



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**CALIFICACIÓN DE UN CROMATÓGRAFO DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN
EMPLEANDO EL MODELO 4Q.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO**

PRESENTA:

HERNANDEZ ANGELES GERARDO

DIRECTOR:

M. en F. Ma. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ





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.

TABLA DE CONTENIDO

1.0	Introducción	2
2.0	Marco Teórico	3
2.1	Antecedentes	3
2.1.1	Calibración	4
2.1.2	Calificación de Equipos e Instrumentos	5
3.0	Modelo 4Q para la calificación de Equipos e Instrumentos	6
3.1	Calificación de diseño	6
3.2	Calificación de instalación	6
3.3	Calificación de operación	7
3.4	Calificación de desempeño	7
4.0	Ciclo de vida del proceso de calificación	9
5.0	Componentes de calidad de los datos analíticos	11
5.1	Calificación de equipos e instrumentos	12
5.2	Validación de métodos analíticos	13
5.3	Pruebas de adecuabilidad del sistema	13
5.4	Verificación de control de calidad	13
6.0	Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)	14
6.1	Fundamento de la cromatografía de fase reversa	15
6.1.1	Fase estacionaria	15
6.1.2	Fase móvil	16
6.2	Cromatógrafo de líquidos de alta resolución	17
6.2.1	Descripción de los módulos del cromatógrafo de líquidos de alta resolución	17
7.0	Calificación de acuerdo a NOM-059-SSA1-2013	18
8.0	Planteamiento del problema	19
9.0	Objetivos	20
	Objetivo general	20
	Objetivos particulares	20
10.0	Metodología	21
10.1	Materiales	21
10.1.1	Equipo	21
10.1.2	Material de vidrio	21
10.1.3	Reactivos	21
10.2	Metodología de trabajo	22
10.3	Diseño y elaboración de los documentos requeridos	23
10.3.1	Protocolo de calificación de diseño	23
10.3.2	Protocolo de Calificación de Instalación	25
10.3.3	Protocolo de Calificación de Operación/Desempeño	29
11.0	Resultados	34
11.1	Calificación de Diseño	34
11.2	Calificación de Instalación	53
11.3	Calificación de Operación y Desempeño	71
11.4	Ciclo de vida de la calificación	115
12.0	Análisis de resultados	116
13.0	Conclusiones	120
14.0	Bibliografía	121

1.0 Introducción

Los laboratorios de Control de Calidad de la Industria Farmacéutica realizan diferentes pruebas analíticas para materia prima y producto terminado; para ello requieren de equipos e instrumentos tan simples como una balanza analítica, una parrilla de agitación y calentamiento o tan complejos como un cromatógrafo de líquidos.

En el caso de instrumentos complejos, generalmente se complementan con software para adquirir y procesar la información y emitir resultados.

Actualmente las políticas en materia de regulación tanto nacional como internacional solicitan la calificación de instrumentos analíticos como requerimiento de uso en virtud de que, con ello, se asegura la calidad de los productos que ofrece la industria farmacéutica, además de cumplir con la normatividad vigente. Por lo tanto contar con equipos e instrumentos calificados dentro de una empresa implica mayor confianza por parte de los clientes dado que asegura la confiabilidad y validez de sus resultados, así como soporte en la validación de los procesos.

Por esta razón, en este trabajo se propone una metodología para realizar la calificación de un cromatógrafo de líquidos de alta resolución marca Waters compuesto por módulo de separación modelo 2695 y detector UV/Vis modelo 2489 mediante el modelo 4Q (por sus siglas en inglés), calificación de diseño, instalación, operación y desempeño; para lo cual se generó la documentación requerida y su posterior aplicación en la calificación del cromatógrafo.

2.0 Marco teórico

2.1 Antecedentes

En mayo de 1987, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) introdujo por primera vez el término de calificación de instalación y el proceso de calificación de desempeño como parte de las directrices generales sobre la validación del proceso que formuló para la fabricación de productos farmacéuticos. Esos términos se basan en el avance natural de los requerimientos para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos e indica lo siguiente: “El equipo primero debe ser instalado correctamente antes de ser operado, y los procesos deben ser probados para proporcionar evidencia documentada con un alto grado de seguridad que un proceso es específico y producirá consistentemente un producto que cumpla los requisitos predeterminados y características de calidad” (1)

La industria farmacéutica tiene por objetivo fabricar medicamentos de calidad, esto implica que cada fase del proceso de fabricación sea controlado para asegurar que las propiedades que imparten eficacia, calidad y seguridad sean uniformes desde que se inicia hasta que se termina la fabricación de un lote para garantizar que el producto final cumpla con las especificaciones de calidad establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. (2)

Al igual que muchas otras industrias, la farmacéutica está muy regulada y ésta debe ser muy estricta para proteger vidas y evitar efectos adversos. La FDA es una instancia que realiza las inspecciones, emite documentos y lineamientos normativos en la industria farmacéutica. Por lo general, los enfoques introducidos por la FDA son adoptados por otros organismos reguladores locales en la mayoría de países en el mundo. (3)

Por lo tanto, aunque la calificación de un equipo o instrumento analítico se originó en gran medida en la industria farmacéutica, los principios y actividades de valor añadido son universalmente aplicables a otras áreas.

Como parte del proceso de calificación de equipos e instrumentos se realizan diferentes pruebas en los laboratorios de control de calidad. Para realizar esta actividad existen 2 modelos: el modelo V recomendado por las Buenas Prácticas de Fabricación Automatizadas (GAMP, por sus siglas en inglés) y el modelo 4Q inicialmente descrito por Freeman y Bedson (4)

Al contar con una mayor diversidad en las propuestas para la calificación de equipos e instrumentos analíticos la Farmacopea de los Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés) emite su capítulo <1058> “Calificación de Instrumentos Analíticos” donde formaliza el modelo de calificación 4Q.(5)

2.1.1 Calibración

Como paso previo a la calificación de los instrumentos o equipos de laboratorio se debe realizar su calibración inicial.

La calibración consiste , básicamente, en comparar las medidas de dos instrumentos. Uno de ellos con una medida correcta ya conocida, que lo convierte en el instrumento referencia y el segundo instrumento es el que se va a calibrar.

La calibración de un instrumento analítico se define como el conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre las señales producidas por un instrumento analítico y los valores correspondientes de patrones de referencia.

La calibración de los equipos e instrumentos analíticos se debe realizar:

- Cuando el equipo o instrumento es nuevo.
- Después de un mantenimiento preventivo o correctivo
- De acuerdo al tiempo de uso basado en un programa previamente establecido.
- Cuando hay cambios de temperatura y humedad relativa fuera de lo establecido por el fabricante.

La calibración correcta de los instrumentos y equipos proporciona la seguridad de que los productos reúnen las especificaciones requeridas. (6)

2.1.2 Calificación de Equipos e Instrumentos

La validación de procesos requiere de la calificación de áreas, equipos y sistemas ya que es una evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico, produce consistentemente un bien o servicio que cumple las especificaciones y características de calidad predeterminadas. (7)

La calificación de equipos e instrumentos analíticos incluye los siguientes puntos:

- **Calificación de Diseño (DQ)**
Conjunto de actividades para verificar que los requerimientos del usuario y especificaciones operacionales y funcionales del equipo o instrumento analítico sean cubiertos por las especificaciones de diseño del fabricante.
- **Calificación de Instalación (IQ)**
Comprobación y acreditación de los servicios, ubicación, materiales y condiciones ambientales son las necesarias para el adecuado funcionamiento de los equipos o instrumentos analíticos de acuerdo con las especificaciones previamente establecidas por el fabricante.
- **Calificación de Operación (OQ)**
Conjunto de actividades para comprobar el correcto funcionamiento de los equipos o instrumentos analíticos después de haber sido instalados, asegurando que el equipo o instrumento analítico se desempeña correctamente dentro de los intervalos de operación previstos.
- **Calificación de Desempeño (PQ)**
Conjunto de actividades documentadas que el equipo o instrumento analítico opera consistentemente y se obtiene reproducibilidad dentro de los parámetros y especificaciones definidas durante períodos prolongados y es apropiado para el uso designado, en algunas ocasiones y dependiendo del proveedor esta calificación se encuentra como parte de la calificación de operación (OQ). (8)

El programa de calificación y validación de áreas, equipos y sistemas se establece en el Plan Maestro de Validación (PMV). El PMV especifica y coordina todas las actividades de calificación/validación con el propósito de asegurar que la fabricación de los productos farmacéuticos se ejecute de acuerdo a los estándares de calidad requeridos por los organismos regulatorios.

El PMV se puede definir como un documento que describe de manera detallada los requerimientos aplicables a instalaciones, áreas, equipos, procesos de limpieza y desinfección, métodos analíticos, procesos de fabricación, sistemas computarizados, sistemas de apoyo crítico y monitoreos/seguimientos, y se incluye el cronograma con el plan a ser ejecutado. (2, 8)

3.0 Modelo 4Q para la calificación de Equipos e Instrumentos.

Dentro de los modelos que se describen en la literatura para efectuar la calificación de equipos e instrumentos, el modelo V que incluye códigos de desarrollo y pruebas para software y que es útil cuando se realiza el desarrollo de software, sin embargo el que predomina en la industria farmacéutica es el modelo 4Q.

Las etapas del proceso de calificación del modelo 4Q son las siguientes:

3.1 Calificación de Diseño (DQ)

Conjunto de actividades para verificar que los requerimientos del usuario y especificaciones operacionales y funcionales del equipo o instrumento analítico sean cubiertos por las especificaciones del fabricante.

3.2 Calificación de Instalación (IQ)

Comprobación y acreditación que los servicios, ubicación, materiales y condiciones ambientales son las necesarias para el adecuado funcionamiento de los equipos o instrumentos analíticos de acuerdo con las especificaciones previamente establecidas por el fabricante.

3.3 Calificación de la Operación (OQ)

Conjunto de actividades para comprobar el correcto funcionamiento de los equipos o instrumentos analíticos después de haber sido instalados, asegurando que el equipo o instrumento analítico se desempeña correctamente dentro de los intervalos de operación previstos.

3.4 Calificación de Desempeño (PQ)

Conjunto de actividades documentadas que un equipo o instrumento analítico opera consistentemente y se obtiene reproducibilidad dentro de los parámetros y especificaciones definidas durante períodos prolongados y es apropiado para el uso designado, en algunas ocasiones y dependiendo del proveedor esta calificación se encuentra como parte de la calificación de operación (OQ). (4)

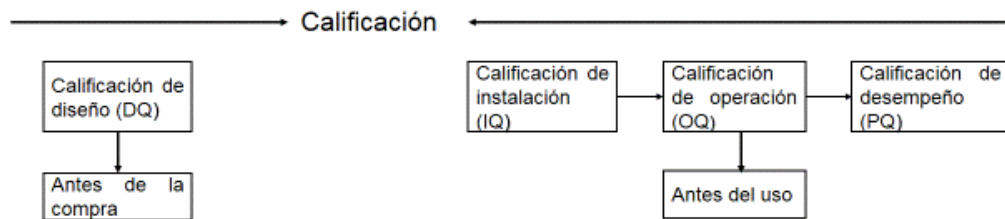


Figura No 1
Etapas del proceso de Calificación de acuerdo al modelo 4Q

El proceso de calificación de equipos e instrumentos analíticos actualmente tiene una trascendencia muy importante ya que inicia antes de la compra del mismo con la calificación de diseño (DQ) en la que se definen las características con base en las actividades a realizar en el laboratorio de control de calidad y sí ésta cumple con los requerimientos del usuario establecidos, se continua con la calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y se finaliza con la calificación de desempeño (PQ) en varios casos se pueden realizar calificación de operación y desempeño en un solo proceso (OQ/PQ). (9,10,11,12,13)

Finalmente como parte del proceso de calificación la USP, establece en el capítulo <1058> “Calificación de Instrumentos Analíticos”, 3 categorías para los equipos e instrumentos en las cuales se debe referir para enfocar la calificación o simplemente las pruebas iniciales de verificación dependiendo de la complejidad y criticidad de los mismos, ver Tabla No. 1 (5)

Categoría	Clasificación	Enfoque de la calificación	Ejemplos de equipo/instrumentos
A Bajo Riesgo	Equipo Estándar Sin requerimientos de calibración	De acuerdo a los requerimientos de verificación y documentación de observación de la operación	<ul style="list-style-type: none"> • Agitadores magnéticos • Agitadores Vortex • Baños de ultrasonido • Agitadores • Evaporadores de nitrógeno
B Riesgo medio	Instrumentos estándar Con valores de medición y parámetros de control físico	Requerimientos de usuario típicamente dentro de las funciones de la unidad. Requieren calibración. Conforme a los requerimientos establecidos en los procedimientos normalizados de operación internos: Calibración/ IQ/OQ	<ul style="list-style-type: none"> • Balanzas • Potenciómetros • Baños de agua • Centrifugas • Microscopios, de acuerdo al uso • Pipetas automáticas
C Riesgo alto	Instrumentos complejos, y sistemas computarizados	Calificación completa: DQ/IQ/OQ/PQ	<ul style="list-style-type: none"> • Cromatógrafos de líquidos • Cromatógrafos de gases • Espectrofotómetros de absorción atómica, UV/Vis/NIR • Refrigeradores • Congeladores • Estufas de secado • Muflas • Cámaras de estabilidad

Tabla No. 1
Clasificación de equipos e instrumentos para calificar

4.0 Ciclo de vida del proceso de calificación

El ciclo de vida del proceso de calificación es el tiempo en el cual la calificación de un equipo o instrumento analítico es válida y depende de las políticas y procedimientos internos de cada empresa. Se debe establecer en el plan maestro de validación o cuando se afecta por causas como el cambio de ubicación o mantenimiento correctivo mayor entre otras cosas. (14,15,16)

El ciclo de vida de la calificación de equipos e instrumentos analíticos está basado en los siguientes pasos. (Figura 2)

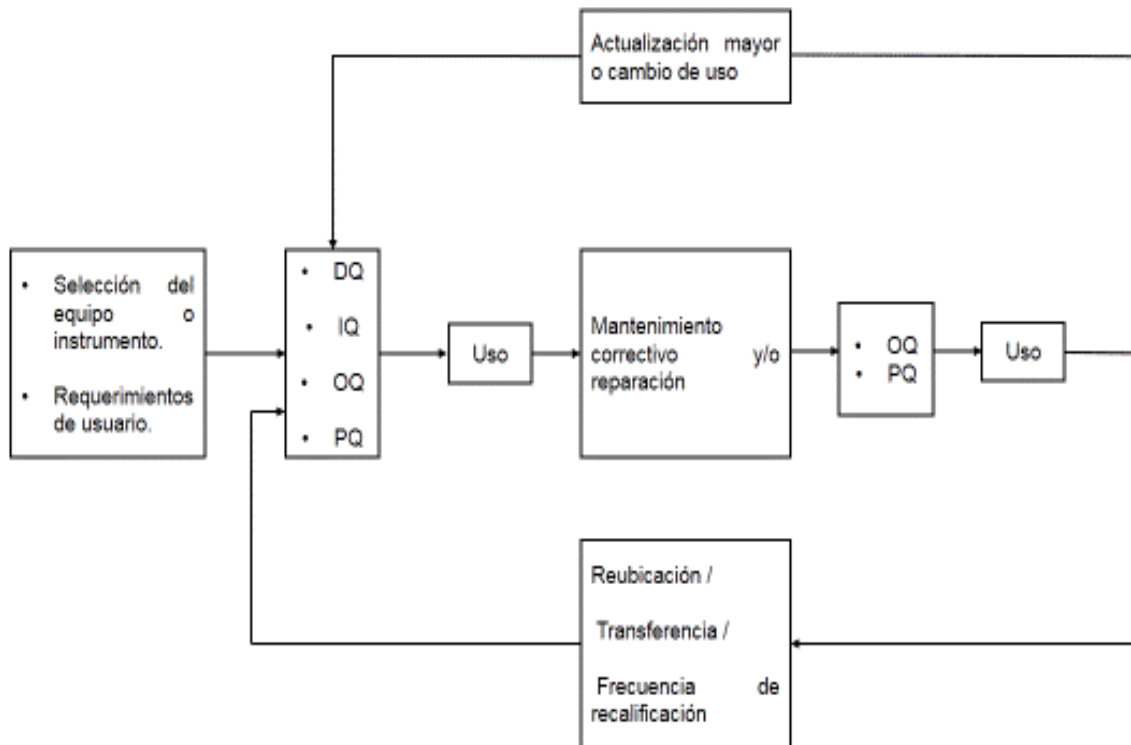


Figura 2.
Ciclo de vida del proceso de calificación

- a)** Selección del equipo o instrumento analítico, es el primer paso para determinar los parámetros a evaluar durante la calificación, por ejemplo, cromatógrafo de líquidos de alta resolución, balanza analítica, mufla u horno de secado.
- b)** Requerimientos de usuario, es el complemento del paso anterior y es donde se indica detalladamente lo que se necesita que cumpla el equipo o instrumento analítico, como son: consumo eléctrico, material de construcción, tamaño de la cámara de secado, tipo de detector, rango de uso de temperatura o longitud de onda, dimensiones totales entre otras.
- c)** Calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de acuerdo al modelo 4Q
- d)** Uso del equipo o instrumento de acuerdo a los requerimientos internos, laboratorio de control de calidad o desarrollo analítico y/o nuevas formulaciones.
- e)** Mantenimiento correctivo o reparación mayor que puede consistir en cambio de tarjetas electrónicas o algún componente mayor, brazo de automuestreador en el caso de cromatógrafos de líquidos o resistencias en muflas y que no sean las originales del fabricante se debe efectuar la recalificación de operación y desempeño.
- f)** En caso de reubicación o transferencia de un área diferente a donde se realizó la calificación inicial, por ejemplo de laboratorio de control de calidad a laboratorio de desarrollo analítico, se debe realizar la calificación de instalación, operación y desempeño, de acuerdo a la frecuencia de recalificación establecida en el Plan Maestro de Validación.
- g)** Cuando se realiza una actualización mayor en la mayoría de los módulos como el cambio de versión de firmware o software o en caso de cambio de uso, uso para análisis de rutina de control de calidad a estudios de estabilidad o desarrollo de métodos analíticos, se debe realizar la calificación de instalación, operación y desempeño.

- h) Para establecer el ciclo de vida de la calificación de equipos e instrumentos se requiere la evaluación continua de los siguientes puntos:
- Revisión de datos obtenidos durante los análisis realizados.
 - Repetición de pruebas (Recalificación).
 - Sistema de Control de Cambios: evaluar necesidades de:
 - a. Actualización de firmware o software en caso de utilizarlos.
 - b. Realizar pruebas adicionales de verificación de rutina como es el system suitability (adecuabilidad del sistema) establecida en un procedimiento interno.
 - c. Programa de Mantenimiento preventivo de equipos e instrumentos.
 - d. Programa de Calibración de equipos e instrumentos.

