, se basa en una revisión y evaluación de información histórica. (7)

#### 4. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN EN EL LABORATORIO

Las etapas de validación en un laboratorio analítico deben realizarse en componentes separados del equipo, el método analítico corre sobre el equipo, el sistema analítico y finalmente, los datos analíticos. Las distintas actividades de validación en un laboratorio analítico se ilustran en la figura 3.



**Figura 3.** Etapas involucradas en la validación de software y sistemas de cómputo (Huber LA. *Validation of Computerized Analytical Systems. Interpharm Press Inc, 1995*).

El equipo y el hardware analítico deben ser validados antes de la rutina de uso y, si es necesario, después de reparaciones y a intervalos regulares. El Sistema de cómputo debe ser validado durante y hasta el final del proceso de desarrollo y, de ser necesario, después poner al día el software. La validación del sistema de cómputo incluye el proceso de validación durante el desarrollo del software, el progreso del sitio y las calificaciones de los productos individuales en el lugar del usuario. El hardware y software de computadora son validados durante su desarrollo. Los productos específicos de hardware son calificados en el laboratorio por el usuario como parte de la calificación de sistemas y cuando la aplicación es ejecutada y probada.

Un método de validación cubre las pruebas para un método característico, por ejemplo, límite de detección, límite de cuantificación, selectividad, linealidad y robustez. Si el alcance del método permite

---

correrlo en diferentes instrumentos, el método deberá ser validado en cada instrumento. Sólo cuando es claramente especificado el método en el que siempre será corrido sólo en un instrumento, el esfuerzo de la validación se limitará al instrumento. Los métodos deberán ser validados al final del desarrollo del método antes de las rutinas de uso y en todo caso cuando algún parámetro del método ha sido cambiado.

(4)

a). *Definición del sistema.*

Definir el sistema de cómputo es un proceso preliminar importante en el proceso de validación. Los sistemas de cómputo varían en tamaño, función y complejidad. Por ejemplo un sistema de cómputo empleado en el manejo de datos puede representar el total del sistema a ser validado, mientras que un sistema de cómputo empleado en el control de una operación automatizada es muy probable que se considere como un módulo o subsistema de todo un proceso.

En el último caso, el sistema o programa de cómputo puede ser sólo un segmento de un programa de validación más grande. El método apropiado de validación depende en gran medida del tamaño, complejidad y función del sistema. A pesar de que sistemas pequeños pueden ser validados satisfactoriamente empleando pruebas sencillas, sistemas más grandes y más complejos pueden seguir una metodología más rigurosa.

El documento debe señalar las especificaciones y consideraciones al trabajar en el Hardware y Software en cuestión, debe proporcionar una descripción funcional del sistema, incluyendo una lista completa de funciones y componentes en su aplicación.

Un método para definir el sistema de cómputo es el siguiente:

- i). *Identificar cómo funciona el sistema.*
- ii). *Subdividir el sistema de cómputo en módulos manejables.*
- iii). *Identificar cómo funciona cada módulo.*
- iv). *Definir cómo estos módulos están interconectados (como interactúan).*
- v). *Partes que lo forman.*
- vi). *Localización.*

---

---

b). *Calificación.*

i) *Calificación de la instalación.* Se refiere sólo al hardware e incluye pruebas a los módulos instalados, su integración y la evaluación final. Se efectúa para verificar que aspectos clave de la instalación van de acuerdo al diseño. En el caso de un sistema nuevo, las siguientes tareas se pueden hacer:

- a). *Verificar que la tierra es apropiada.*
- b). *Verificar que los niveles en la señal son apropiados.*
- c). *Evaluar la protección eléctrica.*
- d). *Determinar que la capacidad eléctrica en las líneas es el adecuado.*
- e). *Identificar números de serie, números de modelo y otra información clave.*
- f). *Verificar que los límites medio ambientales especificados por el proveedor se pueden mantener.*

En el caso de un sistema de cómputo que ha estado funcionando adecuadamente por un cierto tiempo, algunas de las medidas antes mencionadas pueden parecer redundantes y pueden por tanto excluirse. Los datos que respalden la operación de estas tareas deben documentarse y archivarse.

ii) *Calificación de la operación:* Consiste en proporcionar evidencia documentada de que las unidades individuales del sistema de cómputo funcionan como se espera, debe efectuarse lo siguiente:

- a). *Probar los sensores y elementos de control para asegurarse que funcionan.*
- b). *Confirmar el intercambio de información entre los módulos del sistema.*
- c). *Probar el software para lo que se supone debe hacer. (4, 8, 17, 13, 18, 7, 20,21)*

c). *Validación.*

La validación del Software es un proceso comparativo. Uno de los principales puntos que ha sido desarrollado durante los últimos años es la importancia de la descripción funcional, documento básico que detalla las acciones que el usuario final espera que el sistema ejecute. Segundo, detalla los parámetros totales y características de ejecución bajo las cuales el sistema debe operar. Tercero, define los datos de salida que se requieren para que el usuario complete un proceso. Este proceso puede ir desde controlar una operación de manufactura o un sistema de manejo de datos que controla la materia prima. El propósito principal del proceso de validación por sí mismo es, efectuar pruebas y documentar los resultados de estas pruebas para asegurar que el sistema opera en concordancia con su descripción funcional, comúnmente conocida como especificación funcional.

---

---

---

---

d). *Especificación funcional.*

La especificación funcional es una serie de descripciones escritas en un documento para definir el programa en estudio, y debe de cumplir con las siguientes características:

- i) *Concreta.* Debe establecer sus requerimientos en un lenguaje claro, conciso usando terminología no-técnica, ya que las especificaciones serán revisadas y aprobadas por personal que no está entrenado en la ciencia de la computación, por lo que no debe ser necesario proporcionarle un traductor.
- ii) *Verificable.* Las especificaciones funcionales se pueden considerar verificables sólo si cada frase o enunciado de las especificaciones se puede verificar.
- iii) *Consistente.* Todo el lenguaje y las especificaciones requeridas deben de ser consistentes, esto es que todas las secciones de la especificación siempre sean las mismas.
- iv) *Modificable.* La mayoría si no es que todas las especificaciones sufren modificaciones. Una clave para producir una especificación aceptable es documentar todos los cambios que ocurren durante la evolución de la especificación.

e). *Evaluación funcional.*

Este tipo de evaluación es conducida sin importar el comportamiento o la estructura del programa, la prueba debe de enfocarse solamente a la observación de las salidas o respuestas esperadas a una entrada conocida sin investigar las manipulaciones lógicas para producir esta respuesta esperada. Finalmente Myers establece que todas las pruebas funcionales deben consistir de una descripción de los datos de entrada al sistema y una descripción precisa de las salidas correctas esperadas del sistema para ese particular grupo de datos de entrada.

La evaluación funcional consiste básicamente en dos principales calificaciones. La primera, conocida como caso natural, determina el funcionamiento de la operación normal. La segunda conocida como el caso anormal, demuestra el funcionamiento bajo condiciones de error de los mensajes de ayuda que deben de aparecer. (18, 22, 23, 24,25)

f). *Control en marcha.*

Para conservar el estado validado del sistema de cómputo, se deben implementar mecanismos de revisión que permitan reconocer cualquier cambio significativo en el sistema y señalarlo. Estos mecanismos se mencionan a continuación.

---

---



- 
- i) *Seguridad.* Se deben implementar alarmas, mensajes de error y se deben diseñar medidas para proteger al sistema de cómputo contra las siguientes acciones:
    - a) *Acceso no autorizado.*
    - b) *Cambios no autorizados.*
    - c) *Daños, alteraciones o pérdida de datos.*
  
  - ii) *Revisiones periódicas.* Se recomienda la revisión para identificar posibles desviaciones en el funcionamiento del sistema, si ha ocurrido un cambio en la ejecución de la operación se requiere entonces nuevamente la evaluación del sistema. Dicho cambio en la ejecución puede surgir debido a efectos acumulativos que son producidos por pequeños cambios o pueden ser el resultado de efectos relacionados al tiempo. Los resultados de estas revisiones deben documentarse y aprobarse por personal autorizado. (7)

## **5.MODELO DEL CICLO DE VIDA.**

En la validación del software es más complicado definir, el criterio de desempeño y las pruebas del software, que la validación del hardware. En orden manual, el software tiene la ventaja de que no se degrada físicamente con el tiempo. Las fallas de software son de diseño o de implementación: estas fallas se presentan desde el día en que el software es instalado y hasta que son encontradas y corregidas. Usualmente son evidentes bajo ciertas combinaciones o circunstancias. Esto hace imposible el detectar los errores por prueba. La validación del software ocurrirá al mismo tiempo que el desarrollo.

El modelo del Ciclo de Vida o Desarrollo del Sistema del Ciclo de Vida (SDLC) ha sido ampliamente aceptado para validar productos de programación. El proceso de desarrollo es dividido en las siguientes fases:

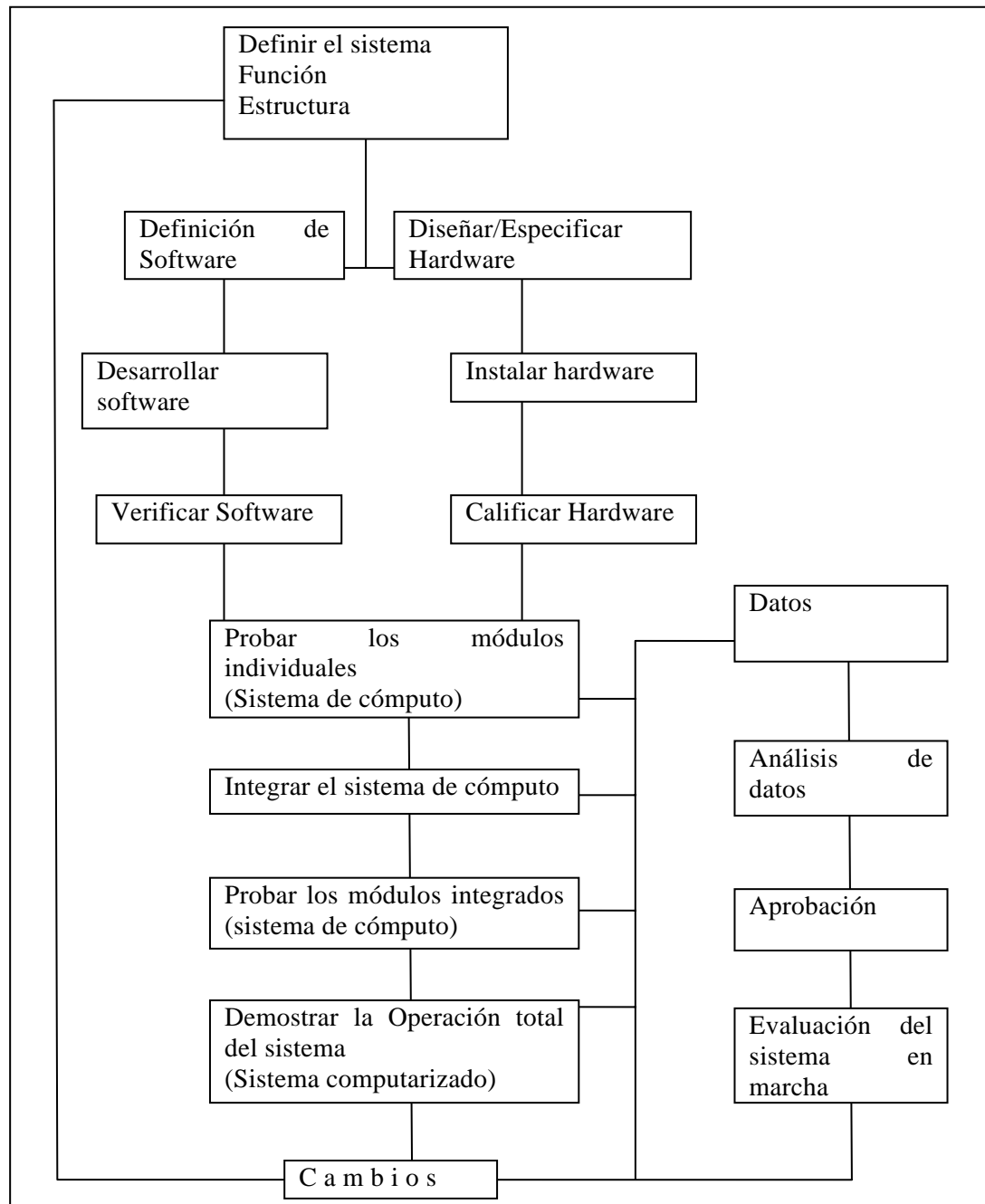
- i) *Grupo de pruebas para requerimientos y especificaciones.*
- ii) *Diseño e implementación seguidos con el código de generación e inspección.*
- iii) *Los subsistemas son probados, después integrados y probados como un sistema.*
- iv) *El sistema es instalado y calificado antes de ponerlo en uso rutinario.*
- v) *La historia de los cambios es mantenida y registrada.*

Cada fase es completada, revisada y aprobada por el responsable antes de que comience la siguiente fase.

El modelo del ciclo de vida puede ser aplicado a todo tipo de software y proyectos de sistemas de cómputo. Para nuevos sistemas el modelo del ciclo de vida y la validación comienzan en el punto de la definición y el diseño iniciales, y finaliza con la terminación del sistema. Para sistemas de cómputo en

---

uso, la validación comienza con una definición corriente del sistema. Los datos del soporte pueden ser obtenidos retrospectivamente si el estado del sistema, por ejemplo, la revisión del software y el ambiente del hardware, pueden ser determinados cuando los datos fueron producidos. (7)



**Figura 4.** Modelo del ciclo de vida para la validación de sistemas de cómputo nuevos. (Huber LA. *Validation of Computerized Analytical Systems*. Interpharm Press Inc, 1995).

## **6. VALIDACIÓN DE UN NUEVO SISTEMA DURANTE EL DESARROLLO**

El modelo del ciclo de vida para nuevos sistemas es de una naturaleza general y aplica para todo tipo de desarrollo de software, independientemente del tamaño, aplicación, hardware, base del software y lenguaje usado o naturaleza de los desarrolladores (software casero o de un distribuidor profesional). Como ejemplo, el ciclo de vida es aplicable tanto para un sistema cromatográfico de datos desarrollado por un fabricante de instrumentos, como para un programa de aplicaciones específicas realizado por un usuario (una MACRO, por ejemplo). El primero puede tener en su código fuente cientos de miles de líneas, mientras que el segundo puede sólo consistir de algunos cientos.

Una política divisional corporativa los estándares para el desarrollo del software y las listas de chequeo deben estar disponibles, ser adecuados y se deben seguir de manera consistente, los procedimientos deben describir los procesos y deben estar disponibles a nivel de división o departamento. El plan debe describir los procedimientos y será usado para establecer lo que hace cada componente del sistema y su desempeño cuando todos los componentes han sido integrados en el sistema. La tabla 2. resume los componentes posibles de un plan de validación. (4)

Tabla 2. Etapas para la validación de software (Kosmala, R. Pharm Tech 1990; 11: 66\_68).

<p><i>Alcance del sistema y especificaciones funcionales.</i> Descripción del propósito del sistema y subsistemas o módulos y la función que tendrán en el desempeño. Tiene que ser escrito de tal manera que pueda ser entendido por el desarrollador del software y por el usuario.</p>
<p><i>Responsabilidades.</i> Deben ser designados específicamente los individuos para aprobar y preparar el plan de validación. Deben ser definidas las responsabilidades del sistema como documentación, procesos, control de cambios y arreglo de pruebas.</p>
<p><i>Definición del sistema.</i> Define el ambiente a probar con la descripción del hardware, software, comunicaciones y otras aplicaciones que comprendan el sistema completo.</p>
<p><i>Diseño del sistema.</i> Describe como la especificación funcional definida puede estar mejor implementada. Se formulan soluciones alternativas y se analizan y la mejor solución es implementada.</p>
<p><i>Plan de pruebas.</i> Es muy difícil probar cada cosa, se tiene que limitar a probar las funciones comúnmente más usadas. Los límites deben estar descritos y cada prueba ejecutada. Las limitaciones y las funciones no incluidas en el plan se deben documentar. El plan de pruebas debe incluir los nombres de las personas que ejecutan las pruebas. Las modificaciones después de las pruebas deben ser documentadas y autorizadas.</p>
<p><i>Prueba de datos.</i> Los datos que serán usados en el plan de validación junto con las limitaciones (cuando los datos utilizados no cubren todos los eventos posibles) deben ser especificados. Los grupos de datos que provienen de experimentos o estudios anteriores, deberán ser guardados para revalidaciones.</p>
<p><i>Casos de prueba y resultados esperados.</i> Los casos de prueba y los resultados esperados de cada prueba deben estar en una lista en el plan, y los resultados actuales se checan contra los resultados esperados.</p>
<p><i>Criterio de aceptación.</i> El plan debe incluir el criterio que será usado para aceptar formalmente al sistema.</p>
<p><i>Criterio de revalidación.</i> El plan debe incluir un criterio de revalidación del sistema después de algún cambio. Dependiendo de la dimensión del cambio, puede que sólo sea necesaria una revalidación parcial, en todo caso se hará una prueba funcional.</p>
<p><i>Control de cambios.</i> El plan debe incluir un procedimiento de control de cambios válido en todas partes del ciclo de vida.</p>
<p><i>Revisión y recuperación.</i> El plan debe contener procedimientos de revisión y recuperación para el sistema, y de proveer evidencia documentada de que el sistema continuará cumpliendo con su propósito después de alguna falla del sistema.</p>
<p><i>Revisión formal y del plan de aceptación.</i> El plan debe ser firmado por el propietario del sistema y por el director y debe incluir una declaración de que el sistema está validado.</p>
<p><i>Archivo.</i> Toda documentación del procedimiento de validación tendrá que ser archivada bajo condiciones a prueba de fuego y de ladrones.</p>

---

---

## C. VALIDACIÓN DE HOJAS DE CÁLCULO USADAS PARA APLICACIONES DE LABORATORIO

Desde el inicio, la validación de hojas electrónicas ha sido un tópico ampliamente discutido entre los profesionales de validación de las computadoras cuando los programas se introdujeron en los laboratorios, plantas de manufactura y aplicaciones regulatorias. Hoy, las posibles aplicaciones de las hojas electrónicas incluyen los cálculos automatizados de datos analíticos de diversos análisis de laboratorio, rastreo y resumen de las quejas de producto y recolección y resumen de los datos de estudios clínicos y análisis de éstos. (10)

Las bases de datos son usadas para correlacionar datos de una muestra simple analizada en diferentes instrumentos y para obtener información estadística a largo plazo. El proceso puede ser automatizado utilizando “macros”, por ejemplo, disponiendo de datos analíticos que serán transferidos, evaluados y reportados automáticamente. En todos estos programas, los datos son convertidos usando fórmulas matemáticas. Los procesadores de palabras se utilizan para dar un formato para que los datos puedan ser presentados directamente a los clientes.

Hoy en día con el conocimiento sobre estos programas indica que no tienen que ser validados por el usuario. Por ejemplo, no se requiere una inspección al código fuente ni el usuario tiene que obtener evidencia de validación con el proveedor. Es importante mencionar que esta opinión puede cambiar en el futuro.

Con la introducción en 1997 del 21 CFR Parte 11 *Registros Electrónicos; Firmas Electrónicas*, (Code of Federal Regulations) la complejidad de la validación de las hojas electrónicas se incrementó varias veces. Esta regulación requiere que los sistemas electrónicos que manejan registros electrónicos regulados o usan firmas electrónicas deben implementarse con diversos controles técnicos clave. Cuatro conductores clave contra los cuales deben evaluarse los sistemas son: autenticidad, integridad de los datos y del sistema, confidencialidad y no rechazo. Se han emitido diversas cartas de advertencia por la FDA para señalar las preocupaciones basadas en estos conductores (ver *tabla 3*, "Extractos, de las cartas de advertencia emitidas por la FDA para señalar las preocupaciones basadas en los conductores que se deben evaluar en los sistemas "). (10)

**Tabla 3** Extractos de las cartas de advertencia (Phan T T. Pharm Tech en español 2003).

Existen controles insuficientes de la integridad de los datos calculados generados por el programa (redactado) en el laboratorio de control de calidad, en que:

1. No hay registro histórico de auditorias para rastrear el número de plantillas que han sido utilizadas para generar cálculos de datos.
2. La clave (password) de protección puede brincarse en el sistema.
3. Los archivos de datos son borrados automáticamente después de generar una copia dura, y no hay requerimiento para identificar al analista u hora/fecha marcado en las copias duras de la hoja electrónica.

El fracaso para validar el programa de computadora utilizado como parte del sistema de calidad para el uso destinado de acuerdo a un protocolo establecido, según lo requiere el 21 CFR 820.70(i). Por ejemplo, los datos de la hoja Excel identificados como una “Lista de Ataque” de los componentes que no cumplen contiene 16 registros de fallas del convertidor con número de parte 8601618 DC en comparación con 18 registros para fallas del convertidor con número 860168 DC en la base de datos D BASE. La hoja electrónica se utiliza para el manejo de la revisión de los proveedores de los componentes para todos los componentes.

Su firma fracasó en la validación de diversas bases de datos de computadora que son utilizadas para las funciones de calidad, incluyendo su base de datos Access, su paquete (redactado), y su programa de hoja electrónica MS Excel según lo requiere el 21 CFR 820.70(i).

Falla para tener un procedimiento de validación adecuado para hojas electrónicas computarizadas usadas para los cálculos analíticos de los productos en proceso y terminados: El procedimiento de validación vigente utiliza solamente los valores que resultan de los hallazgos dentro de especificaciones, hallazgos elevados aberrantes y hallazgos bajos aberrantes (21 CFR 211.165[E]). Por ejemplo, el PNO 644.00, Validación de la Hoja Electrónica QA/QC es deficiente en que solamente un pequeño rango de valores están siendo usados para desafiar cálculos matemáticos de la Hoja electrónica Computarizada.

Se asume que existe la documentación de lo que el programa hace, de que está definido, de que contiene fórmulas y que fórmulas son. El usuario debe probar y verificar el funcionamiento del programa. Una pregunta frecuente es ¿cuántas pruebas deben ser conducidas? Las pruebas deben demostrar que el sistema provee de resultados exactos, precisos y confiables. Una hoja de cálculo, por

---

ejemplo, puede ser probada usando por todas partes ejemplos de un rango operativo anticipado. Si la hoja de cálculo se usará para la evaluación de pequeños números, la prueba del programa deberá incluir pequeños números, o si se usa un cálculo exacto que requiere de tres dígitos después del punto decimal, la prueba usará como mínimo tres dígitos después del punto decimal. La prueba se repetirá de ahí en adelante a intervalos regulares o no regulares.

Una gran cuestión en el uso de hojas de cálculo es la seguridad y la integridad, por la facilidad con que las fórmulas y macros son fácilmente cambiadas. Por lo tanto, los procedimientos deben estar dirigidos hacia como prevenir cambios no autorizados y como implementar los cambios autorizados.

La validación de una hoja de cálculo debe tener como mínimo los siguientes documentos disponibles:

- i) Una descripción de lo que hace el programa con los datos analíticos.*
- ii) Una descripción de las fórmulas matemáticas usadas en el programa.*
- iii) Una lista de las MACROS si es que se han usado.*
- iv) Un plan de pruebas con criterios de aceptación.*
- v) Hojas de pruebas con los resultados anticipados y actuales, firmadas y revisadas.*
- vi) Procedimiento de cambios (quien autoriza y quien hace los cambios).*
- vii) Fecha de la instalación.*

A diferencia de las bases de datos, las hojas electrónicas carecen de medidas de seguridad a nivel de usuario, las cuales podrían hacer la aplicación y los datos de soporte accesibles a todos los usuarios que tuvieran acceso a la hoja electrónica. Esta debilidad inherente en la autenticación requiere soluciones de terceros para cerrar la brecha de seguridad. Una de las soluciones, el uso de una red local del área y de un servidor de red, ya ha sido desplegada en muchas empresas. Colocando la plantilla de la hoja electrónica en el directorio de la red (compartida), la organización puede limitar el acceso a los individuos requiriendo que el individuo se registre en la red y se le asigne a un grupo autorizado de usuarios. Esto también ofrece controles técnicos relacionados a la identificación del usuario (ID) y su clave (password), incluyendo la unicidad de la ID del usuario, configuración de la clave, caducidad periódica de la clave del usuario, prevención del uso de sus claves históricas, y demás, una clave definida del usuario también puede limitar el acceso para proteger la configuración de una hoja electrónica, incluyendo contenido de las celdas, macros y VBA (Visual Basic Applications) de modificaciones. La clave debe ser mantenida por un grupo de no usuarios dentro de la organización y la modificación a la clave puede ser realizada sólo bajo controles estrictos del procedimiento.

Otra limitación crítica pero inherente de las aplicaciones de las hojas electrónicas es la ausencia de un seguimiento de auditorías. Esta imperfección permite que los ingresos de los datos en la misma

---

---

hoja electrónica sean alterados por múltiples usuarios sin un seguimiento de qué ha trascendido. Otras debilidades que han sido citadas por la FDA en las cartas de advertencia a las compañías incluyen la incapacidad de distinguir una versión guardada de un archivo electrónico de otra y la incapacidad de autenticar las impresiones de la copia dura contra las hojas electrónicas de las cuales se han generado a propósito las impresiones. De acuerdo a la FDA, la ausencia de seguimiento de auditorías arroja el mayor grado de compromiso en la integridad de los datos.

Se dispone de varias soluciones por fuera (OTS) para minimizar el grado de incumplimiento con el requisito de seguimiento de auditoría e integridad de datos. Algunas aplicaciones de la hoja electrónica ofrecen un mecanismo de seguimiento de cambios, aunque desafortunadamente éste no es a prueba de tontos; pueden apagarse (es decir, inhabilitarse) o falsificarse para sugerir que los cambios están siendo implementados por otro usuario. Sin embargo, cuando la hoja electrónica se coloca en un servidor de red y se registra utilizando la política de auditoría de la red para acceder al archivo, puede implementarse un seguimiento de la auditoría simple pero efectivo contra el acceso del usuario a la hoja electrónica. También puede implementarse un seguimiento de auditoría a nivel de ingreso de datos a través de las interfaces gráficas del usuario, permitiendo así que queden registrados los ingresos o modificaciones contra el nombre del usuario por ausencia, lo cual puede ser recuperado del perfil del usuario activo de la red. Debe tenerse cuidado para asegurar que el seguimiento de la auditoría sea capturado y almacenado de tal manera que evite la modificación por los usuarios y que la ejecución de los códigos de programación estén automatizados y no puedan saltarse. Adicionalmente, los códigos de programación deben resguardarse contra modificaciones mediante el uso de una opción de protección de la clave de ingreso para módulos y macros, y la disponibilidad de las claves de ingreso debe pertenecer a los desarrolladores y no a los usuarios finales.

Para autenticar una impresión de una hoja electrónica, debe imprimirse un embrollo (“hash” en inglés) generado de los datos ingresados como parte del encabezado o del pie de la impresión. Debe utilizarse un algoritmo de embrollo de quejas o aprobación del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) como el Algoritmo de Embrollo Seguro (Secure Hash Algorithm) SHA-1 de los Estándares Federales de Procesamiento de Información (FIPS). El Hash generado debe basarse en la combinación de los ingresos de datos almacenados y de la fecha y hora de grabación de la hoja electrónica salvada. El hash generado debe insertarse en la impresión utilizando códigos VBA sólo mediante la ejecución de los códigos a través de las interfaces definidas del usuario. Los códigos deben estructurarse de manera que al saltarse la ejecución se obtenga la impresión no autenticada (es decir, sin la presencia del hash). Debe también proporcionarse un mecanismo de verificación dentro de la

---



---

aplicación para permitir que el hash sea autenticado contra el hash generado de los datos almacenados. En la mayoría de los casos, la verificación es simplemente implementada requiriendo a los usuarios que introduzcan manualmente el hash obtenido de la impresión y comparar el hash ingresado contra el hash generado de las entradas de los datos almacenados de la hoja electrónica.

También se dispone de otras soluciones comerciales que pueden implementar los usuarios. La hoja electrónica puede colocarse en un sistema de manejo electrónico de documentos (EDMS) donde el EDMS mantiene la integridad de la hoja electrónica y de los datos almacenados. El DaCS de Wimmer Systems es un ejemplo de una adición para Microsoft Excel. De acuerdo al vendedor, la adición DaCD está diseñado para trabajar con Excel para asegurar que los requerimientos del 21 CFR Parte 11 están siendo cumplidos manejando automáticamente los seguimientos de auditoría, seguridad de archivos e integridad de datos.

Las hojas electrónicas carecen de muchos de los controles técnicos que evitan que se vuelvan un blanco fácil para la falsificación de datos. Sin embargo, se dispone de soluciones que permiten a las compañías cumplir con los requerimientos del 21 CFR Parte 11. Cuando se implementa apropiadamente con políticas y procedimientos adecuados, estos procedimientos, aunque no perfectos, pueden demostrar que los usuarios finales han dado pasos razonables para asegurar la autenticidad de los datos, integridad, confidencialidad y no rechazo.

La guía de la FDA para los principios de validación del programa establece que no es apropiado suponer que las funciones integradas de una aplicación de hoja electrónica trabajan como se pretende. Los requerimientos del usuario deben especificar qué funciones integradas serán utilizadas y en qué contexto. Si el vendedor que suministró la aplicación de la hoja electrónica no tiene documentación adecuada para definir claramente las expresiones matemáticas a ser desempeñadas para las funciones integradas, entonces los usuarios deben especificar la representación matemática para las funciones integradas sobre la base de comprensión del usuario de cómo van a trabajar las funciones. Para las funciones complejas que involucran las ramificaciones o el retorno de diversos resultados o cálculos, los requerimientos del usuario deben documentar todos los posibles resultados de la función cuando ésta es evaluada (resultados verdaderos y falsos). Para funciones que utilizan valores de consulta, valores de consulta de referencia, vector de consulta y el vector resultante (todos conocidos como los valores de arreglo), los resultados deben ser documentados en la especificación de los requerimientos del usuario. Si se va a utilizar la extrapolación entre los valores, el método debe ser también claramente especificado.

---

Puede requerirse la aplicación de la hoja electrónica para generar reportes específicos y gráficas utilizando datos colectados y registrados de los usuarios. Los reportes o gráficas específicos deben identificarse en la especificación de los requerimientos del usuario, incluyendo como mínimo, los datos a ser resumidos, cualquier cálculo relacionado del resumen de datos, y el formato en el cual va a presentarse el reporte o gráfica (impresiones en copia dura o presentación electrónica).