5.0 Componentes de calidad de los datos analíticos

Antes de que la USP implementara el capítulo <1058> para la calificación de equipos e instrumentos analíticos se presentaron varias discusiones acerca de la necesidad de realizar la calificación antes del uso de equipos e instrumentos analíticos tomando en cuenta que existen varios componentes para asegurar la calidad de los datos analíticos que se generan en los laboratorios de control de calidad, como son por ejemplo: la validación de métodos analíticos, prueba de adecuabilidad del sistema y los análisis de control de calidad. (4)

La USP inicia el capítulo <1058> indicando la importancia de la calificación de equipos e instrumentos analíticos e indicando que ésta es la base de los componentes de la calidad de los datos analíticos, como se muestra en la figura No. 3. (5)

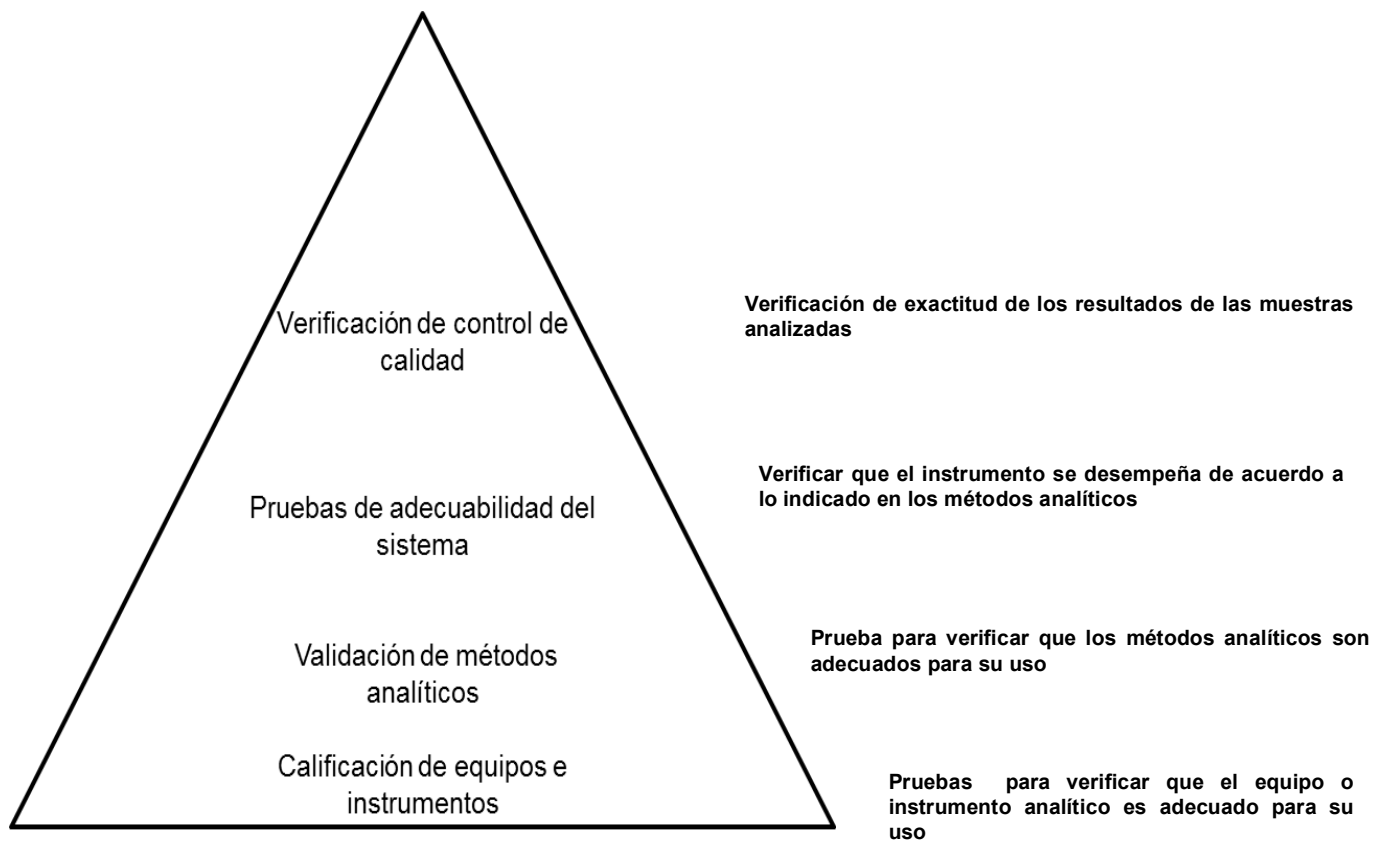


Figura No 3
Componentes de la calidad de los datos analíticos

Los 4 aspectos que se establecen en este triángulo de los componentes de la calidad de los datos analíticos se describen en los siguientes puntos:

5.1 Calificación de equipos e instrumentos

Es la primera actividad a realizar antes de utilizar un instrumento o equipo nuevo en los laboratorios de control de calidad y con lo cual se demuestra lo siguiente:

- Los equipos e instrumentos analíticos son adecuados para su uso.
- Los resultados generados son confiables.
- Los equipos e instrumentos analíticos son confiables para trabajar en los rangos establecidos en los protocolos de operación.

5.2 Validación de métodos analíticos

Los métodos analíticos utilizados en los análisis de rutina deben estar validados antes de su uso en el análisis de rutina y cumplir con los parámetros indicados en los protocolos de ejecución de la validación analítica, y cumplir con la selectividad y sensibilidad requerida.

5.3 Prueba de adecuabilidad del sistema.

Esta prueba debe ser realizada antes de cada análisis y cumplir con los parámetros requeridos. En el caso particular de cromatografía de líquidos de alta resolución, son entre otros, factor de coleo, platos teóricos, etc. Esta prueba permite evaluar en conjunto si el instrumento analítico se encuentra trabajando correctamente.

5.4 Verificación de control de calidad.

La verificación de los resultados analíticos obtenidos en los análisis es la parte culminante del triángulo de calidad y utilizando herramientas como es el análisis estadístico, que permite evaluar confiablemente si los resultados se encuentran dentro de una tendencia e identifica algún error antes de liberar algún producto para venta.

6.0 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

La cromatografía es un método físico químico de separación basado en la distribución de los componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil. En cromatografía líquida la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase estacionaria. La cromatografía líquida “clásica” se lleva a cabo en una columna generalmente de vidrio, la cual está rellena con la fase estacionaria. La muestra se coloca en la parte superior y se hace fluir la fase móvil a través de la columna por efecto de la gravedad. Con el objeto de aumentar la eficiencia en las separaciones, el tamaño de las partículas de la fase estacionaria se puede ir disminuyendo hasta el tamaño de los micrones, lo cual genera la necesidad de utilizar altas presiones para lograr que fluya la fase móvil. (17)

La cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) es una técnica instrumental utilizada ampliamente en los laboratorios de Control de Calidad, por su excelencia cualitativa y cuantitativa, existen varios tipos de cromatografía de líquidos de alta resolución, algunos de ellos son:

- Cromatografía de fase normal
- Cromatografía de fase reversa
- Cromatografía de exclusión molecular
- Cromatografía de intercambio iónico
- Cromatografía basada en bioafinidad

De las anteriores la técnica que se utiliza más ampliamente en los laboratorios de control de calidad de la industria farmacéutica, es la cromatografía de fase reversa.

6.1 Fundamento de la cromatografía de fase reversa.

Todas las formas de cromatografía de líquidos son procesos de migración diferencial, donde los componentes de la muestra son selectivamente retenidos por una fase estacionaria y eluidos secuencialmente mediante el cambio de polaridad de la fase móvil. En la cromatografía de fase reversa (RPC, por sus siglas en inglés) se utiliza un empaque hidrofóbico, usualmente un grupo funcional octadecilo u octilo y una fase móvil polar. (17)

6.1.1 Fase estacionaria

La fase estacionaria para cromatografía de fase reversa consiste en una matriz porosa e insoluble a la que se le unen químicamente compuestos hidrofóbicos. Los soportes para casi todos los rellenos se preparan con silica rígida, formada por partículas mecánicamente resistentes, porosas y uniformes, con diámetros de 3, 5 o 10 micras.

La superficie de la silica está constituida por grupos silanol (SiOH) químicamente reactivos que abarcan una superficie cercana a los $8 \mu\text{mol}/\text{m}^2$.

La silica presenta las ventajas de resistir la aplicación de altas presiones sin contraerse, y de no expandirse al contacto con los solventes. Pero tiene la desventaja de ser químicamente inestable; a un pH menor de 3 los ligandos unidos a la silica pueden ser removidos y a un pH mayor de 7.5, la silica se solubiliza.

A diferencia de la silica, las matrices de poliestireno son muy estables incluso en pH's que van desde 1 hasta 12, lo cual permite lavar y regenerar la columna con hidróxido de sodio que es el agente más efectivo para la remoción de proteínas fuertemente unidas a la superficie de la fase estacionaria. Además, el poliestireno tiene un carácter hidrofóbico por lo que ya no requiere ser derivatizado, evitándose así el inconveniente de procesos ineficientes de unión de ligandos. Sin embargo, presenta la desventaja de expandirse al contacto con los solventes orgánicos típicamente empleados en cromatografía de fase reversa.

Puede considerarse que la cromatografía de fase reversa es un proceso de partición en donde los solutos están distribuidos entre una fase estacionaria no polar y una fase móvil polar. Los solutos no polares tienden a adsorberse en la fase estacionaria y se mueven a través del sistema más lentamente que los solutos polares.

El mecanismo que se ha propuesto para explicar la razón como estas superficies retienen a los solutos es el siguiente: cuando un soluto se disuelve en agua, las fuerzas de atracción entre las moléculas de agua se distorsionan o se rompen.

Únicamente los solutos altamente polares o iónicos pueden interactuar con la estructura del agua.

Los solutos no polares casi no interactúan con estas estructuras y como consecuencia “abandonan” la fase móvil para adsorberse al hidrocarburo de la fase estacionaria. La fuerza motriz de la retención no es la interacción favorable del soluto con la fase estacionaria, sino el efecto de repulsión del disolvente por el soluto.(17)

6.1.2 Fase móvil

La retención hidrofóbica del soluto en la fase estacionaria puede disminuirse añadiendo un disolvente orgánico a la fase móvil acuosa. Al disminuir la polaridad de la fase móvil, la distribución de los solutos se cambia hacia la fase móvil.

La cantidad de muestra que se une a la fase estacionaria depende de la concentración del ligando inmovilizado, de las propiedades químicas y físicas de la molécula que va a ser adsorbida y de la polaridad de la fase móvil y estacionaria. Así, conforme menos polar sea la fase móvil, menor será la adsorción de la muestra a la fase estacionaria.(17)

La porosidad de las partículas de la fase estacionaria también es un factor importante que influye en la capacidad de unión. Los poros grandes facilitan la interacción del soluto con el ligando. Cuando se requiera una capacidad de unión máxima, deberá escogerse una matriz que contenga poros suficientemente grandes, capaces de alojar todas las moléculas de interés.

El acetonitrilo y el metanol son los solventes más comunes puesto que ambos tienen baja viscosidad y no absorben luz UV. El isopropanol es un disolvente con alto poder de elución, sin embargo, no es de los más empleados debido a su elevada viscosidad que resulta en baja transferencia de masa del soluto entre las fases y elevación de la presión aún en flujos bajos.

6.2 Cromatógrafo de líquidos de alta resolución

6.2.1 Descripción de los módulos del cromatógrafo de líquidos de alta resolución.

La figura No. 4 y la tabla No. 2 presentan los módulos que constituyen un cromatógrafo de líquidos así como la función de cada uno.



Figura No 4
Módulos de un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (cromatógrafo de líquidos de alta resolución marca Hitachi modelo Chromaster)

No.	Módulo	Función
1	Bomba	Envía la fase móvil a la columna cromatográfica.
2	Automuestreador	Introduce los estándares y muestras analíticas a la columna
3	Horno para columnas	Soporte de la columna cromatográfica y además permite calentar la columna cromatográfica para favorecer la separación de compuestos químicos.
4	Detector	Detecta los analitos separados en la columna cromatográfica.
5	Charola para solventes	Soporte para los contenedores de las fases móviles
6	Panel de control	Controla de forma local los módulos que componen el cromatógrafo de líquidos de alta resolución sin utilizar software.

Tabla No. 2
Descripción de módulos de cromatógrafo de líquidos

7.0 Calificación de acuerdo a NOM-059-SSA1-2013

La norma oficial NOM-059-SSA1-2013 establece la calificación como “La realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos. (2)

8.0 Planteamiento del problema

La calificación de equipos e instrumentos analíticos es un requerimiento de la regulación local, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, regulaciones internacionales como son la FDA y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La no calificación o calificación inadecuada puede causar acciones regulatorias como, detener el embarque o comercialización de medicamentos o principios activos, la razón de este punto es que los resultados analíticos pueden ser erróneos.

Las regulaciones pueden ser bastante estáticas y no cambiar en años pero más dinámicas son las auditorias o inspecciones de las mismas agencias regulatorias y si en éstas se encuentran violaciones como es el caso de no realizar la calificación o una calificación inadecuada de los equipos o instrumentos analíticos involucrados, la empresa tiene un tiempo en el cual debe dar una respuesta justificada e indicar la acción a seguir para corregir esta desviación.

Actualmente el cromatógrafo de líquidos de alta resolución es un instrumento utilizado ampliamente para el análisis de materia prima, producto terminado y estudios de estabilidad en los laboratorios de control de calidad, utilizando métodos que se incluyen en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM; y en las farmacopeas más importantes como son USP, Farmacopea Británica (BP por sus siglas en inglés) y algunas más.

Debido a lo anterior es importante contar con instrumentos calificados correctamente antes de utilizarlos para generar datos analíticos por lo que en este trabajo se realizó la calificación para un cromatógrafo de líquidos, módulo de separación modelo 2695 y detector modelo 2489 marca Waters, utilizando el modelo 4Q; que incluye la calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).

9.0 Objetivos

9.1 Objetivo general

Realizar la calificación de un cromatógrafo de líquidos para el laboratorio de Control de Calidad de alta resolución marca Waters módulo de separación modelo 2695 y Detector UV/Vis modelo 2489 utilizando el modelo 4Q.

9.2 Objetivos particulares

9.2.1 Establecer y diseñar los protocolos de Calificación de diseño (DQ), Calificación de instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y Calificación de desempeño (PQ).

9.2.2 Realizar la calificación de diseño (DQ) como paso previo antes de realizar la compra del cromatógrafo de líquidos de alta resolución.

9.2.3 Realizar la calificación de Instalación (IQ).

9.2.4 Realizar la calificación de operación (OQ) y desempeño (PQ).

9.2.5 Establecer el ciclo de vida de la calificación del cromatógrafo de líquidos de alta resolución.

10.0 Metodología

10.1 Materiales

10.1.1 Equipo

- Módulo de separación Waters modelo 2695.
- Detector UV/Vis Waters modelo 2489.
- Balanza analítica Mettler Toledo modelo AT200.
- Bomba de vacío marca Millipore.
- Columna para cromatografía de líquidos Waters Symmetry C18 de 4.6 x 150 mm.
- Tubería de acero inoxidable marca Waters.
- Membranas de filtración de Nylon de 0.45 micras.
- Guantes de nitrilo.
- Lentes de seguridad.

10.1.2 Material de vidrio

- Matraces volumétricos de 1000 mL
- Matraces volumétricos de 100 mL
- Matraces volumétricos de 50 mL
- Matraces volumétricos de 100 mL
- Matraces Kitazato para filtración

10.1.3 Reactivos

- Propilparabeno, estándar de referencia marca USP
- Ácido Benzoico, estándar de referencia USP
- Metanol grado cromatográfico marca Merck
- Ácido acético grado reactivo analítico marca Merck
- Ácido Fosfórico grado reactivo analítico marca Merck

10.2 Metodología de trabajo

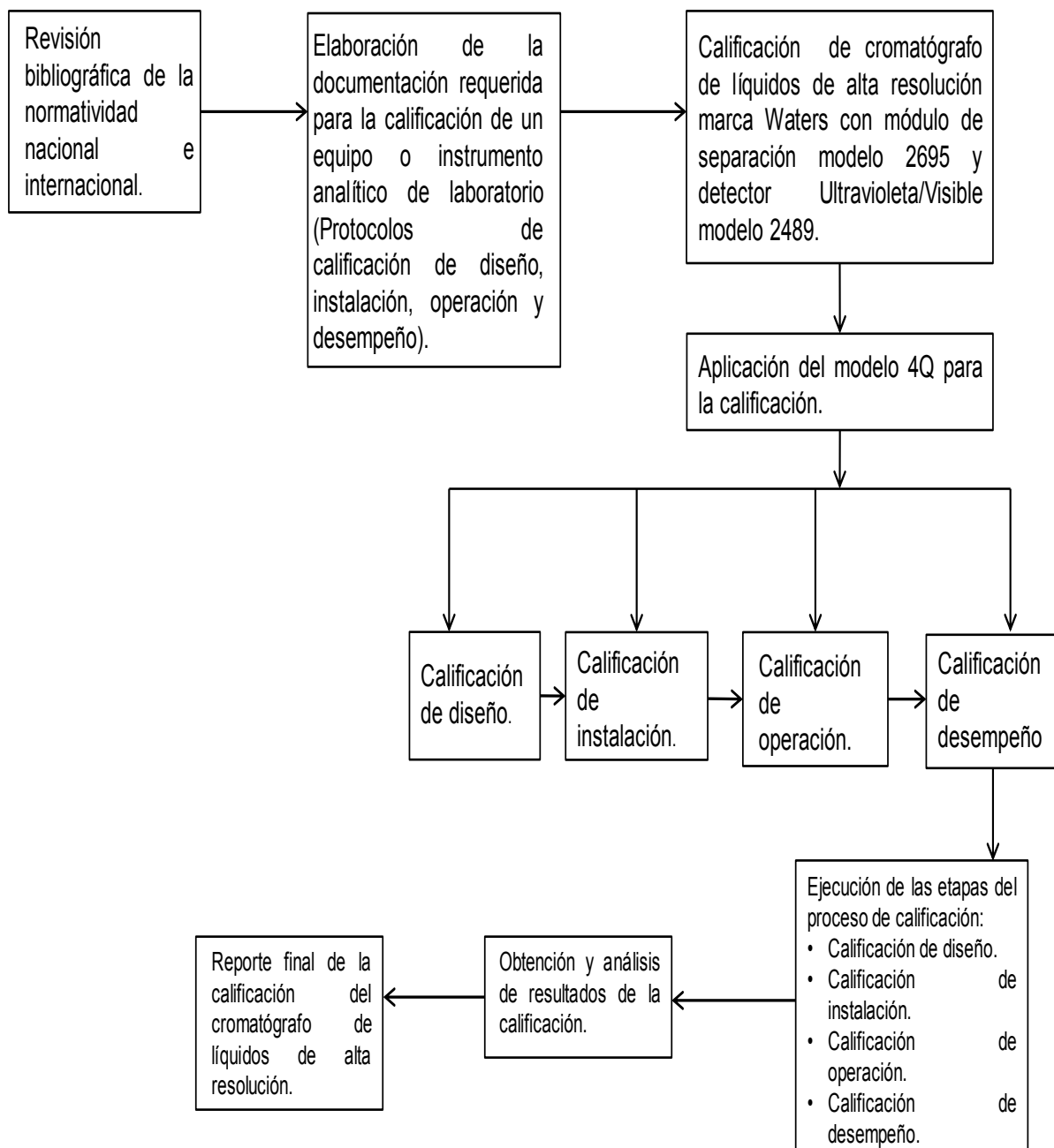


Figura No. 5
Metodología de trabajo

10.3 Diseño y elaboración de los documentos requeridos

La documentación requerida para el desarrollo de la calificación del cromatógrafo de líquidos de alta resolución es la siguiente.