Como las hojas electrónicas inherentemente no son seguras, la especificación de los requerimientos del usuario debe indicar cómo se resguardan los cálculos, funciones, reportes, gráficas o códigos de programación (macros o VBA) contra modificaciones. Las medidas de seguridad dependerán de una combinación de medidas físicas y lógicas y son típicamente ordenadas en cuatro niveles para cumplir los requerimientos del 21 CFR Parte 11 y regulaciones emitidas. Los cuatro niveles incluyen instalación, cuarto, usuario y función. En el nivel de instalación, el acceso al sitio de la compañía debe estar restringido a los empleados, y los visitantes deben ser escoltados o estar limitados a las áreas de acceso general. En el nivel de cuarto, el acceso a la colocación física de los servidores de los datos donde reside la hoja electrónica maestra está limitado a empleados específicos y a un cuarto o área particular. En los niveles de instalación y de cuarto, las medidas de seguridad son típicamente implementadas a través de combinaciones de cerrojo y llave, guardias de seguridad y escritorios de revisión, tarjetas de ID y tarjetas de acceso electrónico. En el nivel de usuario, la seguridad se orienta al grupo de usuarios específicos que pueden tener acceso a la hoja electrónica para su uso o modificación. Este nivel de seguridad involucra el uso de una lista de control de acceso y la seguridad de la red a ser administrada. El nivel de función involucra resguardos específicos para las funciones dentro de la aplicación, incluyendo el acceso a los diversos niveles de los menús de la aplicación con base en los papeles de los usuarios. El nivel de función también puede estar disponible a través de la implementación de formas del usuario, interfases y VBA.

Los desarrolladores pueden depender de la integración de soluciones de terceros para cumplir algunos requerimientos específicos del usuario, particularmente con los requerimientos del 21 CFR Parte 11. Si se usan, pueden requerirse las interfases para dichos paquetes de terceros para someter una especificación de diseño para el sistema, a menos que la solución sea OTS, en cuyo caso la configuración del medio del usuario estará documentada en la especificación del diseño. Pueden requerirse también auditorías a los vendedores dependiendo de qué tan crítica sea la aplicación para el producto y la calidad de los datos. (10)

---

---

## D. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

Se puede definir la validación de un método analítico como la actividad debidamente documentada, que permite demostrar, con un alto grado de confiabilidad que el método cumple con su propósito.

Ahora bien un laboratorio de control de calidad debe garantizar la buena calidad del producto, por lo que realiza métodos de análisis durante la elaboración del producto, dichos análisis pueden dividirse en tres categorías, dependiendo el nivel del proceso en que se realicen:

- i) *Análisis de materia prima.*
- ii) *Análisis de producto en proceso.*
- iii) *Análisis de producto terminado.*

Cada Método Analítico, Procedimiento Estándar de Operación, Calibración de Instrumento, Calibración de equipo etc., debe estar respaldado por un procedimiento de validación en el que se describa la metodología a seguir y que tenga como anexo todos los documentos necesarios.

De esta manera el proceso de validación de un método en particular se basa en principios científicos debidamente documentados y adecuados, que han sido optimizados para propósitos prácticos de medición.

### 1. CARACTERÍSTICAS QUE DEBEN CUMPLIR LOS MÉTODOS ANALÍTICOS.

En general los métodos analíticos, que se llevan a cabo pueden comprender identificación, determinación de impurezas y valoración cuantitativa. Las características fundamentales que deben poseer los métodos analíticos que se emplean para la valoración cuantitativa son linealidad, exactitud, precisión, repetibilidad, límite de detección, límite de cuantificación, especificidad, robustez y tolerancia, los cuales se definen a continuación:

a). *Linealidad:*

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, sean proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un rango determinado.

---

---

b). *Exactitud:*

Es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

c). *Precisión:*

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación. La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

d). *Repetibilidad:*

Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas.

e). *Reproducibilidad:*

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferente equipo.

f). *Límite de detección:*

Es la mínima concentración de una sustancia en una muestra, la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

g). *Límite de cuantificación:*

Es la menor concentración de la sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas.

h). *Especificidad:*

Es la medida del grado de interferencia (o ausencia de), en el análisis de mezclas complejas. Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

---

---

---

---

i). *Tolerancia:*

Es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación como pueden ser: temperaturas, lotes de reactivos, equipos, columnas, sistemas de elusión, tipos de empaque (soporte, fase estacionaria, etc.), condiciones ambientales, etc.

j). *Robustez*

Es la capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método.

Dado el extenso desarrollo de cálculos y de las fórmulas para el cálculo de cada parámetro es necesario generar herramientas de apoyo para la resolución de dichos cálculos.

## 2. TIPOS DE VALIDACIÓN.

La validación según FDA queda definida como “un programa documentado que asegura que un proceso determinado proporciona de forma homogénea y reproducible un producto que cumple con las especificaciones previamente determinadas”, las BPM definen la validación como un "método científico que proporciona evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso (el proceso se encuentra bajo control)." (4)

Muchos directores de laboratorios asocian la validación con un incremento en el trabajo de búsqueda y en el trabajo con documentos pero la validación no es esencialmente nueva. Desde el desarrollo de instrumentos y métodos analíticos, la estadística ha sido usada para proveer de funcionamiento, confiabilidad y precisión del equipo y los métodos. Ahora para más procedimientos de validación existentes la planeación es una disciplina de validación y documentación de todas las fases de la validación. Incluyendo las pruebas. (4)

La validación puede estar enfocada en una de estas perspectivas:

---

---

a). *Validación prospectiva.*

Está basada en un protocolo de validación previamente aprobado, posteriormente los resultados se documentan y aprueban antes de aceptar el proceso. Requiere normalmente de un alto grado de experimentación preliminar a nivel de desarrollo, ésta se auxilia de la estadística.

Consiste en establecer evidencia de que el sistema cumple su objetivo, y se basa en un plan de trabajo previamente escrito, y aplicado antes de que el sistema se use de manera rutinaria.

Los pasos más comunes de una validación prospectiva son:

- i) *Calificación del Diseño.*
- ii) *Calificación de la Instalación.*
- iii) *Calificación de la Operación.*
- iv) *Calibración de instrumentos de medición.*
- v) *Desarrollo y ejecución del protocolo de validación.*
- vi) *Análisis de resultados.*
- vii) *Aprobación de las conclusiones reportadas*

b). *Validación retrospectiva.*

Evalúa el proceso de manera diferente, en este caso los datos históricos son evaluados para soportar la validez del proceso en cuestión.

Se aplica a sistemas que han sido usados con anterioridad. En este caso se utilizan los datos desde que el sistema se usó por primera vez y así se obtiene su funcionalidad retrospectivamente.

c). *Validación concurrente.*

Es el establecimiento de la evidencia documentada de que un proceso cumple con el objetivo para el que fue planeado, basado en un nivel más de evaluación más alto que un nivel de evaluación normal de información generada durante la implementación actual del proceso. El concepto clave es la evaluación continua bajo condiciones de operación actual.

d). *Revalidación.*

La revalidación es la repetición del proceso de validación o una parte específica de éste. Se efectúa cuando se presenta un cambio en las condiciones validadas, como por ejemplo: cambio de proveedor de materia prima crítica, cambio de equipo o modificación significativa del equipo original,

---

---

---

nuevo equipo y/o instalaciones, nuevas condiciones de operación, cambios en atributos o especificaciones del producto o cambios de formulación, y/o después de un cierto período de tiempo.

Se deben establecer y justificar criterios apropiados para la revalidación de métodos analíticos, así como mantener un control de cambios. Cualquier cambio crítico a un método analítico, da lugar a uno nuevo y por lo tanto requiere de una validación como tal. (11, 12, 13, 14)

### 3. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Un protocolo de validación describe en detalle el procedimiento de validación que va a ser preparado, revisado y aprobado. Este protocolo es ejecutado cuando las fases de calificación han sido completadas. Todas las medidas utilizadas para la Validación de Métodos Analíticos son aplicables para todos los sistemas computarizados, procesos controlados y sistemas controlados.

Un protocolo de validación típico contiene los siguientes elementos:

- i) *Número de corridas requeridas para demostrar que el sistema es reproducible y que funcione como se espera.*
- ii) *Criterios de aceptación para cada función.*
- iii) *Definición de límites operacionales dentro de lo que espera el sistema para operar de acuerdo a como fueron diseñadas las pruebas de validación.*
- iv) *Descripción y documentación de los cambios del sistema y/o módulos que ocurran durante los estudios de validación, incluyendo una evaluación del efecto de cada cambio.*
- v) *Descripción de las medidas que serán usadas para la publicación formal de suplementos aprobados y/o cambios en el protocolo si es que son requeridos.*

En la ejecución de un protocolo de validación, cada paso es seguido de acuerdo a métodos predeterminados y los resultados generados como se ordena. Los datos son analizados y los resultados son evaluados, documentados y resumidos. Todo reporte o resumen de las conclusiones es presentado para su formal aprobación de autoridades designadas representantes de disciplinas apropiadas dentro de la organización. Todos los datos pertinentes producidos durante la ejecución del protocolo de validación son archivados para referencia histórica. (12)

Cuando el sistema ha sido definido y los componentes han sido identificados, el protocolo de validación puede ser escrito.

El programador puede ser un especialista en un lenguaje de programación apoyado por personal capacitado en el área farmacéutica y que tenga pleno conocimiento de lo que se espera que el programa ejecute, ó, un farmacéutico con conocimientos en programación que trabaje bajo supervisión.

---

El protocolo de validación debe ser escrito junto con el programador y debe definir específicamente que retos serán hechos al programa y los resultados que se esperan. El protocolo debe incluir una descripción del porqué de una prueba o reto y su justificación. Un formato para protocolo de validación incluye las siguientes cinco secciones: una definición de los cambios, diagramas de flujo de todas las rutas de entrada y las subsecuentes salidas, una línea de salida de las estrategias de prueba, un razonamiento de las pruebas y las instrucciones paso a paso de las pruebas.

Primero, los cambios que han sido hechos al programa o sistema deben ser definidos. El documento de especificaciones será usado como referencia y se proveerá de un punto de inicio en la determinación de lo que debe ser probado. Las áreas del programa o sistema que serán afectadas se considerarán después. A menos que pueda ser claramente demostrado por revisión del código que el programa no ha sido afectado, los componentes cambiados deben ser probados.

Segundo, un diagrama de flujo de todas las rutas de entrada y sus subsecuentes salidas que serán trazadas si no se han previsto en las especificaciones. Si con este diagrama se tienen algunas dudas, algunos puntos de decisión del programa y las salidas resultantes pueden basarse en posibles entradas aceptables. Este diagrama de flujo provee un mapa que permite al validador asegurar que todas las entradas posibles del programa son retadas.

Tercero, la estrategia de prueba puede surgir como resultado de la revisión de los cambios en el programa y su impacto será documentado. Esta sección será sólo un párrafo no muy extenso y describirá en términos generales el enfoque que se tomará el desempeño de la validación. También, todas las rutas de decisión críticas y mensajes de error serán probados.

Cuarto, el protocolo de validación tiene que incluir un razonamiento que describa porqué son diseñados las pruebas y los retos. Esta sección de razonamientos es similar a una línea de salida en la sección de la estrategia pero es mucho más específica. El razonamiento proporciona una estructura y una justificación de las pruebas.

El razonamiento suministra en una parte separada de la sección paso a paso de las instrucciones de prueba. Teniendo una sección separada para el razonamiento permite una menor fragmentación, una explicación más unificada y una justificación para las pruebas que son seleccionadas. También, las instrucciones son más concisas y fáciles de seguir si son eliminados los comentarios del tipo de razonamiento son eliminados de las instrucciones de prueba.



---

Quinto, las instrucciones de prueba paso a paso serán preparadas, junto con la sección de instalación. Una vez que se han tomado las decisiones de que es lo que se va a probar deberá ser determinado el método de prueba. Si el programa es usado en un área de producción, esta determinación puede necesitar la creación de un área de prueba o una base de datos de prueba. En otro caso se debe tener mucho cuidado de que el área de prueba tenga toda la variabilidad de un área de producción normal para asegurar que el programa será efectivamente probado. A menudo los errores indefinidos del programa son descubiertos durante la prueba de componentes no relacionados cuando una combinación de variables produce una falla no esperada como resultado de variabilidad inherente a la base de datos. (3)

#### **4. REPORTE DE VALIDACIÓN**

La preparación del reporte final es la fase final de la calificación. El reporte final resume los hallazgos de la calificación. Las desviaciones identificadas durante la validación y sus resoluciones apropiadas son discutidas. Debe hacerse una declaración definitiva acerca de si la organización considera que se complete la validación de la aplicación del programa o, de la hoja electrónica, y si la aplicación cumple las políticas y procedimientos de la organización para el uso que se pretende. La aprobación del reporte final significa la aceptación del sistema de que la aplicación está lista para usarse y que los procedimientos de control de cambios serán utilizados para controlar la modificación y la recalificación. (7)

El informe o reporte de validación resume los resultados, conclusiones y recomendaciones de los estudios de validación relativos a los protocolos, además de describir que fue evaluado.

Un informe típico incluye:

- i). Página de presentación con, aprobaciones.*
- ii). Resumen.*
- iii) producto*
- iv). Descripción del proceso que será validado.*
- v). Localización.*
- vi). Número de lotes involucrados.*
- vii). Plan del estudio de validación.*
- viii). Alcance.*
- ix). Resultados.*
- x). Discusión*
- xi). Recomendaciones.*
- xii). Conclusiones.*
- xiii). Control de cambios. (17)*

---

---

## **E. IMPORTANCIA DEL CONTROL ESTADÍSTICO EN EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.**

La calidad medida de un producto manufacturado, está siempre sujeta a una cierta variación fortuita. Algún “sistema estable de causas fortuitas” es inherente a cualquier esquema particular de producción e inspección. La variación propia de este modelo estable es inevitable. Las razones para la variación fuera de este modelo estable pueden ser descubiertas y corregidas. (15)

A menudo adquiere importancia práctica saber cuando un proceso ha variado tanto que deben adoptarse medidas para remediar la situación. Tales problemas aparecen, por ejemplo, en el control de calidad. Los supervisores de control de calidad han de decidir frecuentemente si los cambios observados se deben simplemente a fluctuaciones de azar o a cambios reales en un proceso de producción por deterioro de la maquinaria, descuidos de los empleados, etc. (16)

La invasión de la tecnología en la Industria Farmacéutica, ha provocado grandes cambios, entre ellos, el optimizar parámetros como lo son costos y rendimientos. Sin embargo la calidad sigue siendo la meta de cualquier producto. “La calidad se está convirtiendo en el factor básico de la decisión del consumidor para muchos productos y servicios. Este es un fenómeno general, no importa si el consumidor es una persona, una empresa o una industria, un programa de defensa militar, o bien una tienda de comercio al por menor”.

Muchas veces se mejora la calidad al cambiar ciertos aspectos del sistema de aseguramiento de calidad, por ejemplo el uso de métodos estadísticos de control de procesos, cambio del tipo de procedimientos de inspección empleados, etc.

De esta manera, el aseguramiento de la calidad en una empresa será siempre el más eficaz cuando todos los miembros de la organización comprendan los instrumentos básicos del aseguramiento de la calidad.

En dichos medios son fundamentales los conceptos estadísticos elementales que forman la base del control de proceso y se utiliza para el análisis de los datos. Es cada vez más importante que cada miembro de una organización, desde la alta dirección hasta el personal operativo, tenga conocimiento de los métodos estadísticos básicos y de su utilidad en la producción o en el entorno de la manufactura.

Existe un gran número de controles o métodos que involucran una estadística que permita tomar decisiones acerca de un proceso o una población con base en un análisis de la información contenida en

---

---

---

una muestra tomada de tal población, tales como: Validación de Métodos Analíticos, determinar la potencia microbiológica, el diseño de experimentos, la Validación de procesos, etc.

Este análisis estadístico es una herramienta útil que nos permite tomar decisiones acerca de un proceso como anteriormente se mencionó, sin embargo ésta suele ser una tarea laboriosa, dado el extenso desarrollo de cálculos matemáticos y estadísticos que se generan. Si a esto se le adiciona una interpretación de resultados, una evaluación histórica para poder generar cartas de control, así como la descripción gráfica de los resultados, es obvio que el investigador aplicará gran parte del tiempo en realizar cálculos que muy bien puede destinar para otras actividades, además de que lo más importante para el investigador es obtener los resultados al momento para poder tomar la mejor decisión del camino que seguirá un determinado proceso. (16)

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con el desarrollo de nuevas tecnologías y de la electrónica principalmente, en los últimos años la industria farmacéutica se ha visto inundada por sistemas computarizados que son aplicables a todas sus áreas, siendo clave éstos en la productividad, efectividad, seguridad y calidad. Los modernos sistemas de cómputo se han combinado con los sistemas ya empleados con anterioridad en la manufactura de medicamentos para aumentar aún más la capacidad de los sistemas en exactitud y precisión, así como en consistencia y confiabilidad.

Por esto, la utilización de equipo computarizado ha creado una nueva necesidad, validar no sólo el proceso, sino también el sistema de cómputo (software) unido a él. El propósito de un programa de validación de métodos analíticos, es proporcionar información que demuestre que el sistema, ha hecho, hace y hará lo que se pretende que realice. La validación de métodos analíticos es una medida que pretende asegurar las características del producto: concentración, identidad, calidad, pureza y eficacia. En el caso de sistemas de control computarizados, tanto el proceso como el sistema de cómputo necesitan estar validados. Cuando se emplean computadoras para procesar datos relacionados con la fabricación o calidad de un producto, es importante validar los sistemas de cómputo involucrados. Así, la validación es una medida que se toma para asegurarse de que tanto el software como el hardware funcionan como se diseñaron y que el proceso está controlado.

En México no existe regulación alguna a la fecha sobre validación de software, en la literatura se encuentran casos aislados con base en las necesidades de cada empresa. La FDA ha publicado guías que contienen enfoques sobre métodos y técnicas para el manejo y desarrollo de software, razón por la cual se utilizan en México.

El ciclo de vida del software ha sido categorizado en a) Fase de requerimientos, b) Fase de diseño, c) Fase de implementación, d) Fase de prueba, e) Fase de instalación y chequeo, y finalmente, f) Fase de operación y mantenimiento. Para los fines que a este trabajo de tesis conciernen, la validación del software “VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>” para cálculos estadísticos y reporte de validación, comprende a partir de la fase de implementación. En este caso se validará el programa debido a que es necesario asegurar que cumple con los fines para los cuales fue diseñado.

## **IV. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL.**

Validar el programa para cálculos estadísticos y reporte de validación de métodos analíticos “VMA versión 1.0 para Windows<sup>®</sup>”, y comprobar que producirá efectiva y consistentemente resultados confiables mediante la generación de cálculos estadísticos y su respectivo reporte, mediante la comparación de resultados con los obtenidos en reportes y publicaciones de validaciones de métodos analíticos anteriores, y los realizados con una calculadora.

### **B. OBJETIVOS PARTICULARES.**

1. Llevar a cabo la definición del sistema para el software.
2. Realizar la calificación del sistema de cómputo, tanto de instalación como de operación.
3. Definir la especificación funcional del sistema de cómputo, y hacer la evaluación funcional del sistema de cómputo.
4. Elaborar el protocolo de validación que incluya la evaluación en marcha del sistema así como el plan de pruebas que se realizará al software y su correspondiente análisis.
5. Llevar a cabo las pruebas indicadas en el protocolo de validación.
6. Elaborar el reporte de validación.

## V. HIPÓTESIS

Al obtener evidencia documentada, mediante la validación del software (VMA versión 1.0 para Windows) para cálculos estadísticos y reporte de validación de que éste cumplirá con los requisitos establecidos para su correcta operación dentro de especificaciones, se obtendrán resultados consistentes, confiables y reproducibles.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODO**

### **A. MATERIAL**

- a). Calculadora CASIO® fx 5000f.

#### **1. DOCUMENTOS**

- a). Guía de Validación de Métodos Analíticos, México, D.F. CNQFB. 2001.
- b). Guía de validación métodos analíticos, México, D.F. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la DGCIS. SSA. 1989.
- c). Juárez LC. Implementación y Validación de un método analítico por CLAR para cuantificar griseofulvina como materia prima. México, D.F. U.N.A.M., Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza 1995.
- d). Maldonado MA y Vázquez MA. Estudio comparativo de dos métodos analíticos para determinación de pindolol en tabletas. México, D.F. U.N.A.M., Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza 1999; 27-65.
- e). Santamaría E. Implementación y validación de un método analítico por espectrofotometría UV en medio alcohólico ácido para la determinación de diyodohidroquinoleína en tabletas. México, D.F. U.N.A.M. Escuela Nacional de Estudios Profesionales. Zaragoza. 1990; 36-49.
- f). Domínguez L y Sánchez JM. Desarrollo y validación de un método espectrofotométrico para cuantificar Dexametasona-21-sodio-fosfato en una solución nasal y en una solución oftálmica. México, D.F. U.N.A.M. Escuela Nacional de Estudios Profesionales. Zaragoza. 1990; 38-63.

## **2. HARDWARE**

- a) Computadora personal compatible con IBM<sup>®</sup>, HP Pavilion<sup>®</sup> con procesador AMD<sup>®</sup> Athlon<sup>®</sup> a 900 MHz, memoria RAM de 128 MB, sistema operativo Windows Millenium<sup>®</sup>, disco duro de 60 GB y monitor SVGA.
- b). Impresora HP<sup>®</sup> Deskjet 660c de inyección de tinta.
- c). Impresora HP<sup>®</sup> Laserjet 1000

## **3. SOFTWARE**

- a). Sistema Operativo Windows 98<sup>®</sup>.
- b). Sistema Operativo Windows Millenium<sup>®</sup> Home Edition.
- c). Sistema Operativo Windows XP<sup>®</sup> Home Edition.
- d). VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>.
- e). Microsoft Excel 2000<sup>®</sup>.
- f). Internet Explorer 5<sup>®</sup>.



---

---

## B. MÉTODO

### 1. DEFINICIÓN DEL SISTEMA.

Definir el sistema “VMA 1.0 PARA WINDOWS<sup>®</sup>” utilizando la siguiente estructura:

I. ESPECIFICACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA VMA1.0. Presentar una descripción del programa, lo que hace y lo que necesita para funcionar.

A. ESPECIFICACIÓN DE REQUERIMIENTOS. Mencionar todos los requerimientos mínimos para el buen funcionamiento del programa, los cuales abarcan:

1. Hardware

2. Software

II. DESCRIPCIÓN FUNCIONAL. Presentar los módulos que conforman el programa y describir la función y el contenido de las pantallas

III. OPERACIÓN DEL SISTEMA. Explicar la forma en que opera el programa, las funciones con las que cuenta y como se presentan los resultados, a partir de las siguientes secciones:

A. FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA

B. MANEJO DE VENTANAS

C. CÁLCULOS DE PARÁMETROS ESTADÍSTICOS

D. INFORMACIÓN REQUERIDA

E. CONSIDERACIONES ACERCA DE LOS CÁLCULOS

F. IMPRIMIR

## 2. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

Desarrollar el protocolo de validación del software de la siguiente forma:

I. OBJETIVO
II. ALCANCE
III. RESPONSABILIDADES
IV. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA. Dar una descripción del programa.
<p>V. PLAN DE PRUEBAS.</p> <p>V.1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN. Indicar cuáles son los aspectos que se tienen que verificar en cuanto a la instalación física del equipo de cómputo, tomando en cuenta las siguientes especificaciones con sus respectivos criterios de aceptación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Especificaciones de Hardware</li> <li>B. Especificaciones de software</li> </ul> <p>V.2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN. Indicar cuáles pruebas son las que se tienen que llevar a cabo en cuanto a la instalación física del equipo de cómputo para verificar su buen funcionamiento, con sus respectivos criterios de aceptación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Hardware</li> <li>B. Software</li> </ul> <p>V.3. EVALUACIÓN FUNCIONAL. Indicar de que forma se tiene que evaluar que las siguientes partes del programa se encuentren, y funcionen como se espera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Fórmulas</li> <li>B. Funciones</li> <li>C. Cálculos estadísticos</li> </ul>
VI. CONTROL DE CAMBIOS. Establecer un procedimiento de control de cambios de acuerdo con las políticas de revisión del proveedor.
VII. SEGURIDAD. Definir un nivel de seguridad y de alarmas y controles para evitar alteraciones y pérdidas, y para mantener la validación del sistema.
VIII. CONCLUSIONES. Explicar en que condiciones el sistema se puede considerar validado.

### 3. REPORTE DE VALIDACIÓN

#### i) CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.

Registrar los siguientes datos del equipo de cómputo para la calificación de la instalación:

<p>I. REGISTRO DEL EQUIPO DE CÓMPUTO. Elaborar hojas de cotejo para registrar todos los componentes del equipo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. HARDWARE. Componentes físicos.</li><li>B. SOFTWARE. Sistema operativo y otros programas instalados en el equipo.</li></ul>
<p>II. REQUERIMIENTOS DE INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE CÓMPUTO. Presentar una hoja de revisión de las recomendaciones de instalación del equipo de cómputo para:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Ubicación</li><li>B. Espacio físico</li><li>C. Corriente eléctrica</li></ul>
<p>III. DIAGRAMA DE LA DISTRIBUCIÓN DEL SISTEMA DE CÓMPUTO. Presentar un diagrama que muestre como se encuentra instalado el equipo.</p>
<p>IV. REPORTE DE INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE CÓMPUTO. Presentar una revisión de la correcta instalación del equipo antes de utilizar el programa.</p>
<p>V. DOCUMENTACIÓN DEL SISTEMA DE CÓMPUTO. Presentar una lista de documentos del equipo de cómputo con los que se tiene que contar al momento de instalar el software.</p>
<p>VI. VERIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN. Revisar los componentes del equipo de cómputo y el funcionamiento con el programa y realizar pruebas de pérdida de energía.</p>

---

---

ii) **CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN.**

Registrar los siguientes resultados para la calificación de la operación:

I. **FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS.** Realizar una revisión de las funciones de cada módulo y comprobar la presencia de cada pantalla.

II. **SOFTWARE.** Realizar las pruebas de acceso al programa como lo indica el manual de operación del software, además de las siguientes pruebas:

- A. **PRUEBAS FUNCIONALES:** Caso natural, y forzando al sistema en el caso anormal.
- B. **PRUEBAS ESTRUCTURALES:** Manipulación y estructura del programa y a su forma de traslado de una ventana a otra, revisando la presencia y la función de vínculos.
- C. **PRUEBA DE OPERACIÓN DE INTERFASE:** Nivel del intercambio y manipulación del programa por el usuario.
- D. **PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO DEL SOFTWARE:** Presencia y respuesta de las funciones del programa como lo indica la definición del sistema.

III. **HARDWARE.** Realizar una comprobación de las conexiones de entrada y salida del sistema de cómputo.

IV. **ACCESO AL PROGRAMA:** Presentar las opciones para abrir y para usar el programa:

- A. **ACCESO AL PROGRAMA:** Explicación de la forma de abrir el programa por medio de los componentes físicos y en las unidades en que se encuentra.
- B. **DIAGRAMA DE COMPONENTES:** Presentar un cuadro sinóptico de los componentes de cada módulo en el programa.
- C. **DIAGRAMA DE RUTINAS DE ENTRADAS Y SALIDAS:** Presentar un diagrama de la rutina que se sigue para llegar a las pantallas informativas y de cálculo a partir de la pantalla principal.

---

---

iii) *EVALUACIÓN FUNCIONAL.*

Llevar a cabo la evaluación de las funciones y de las fórmulas programadas en las hojas de cálculo del software. Verificar que se encuentren las siguientes hojas de cálculo:

**I. PARA LA VERSIÓN ESTÁNDAR**

- A. Linealidad del Sistema
- B. Precisión del Sistema
- C. Linealidad del Método
- D. Especificidad
- E. Exactitud y Repetibilidad
- F. Estabilidad de la Muestra Analítica
- G. Reproducibilidad (calculado con ANADEVVA, factores cruzados)
- H. Reproducibilidad (calculado con ANADEVVA, factores anidados)
- I. Límite de detección (calculado con Desviación estándar de los blancos)
- J. Límite de detección (calculado con Desviación estándar de regresión)
- K. Límite de detección (calculado con Desviación estándar de ordenada al origen)
- L. Límite de cuantificación (calculado con Desviación estándar de los blancos)
- M. Límite de cuantificación (calculado con Desviación estándar de regresión)
- N. Límite de cuantificación (calculado con Desviación estándar de ordenada al origen)
- O. Tolerancia del Sistema
- P. Robustez

**II. PARA LA VERSIÓN NACIONAL**

- A. Linealidad del Sistema
- B. Linealidad del Método
- C. Especificidad para Métodos de Control de Calidad
- D. Especificidad Para Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidad
- E. Estabilidad de la Muestra Analítica
- F. Exactitud y repetibilidad
- G. Reproducibilidad (calculada con el Coeficiente de Variación)
- H. Reproducibilidad (calculada con ANADEVVA)

Evaluar las siguientes funciones en las hojas de cálculo, y con esto establecer que medidas de seguridad y que medidas se deben de tomar para evitar modificaciones, pérdidas y/o alteraciones en el programa o en los resultados que con el se generen:

### III. FUNCIONES DE SEGURIDAD

- A. Selección de celdas
- B. Fórmulas
- C. Gráficas
- D. Fecha
- E. Páginas
- F. Hora
- G. Modificaciones
- H. Guardar
- I. Mensajes de validación de datos
- J. Flechas de selección

Utilizar los datos y resultados de las siguientes referencias para ccompararlos con los cálculos estadísticos generados con el programa y con los resultados obtenidos con una calculadora:

### I. VERSIÓN NACIONAL

#### A. GRISEOFULVINA

1. Exactitud y Repetibilidad
2. Estabilidad de la Muestra Analítica
3. Precisión del Sistema
4. Linealidad del Método

#### B. GUÍA NACIONAL (DGCIS)

1. Linealidad del sistema
2. Linealidad del Método
3. Estabilidad de la Muestra Analítica
4. Reproducibilidad

#### C. PINDOLOL, Tabletas

1. Especificidad en Control de Calidad
2. Especificidad Para Métodos Indicativos de Estabilidad

#### D. DIYODOHIDROXIQUINOLEÍNA, Tabletas

1. Reproducibilidad

## II. VERSIÓN ESTÁNDAR

### A. DEXAMETASONA-21-SODIO-FOSFATO, Solución Oftálmica

1. Linealidad del Método
2. Reproducibilidad
3. Exactitud y repetibilidad

### B. GUÍA ESTÁNDAR (CNQFB)

1. Linealidad del sistema
2. Exactitud y repetibilidad
3. Estabilidad analítica de la muestra
4. Robustez
5. Límite de cuantificación (calculado con Desviación estándar de los blancos)
6. Límite de cuantificación (calculado con Desviación estándar de regresión)
7. Límite de cuantificación (calculado con la Desviación estándar de la ordenada al origen)
8. Tolerancia
9. Precisión del sistema

## III. COMPARACIÓN DE CÁLCULOS DE 4 Y 7 DÍGITOS

### A. DEXAMETASONA-21-SODIO-FOSFATO, solución Oftálmica

1. Linealidad del Sistema

### B. GUÍA ESTÁNDAR (CNQFB)

1. Linealidad del método

### C. GRISEOFULVINA

1. Reproducibilidad

### D. GUÍA ESTÁNDAR (CNQFB)

1. Límite de detección (calculado con la Desviación estándar de la ordenada al origen)

iv) **DICTAMEN DEL REPORTE DE VALIDACIÓN.**

Elaborar el dictamen del reporte de validación para el programa VMA 1.0 para Windows® de acuerdo a las especificaciones y criterios de aceptación establecidos en el Protocolo de validación.