10.3.1 Protocolo de calificación de diseño

- **Encabezado**

Departamento o Área dueña del instrumento y el número de control interno.

- **Título**

Indica la actividad a realizar y el nombre del equipo o instrumento involucrado.

- **Autor**

Nombre de la persona que va a realizar la actividad.

- **Equipo o Instrumento**

Nombre del equipo o instrumento con sus componentes principales.

- **Identificación de equipo o instrumento**

Código de identificación interna asignado al equipo o instrumentos, en caso de estar compuesto por módulos, se asigna un código de identificación a cada componente.

- **Ubicación**

Departamento o área donde se ubica el equipo o instrumento.

- **Edificio**

Código o nombre del edificio donde se ubica el departamento o área.

- **Cuarto**

Código o nombre del cuarto donde se ubica el equipo o instrumento.

- **Aprobación**

Nombre, puesto y fecha y firma de la(s) persona(s) responsables de la aprobación del protocolo de calificación de diseño.

- **Tabla de contenido**

Deben incluirse las actividades a realizar en la calificación de diseño.

- **Resumen y conclusión**

Debe incluir detalles e información de soporte para confirmar que los requerimientos del usuario representan los requerimientos de calidad relacionados para el equipo o instrumento analítico y es adecuado para el propósito requerido. Indicar que el diseño del equipo o instrumento analítico final propuesto cumplirá con los requerimientos del usuario.

- **Introducción**

Descripción del equipo o instrumento analítico mencionando las razones por las cuales el proyecto es solicitado (por ejemplo: Producto nuevo, proceso nuevo, mejora de instalación, etc.). Describir el proceso / función a la cual el equipo o instrumento analítico pertenece o se espera que realice.

- **Alcance**

Identificar los elementos clave del proyecto y cualquier punto que pueda afectar alguna política interna o regulación local.

- **Requerimientos del usuario**

Listar los requerimientos del usuario. Utilizar las especificaciones del proveedor como referencia, listar los criterios de diseño para cada requerimiento del usuario. Si han sido empleados otros documentos para registrar los requerimientos del usuario y especificaciones de diseño, será necesario al menos resumirlos en la sección correspondiente.

- **Anexos**

Anexar las especificaciones del proveedor y/o documentos de soporte al protocolo.

10.3.2 Protocolo de Calificación de Instalación

- **Encabezado**

Debe incluir el Departamento o Área dueña del instrumento y el número de control interno del documento y número de protocolo asignado con base en el número principal.

- **Título del protocolo**

Indicar el tipo de calificación y el nombre del equipo o instrumento analítico.

- **Elaborado por**

Nombre de la persona que elaboró el protocolo.

- **Revisado por**

Nombre de la persona que revisa el protocolo inicialmente.

- **Revisión final**

Nombre de la persona que revisa el protocolo al final de ejecutar las pruebas indicadas para la calificación de instalación.

- **Nombre del equipo o instrumento analítico**

Indicar el nombre del equipo o instrumento analítico o módulos que lo componen.

- **Identificación de equipo o instrumento analítico**

Código de identificación interna asignado al equipo o instrumento analítico, en caso de estar compuesto por módulos código de identificación de cada uno.

- **Ubicación**

Departamento o área donde se ubica el equipo o instrumento analítico.

- **Edificio**

Código o nombre del edificio donde se ubica el departamento o área.

- **Cuarto**

Código o nombre del cuarto donde se ubica el equipo o instrumento analítico.

- **Pre aprobación del protocolo**

Nombre, puesto, firma y fecha de la(s) persona(s) responsable(s) de la pre aprobación del protocolo de calificación de instalación para ejecutar las pruebas indicadas en el mismo.

- **Aprobación de resultados**

Nombre, puesto, firma y fecha de la(s) persona(s) responsable(s) de la aprobación de los resultados de las pruebas ejecutadas para la calificación de instalación e indicar si los resultados son aprobados o aprobados condicionados debido a que faltan algunas actividades por cubrir, no críticas.

- **Aprobación condicionada**

Indicar la sección del protocolo, el número de acción, si son más de una, el área responsable de realizar la actividad, el responsable y fecha compromiso de cierre.

- **Cierre condicionado completado**

Nombre, firma y fecha de la(s) persona(s) responsable(s) que verificó que las actividades pendientes se han concluido.

- **Tabla de contenido**

Deben de incluirse las actividades a realizar en la calificación de Instalación.

- **Página de identificación de firmas**

Nombre, puesto, firma, fecha, Departamento y/o compañía de la(s) persona(s) responsable(s) de la ejecución y revisión de las pruebas indicadas en el protocolo.

- **Objetivo**

Indicar la finalidad de realizar la calificación de instalación

- **Alcance**

Indicar qué equipo o instrumento analítico cubre la calificación de instalación

- **Descripción del equipo o instrumento analítico**

Describir brevemente el equipo o instrumento analítico y sus módulos en caso de estar compuesto por más de uno.

Listar todos los componentes del equipo o instrumento analítico de forma gráfica y descriptiva tanto los principales como auxiliares.

- **Documentación estándar**

Indicar en la tabla la siguiente documentación que aplica al equipo o instrumento analítico:

Instrumentos, Datos del equipo o instrumento analítico, mantenimiento preventivo, procedimientos, bitácoras de uso y registro, manuales, condiciones ambientales, servicios requeridos, requerimientos físicos de instalación y limpieza, relación de refacciones o componentes de cambio más frecuentes, plano de ubicación.

- **Instrumentos**

Verificar y documentar que todos los instrumentos específicos del equipo o instrumento analítico se encuentren instalados y que se encuentren con calibración vigente.

- **Datos del equipo o instrumento analítico**

Verificar y documentar las especificaciones del equipo o instrumento analítico, así como de los datos del proveedor. Si se cuenta con equipo auxiliar realizar la tabla con las correspondientes especificaciones aplicables.

- **Mantenimiento preventivo**

Documenta que los procedimientos de mantenimiento preventivo (MP) aplicables al equipo o instrumento analítico, se encuentran disponibles y dentro del programa de mantenimiento preventivo, si el mantenimiento debe ser realizado por el proveedor externo especializado indicar la información del proveedor y la frecuencia recomendada.

- **Procedimientos, bitácoras de uso y registros**

Documentar y verificar que los procedimientos, bitácoras y registros relacionados con el equipo o instrumento analítico han sido establecidos.

- **Manuales**

Documentar todos los manuales que se encuentran disponibles para la operación/ mantenimiento del equipo y verificar la ubicación de la información.

- **Condiciones ambientales**

Documentar las condiciones ambientales requeridas para el equipo o instrumento analítico.

- **Servicios requeridos**

Verificar y documentar las especificaciones de los servicios requeridos.

- **Requerimientos físicos de instalación y limpieza**

Verificar y documentar los requerimientos físicos de instalación y limpieza.

- **Relación de refacciones o componentes de cambio más frecuentes.**

Documentar las refacciones o componentes de cambio más frecuentes para el mantenimiento y operación del equipo o instrumento analítico recomendado por el proveedor

- **Planos**

Documentar los planos o diagramas asociados al equipo o instrumento analítico y verificar su correspondencia al equipo o instrumento analítico.

- **Documentación de desviaciones al protocolo**

Las desviaciones deben ser evaluadas por los responsables del área de Calidad y Validación y el impacto debe ser discutido con la justificación de las acciones tomadas. Si no hay desviaciones al protocolo No Aplica este apartado.

- **Anexos**

Esta sección incluye referencias y anexos requeridos, así como puede ser también utilizada para incluir alguna otra información que soporte la información contenida en este protocolo.

10.3.3 Protocolo de Calificación de Operación/Desempeño

- **Encabezado**

Debe incluir el Departamento o Área dueña del instrumento y el número de control interno del documento y número de protocolo asignado con base en el número principal.

- **Título del protocolo**

Indicar el tipo de calificación y el nombre del equipo o instrumento analítico.

- **Elaborado por**

Nombre de la persona que elaboró el protocolo.

- **Revisado por**

Nombre de la persona que revisa el protocolo inicialmente.

- **Revisión final**

Nombre de la persona que revisa el protocolo al final de ejecutar las pruebas indicadas para la calificación de operación y desempeño.

- **Nombre del equipo o instrumento analítico**

Indicar el nombre del equipo o instrumento analítico o módulos que lo componen.

- **Identificación de equipo o instrumento analítico**

Código de identificación interna asignado al equipo o instrumento analítico, en caso de estar compuesto por módulos código de identificación de cada uno.

- **Ubicación**

Departamento o área donde se ubica el equipo o instrumento analítico.

- **Cuarto**

Código o nombre del cuarto donde se ubica el equipo o instrumento analítico.

- **Pre aprobación del protocolo**

Nombre, puesto, firma y fecha de la(s) persona(s) responsable(s) de la pre aprobación del protocolo de calificación de operación y desempeño para ejecutar las pruebas indicadas en el mismo.

- **Aprobación de resultados**

Nombre, puesto, firma y fecha de la(s) persona(s) responsable(s) de la aprobación de los resultados de las pruebas ejecutadas para la calificación de instalación e indicar si los resultados son aprobados o aprobados condicionados debido a que faltan algunas actividades por cubrir, no críticas.

- **Aprobación condicionada**

Indicar la sección del protocolo, el número de acción, si son más de una, el área responsable de realizar la actividad, el responsable y fecha compromiso de cierre.

- **Calificación parcial**

Indicar si alguna prueba de calificación de operación y desempeño no fue evaluada y su justificación

Esta sección debe indicar el nombre, puesto, firma y fecha de la(s) persona(s) responsable(s) de la aprobación de la calificación parcial del equipo o instrumento analítico.

- **Tabla de contenido**

Deben de incluirse las actividades a realizar en la calificación de Operación/Desempeño.

- **Página de identificación de firmas**

Nombre, puesto, firma, fecha, Departamento y/o compañía de la(s) persona(s) responsable(s) de la ejecución y revisión de las pruebas indicadas en el protocolo.

- **Objetivo**

Indicar la finalidad de realizar la calificación de operación y desempeño.

- **Alcance**

Indicar qué equipo o instrumento analítico cubre la calificación de operación y desempeño.

- **Descripción del equipo o instrumento analítico**

Describir brevemente el equipo o instrumento analítico y sus módulos en caso de estar compuesto por más de uno, listar todos los componentes del equipo o instrumento analítico de forma gráfica y descriptiva tanto los principales como auxiliares.

- **Procedimientos de operación**

Documentar los procedimientos de operación aprobados que son usados para la operación del equipo o instrumento analítico.

- **Capacitación del personal operativo**

Registrar el nombre del personal que opera el equipo durante la ejecución de este protocolo y anexar la copia de su registro de capacitación en la sección de Documentos de Soporte.

- **Parámetros de operación**

Indicar los parámetros a evaluar durante la calificación de Operación o si serán de acuerdo a lo indicado en el Protocolo del Fabricante del equipo o instrumento analítico.

- **Hoja maestra de pruebas**

Indicar las pruebas establecidas para realizar la calificación de operación y desempeño.

- **Resumen de resultados**

Indicar en el resumen la prueba, número de corridas realizadas, resultado y fecha de término.

- **Conclusiones**

Indicar si los resultados obtenidos durante la calificación de operación y desempeño están dentro de la siguiente clasificación:

Acceptables – los criterios de aceptación fueron cumplidos.

Acceptables – con acciones correctivas de bajo impacto.

Acceptables – con desviación.

No Acceptables – explicación anexada.

- **Documentación de desviaciones al protocolo**

Las desviaciones deben ser evaluadas por los responsables del área de Calidad y Validación y el impacto debe ser discutido con la justificación de las acciones tomadas. Si no hay desviaciones al protocolo No Aplica este anexo.

- **Anexos**

Esta sección incluye referencias y anexos requeridos, así como puede ser también utilizada para incluir alguna otra información que soporte la información contenida en este protocolo.

11.0 Resultados

11.1 Calificación de Diseño.

De acuerdo con el Protocolo de calificación de diseño los resultados obtenidos de este proceso se presentan en el protocolo 2014-09-12 Documento No. 1.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

TITULO:	Calificación de Diseño de Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible
AUTOR:	Gerardo Hernández

TIPO DE EQUIPO O INSTRUMENTO ANALITICO:	Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489		
CÓDIGO DE EQUIPO O INSTRUMENTO ANALITICO	ID-2589.MX		
UBICACIÓN:	Laboratorio de control químico	EDIFICIO:	I
PISO / CUARTO	I-240		

APROBACIÓN

La aprobación de este documento provee la evidencia documentada de que el diseño propuesto es adecuado para el propósito requerido.

Las firmas de abajo indican aceptación y aprobación de este documento.

FUNCIÓN	NOMBRE	FIRMA	FECHA

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

TABLA DE CONTENIDO

Sección	Tema	Incluido?		No, proveer una justificación.
		Sí	No	
1.0*	RESUMEN Y CONCLUSIÓN	X		NA
2.0*	INTRODUCCIÓN / DEFINICIÓN DEL PROCESO	X		NA
3.0*	ALCANCE	X		NA
4.0*	REQUERIMIENTOS DEL USUARIO / MATRIZ DE TRAZABILIDAD	X		NA
5.0*	ANEXOS	X		NA

TÍTULO DE LOS ANEXOS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones del Detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 marca Waters 2. Especificaciones del Módulo de separación modelo 2695 marca Waters

**Las secciones marcadas con un asterisco deben ser completadas antes de la aprobación.*

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

1.0	RESUMEN Y CONCLUSIÓN
<p>Proveer suficientes detalles e información soporte para confirmar que los requerimientos del usuario representan los requerimientos de calidad relacionados para el equipo / sistema y es adecuado para el propósito requerido. Indicar que el diseño del sistema final propuesto cumplirá con los requerimientos del usuario.</p>	
<p>El módulo de separaciones 2695, es una plataforma integrada de gestión de administración de fase móvil e inyección de muestras, es un diseño para facilitar todas las funciones de las separaciones críticas en cromatografía de líquidos de alta resolución y el Detector UV/Visible 2489 Waters es un detector de luz ultravioleta/visible (UV/Vis) para aplicaciones de cromatografía líquida de alta resolución que se acopla al módulo de separación y en conjunto forman un sistema cromatográfico de análisis de producto terminado, materia prima y estudios de estabilidad.</p>	

2.0	INTRODUCCIÓN / DEFINICIÓN DEL PROCESO
<p>Proveer un breve resumen del sistema y una descripción corta mencionando las razones por las cuales el proyecto es solicitado (por ejemplo: Producto nuevo, proceso nuevo, mejora de instalación, etc.). Describir el proceso / función a la cual el equipo / sistema pertenece o se espera que realice.</p>	
<p>En la cromatografía de líquidos de alta resolución, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene la fase estacionaria y que se envía por medio del módulo de separación y que introduce la muestra analítica a la columna, la separación de los componentes de la muestra es el resultado de las interacciones entre las moléculas, la fase móvil y fase estacionaria y que son detectadas por medio del detector Ultravioleta/Visible.</p>	

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

3.0	ALCANCE
Identificar los elementos clave del proyecto y cualquier punto que pueda afectar alguna, política interna o regulación local	
Los elementos a calificar su diseño son el módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 marca Waters de acuerdo a los lineamientos de la regulación local establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.	

4.0	REQUERIMIENTOS DEL USUARIO / MATRIZ DE TRAZABILIDAD	
Listar los requerimientos del usuario. Utilizar las especificaciones del proveedor como referencia, listar los criterios de diseño para cada requerimiento del usuario. Si han sido empleados otros documentos para documentar los requerimientos del usuario y especificaciones de diseño, será necesario al menos resumirlos en la sección correspondiente. Añadir tablas y/o eliminar filas según sea necesario.		
REQUERIMIENTOS DEL USUARIO	ESPECIFICACIONES DEL PROVEEDOR	
Módulo de separación modelo 2695	Módulo de separación modelo 2695	
Especificaciones físicas: El módulo de separación debe tener las siguientes dimensiones: <ul style="list-style-type: none"> • Altura: 57,1 cm (22,5 pulg.) • Profundidad: 64,8 cm con el calentador/enfriador para muestras. • Ancho: 58,4 cm con el calentador/enfriador para columnas. • Peso: 62,1 kg (137 libras) con el calentador/enfriador para columnas . 	Especificaciones físicas: El módulo de separación tiene las siguientes dimensiones: <ul style="list-style-type: none"> • Altura: 57,1 cm (22,5 pulg.) • Profundidad: 64,8 cm con el calentador/enfriador para muestras. • Ancho: 58,4 cm con el calentador/enfriador para columnas. • Peso: 62,1 kg (137 libras) con el calentador/enfriador para columnas 	
Condiciones ambientales de trabajo El módulo de separación debe trabajar en las siguientes condiciones ambientales: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura: De 4 a 40 °C. • Humedad relativa: Del 20 % al 80 %, sin condensación. 	Condiciones ambientales de trabajo El módulo de separación trabaja en las siguientes condiciones ambientales: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura: De 4 a 40 °C. • Humedad relativa: Del 20 % al 80 %, sin condensación. 	

Especificaciones eléctricas

El módulo de separación debe tener las siguientes especificaciones eléctricas:

- Requisitos del suministro eléctrico 950 VA (máximo)
- Voltaje de la línea 100 - 240 VCA
- Frecuencia 50 - 60 Hz
- Cierres conmutados S1-S4, controlados por el usuario o por un temporizador: El módulo cuenta con cuatro cierres de contacto controlables (dos terminales por cierre).

Corriente máxima permitida = 0,5 A por contacto. Voltaje máximo permitido = 30 Vdc

Resistencia de contacto = 0,2 ohmios. Las salidas se pueden controlar desde la tabla de eventos de E/S o directamente desde el panel frontal.

Dos modos disponibles desde el panel frontal y la tabla de eventos de E/S: On = contacto cerrado; Off = contacto abierto.

Otros modos disponibles en la tabla de eventos de E/S: Pulse = cierre de contacto simple para periodo programable; Toggle = cambia el estado actual.

- Detener flujo de entrada: Son 2 terminales (+, -) que permiten que otros dispositivos auxiliares detienen de forma inmediata el flujo de la fase móvil. El usuario la puede seleccionar para detener el flujo en una señal baja o alta.

Intervalo de voltaje de entrada: ± 30 VCC.

Voltaje alto = > 3 VCC $\pm 10\%$, voltaje bajo = $< 1,9$ VCC $\pm 10\%$. Anchura mínima del pulso = 10 ms.

- Retener la inyección(entrada): Dos terminales (+, -) que permiten que otros dispositivos puedan retrasar una inyección.

Especificaciones eléctricas

El módulo de separación tiene las siguientes especificaciones eléctricas:

- Requisitos del suministro eléctrico 950 VA (máximo)
- Voltaje de la línea 100 - 240 VCA
- Frecuencia 50 - 60 Hz
- Cierres conmutados S1-S4, controlados por el usuario o por un temporizador: El módulo cuenta con cuatro cierres de contacto controlables (dos terminales por cierre).

Corriente máxima permitida = 0,5 A por contacto. Voltaje máximo permitido = 30 Vdc

Resistencia de contacto = 0,2 ohmios. Las salidas se pueden controlar desde la tabla de eventos de E/S o directamente desde el panel frontal.