I. OBJETIVO
II. ALCANCE
III. RESPONSABILIDADES
IV. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.
<p>V. PLAN DE PRUEBAS</p> <p style="padding-left: 40px;">V.1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN</p> <p style="padding-left: 80px;">A. Especificaciones del software</p> <p style="padding-left: 80px;">B. Especificaciones del hardware</p> <p style="padding-left: 40px;">V.2. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN</p> <p style="padding-left: 80px;">A. Software</p> <p style="padding-left: 80px;">B. Hardware</p> <p style="padding-left: 40px;">V.3. EVALUACIÓN FUNCIONAL</p> <p style="padding-left: 80px;">A. Fórmulas</p> <p style="padding-left: 80px;">B. Funciones</p> <p style="padding-left: 80px;">C. Cálculos estadísticos</p>
VI. SEGURIDAD. Establecer el tipo de alarmas y controles que se utilizan para evitar alteraciones y pérdidas del software, para mantener el sistema en estado de validado.
VII. CONTROL DE CAMBIOS. Elaborar un procedimiento de control de cambios tomando en cuenta las principales condiciones que pueden generar modificaciones en el programa y los formatos de solicitud de cambios.
VIII. CONCLUSIONES. Establecer en que condiciones se encuentra el sistema y si se declara validado.



## VII. RESULTADOS

### A. DEFINICIÓN DEL SISTEMA



#### VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS®

DEFINICIÓN DEL SISTEMA  
VMA 1.0 PARA WINDOWS®

ELABORÓ:

Juan Carlos Reyes Morales

REVISÓ:

QFB. Ubaldo Juárez Sevilla

AUTORIZÓ:

QFB. Antonio Hernández Cardoso

19 febrero 2005.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

**I. ESPECIFICACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA VMA.****1 ESPECIFICACIÓN DE REQUERIMIENTOS**

El sistema VMA es una guía en el análisis y prueba documentada de la validez de métodos analíticos. Tiene las características necesarias para ser de operación sencilla (por medio de hojas de cálculo), repetitiva (por el uso de pantallas semejantes) e intuitiva (con una lógica natural de operación). Contiene información teórica suficiente para fundamentar la metodología y esquema a seguir en el laboratorio, tanto general acerca de validación de métodos analíticos como particular de cada una de las pruebas que se deben realizar y permitir consultas ágiles y eficaces de la información incluida. Asimismo, permite el cálculo rápido, exacto y preciso a partir de datos experimentales de los diferentes parámetros estadísticos considerados en él, tanto en versión nacional (regulación sanitaria vigente) como internacional (lineamientos estándares), permitiendo además visualizar en pantalla los datos teóricos y experimentales (única información de entrada), los cálculos intermedios y finales obtenidos, las inferencias correspondientes, la conclusión respectiva y los gráficos posibles. Permite la obtención de copias impresas de esta información. Envía mensajes de error descriptivos cuando es requerido y tiene disponible la ayuda en todas las pantallas. Es posible su ejecución en cualquier computadora personal con Sistema Operativo Windows 98<sup>®</sup> ó superior, que tenga instalado el software "Office 97<sup>®</sup>" ó superior.

**A. HARDWARE**

Dada la diversidad de posibilidades de configuración de equipos existentes, el sistema VMA tiene la capacidad de ejecutarse prácticamente en cualquier computadora PC compatible que tenga las siguientes características:

- i. Procesador Pentium, o superior
- ii. Memoria primaria (RAM) de 64 Mb para Windows 98 o superior.
- iii. 10 Mb libres en disco duro.
- iv. Teclado en inglés o español.
- v. Monitor SVGA.
- vi. Una unidad lectora de discos compactos.
- vii. Impresora de inyección de tinta, de matriz de punto o láser.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

**B. SOFTWARE**

El software VMA para cumplir con los requerimientos, considera las siguientes características:

- i. El acceso al sistema VMA se realiza a través de un disco compacto. Se utiliza abriendo el archivo "VMA 1.0".
- ii. El acceso a las diferentes operaciones e información que realiza el sistema VMA se lleva a cabo por medio de vínculos que sugieren la función correspondiente, y que encuentran en la página de inicio del programa. Esta página está diseñada en el programa "Internet Explorer<sup>®</sup>" y la forma de selección es por medio del ratón
- iii. Todas las pantallas del sistema están identificadas con su nombre en la barra de título y tienen la misma estructura de información. Las hojas de cálculo tienen también un área de trabajo, y en general la misma estructura lógica de organización para facilitar su búsqueda y reconocimiento.
- iv. La información está organizada en cada módulo en forma intuitiva de forma tal que sea fácil predecir el procedimiento de acceso a cada operación o información.
- v. La información teórica general y básica es suficiente para entender la importancia de porqué validar, de tal forma tal que se incluyena definiciones, objetivos, categorías de métodos analíticos, datos requeridos, criterios para la evaluación y selección de un método, errores determinados, errores indeterminados, organización necesaria para la validación del método analítico, parámetros mínimos necesarios, criterios de aceptación, documentación requerida, diferencias entre sistema y método analítico.
- vi. Información teórica específica suficiente para guiar las pruebas de laboratorio, de forma tal que se considere la descripción detallada de cada uno de los parámetros que conforman la prueba documentada para la validación de un método o sistema analítico. Esta descripción incluye: definición, determinación, criterios, fórmulas e intervalos de confianza. Las pruebas que incluye son: linealidad, exactitud, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, tolerancia del sistema y estabilidad de la muestra.
- vii. Los datos requeridos por el sistema como entradas se limitan únicamente a: la información necesaria para identificar completamente cada prueba; el método analítico utilizado (cromatográfico, espectrofotométrico, químico, biológico o volumétrico) y los datos obtenidos durante la realización de cada prueba. Como salidas el sistema despliega los resultados estadísticos



## VALIDACION DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

- viii. Los cálculos que proporciona el sistema incluyen intermedios y finales, de forma tal que se puedan verificar y reconstruir a partir de ellos. Cada parámetro se calcula con varios niveles de concentración y/o de repeticiones según se requiera.
- ix. Dado que la regulación sanitaria nacional puede variar con respecto a la internacional, el sistema cuenta con ambas opciones que se indican en forma sencilla. Se tienen la posibilidad de emitir reportes para una serie de datos en ambas versiones, o combinarlas si así se desea.
- x. Los gráficos resultantes son lo más descriptivo posible del comportamiento y dispersión de los datos esperados y obtenidos por medio de colores.
- xi. La impresión en papel incluye los datos de entrada (proporcionados por el usuario de acuerdo a su diseño experimental) y datos de salida (cálculos y gráficos, fecha y hora de impresión, título del cálculo y al pie de la hoja los espacios para la identificación de las personas que autorizan y realizan los cálculos).
- xii. Todo el sistema cuenta con ayuda, la cual se activa al seleccionar la celda, tras de lo cual aparece un recuadro con información relacionada al tipo de información que se debe registrar.
- xiii. En caso de que la información proporcionada al sistema no sea un valor aparecerá un mensaje de error.
- xiv. En caso de ocurrir errores de captura, el sistema envía mensajes que explican la causa de error. Después de enviar el mensaje se regresa a la operación en uso.
- xv. El sistema está estructurado en cuatro módulos:
- a. **MÓDULO I. Pantalla principal.** Permite el acceso a cada uno de los documentos informativos y a cada una de las hojas de cálculo por medio de vínculos.
  - b. **MODULO II. Generalidades sobre validación.** Incluye información general y básica sobre la validación, tal como definición, objetivos, categorías de métodos analíticos, datos requeridos, criterios para la evaluación y selección de un método, errores determinados, errores indeterminados, organización necesaria para la validación del método analítico, parámetros mínimos necesarios, criterios de aceptación, documentación requerida, diferencias entre sistema y método analítico, etc.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

parámetros mínimos necesarios, criterios de aceptación, documentación requerida, diferencias entre sistema y método analítico, etc.

- c. **MODULO III. Guía para la validación de métodos analíticos.** Considera la descripción detallada teórica de cada uno de los parámetros que conforman la prueba documentada para la validación de un método o sistema analítico. Esta descripción incluye: definición, determinación, criterios, fórmulas, intervalos de confianza, inferencia estadística, contraste de hipótesis. Las pruebas incluidas son: linealidad, exactitud, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), especificidad, sensibilidad, límite de detección, límite de cuantificación, tolerancia del sistema y estabilidad de la muestra. Este módulo se presenta tanto en la versión nacional como en la versión estándar.
- d. **MODULO IV. Cálculo e impresión de resultados.** Realiza el análisis matemático y estadístico de los datos encontrados experimentalmente, por medio de su tratamiento adecuado. Incluye las gráficas de los datos obtenidos.

Adicionalmente, se tiene la opción de obtener copia impresa de la información generada del sistema, en cada ocasión que se modifiquen los datos de entrada el reporte impreso se generará con una nueva fecha y hora, por lo que se tendrán que justificar los cambios realizados.

- xvi. El sistema se presenta en un disco compacto junto con su manual de operación escrito en español.
- xvii. El módulo de Cálculo e impresión de resultados se encuentra organizado por medio de hojas de cálculo que cuentan con celdas que ejecutan los cálculos utilizando los datos obtenidos en la validación del método analítico en uso.



## II DESCRIPCIÓN FUNCIONAL

### PANTALLA PRINCIPAL

Esta pantalla muestra la información con la que cuenta el sistema y cada uno de los métodos y sistemas analíticos a verificar matemáticamente.



Figura 1. pantalla principal del modulo en esta se accede a las demás pantallas de función e informativas.

La pantalla principal cuenta con tres secciones:

i. Generalidades sobre validación.

Este módulo está diseñado con el fin de darle toda la información básica para ayudarlo a diseñar su esquema de validación particular y realizar su protocolo de validación. Cuenta con información teórica necesaria acerca de generalidades y conceptos básicos, acerca de lo que es y significa la validación.

- a. DEFINICIONES. Describe definiciones de varias fuentes actualizadas para el concepto de validación.
- b. OBJETIVOS. Principales objetivos y consideraciones para realizar una validación.
- c. CATEGORÍAS. Clasificación de métodos analíticos de acuerdo a su finalidad para una correcta asignación de un esquema de validación.
- d. DATOS REQUERIDOS. Parámetros analíticos mínimos que deben cumplir los métodos de acuerdo a la categoría a la que pertenecen.
- e. PARÁMETROS MÍNIMOS. Datos mínimos requeridos para considerar validado un método específico de acuerdo a su aplicación.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

- f. **EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MÉTODOS.** Criterios y consideraciones para seleccionar métodos analíticos adecuados.
- g. **ERRORES DETERMINADOS.** Tipos, causas posibles y forma de corregirlos.
- h. **ERRORES INDETERMINADOS.** Definición y estimación de su efecto.
- i. **ORGANIZACIÓN.** Necesaria para poder realizar la validación de métodos específicos.
- j. **DOCUMENTACIÓN.** Documentación necesaria para desarrollar la validación de métodos analíticos.

Ver figura 2.

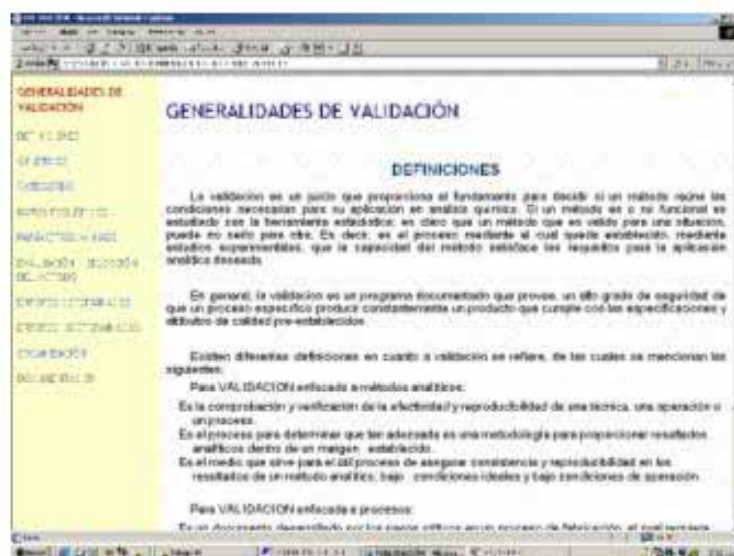


Figura 2. Pantalla de definiciones para validación.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

ii. Guía de validación de métodos analíticos.Versión nacional

1. Linealidad del sistema
2. Precisión del sistema
3. Linealidad del método
4. Especificidad en control de calidad
5. Especificidad en métodos analíticos indicativos de estabilidad
6. Estabilidad analítica de la muestra
7. Exactitud y repetibilidad
8. Reproducibilidad calculada con:
  - a. Coeficiente de variación.
  - b. Análisis de varianza, factores anidados.

Versión estándar

1. Linealidad del sistema
2. Precisión del sistema
3. Linealidad del método
4. Especificidad
5. Exactitud y repetibilidad
6. Estabilidad analítica de la muestra
7. Reproducibilidad calculada con:
  - a. Coeficiente de variación.
  - b. Análisis de varianza, factores cruzados
  - c. Análisis de varianza, factores anidados
8. Límite de detección calculado con:
  - a. Desviación estándar de los blancos
  - b. Desviación estándar de la ordenada al origen
  - c. Desviación estándar de regresión
9. Límite de cuantificación calculado con:
  - a. Desviación estándar de los blancos
  - b. Desviación estándar de la ordenada al origen
  - c. Desviación estándar de regresión
10. Tolerancia del sistema.
11. Robustez.

Este módulo ayuda a realizar el diseño experimental de la validación. Contiene la información detallada de las pruebas necesarias para hacer la evaluación del sistema o método en estudio. Esta información incluye para cada parámetro análisis: definiciones, determinación experimental, criterios de aceptación tratamiento matemático teórico, intervalos de confianza, inferencia estadística, contraste de hipótesis.

Todas estas opciones son informativas, y por lo tanto, lo único que necesita indicarle al programa es la secuencia en la cual quiere ir consultando cada rubro de dicha información.





## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

## iii. Cálculos de validación

## a. Cálculo de Linealidad del Sistema. Ver figura 4.

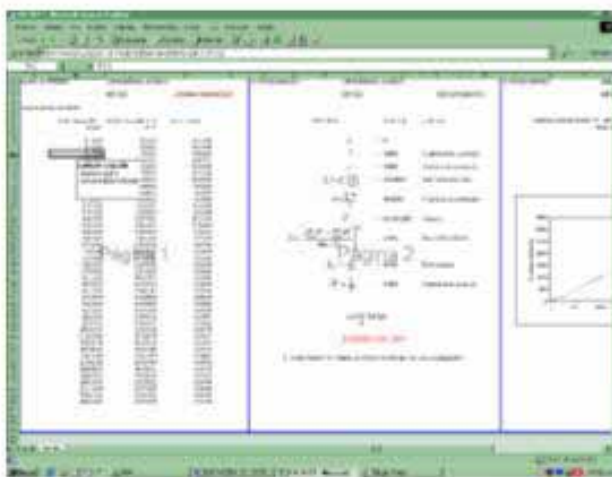


Figura 4. Pantalla de cálculo de linealidad del sistema en la versión nacional.

## b. Cálculo de Precisión del Sistema. Ver la figura 5.

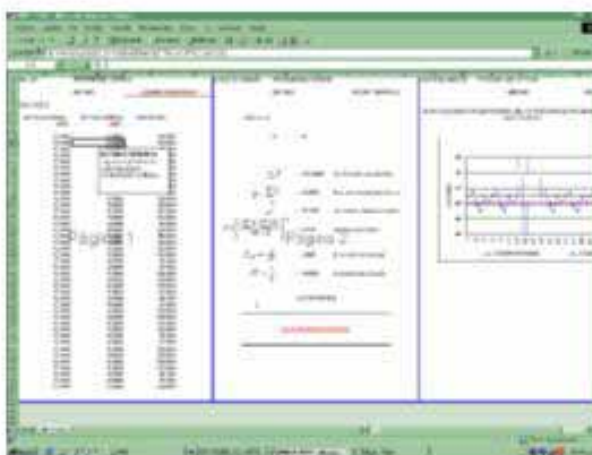


Figura 5. Pantalla de Precisión del Sistema de la guía de validación en la versión nacional.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

c. Pantalla de cálculo de la linealidad del método en versión estándar. Ver figura 6.



Figura 6. Pantalla de linealidad del método versión estándar.

d. Pantalla de cálculo de exactitud y repetibilidad. Ver figura 7.

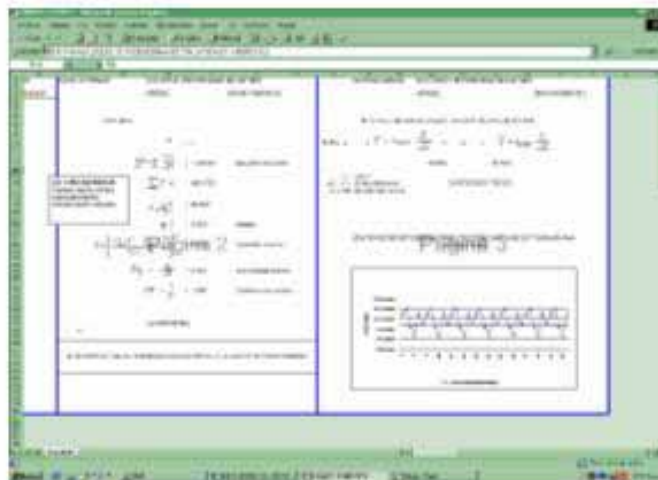


Figura 7. Pantalla de Linealidad del Sistema de la guía de validación en la versión nacional.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

e. Cálculo de Especificidad en Control de calidad. Ver figura 8.



Figura 8. Pantalla de Especificidad en Control de Calidad de la versión nacional.

f. Cálculo de especificidad para Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidad. Ver figura 9.

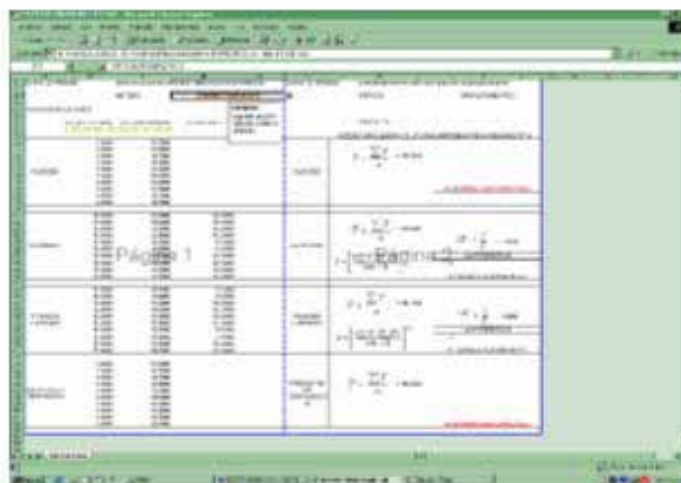


Figura 9. Pantalla de cálculo de Especificidad para Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidad de la versión nacional.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

g. Cálculo de Estabilidad de la Muestra. Ver figura 10.

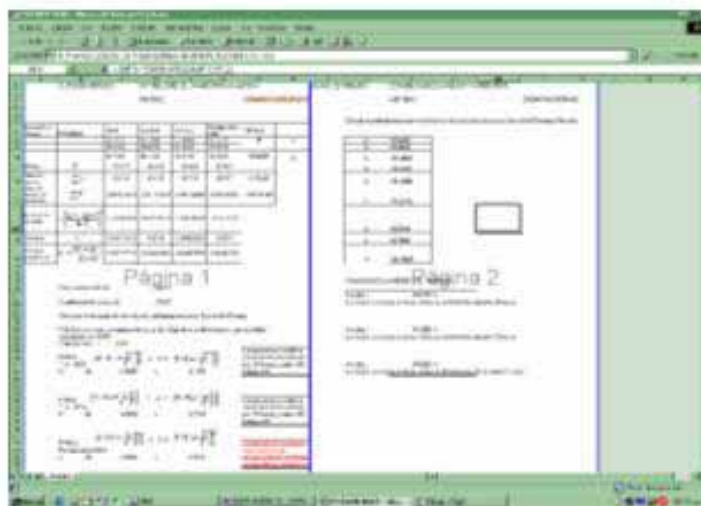


Figura 10. Pantalla de estabilidad de la muestra analítica en la versión nacional.

h. Cálculo de Reproducibilidad. Ver figura 11.

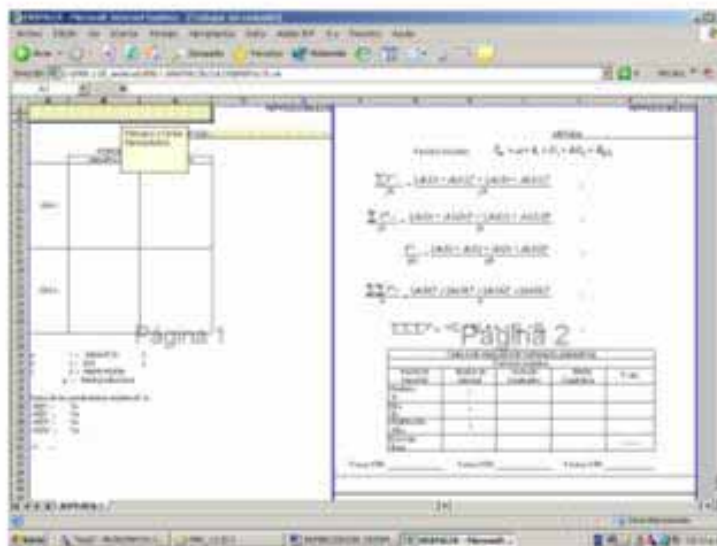


Figura 11. Pantalla de Reproducibilidad que realiza los cálculos en ANÁLISIS con factores cruzados de la versión estándar.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

i. Cálculo de Límite de Detección. Ver figura 12.

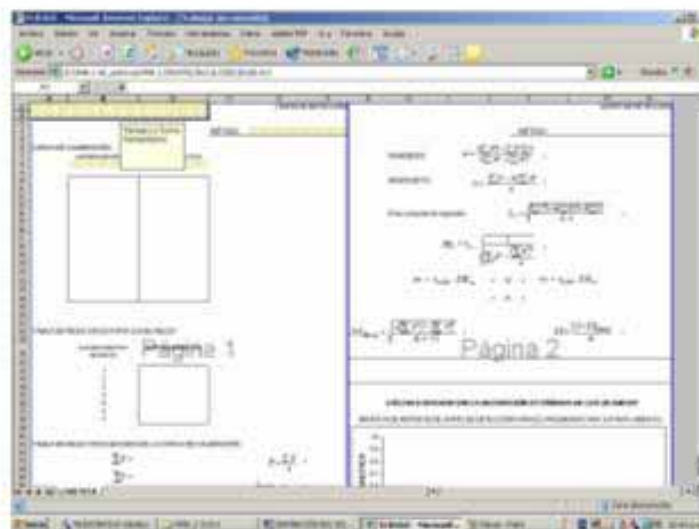


Figura 12. Pantalla de Límite de Detección calculado con la desviación estándar de los blancos de la versión estándar.

j. Cálculo de Límite de Cuantificación. Ver figura 13.

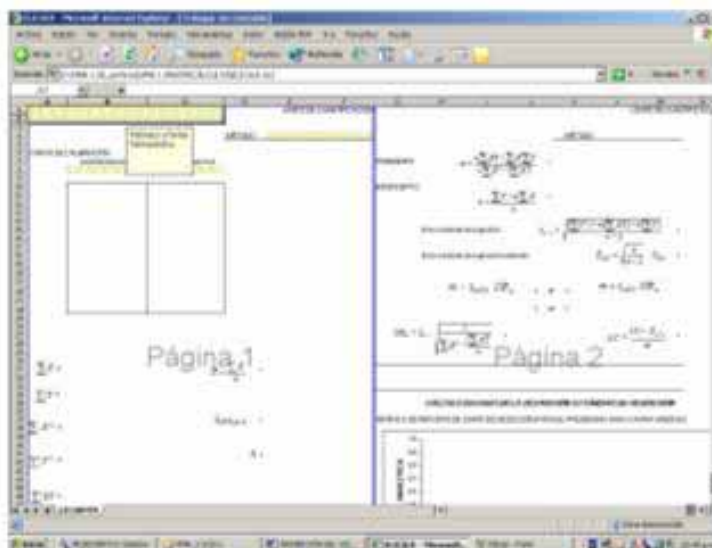


Figura 13. Pantalla de Límite de Cuantificación calculado con la desviación estándar de regresión de la versión estándar.



VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

DEFINICIÓN DEL SISTEMA

k. Cálculo de Tolerancia del Sistema. Ver figura 14.

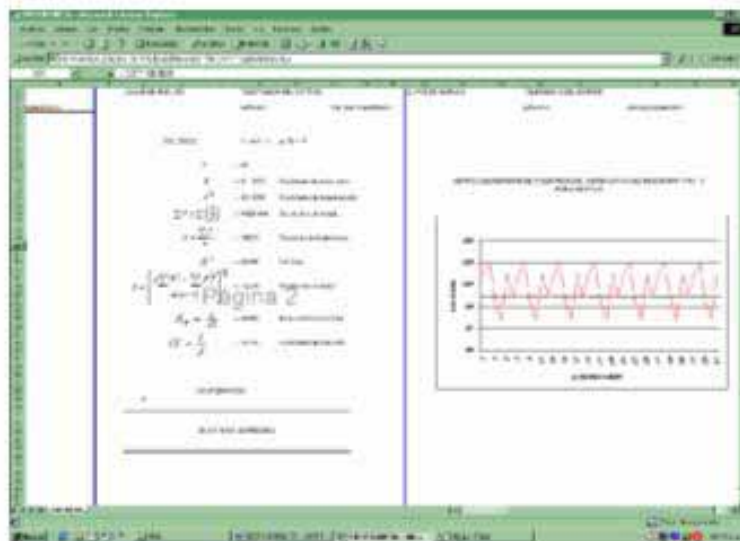


Figura 14. Pantalla de Tolerancia del Sistema de la versión estándar.

l. Cálculo de Robustez. Ver figura 15.

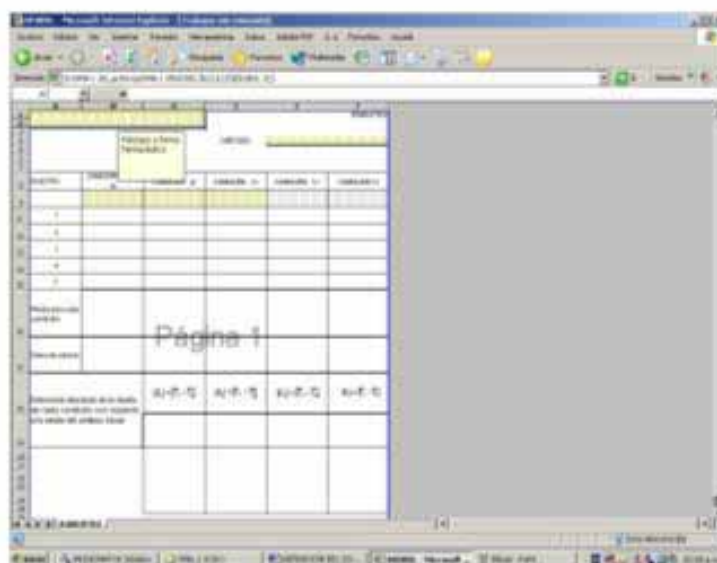


Figura 15. Pantalla de Robustez de la versión estándar.



VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
DEFINICIÓN DEL SISTEMA

---

### III OPERACIÓN DEL SISTEMA.

#### A. FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA.

El sistema "VMA 1.0 PARA WINDOWS" puede ser utilizado desde el disco compacto, ó, por medio de una copia en el disco duro de la computadora.

Cuando se ha introducido el disco en la unidad lectora es necesario utilizar el explorador del sistema operativo para tener acceso en la unidad. Si se desea utilizar desde el disco compacto se abre el programa con doble clic sobre el icono con el nombre "VMA 1.0".

#### B. MANEJO DE VENTANAS.

El sistema está diseñado para ser utilizado de una manera muy simple por ser repetitivo. Todos los menús del sistema funcionan bajo la misma forma de selección.

La forma de acceder a las funciones del programa es señalando el vínculo correspondiente a la opción deseada con el puntero y presionando el botón izquierdo del ratón, y a continuación se muestra el contenido de las pantallas informativas o de las hojas de cálculo seleccionadas.

#### C. CÁLCULOS DE PARÁMETROS ESTADÍSTICOS.

Para acceder a esta opción es necesario seleccionar el texto que indica el parámetro a calcular de la versión de cálculo deseada. A continuación aparecerá la pantalla de la hoja de cálculo donde se dará el tratamiento estadístico de los datos que se indicarán. Las opciones que tiene son: VERSIÓN ESTÁNDAR que está de acuerdo a los lineamientos internacionales, y VERSIÓN NACIONAL que está de acuerdo a los lineamientos marcados como mínimos por las autoridades sanitarias del país.

En el módulo de cálculos se realizará todo el proceso de cálculo automático de parámetros analíticos basándose en la información experimental obtenida previamente; además se pueden obtener reportes impresos y gráficas de los mismos.

Para cada una de las pruebas se realizan análisis matemáticos y estadísticos propios y particulares a cada una de ellas.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

Todas las pruebas que conforman la validación tienen la misma metodología de captura de datos general, solamente varían en ciertas particularidades de algunas de ellas.

**D. INFORMACIÓN REQUERIDA.**

En cada hoja de cálculo aparecen varias celdas que se encuentran marcadas en color amarillo, esto indica que se tiene que dar alguna información necesaria para la identificación del método utilizado.