Dos modos disponibles desde el panel frontal y la tabla de eventos de E/S: On = contacto cerrado; Off = contacto abierto.

Otros modos disponibles en la tabla de eventos de E/S: Pulse = cierre de contacto simple para periodo programable; Toggle = cambia el estado actual.

- Detener flujo de entrada: Son 2 terminales (+, -) que permiten que otros dispositivos auxiliares detienen de forma inmediata el flujo de la fase móvil. El usuario la puede seleccionar para detener el flujo en una señal baja o alta.

Intervalo de voltaje de entrada: ± 30 VCC.

Voltaje alto = > 3 VCC $\pm 10\%$, voltaje bajo = $< 1,9$ VCC $\pm 10\%$. Anchura mínima del pulso = 10 ms.

- Retener la inyección(entrada): Dos terminales (+, -) que permiten que otros dispositivos puedan retrasar una inyección.

<p>Intervalo de voltaje de entrada: ± 30 VCC.</p> <p>Voltaje alto = >3 VCC $\pm 10\%$, voltaje bajo = $< 1,9$VCC $\pm 10\%$. Anchura mínima del pulso = 10 ms.</p> <ul style="list-style-type: none"> Salida gráfica: Dos terminales (+, -) para grabar los parámetros de salida establecidos por el usuario: Flujo de la fase móvil programada <p>Presión del inyector de muestras</p> <p>Presión del sistema cromatográfico</p> <p>Presión del cabezal principal</p> <p>Composición programada de fase móvil (%A, %B, %C, %D)</p> <p>Temperatura de la muestra</p> <p>Temperatura de la columna cromatográfica</p> <p>Vacío del degasificador</p> <ul style="list-style-type: none"> Análisis detenido: Cierre de contacto que indica que: La secuencia de muestras se ha suspendido <p>La función actual se ha suspendido.</p> <p>Corriente máxima permitida = 0,5 A Voltaje máximo permitido = 30 Vdc. Resistencia de contacto = 0,2 ohmios.</p> <ul style="list-style-type: none"> Inicio de inyección: Cierre de contacto (a través de los terminales 1 y 2) de 1 segundo al inyectar. Corriente máxima permitida = 0,5 A Voltaje máximo permitido = 30 Vdc Resistencia de contacto = 0,2 ohmios. 	<p>Intervalo de voltaje de entrada: ± 30 VCC.</p> <p>Voltaje alto = >3 VCC $\pm 10\%$, voltaje bajo = $< 1,9$VCC $\pm 10\%$. Anchura mínima del pulso = 10 ms.</p> <ul style="list-style-type: none"> Salida gráfica: Dos terminales (+, -) para grabar los parámetros de salida establecidos por el usuario: Flujo de la fase móvil programada <p>Presión del inyector de muestras</p> <p>Presión del sistema cromatográfico</p> <p>Presión del cabezal principal</p> <p>Composición programada de fase móvil (%A, %B, %C, %D)</p> <p>Temperatura de la muestra</p> <p>Temperatura de la columna cromatográfica</p> <p>Vacío del degasificador</p> <ul style="list-style-type: none"> Análisis detenido: Cierre de contacto que indica que: La secuencia de muestras se ha suspendido <p>La función actual se ha suspendido</p> <p>Corriente máxima permitida = 0,5 A Voltaje máximo permitido = 30 Vdc. Resistencia de contacto = 0,2 ohmios.</p> <ul style="list-style-type: none"> Inicio de inyección: Cierre de contacto (a través de los terminales 1 y 2) de 1 segundo al inyectar. Corriente máxima permitida = 0,5 A Voltaje máximo permitido = 30 Vdc Resistencia de contacto = 0,2 ohmios.
---	--

Especificaciones del sistema de manejo de fase móvil

El módulo de separación debe tener las siguientes especificaciones de manejo de fase móvil:

- Número de solventes: Uno a cuatro
- Acondicionamiento de la fase móvil: Desgasificación mediante vacío, cuatro (4) cámaras, \approx 500 uL de volumen interno por cámara
- Intervalo de flujo programable: De 0,000 y 0,010 a 10,000 mL/min en incrementos de 0,001 mL/min
- Intervalo típico del flujo de fase móvil de funcionamiento: De 0,050 mL/min a 5,000 mL/min en incrementos de 0,001 mL/min.
- Compensación de la compresibilidad: Automática o continua
- Volumen efectivo de retardo del sistema: < 650 μ L, independiente de la contrapresión a 1 mL/min
- Lavado de los sellos del pistón: Integral, activo, programable.
- Perfiles de gradiente: Once (11) curvas de gradiente [incluidas lineal, escalonada (2 curvas), cóncava (4 curvas) y convexa (4 curvas)].
- Purga en seco/Purga en húmedo: Automático, control del panel frontal.
- Aumento del flujo: Tiempo (0,01 a 30,00 min en incrementos de 0,01 min) para alcanzar el caudal máximo.
- Presión máxima de trabajo: 345 bar (5000 psi) (de 0,010 a 3,000 mL/min). Límites superior e inferior programables. Caída de presión a > 3,000 mL/min.
- Variación de presión: \leq 2,5% (1 mL/min, metanol desgasificado, a 1700 psi de contrapresión).
- Intervalo de composición de fase móvil: De 0 a 100 en incrementos del 0,1%.
- Exactitud de la composición: \pm 0,5% absoluta, independiente de la contrapresión (prueba de par de la válvula generadora de gradientes [metanol desgasificado (o metanol/propilparabeno), 2 mL/min, 254 nm]).
- Precisión de la composición: \leq 0,15% RSD o \leq 0,02 min de fenonas, 254 nm).

Especificaciones del sistema de manejo de fase móvil

El módulo de separación tiene las siguientes especificaciones de manejo de fase móvil:

- Número de solventes: Uno a cuatro
- Acondicionamiento de la fase móvil: Desgasificación mediante vacío, cuatro (4) cámaras, \approx 500 uL de volumen interno por cámara
- Intervalo de flujo programable: De 0,000 y 0,010 a 10,000 mL/min en incrementos de 0,001 mL/min
- Intervalo típico del flujo de fase móvil de funcionamiento: De 0,050 mL/min a 5,000 mL/min en incrementos de 0,001 mL/min
- Compensación de la compresibilidad: Automática o continua.
- Volumen efectivo de retardo del sistema: < 650 μ L, independiente de la contrapresión a 1 mL/min.
- Lavado de los sellos del pistón: Integral, activo, programable.
- Perfiles de gradiente: Once (11) curvas de gradiente [incluidas lineal, escalonada (2 curvas), cóncava (4 curvas) y convexa (4 curvas)].
- Purga en seco/Purga en húmedo: Automático, control del panel frontal.
- Aumento del flujo: Tiempo (0,01 a 30,00 min en incrementos de 0,01 min) para alcanzar el caudal máximo.
- Presión máxima de trabajo: 345 bar (5000 psi) (de 0,010 a 3,000 mL/min). Límites superior e inferior programables. Caída de presión a > 3,000 mL/min.
- Variación de presión: \leq 2,5% (1 mL/min, metanol desgasificado, a 1700 psi de contrapresión).
- Intervalo de composición de fase móvil: De 0 a 100 en incrementos del 0,1%.
- Exactitud de la composición: \pm 0,5% absoluta, independiente de la contrapresión (prueba de par de la válvula generadora de gradientes [metanol desgasificado (o metanol/propilparabeno), 2 mL/min, 254 nm]).
- Precisión de la composición: \leq 0,15% RSD o \leq 0,02 min de fenonas, 254 nm).

<ul style="list-style-type: none"> • Precisión del flujo: $\leq 0,075\%$ de desviación estándar relativa o $\leq 0,02$ min de desviación estándar, basado en el tiempo de retención (N = 6) o en mediciones volumétricas (de 0,200 a 5,000 mL/min), premezcla isocrática. • Exactitud del flujo: $\pm 1\%$ o 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, lo que sea mayor, (de 0,200 a 5,000 mL/min), metanol desgasificado, a 600 psi de contrapresión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Precisión del flujo: $\leq 0,075\%$ de desviación estándar relativa o $\leq 0,02$ min de desviación estándar, basado en el tiempo de retención (N = 6) o en mediciones volumétricas (de 0,200 a 5,000 mL/min), premezcla isocrática. • Exactitud del flujo: $\pm 1\%$ o 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, lo que sea mayor, (de 0,200 a 5,000 mL/min), metanol desgasificado, a 600 psi de contrapresión.
<p>Especificaciones del automuestreador</p> <p>El módulo de separación debe tener las siguientes especificaciones del automuestreador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de viales de muestras: 120 viales configurados en 5 carruseles de 24 viales cada uno. • Número de inyecciones de muestras: De 1 a 99 inyecciones por vial de muestras. • Precisión de la distribución de muestras: Normalmente $< 0,5\%$ RSD, de 5 a 80 μL. (Metanol desgasificado/agua 60:40 Dial-a-Mix, 1 mL/min, seis repeticiones, mezcla de fenonas, 254 nm). • Lavado de la aguja del inyector: Integral, activo, programable. • Exactitud de la inyección: $\pm 1 \mu\text{L}$ ($\pm 2\%$), 50 μL, N = 6. La muestra es agua desgasificada; la fase móvil es metanol desgasificado. • Vial de la muestra estándar: 2 mL • Control de la temperatura de la muestra: Temperatura ambiente menos 25 °C o 4 °C (la que sea mayor) a 40 °C, en incrementos de 1 °C. • Linealidad del inyector: $> 0,999$ del coeficiente de desviación (de 1 a 100 μL) • Horno/Enfriador de columna: De 20 °C (5 °C por encima de la temperatura ambiente) a 60 °C, en incrementos de 1 °C y de 4 °C (15 °C por debajo de la temperatura ambiente) a 65 °C, en incrementos de 1 °C. 	<p>Especificaciones del automuestreador</p> <p>El módulo de separación tiene las siguientes especificaciones del automuestreador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de viales de muestras: 120 viales configurados en 5 carruseles de 24 viales cada uno. • Número de inyecciones de muestras: De 1 a 99 inyecciones por vial de muestras. • Precisión de la distribución de muestras: Normalmente $< 0,5\%$ RSD, de 5 a 80 μL. (Metanol desgasificado/agua 60:40 Dial-a-Mix, 1 mL/min, seis repeticiones, mezcla de fenonas, 254 nm). • Lavado de la aguja del inyector: Integral, activo, programable. • Exactitud de la inyección: $\pm 1 \mu\text{L}$ ($\pm 2\%$), 50 μL, N = 6. La muestra es agua desgasificada; la fase móvil es metanol desgasificado. • Vial de la muestra estándar: 2 mL • Control de la temperatura de la muestra: Temperatura ambiente menos 25 °C o 4 °C (la que sea mayor) a 40 °C, en incrementos de 1 °C. • Linealidad del inyector: $> 0,999$ del coeficiente de desviación (de 1 a 100 μL) • Horno/Enfriador de columna: De 20 °C (5 °C por encima de la temperatura ambiente) a 60 °C, en incrementos de 1 °C y de 4 °C (15 °C por debajo de la temperatura ambiente) a 65 °C, en incrementos de 1 °C.

<p>Detector Ultravioleta/Visible modelo 2489</p> <p>Especificaciones de funcionamiento</p> <p>El detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 debe tener las siguientes especificaciones de funcionamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rango de longitudes de onda: De 190 a 700 nm • Ancho de banda <5 nm • Exactitud de la longitud de onda: +1.0 nm • Reproducibilidad de la longitud de onda: +0.1 nm • Ruido en seco de la longitud de onda simple: <5 μAU, sin fase móvil. • Ruido en húmedo: <8 μAU, con fase móvil. • Linealidad: <5% a 2.5 AU, con solución de propilparabeno a 257 nm 	<p>Especificaciones de funcionamiento</p> <p>El Detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 tiene las siguientes especificaciones de funcionamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rango de longitudes de onda: De 190 a 700 nm • Ancho de banda <5 nm • Exactitud de la longitud de onda: +1.0 nm • Reproducibilidad de la longitud de onda: +0.1 nm • Ruido en seco de la longitud de onda simple: <5 μAU, sin fase móvil. • Ruido en húmedo: <8 μAU, con fase móvil. • Linealidad: <5% a 2.5 AU, con solución de propilparabeno a 257 nm
<p>Especificaciones de los componentes ópticos</p> <p>El detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 debe tener las siguientes especificaciones de los componentes ópticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lámpara: Lámpara de deuterio de 30 W de gran luminosidad, 0.5 nm de apertura, prealineada y garantía de 2000 horas, acceso frontal. • Fotodiodos: 2 fotodiodos de silicón (par correspondiente). • Filtro de calibración de la longitud de onda: Filtro de erbio, utilizado en el arranque. • Paso óptico: 10 mm (analítico estándar) 	<p>Especificaciones de los componentes ópticos</p> <p>El detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 tiene las siguientes especificaciones de los componentes ópticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lámpara: Lámpara de deuterio de 30 W de gran luminosidad, 0.5 nm de apertura, prealineada y garantía de 2000 horas, acceso frontal. • Fotodiodos: 2 fotodiodos de silicón (par correspondiente). • Filtro de calibración de la longitud de onda: Filtro de erbio, utilizado en el arranque. • Paso óptico: 10 mm (analítico estándar)
<p>Especificaciones ambientales</p> <p>El detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 debe tener las siguientes especificaciones ambientales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura de trabajo: De 4 a 40 °C • Humedad de trabajo: De 20% a <95%, sin condensación 	<p>Especificaciones ambientales</p> <p>El detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 tiene las siguientes especificaciones ambientales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura de trabajo: De 4 a 40 °C • Humedad de trabajo: De 20% a <95%, sin condensación

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

5.0	ANEXOS (Completar antes de la aprobación del comité de validación)				
Anexar las especificaciones del proveedor al documento. Nota: Si las especificaciones son demasiado detalladas, anexar una versión resumida que documente las pertinentes GMP's, Políticas y adecuabilidad de los componentes para minimizar el control de cambios.					
Especificaciones del Proveedor:					
Título:		Fecha:		Versión No:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Guía de funcionamiento del Módulo de separaciones Alliance 2695 de Waters. 		2013		715003794ES/ Revisión B
	<ul style="list-style-type: none"> • Guía de funcionamiento del Detector UV/Visible 2489 de Waters. 		2013		71500142102_ES / Revisión B

FIN DEL DOCUMENTO

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

Anexo 1
Especificaciones de Detector Ultravioleta/Visible modelo 2489 marca Waters

Especificaciones de funcionamiento

Especificaciones de funcionamiento

Condición	Especificación
Rango de longitudes de onda	De 190 a 700 nm
Ancho de banda	<5 nm
Exactitud de la longitud de onda	±1.0 nm
Reproducibilidad de la longitud de onda	±0.1 nm
Ruido en seco de la λ simple	<5 μ AU (a 230 nm, filtro digital de 1 segundo, segmentos de 30 segundos, frecuencia de datos de 10 Hz, cubeta analítica)
Ruido en húmedo	≤8 μ AU (a 230 nm, filtro digital de 1 segundo, segmentos de 30 segundos, frecuencia de datos de 10 Hz, flujo de acetonitrilo a 1 mL/min, cubeta analítica)
Ruido de canal doble (seco)	≤35 μ AU (medido a 230 nm, funcionando de 230 a 280 nm con filtro de 2 segundos a una velocidad de 1 Hz; cubeta analítica seca)
Ruido de canal doble (húmedo)	≤45 μ AU (medido a 230 nm, funcionando de 230 a 280 nm con filtro de 2 segundos a una velocidad de 1 Hz, 1 mL/min, flujo de acetonitrilo, cubeta analítica)
Linealidad	<5% a 2.5 AU, propilparabeno a 257 nm
Deriva	1.0×10^{-4} AU/h máx. ($\Delta T = \pm 2$ °C/h)
Deriva térmica	1.0×10^{-4} AU/°C máx. ($\Delta T = \pm 2$ °C/h)
Intervalo de ajuste de la sensibilidad	De 0.0001 a 4.0000 AUFS
Intervalo de ajuste del filtro	Single-wavelength (Longitud de onda única) de 0.1 a 5.0 segundos Longitud de onda doble: de 1 a 50 segundos

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

Especificaciones de funcionamiento (continuación)

Condición	Especificación
Constante de tiempo	De 0.0 a 5.0 segundos, filtro Hamming
Frecuencia de datos digitales	1, 2, 5, 10, 20, 40, 80 Hz (canal simple) 1, 2 Hz (canal doble)
Salidas analógicas velocidades (modo de λ simple)	10, 20, 40, 80 Hz (canal A) Sólo 10 Hz (canal B)
Especificaciones de los componentes ópticos	
Fuente de la lámpara	Lámpara de deuterio de 30 W de gran luminosidad, 0.5 nm de apertura, prealineada Garantía de 2000 horas, acceso frontal
Fotodiodos	2 fotodiodos de silicona (par correspondiente)
Filtro de segundo orden	Automático para longitudes de onda ≥ 370 nm
Filtro de calibración de la longitud de onda	Filtro de erbio, utilizado en el arranque o a petición
Cubeta de flujo	Diseño de la cubeta de flujo TaperSlit™
Purga de nitrógeno	Conexión de purga presente en el sistema óptico
Paso óptico	10 mm (analítico estándar)
Volumen de la cubeta	10 μ L (analítico estándar)
Límite de la presión	6895 kPa (69 bar, 1000 psi)
Materiales	Tygon®, acero inoxidable 316 y sílice fundida
Especificaciones ambientales	
Temperatura de funcionamiento	De 4 a 40 °C (de 39 a 104 °F)
Humedad de funcionamiento	De 20% a <95%, sin condensación
Temperatura de transporte y almacenamiento	De -30 a +60 °C
Humedad de transporte y almacenamiento	De 0% a <95%, sin condensación

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

Anexo 2
Especificaciones de Módulo de separación modelo 2695 marca Waters

B Especificaciones

Especificaciones físicas

Especificaciones físicas:

Elemento	Especificación
Height (Altura)	57,1 cm (22,5 pulg.)
Profundidad	57,1 cm (22,5 pulg.); 64,8 cm (25,5 pulg.) con el termostatizador para muestras opcional
Anchura	45,7 cm (18 pulg.); 58,4 cm (23,0 pulg.) con el horno para columnas o el termostatizador para columnas opcional
peso	48,5 kg (107 lb) 62,1 kg (137 libras) con el termostatizador para muestras opcional y el módulo del horno (o termostatizador) para columnas
Materiales con superficie humedecida	Acero inoxidable de 316, rubí, zafiro, MP35N, PEEK, PPS, UHMWPE, Tefzel® (ETFE), Teflon® (FEP y PTFE), Teflon AF®, Fluoroloy G, Fluoroloy-08R

Especificaciones ambientales

Especificaciones ambientales:

Elemento	Especificación
Temperatura de funcionamiento	De 4 a 40 °C (de 39 a 104 °F)
Humedad relativa	Del 20 % al 80 %, sin condensación
Ruido acústico	< 65 dB(A)
Compatibilidad de los eluyentes (consultar Apéndice D)	Eluyentes compatibles con los materiales. Las sales y las soluciones tampón pueden reducir la vida de las juntas, especialmente a presiones superiores a 3000 psi.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