- i. La primera sección marcada se encuentra en la parte superior izquierda de cada hoja de cálculo, sirve para registrar el fármaco, la forma farmacéutica y algunas particularidades o claves necesarias para la identificación del método.
- ii. *Método analítico.* Se debe elegir la opción correspondiente cuando aparece la flecha de selección para el método analítico utilizado:
  - a. Cromatográfico
  - b. Químico
  - c. Espectrofotométrico
  - d. Biológico
  - e. Volumétrico

*Notas: 1. Esta información debe registrarse antes de realizar los cálculos de cualquier método.*

*2. Basándose en esta indicación, el Sistema utilizará los coeficientes de variación en cada prueba estadística indicado para cada método.*

- iii. *Concentración y respuesta analítica.* Se debe seleccionar el tipo de concentración, respuesta analítica y/o lectura esperada.
- iv. Para cualquiera de las opciones de cálculo del sistema, se registran los datos. El formato utilizado es de 3 enteros con 4 decimales posibles, y las lecturas que debe indicar pueden ser en cualquiera de las unidades que haya manejado en su instrumento: absorbancia, % de transmitancia, miligramos, mililitros, densidad óptica, altura del pico, área bajo la curva, etc., que se tienen que seleccionar en el encabezado de cada columna de datos con la flecha de selección.





## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## DEFINICIÓN DEL SISTEMA

**E. CONSIDERACIONES ACERCA DE LOS CÁLCULOS.**

- i. En el programa se debe capturar primero la lectura esperada, ya sea contenida o adicionada de la sustancia de interés a analizar dentro de la muestra y posteriormente la señal real recibida o el porcentaje detectado por el aparato utilizado.
- ii. Es importante mencionar que los valores que se introduzcan al programa ya deben ir sin considerar algún posible blanco o testigo. Esto es, si se utilizó en la determinación un blanco, se debe corregir esta cantidad en los valores experimentales reales antes de alimentarlos en el sistema.
- iii. El programa en una columna paralela calcula automáticamente el porcentaje detectado o porcentaje recuperado por el instrumento para realizar sus cálculos posteriores con estos valores cuando sea necesario.
- iv. Cuando ya han sido capturados todos los valores obtenidos, se deberá revisar que no haya errores en los registros de los datos. En cualquiera de las opciones que se encuentre, el sistema realiza el cálculo automático con cada valor ingresado mostrando los valores parciales y la conclusión final desde el primer dato. Para poder ver todos los datos y resultados se utilizan las barras de desplazamiento en la ventana de la hoja de cálculo.
- v. Los cálculos realizan a partir del primer dato ingresado, por lo que los resultados y la conclusión finales serán los que se encuentren hasta que hayan sido capturados todos los datos.

**F. IMPRIMIR:**

- i.vi. Los reportes se presentan en forma impresa después de realizar los cálculos de cualquier parámetro estadístico. En la hoja de cálculo se muestran los resultados con la siguiente información:
  - a. Los resultados de los cálculos intermedios y finales.
  - b. Los resultados de los intervalos de confianza cuando éstos se utilicen.
  - c. Los resultados, tablas y conclusiones del análisis de varianza cuando éstas se utilicen.
  - d. Las gráficas.
- ii.vii. Para imprimir el reporte, que incluye matriz de resultados, cálculos parciales y finales, conclusiones y gráficas se hace directamente desde el botón "imprimir" de la barra de herramientas si es que se tienen ya configuradas las opciones de impresión.
- iii.viii. La segunda opción permite seleccionar la impresora, modo de impresión, la impresión de cualquiera de las partes del reporte por medio del menú "archivo" y la opción "imprimir".

## B. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN



### VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS®

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA

VMA 1.0 PARA WINDOWS®

ELABORÓ:

Juan Carlos Reyes Morales

REVISÓ:

QFB. Ubaldo Juárez Sevilla

AUTORIZÓ:

QFB. Antonio Hernández Cardoso

26 enero 2005.



## ÍNDICE

<b><u>I.</u></b>	<b><u>OBJETIVO.</u></b>	<b><u>- 1 -</u></b>
<b><u>II.</u></b>	<b><u>ALCANCE.</u></b>	<b><u>- 1 -</u></b>
<b><u>III.</u></b>	<b><u>RESPONSABILIDADES</u></b>	<b><u>- 1 -</u></b>
<b><u>IV.</u></b>	<b><u>DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.</u></b>	<b><u>- 2 -</u></b>
<b><u>V.</u></b>	<b><u>PLAN DE PRUEBAS:</u></b>	<b><u>- 2 -</u></b>
<b><u>V. 1.</u></b>	<b><u>CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.</u></b>	<b><u>- 2 -</u></b>
	<b><u>A. HARDWARE</u></b>	<b><u>- 2 -</u></b>
	<b><u>B. SOFTWARE</u></b>	<b><u>- 3 -</u></b>
<b><u>V. 2.</u></b>	<b><u>CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN</u></b>	<b><u>- 4 -</u></b>
	<b><u>A. ESPECIFICACIONES DEL HARDWARE.</u></b>	<b><u>- 4 -</u></b>
	<b><u>B. ESPECIFICACIONES DEL SOFTWARE</u></b>	<b><u>- 4 -</u></b>
<b><u>V. 3.</u></b>	<b><u>EVALUACIÓN FUNCIONAL</u></b>	<b><u>- 6 -</u></b>
<b><u>V. 4.</u></b>	<b><u>CONTROL DE CAMBIOS.</u></b>	<b><u>- 7 -</u></b>
<b><u>VI.</u></b>	<b><u>SEGURIDAD.</u></b>	<b><u>- 7 -</u></b>
<b><u>VII.</u></b>	<b><u>CONCLUSIÓN.</u></b>	<b><u>- 7 -</u></b>



## I. OBJETIVO.

Comprobar que el programa para cálculos estadísticos “VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>” es capaz de generar resultados impresos de manera efectiva, consistente y confiable después de alimentar el programa con los resultados analíticos obtenidos mediante la validación del método analítico, lo cual nos permitirá obtener los cálculos estadísticos requeridos para emitir el reporte de validación.

## II. ALCANCE.

Este protocolo aplicará para el Software “VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>” instalado en la computadora marca Hewlett Packard<sup>®</sup> y para una computadora con Hardware de características similares a las descritas en la Calificación de la Instalación.

## III. RESPONSABILIDADES

**VALIDADOR:** Generar el reporte de Validación del Software “VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>” y llevar a cabo las pruebas indicadas en este protocolo.

**DIRECCIÓN:** Proporcionar toda la información relativa al Hardware, así como toda la información solicitada en éste protocolo de validación.

Verificar que se lleven a cabo todas las pruebas indicadas en éste protocolo.

**USUARIO:** Validar retrospectivamente el programa en cada ocasión que se instale, utilizando la información de la Calificación de la Operación de la validación prospectiva.



#### **IV. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.**

Se dará una descripción clara y que indica como funciona el programa "VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>" en la definición del sistema.

#### **V. PLAN DE PRUEBAS:**

##### **V. 1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.**

Se deberá realizar una verificación del hardware y software para demostrar que el sistema se encuentra instalado de acuerdo a los requerimientos de diseño del proveedor, así como los requerimientos internos.

##### **A. Hardware**

Se proporcionará la información que a continuación se indica por las áreas correspondientes.

##### **Especificaciones.**

- 1) Diagrama esquemático de la distribución del sistema que ilustrará en forma clara y detalladamente el cableado, a nivel de CPU, monitor, mouse, teclado, impresora y no-break.
- 2) Listado de los componentes del sistema: Monitor, CPU con unidad de disco de 3½", unidad de disco compacto, impresora, teclado, mouse, no-break, etc.
- 3) El hardware del equipo se encuentra instalado e identificado de acuerdo a los requerimientos del fabricante. Se encuentra disponible la siguiente información:
  - a) Computadora, modelo, número de serie.
  - b) Capacidad de disco duro.
  - c) Monitor, modelo y número de serie.
  - d) Impresora, modelo y número de serie.
  - e) Teclado, marca y número de serie.
  - f) Tipo de mouse.
  - g) Regulador o no-break, modelo, marca, número de serie y tiempo de respaldo.
  - h) Conexión de circuito eléctrico a tierra
  - i) Constatar que la instalación está de acuerdo al diagrama.

**4) Verificación de la Instalación.**

El equipo (hardware) cumple con especificaciones de instalación de acuerdo al proveedor.

- a) Tipo de conexiones (sistemas periféricos).
- b) Localización y ubicación.
- c) Servicios que requiere.
  - i) Energía eléctrica.

**5) Prueba de pérdida de energía.**

Al perder energía eléctrica en la línea la PC y sus componentes continúan funcionando cuando el sistema se encuentra conectado al no-break. Tiempo y tipo de alarma indicativa del término del tiempo de funcionamiento del no-break bajo estas condiciones.

**Criterios de aceptación.**

El Hardware se encuentra instalado como lo indica y recomienda el fabricante.

El equipo de cómputo y sus componentes funcionan después de la pérdida de la energía.

**B. Software****Especificaciones:**

- 1) El software cumple con las especificaciones del Proveedor y que son las siguientes:
  - a) Fabricante y/o vendedor.
  - b) Manuales de manufactura del proveedor.
  - c) Formatos de control de cambios.
  - d) Identificación y descripción técnica del Software y sus funciones.
  - e) Fecha en que se cargó el sistema.
  - f) Ubicación del programa.
  - g) Documentación durante la construcción y actualización periódica sistema.
- 2) Se cuenta con diagramas de flujo del programa.

**Criterios de aceptación.**

El programa está instalado como lo indica el fabricante.

La especificación funcional es concreta, verificable, consistente, modificable y rastreable.



## V. 2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

### A. Especificaciones del hardware.

- 1) Prueba de entradas y salidas de la PC y sus componentes.

Se evaluará que todas las conexiones de entrada y salida de la PC y sus componentes son adecuadas.

### Criterios de aceptación.

- 1) La evaluación de las conexiones de la PC y sus componentes están identificadas y son adecuadas.

### B. Especificaciones del software

Se constatará que las unidades individuales del sistema de cómputo funcionan como se espera.

- 1) Pruebas de acceso al programa.

El acceso al programa permite consultar toda la información localizada y hojas de cálculo en los diferentes módulos.

- 2) Pruebas funcionales.

El programa tiene todas las rutas de entrada, salida y funciones básicas que se indican en el diagrama de flujo.

- a) Caso Natural. El programa funciona en condiciones normales y de acuerdo al Manual de usuario.
- b) Caso Anormal. Funcionamiento bajo las siguientes condiciones de error.
  - i) Reiniciar la computadora después de suspender el suministro de energía en todo el sistema.
  - ii) Registrar letras en celdas de registro de datos numéricos.
  - iii) Registrar algún carácter o palabra en celdas de selección.
  - iv) Registrar algún carácter o palabra en celdas que no sean de registro de datos.

- 3) Pruebas Estructurales.

El código funciona de acuerdo a las condiciones establecidas en la especificación funcional, y de manera eficiente concisa y confiable.

- a) *Nivel Primario*: El código fuente funciona como lo establece la especificación funcional.



## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

- b) *Análisis de la Vía*: Todos los módulos tienen solo puntos de entrada y salida únicos.
    - i) Todas las vías terminan en una pantalla especificada.
    - ii) Todos los módulos del sistema son accesibles.
    - iii) Todas las Vías de decisión están completas.
  - c) *Análisis de límites*: El sistema no puede manipular el rango total de valores estipulados en la especificación funcional.
- 4) Prueba de Operación de la Interfase.  
No existe el intercambio de información entre los módulos.
- 5) Pruebas de funcionamiento del software.  
Cada una de las funciones de los VI módulos se cumplen de acuerdo a la definición del sistema.

**Criterios de aceptación.**

- 1) El acceso y consulta de información y hojas de cálculo en el programa se encuentran presentes.
- 2) El programa funciona como lo indica el diagrama de flujo de las entradas y salidas.
  - a) *Caso Natural*. El programa Funciona en condiciones normales.
  - b) *Caso Anormal*.
    - i). El programa no sufre daños tras la pérdida de energía y después de reiniciar la computadora.
    - ii) No se pueden registrar letras en celdas de registro de datos numéricos y aparece un mensaje de error.
    - iii) No se puede registrar algún carácter o palabra en celdas de selección.
    - iv) Registrar algún carácter o palabra en celdas que no sean de registro de datos.
- 3) Las fórmulas.
  - a) *Nivel Primario*: Las fórmulas programadas funcionan como lo establece la evaluación funcional
  - b) *Análisis de la Vía*:
    - i) Todas las vías tienen entradas y salidas únicas.
    - ii) Todos los módulos del sistema son accesibles.
    - iii) Todas las Vías de decisión están completas.
  - c) *Análisis de límites*: No se puede manipular el rango de valores estipulados en la especificación funcional.
- 4) No es posible el intercambio de información entre los módulos.
- 5) Pruebas de funcionamiento del software. Todas las funciones se cumplen de acuerdo a la definición del sistema.





### V. 3. EVALUACIÓN FUNCIONAL

Se verificará que existan todas las fórmulas y que se puedan realizar todas las acciones que se mencionan en la definición del sistema.

Se realizarán los cálculos estadísticos (manualmente con calculadora) para tres métodos analíticos validados, como mínimo, o publicaciones de métodos de validación y posteriormente se compararan con los resultados obtenidos con el programa "VMA 1.0 PARA Windows<sup>®</sup>".

#### **Criterios de aceptación.**

Se considerará satisfactorio el resultado si:

- 1) Las fórmulas y las aplicaciones con las que cuenta el programa funcionan de acuerdo a lo establecido en la especificación funcional trabajando de manera eficiente concisa y confiable.
- 2) Los cálculos estadísticos manuales corresponden a los realizados en los métodos y a los ejecutados en el programa.
- 3) Las diferencias existentes entre resultados realizados con calculadora, programa y los cálculos de la fuente original, se deben únicamente al redondeo final de cada cálculo.
- 4) Los cálculos realizados con 7 decimales no deben variar en más de dos cifras finales o en su defecto, deben concordar en cuarto al redondeo final



#### **V. 4. CONTROL DE CAMBIOS.**

Establecer políticas de revisión periódica acerca de la forma y regulación vigentes para la validación de Métodos Analíticos.

Elaborar un procedimiento de Control de Cambios para tener un seguimiento documentado de las modificaciones del programa.

Establecer en que casos el programa será modificado.

#### **VI. SEGURIDAD.**

Establecer las medidas de seguridad que se deben seguir y las recomendaciones para proteger el software. Definir el nivel de seguridad y control.

Se evaluarán las alarmas implementadas, mensajes de error y las medidas para proteger al sistema de cómputo contra las siguientes acciones: Daños, alteraciones ó pérdida de datos, software o hardware (por ejemplo debido a factores medio ambientales).

#### **VII. CONCLUSIÓN.**

Si se cumplen todos los parámetros establecidos en este protocolo se podrá establecer que el programa "VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>" funciona de acuerdo a sus características y especificaciones de diseño, y se procederá a concluir que el sistema cumple con los requerimientos establecidos en éste protocolo de validación.

Si el sistema falla en ejecutar o funcionar como debería, se procede a identificar las causas que originaron las fallas.

En ambos casos, emitir el reporte correspondiente.

## C. REPORTE DE VALIDACIÓN



COMISIÓN PERMANENTE DE LA  
FARMACOPEA DE LOS ESTADOS  
UNIDOS MEXICANOS

VALIDACIÓN DEL PROGRAMA “VMA VERSIÓN  
1.0 PARA WINDOWS®” PARA CALCULOS  
ESTADÍSTICOS Y REPORTE DE VALIDACIÓN DE  
MÉTODOS ANALÍTICOS

ELABORÓ:

Juan Carlos Reyes Morales

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Reyes Morales', written over a horizontal line.

REVISÓ:

QFB. Ubaldo Juárez Sevilla

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'U. Juárez Sevilla', written over a horizontal line.

AUTORIZÓ:

QFB. Antonio Hernández Cardoso

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Hernández Cardoso', written over a horizontal line.

27 de marzo de 2005.



**VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA  
WINDOWS®**

**REPORTE DE VALIDACIÓN PARA EL PROGRAMA  
VMA 1.0 PARA WINDOWS®**

**ELABORÓ:**

Juan Carlos Reyes Morales

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JCR', written over a horizontal line.

**REVISÓ:**

QFB. Ubaldo Juárez Sevilla

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'UJS', written over a horizontal line.

**AUTORIZÓ:**

QFB. Antonio Hernández Cardoso

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'AHC', written over a horizontal line.

27 marzo 2005.

---

## 1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN



### VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS®

#### CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN PARA EL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS®

ELABORÓ:

Juan Carlos Reyes Morales





REVISÓ:


QFB. Ubaldo Juárez Sevilla


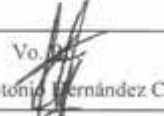
AUTORIZÓ:

QFB. Antonio Hernández Cardoso

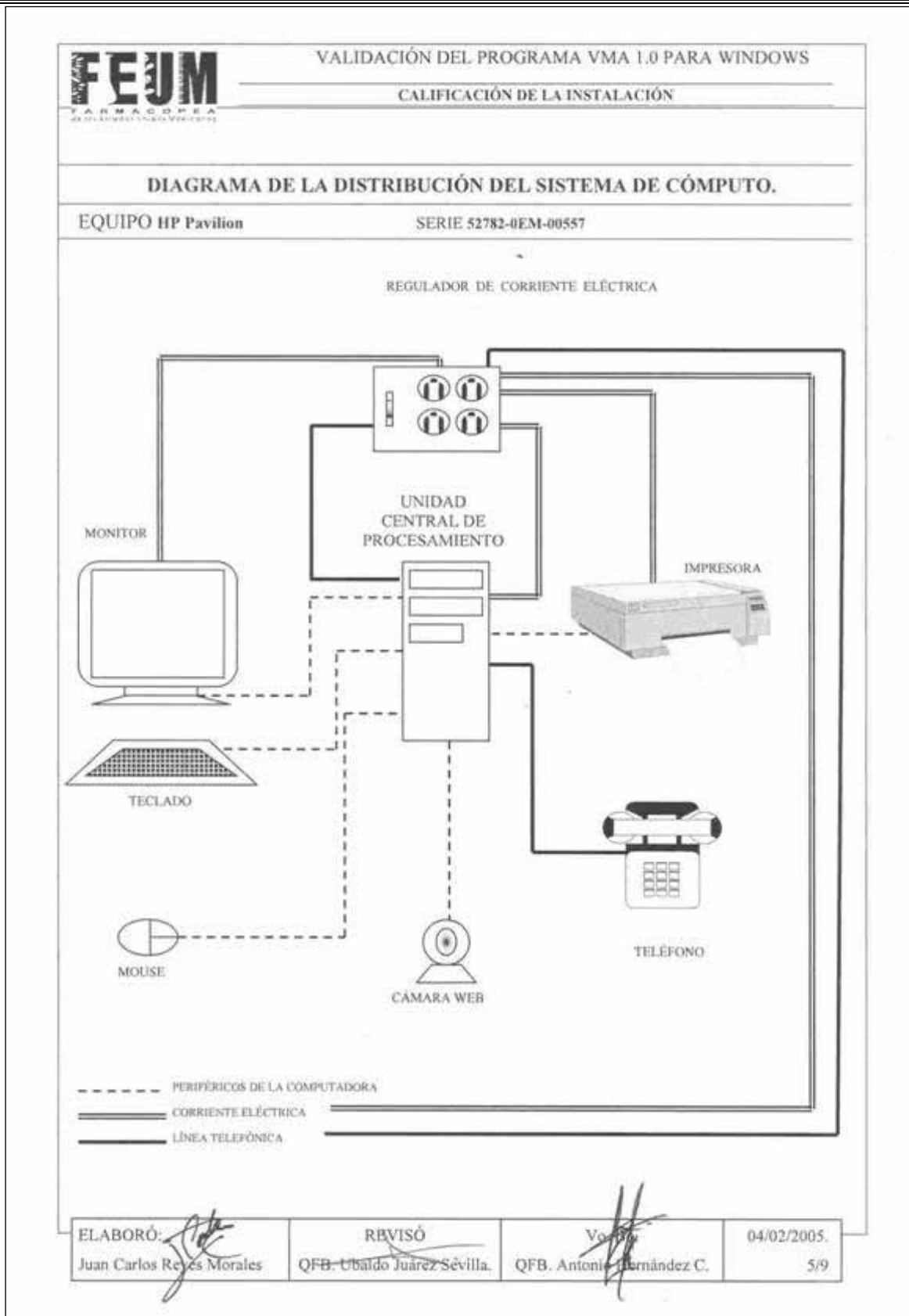
4 febrero 2005.





		<b>VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS</b>	
<b>CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN</b>			
Esta Calificación se llevó a cabo en las instalaciones de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos			
<b>REGISTRO DEL EQUIPO DE CÓMPUTO</b>			
<b>EQUIPO</b> HP Pavilion		<b>SERIE</b> 52782-OEM-00557	
<b>HARDWARE</b>			
<b>UNIDAD CENTRAL DE PROCESO (CPU)</b>			
MARCA	Hewlet Packard		
MODELO	Pavilion		
NUMERO DE SERIE	52782-OEM-00557		
MODELO DE PROCESADOR	AMD Athlon™		
CAPACIDAD DE MEMORIA (RAM)	128 MB		
CAPACIDAD EN DISCO DURO	60 GB		
VELOCIDAD	906 Mhz		
UNIDADES LECTORAS DE DISCOS	LITEON CD-ROM LTN 4855 TEAC CD-W 54E Controlador estándar de disquetes		
<b>MONITOR</b>			
RESOLUCIÓN	1152X864 en color		
TAMAÑO	17"		
MODELO	M70 NVIDIA		
SERIE	3882794		
<b>TECLADO</b>			
MODELO	MS Natural Keyboard SK 2506		
SERIE	C0008206016		
NUMERO DE TECLAS	102		
REQUERIMIENTOS DE SOFTWARE	Windows 98, Windows 2000		
<b>RATÓN</b>			
MODELO	MO15K		
SERIE	23C13373		
REQUERIMIENTOS DE SOFTWARE	Windows 98, Windows 2000		
<b>IMPRESORA</b>			
MARCA	Hewlet Packard		
MODELO	HP Deskjet 640C Series		
NUMERO DE SERIE	MX0951223J		
REQUERIMIENTOS DE SOFTWARE	Windows 2000		
<b>HARDWARE ADICIONAL</b>			
LOGITECH QUICK CAM	Cámara Web		
<b>OBSERVACIONES</b>			
(Empty space for observations)			
ELABORÓ  Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ  QFB. Úbaldo Juárez Sevilla,	Vo.  QFB. Antonio Hernández C.	04/02/2005. 2/9


		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS	
		CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN	
<b>REGISTRO DEL EQUIPO DE CÓMPUTO</b>			
<b>EQUIPO</b> HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557	
<b>SOFTWARE</b>			
<b>SOFTWARE DE OPERACIÓN</b>			
SISTEMA OPERATIVO (VERSIÓN)		Windows Millennium	
ESPACIO REQUERIDO		1.0 GB	
<b>SOFTWARE DE APLICACIÓN</b>			
VMA 1.0 PARA WINDOWS		MICROSOFT OFFICE 2000 PROFESIONAL ©	
SISTEMA OPERATIVO REQUERIDO		WINDOWS 97© ó SUPERIOR	
SISTEMA OPERATIVO RECOMENDADO		WINDOWS MILLENIUM© O SUPERIOR	
ESPACIO REQUERIDO		40 MB	
ESPACIO RECOMENDADO		80 MB	
<b>OTRO SOFTWARE</b>			
ADAPTEC ©		Quemador de discos compactos	
ACROBAT 5.0 ©		Documentos de formato no modificable	
REALITY FUSION ©		Cámara Web	
TRELIX WEB ©		Publicación de hojas Web	
QUICK LINK III ©		Fax	
<b>OBSERVACIONES</b>			
ELABORÓ:	REVISÓ	Vo.	04/02/2005.
Juan Carlos Reyes Morales	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	QFB. Antonio Hernández C.	3/9



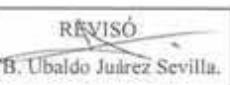

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN	
<b>REQUERIMIENTOS DE INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE CÓMPUTO</b>			
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557	
<b>RECOMENDACIONES DEL FABRICANTE</b>			
<b>REQUERIMIENTOS DE UBICACIÓN</b>			
<input checked="" type="checkbox"/> Evitar fuentes que puedan provocar interferencias electromagnéticas, como transformadores, motores, luces fluorescentes y otros monitores de computadora. <input checked="" type="checkbox"/> Condiciones de funcionamiento: → Temperatura: de 5° C a 35° C → Humedad: de 20 a 80%			
<b>REQUERIMIENTOS DE ESPACIO FÍSICO</b>			
<input checked="" type="checkbox"/> Colocar el monitor sobre una superficie plana y resistente. <input checked="" type="checkbox"/> Elegir una zona donde no haya demasiado calor, humedad y/o luz solar. <input checked="" type="checkbox"/> Utilizar un escritorio para cada equipo.			
<b>REQUERIMIENTOS DE CORRIENTE ELÉCTRICA</b>			
<input checked="" type="checkbox"/> Fuente de alimentación a 110 - 220 Vca, 50 - 60 Hz. <input checked="" type="checkbox"/> Conectar la computadora a una toma de corriente tripolar provista de toma de tierra. <input checked="" type="checkbox"/> Utilizar sólo el cable de alimentación suministrado de fábrica. <input checked="" type="checkbox"/> Conectar la computadora a una toma de corriente distinta a la del radio o el televisor de manera que se encuentren conectados a circuitos eléctricos diferentes. <input checked="" type="checkbox"/> De preferencia, conectar a un sistema de corriente ininterrumpida (no-break) para evitar la pérdida de información durante las fallas de corriente.			
<b>OBSERVACIONES</b>			
1.0 No se tomaron mediciones de humedad. 2.0 No se tomaron mediciones de temperatura. 3.0 Se utilizó un regulador de voltaje marca COMPLET exclusivo para la computadora.			
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales		REVISÓ:  QFB: Ubaldo Juárez Sevilla	
Vo.  QFB: Antonio Hernández C.		04/02/2005. 4/9	






	VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN		
<b>REPORTE DE INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE CÓMPUTO</b>			
<b>EQUIPO</b> HP Pavilion	SERIE 52782-OEM-00557		
<b>REPORTE DE INSTALACIÓN</b>			
ACTIVIDADES	SI	NO	OBSERVACIONES
Requerimientos para instalación	✓		
Sitio de acuerdo con las recomendaciones del fabricante	✓		
Registro del equipo (incluyendo software, accesorios y	✓		
Reconocimiento de daños físicos.	✓		No existen evidencias de daños físicos.
Instalación del software en la computadora siguiendo las recomendaciones del fabricante.	✓		
Copia del software.	✓		
Accesorios periféricos adicionales (impresora).	✓		
Diagrama de la distribución del sistema de cómputo.	✓		
Software adicionales.	✓		
<b>OBSERVACIONES</b>			
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	Ver.  QFB. Antonio Hernández C.	04/02/2005. 6/9

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN	
<b>DOCUMENTACIÓN DEL SISTEMA DE CÓMPUTO</b>			
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557	
<b>DOCUMENTACIÓN</b>			
ACTIVIDADES	SI	NO	OBSERVACIONES
Registro de software en el equipo	✓		
Registro de hardware del equipo	✓		
Requerimientos de instalación	✓		
Reporte de instalación	✓		
Diagrama esquemático de la distribución del sistema.	✓		
Factura	✓		
Manual del usuario	✓		
Protocolo de instalación.	✓		
Certificación de la instalación	✓		
Funcionamiento del programa	✓		
<b>OBSERVACIONES</b>			
ELABORÓ: Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	Votó QFB. Antonio Hernández C.	04/02/2005. 7/9

	VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN		
<b>VERIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN</b>			
EQUIPO HP Pavilion	SERIE 52782-0EM-00557		
<b>HARDWARE</b>			
<b>CONEXIONES DE ENTRADA DE ACUERDO CON EL FABRICANTE</b>		SI	NO
CONEXIÓN ELECTRICA		*	
LÍNEA TELEFÓNICA		*	
CONEXIÓN DE RED			*
<b>CONEXIONES DE SALIDA DE ACUERDO CON EL FABRICANTE</b>		SI	NO
IMPRESORA		*	
TECLADO		*	
RATÓN		*	
CÁMARA WEB		*	
<b>SOFTWARE</b>			
<b>ACCESO AL PROGRAMA DE ACUERDO AL MANUAL DE USO</b>		SI	NO
INSTALACIÓN		*	
ACCESO POR MEDIO DEL RATÓN		*	
ACCESO POR MEDIO DEL TECLADO		*	
RUTAS DE ENTRADA		*	
DIAGRAMAS DE FLUJO		*	
<b>OBSERVACIONES</b>			
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	VO. DE:  QFB. Antonio Hernández C.	04/02/2005. 8/9

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN		
<b>HARDWARE</b>				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
<b>PRUEBAS DE PÉRDIDA DE ENERGÍA</b>				
FUENTE DE ENERGÍA	ACCIÓN	FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA AL REINICIAR LA COMPUTADORA DESPUÉS DE RESTAURAR LA CORRIENTE ELÉCTRICA	SI	NO
CORRIENTE DIRECTA	Desconectar de la toma de corriente.	Funcionamiento normal del programa.	*	
REGULADOR DE CORRIENTE	Apagar el regulador.	Funcionamiento normal del programa.	*	
REGULADOR DE CORRIENTE	Desconectar de la toma de corriente.	Funcionamiento normal del programa.	*	
NO BREAK	Apagar el No Break.	Funcionamiento normal del programa.	*	
NO BREAK	Desconectar de la toma de corriente.	La computadora funciona con energía de reserva del No Break durante 20 minutos. Al terminarse la energía y reiniciar la computadora el programa funciona normalmente.	*	
<b>OBSERVACIONES</b>				
ELABORÓ: Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	VO QFB. Antonio Hernández C.	04/02/2005. 9/9	

## 2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN



### VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS®

#### CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

#### VMA 1.0 PARA WINDOWS®

ELABORÓ:

Juan Carlos Reyes Morales

REVISÓ:





QFB. Ubaldo Juárez Sevilla

AUTORIZÓ:





QFB. Antonio Hernández Cardoso


28 febrero 2005.