Especificaciones eléctricas

Especificaciones eléctricas

Especificaciones eléctricas:

Elemento	Especificación
Requisitos del suministro eléctrico	950 VA (máximo)
Voltaje de la línea	100 - 240 VCA
Frecuencia	50 - 60 Hz
Cierres conmutados S1-S4, controlados por el usuario o por un temporizador	<p>Cuatro cierres de contacto controlables (dos terminales por cierre).</p> <p>Corriente máxima permitida = 0,5 A por contacto. Voltaje máximo permitido = 30 Vdc</p> <p>Resistencia de contacto = 0,2 ohmios. Las salidas se pueden controlar desde la tabla de eventos de E/S o directamente desde el panel frontal.</p> <p>Dos modos disponibles desde el panel frontal y la tabla de eventos de E/S: On = contacto cerrado; Off = contacto abierto. Otros modos disponibles en la tabla de eventos de E/S: Pulse = cierre de contacto simple para periodo programable; Toggle = cambia el estado actual.</p>
Detener flujo (entrada)	<p>Dos terminales (+, -) que permiten que otros dispositivos LC detengan de modo inmediato el caudal de eluyente. Seleccionable por el usuario para detener el flujo en una señal baja o alta.</p> <p>Intervalo de voltaje de entrada: ± 30 VCC.</p> <p>Voltaje alto = > 3 VCC $\pm 10\%$, voltaje bajo = $< 1,9$ VCC $\pm 10\%$. Anchura mínima del pulso = 10 ms.</p>
Retener la inyección (entrada)	<p>Dos terminales (+, -) que permiten que otros dispositivos LC puedan retrasar una inyección. El operador booleano selecciona si uno o dos entradas retrasan la inyección.</p> <p>Intervalo de voltaje de entrada: ± 30 VCC.</p> <p>Voltaje alto = > 3 VCC $\pm 10\%$, voltaje bajo = $< 1,9$ VCC $\pm 10\%$. Anchura mínima del pulso = 10 ms.</p>

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

B Especificaciones

Especificaciones eléctricas: (continuación)

Elemento	Especificación
Salida gráfica	Dos terminales (+, -) para grabar los parámetros de salida establecidos por el usuario: Caudal programado Presión del bucle de muestras Presión del sistema Presión del cabezal principal Composición programada (%A, %B, %C, %D) Temperatura de la muestra Temperatura de la columna Vacío del desgasificador
Run Stopped (Análisis detenido)	Cierre de contacto que indica que: La secuencia de muestras se ha suspendido La función actual se ha suspendido Corriente máxima permitida = 0,5 A Voltaje máximo permitido = 30 Vdc Resistencia de contacto = 0,2 ohmios.
Inicio de inyección	Cierre de contacto (a través de los terminales 1 y 2) de 1 segundo al inyectar. Corriente máxima permitida = 0,5 A Voltaje máximo permitido = 30 Vdc Resistencia de contacto = 0,2 ohmios.
Terminales de tierra	Conectadas a la señal de tierra y utilizadas como referencia para las salidas

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

Especificaciones de la administración de eluyentes

Especificaciones de la administración de eluyentes

Especificaciones del sistema de gestión de eluyentes: configuración del módulo de separaciones e2695 XE:

Elemento	Especificación
Número de eluyentes	Uno a cuatro
Acondicionamiento del eluyente	Desgasificación mediante vacío, cuatro (4) cámaras, \approx 500 uL de volumen interno por cámara
Intervalo de caudal programable	De 0,000 y 0,010 a 10,000 mL/min en incrementos de 0,001 mL/min
Intervalo típico del caudal de funcionamiento	De 0,050 a 5,000 mL/min en incrementos de 0,001 mL/min
Compensación de la compresibilidad	Automática o continua
Volumen efectivo de retardo del sistema	< 650 μ L, independiente de la contrapresión a 1 mL/min
Lavado de las juntas del émbolo	Integral, activo, programable
Perfiles de gradiente	Once (11) curvas de gradiente [incluidas lineal, escalonada (2 curvas), cóncava (4 curvas) y convexa (4 curvas)]
Cebado en seco/Cebado en húmedo	Automático, control del panel frontal
Elevación del flujo	Tiempo (0,01 a 30,00 min en incrementos de 0,01 min) para alcanzar el caudal máximo
Presión máxima de funcionamiento	345 bar (5000 psi) (de 0,010 a 3,000 mL/min). Límites superior e inferior programables. Caída de presión a > 3,000 mL/min.
Fluctuación de presión	\leq 2,5% (1 mL/min, metanol desgasificado, a 1700 psi de contrapresión)
Intervalo de composición	De 0 a 100 en incrementos del 0,1%.

29 de julio de 2013, 715003794ES Rev. B 321

B Especificaciones**Especificaciones del sistema de gestión de eluyentes: configuración del módulo de separaciones e2695 XE: (continuación)**

Elemento	Especificación
Exactitud de la composición	$\pm 0,5\%$ absoluta, independiente de la contrapresión (prueba de par de la válvula generadora de gradientes [metanol desgasificado (o metanol/propilparabeno), 2 mL/min, 254 nm])
Precisión de la composición	$\leq 0,15\%$ RSD o $\leq 0,02$ min SD, el que sea mayor, basado en el tiempo de retención. (Metanol desgasificado/agua 60:40 Dial-a-Mix, 1 mL/min, seis repeticiones idénticas, mezcla de fenonas, 254 nm).
Precisión del flujo	$\leq 0,075\%$ de desviación estándar relativa o $\leq 0,02$ min de desviación estándar, basado en el tiempo de retención (N = 6) o en mediciones volumétricas (de 0,200 a 5,000 mL/min), premezcla isocrática
Exactitud del flujo	$\pm 1\%$ o 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, lo que sea mayor, (de 0,200 a 5,000 mL/min), metanol desgasificado, a 600 psi de contrapresión

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

Especificaciones de la administración de muestras

Especificaciones de la administración de muestras

Especificaciones del sistema de gestión de muestras:

Elemento	Especificación
Número de viales de muestras	120 viales configurados en 5 carruseles de 24 viales cada uno
Número de inyecciones de muestras	De 1 a 99 inyecciones por vial de muestras
Precisión de la distribución de muestras	Normalmente < 0,5% RSD, de 5 a 80 µL (Metanol desgasificado/agua 60:40 Dial-a-Mix, 1 mL/min, seis repeticiones, mezcla de fenonas, 254 nm).
Lavado de la aguja del inyector	Integral, activo, programable
Arrastre de muestras*	<p>≤ 0,01% (basado en las siguientes condiciones cromatográficas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Columna – XBridge C18, 4,6 × 50 mm, 3,5 µm - Fase móvil – 70% agua/30% metanol - Lavado de la aguja – 100% metanol - Muestra problema – 4,0 mg/mL de cafeína (en la fase móvil) - Estándar de arrastre – 0,4 mg/mL de cafeína (en la fase móvil) - Volumen de inyección (todo) – 5,0 µL
Exactitud de la inyección	±1 µL (±2%), 50 µL, N = 6. La muestra es agua desgasificada; el eluyente analítico es metanol desgasificado.
Vial de la muestra estándar	2 mL

29 de julio de 2013, 715003794ES Rev. B 323

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Diseño	Documento No.: 1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

B Especificaciones

Especificaciones del sistema de gestión de muestras: (continuación)

Elemento	Especificación
Control de la temperatura de la muestra (opcional)	Temperatura ambiente menos 25 °C o 4 °C (la que sea mayor) a 40 °C, en incrementos de 1 °C <ul style="list-style-type: none"> - Exactitud de la temperatura ± 3 °C - Límite de tiempo de 60 minutos desde la temperatura ambiente del laboratorio hasta el punto programado de calentamiento - Límite de tiempo de 90 minutos desde la temperatura ambiente del laboratorio hasta el punto programado de refrigeración
Operaciones avanzadas	Análisis urgentes, adiciones automáticas, estándares automáticos
Intervalo del volumen de inyección	De 0,1 a 100 μ L, estándar; de 0,1 a 2000 μ L, con bucle de muestras opcional
Linealidad del inyector	> 0,999 del coeficiente de desviación (de 1 a 100 μ L)

a. Descripción de la prueba de arrastre de muestras – Configuración: Cuatro viales (1 = previa de blanco = fase móvil, 2 = estándar de arrastre, 3 = muestra problema, 4 = después del blanco = fase móvil). Procedimiento: 2 inyecciones de 1, luego 3 inyecciones de 2, luego 1 inyección de 3 y finalmente 3 inyecciones de 4. Resultado de la prueba: El porcentaje de arrastre se determina comparando las inyecciones después del blanco (4) con el estándar de arrastre (2).

Especificaciones de control y comunicación del instrumento

Especificaciones de control y comunicación del instrumento:

Elemento	Especificación
Horno para columnas (opcional)	De 20 °C (5 °C por encima de la temperatura ambiente) a 60 °C, en incrementos de 1 °C
Termostatizador para columnas (opcional)	De 4 °C (15 °C por debajo de la temperatura ambiente) a 65 °C, en incrementos de 1 °C

11.2 Calificación de Instalación.

De acuerdo con el Protocolo de calificación de instalación los resultados obtenidos de este proceso se presentan en el protocolo 2014-09-12 Documento No. 2.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

TÍTULO DE PROTOCOLO:	Calificación de Instalación de Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible
ELABORADO POR:	Gerardo Hernández

NOMBRE DEL EQUIPO INSTRUMENTO ANALITICO:	Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489	CÓDIGO DE EQUIPO INSTRUMENTO ANALITICO:	ID-2589.MX
UBICACIÓN:	Laboratorio de control químico.	EDIFICIO:	I
CUARTO:	I-240		
DEPARTAMENTO O ÁREA:	Control de calidad	NIVEL DE CALIFICACIÓN:	<input type="checkbox"/> B <input checked="" type="checkbox"/> C

PRE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO

DEPARTAMENTO	NOMBRE	FIRMA	FECHA

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

APROBACIÓN DE RESULTADOS

- Aprobados.
- Aprobados condicionados¹ hasta la conclusión de las acciones descritas en la página siguiente.

¹ Aprobación condicionada significa que todas las pruebas definidas en el protocolo fueron completadas y satisfactorias. Sin embargo, existen puntos menores que están pendientes y serán concluidos, de acuerdo al listado anexo (p.e: verificar la actualización en el plano “as-built”).

Notas:

- El resumen de los resultados y la conclusión general del protocolo se encuentran registrados al inicio de este documento.
- Si los resultados de las pruebas son *no satisfactorios*, la conclusión del protocolo deberá indicar que el equipo queda “no calificado” y se deberá documentar las acciones a realizar para su corrección, remoción o en caso de ser necesario los requerimientos y/o condiciones determinadas por el Comité de Validación bajo las cuales se permitirá su uso.

Su firma indica que acepta los resultados e indica que: los métodos y los datos de prueba fueron recopilados conforme al protocolo y/o con enmiendas aprobadas, los datos están disponibles para soportar el resumen de datos y todo evento de validación ha sido documentado con una discusión del impacto en la Calificación.

DEPARTAMENTO	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Control de calidad			

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

APROBACIÓN CONDICIONADA

Sección del protocolo	Acción No. *	Área responsable	Fecha compromiso de cierre

*Se anexa hoja de seguimiento a acciones correctivas.

Cierre Condicionado Completado

La firma de la Gerencia de Control de calidad indica que todos los puntos condicionados se han completado.		
Responsable de Control de Calidad	Nombre	Firma / Fecha

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

TABLA DE CONTENIDO

1.0	OBJETIVO	59
2.0	ALCANCE	59
3.0	DESCRIPCION DEL EQUIPO	59
3.1	Componentes	60
4.0	DOCUMENTACIÓN ESTÁNDAR	61
4.1	Instrumentos	62
4.2	Datos del equipo	63
4.3	Mantenimiento preventivo	64
4.4	Procedimientos, bitácoras y registros	65
4.5	Manuales	66
4.6	Condiciones ambientales	68
4.7	Servicios requeridos	69
4.8	Requerimientos físicos de instalación y limpieza	70
5.0	DOCUMENTACIÓN DE EVENTOS / DESVIACIÓN AL PROTOCOLO	71
6.0	ANEXOS	72

Las secciones 1.0, 2.0, 3.0 y 4.0 deben completarse antes de la pre-aprobación

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

PÁGINA IDENTIFICACIÓN DE FIRMAS

Las personas que firmen en cualquiera de las páginas del protocolo deberán ser registradas en la página de identificación de firmas. El autor del protocolo y los miembros del VRB no deben incluirse en esta sección.

Nombre	Firma	Departamento / Compañía
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

1.0 OBJETIVO

Establecer por evidencia documentada que el Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters, cumple con las especificaciones del fabricante para su instalación.

2.0 ALCANCE

El presente protocolo aplica para la calificación de la instalación del Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters, número de identificación ID-2589.MX que se encuentra ubicado en el cuarto I-240 y al cual se le realizará una calificación prospectiva.



3.0 DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

El Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters ubicado en el cuarto I-240 del laboratorio de control químico.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

3.1 Componentes

Listar todos los componentes mayores del equipo utilizados en conjunto para su correcto funcionamiento / operación, así como cualquier otro componente o equipo auxiliar que pueda afectar a su desempeño.

Identificación	Descripción
ID-2589.MX	Módulo de separación modelo 2695
	
ID-2589.MX	Detector Ultravioleta/visible modelo 2489
	

Revisado por: _____ Fecha: _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.0 DOCUMENTACIÓN ESTÁNDAR

No.	Título de la sección	Estatus	Justificación (Solo secciones excluidas)
4.1	Instrumentos	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.2	Datos del equipo	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.3	Mantenimiento preventivo	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.4	Procedimientos, bitácoras y registros		
	4.4.1 Procedimientos	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
	4.4.2 Bitácoras y registros	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.5	Manuales	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.6	Condiciones ambientales	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.7	Servicios requeridos	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.8	Requerimientos físicos de instalación y limpieza	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
4.9	Listado de refacciones o componentes	<input type="checkbox"/> Incluida <input checked="" type="checkbox"/> Excluida	No aplica debido a que el mantenimiento se realizará por un proveedor externo y no se requiere contar con refacciones en el almacén.
4.10	Planos y diagramas	<input type="checkbox"/> Incluida <input checked="" type="checkbox"/> Excluida	No se cuenta con planos debido a que es un instrumento analítico.

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.1 Instrumentos

Verificar y documentar que todos los instrumentos específicos del equipo se encuentren instalados y que se encuentren con calibración vigente.

Instrumento Nombre / Tipo	ID	Clasificación programa de calibración	Justificación (sólo CTNR)	Periodo de calibración	Verificado por
Módulo de separación / Detector UV/VIS	ID-2589.MX	<input checked="" type="checkbox"/> Crítico "Clase A" (CCA) <input type="checkbox"/> No-crítico "Clase B" (NCB) <input type="checkbox"/> Estandarizado por el usuario (US) <input type="checkbox"/> Prueba de funcionalidad (FT) <input type="checkbox"/> No requiere calibración (CTNR)*	NA	OCT 2013 / OCT 2014	Gerardo Hernández

*Si algún instrumento corresponde a un CTNR (No requiere calibración por sus siglas en inglés) justifique documentalmente por que no requiere calibración.

Nota:

- Verificar que el rango de calibración de los instrumentos cubra los rangos de proceso y de evaluación. Si los rangos de proceso son modificados durante la calificación del equipo se deberá solicitar la modificación en el rango de calibración de los instrumentos afectados y recalibrarlos.

Se anexan los reportes de calibración Si No (justificar en comentarios)

Comentarios:

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.2 Datos del equipo

Verificar y documentar las especificaciones del equipo o instrumento analítico, así como de los datos del proveedor. Si se cuenta con equipo auxiliar realizar la tabla con las correspondientes especificaciones aplicables.

Datos		Resultado	Referencia ¹	Verificado por
ID adecuada		ID-2589.MX	A	Gerardo Hernández
Marca		Waters	A	Gerardo Hernández
Modelo		2695 / 2489	A	Gerardo Hernández
Año de construcción		2013	A	Gerardo Hernández
País de origen		Malasia	A	Gerardo Hernández
Número de serie		M08SM4029A / L0887E980A	A	Gerardo Hernández
Proveedor		Waters	A	Gerardo Hernández
Página web		WWW.WATERS.COM	A	Gerardo Hernández
Dimensiones	Largo	57.1 cm Modulo de separación 50.3 cm Detector UV/Vis	C	Gerardo Hernández
	Ancho	46.0 cm Modulo de separación 28.4 cm Detector UV/Vis	C	Gerardo Hernández
	Alto	57.1 cm Modulo de separación 20.8 cm Detector UV/Vis	C	Gerardo Hernández
¿Cumple con diseño? Aplica a dimensiones y capacidad		<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA		Gerardo Hernández

¹ A. Inspección visual B. Medición de la variable C. Manual del proveedor D. Otra (Indicar cuál)

Comentarios:

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.3 Mantenimiento preventivo

Verificar y documentar que los procedimientos de mantenimiento preventivo (MP) aplicables al equipo o instrumento analítico se encuentran disponibles y que se encuentran dentro del programa de mantenimiento preventivo, si el mantenimiento debe ser realizado por el proveedor externo especializado indicar la información del proveedor y la frecuencia recomendada

Título de procedimiento de MP	Número/versión	Fecha efectiva	Verificado por

Comentarios:

El mantenimiento preventivo y correctivo es realizado por el proveedor por lo que no se cuenta con un procedimiento interno para el mismo.

La frecuencia de mantenimiento no está basada en la recomendación del proveedor ya que se cuenta con los siguientes controles internos para verificar que se encuentra en condiciones operacionales óptimas:

- Resultados de adecuación del sistema antes de iniciar la corrida de secuencia de análisis.
- Cambio de lámpara de detector cada 2000 horas de uso y verificación de exactitud de onda antes de retiro final y antes de uso inicial de lámpara.

Debido a los puntos anteriores el mantenimiento preventivo se realiza anualmente.

Gerardo Hernández

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.4 Procedimientos, bitácoras y registros

Documentar y verificar que los procedimientos, bitácoras y registros relacionados con el equipo han sido establecidos.

4.4.1 Procedimientos

Documentar todos los procedimientos aplicables que se requieren o pueden afectarse por la instalación o cualquier cambio en las instrucciones de limpieza y operación del equipo o instrumento analítico, así como de los equipos auxiliares.

Título	Número / Versión	Fecha efectiva	Se localiza en el área	Verificado por
Cromatógrafos de líquidos de alta resolución	MO-MX-O17 / 1.0	ENE/ 2014	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Otra	Gerardo Hernández

Comentarios:

Revisado por: _____ Fecha: _____

4.4.2 Bitácoras y registros

Enlistar los documentos que son utilizados para coleccionar, localizar o reportar los datos del proceso y/o servicio.

Título	Número	Fecha apertura de	Se localiza en el área	Verificado por
Cromatógrafo de líquidos No. 19 / ID-2589.MX	2013-10-15	Oct / 2013	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Otra	Gerardo Hernández

Comentarios:

Revisado por: _____ Fecha: _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.5 Manuales

Documentar todos los manuales que se encuentran disponibles para la operación y mantenimiento del equipo o instrumento analítico y verificar la ubicación de la información.