 <b>VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS</b> <b>CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN</b>			
<b>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS</b>			
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-OEM-00557	
<b>MÓDULO I (Pantalla principal)</b>			
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	SI	NO
TÍTULO:	VMA 1.0 PARA WINDOWS	*	
CONTENIDO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Guía para la validación de métodos analíticos.</li> <li>2. Generalidades sobre validación.</li> <li>3. Cálculos de parámetros estadísticos.</li> </ol>	*	
Generalidades sobre validación.	Permite mediante vínculos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar información teórica necesaria acerca de generalidades y conceptos básicos, qué es y qué significa la validación y la información básica para ayudar a diseñar un esquema de validación particular y realizar un protocolo de validación. Contiene la siguiente información:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definiciones</li> <li>• Objetivos</li> <li>• Categorías</li> <li>• Datos requeridos</li> <li>• Parámetros mínimos</li> <li>• Evaluación y selección del método</li> <li>• Errores determinados</li> <li>• Errores indeterminados</li> <li>• Organización</li> <li>• Documentación</li> </ul> </li> </ul>	*	
Guía para la validación de métodos analíticos.	Permite por medio de vínculos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dar información para realizar el diseño experimental de la validación.</li> <li>• Proporcionar información detallada de las pruebas necesarias para hacer la evaluación del sistema o método en estudio incluyendo cada parámetro de análisis:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definiciones</li> <li>• Determinación</li> <li>• Experimental</li> <li>• criterios de aceptación</li> <li>• tratamiento matemático teórico</li> <li>• intervalos de confianza.</li> </ul> </li> </ul>	*	
Cálculos de parámetros estadísticos.	Permite mediante vínculos, la elección de cualquiera de los rubros para los cálculos.	*	
<b>OBSERVACIONES</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En la guía para la validación de métodos analíticos se encuentra el título y a continuación dos vínculos, cada uno es para acceder a la información de la versión nacional y a la versión estándar respectivamente.</li> <li>2. En los cálculos y parámetros estadísticos se encuentra para cada versión, el título y a continuación los vínculos de cada uno de los parámetros estadísticos.</li> </ol>			
ELABORÓ:	REVISÓ	Vc. Sr.	28/02/2005.
Juan Carlos Reyes Morales	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	QFB. Antonio Hernández C.	2/19


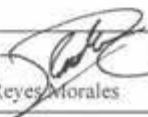


		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN		
<b>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS POR MÓDULOS</b>				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
<b>MÓDULO II (Generalidades sobre validación)</b>				
DEFINICIONES	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
DEFINICIONES	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Validación.</li> <li>➤ Validación enfocada a métodos analíticos.</li> <li>➤ Validación enfocada a procesos.</li> </ul>	Aparece la página DEFINICIONES.	*	
OBJETIVOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ De la validación.</li> <li>➤ Ventajas y alternativas.</li> </ul>	Aparece la página OBJETIVOS. La información es insuficiente.	*	
CATEGORÍAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ I. Cuantificar.</li> <li>➤ II. Detectar.</li> <li>➤ III. Determinar características físicas.</li> </ul>	Aparece la página CATEGORÍAS.	*	
DATOS REQUERIDOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Para las tres categorías.</li> <li>➤ Para una revalidación.</li> </ul>	Aparece la página DATOS REQUERIDOS.	*	
PARÁMETROS MÍNIMOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definiciones.</li> <li>➤ Para una validación.</li> <li>➤ Para una revalidación.</li> </ul>	Aparece la página PARÁMETROS MÍNIMOS.	*	
EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DEL MÉTODO	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Criterios para evaluación y selección de métodos y procedimientos analíticos antes y durante la validación.</li> </ul>	Aparece la página EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DEL MÉTODO. La información es insuficiente.	*	
ERRORES DETERMINADOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definición.</li> <li>➤ Instrumentales.</li> <li>➤ De operación.</li> <li>➤ De método.</li> </ul>	Aparece la página ERRORES DETERMINADOS.	*	
ERRORES INDETERMINADOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definición.</li> </ul>	Aparece la página ERRORES INDETERMINADOS. La información es insuficiente.	*	
ORGANIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Planeación de la validación.</li> </ul>	Aparece la página ORGANIZACIÓN. La información es insuficiente.	*	
DOCUMENTACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Documentación necesaria para realizar la validación.</li> </ul>	Aparece la página DOCUMENTACIÓN. La información es insuficiente.	*	
<b>OBSERVACIONES</b>				
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	VALIDÓ:  QFB. Anton O. Hernández C.	28/02/2005. 3/19	





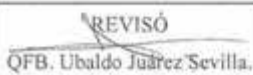

	VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN			
<b>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS POR MÓDULOS</b>				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
<b>MÓDULO III (Guía para la validación de métodos analíticos)</b>				
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
LINEALIDAD DEL SISTEMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas.</li> <li>➤ Versión estándar Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas. Verificación. Tabla de ANADEVA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional. Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL SISTEMA.</li> <li>➤ Versión estándar. Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL SISTEMA.</li> </ul>	*	
PRECISIÓN DEL SISTEMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definiciones.</li> <li>➤ Determinación.</li> <li>➤ Fórmulas.</li> <li>➤ Criterio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión estándar. Aparece la pantalla PRECISIÓN DEL SISTEMA.</li> </ul>	*	
LINEALIDAD DEL MÉTODO (Versión nacional y Versión estándar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas.</li> <li>➤ Versión estándar Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas. Verificación. Tabla de ANADEVA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional. Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL MÉTODO.</li> <li>➤ Versión estándar. Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL MÉTODO.</li> </ul>	*	
ESPECIFICIDAD EN CONTROL DE CALIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definiciones.</li> <li>➤ Determinación.</li> <li>➤ Criterio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional. Aparece la pantalla ESPECIFICIDAD EN CONTROL DE CALIDAD.</li> </ul>	*	
ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definiciones.</li> <li>➤ Determinación.</li> <li>➤ Criterio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional. Aparece la pantalla ESPECIFICIDAD EN MÉTODOS ANALÍTICOS INDICATIVOS DE ESTABILIDAD.</li> </ul>	*	
ELABORÓ  Juan Carlos Reyes Morales		REVISÓ  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.		Vo.  QFB. Antonio Hernández C.
			28/02/2005.	4/19




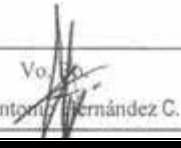
VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS				
CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN				
				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
<b>MÓDULO III (Guía para la validación de métodos analíticos)</b>				
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
PRECISIÓN DEL MÉTODO (Exactitud y Repetibilidad)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas.</li> <li>➤ Versión estándar Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional. Aparece la pantalla PRECISIÓN. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD.</li> <li>➤ Versión estándar . Aparece la pantalla PRECISIÓN DEL MÉTODO. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD.</li> </ul>	*	
PRECISIÓN DEL MÉTODO (reproducibilidad)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas.</li> <li>➤ Versión estándar Definiciones. Determinación. Criterio. Fórmulas. Tabla de ANADEVA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional. Aparece la pantalla PRECISIÓN. EXACTITUD Y REPRODUCIBILIDAD.</li> <li>➤ Versión estándar . Aparece la pantalla PRECISIÓN DEL MÉTODO. REPRODUCIBILIDAD.</li> </ul>	*	
SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Límite de detección)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definición.</li> <li>➤ Determinaciones.</li> <li>➤ Criterio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión estándar . Aparece la pantalla SENSIBILIDAD DEL MÉTODO. LÍMITE DE DETECCIÓN.</li> </ul>	*	
SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (límite de cuantificación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definición.</li> <li>➤ Determinaciones</li> <li>➤ Criterio.</li> <li>➤ Fórmulas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión estándar . Aparece la pantalla SENSIBILIDAD DEL MÉTODO. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN.</li> </ul>	*	
TOLERANCIA DEL SISTEMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definición.</li> <li>➤ Determinación.</li> <li>➤ Criterio.</li> <li>➤ Fórmulas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión estándar . Aparece la pantalla TOLERANCIA DEL SISTEMA.</li> </ul>	*	
ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definiciones.</li> <li>➤ Materiales.</li> <li>➤ Parámetros a considerar en los estudios de estabilidad.</li> <li>➤ Determinación.</li> <li>➤ Criterio.</li> <li>➤ Fórmulas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Versión nacional. Aparece la pantalla ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA.</li> <li>➤ Versión estándar . Aparece la pantalla ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA MUESTRA.</li> </ul>	*	
<b>OBSERVACIONES</b>				



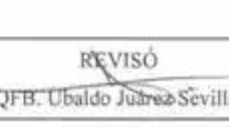

ELABORÓ Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ QFB. Urbano Juárez Sevilla.	VO QFB. Antonio Hernández C.	28/02/2005. 5/19
--------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------	---------------------


		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN			
<b>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS</b>					
EQUIPO HP Pavilion,		SERIE 52782-0EM-00557			
<b>MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Nacional)</b>					
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO	
LINEALIDAD DEL SISTEMA	➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Concentración Respuesta analítica ➤ Resultados. $r, F, m y b$ . Conclusiones y gráfica.	➤ Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL SISTEMA. ➤ Cálculos completos.	*		
LINEALIDAD DEL MÉTODO	➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Concentración Respuesta analítica ➤ Resultados. $r, F, m y b$ . Conclusiones y gráfica.	➤ Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL MÉTODO. ➤ Cálculos completos.	*		
ESPECIFICIDAD EN CONTROL DE CALIDAD	➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada ➤ Resultados. $\bar{Y}, CV$ para Placebo Estándar Placebo cargado. Conclusiones.	➤ Aparece la pantalla ESPECIFICIDAD EN CONTROL DE CALIDAD. ➤ Cálculos completos.	*		
ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD	➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada ➤ Resultados: $\bar{Y}, CV$ para Placebo Estándar Placebo cargado. Conclusiones.	➤ Aparece la pantalla ESPECIFICIDAD EN MÉTODOS ANALÍTICOS INDICATIVOS DE ESTABILIDAD. ➤ Cálculos completos.	*		
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales		REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.		Vo. Bo.  QFB. Antonio Hernández C.	
			28/02/2005. 6/19		

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN		
<b>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS</b>				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
<b>MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Nacional)</b>				
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método.</li> <li style="padding-left: 20px;">Nombre</li> <li style="padding-left: 20px;">Tipo de método</li> <li style="padding-left: 20px;">Condiciones de almacenamiento</li> <li>➤ Resultados.</li> <li style="padding-left: 20px;"><math>\bar{Y}</math>, <math>S^2</math>, <math>S_p^2</math>.</li> <li style="padding-left: 20px;">I.C. de confianza y factor "t".</li> <li>➤ Conclusiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
PRECISIÓN DEL MÉTODO (Exactitud y Repetibilidad)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método.</li> <li style="padding-left: 20px;">Nombre</li> <li style="padding-left: 20px;">Tipo de método</li> <li style="padding-left: 20px;">Lectura esperada</li> <li>➤ Resultados.</li> <li style="padding-left: 20px;"><math>F</math>, <math>\bar{F}</math>, <math>\bar{Y}</math>, <math>S</math>, <math>S^2</math> y CV.</li> <li>➤ Conclusiones y gráfica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla EXACTITUD REPETIBILIDAD.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
PRECISIÓN DEL MÉTODO (reproducibilidad calculada con el coeficiente de variación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método.</li> <li style="padding-left: 20px;">Nombre</li> <li style="padding-left: 20px;">Tipo de método</li> <li style="padding-left: 20px;">Lectura esperada</li> <li>➤ Resultados.</li> <li style="padding-left: 20px;"><math>F</math>, <math>\bar{F}</math>, <math>\bar{Y}</math>, <math>S</math>, <math>S^2</math> y CV.</li> <li>➤ Conclusiones y gráfica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla REPRODUCIBILIDAD.</li> <li>➤ El cálculo se realiza con el coeficiente de variación.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
PRECISIÓN DEL MÉTODO (reproducibilidad calculada con análisis de varianza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método.</li> <li style="padding-left: 20px;">Nombre</li> <li style="padding-left: 20px;">Tipo de método</li> <li style="padding-left: 20px;">Lectura esperada</li> <li>➤ Resultados.</li> <li style="padding-left: 20px;">Sumas de cuadrados</li> <li style="padding-left: 20px;">Grados de libertad</li> <li style="padding-left: 20px;">Medias de cuadrados</li> <li style="padding-left: 20px;">Pruebas F</li> <li>➤ Conclusiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla REPRODUCIBILIDAD.</li> <li>➤ El análisis de varianza se realiza con factores anidados.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
<b>OBSERVACIONES</b>				
En estabilidad en la versión Nacional, la prueba se llama "ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA" y en la versión estándar, la prueba se llama "ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA MUESTRA". En REPRODUCIBILIDAD es posible utilizar un tipo de cálculo, ó, utilizar los dos como complemento dependiendo el tipo de análisis.				
ELABORÓ Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ QFB. Ubaldino Juárez Sevilla.	Valido QFB. Antonio Hernández C.	28/02/2005. 7/19	

PANTALLA		ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
<p><b>FEUM</b> FARMACÓPEA DE LA ENTIDAD QUÍMICA NACIONAL</p> <p>VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN</p> <p>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS</p> <p>EQUIPO HP Pavilion SERIE 52782-0EM-00557</p> <p>MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Estándar)</p>					
LINEALIDAD SISTEMA.	DEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Captura de datos de identificación del método.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre</li> <li>Tipo de método</li> <li>Concentración</li> <li>Respuesta analítica</li> </ul> </li> <li>Resultados                             <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\Sigma Y, \Sigma X, \bar{Y}, \bar{X}, \Sigma YX</math></li> <li><math>m, b, r, r^2</math></li> <li>Intervalo de confianza para la pendiente.</li> <li>Tabla de análisis de varianza (ANADEVA).</li> <li>Conclusiones</li> <li>Gráfica</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL SISTEMA.</li> <li>Cálculos completos.</li> </ul>	*	
PRECISIÓN SISTEMA.	DEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Captura de datos de identificación del método.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre</li> <li>Tipo de método</li> <li>Lectura esperada</li> </ul> </li> <li>Resultados                             <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\bar{Y}, s, S^2</math> y CV.</li> <li>Conclusiones y gráfica.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aparece la pantalla PRECISIÓN DEL SISTEMA.</li> <li>Cálculos completos.</li> </ul>	*	
LINEALIDAD MÉTODO.	DEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Captura de datos de identificación del método.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre</li> <li>Tipo de método</li> <li>Concentración</li> <li>Respuesta analítica</li> </ul> </li> <li>Resultados                             <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\Sigma Y, \Sigma X, \bar{Y}, \bar{X}, \Sigma YX</math></li> <li><math>m, b, r, r^2</math></li> <li>Intervalo de confianza para la pendiente.</li> <li>Intervalo de confianza para la ordenada al origen</li> <li>Tabla de análisis de varianza (ANADEVA).</li> <li>Conclusiones</li> <li>Gráfica</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aparece la pantalla LINEALIDAD DEL MÉTODO.</li> <li>Cálculos completos.</li> </ul>	*	
<p>ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales</p> <p>REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.</p> <p>Vo.  QFB. Antonio Hernández C.</p> <p>28/02/2005. 8/19</p>					

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN		
FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Estándar)				
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
ESPECIFICIDAD	> Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada > Resultados: $\bar{Y}$ , CV para Placebo Estándar Placebo cargado. Conclusiones.	> Aparece la pantalla ESPECIFICIDAD. > Cálculos completos.	*	
EXACTITUD REPETIBILIDAD	> Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada > Resultados: $F$ , $\bar{F}$ , $\bar{Y}$ , $S$ , $S^2$ y CV. Conclusiones y gráfica.	> Aparece la pantalla EXACTITUD REPETIBILIDAD. > Cálculos completos.	*	
ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	> Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Tipo de condiciones utilizadas > Resultados: $\bar{Y}$ Suma de valores Diferencias absolutas de las medias de cada condición con la inicial. Placebo cargado. Conclusiones.	> Aparece la pantalla ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA MUESTRA. > Cálculos completos.	*	
PRECISIÓN DEL MÉTODO (reproducibilidad calculada con el CV.)	> Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada > Resultados: $F$ , $\bar{F}$ , $\bar{Y}$ , $S$ , $S^2$ y CV. Conclusiones y gráfica.	> Aparece la pantalla REPRODUCIBILIDAD. > El cálculo se realiza con el coeficiente de variación. > Cálculos completos.	*	
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales		REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.		Vo. de:  QFB. Antonio Hernández C.
			28/02/2005.	9/19


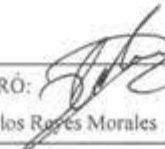
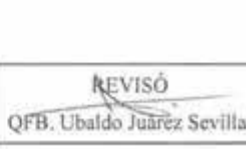

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN		
<b>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS</b>				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-OEM-00557		
<b>MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Estándar)</b>				
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
PRECISIÓN DEL MÉTODO (reproducibilidad calculada con ANADEVA, factores cruzados.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada</li> <li>➤ Resultados. Sumas de cuadrados Grados de libertad Medias de cuadrados Pruebas F Conclusiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla REPRODUCIBILIDAD.</li> <li>➤ El cálculo de análisis de varianza se realiza con factores cruzados.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
PRECISIÓN DEL MÉTODO (reproducibilidad calculada con ANADEVA, factores anidados.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada</li> <li>➤ Resultados. Sumas de cuadrados Grados de libertad Medias de cuadrados Pruebas F Conclusiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla REPRODUCIBILIDAD.</li> <li>➤ El cálculo de análisis de varianza se realiza con factores anidados.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Límite de detección calculado con la desviación estándar de los blancos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada Curva de calibración Cantidad adicionada Respuesta analítica Blancos</li> <li>➤ Resultados. <math>\sigma_Y, \sigma_X, Y, X, \Delta YX</math> <math>m, b, r, r^2</math> <math>S_{y/x}, \hat{S}_{y/x}</math> <math>DE_{blancos}, LD</math> Conclusiones y gráfica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla LÍMITE DE DETECCIÓN.</li> <li>➤ El cálculo se realiza con la desviación estándar de los blancos.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales		REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	Vo.Bo:  QFB. Antonio Hernández C.	28/02/2005. 10/19


 <p style="text-align: center;">VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN</p>				
<b>FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS</b>				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
<b>MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Estándar)</b>				
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
<p>➤ SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Límite de detección calculado con la desviación estándar de la ordenada al origen)</p>	<p>➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada Curva de calibración Cantidad adicionada Respuesta analítica</p> <p>➤ Resultados. <math>\sigma_Y, \sigma_X, \bar{Y}, \bar{X}, \Delta YX</math> <math>m, b, r, r^2</math> <math>S_{yx}, \hat{S}_{yx}</math> <math>DE_b, LD</math> Conclusiones y gráfica</p>	<p>➤ Aparece la pantalla LÍMITE DE DETECCIÓN. ➤ El cálculo se realiza con la desviación estándar de la ordenada al origen. ➤ Cálculos completos.</p>	*	
<p>SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Límite de detección calculado con la desviación estándar de la regresión)</p>	<p>➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada Curva de calibración Cantidad adicionada Respuesta analítica Blancos</p> <p>➤ Resultados. <math>\sigma_Y, \sigma_X, \bar{Y}, \bar{X}, \Delta YX</math> <math>m, b, r, r^2, S_{yx}, \hat{S}_{yx}</math> I.C. para la pendiente <math>DE_m, LD</math> Conclusiones y gráfica</p>	<p>➤ Aparece la pantalla LÍMITE DE DETECCIÓN. ➤ El cálculo se realiza con la desviación estándar de la regresión. ➤ Cálculos completos.</p>	*	
<p>SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Límite de cuantificación calculado con la desviación estándar de los blancos)</p>	<p>➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Lectura esperada Curva de calibración Cantidad adicionada Respuesta analítica Blancos</p> <p>➤ Resultados. <math>\sigma_Y, \sigma_X, \bar{Y}, \bar{X}, \Delta YX</math> <math>m, b, r, r^2, S_{yx}, \hat{S}_{yx}</math> <math>DE_{blancos}, LD</math> Conclusiones y gráfica</p>	<p>➤ Aparece la pantalla LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN. ➤ El cálculo se realiza con la desviación estándar de los blancos. ➤ Cálculos completos.</p>	*	

ELABORÓ: 	REVISÓ: 	Vo.Bo: 	28/02/2005. 11/19
--	---	--	----------------------



VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS												
CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN												
FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS												
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557										
MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Estándar)												
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO								
SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Límite de cuantificación calculado con la desviación estándar de la ordenada al origen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Captura de datos de identificación del método.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre</li> <li>Tipo de método</li> <li>Lectura esperada</li> <li>Curva de calibración</li> <li>Cantidad adicionada</li> <li>Respuesta analítica</li> </ul> </li> <li>&gt; Resultados.                             <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\sigma Y, \sigma X, \bar{Y}, \bar{X}, \Delta Y, m,</math></li> <li><math>b, r^2, S_{F2}, S_{F3}</math></li> <li><math>DE_b, LD</math></li> </ul> </li> <li>Conclusiones y gráfica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Aparece la pantalla LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN.</li> <li>&gt; El cálculo se realiza con la desviación estándar de la ordenada al origen.</li> <li>&gt; Cálculos completos.</li> </ul>	*									
SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Límite de cuantificación calculado con la desviación estándar de la regresión)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Captura de datos de identificación del método.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre</li> <li>Tipo de método</li> <li>Lectura esperada</li> <li>Curva de calibración</li> <li>Cantidad adicionada</li> <li>Respuesta analítica</li> <li>Biancos</li> </ul> </li> <li>&gt; Resultados.                             <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\sigma Y, \sigma X, \bar{Y}, \bar{X}, \Delta Y, m,</math></li> <li><math>b, r^2,</math></li> <li><math>S_{F2}, S_{F3}</math></li> <li>I. C. para la pendiente</li> <li><math>DE_m, LD</math></li> </ul> </li> <li>Conclusiones y gráfica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Aparece la pantalla LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN.</li> <li>&gt; El cálculo se realiza con la desviación estándar de La regresión.</li> <li>&gt; Cálculos completos.</li> </ul>	*									
SENSIBILIDAD DEL MÉTODO (Tolerancia del sistema)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Captura de datos de identificación del método.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre</li> <li>Tipo de método</li> <li>Factores utilizados</li> </ul> </li> <li>&gt; Resultados.                             <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\bar{Y}</math></li> <li><math>\bar{Y}, S, y CV.</math></li> </ul> </li> <li>Conclusiones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Aparece la pantalla TOLERANCIA DEL SISTEMA.</li> <li>&gt; Cálculos completos.</li> </ul>	*									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">ELABORÓ:</td> <td style="width: 25%;">REVISÓ</td> <td style="width: 25%;">V. J. E.</td> <td style="width: 25%;">28/02/2005.</td> </tr> <tr> <td>Juan Carlos Reyes Morales</td> <td>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.</td> <td>QFB. Antonio Hernández C.</td> <td>12/19</td> </tr> </table>					ELABORÓ:	REVISÓ	V. J. E.	28/02/2005.	Juan Carlos Reyes Morales	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	QFB. Antonio Hernández C.	12/19
ELABORÓ:	REVISÓ	V. J. E.	28/02/2005.									
Juan Carlos Reyes Morales	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	QFB. Antonio Hernández C.	12/19									

 VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN				
FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA POR MÓDULOS				
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-0EM-00557		
MÓDULO IV (Cálculo de parámetros estadísticos Versión Estándar)				
PANTALLA	ACCIÓN ESPERADA	RESULTADO OBTENIDO	SI	NO
ROBUSTEZ	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Captura de datos de identificación del método. Nombre Tipo de método Tipo de condiciones utilizadas</li> <li>➤ Resultados. <math>\bar{y}</math> Suma de valores Diferencias absolutas de las medias de cada condición con la inicial. Placebo cargado.</li> <li>➤ Conclusiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aparece la pantalla ROBUSTEZ.</li> <li>➤ Cálculos completos.</li> </ul>	*	
OBSERVACIONES				
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales		REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.		V. 2.06.  QFB. Antonio Hernández C.
			28/02/2005.	13/19

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS	
CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN			
<b>SOFTWARE</b>			
<b>EQUIPO HP Pavilion,</b>	<b>SERIE 52782-0EM-00557</b>		
<b>PRUEBAS DE ACCESO</b>			
<b>PRUEBAS FUNCIONALES</b>			
<b>CASO NATURAL</b>			
Se encuentran los cuatro módulos.			
Cada uno de los módulos cuenta con la información o pantalla que indica el MANUAL DE OPERACIÓN.			
Se encuentran todas las pantallas informativas que indica el MANUAL DE OPERACIÓN para cada módulo.			
Se encuentran todas las hojas de cálculo que indica el manual de operación para cada parámetro.			
Se encuentran las dos versiones para validar.			
El programa funciona de acuerdo a las formas de inicio del MANUAL DE OPERACIÓN.			
Las formas de acceso a las ventanas y hojas de cálculo funcionan de manera correcta.			
Las hojas de cálculo cumplen con el funcionamiento indicado en el MANUAL DE OPERACIÓN, se pueden ingresar los datos analíticos, se pueden realizar los cálculos, se obtienen resultados en pantalla y el método recaptura es similar.			
La información requerida en el programa es la que se indica en el MANUAL DE OPERACIÓN.			
Se obtienen resultados impresos con la información indicada en el MANUAL DE OPERACIÓN			
Es posible configurar las opciones de impresión para las hojas de cálculo y dependiendo del tipo de impresora.			
<b>CASO ANORMAL</b>			
El programa no sufre daños tras la pérdida de energía y después de reiniciar la computadora.			
No se pueden registrar letras en celdas de registro de datos numéricos y aparece un mensaje de error.			
No se puede registrar algún carácter o palabra en celdas de selección.			
No se pueden registrar palabras o caracteres en celdas que no sean de registro de datos, pero no se guardan en la hoja de cálculo.			
<b>PRUEBAS ESTRUCTURALES</b>			
Nivel Primario: Las fórmulas programadas en las hojas de cálculo funcionan como lo establece la especificación funcional y de manera eficiente concisa y confiable.			
Análisis de la Vía: Todos los módulos tienen solo un punto de entrada y salida único.			
i) Todas las vías terminan lógicamente.			
ii) Todos los módulos del sistema están accesibles.			
iii) Todas las Vías de decisión están completas.			
Análisis de límites: El sistema no puede manipular el rango total de valores estipulados en la especificación funcional.			
El intercambio de información entre los módulos no es posible.			
Pruebas de funcionamiento del software. Cada una de las funciones de los VI módulos se cumplen de acuerdo a la definición del sistema, incluyendo la pantalla y el resultado esperado.			
<b>PRUEBA DE OPERACIÓN DE INTERFASE</b>			
No existe el intercambio de información entre los módulos.			
La información se puede consultar pero no modificar.			
<b>PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO DEL SOFTWARE</b>			
Las funciones, vínculos, pantallas y hojas de cálculo de los cuatro módulos funcionan de acuerdo a la definición del sistema.			
ELABORÓ:	REVISÓ	V	28/02/2005.
Juan Carlos Reyes Morales	QFB. Úbaldo Juárez Sevilla.	QFB. Antonio Hernández C.	14/19

VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS			
CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN			
			
<b>HARDWARE</b>			
EQUIPO HP Pavilion		SERIE 52782-OEM-00557	
<b>CONEXIONES DE ENTRADA</b>			
CONEXIONES	SE ENCUENTRAN	SI	NO
Corriente eléctrica	Alimentación al regulador de voltaje. <ul style="list-style-type: none"> <li>Alimentación al monitor</li> <li>Alimentación al CPU</li> <li>Alimentación a la impresora</li> </ul>	*	
Línea telefónica	Conexión al regulador de voltaje Conexión al CPU Conexión al aparato telefónico	*	
<b>CONEXIONES DE SALIDA</b>			
Periféricos de la computadora	CPU <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor</li> <li>Teclado</li> <li>Ratón</li> <li>Impresora</li> <li>Cámara web</li> <li>Teléfono</li> </ul>	*	
Conexiones de red	No existen		*
<b>OBSERVACIONES</b>			
No se presentan dificultades con las conexiones de los dispositivos de entrada o salida.			
ELABORÓ: Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	Vo QFB. Antonio Hernández C.	28/02/2005. 15/19

 <b>VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS</b> <b>CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN</b>				
<b>SOFTWARE</b>				
<b>EQUIPO HP Pavilion</b>		<b>SERIE 52782-0EM-00557</b>		
<b>ACCESO AL PROGRAMA</b>				
ACCESO	DESCRIPCIÓN	OBSERVACIONES	SI	NO
RATÓN	Mi PC <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: (unidad de disco compacto)</li> <li>• VMA 1.0</li> </ul>	Acceso al programa de manera correcta. La forma de uso del ratón es con un "doble clic" sobre el icono a utilizar en cada caso.	*	
TECLADO	Explorador del sistema operativo (explorador de Windows) presionando las teclas Windows+E. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mi PC</li> <li>• D:</li> <li>• VMA 1.0</li> </ul>	Acceso al programa de manera correcta. La forma de cambiar de una carpeta a otra dentro del explorador es por medio de las teclas de dirección "arriba" y "abajo", hasta el icono "Mi PC". Para abrir la unidad de disco compacto se utiliza la tecla de dirección "adelante". Para pasar del mapa del explorador al contenido de la unidad seleccionada, se utiliza la tecla "tabulador". Para arrancar el programa se selecciona moviendo cualquier tecla de dirección y después se presiona la tecla "Entrar"	*	
DISCO COMPACTO	En algunos sistemas operativos, al insertar el disco compacto aparecen varias opciones para abrir los archivos que se encuentren en el disco. En este caso se selecciona la opción explorar, se busca el icono y se abre el programa.	Acceso al programa de manera correcta.	*	
DISCO COMPACTO	En algunos sistemas operativos, al insertar el disco compacto aparece una ventana que muestra de manera automática el contenido del disco compacto. En este caso se selecciona el icono y se abre el programa.	Acceso al programa de manera correcta.	*	
<b>OBSERVACIONES</b>				
1. En las funciones que utilizan una combinación de teclas se utiliza el signo "+" para indicar que dos o tres teclas se presionan al mismo tiempo. 2. Las combinaciones de teclas se utilizan presionando la primer tecla, y sin soltarla, presionar la segunda tecla ó hasta una tercera.				
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	Vo. Bo.  QFB. Antonio Hernández C.	25/04/2005 16 / 19	

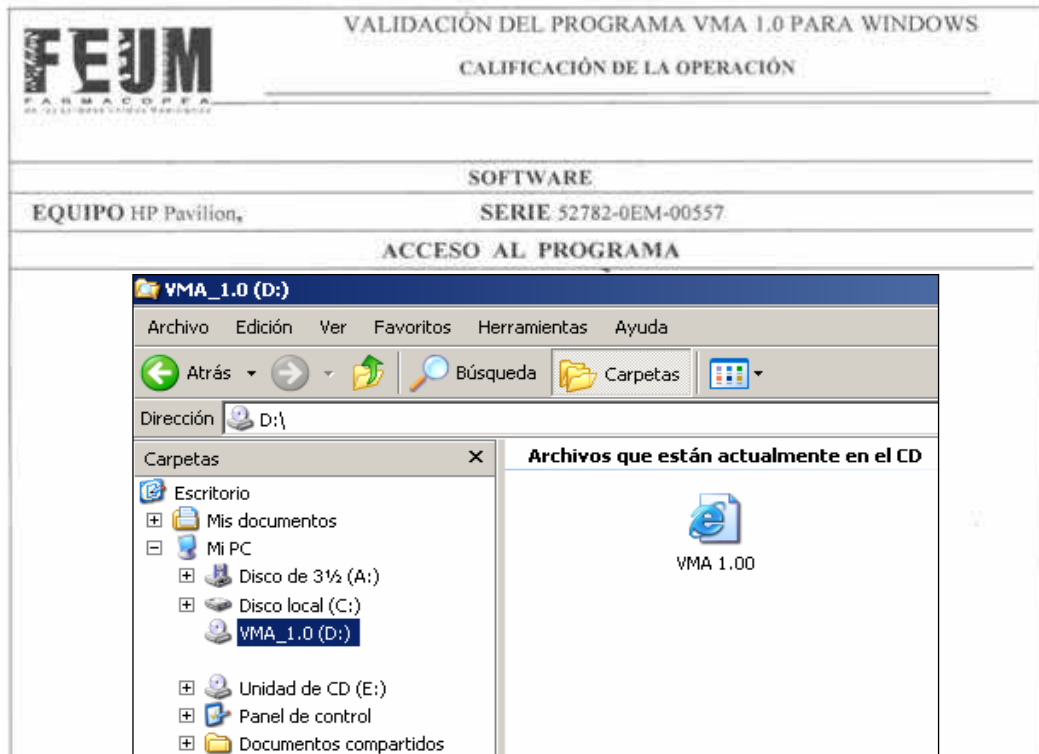


Figura 1. Pantalla que muestra el mapa del explorador del sistema operativo y el icono de inicio del programa.

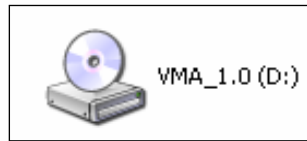


Figura 2. Icono de entrada al disco del programa.

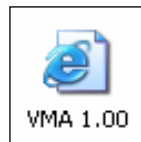
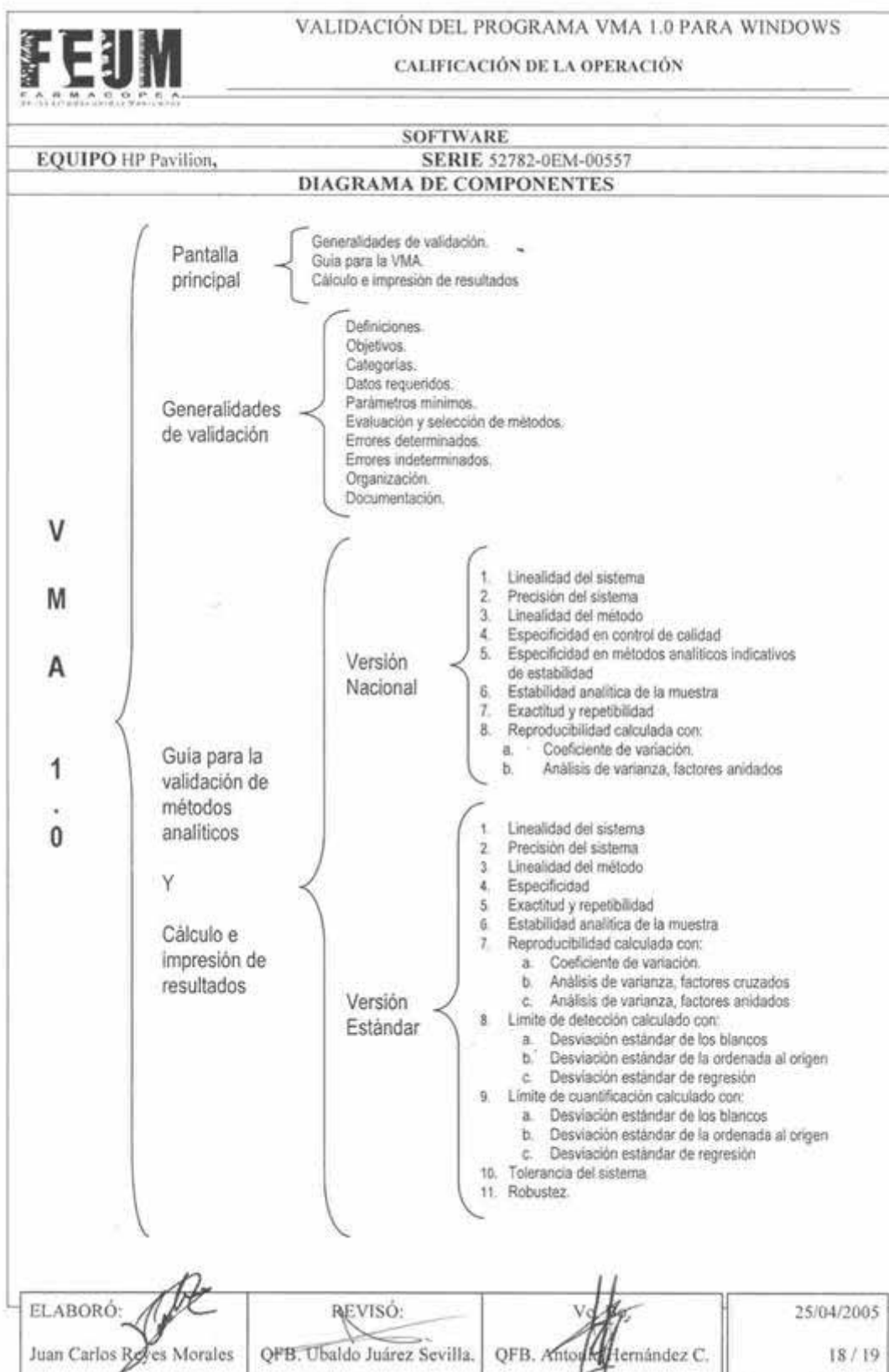
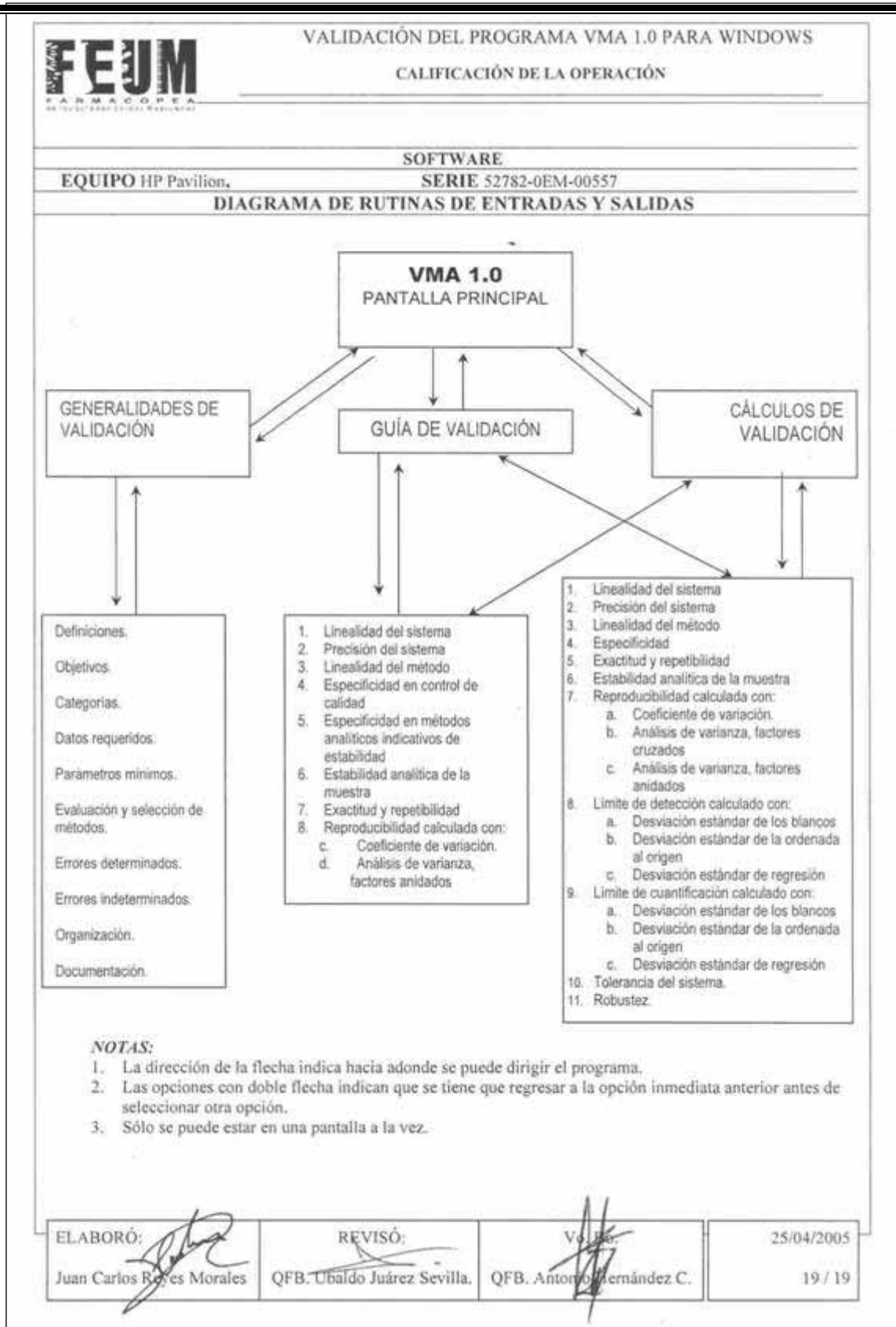


Figura 3. Icono de inicio del programa.

ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes Morales	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez Sevilla.	VOLEÓ:  QFB. Antonio Hernández C.	25/04/2005  17 / 19
--	---	---	---------------------------







---

### 3. EVALUACIÓN FUNCIONAL


i) *FUNCIONES Y FÓRMULAS*


Se reservan las listas de fórmulas y funciones como un medio de protección para no dar a conocer el contenido de la programación de las hojas de cálculo.


**FEJM**  
FARMACÓPEA  
DE LA ESPECIALIDAD DE VALIDACIÓN

**VALIDACIÓN DEL FUNCION VMA 1.0 PARA  
WINDOWS®**

**EVALUACIÓN FUNCIONAL  
(FUNCIONES Y FÓRMULAS)  
VMA 1.0 PARA WINDOWS®**

**ELABORÓ:**   
Juan Carlos Reyes Morales \_\_\_\_\_

**REVISÓ:**   
QFB. Ubaldo Juárez Sevilla \_\_\_\_\_

**AUTORIZÓ:**   
QFB. Antonio Hernández Cardoso \_\_\_\_\_


23 febrero 2005.


ii) COMPARACIÓN ENTRE CÁLCULOS


**FEUM**  
FARMACÓPEA  
DEL ESTADO DE QUERÉTARO

**VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA  
WINDOWS®**

**EVALUACIÓN FUNCIONAL DEL PROGRAMA  
VMA 1.0 PARA WINDOWS®  
(COMPARACIÓN ENTRE CÁLCULOS)**

**ELABORÓ:**   
Juan Carlos Reyes Morales \_\_\_\_\_

**REVISÓ:**   
QFB. Ubaldo Juárez Sevilla \_\_\_\_\_


**AUTORIZÓ:**   
QFB. Antonio Hernández Cardoso \_\_\_\_\_

24 marzo 2005.

1/34

## a). Comparación entre cálculos, versión nacional

FEUM FARMACÓPEA ESTADUNIDENSE		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN NACIONAL	
<b>Referencias utilizadas para los cálculos.</b>			
Los datos utilizados para realizar los cálculos fueron tomados de las siguientes referencias:			
1. Para los métodos de <b>Guía estándar (CNQFB):</b>			
Guía de Validación de Métodos Analíticos, México, DF. CNQFB. 2001.			
2. Para los métodos de <b>Guía Nacional (DGCIS):</b>			
Guía de validación métodos analíticos, México, DF. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la DGCIS. SSA. 1989.			
3. Para los métodos de <b>Griseofulvina:</b>			
Juárez LC. Implementación y Validación de un método analítico por CLAR para cuantificar griseofulvina como materia prima. México, DF. UNAM., Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza 1995.			
4. Para los métodos de <b>Pindolol, Tabletas:</b>			
Maldonado MA y Vázquez MA. Estudio comparativo de dos métodos analíticos para determinación de pindolol en tabletas. México, DF. UNAM., Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza 1999.			
5. Para los métodos de <b>Diyodohidroxiquinoleína, Tabletas:</b>			
Santamaría E. Implementación y validación de un método analítico por espectrofotometría UV en medio alcohólico ácido para la determinación de diyodohidroxiquinoleína en tabletas. México, DF. UNAM. Escuela Nacional de Estudios Profesionales. Zaragoza. 1990.			
6. Para los métodos de <b>Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica:</b>			
Domínguez L y Sánchez JM. Desarrollo y validación de un método espectrofotométrico para cuantificar Dexametasona-21-sodio-fosfato en una solución nasal y en una solución oftálmica. México, DF. UNAM. Escuela Nacional de Estudios Profesionales. Zaragoza. 1990.			
REALIZADO Juan Carlos Reyes M.	REVISADO QFB. Ithalda Juárez S.	AUTORIZADO QFB. Antonio Fernández C.	24/03/2005 2/ 34



**VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS**

EVALUACIÓN FUNCIONAL  
VERSIÓN NACIONAL

Griseofulvina, exactitud y repetibilidad.

Lectura esperada	Lectura obtenida	% detectado
100.000	98.116	98.116
100.000	99.796	99.796
100.000	99.225	99.225
100.000	99.009	99.009
100.000	99.050	99.050
100.000	100.630	100.630

Griseofulvina		Exactitud y Repetibilidad	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$n$	6	6	6
$F$	99.3043	99.3043	99.3043
$\bar{Y}$	99.3043	99.3043	99.3043
$S^2$	0.7139	0.7139	0.7139
$S$	0.8449	0.8449	0.8449
$S_x$	0.3449	0.3449	0.3449
$CV$	0.8508	0.8508	0.8508

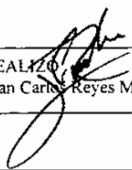
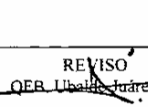
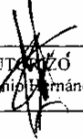
Griseofulvina, Estabilidad de la muestra analítica.


Inicial	T.A /24H	Refrigeración/24H
100.60	95.604	101.324
103.35	97.144	100.165


  

Griseofulvina		Estabilidad de la Muestra Analítica	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$\bar{Y}_1$	101.9750	101.9750	101.9750
$Y_1$	96.3740	96.3740	96.3740
$\bar{Y}_2$	100.7445	100.7445	100.7445
$S_1$	1.9445	1.9445	1.9445
$S_2$	1.0889	1.0889	1.0889
$S_2$	0.8195	0.8195	0.8195
$S_1^2$	3.7813	3.7812	3.7813
$S_1^2$	1.1858	1.1857	1.1858

REALIZÓ  Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ  QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTORIZÓ  QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 3/ 34
--	--	--	---------------------

 VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN NACIONAL			
Griseofulvina		Estabilidad de la Muestra Analítica	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$S^2_2$	0.6716	0.6716	0.6716
$S^2_{p1}$	1.6557	1.6556	1.6557
$S^2_{p2}$	1.4843	1.4843	1.4843
Comparaciones	2	4	2
n	6	6	6
DE	2.8389	2.8389	2.8389
CV	0.4746	0.4731	0.4746
$\sum Y$	598.187	598.1870	598.187
$\sum Y^2$	59678.244	59678.2443	59678.244
t* Dunnett	2.45	2.45	2.45
IC C <sub>1</sub> LI	-8.1750	-8.5593	-8.1750
IC C <sub>1</sub> LS	-3.0270	-2.6427	-3.0270
IC C <sub>2</sub> LI	-3.6676	-4.2153	-3.6676
IC C <sub>2</sub> LS	1.2066	1.7543	1.2066
I <sub>11</sub>	95.0338	95.0338	95.0338
I <sub>12</sub>	100.7197	100.7197	100.7197
I <sub>21</sub>	93.9952	93.9952	93.9952
I <sub>22</sub>	96.9182	96.9182	96.9182
I media 1	94.514	94.5145	94.514
I media 2	98.819	98.8189	98.819
<b>NOTAS</b>			
Se observan diferencias de redondeo en el CV y en los IC en calculadora, esta diferencia comienza con un redondeo en la DE pero se nota hasta el CV y en los intervalos es mayor.			
REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 4/34



**VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS**

EVALUACIÓN FUNCIONAL  
VERSIÓN NACIONAL

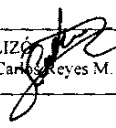
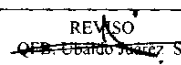

Griseofulvina, Precisión del sistema.

Lectura esperada µg/mL	Respuesta analítica ABC
100.000	1181506
100.000	1212839
100.000	1193485
100.000	1198418
100.000	1212506

FÓRMULA	Griseofulvina	Precisión del Sistema	
	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
<i>n</i>	5	5	5
$\sum Y$	5998754.0000	5998754	5998754.0000
<i>Y</i>	1199750.8000	1199750.8	1199750.8000
<i>S</i> <sup>2</sup>	176976359.7000	176976347.5	176976359.7000
<i>S</i>	13303.2462	13303.2457	13303.2462
<i>CV</i>	1.1088	1.1088	1.1088
<i>CV PERMITIDO</i>	2	2	2

REALIZÓ  Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ  QFB. Evaristo Juárez S.	AUTORIZÓ  QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 5/34
--	--	--	--------------------


FEUM FARMACÓPEA EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN NACIONAL		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN NACIONAL		
Griseofulvina, Linealidad del método.				
Cantidad adicionada	Cantidad recuperada	% recuperado		
$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{g/mL}$			
5.960	6.040	101.3423		
5.960	5.916	99.2617		
6.040	5.900	97.6821		
29.760	30.576	102.7419		
29.760	29.263	98.3300		
30.008	30.280	100.9064		
50.000	49.693	99.3860		
50.000	49.005	98.0100		
50.000	48.512	97.0240		
100.080	102.205	102.1233		
100.160	100.250	100.0899		
100.160	101.541	101.3788		
137.440	138.521	100.7865		
137.440	135.262	98.4153		
137.600	139.565	101.4281		

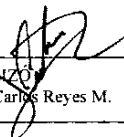
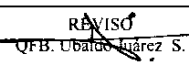
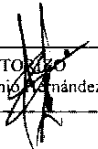
FÓRMULA	Griseofulvina		VMA 1.0
	REFERENCIA	CALCULADORA	
$t$	5	5	5
$re$	3	3	3
$n$	15	15	15
$\sum X$	970.3680	970.3680	970.3680
$\sum Y$	972.5290	972.5290	972.5290
$\sum X^2$	97072.6449	97072.6449	97072.6449
$\sum Y^2$	97807.4469	97807.4469	97807.4469
$\sum XY$	97429.7871	97429.7871	97429.7871
$m$	1.0063	1.0063	1.0063
$b$	-0.2659	-0.2659	-0.2659
$r$	0.9997	0.9997	0.9997
$r^2$	0.9995	0.9994	0.9995
$\bar{X}$	64.6912	64.6912	64.6912
$\bar{Y}$	64.8353	64.8353	64.8353
$t_{0.975, n-2}$	2.1788	2.1604	2.1788
$(\sum Y^2)/n$	63054.1771	63054.1771	63054.1771
$(\sum X)(\sum Y)/n$	62914.0680	62914.0680	62914.0680
$\sum xy$	34515.7191	34515.7191	34515.7191

REALIZÓ Juan Carlos Rojas M.	REVISÓ QFB. Ubaldino Suárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 6/34
---------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	--------------------

 <b>VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS</b> EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN NACIONAL			
Griseofulvina		Linealidad del Método	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$\sum x^2$	34298.3745	34298.3745	34298.3745
$\sum y^2$	34753.2699	34753.2699	34753.2699
GLR	1	1	1
GLER	13	13	13
GLFA	3	3	3
GLE <sub>exp</sub>	10	10	10
GLT	15	15	15
SCR	34734.4409	34734.4410	34734.4409
SCER	18.8289	18.8289	18.8289
SCFA	5.1127	5.1127	5.1127
SC E <sub>exp</sub>	13.7162	13.7162	13.7162
SC T	97807.4469	97807.4469	97807.4469
MCR	34734.4409	34734.4410	34734.4409
M CER	1.4484	1.4484	1.4484
MC FA	1.7042	1.7042	1.7042
MC E <sub>exp</sub>	1.3716	1.3716	1.3716
FR	23981.5735	23981.2489	23981.5735
FFA	1.2425	1.2425	1.2425
FR <sub>ub</sub>	6.410	6.41	6.410
FFA <sub>ub</sub>	4.830	4.83	4.830
S <sub>y<sub>r</sub></sub>	1.2035	1.2035	1.2035
S <sub>m</sub>	0.0065	6.4984 E-03	0.0065
IC <sub>m</sub> LI	0.9922	0.9923	0.9922
IC <sub>m</sub> LS	1.0205	1.0204	1.0205
S <sub>b</sub>	0.5006	0.5228	0.5006
IC <sub>b</sub> LI	-1.3566	-1.39526	-1.3566
IC <sub>b</sub> LS	0.8249	0.8635	0.8249

REALIZÓ  Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ  QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTORIZÓ  QFB. Antonio Fernández C.	24/03/2005 7/34
--	--	--	--------------------






VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
EVALUACIÓN FUNCIONAL  
VERSIÓN NACIONAL

Guía Nacional (DGCIS). Linealidad del Sistema.

Concentración mg	Respuesta analítica Absorbancia	Factor Y/X
0.642	0.208	0.3240
0.642	0.209	0.3255
0.963	0.315	0.3271
0.963	0.314	0.3261
1.248	0.417	0.3341
1.248	0.418	0.3349
1.605	0.522	0.3252
1.605	0.521	0.3246
1.926	0.629	0.3266
1.926	0.629	0.3266

Guía Nacional (DGCIS)		Linealidad del Sistema	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$r$	0.9995	0.9995	0.9995
$n$	10	10	10
$\sum F$	3.2748	3.2747	3.2748
$\bar{F}$	0.3275	0.3275	0.3275
$m$	0.3262	0.3262	0.3262
$b$	0.0017	0.0017	0.0017
$S$	0.0038	0.0038	0.0038
$CV$	1.1732	1.1732	1.1732

REALIZADO Juan Carlos Reyes M.	REVISADO QFB. Ubaldó Pérez S.	AUTORIZADO QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 8/ 34
-----------------------------------	----------------------------------	---	---------------------



**VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS**  
 EVALUACIÓN FUNCIONAL  
 VERSIÓN NACIONAL

Guía Nacional (DGCIS), Linealidad del método.

Cantidad adicionada	Cantidad recuperada	% recuperado
$\mu\text{g}$	$\mu\text{g}$	
60	58.84	99.7333
60	59.66	99.4333
60	60.03	100.0500
100	100.16	100.1600
100	99.48	99.4800
100	100.26	100.2600
120	119.67	99.7250
120	119.81	99.8417
120	119.69	99.7417

FÓRMULA	Guía Nacional (DGCIS)		Linealidad del Método	
	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0	
$r$	1.0000	1.0000	1.0000	
$n$	9	9	9	
$\sum F$	898.4250	898.4250	898.4250	
$\bar{F}$	99.8250	99.8250	99.8250	
$m$	0.9987	0.9987	0.9987	
$b$	-0.0367	-0.0367	-0.0367	
$S$	0.2851	0.2851	0.2851	
$CV$	0.2856	0.2856	0.2856	

REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 9/34
---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	--------------------

FEUM FARMACÓPEA DE COLOMBIA		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN NACIONAL	
Guía Nacional (DGCIS), Estabilidad de la muestra analítica.			
Inicial	T.A /24H	T.A /72H	Refrigeración/24H
97.79	97.72	97.80	97.32
98.73	98.68	99.94	97.53
97.11	98.14	99.57	98.82

Guía Nacional (DGCIS)		Estabilidad de la Muestra Analítica	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$\bar{Y}$	97.8767	97.8767	97.8767
$\bar{Y}_1$	98.1800	98.1800	98.1800
$\bar{Y}_2$	99.1033	99.1033	99.1033
$\bar{Y}_3$	97.8900	97.8900	97.8900
$S_1$	0.8135	0.8135	0.8135
$S_1$	0.4812	0.4812	0.4812
$S_2$	1.1438	1.1438	1.1438
$S_3$	0.8122	0.8122	0.8122
$S_1^2$	0.6617	0.6617	0.6617
$S_1^2$	0.2316	0.2316	0.2316
$S_2^2$	1.3082	1.3082	1.3082
$S_3^2$	0.6597	0.6597	0.6597
$S_{p1}^2$	0.2233	0.2978	0.2978
$S_{p2}^2$	0.4925	0.6566	0.6566
$S_{p3}^2$	0.3304	0.4404	0.4405
Comparaciones	3	3	3
n	12	12	12
DE	0.8907	0.8907	0.8907
CV	0.0755	0.0755	0.0755
$\sum Y$	1179.150	1179.1500	1179.150
$\sum Y^2$	115874.954	115874.9537	115874.954
t* Dunnett	2.67	2.86	2.86
IC C <sub>1</sub> LI	-0.7269	-0.9710	-0.7269
IC C <sub>1</sub> LS	1.3336	1.5776	1.3336
IC C <sub>2</sub> LI	-0.3032	-1.4443	-0.3032
IC C <sub>2</sub> LS	2.7566	3.8975	2.7566
IC C <sub>3</sub> LI	-1.2397	-1.5364	-1.2397
IC C <sub>3</sub> LS	1.2664	1.5630	1.2664

REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldino Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 10/34
---------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	---------------------

Guía Nacional (DGCIS)		Estabilidad de la Muestra Analítica	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
I <sub>11</sub>	99.9284	99.9284	99.9284
I <sub>12</sub>	100.0102	100.0102	100.0102
I <sub>13</sub>	99.5194	99.5194	99.5194
I <sub>21</sub>	99.9494	99.9493	99.9494
I <sub>22</sub>	101.2256	101.2256	101.2256
I <sub>23</sub>	98.7846	98.7846	98.7846
I <sub>31</sub>	101.0607	101.0606	101.0607
I <sub>32</sub>	102.5332	102.5332	102.5332
I <sub>33</sub>	101.7609	101.7609	101.7609
I media 1	100.3128	100.3128	100.3128
I media 2	101.2563	101.2563	101.2563
I media 3	100.0216	100.0216	100.0216

**NOTAS**

- Se observan diferencias de redondeo en el CV y en los IC en calculadora, esta diferencia comienza con un redondeo en la DE pero se nota hasta el CV y en los intervalos es mayor.
- Se encuentra una diferencia en la referencia que dice que los grados de libertad son "2(c+1)" en donde "c" son el número de comparaciones, la referencia dice que los grados de libertad son 3 cuando el resultado del cálculo es 8.


Guía Nacional (DGCIS), Reproducibilidad.