Título	Número de referencia o versión	Ubicación Departamento /	Verificado por
Waters 2695 Separations Module Operator's Guide	71500269502 / Revisión B	<input checked="" type="checkbox"/> Control de Calidad <input type="checkbox"/> Ingeniería <input type="checkbox"/> Otro _____	Gerardo Hernández
Waters 2489 UV / Vis Detector Operator's Guide	71600142102 / Revision B	<input checked="" type="checkbox"/> Control de Calidad <input type="checkbox"/> Ingeniería <input type="checkbox"/> Otro _____	Gerardo Hernández

Comentarios:

Revisado por: _____ Fecha: _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.6 Condiciones ambientales

Documentar las condiciones ambientales requeridas para el equipo o instrumento analítico

¿El equipo requiere condiciones ambientales especificadas por el proveedor o por diseño?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
--	---

Especificación	Referencia	Número de cuarto	Condiciones Reales
<input checked="" type="checkbox"/> T [°C]: <u>4°C - 40°C</u> <input checked="" type="checkbox"/> %HR: <u>20% - 80%</u> <input type="checkbox"/> Otra (especificar):	Manual del proveedor	I-240	Temperatura 23.5 °C Humedad relativa 42 %
Cumple:	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Verificado por:	Gerardo Hernández		

Comentarios:

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.7 Servicios requeridos

Verificar y documentar las especificaciones de los servicios requeridos

Datos	Resultado	Referencia ¹	Verificado por
ID adecuada	ID-2589.MX	A	Gerardo Hernández
Fabricante	Waters	A	Gerardo Hernández
Voltaje	127 V	C	Gerardo Hernández
Frecuencia	60 H	C	Gerardo Hernández
Fases de alimentación	2	C	Gerardo Hernández
Tierra física del equipo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Sin requerimiento	A	Gerardo Hernández
Conectado a fuente de energía de poder UPS (Sistema ininterrumpido de energía)	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento	A	Gerardo Hernández
¿Suministro eléctrico regulado, protegido contra picos, sobre cargas eléctricas?	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento	A	Gerardo Hernández
¿Cumple con recomendaciones de proveedor?	<input type="checkbox"/> NA <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	A	Gerardo Hernández

¹ A. Inspección visual B. Medición de la variable C. Manual del proveedor D. Otra (Indicar cuál)

Comentarios:

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.8 Requerimientos físicos de instalación y limpieza

Datos	Resultado	Referencia ¹	Verificado por
¿Dimensiones de espacio requeridas?	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento <input type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández
Requerimientos de Ventilación / Extracción	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento <input type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández
¿Limpieza recomendada?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento <input checked="" type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández
¿Condiciones de almacenamiento recomendadas?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento <input checked="" type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández
¿Precauciones de uso ante sustancias químicas que dañen el equipo o componentes?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Sin requerimiento <input type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández
Requiere aislamiento	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento <input checked="" type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández
Requiere condiciones especiales de iluminación	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento <input checked="" type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández
Requiere fijación / anclaje especial contra vibraciones	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sin requerimiento <input type="checkbox"/> NA	A	Gerardo Hernández

¹ A. Inspección visual B. Medición de la variable C. Manual del proveedor D. Otra (Indicar cuál)

Comentarios:

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

5.0 DOCUMENTACIÓN DE EVENTOS / DESVIACIÓN AL PROTOCOLO

Las desviaciones deben ser evaluadas por los responsables del área de Calidad y Validación y el impacto debe ser discutido con la justificación de las acciones tomadas. Si no hay desviaciones al protocolo No Aplica este anexo

Sección del protocolo afectada	
<input type="checkbox"/> Evento <input type="checkbox"/> Desviación al protocolo	
Resultado	<input type="checkbox"/> Resuelto permanentemente. Ver solución abajo. <input type="checkbox"/> Resuelto temporalmente. Ver solución y plan de acción abajo
Plan de acción	
ESCRITO POR:	REVISADO POR:

DEPARTAMENTO (NOMBRE	FIRMA	FECHA

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Instalación	Documento No.: 2
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

6.0 ANEXOS

Esta sección incluye referencias y anexos requeridos, así como puede ser también utilizada para incluir alguna otra información que soporte la información contenida en este protocolo.

6.1 Documentos de referencia

Título / Descripción	No. de referencia.	Fecha de efectividad

6.2 Documentos anexados

Anexo	Título / Descripción	Número total de páginas
<input type="checkbox"/> Incluido <input checked="" type="checkbox"/> Excluido	Calibraciones de instrumentación del equipo	Nota 1
<input type="checkbox"/> Incluido <input checked="" type="checkbox"/> Excluido	Documentos de soporte	Nota 1
<input type="checkbox"/> Incluido <input checked="" type="checkbox"/> Excluido	Otros: _____	Nota 1

Nota 1: No se incluyen en este protocolo la información de calibración de los módulos cromatográficos, certificados de calibración de estándares utilizados y certificados de calificación de personal de metrología.

FIN DEL DOCUMENTO

11.3 Calificación de Operación y Desempeño.

De acuerdo con el Protocolo de calificación de operación/desempeño los resultados obtenidos de este proceso se presentan en el protocolo 2014-09-12 Documento No. 3.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

TÍTULO DE PROTOCOLO:	Calificación de Operación y Desempeño del Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible
ELABORADO POR:	Gerardo Hernández

NOMBRE DEL EQUIPO INSTRUMENTO ANALITICO:	Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489	CÓDIGO DE EQUIPO INSTRUMENTO ANALITICO	ID-2589.MX
UBICACIÓN:	Laboratorio de control químico	EDIFICIO:	I
CUARTO:	I-240		
DEPARTAMENTO O ÁREA:	Control de calidad	NIVEL CALIFICACIÓN: DE	<input type="checkbox"/> B <input checked="" type="checkbox"/> C

PRE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO

DEPARTAMENTO	NOMBRE	FIRMA	FECHA

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

APROBACIÓN DE RESULTADOS

- Aprobados.
- Aprobados condicionados¹ hasta la conclusión de las acciones descritas en la página 4.
- Aprobados con cierre parcial² hasta la evaluación de los puntos pendientes descritos en la página 5.

¹ Aprobación condicionada significa que todas las pruebas definidas en el protocolo fueron completadas y satisfactorias. Sin embargo, existen puntos menores que están pendientes y serán concluidos, de acuerdo al listado de la página siguiente (p.e: verificar la actualización en el plano “as-built”).

² Aprobación con cierre parcial significa que hay pruebas pendientes de realizar pero que el equipo puede ser liberado permitiendo su uso para la configuración evaluada y aprobada.

Notas:

- El resumen de los resultados y la conclusión general del protocolo se encuentran registrados al inicio de este documento.
- Si los resultados de las pruebas son *no satisfactorios*, la conclusión del protocolo deberá indicar que el equipo queda “no calificado” y se deberá documentar las acciones a realizar para su corrección, remoción o en caso de ser necesario los requerimientos y/o condiciones determinadas por el Comité de Validación bajo las cuales se permitirá su uso.

Su firma indica que acepta los resultados e indica que: los métodos y los datos de prueba fueron recopilados conforme al protocolo y/o con enmiendas aprobadas, los datos están disponibles para soportar el resumen de datos y todo evento de validación ha sido documentado con una discusión del impacto en la Calificación.

DEPARTAMENTO	NOMBRE	FIRMA	FECHA

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

APROBACIÓN CONDICIONADA

Sección del protocolo	Acción No. *	Área responsable	Fecha compromiso de cierre

*Se anexa hoja de seguimiento a acciones correctivas.

Cierre Condicionado Completado

La firma de la Gerencia de Control de calidad indica que todos los puntos condicionados se han completado.		
Responsable de Control de Calidad	Nombre	Firma / Fecha

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

TABLA DE CONTENIDO

1.0	OBJETIVO	78
2.0	ALCANCE	78
3.0	DESCRIPCION DEL EQUIPO	78
4.0	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN	80
4.1	Capacitación del personal operativo	81
5.0	PARAMETROS DE OPERACIÓN	82
6.0	HOJA MAESTRA DE PRUEBAS	83
6.1	Prueba de precisión y exactitud de volumen, linealidad, y carry over en inyector/automuestreador y detector	84
6.2	Evaluación de válvula selectora de solventes	86
6.3	Resumen de resultados	88
6.4	Conclusión	89
7.0	DOCUMENTACIÓN DE EVENTOS / DESVIACIÓN AL PROTOCOLO	90
8.0	ANEXOS	91
8.1	Documentos de referencia	91
8.2	Documentos anexos	91
	Resultados	92

Las secciones 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 deben completarse antes de la pre-aprobación

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

PÁGINA IDENTIFICACIÓN DE FIRMAS

Las personas que firmen en cualquiera de las páginas del protocolo deberán ser registradas en la página de identificación de firmas. El autor del protocolo y los miembros del VRB no deben incluirse en esta sección.

Nombre	Firma	Departamento / Compañía
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____
		<input type="checkbox"/> Empleado Puesto: _____ <input type="checkbox"/> Contratista Compañía: _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

1.0 OBJETIVO

Establecer por evidencia documentada que el Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters operan de acuerdo a las especificaciones del equipo y a través de los rangos de operación de uso predeterminados.

2.0 ALCANCE

El presente protocolo aplica para la calificación de operación y desempeño del Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters, número de identificación ID-2589.MX que se encuentra ubicado en el cuarto I-240 y al cual se le realizó una calificación prospectiva.

3.0 DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

El Cromatógrafo de líquidos con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters está ubicado en el cuarto I-240 de laboratorio de control químico.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

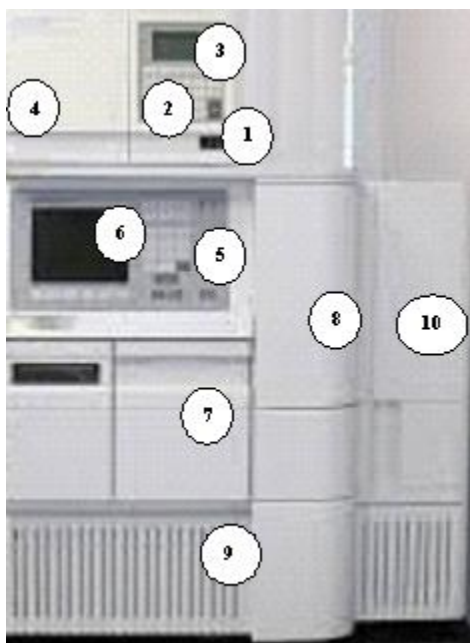


Figura 1

NUMERO	PARTE	FUNCIÓN
1	Botón de encendido/apagado.	Enciende y apaga el detector Ultravioleta/Visible.
2	Controles de programación.	Selección de parámetros de operación de detector.
3	Pantalla LCD.	Muestra señal y parámetros de operación.
4	Compartimento de lámpara y celda analítica.	Emisión del haz de luz y paso del analito de interés.
5	Controles de programación.	Selección de parámetros de operación de módulo de separación
6	Pantalla LCD.	Se visualizan los parámetros de operación del módulo de separación.
7	Compartimento de carruseles de viales.	Carruseles para transportar los viales al inyector y enfriar o calentar la muestra analítica.
8	Compartimento de aguja de inyector.	Tomar el volumen seleccionado de muestra analítica de los viales.
9	Compartimento de sistema de bombeo y degasificador.	Degasificar y enviar la fase móvil a la columna analítica.
10	Horno/enfriador de columna analítica.	Porta y enfriador y calentador de columna analítica.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.0 PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN

Documentar los procedimientos de operación aprobados que son usados para la operación del equipo.

Marcar aquí si los procedimientos se encuentran incluidos en el IQ. Protocolo No.: _____1_____

Título	Número Versión /	Fecha efectiva	Se localiza en el área
Cromatógrafos de líquidos de alta resolución	MO-MX-O17 / 1.0	ENE/ 2014	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Otra

Nota: Verificar que la operación del equipo se realiza de acuerdo a PNO.

Comentarios:

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

4.1 Capacitación del personal operativo

Registrar el nombre del personal que opera el equipo durante la ejecución de este protocolo y anexar la copia de su registro de capacitación en la sección de Documentos de Soporte.

Nombre de operador	No. de PNO	Departamento	Cumple Capacitación
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

Comentarios:

De acuerdo a relación de capacitación de Manual de operación MO-MX-017

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

5.0 PARÁMETROS DE OPERACIÓN

Los parámetros a evaluar durante la calificación de Operación serán los siguientes

Parámetro de operación	Rango de uso	Valores de calificación ± Variación aceptada
Precisión de volumen de inyector/auto muestreador	5 a 500 µL	<ul style="list-style-type: none"> Desviación estándar relativa $\leq 2.0\%$ para área y tiempo de retención para 5 inyecciones. El tiempo de retención del pico principal debe estar entre 5 y 7 minutos. Desviación estándar relativa $\leq 2.0\%$ para área de 2 inyecciones consecutivas. Desviación estándar relativa $\leq 2.0\%$ para área de 9 inyecciones.
Linealidad de inyector/auto muestreador/detector	5 a 500 µL	<ul style="list-style-type: none"> Coefficiente de correlación debe ser ≥ 0.995
Sumación de áreas (Carryover)	5 a 500 µL	< 0.3% con respecto al pico de interés
Prueba de válvula selectora de solventes.	De acuerdo a condiciones de trabajo indicadas en cada método de análisis	Las alturas deben de estar entre 9.5 y 10.5 % para que la prueba sea satisfactoria.

Comentarios:

Revisado por: _____ Fecha: _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

6.0 HOJA MAESTRA DE PRUEBAS

Las funciones de prueba establecidas para la calificación de operación del equipo son:

Función No	Título de prueba	Estatus	Justificación (Solo secciones excluidas)
6.1	Precisión de volumen de inyector/automuestreador	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
6.2	Linealidad de inyector/automuestreador/detector.	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
6.3	Sumación de áreas (Carryover)	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA
6.3	Prueba de válvula selectora de solventes.	<input checked="" type="checkbox"/> Incluida <input type="checkbox"/> Excluida	NA

Nota: Para la documentación de eventos, fallas o cambios mayores al protocolo aprobado deberá usarse el formato de la sección 7.0.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

6.1 Prueba de precisión y exactitud de volumen, linealidad, y sumación de áreas (carry over) en inyector/automuestreador y detector

- 6.1.1 Solución stock de Acido Benzoico: Pesar alrededor de 50 mg de ácido benzoico y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL.
- 6.1.2 Disolver y llevar a volumen con una solución de Metanol grado cromatográfico/ Ácido acético 0.5% en agua.
- 6.1.3 Solución 1 de Acido Benzoico
Transferir una alícuota de 2.0 mL de la solución *stock* a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con una solución de Metanol grado cromatográfico/Ácido acético 0.5% en agua. Concentración 40 mcg/mL de ácido benzoico.
- 6.1.4 Solución 2 de Acido Benzoico
Transferir una alícuota de 3.0 mL de la solución *stock* a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con una solución de Metanol grado cromatográfico/ Ácido acético 0.5% en agua. Concentración 60 mcg/mL de ácido benzoico.
- 6.1.5 Solución 3 de Acido Benzoico
Transferir una alícuota de 4.0 mL de la solución *stock* a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con una solución de Metanol grado cromatográfico/ Ácido acético 0.5% en agua. Concentración 80 mcg/mL de ácido benzoico.
- 6.1.6 Solución 4 de Acido Benzoico
Transferir una alícuota de 5.0 mL de la solución *stock* a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con una solución de Metanol grado cromatográfico/ Ácido acético 0.5% en agua. Concentración 100 mcg/mL de ácido benzoico.
- 6.1.7 Solución 5 de Acido Benzoico
Transferir una alícuota de 6.0 mL de la solución *stock* a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con una solución de Metanol grado cromatográfico/ Ácido acético 0.5% en agua. Concentración 120 mcg/mL de ácido benzoico.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

6.1.8 Solución 6 de Acido Benzoico

Transferir una alícuota de 7.0 mL de la solución *stock* a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con una solución de Metanol grado cromatográfico/ Ácido acético 0.5% en agua. Concentración 140 mcg/mL de ácido benzoico.

6.1.9 La secuencia de inyecciones se realiza de acuerdo a la siguiente programación.

Solución de linealidad No.	Número de inyecciones	Especificación de adecuabilidad del sistema
5	5	1 y 4
1	1	4
2	1	4
3	1	4
4	1	4
5	1	4
6	1	4
4	2	2
Fase móvil	1	Sumación de áreas
4	1	Sumación de áreas
Fase móvil	1	Sumación de áreas
4	2	3 y 4

Nota:

- Especificación 1 de adecuabilidad del sistema: La desviación estándar relativa de las áreas y tiempo de retención de 5 inyecciones consecutivas debe ser $\leq 2.0 \%$.
El tiempo de retención del pico principal debe estar entre 5 y 7 minutos.
- Especificación 2 y 3 de adecuabilidad del sistema: La desviación estándar relativa de las áreas de 2 inyecciones consecutivas debe ser $\leq 2.0 \%$.
- Especificación 4 de adecuabilidad del sistema: La desviación estándar relativa de las áreas de 9 inyecciones (5 consecutivas y 2 duplicados) debe ser $\leq 2.0 \%$.
Coeficiente de correlación de la inyección 1 a la 5 debe ser ≥ 0.995 .

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

- *Sumación de áreas (Carry over)*: Realizar una inyección de fase móvil, una de la solución 4 y finalmente una de fase móvil y verifica que los picos que eluyen no representan más del 0.3 % con respecto del pico de la inyección de solución 4.

6.1.10 Preparación de fase móvil

Preparar la fase móvil de la siguiente manera:

- Preparar una solución de ácido acético al 0.5% v/v.
- Mezclar partes iguales de Metanol grado cromatográfico y la solución al 0.5 % de ácido acético.

6.1.11 Condiciones cromatográficas

- Condiciones cromatográficas:
- Velocidad de flujo: 1.0 mL/min
- Volumen de inyección: 20 microlitros
- Detector UV, Longitud de onda: 254 nm
- Detector de Índice de refracción: 32X
- Temperatura de la columna: Ambiente
- Tiempo de corrida: 10 minutos

6.2 Evaluación de válvula selectora de solventes

- 6.2.1 Preparar una solución de ácido fosfórico al 20% y limpiar todas las líneas por 30 minutos.
- 6.2.2 Limpiar las líneas con Isopropanol por 30 minutos y finalmente con agua grado cromatográfico por 30 minutos.
- 6.2.3 Pesar 56.0 mg de Estándar de Propilparabeno, solución *stock*, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar a volumen con metanol.
- 6.2.4 Transferir una alícuota de 10.0 mL de la solución *stock* a un matraz volumétrico de 1000 mL y llevar a volumen con metanol.
- 6.2.5 Conectar tubería de acero inoxidable de 10 pies de largo por 0.009 pulgadas de diámetro interno de la bomba al detector.
- 6.2.6 Configurar el detector a 254 nm.
- 6.2.7 Colocar en la línea A y B frascos con metanol filtrado y degasificado.

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

- 6.2.8 Colocar en la línea C y D frascos con solución de Propilparabeno filtrado y degasificado.
Purgar la bomba.
- 6.2.9 Programar el gradiente de acuerdo al siguiente Cuadro.