	ANALISTA 1	ANALISTA 2
<b>DIA 1</b>	99.86	100.60
	100.38	101.20
	98.62	100.87
<b>DIA 2</b>	100.25	100.33
	99.99	100.77
	99.36	100.07

Guía Nacional (DGCIS)		Reproducibilidad	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
n	12	12	12
$\sum Y$	1203.3000	1203.3000	1203.3000
$\bar{Y}$	100.2750	100.2750	100.2750
S <sup>2</sup>	0.2852	0.2852	0.2852
S	0.5340	0.5340	0.5340
CV	0.5325	0.5325	0.5325

REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Urbán Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 11/34
---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	---------------------

FEJUM		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS			
FARMACÉUTICA		EVALUACIÓN FUNCIONAL			
S.A. DE C.V.		VERSIÓN NACIONAL			
Pindolol, Tabletas. Especificidad en control de calidad.					
		<b>Lectura esperada</b>	<b>Lectura obtenida</b>		
		<b>Absorbancia</b>	<b>Absorbancia</b>		
<b>Placebo</b>		0.00	0.076		
		0.00	0.077		
		0.00	0.078		
<b>Estándar</b>			0.510		
			0.509		
			0.511		
Pindolol, Tabletas Especificidad en control de calidad					
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0		
$Y_{Placebo}$	0.0770	0.0770	0.0770		
% obtenido	0.1510	0.1510	0.1510		
% permitido	2	2	2		
$Y_{Estándar}$	0.5100	0.5100	0.5100		
CV	0.1961	0.1961	0.1961		
CV permitido	2	2	2		
Pindolol, Tabletas. Especificidad para métodos indicativos de estabilidad.					
		<b>Lectura esperada</b>	<b>Lectura obtenida</b>		
		<b>Absorbancia</b>	<b>Absorbancia</b>		
<b>Placebo</b>		0.00	0.076		
		0.00	0.077		
		0.00	0.078		
<b>Estándar</b>			0.510		
			0.509		
			0.511		
<b>Productos de degradación</b>		0.00	0.053		
		0.00	0.047		
		0.00	0.041		
		0.00	0.010		
		0.00	0.011		
		0.00	0.011		
Pindolol, Tabletas Especificidad para métodos indicativos de Estabilidad					
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0		
$Y_{Placebo}$	0.0770	0.0770	0.0770		
% obtenido	0.1510	0.1510	0.1510		
% permitido	2	2	2		
$Y_{Estándar}$	0.5100	0.5100	0.5100		
REALIZÓ	REVISÓ	AUTORIZÓ	24/03/2005		
Juan Carlos Reyes M.	QFB. Úbaldo Suárez S.	QFB. Antonio Hernández C.	12/ 34		

 VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN NACIONAL																				
<b>Pindolol, Tabletas</b>																				
<b>Especificidad para métodos indicativos de Estabilidad</b>																				
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0																	
<i>CV</i>	0.1961	0.1961	0.1961																	
<i>CV permitido</i>	2	2	2																	
$\bar{Y}$ <i>Prod de degradación</i>	0.0288	0.0288	0.0288																	
<i>% obtenido</i>	0.0565	0.0565	0.0565																	
<i>% permitido</i>	2	2	2																	
<p>Diyodohidroxiquinoleína, Tabletas. Reproducibilidad.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ANALISTA 1</th> <th>ANALISTA 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><b>DIA 1</b></td> <td>99.702</td> <td>99.867</td> </tr> <tr> <td>99.578</td> <td>99.796</td> </tr> <tr> <td>98.791</td> <td>100.010</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>DIA 2</b></td> <td>100.754</td> <td>100.893</td> </tr> <tr> <td>99.757</td> <td>100.822</td> </tr> <tr> <td>100.398</td> <td>98.76</td> </tr> </tbody> </table>					ANALISTA 1	ANALISTA 2	<b>DIA 1</b>	99.702	99.867	99.578	99.796	98.791	100.010	<b>DIA 2</b>	100.754	100.893	99.757	100.822	100.398	98.76
	ANALISTA 1	ANALISTA 2																		
<b>DIA 1</b>	99.702	99.867																		
	99.578	99.796																		
	98.791	100.010																		
<b>DIA 2</b>	100.754	100.893																		
	99.757	100.822																		
	100.398	98.76																		
<b>Diyodohidroxiquinoleína, Tabletas</b>																				
<b>Reproducibilidad</b>																				
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0																	
<i>Analista</i>	2	2	2																	
<i>Día</i>	2	2	2																	
<i>Repetición</i>	3	3	3																	
<i>A1 D1</i>	299.0710	299.0710	299.0710																	
<i>A1 D2</i>	300.9090	300.9090	300.9090																	
<i>A2 D1</i>	299.6730	299.6730	299.6730																	
<i>A2 D2</i>	300.4750	300.4750	300.4750																	
<i>Y...</i>	1200.1280	1200.1280	1200.1280																	
$\sum_{jk} Y_{jk}^2$	120025.6037	120025.6037	120025.6037																	
$\sum_{ik} Y_{ik}^2$	120026.1822	120026.1822	120026.1822																	
$Y^2_{ijk}$	120025.6014	120025.6013	120025.6014																	
$\sum_k \sum_y Y_{yk}^2$	120026.2740	120026.2740	120026.2740																	
REALIZADO Juan Carlos Reyes M.	REVISADO QFB. Ubaldó Juárez S.	AUTORIZADO QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 13/34																	

Fórmula		Referencia		Calculadora		VMA 1.0	
$\sum \sum \sum Y_{ijk}^2$		120029.7667		~ 120029.7667		120029.7667	
GLA	1	1	1	1	1	1	1
GLD	1	1	1	1	1	1	1
GLA/D	1	1	1	1	1	1	1
GLE <sub>exp</sub>	8	8	8	8	8	8	8
SCA	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024
SCD	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808
SC	0.0894	0.0894	0.0895	0.0895	0.0894	0.0894	0.0894
SC E <sub>exp</sub>	3.4927	3.4927	3.4927	3.4927	3.4927	3.4927	3.4927
MCA	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024
MCD	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808	0.5808
MCA/D	0.0894	0.0894	0.0895	0.0895	0.0894	0.0894	0.0894
MCE <sub>exp</sub>	0.4366	0.4366	0.4366	0.4366	0.4366	0.4366	0.4366
FA	0.0054	0.0054	0.0055	0.0055	0.0054	0.0054	0.0054
FD	1.3303	1.3303	1.3305	1.3305	1.3303	1.3303	1.3303
FAD	0.2049	0.2049	0.2050	0.2050	0.2049	0.2049	0.2049
FA <sub>lab</sub>	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57
FD <sub>lab</sub>	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57
FAD <sub>lab</sub>	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57	7.57


  

REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 14/ 34
---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	----------------------


## b). Comparación entre cálculos, versión estándar.

FEUM FARMACÓPEA		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN ESTÁNDAR	
Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica. Linealidad del método.			
Cantidad adicionada	Cantidad recuperada	% recuperado	
$\mu\text{g}$	$\mu\text{g}$		
8.5	8.539	11.4588	
8.5	8.506	100.0706	
8.5	8.241	96.9529	
8.5	8.539	100.4588	
8.5	8.441	99.3059	
8.5	8.506	100.0706	
10	9.967	99.670	
10	10.000	100.000	
10	10.032	100.320	
10	9.867	98.670	
10	10.032	100.320	
10	10.065	100.650	
11.5	11.393	99.0696	
11.5	11.461	99.6609	
11.5	11.526	100.2261	
11.5	11.526	100.2261	
11.5	11.493	99.9391	
11.5	11.658	101.3739	
Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica Linealidad del Método			
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$t$	3	3.0000	3
$re$	6	6.0000	6
$n$	18	18.0000	18
$\sum X$	180.0000	180.0000	180.0000
$\sum Y$	179.7920	179.7920	179.7920
$\sum X^2$	1827.0000	1827.0000	1827.0000
$\sum Y^2$	1823.8331	1823.8331	1823.8331
$\sum XY$	1825.3475	1825.3475	1825.3475
$m$	1.0158	1.0158	1.0158
$b$	-0.1699	-0.1699	-0.1699
$r$	0.9977	0.9977	0.9977
$r^2$	0.9954	0.9954	0.9954
$\bar{X}$	10	10.0000	10
$\bar{Y}$	9.9884	9.9884	9.9884
$t_{0.975, n-2}$	2.1315	2.1199	2.1315
REALIZÓ Juan Carlos R. y L. M.	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio S. Hernández C.	24/03/2005 15/34



			
VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN ESTÁNDAR			
Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica		Linealidad del Método	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$\sum Y^2/n$	1795.8424	1795.8424	1795.8424
$(\sum X)(\sum Y)/n$	1797.9200	1797.9200	1797.9200
$\sum xy$	27.4275	27.4275	27.4275
$\sum x^2$	27.0000	27.0000	27.0000
$\sum y^2$	27.9907	27.9906	27.9907
GL R	1	1	1
GL ER	16	16.0000	16
GL FA	1	1.0000	1
GL Eexp	15	15.0000	15
GL T	18	18.0000	18
SC R	27.8618	27.8618	27.8618
SC ER	0.1289	0.1288	0.1289
SC FA	0.0003	0.0002	0.0003
SC Eexp	0.1286	0.1286	0.1286
SC T	1823.8331	1823.8331	1823.8331
MC R	27.8618	27.8618	27.8618
MC ER	0.0081	8.05 E-03	0.0081
MC FA	0.0003	0.0002	0.0003
MC Eexp	0.0086	8.5733 E-03	0.0086
F R	3458.6807	3461.0932	3458.6807
F FA	0.0305	0.0233	0.0305
F R <sub>lab</sub>	6.120	6.12	6.120
F FA <sub>lab</sub>	6.200	6.20	6.200
S <sub>y.x</sub>	0.0898	0.1095	0.0898
S <sub>m</sub>	0.0173	0.0211	0.0173
IC <sub>m</sub> LI	0.9790	0.9711	0.9790
IC <sub>m</sub> LS	1.0527	1.0605	1.0527
S <sub>b</sub>	0.1777	0.2123	0.1777
IC <sub>b</sub> LI	-0.5487	-0.6199	-0.5487
IC <sub>b</sub> LS	0.2089	0.2801	0.2089
REALIZÓ	REVISÓ	AUTOREVISÓ	24/03/2005
Juan Carlos Reyes M.	QFB. Urbano Juárez S.	QFB. Antonio Hernández C.	16/ 34

FARMACÓPEA		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS	
		EVALUACIÓN FUNCIONAL	
		VERSIÓN ESTÁNDAR	
Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica. Reproducibilidad.			
	<b>ANALISTA 1</b>	<b>ANALISTA 2</b>	
<b>DIA 1</b>	99.97	99.87	
	99.97	99.53	
	98.86	99.87	
<b>DIA 2</b>	99.91	99.97	
	99.91	99.91	
	99.57	99.61	
<b>Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica      Reproducibilidad</b>			
<b>FÓRMULA</b>	<b>REFERENCIA</b>	<b>CALCULADORA</b>	<b>VMA 1.0</b>
<i>Analista</i>	2	2	2
<i>Día</i>	2	2	2
<i>Repetición</i>	3	3	3
<i>A1 D1</i>	-----	298.8000	298.8000
<i>A1 D2</i>	-----	299.3900	299.3900
<i>A2 D1</i>	-----	299.2700	299.2700
<i>A2 D2</i>	-----	299.4900	299.4900
<i>Y...</i>	-----	1196.9500	1196.9500
$\sum_{jk} Y_{jk}^2$	119390.80	119390.8023	119390.8023
$\sum_{ik} Y_{ik}^2$	119390.83	119390.8299	119390.8299
$\sum_{ijk} Y_{ijk}^2$	119390.78	119390.7752	119390.7752
$\sum_k \sum_{ij} Y_{ij}^2$	119390.87	119390.8684	119390.8684
$\sum_{ijk} \sum Y_{ijk}^2$	119391.92	119391.9183	119391.9183
<i>GL A</i>	1	1	1
<i>GL D</i>	1	1	1
<i>GL A/D</i>	1	1	1
<i>GL Eexp</i>	8	8	8
<i>SC A</i>	0.02	0.0271	0.0271
<i>SC D</i>	0.05	0.0547	0.0547
<i>SC A/D</i>	0.02	0.0114	0.0114
<i>SC Eexp</i>	1.05	1.0499	1.0499
<i>MC A</i>	0.02	0.0271	0.0271
<i>MC D</i>	0.05	0.0547	0.0547
<i>MC A/D</i>	0.02	0.0114	0.0114
<i>MC Eexp</i>	0.13	0.1312	0.1312
<i>FA</i>	1.000	0.2065	0.2063
REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldino Pérez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 17/34

 <b>VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS</b> EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN ESTÁNDAR			
<b>Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica</b>		<b>Reproducibilidad</b>	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$F D$	0.384	0.4168	0.4166
$F A/D$	0.153	0.0869	0.0869
$F A_{tab}$	161.14	7.57	7.57
$F D_{tab}$	5.32	7.57	7.57
$F A/D_{tab}$	5.32	7.57	7.57
Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica. Exactitud y repetibilidad.			
Lectura esperada	Lectura obtenida	% Detectado	
$\mu\text{g}$	$\mu\text{g}$		
8.5	8.539	100.4588	
8.5	8.506	100.0706	
8.5	8.241	96.9529	
8.5	8.539	100.4588	
8.5	8.441	99.3059	
8.5	8.506	100.0706	
10	9.967	99.670	
10	10.00	100.000	
10	10.032	10.320	
10	9.867	98.670	
10	10.032	100.320	
10	10.065	100.650	
11.5	11.393	99.0696	
11.5	11.461	99.6609	
11.5	11.526	100.2261	
11.5	11.526	100.2261	
11.5	11.493	99.9391	
11.5	11.658	101.3739	
<b>Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica</b>		<b>Exactitud y repetibilidad</b>	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$n$	18	18	18
$\bar{F}$	99.9132	99.8580	99.8580
$\bar{Y}$	-----	9.9884	9.9884
$S^2$	-----	0.9008	0.9008
$S$	1.28370	0.9491	0.9491
$S_x$	-----	0.2237	0.2237
$CV$	0.9045	0.9505	0.9505
$CV$ PERMITIDO	3	3	3
REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldino Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 18/ 34

FÓRMULA		REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
IC $\mu$ 95% LI		99.8023	99.3860	-----
IC $\mu$ 95% LS		100.1977	100.3299	-----
$t_{\alpha, 0.05, n-1}$		-----	2.1098	-----
GL		17	17	-----


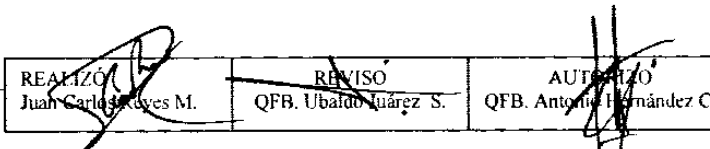
**Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica**      **Exactitud y repetibilidad**


Guía estándar (CNQFB), Linealidad del sistema.

Concentración PPM	Respuesta analítica Absorbancia
80	0.5194
80	0.5172
80	0.5147
100	0.780
100	0.7846
100	0.8063
120	1.5917
120	1.5844
120	1.5837

FÓRMULA		REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$t$		3	3	3
$re$		3	3	3
$n$		9	9	9
$\sum X$		900	900.0000	900.0000
$\sum Y$		8.682	8.6820	8.6820
$\sum X^2$		92400.00	92400.0000	92400.0000
$\sum Y^2$		10.228243	10.2282	10.2282
$\sum XY$		932.37	932.3700	932.3700
$m$		0.026738	0.0267	0.0267
$b$		-1.709083	-1.7091	-1.7091

REALIZADO Juan Carlos Reyes M.	REVISOR QFB. Ubaldo Suárez S.	AUTORIZADO QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 19/34
-----------------------------------	----------------------------------	---	---------------------

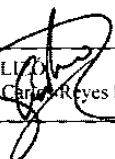
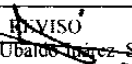
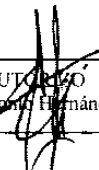
 VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN ESTÁNDAR			
Guía estándar (CNQFB)		Linealidad del Sistema	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$r$	-----	0.9623	0.9622
$r^2$	0.925925	0.9259	0.9259
$\bar{X}$	-----	100.0000	100.0000
$\bar{Y}$	-----	0.9647	0.9647
$t_{0.975, n-2}$	2.365	2.365	2.365
$(\sum Y^2)/n$	-----	8.3752	8.3752
$\sum xy$	-----	64.1700	64.1700
$\sum x^2$	-----	2400.0000	2400.0000
$\sum y^2$	-----	1.8530	1.8530
GL R	-----	1	1
GL ER	-----	7	7
GL FA	-----	1	1
GL Eexp	-----	6	6
GL T	-----	9	9
SC R	-----	1.7157	1.7157
SC ER	-----	0.1373	0.1373
SC FA	-----	0.1368	0.1368
SC Eexp	-----	4.449 E-04	0.0004
SC T	-----	10.2282	10.2282
MC R	-----	1.7157	1.7157
MC ER	-----	0.0196	0.0196
MC FA	-----	0.1368	0.1368
MC Eexp	-----	7.415 E-05	0.0001
FR	-----	87.4720	87.4987
FFA	-----	1844.9090	1845.1356
FR <sub>lib</sub>	-----	8.07	8.07
FFA <sub>lib</sub>	-----	8.81	8.81
$S_{y x}$	0.140031	0.1400	0.1400
$S_n$	0.002858	2.8584 E-03	0.0029
IC <sub>m</sub> LI	0.019979	0.0200	0.0200
IC <sub>m</sub> LS	0.033496	0.0335	0.0335
			
REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 20/ 34

	VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN ESTÁNDAR
---	--

Guía estándar (CNQFB). Exactitud y repetibilidad.

Lectura esperada	Lectura obtenida	% Detectado
50	50.04	100.080
50.1	50.39	100.5788
50	50.11	100.220
49.9	49.89	99.980
50	50.23	100.46
50	49.93	99.860

Guía estándar (CNQFB)		Exactitud y repetibilidad	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$n$	6	6	6
$\sum Y$	601.1788	601.1787	601.1788
$\bar{Y}$	100.1965	100.1964	100.1965
$S^2$	-----	0.0779	0.0780
$S$	0.2792	0.2792	0.2792
$S_y$	-----	0.1140	0.1140
$CV$	0.28	0.2787	0.2787
$t_{0.975, n-1}$	2.571	2.571	2.571
$gl$	5	5	5
$\alpha$	0.05	0.05	0.05
IC 95% $\mu$ LI	99.90	99.9034	99.9034
IC 95% $\mu$ LS	100.49	100.4895	100.4896

REALIZADO  Juan Carlos Reyes M.	REVISADO  QFB. Ubaldo Jiménez S.	AUTORIZADO  QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 21/ 34
--	---	---	----------------------

**FEUM**  
FARMACÓPEA

VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
EVALUACIÓN FUNCIONAL  
VERSIÓN ESTÁNDAR

Guía estándar (CNQFB). Estabilidad analítica de la muestra.

Condición inicial	6 horas	24 horas	36 horas
100.05	99.50	100.26	98.31
99.98	99.31	99.50	98.50
100.10	99.50	99.31	98.31

Guía estándar (CNQFB)		Estabilidad Analítica de la muestra	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$\bar{y}_0$	100.0433	100.0433	100.0433
$\bar{y}_1$	99.4367	99.4367	99.4367
$\bar{y}_2$	99.69	99.6900	99.6900
$\bar{y}_3$	98.3733	98.3733	98.3733
$\sum y_0$	300.13	300.1300	300.1300
$\sum y_1$	298.31	298.3100	298.3100
$\sum y_2$	299.07	299.0700	299.0700
$\sum y_3$	295.12	295.1200	295.1200
$ d_1 $	0.61	0.6066	0.6067
$ d_2 $	0.35	0.3533	0.3533
$ d_3 $	1.67	1.6700	1.6700

REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldo Jerez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 22/34
---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	---------------------

**FEUM**  
FARMACIÓTECA

VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
EVALUACIÓN FUNCIONAL  
VERSIÓN ESTÁNDAR

Guía estándar (CNQFB), Robustez.

Condición Y <sub>0</sub>	Condición Y <sub>1</sub>	Condición Y <sub>2</sub>
0.34%	0.31%	0.37%
100.05	99.50	100.26
99.98	99.31	99.50
100.10	99.50	99.31

Guía estándar (CNQFB)		Robustez	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$\bar{y}_0$	101.4667	101.4667	101.4667
$\bar{y}_1$	101.71	101.7100	101.7100
$\bar{y}_2$	99.0233	99.0233	99.0233
$\sum y_0$	304.40	304.4000	304.4000
$\sum y_1$	305.13	305.1300	305.1300
$\sum y_2$	297.07	297.0700	297.07
$ d_i $	0.2433	0.2433	0.2433
$ d_2 $	2.4433	2.4433	2.4433

REALIZÓ Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Urbano Juárez S.	AUTORIZÓ QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 23/ 34
---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	----------------------



FEUM FARMACÓPEA		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN ESTÁNDAR	
Guía estándar (CNQFB), Límite de cuantificación calculado con la Desviación estándar de los blancos ( $DE_{\text{blancos}}$ ).			
Cantidad adicionada PPM	Respuesta analítica Absorbancia		
0.963	0.315		
0.963	0.314		
1.284	0.417		
1.284	0.418		
1.605	0.522		
1.605	0.521		
1.926	0.629		
1.926	0.629		
Guía estándar (CNQFB)		Límite de cuantificación ( $DE_{\text{blancos}}$ )	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$n$	8	8	8
$\sum X$	11.556	11.5560	11.5560
$\sum Y$	3.765	3.765	3.7650
$\sum X^2$	17.72305	17.7231	17.7231
$\sum Y^2$	1.88164	1.8816	1.8816
$\sum XY$	5.77479	5.7748	5.7748
$m$	0.32632	0.3263	0.3263
$b$	-0.00075	-0.0008	-0.0008
$r^2$	0.99989	0.9999	0.9999
$\bar{X}$	-----	1.4445	1.4445
$t_{0.975, n-2}$	2.447	2.447	2.447
$S_{yx}$	0.00143	0.0014	0.0014
$DE_m$	0.00141	0.0014	0.0014
$IC_m \text{ LI}$	0.32288	0.3229	0.3227
$IC_m \text{ LS}$	0.32977	0.3298	0.3300
$DE_{\text{blancos}}$	0.00148	0.0015	0.0015
$LC$	0.045	0.0454	0.0455
REALIZADO Juan Carlos Reyes M.	REVISÓ QFB. Ubaldo Juárez S.	AUTOEVALUADO QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 24/ 34



VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
EVALUACIÓN FUNCIONAL  
VERSIÓN ESTÁNDAR

Guía estándar (CNQFB), Límite de cuantificación calculado con la Desviación estándar de regresión ( $DE_{regresión}$ ).

Cantidad adicionada PPM	Respuesta analítica Absorbancia
0.963	0.315
0.963	0.314
1.284	0.417
1.284	0.418
1.605	0.522
1.605	0.521
1.926	0.629
1.926	0.629

Guía estándar (CNQFB)		Límite de cuantificación ( $DE_{regresión}$ )	
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$n$	8	8	8
$\sum X$	11.556	11.5560	11.5560
$\sum Y$	3.765	3.765	3.765
$\sum X^2$	17.72305	17.7231	17.7231
$\sum Y^2$	1.88164	1.8816	1.8816
$\sum XY$	5.77479	5.7748	5.7748
$m$	0.32632	0.3263	0.3263
$b$	-0.00075	-0.0008	-0.0008
$r^2$	0.99989	0.9999	0.9999
$\bar{X}$	-----	1.4445	1.4445
$t_{0.975, n-2}$	2.447	2.447	2.447
$S_{y/x}$	0.00143	0.0014	0.0014
$\hat{S}_{y/x}$	-----	1.6489 E-03	0.0017
$DE_m$	0.00141	0.0014	0.0014
$IC_m$ LI	0.32288	0.3229	0.3229
$IC_m$ LS	0.32977	0.3298	0.3298
LC	0.044	0.0431	0.0438

REALIZADO Juan Carlos Reyes M.	REVISADO QFB. Ubaldo J. Pérez S.	AUTORIZADO QFB. Antonio A. Hernández C.	24/03/2005 25/ 34
-----------------------------------	-------------------------------------	--	----------------------

FÓRMULA		REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0
$n$		8	8	8
$\sum X$		11.556	11.5560	11.5560
$\sum Y$		3.765	3.765	3.765
$\sum X^2$		17.72305	17.7231	17.7231
$\sum Y^2$		1.88164	1.8816	1.8816
$\sum XY$		5.77479	5.7748	5.7748
$m$		0.32632	0.3263	0.3263
$b$		-0.00075	-0.0008	-0.0008
$r^2$		0.99989	0.9999	0.9999
$\bar{X}$		1.4445	1.4445	1.4445
$t_{0.975, n-2}$		2.447	2.447	2.447
$S_{y/x}$		0.00143	0.0014	0.0014
$DE_m$		0.00141	0.0014	0.0014
$IC_m \text{ LI}$		0.32288	0.3229	0.3229
$IC_m \text{ LS}$		0.32977	0.3298	0.3298
$DE_h$		0.00210	0.0021	0.0021
$LC$		0.064	0.0642	0.0642

**FEUM**  
FARMACÓPEA


VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
EVALUACIÓN FUNCIONAL  
VERSIÓN ESTÁNDAR

Guía estándar (CNQFB), Límite de cuantificación calculado con Desviación estándar de ordenada al origen ( $DE_{blancos}$ ).

Cantidad adicionada PPM	Respuesta analítica Absorbancia
0.963	0.315*
0.963	0.314
1.284	0.417
1.284	0.418
1.605	0.522
1.605	0.521
1.926	0.629
1.926	0.629

Guía estándar (CNQFB)		Límite de cuantificación ( $DE_h$ )	
FÓRMULA		REFERENCIA	CALCULADORA
$n$		8	8
$\sum X$		11.556	11.5560
$\sum Y$		3.765	3.765
$\sum X^2$		17.72305	17.7231
$\sum Y^2$		1.88164	1.8816
$\sum XY$		5.77479	5.7748
$m$		0.32632	0.3263
$b$		-0.00075	-0.0008
$r^2$		0.99989	0.9999
$\bar{X}$		1.4445	1.4445
$t_{0.975, n-2}$		2.447	2.447
$S_{y/x}$		0.00143	0.0014
$DE_m$		0.00141	0.0014
$IC_m \text{ LI}$		0.32288	0.3229
$IC_m \text{ LS}$		0.32977	0.3298
$DE_h$		0.00210	0.0021
$LC$		0.064	0.0642

REALIZADO Juarros Reyes M.	REVISADO QFB. Ubaldo Juárez, S.	AUTORIZADO QFB. Antonio Hernández C.	24/03/2005 26/34
-------------------------------	------------------------------------	---	---------------------

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS EVALUACIÓN FUNCIONAL VERSIÓN ESTÁNDAR										
Guía estándar (CNQFB), Tolerancia.												
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>CLAR 1</th> <th>CLAR 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">98.69</td> <td style="text-align: center;">97.90</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">98.51</td> <td style="text-align: center;">97.50</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">98.35</td> <td style="text-align: center;">98.11</td> </tr> </tbody> </table>	CLAR 1	CLAR 2	98.69	97.90	98.51	97.50	98.35	98.11		
CLAR 1	CLAR 2											
98.69	97.90											
98.51	97.50											
98.35	98.11											
Guía estándar (CNQFB)		Tolerancia										
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0									
$n$	6	6	6									
$\sum Y$	589.06	589.06	589.06									
$\bar{Y}$	98.1767	98.1767	98.1767									
$S$	0.4344	0.4344	0.4344									
$CV$	0.44	0.4425	0.4425									
Guía estándar (CNQFB), Precisión del sistema.												
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Lectura obtenida</th> </tr> <tr> <th>Absorbancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="text-align: center;">1.0520</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1.0462</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1.0566</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1.0568</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1.0554</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1.0498</td></tr> </tbody> </table>	Lectura obtenida	Absorbancia	1.0520	1.0462	1.0566	1.0568	1.0554	1.0498		
Lectura obtenida												
Absorbancia												
1.0520												
1.0462												
1.0566												
1.0568												
1.0554												
1.0498												
Guía estándar (CNQFB)		Precisión del Sistema										
FÓRMULA	REFERENCIA	CALCULADORA	VMA 1.0									
$n$	6	6	6									
$\sum Y$	6.3168	6.3168	6.3168									
$\bar{Y}$	1.0528	1.0528	1.0528									
$S^2$	-----	1.8079 E-05	0.0000181									
$S$	0.004252	0.00425	0.00425									
$CV$	0.4039	0.4039	0.4039									
REALIZÓ	REVISÓ	AUTORIZÓ	24/03/2005									
Juan Carlos Reyes M.	QFB. Ubaldo Juárez S.	QFB. Antonio Hernández C.	27/34									

## 4. CONTROL DE CAMBIOS



### VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS<sup>®</sup>

PROCEDIMIENTO DE CONTROL DE CAMBIOS

PARA EL PROGRAMA

VMA 1.0 PARA WINDOWS<sup>®</sup>

ELABORÓ:

Juan Carlos Reyes Morales

REVISÓ:

QFB. Ubaldo Juárez Sevilla

AUTORIZÓ:

QFB. Antonio Hernández Cardoso

19 febrero 2005.



VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
CONTROL DE CAMBIOS

## PROCEDIMIENTO DE CONTROL DE CAMBIOS

### OBJETIVO.

Describir las acciones necesarias para asegurar que el programa "VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>" sea revisado y actualizado cuando sea requerido, o reparado cuando sea necesario, para mantenerlo en óptimas condiciones.

### ALCANCE.

Este procedimiento aplicará para el Software "VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>" instalado en cualquier computadora compatible con IBM<sup>®</sup> con Hardware de características similares a las descritas en la CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.

### RESPONSABILIDADES

**PROVEEDOR:** Proporcionar toda la información relativa al Hardware.

Evaluar y de ser necesario realizar los cambios.





Revisar la regulación vigente para aplicar nuevos criterios en el programa en caso de ser necesarios.





**USUARIO:** Contar con el manual de usuario del software.

Solicitar los cambios cuando sean requeridos.





Reportar las fallas cuando éstas aparezcan.



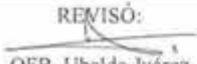

ELABORÓ: Juan Carlos Reyes	REVISÓ: QFB. Ubaldo Juárez	VOLEÓ: QFB. Antonio Hernández C.	19/02/2005 2 / 6
-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	---------------------

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CONTROL DE CAMBIOS	
<p>1. Los cambios solicitados por el usuario, se harán por escrito, justificando técnicamente el cambio requerido y en caso de ser aprobado, se realizará a mutua satisfacción sin costo alguno.</p> <p>2. El proveedor conservará una bitácora de cambios que contiene la descripción del usuario, datos generales, fecha y versión instalada, clave del usuario y situación actual del sistema (cambios requeridos, realizados, comentarios, etc.), y para la revisión el proveedor aplicará un sistema de pruebas que aplicará en cada bloque o módulo del sistema que cambie. Este sistema de pruebas será similar al sistema de pruebas establecido en el <i>Protocolo de Validación del Sistema "VMA 1.0 PARA WINDOWS"</i> y aplicará de acuerdo al ó a los cambios realizados, y tendrá como propósito asegurar la confiabilidad en los cambios realizados.</p> <p>3. Se llevará a cabo una revisión anual de los requerimientos regulatorios a nivel nacional e internacional y de las publicaciones sobre validación, para asegurar que el software se encuentra vigente.</p> <p>4. El usuario deberá contar con los siguientes formatos de solicitud de cambios del software en los que registrará fecha y hora de uso, número y nombre del método analítico alimentado al software, así como observaciones y comentarios. En estos formatos el proveedor y usuario deberán documentar cualquier cambio, reparación y/o mejora realizada al software.</p>			
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez	Vo. de:  QFB. Antonio Fernández C.	19/02/2005  3 / 6

		VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CONTROL DE CAMBIOS	
<b>SOLICITUD DE CAMBIOS POR REQUERIMIENTO</b>			
EQUIPO		SERIE	
EMPRESA			
DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	SECCIÓN	FECHA DE SOLICITUD	FECHA DE RESPUESTA
<b>OBSERVACIONES GENERALES</b>			
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez	Val. E.:  QFB. Antonio Hernández C.	19/02/2005  4 / 6



				VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CONTROL DE CAMBIOS			
<b>SOLICITUD DE CAMBIOS POR FALLAS</b>							
EQUIPO			SERIE				
EMPRESA							
DESCRIPCIÓN DE LA FALLA		SECCIÓN		FECHA DE SOLICITUD	FECHA DE RESPUESTA		
<b>OBSERVACIONES GENERALES</b>							
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes		REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez		Votó:  QFB. Antonio Fernández C.			
				19/02/2005 5 / 6			

 <p><b>FEUM</b> FARMACOPER S.A. DE FUENTES EN SU MARICÓNI</p>	VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS CONTROL DE CAMBIOS		
<b>REGISTRO DE CAMBIOS</b>			
EQUIPO	SERIE		
EMPRESA			
DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	FUNCIÓN O FORMATO	FECHA DE SOLICITUD	FECHA DE RESPUESTA
<b>OBSERVACIONES GENERALES</b>			
ELABORÓ:  Juan Carlos Reyes	REVISÓ:  QFB. Ubaldo Juárez	V. Ba.:  QFB. Antonio Hernández C.	19/02/2005  6 / 6

## 5. SEGURIDAD



### VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS®

#### RECURSOS Y RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD PARA EL PROGRAMA

#### VMA 1.0 PARA WINDOWS®

ELABORÓ:

Juan Carlos Reyes Morales

REVISÓ:

QFB. Ubaldo Juárez Sevilla

AUTORIZÓ:

QFB. Antonio Hernández Cardoso

26 enero 2005



---

**SEGURIDAD**

---

- 1) Se guardaron las hojas de cálculo en modo de "sólo lectura".
  - 2) Las hojas de cálculo se encuentran protegidas contra escritura por medio de contraseñas y no se pueden guardar los datos que se registran.
  - 3) No se pueden registrar datos en las celdas de selección.
  - 4) No se pueden registrar letras en las celdas de datos numéricos.
  - 5) Se estableció un embrollo (hash) para autenticar una impresión de una hoja electrónica de tal manera que aparezcan los números de página, la fecha y hora en que se genera el cálculo, generado de los datos ingresados como parte del pie de página.
  - 6) Se recomienda que:
    - a) La organización limite el acceso a los individuos requiriendo que el individuo se registre en la red y se le asigne a un grupo autorizado de usuarios. Esto también ofrece controles técnicos relacionados a la identificación del usuario (ID) y su clave (password), incluyendo la unicidad de la ID del usuario, configuración de la clave, caducidad periódica de la clave del usuario, prevención del uso de sus claves históricas, y demás.
    - b) Una clave definida del usuario también puede limitar el acceso para proteger la configuración de una hoja electrónica, incluyendo contenido de las celdas, macros y VBA's de modificaciones.
    - c) La clave debe ser mantenida por un grupo de no usuarios dentro de la organización y la modificación a la clave puede ser realizada sólo bajo controles estrictos del procedimiento.
    - d) La hoja electrónica se coloque en un servidor de red y se registre utilizando la política de auditoría de la red para acceder al archivo, así puede implementarse un seguimiento de auditoría simple y efectivo contra el acceso del usuario a la hoja electrónica.
    - e) Se implemente un seguimiento de auditoría a nivel de ingreso de datos a través de las interfases gráficas del usuario, permitiendo así que queden registrados los ingresos o modificaciones contra el nombre del usuario por ausencia, lo cual puede ser recuperado del perfil del usuario activo de la red. Debe tenerse cuidado para asegurar que el seguimiento de la auditoría sea capturado y almacenado de tal manera que evite la modificación por los usuarios y que la ejecución de los códigos de programación estén automatizados y no puedan saltarse.
    - f) Los códigos de programación sean resguardados contra modificaciones mediante el uso de una opción de protección de la clave de ingreso para módulos y macros, y la disponibilidad de las claves de ingreso debe pertenecer a los desarrolladores y no a los usuarios finales..
-

VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS<sup>®</sup>

## SEGURIDAD

- 7) La hoja electrónica puede colocarse en un sistema de manejo electrónico de documentos (EDMS) donde el EDMS mantiene la integridad de la hoja electrónica y de los datos almacenados.
- 8) La especificación de los requerimientos del usuario debe indicar cómo se resguardan los cálculos, funciones, reportes, gráficas o códigos de programación (macros o VBA) contra modificaciones.
- 9) Para cumplir los requerimientos del 21 CFR Parte 11 y regulaciones emitidas. Los cuatro niveles incluyen instalación, cuarto, usuario y función.
  - a) En el *nivel de instalación*, el acceso al sitio de la compañía debe estar restringido a los empleados, y los visitantes deben ser escoltados o estar limitados a las áreas de acceso general.
  - b) En el *nivel de cuarto*, el acceso a la colocación física de los servidores de los datos donde reside la hoja electrónica maestra está limitado a empleados específicos y a un cuarto o área particular. En los niveles de instalación y de cuarto, las medidas de seguridad son típicamente implementadas a través de combinaciones de cerrojo y llave, guardias de seguridad y escritorios de revisión, tarjetas de ID y tarjetas de acceso electrónico.
  - c) En el *nivel de usuario*, la seguridad se orienta al grupo de usuarios específicos que pueden tener acceso a la hoja electrónica para su uso o modificación. Este nivel de seguridad involucra el uso de una lista de control de acceso y la seguridad de la red a ser administrada.
  - d) El *nivel de función* involucra resguardos específicos para las funciones dentro de la aplicación, incluyendo el acceso a los diversos niveles de los menús de la aplicación con base en los papeles de los usuarios. El nivel de función también puede estar disponible a través de la implementación de formas del usuario, interfases y VBA.

---

## 6. DICTAMEN DEL REPORTE DE VALIDACIÓN



### ÍNDICE

<b>I. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.</b>	<b>1</b>
<b>II. PLAN DE PRUEBAS:</b>	<b>1</b>
<b>1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.</b>	<b>1</b>
A. HARDWARE	1
B. SOFTWARE	2
<b>2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN</b>	<b>2</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>2</b>
A. HARDWARE.	2
B. SOFTWARE	3
<b>3. EVALUACIÓN FUNCIONAL</b>	<b>4</b>
<b>4. CONTROL DE CAMBIOS.</b>	<b>6</b>
<b>III. SEGURIDAD.</b>	<b>7</b>
<b>IV. CONCLUSIÓN.</b>	<b>7</b>



## I. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.

Se dio una descripción clara y que indica como funciona el programa "VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>" en la *Definición Del Sistema*.

## II. PLAN DE PRUEBAS:

### I. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.

#### A. Hardware

##### Resultados y análisis.

Se proporcionó la siguiente información.

##### Especificaciones.

- 1) Un diagrama esquemático de la distribución del sistema.
- 2) Un listado de los componentes del sistema.
- 3) El hardware se encuentra instalado e identificado de acuerdo a los requerimientos del fabricante y se cuenta con la siguiente información:
  - a) Computadora, modelo, número de serie.
  - b) Capacidad de disco duro.
  - c) Monitor, modelo y número de serie.
  - d) Impresora, modelo y número de serie.
  - e) Teclado, marca y número de serie.
  - f) Tipo de mouse.
  - g) Regulador o no-break, modelo, marca, número de serie y tiempo de respaldo.
  - h) Conexión de circuito eléctrico a tierra
  - i) La instalación está de acuerdo al diagrama.

#### 4) Verificación de la Instalación.

El equipo (hardware) cumple con especificaciones de instalación de acuerdo al proveedor.

- a) Tipo de conexiones (sistemas periféricos).
- b) Localización y ubicación.
- c) Servicios que requiere.
  - i) Energía eléctrica.



VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS  
REPORTE DE VALIDACIÓN

Se realizó una verificación del hardware y software que demostró que el sistema se encuentra instalado de acuerdo a los requerimientos de diseño del proveedor y a los requerimientos internos. Los documentos que avalan la verificación se encuentran en la *Calificación De La Instalación*.

### B. Software

#### Resultados y análisis.

#### Especificaciones:

- 1) El software cumple con las especificaciones del Proveedor y son las siguientes:
  - a) Fabricante y/o vendedor.
  - b) Manuales de manufactura del proveedor.
  - c) Formatos de control de cambios.
  - d) Identificación y descripción técnica del Software y sus funciones.
  - e) Fecha en que se cargó el sistema.
  - f) Ubicación del programa.
  - g) Realizar diagramas de flujo modulares.
- 2) La especificación funcional es concreta, verificable, consistente, modificable y rastreable.
- 3) Se cuenta con diagramas de flujo del programa de las entradas y salidas del programa.
- 4) Prueba de pérdida de energía.

La computadora funciona con energía de reserva del No Break durante 20 minutos.  
Al terminarse la energía y reiniciar la computadora el programa funciona normalmente.  
El no-Break cuenta con una alarma intermitente que suena cada 10 segundos.
- 5) La PC y sus componentes siguen funcionando después de la pérdida de energía y respaldo de energía.

Los documentos que avalan la verificación se encuentran en la *Calificación De La Instalación* para el Software.

## 2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

### Resultados

#### A. Hardware.

- 1) Prueba de entradas y salidas de la PC y sus componentes.

Todas las conexiones de entrada y salida de la PC y sus componentes son adecuadas.





## VALIDACIÓN DEL PROGRAMA VMA 1.0 PARA WINDOWS

## REPORTE DE VALIDACIÓN

Los documentos para demostrar la evaluación de las conexiones de la PC y sus componentes están identificadas en la documentación de Acceso Al Programa y son adecuadas.

**B. Software**

Las unidades individuales del sistema de cómputo funcionan como se espera.

- 1) Pruebas de acceso al programa.  
El acceso al programa permite consultar toda la información localizada y hojas de cálculo en los diferentes módulos, ya sea por medio del ratón o del teclado.
- 2) Pruebas funcionales.  
Las salidas y respuestas esperadas a una ejecución conocida de la computadora funcionan de acuerdo al o indicado en el documento *Calificación de la Operación*.
  - a) Caso Natural. El funcionamiento del programa en condiciones normales y de acuerdo al Manual de usuario.
  - b) Caso Anormal. Verificar el funcionamiento bajo condiciones de error.
    - i). Suspender el suministro de energía en todo el sistema para comprobar que no sufre daños después de reiniciar la computadora.
    - ii) Registrar letras en celdas de registro de datos numéricos.
    - iii). Registrar algún carácter o palabra en celdas de selección.
    - iv) Registrar algún carácter o palabra en celdas que no sean de registro de datos.
- 3) Pruebas Estructurales.
  - a) Nivel Primario: El código fuente funciona como lo establece la *Lista De Fórmulas Y Funciones*.
  - b) Análisis de la Vía: Todos los módulos tienen solo puntos de entrada y salida únicos.
    - i) Todas las vías terminan lógicamente.
    - ii) Todos los módulos del sistema están accesibles.
    - iii) Todas las Vías de decisión están completas.
  - c) Análisis de lmites: No se puede manipular el rango total de valores estipulados en la especificación funcional.
- 4) Prueba de Operación de la Interfase.  
No existe el intercambio de información entre los módulos, solo se puede  
La información se puede consultar pero no modificar.  
Cada módulo contiene la información que se indica en la *Definición Del Sistema*.
- 5) Pruebas de funcionamiento del software.  
Cada una de las funciones de los cuatro módulos se cumple de acuerdo a la *Definición Del Sistema*.

**Análisis de Resultados.**

- 1) La demostración documentada del acceso y consulta de información y hojas de cálculo en el programa se encuentran en la *Verificación De Cálculos* y en las hojas impresas para comparación de cálculos.
- 2) Se elaboró una hoja de cotejo y del diagrama de flujo de las entradas, salidas y funciones básicas del programa en *Acceso Al Programa*.
  - a) Caso Natural. El funcionamiento del programa en condiciones normales es el correcto de acuerdo al *Manual De Operación*.
  - b) Caso Anormal. El funcionamiento bajo condiciones de error no afecta al programa.
    - i). El programa no sufre daños tras la pérdida de energía y después de reiniciar la computadora.
    - ii) No se pueden registrar letras en celdas de registro de datos numéricos y aparece un mensaje de error.
    - iii). No se puede registrar algún carácter o palabra en celdas de selección.
    - iv) No se pueden registrar palabras o caracteres en celdas que no sean de registro de datos, y no se guardan en la hoja de cálculo.
- 3) Las fórmulas funcionan de acuerdo a lo establecido en la *Lista De Fórmulas Y Funciones* y de manera eficiente concisa y confiable.
  - a) Nivel Primario: Las fórmulas funcionan tal y como lo establece la *Lista De Fórmulas Y Funciones*.
  - b) Análisis de la Vía: Todos los módulos tienen solo un punto de entrada y salida único.
    - i) Todas las vías terminan lógicamente.
    - ii) Todos los módulos del sistema están accesibles.
    - iii) Todas las Vías de decisión están completas.
  - c) Análisis de límites: El sistema puede utilizar un rango amplio de valores estipulados en la especificación funcional.
- 4) El intercambio de información entre los módulos no es posible.
- 5) Pruebas de funcionamiento del software. Cada una de las funciones de los cuatro módulos se cumplen de acuerdo a la *Definición Del Sistema*

**3. EVALUACIÓN FUNCIONAL**

Se realizaron los cálculos estadísticos (manualmente con calculadora), para seis métodos analíticos validados o publicaciones de métodos de validación, y se compararon con los resultados obtenidos con el programa "VMA 1.0 PARA Windows<sup>CM</sup>".

Los métodos y pruebas que se realizaron son las siguientes:

**A. Versión Estándar.**

- 1) Método: Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica.
  - a) Linealidad del método.
  - b) Reproducibilidad.
  - c) Exactitud y repetibilidad.
- 2) Método: Griseofulvina, materia prima.
  - a) Linealidad del sistema.
  - b) Exactitud y repetibilidad.
  - c) Estabilidad de la muestra analítica.
  - d) Linealidad del método.
  - e) Precisión del sistema.
- 3) Método: Guía de validación del CNQFB.
  - a) Linealidad del sistema.
  - b) Precisión del sistema.
  - c) Exactitud y repetibilidad.
  - d) Reproducibilidad.
  - e) Estabilidad analítica de la muestra.
  - f) Robustez
  - g) Límite de cuantificación.
  - e) Tolerancia.

**B. Versión Nacional.**

- 4) Método: Guía Nacional (CIPAM).
  - a) Linealidad del Sistema, Metronidazol.
  - b) Linealidad del Método.
  - c) Estabilidad de la Muestra Analítica, Ribavirina, Tabletas.
  - d) Reproducibilidad.
- 5) Método: Pindolol, Tabletas.
  - a) Especificidad en control de alidad.
  - b) Especificidad para Métodos Indicativos de Estabilidad.
  - c)
- 6) Método: Diyodohidroxiquinoleína, tabletas.
  - a) Reproducibilidad.

**C. Cálculos realizados con 4 y 7 decimales.**

- 1) Método: Dexametasona-21-sodio-fosfato, solución oftálmica.
  - a) Linealidad del sistema.
- 2) Método: Guía de validación del CNQFB.
  - a) Linealidad del Método.
  - b) Límite de detección.
- 3) Método: Griseofulvina, materia prima.
  - a) Reproducibilidad.



#### Resultados y análisis.

- 1) Los cálculos estadísticos manuales sí corresponden a los realizados en los métodos y a los ejecutados en el programa.
- 2) Las diferencias existentes entre resultados realizados con calculadora, programa y los cálculos de la fuente original, se deben únicamente al redondeo final de cada cálculo.
- 3) Las diferencias entre los resultados se deben a que los cálculos fueron realizados con diferente calculadora de diferente capacidad de decimales.
- 4) En las fuentes de referencia los cálculos están realizados con entre uno y cinco decimales, con la calculadora que se realizaron los cálculos se utilizaron con cuatro decimales y con la capacidad de hasta siete decimales además de tener la capacidad de mostrar exponentes positivos y negativos con dos cifras.
- 5) En los cálculos hechos con la computadora se ofrece una posibilidad de realizarlos con hasta 127 posiciones decimales, además de que estos cálculos se realizan con esta cantidad de decimales aunque no se muestren en pantalla.
- 6) Los cálculos realizados con 7 decimales no varían en más de dos cifras finales y concuerdan el redondeo final.
- 7) Se encuentran cálculos en las fuentes en los que la diferencia con los demás se debe a cálculos que no tienen un resultado lógico, debido tal vez a errores al momento de copiar la cantidad.
- 8) El código funciona de acuerdo a lo establecido en la especificación funcional trabajando de manera eficiente concisa y confiable.

#### 4. CONTROL DE CAMBIOS.

##### Resultados y análisis.

Se generó un procedimiento de Control de cambios, con el cual se llevará un registro de las modificaciones que se lleven a cabo en el programa.

Se realizó un formato de registro de Cambios Por Requerimiento con el que el usuario puede solicitar cambios en el programa debido a cálculos nuevos, mayor cantidad de información puntos en desacuerdo, etcétera; así como modificaciones debido a cambios en el entorno regulatorio. También se presenta un formato para solicitar cambios en caso de fallas en el sistema, hoja de cálculo y/o error en alguna pantalla informativa.



### III. SEGURIDAD.

#### Resultados y análisis.

Se evaluaron las alarmas implementadas, mensajes de error y las medidas para proteger al sistema de cómputo contra las siguientes acciones: daños, alteraciones ó pérdida de datos, software o hardware.

Se utilizaron las siguientes medidas de seguridad en el programa.

- 1) Se guardaron las hojas de cálculo en modo de "sólo lectura".
- 2) Las hojas de cálculo se encuentran protegidas contra escritura por medio de contraseñas y no se pueden guardar los datos que se registran.
- 3) No se pueden registrar datos en las celdas de selección.
- 4) No se pueden registrar letras en las celdas de datos numéricos.
- 5) Se integró el pié de página de tal manera que la hoja impresa aparezcan los números de página, la fecha y hora de impresión de la hoja de cálculo.
- 6) Se establecieron recomendaciones para la protección del programa y de los datos impresos generados con éste, tanto en forma física como electrónica.

### IV. CONCLUSIÓN.

El sistema "VMA 1.0 PARA WINDOWS<sup>®</sup>" cumple con todos los parámetros de prueba establecidos en el *Protocolo De Validación Del Sistema* "VMA 1.0 PARA WINDOWS<sup>®</sup>" y funciona de acuerdo a sus características y especificaciones de diseño.

Todas las entradas posibles del programa han sido retadas.

El programa cuenta con la información suficiente y necesaria para ser utilizada como guía durante un proyecto de validación.

El programa produce cálculos exactos y precisos en todos los rubros de validación de métodos analíticos, tanto en la versión nacional como en la versión estándar.

---

## VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la *Definición del Sistema* se describe de una forma clara y concisa como está estructurado y como funciona el programa “VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>”. En primer lugar se da una breve descripción de las características generales del programa en cuanto a las posibilidades de uso que se tienen, así como las ventajas de utilizarlo. Se encuentra también una lista en la que se encuentran las características con las que debe contar una computadora para que pueda ser instalado el software, tanto de sistema operativo y otros programas, como de componentes físicos y requerimientos de instalación.

También se encuentra una explicación de todos los módulos con las indicaciones de acceso y uso de las ventanas y hojas de cálculo, dentro de cada módulo se menciona cada una de las pantallas y se encuentra una imagen representativa. Por último en la *Definición del Sistema* se encuentran todas las instrucciones particulares y generales del manejo, consulta de información y de operación del sistema VMA.

En el *Protocolo de Validación del Sistema VMA 1.0 para Windows<sup>®</sup>*, generado para dicho programa, se da una descripción detallada del procedimiento de validación que se utilizó. A partir de la definición del sistema se diseñaron el plan de pruebas para la calificación de la instalación, la calificación de la operación y la especificación funcional.

En el protocolo de validación se solicitan los siguientes elementos para llevar a cabo el procedimiento de validación:

- a) Los documentos que demuestran que el sistema se encuentra instalado en las condiciones que recomienda el fabricante del sistema de cómputo para un óptimo desempeño.
- b) Los documentos que avalan que el sistema de cómputo funciona como se espera y para lo que fue diseñado.
- c) Definición de límites operacionales dentro de lo que espera el sistema para operar de acuerdo a como fueron diseñadas las pruebas de validación.
- d) Criterios de aceptación para cada función.
- e) Los formatos para control de cambios que se diseñaron a partir de las posibilidades que existen para que el programa requiera de ser modificado, ya sea como cambios críticos o simples, reparaciones y en caso de mejoras e innovaciones.

- 
- f) Las medidas de seguridad en el programa para evitar el mal funcionamiento, debido a los errores cometidos por el usuario, fallas en el sistema y los mensajes de alerta que aparecen en pantalla. Las medidas para asegurar que el programa se mantenga libre de modificaciones y accesos no autorizados, así como un plan para evitar daños y/o alteraciones.

La *Calificación de la Instalación* muestra en tablas de registro los componentes físicos y los componentes lógicos con los que cuenta y que requiere el sistema de cómputo, la forma en que se encuentra instalado, los requerimientos de espacio, energía y ubicación, así como los documentos que avalan la existencia de los componentes y la correcta instalación.

En la primera parte de *la Calificación de la Operación* se hace una revisión de las conexiones que se encuentran al momento en que se encuentra encendida la computadora y se verifica que las formas de acceso y las salidas del programa son las correctas. También se demuestra que después de fallas en el sistema eléctrico el programa funciona de manera correcta.

En la segunda parte de *la Calificación de la Operación* se establece que el programa cuenta con toda la información que se menciona en la definición del sistema, que cuenta con todos los módulos, que cada módulo cuenta con su propia ventana y que todas las funciones, ventanas, vínculos y hojas de cálculo funcionan de manera correcta.

En la *Especificación Funcional* se demuestra que se encuentran todas las fórmulas y funciones, para todos los cálculos de ambas versiones, que se mencionan en la definición del sistema, y que el programa funciona como se espera. Se cumple también con los criterios de aceptación que se encuentran en el protocolo de validación, y se demuestra que los resultados obtenidos con los cálculos realizados en el programa son repetibles, reproducibles y confiables.

En el *Reporte de Validación* se encuentran los resultados y de todas las pruebas y los requisitos que se ordenan en el protocolo de validación para declarar que el programa cumple con las condiciones para considerarse Validado. Se hace referencia a cada uno de los requisitos que se piden en el protocolo, se da y se analiza el resultado de cada prueba.

En el *Reporte de Validación* se encuentran los elementos, que se solicitaron en el protocolo de Validación para llevar a término el proceso.

## **IX. CONCLUSIONES**

Se demostró que el programa para cálculos estadísticos y reporte de validación de métodos analíticos “VMA 1.0 para Windows” produce eficaz y consistentemente resultados confiables durante el procedimiento de validación y su respectivo reporte, mediante la comparación del resultado de los cálculos con los obtenidos en reportes y publicaciones de Validaciones anteriores, los realizados en el programa y los hechos con una calculadora.

Los cálculos obtenidos por el software son correctos, así como las conclusiones que genera el programa junto con los cálculos realizados.

Todo el equipo de cómputo involucrado (monitor, unidades de disco, ratón, teclado, regulador de voltaje, e impresora se encuentran funcionando de manera adecuada. Este hardware fue evaluado de acuerdo a las especificaciones del proveedor y cumple con todos los requisitos de energía, seguridad y ergonomía.

Se cuenta con toda la documentación necesaria para afirmar que se llevaron a cabo todas las acciones necesarias y que se cumplió con todos los requisitos para demostrar que el programa “VMA 1.0” para cálculos estadísticos y reporte de validación de métodos analíticos cumple con todos los requisitos que se requieren para considerarlo validado.



---

---

## X. GLOSARIO

1. *Analito*. Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.
  2. *Automatizado*. Proceso que se lleva a cabo, de manera automática o semiautomática, por medio de un instrumento dirigido por una computadora.
  3. *Calibración*. Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.
  4. *Ciclo de vida*. Serie de actividades que identifican los requerimientos del usuario, es dividido en fases, según las necesidades del programador pero por lo general presenta las siguientes fases: diseño, integración, calificación, validación, control, y mantenimiento.
  5. *CLAR*. Cromatografía de líquidos de alta resolución.
  6. *Código fuente*. Lenguaje común (como el español), usado para describir subrutinas o rutinas en lenguaje de programación. En otras palabras es la traslación del español a un lenguaje de programación.
  7. *Documentación*. Conjunto de información que sustenta una actividad realizada. Manuales, procedimientos escritos, normas, registros o reportes que provean información concerniente al uso, mantenimiento o validación de procesos que involucran al Hardware o Software.
  8. *Especificación de requisitos*. Se basa en la definición del sistema y abarca: aspectos funcionales, de rendimiento y características del software.
  9. *Especificaciones*. Descripción del material, sustancia o producto, que incluye la definición de sus propiedades y características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad.
  10. *Especificidad*. Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.
  11. *Exactitud*. Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.
  12. *Estabilidad analítica de la muestra*. Propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.
  13. *Factores Ambientales*. Factores que influyen al sistema de cómputo, tales como: temperatura, humedad, interferencias eléctricas, flujo electromagnético, falta de poder y otros.
  14. *Hardware*. Aparato físico de un sistema de cómputo. Este término también es usado para describir varias piezas del sistema de cómputo, incluyendo la unidad de procesamiento central y la impresora.
  15. *Intervalo*. Concentraciones incluidas entre la concentración superior e inferior del analito (incluyendo éstas), para las cuales se ha demostrado que el método analítico es preciso, exacto y lineal.
  16. *Límite de cuantificación*. Concentración mínima del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas.
- 
-

- 
17. *Límite de detección*. Concentración mínima del analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.
  18. *Linealidad*. Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida. Son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.
  19. *Macro*: Consiste en una secuencia de comandos y funciones almacenadas que se ejecutan de manera automática para facilitar acciones repetitivas.
  20. *Metodología de prueba*. Procedimiento o grupo de procedimientos, para determinar si un producto o materia prima cumple con las especificaciones establecidas.
  21. *Método analítico*. Descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra.
  22. *Método analítico indicativo de estabilidad*. Método cuantitativo capaz de detectar variaciones en las propiedades del material evaluado debidas a las condiciones de almacenaje.
  23. *Módulo*. Un módulo es una subrutina y consiste en unidades claramente definidas y manejables.
  24. *Parámetros de desempeño*. Parámetro específico a estudiar en un protocolo de validación.
  25. *Placebo analítico*. Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.
  26. *Placebo adicionado*. Muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito.
  27. *Plan de validación*. Una colección de actividades o relación específica de etapas en una validación de sistemas de cómputo.
  28. *PNO. (Procedimiento normalizado de operación)* Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.
  29. *PC*. Computadora personal (personal computer).
  30. *Precisión*. Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.
  31. *Precisión intermedia*. Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días.
  32. *Proporcionalidad*. Relación establecida por una ecuación matemática entre los resultados obtenidos por dos métodos analíticos.
  33. *Protocolo de validación*. Descripción de pruebas específicas para demostrar que un proceso da resultados que cumplen con los criterios preestablecidos de manera consistente.
  34. *Recobro*. Cantidad del analito determinada en el placebo adicionado o muestra adicionada, empleando el método analítico.
  35. *Repetibilidad*. Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método.
  36. *Reproducibilidad*. Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios.
-

- 
37. *Revalidación*. Comprobación de que el método analítico mantiene su desempeño cuando existen cambios en la composición del producto, en el método analítico, o cambios críticos en los procesos de fabricación.
  38. *Robustez*. Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método.
  39. *Software*. "Producto de Programación", en el cual se incluye código fuente y todos los manuales asociados, así como la documentación propia del producto.
  40. *Software de Aplicación*. Es un programa adaptado o realizado para la especificación de requerimientos del usuario con el objetivo de manipular, archivos de datos o controlar algún proceso en especial.
  41. *Tolerancia*. Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como pueden ser: equipos, columnas. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia, se refiere a factores externos al método.
  42. *Validación de métodos analíticos*. Proceso por el cual se demuestra, por medio de estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.

## **XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Chapman K G, Harris J R. Computer system validation - Staying current introduction. Pharm Tech 1989; 13: 60-66.
2. Chapman K G. A history of validation in the United States - Part II, Validation of computer - related systems. Pharm Tech 1991; 15: 54-68.
3. Teagarden C J. A stepwise approach to software validation. Pharm Tech 1989; 13: 98-112.
4. PAM'S. Validation concepts for computer systems used in the manufacture of drug products. Pharm Tech 1986; 5: 24-34.
5. Masters G and Figarole P. Validation principles for computer systems\_FDA's perspective. Pharm Tech 1986; 11: 44-47
6. Huber L. Validation of Computerized Analytical Systems. Buffalo: Interpharm Press Inc, 1995: 1 - 138.
7. Agalloco J. Validation of existing computer systems. Pharm Tech 1987; 1: 38-42.
8. Chapman K G. Source code availability and vendor\_ user relationship all. Pharm Tech 1987; 12: 24-35.
9. Clark S. Computer systems validation: an investigator view. Pharm Tech 1988; 1: 60-66.
10. Phan T T. Consideraciones técnicas para la validación de hojas electrónicas que cumplan con el 21 CFR Parte 11. Pharm Tech en español 2003; 1: 24-30.
11. US FDA. General principles of validation, Rockville, MD Center for Drug Evaluation and Research (CDER), May 1987.
12. Kuzel N R. Fundamentals of computer system validation and documentation in the pharmaceutical industry. Pharm Tech 1985; 8: 60-76.

- 
13. CSVC. Validation concepts for computer systems used in the manufacture of drug products. *Pharm Tech* 1986; 5: 24-34.
  14. Salazar J. Computer systems validation in the pharmaceuticals industry. *Pharm Man Rev* 1993; 2: 21-23.
  15. Spiegel M. Estadística 2ª. Mc Graw Hill, 1991: 227-519.
  16. Montgomery. Control estadístico de calidad. México DF: Iberoamérica, 1985: 24-98.
  17. Martínez M L, Gómez A y Juárez J. Tópicos selectos de Tecnología farmacéutica. México DF: AFM, 2003.
  18. King J. Vendor's contribution to computer system software validation\_change control. *Pharm Engin* 1992; 5: 24-30.
  19. Blum AR. A practical guide to software validation. *Pharm Tech* 1989; 11: 33-40.
  20. Trottman D. Applying BPM to computerization in a solid oral dosage form factory. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 10: 1693-1713.
  21. Alford JS. Cline T L. Computer system validation\_staying current: Installation qualification. *Pharm Tech* 1990; 09: 88-104.
  22. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de practicas adecuadas de manufactura farmacéutica CIPAM. 3a. México 1989.
  23. VIII Taller Internacional de Validación. 14-18 Agosto 1995 "Validación de Sistemas Computarizados en la Industria Farmacéutica".
  24. Deitz DL and Herald CJ. Reconciling a Software Development Methodology whit the PMA Validation Life Cycle. *Pharm Tech.* 1992; 6: 76-84.
  25. Motise PJ. Validation of computerized systems in the control of drug processes: an FDA perspective. *Pharm. Tech.* 1984; 1: 40-46.
  26. Diggins K. Development standards for software used in drug production. *Pharm Tech* 1987; 09: 56-62.
-

- 
27. Kosmala, R. The Relationship between Functional Requirements and Software Design. Pharm Tech 1990; 11: 66\_68.
  28. Guy W. Computer Systems Validation: A Historical Perspective. Pharm. Engin. 1995; 4: 8-12.
  29. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. Comisión Permanente de la F.E.U.M. S.S.A., México, D.F. 2000.
  30. U.S.P. 24 – N.F. 19. Validation compendial methods. Rockville MD 20852 U.S.A. 2001 Vol .2: 5059-5062.
  31. FDA, Guidance for Industry, 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures-Validation, Rockville, Maryland, August 2001.
  32. FDA, Guidance for Industry, 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures. Maintenance of Electronic Records.
  33. FDA, Guidance for Industry, General Principles of Software Validation, 11 January2002.
  34. Master G and Figarole P. Validation principles for computer systems FDA's perspective. Pharm Tech 1986; 10: 44-46.
  35. Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation; Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation; Draft; August 2000.
  36. International Conference on Harmonization; Guideline on the Validation of Analytical Procedures: Methodology; Availability; May 1997.
  37. Grant E L. Statistical Quality Control. Segunda edición. McGraw-Hill Book Company Inc. New York, 1952, p.3.
  38. Martínez BX y Martínez DJ. Guía Avanzada Excel 2000. Madrid, España: Prentice Hall, 1999.
  39. Pérez C. Estadística Aplicada a través de Excel. Madrid, España: Prentice Hall, 2002.
  40. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A. C. Guía de Validación de Métodos Analíticos, México, D.F. CNQFB. 2001.
-

41. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Guía de validación métodos analíticos, México, D.F. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la DGCIS. SSA. 1989.
42. Juárez LC. Implementación y Validación de un método analítico por CLAR para cuantificar griseofulvina como materia prima. México, D.F. U.N.A.M., Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza 1995: 44-60.
43. Maldonado MA y Vázquez MA. Estudio comparativo de dos métodos analíticos para determinación de pindolol en tabletas. México, D.F. U.N.A.M., Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza 1999; 27-65.
44. Santamaría E. Implementación y validación de un método analítico por espectrofotometría UV en medio alcohólico ácido para la determinación de diyodohidroxiquinoleína en tabletas. México, D.F. U.N.A.M. Escuela Nacional de Estudios Profesionales. Zaragoza. 1990; 36-49.
45. Domínguez L y Sánchez JM. Desarrollo y validación de un método espectrofotométrico para cuantificar Dexametasona-21-sodio-fosfato en una solución nasal y en una solución oftálmica. México, D.F. U.N.A.M. Escuela Nacional de Estudios Profesionales. Zaragoza. 1990; 38-63.