Cuadro No. 1
Programación de gradiente para evaluar la válvula selectora de solventes

Tiempo (Minutos)	Flujo (mL/min)	%A	%B	%C	%D	No. de curva
Inicial	5.0	50	50	0	0	11
2.0	5.0	0	0	50	50	11
4.0	5.0	50	50	0	0	11
6.0	5.0	90	0	10	0	11
8.0	5.0	50	50	0	0	11
10.0	5.0	90	0	0	10	11
12.0	5.0	50	50	0	0	11
14.0	5.0	0	90	10	0	11
16.0	5.0	50	50	0	0	11
18.0	5.0	0	90	0	10	11
20.0	5.0	50	50	0	0	11
22.0	5.0	50	50	0	0	11

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

6.3 Resumen de resultados

Especificación	Corrida No	Resultado Cumple	Fecha de término
Precisión de volumen de inyector/automuestreador	1	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Oct/2013
Linealidad de inyector/automuestreador/detector	1	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Oct/2013
Sumación de áreas (Carryover)	1	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Oct/2013
Prueba de válvula selectora de solventes.	1	<input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Oct/2013

NOTA: Solo se realizara una corrida de las pruebas indicadas en el punto 6.0

Comentarios:

Se anexan tablas con resultados obtenidos durante las pruebas de calificación como información adicional al final del protocolo.

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

6.4 Conclusión

- Los resultados fueron:
- Aceptables – los criterios de aceptación fueron cumplidos.
 - Aceptables – con acciones correctivas de bajo impacto.
 - Aceptables – con desviación.
 - No Aceptables – explicación anexada.

Revisado por: _____ **Fecha:** _____

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

7 DOCUMENTACIÓN DE EVENTOS / DESVIACIÓN AL PROTOCOLO

Los eventos no-CAPA de validación deben ser evaluados por el Comité de Validación y el impacto debe ser discutido con la justificación de las acciones tomadas. Un evento de validación es una desviación de un requerimiento especificado. Si no hay eventos / desviación al protocolo de validación No Aplica este anexo.

Sección del protocolo afectada	
<input type="checkbox"/> Evento <input type="checkbox"/> Desviación al protocolo	
Resultado	<input type="checkbox"/> Resuelto permanentemente. Ver solución abajo. <input type="checkbox"/> Resuelto temporalmente. Ver solución y plan de acción abajo
Solución	
Plan de acción	
ESCRITO POR:	REVISADO POR:

DEPARTAMENTO	NOMBRE	FIRMA	FECHA

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

8 ANEXOS

Esta sección incluye referencias y anexos requeridos, así como puede ser también utilizada para incluir alguna otra información que soporte la información contenida en este protocolo.

8.3 Documentos de referencia

Título / Descripción	No. de referencia.	Fecha de efectividad

8.4 Documentos anexados

Anexo	Título / Descripción	Número total de páginas
<input checked="" type="checkbox"/> Incluido <input type="checkbox"/> Excluido	Resultados	25
<input type="checkbox"/> Incluido <input checked="" type="checkbox"/> Excluido	Calibraciones	Nota 1
<input type="checkbox"/> Incluido <input checked="" type="checkbox"/> Excluido	Documentos de soporte	Nota 1
<input type="checkbox"/> Incluido <input checked="" type="checkbox"/> Excluido	Otros: _____	Nota 1

Nota 1: No se incluyen en este protocolo la información de calibración de los módulos cromatográficos, certificados de calibración de estándares utilizados y certificados de calificación de personal de metrología.

- **FIN DEL DOCUMENTO**

Laboratorio de Control de Calidad	
Calificación de Operación y desempeño	Documento No.: 3
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector Ultravioleta/visible	No de protocolo : 2014-09-12

Resultados de pruebas de calificación

Precisión de volumen

Parámetro	Criterio de aceptación Desviación estándar relativa $\leq 2.0\%$ para área y tiempo de retención para 5 inyecciones.	Criterio de aceptación de aceptación El tiempo de retención del pico principal debe estar entre 5 y 7 minutos	Criterio de aceptación Desviación estándar relativa $\leq 2.0\%$ para área de 2 inyecciones consecutivas	Criterio de aceptación Desviación estándar relativa $\leq 2.0\%$ para área de 9 inyecciones
Área	0.1%	NA	0.2% 0.1%	0.5%
Tiempo de retención	0.0%	5.72 min	--NA	--NA

Sumación de áreas (Carryover)

Parámetro	Fase móvil	Solución de linealidad No. 4	Fase móvil	Criterio de aceptación < 0.3% con respecto al pico de interés
Área	0	760852	0	< 0.3%

Linealidad del inyector y detector

Coeficiente de correlación no menor a 0.991	R2	Cumple	No Cumple
	0.999991	√	

Prueba de válvula selectora de solventes

Válvulas A y C: 10.3%

Válvulas B y C: 10.3%

Válvulas A y D: 10.4%

Válvulas B y D: 10.1%

Las alturas de los picos de cada prueba deben estar entre 9.5% y 10.5% para que la prueba sea satisfactoria

Cromatogramas de resultados de calificación de operación y desempeño

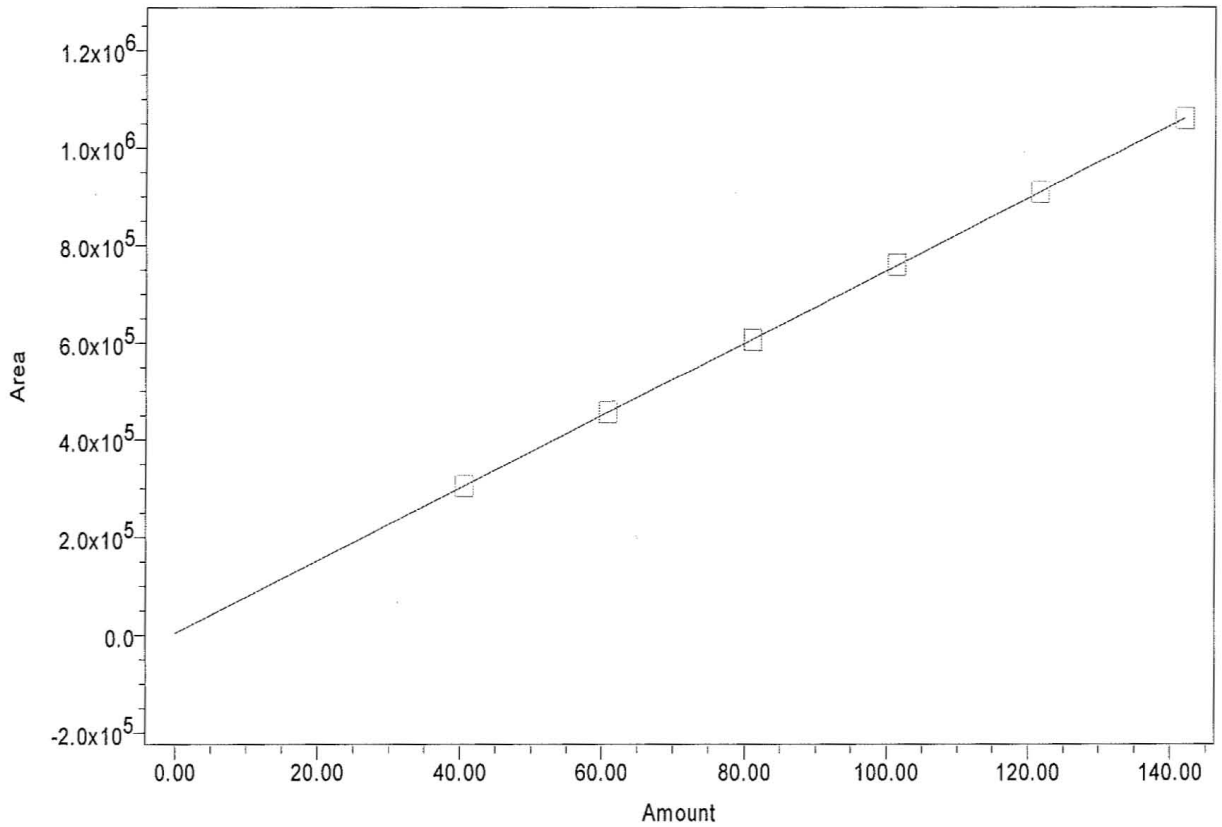
TABLA DE RESULTADOS
Nombre P.A.: ACIDO BENZOICO

	Nombre Muestra	Nombre P.A.	Iny.	Vial	T.R (min)	Area	Num.Platos T.	K Prime	Resolution	F. Coleo	Dilución	SampleWeight	Conc.	Unidad
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	4	1	5.72	759416	9282.17	2.04		1.071	1.00	1.00		
2	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	3	1	5.72	761152	9270.41	2.04		1.070	1.00	1.00		
3	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	5	1	5.72	759203	9294.10	2.04		1.071	1.00	1.00		
4	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	2	1	5.72	761034	9273.84	2.04		1.071	1.00	1.00		
5	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	1	5.72	759270	9440.25	2.04		1.059	1.00	1.00		
Mean					5.72	760015	9312	2.0		1.1				
Std. Dev.					0.0	988	72.2	0.0		0.0				
% RSD					0.0	0.1	0.8	0.0		0.5				

TABLA DE RESULTADOS
Nombre P.A.: ACIDO BENZOICO

	Nombre Muestra	Nombre P.A.	Iny.	Vial	T.R (min)	Area	Núm. Platos T.	K Prime	Resolution	F. Coleo	Dilución	SampleWeight	Conc.	Unidad
1	FASE MOVIL	ACIDO BENZOICO	1	9	5.72						1.00	1.00		
2	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	10	5.73	760852	9202.23	2.05		1.075	1.00	1.00		
3	FASE MOVIL	ACIDO BENZOICO	1	9	5.72						1.00	1.00		
Mean					5.72	760852	9202	2.0		1.1				
Std. Dev.					0.0									
% RSD					0.1									

Calibration Plot



Name: ACIDO BENZOICO; Processing Method: MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013; Fit Type: Linear (1st Order); Cal Curve Id: 1128; A: 3.962444e+003; B: 7.445950e+003; C: 0.000000e+000; D: 0.000000e+000; R²: 0.999991

TABLA DE RESULTADOS
Nombre P.A.: ACIDO BENZOICO

	Nombre Muestra	Nombre P.A.	Iny.	Vial	T.R (min)	Area	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 1	ACIDO BENZOICO	1	2	5.72	306663	40.5440
2	SOLUCION DE LINEALIDAD 2	ACIDO BENZOICO	1	3	5.72	456662	60.8160
3	SOLUCION DE LINEALIDAD 3	ACIDO BENZOICO	1	4	5.72	606665	81.0880
4	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	5	5.72	760223	101.3600
5	SOLUCION DE LINEALIDAD 5	ACIDO BENZOICO	1	6	5.72	909485	121.6320
6	SOLUCION DE LINEALIDAD 6	ACIDO BENZOICO	1	7	5.73	1060082	141.9040
Mean						663212	91.2240
Std. Dev.						282392	37.93
% RSD						41.3	41.57

TABLA DE RESULTADOS
Nombre P.A.: ACIDO BENZOICO

	Nombre Muestra	Nombre P.A.	Iny.	Vial	T.R (min)	Area	Núm.Platos T.	K Prime	Resolution	F. Coleo	Dilución	SampleWeight	Conc.	Unidad
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	8	5.73	768102	9262.78	2.05		1.072	1.00	1.00		
2	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	2	8	5.73	770636	9288.06	2.05		1.071	1.00	1.00		
Mean					5.73	769369	9275	2.0		1.1				
Std. Dev.					0.0	1792	17.9	0.0		0.0				
% RSD					0.0	0.2	0.2	0.0		0.1				

TABLA DE RESULTADOS
Nombre P.A.: ACIDO BENZOICO

	Nombre Muestra	Nombre P.A.	Iny.	Vial	T.R (min)	Area	Núm.Platos T.	K Prime	Resolution	F. Coleo	Dilución	SampleWeight	Conc.	Unidad
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	8	5.73	763646	9251.27	2.05		1.072	1.00	1.00		
2	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	2	8	5.73	762304	9278.06	2.05		1.071	1.00	1.00		
Mean					5.73	762975	9265	2.0		1.1				
Std. Dev.					0.0	948	19.0	0.0		0.0				
% RSD					0.0	0.1	0.2	0.0		0.0				

TABLA DE RESULTADOS
Nombre P.A.: ACIDO BENZOICO

	Nombre Muestra	Nombre P.A.	Iny.	Vial	T.R (min)	Area	Num.Platos T.	K Prime	Resolution	F. Coleo	Dilución	SampleWeight	Conc.	Unidad
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	4	1	5.72	759416	9282.17	2.04		1.071	1.00	1.00		
2	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	3	1	5.72	761152	9270.41	2.04		1.070	1.00	1.00		
3	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	5	1	5.72	759203	9294.10	2.04		1.071	1.00	1.00		
4	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	2	1	5.72	761034	9273.84	2.04		1.071	1.00	1.00		
5	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	1	5.72	759270	9440.25	2.04		1.069	1.00	1.00		
6	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	8	5.73	768102	9262.78	2.05		1.072	1.00	1.00		
7	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	2	8	5.73	770536	9288.06	2.05		1.071	1.00	1.00		
8	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	8	5.73	763646	9251.27	2.05		1.072	1.00	1.00		
9	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	2	8	5.73	762304	9278.09	2.05		1.071	1.00	1.00		
Mean					5.72	762751	9293	2.0		1.1				
Std. Dev.					0.0	4079	56.5	0.0		0.0				
% RSD					0.1	0.5	0.6	0.2		0.4				

Nombre Muestra VALVULA CHECK

Adquirido Por: palacmx

Vial 1

Tipo de Muestra Unknow n

Inyeccion 2

Fecha Adquisic 10/4/2013 3:09:43 PM CDT

Vol Inyeccion 0.00 ul

Acq Metodo Set

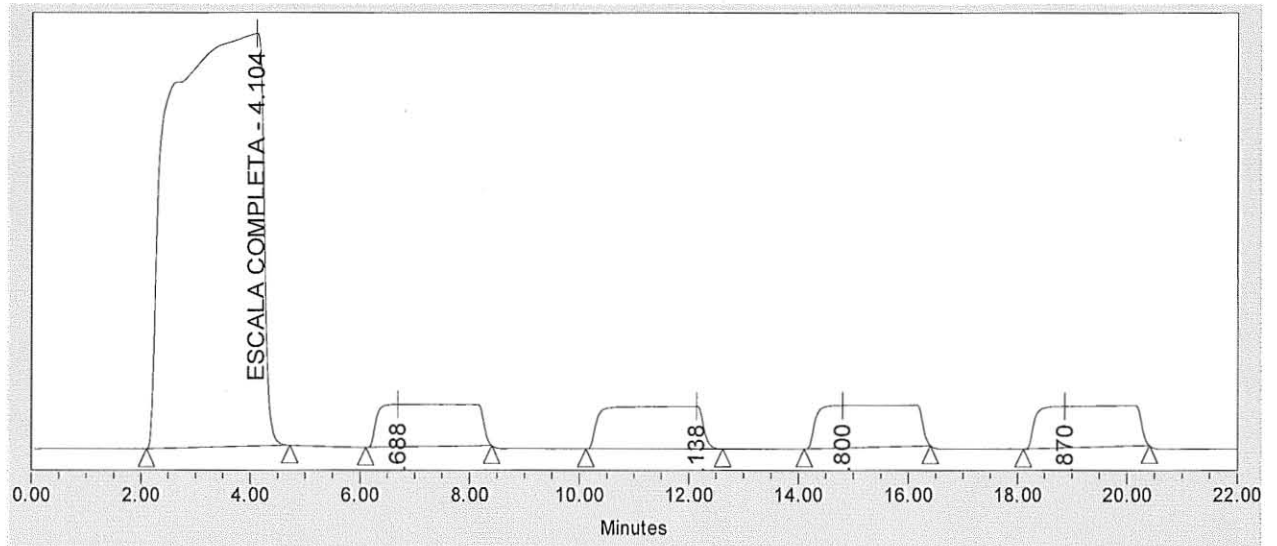
Tiempo Corrida 22.0 Minutes

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONCHK_PM_71013

Canal W2489 ChA

Fecha de Proceso: 10/7/2013 10:17:01 AM CDT

Nombre Set Mtras:



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Altura (uV)
1	VALVULA CHECK	ESCALA COMPLETA	1	2	0.00	4.10	53979712.09	481753
2	VALVULA CHECK	A/B	1	2	0.00	6.66	5844057.60	49714
3	VALVULA CHECK	A/D	1	2	0.00	12.14	5887397.35	49972
4	VALVULA CHECK	B/C	1	2	0.00	14.80	5835355.24	49712
5	VALVULA CHECK	B/D	1	2	0.00	18.87	5696194.08	48630
Mean						11.3	15448543.27	
Std. Dev.						6.0	21539697.80	
% RSD						52.5	139.43	

$$\frac{49714}{481753} \times 100 = 10.3\%$$

$$\frac{49972}{481753} \times 100 = 10.4\%$$

$$\frac{49712}{481753} \times 100 = 10.3\%$$

$$\frac{48630}{481753} \times 100 = 10.1\%$$

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 1

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mitras: MX_VERIFICACION\PLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

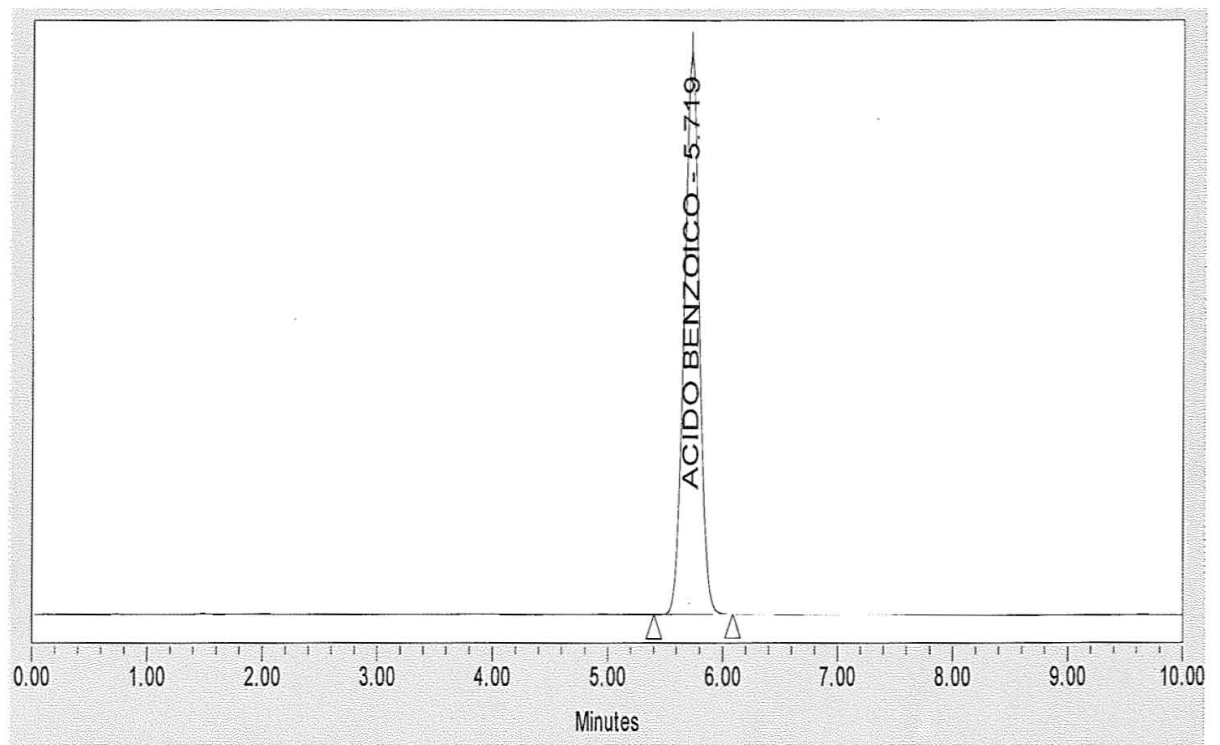
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 11:35:02 AM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACION\PLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:05 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A	Val	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	1	20.00	5.72	759270.42	9440.25	2.04		1.00	1.00	1.00	
Mean						5.7	759270.42	9440.25	2.04		1.00			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 1

Inyeccion 2

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutos

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

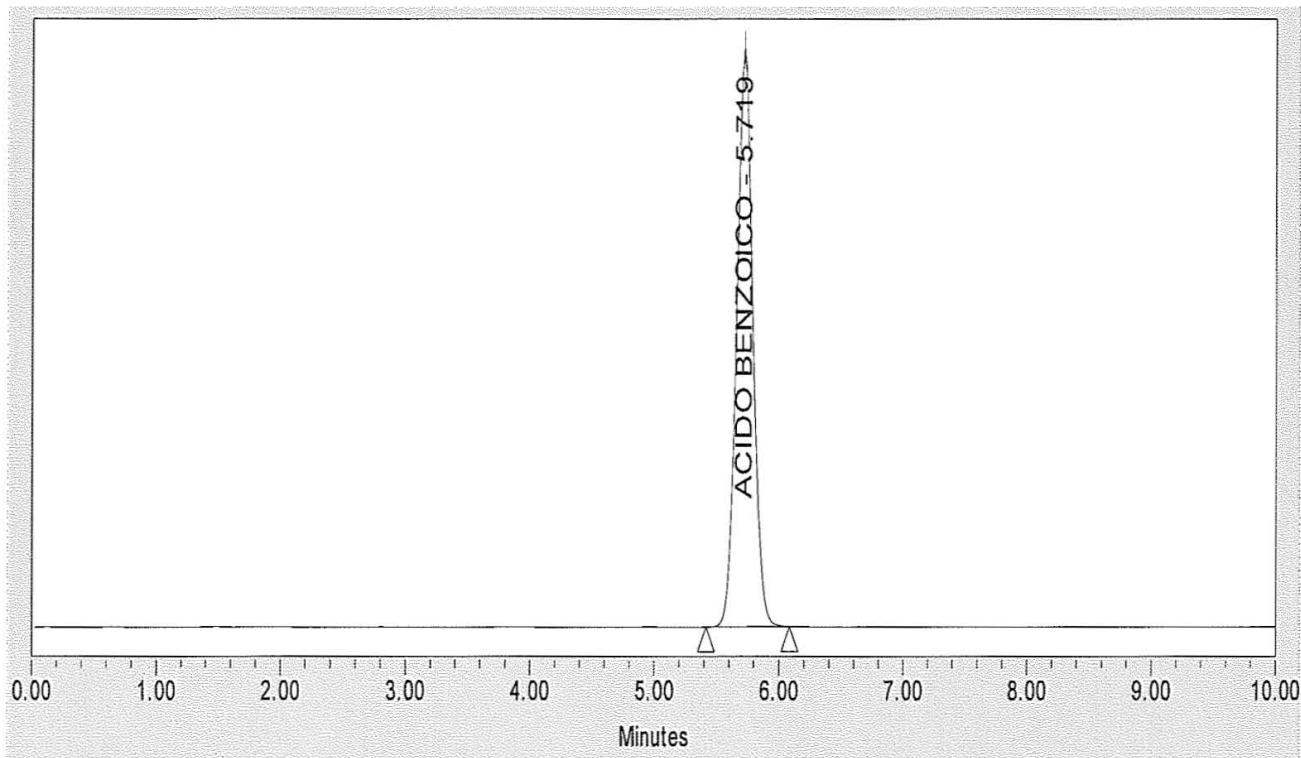
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 11:45:57 AM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:05 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	2	20.00	5.72	761033.51	9273.84	2.04		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	761033.51	9273.84	2.04		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 1

Inyeccion 3

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mitras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

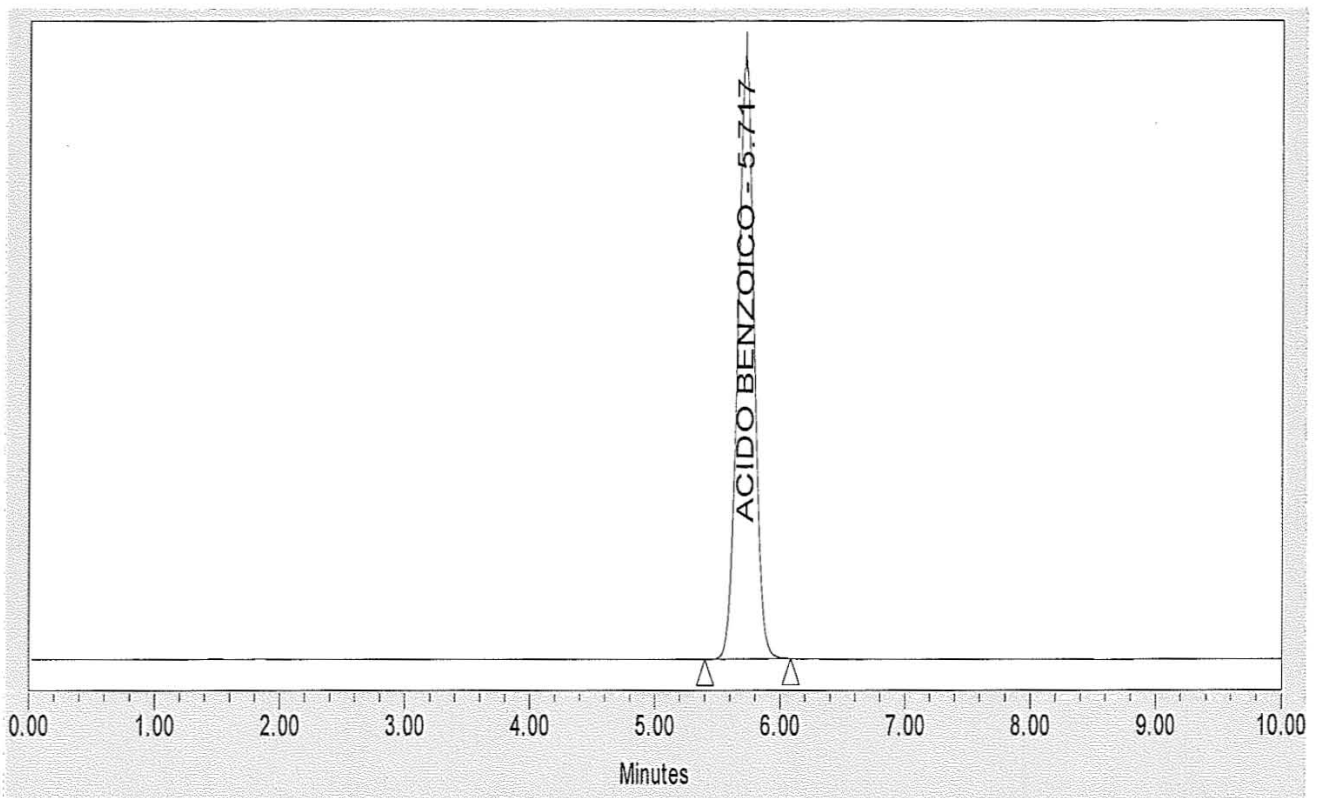
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 11:56:50 AM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:06 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	3	20.00	5.72	761151.59	9270.41	2.04		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	761151.59	9270.41	2.04		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Adquirido Por: palacmx

Vial 1

Tipo de Muestra Unknow n

Inyeccion 4

Fecha Adquisic 10/4/2013 12:07:44 PM CDT

Vol Inyeccion 20.00 ul

Acq Metodo Set

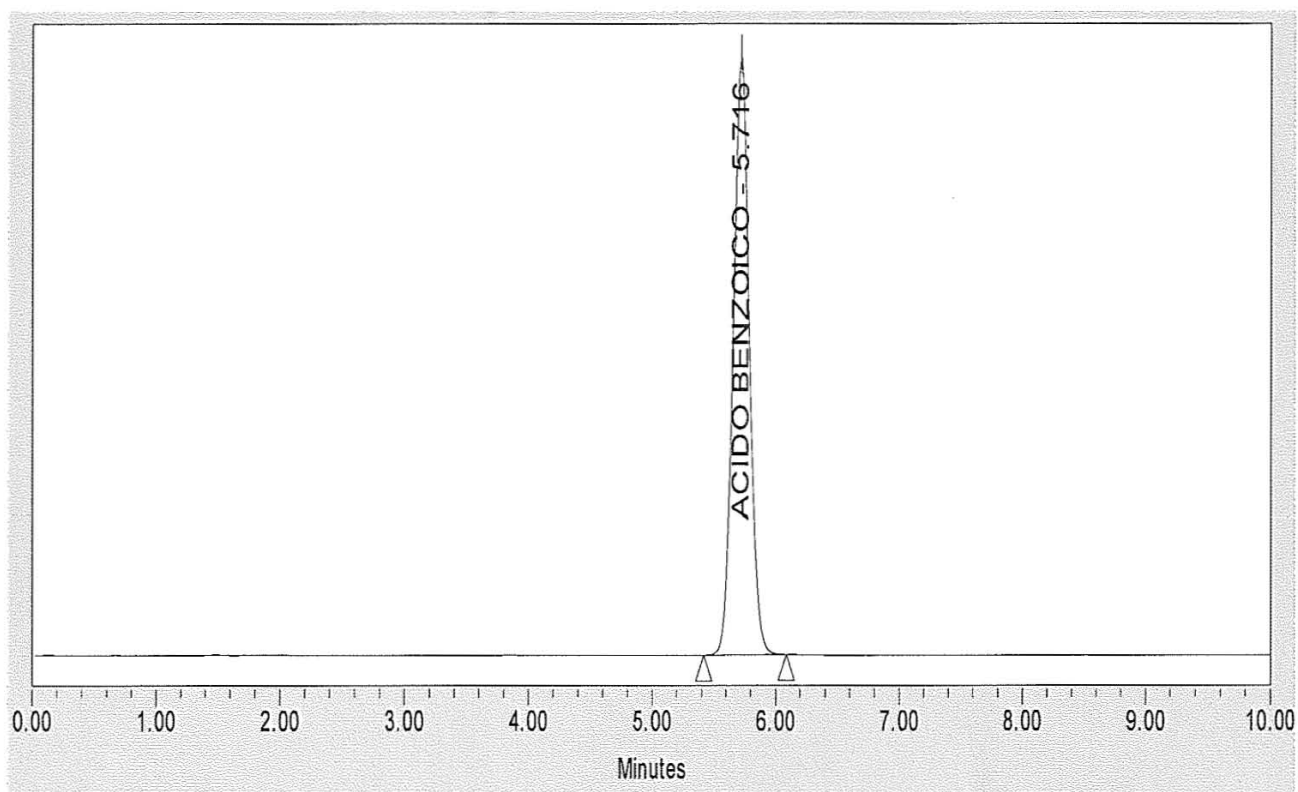
Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Metodo Proceso
MX_VERIFICACION+PLC19_PM_71013

Canal W2489 ChA

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:06 AM CDT

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACION+PLC19_SSM_410



Reporte Abbott

	Norm. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	4	20.00	5.72	759415.66	9282.17	2.04		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	759415.66	9282.17	2.04		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 1

Inyeccion 5

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACION+PLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

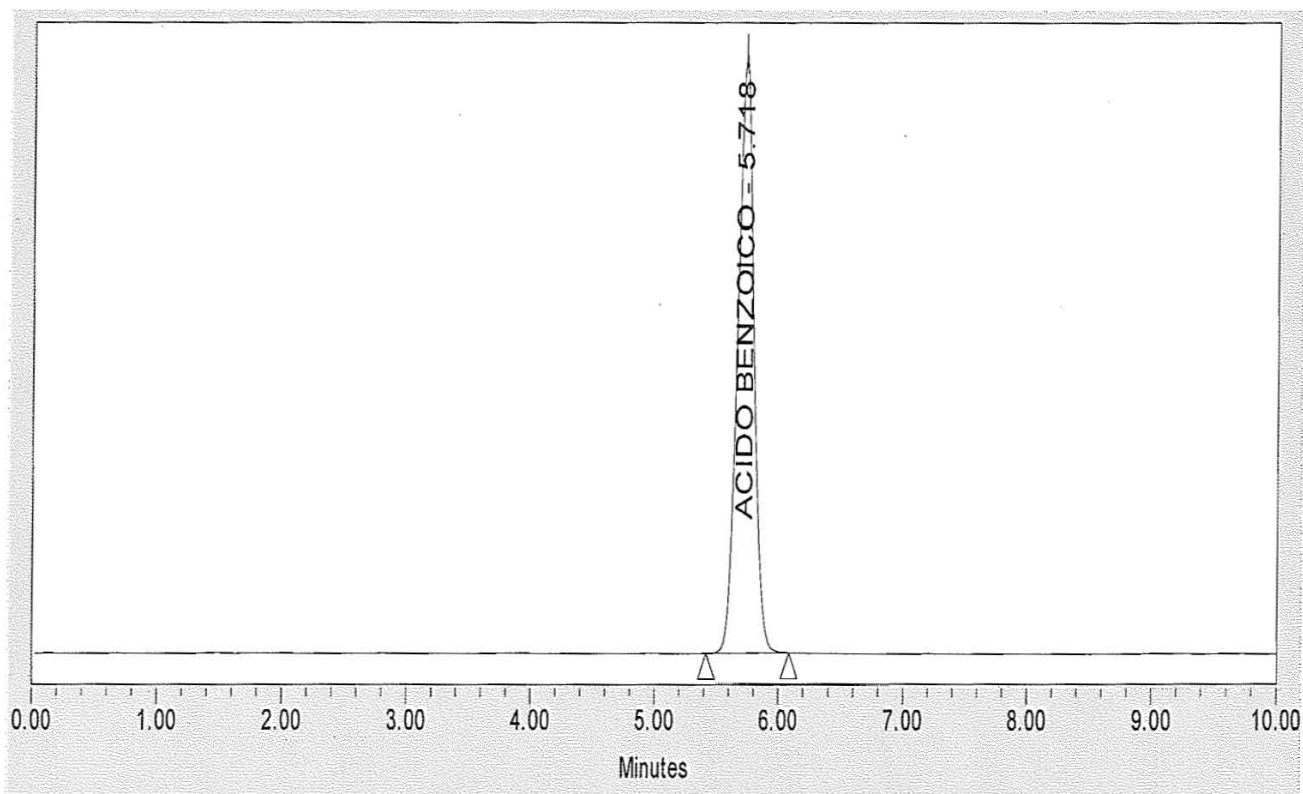
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 12:18:38 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACION+PLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:07 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	1	5	20.00	5.72	759203.30	9294.10	2.04		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	759203.30	9294.10	2.04		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 1

Vial 2

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutos

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

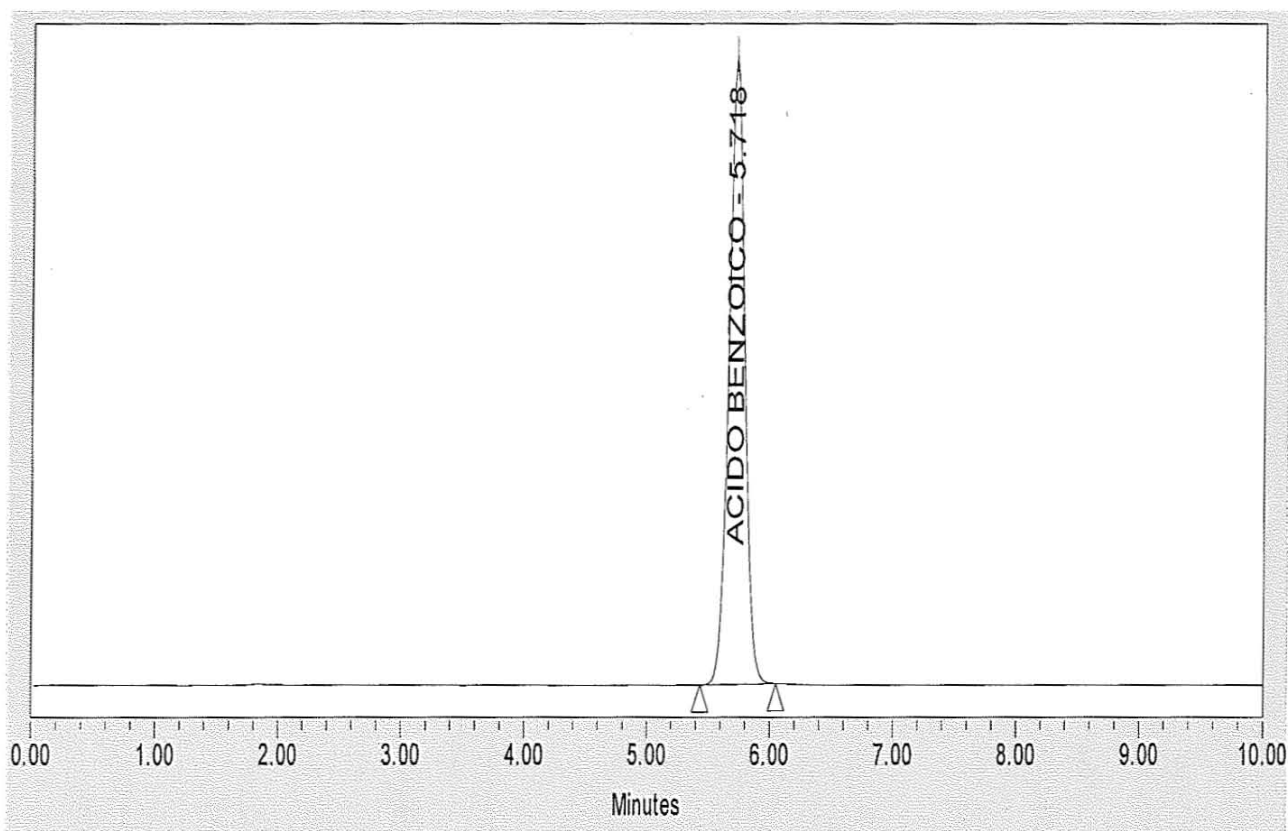
Tipo de Muestra Standard

Fecha Adquisic 10/4/2013 12:29:34 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:45:47 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 1	ACIDO BENZOICO	2	1	20.00	5.72	306663.4E	9346.84	2.04		1.0E	1.00	1.00	40.5440
Mean						5.7	306663.4E	9346.84	2.04		1.0E			40.54
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 2

Adquirido Por: palacmx

Vial 3

Tipo de Muestra Standard

Inyeccion 1

Fecha Adquisic 10/4/2013 12:40:28 PM CDT

Vol Inyeccion 20.00 ul

Acq Metodo Set

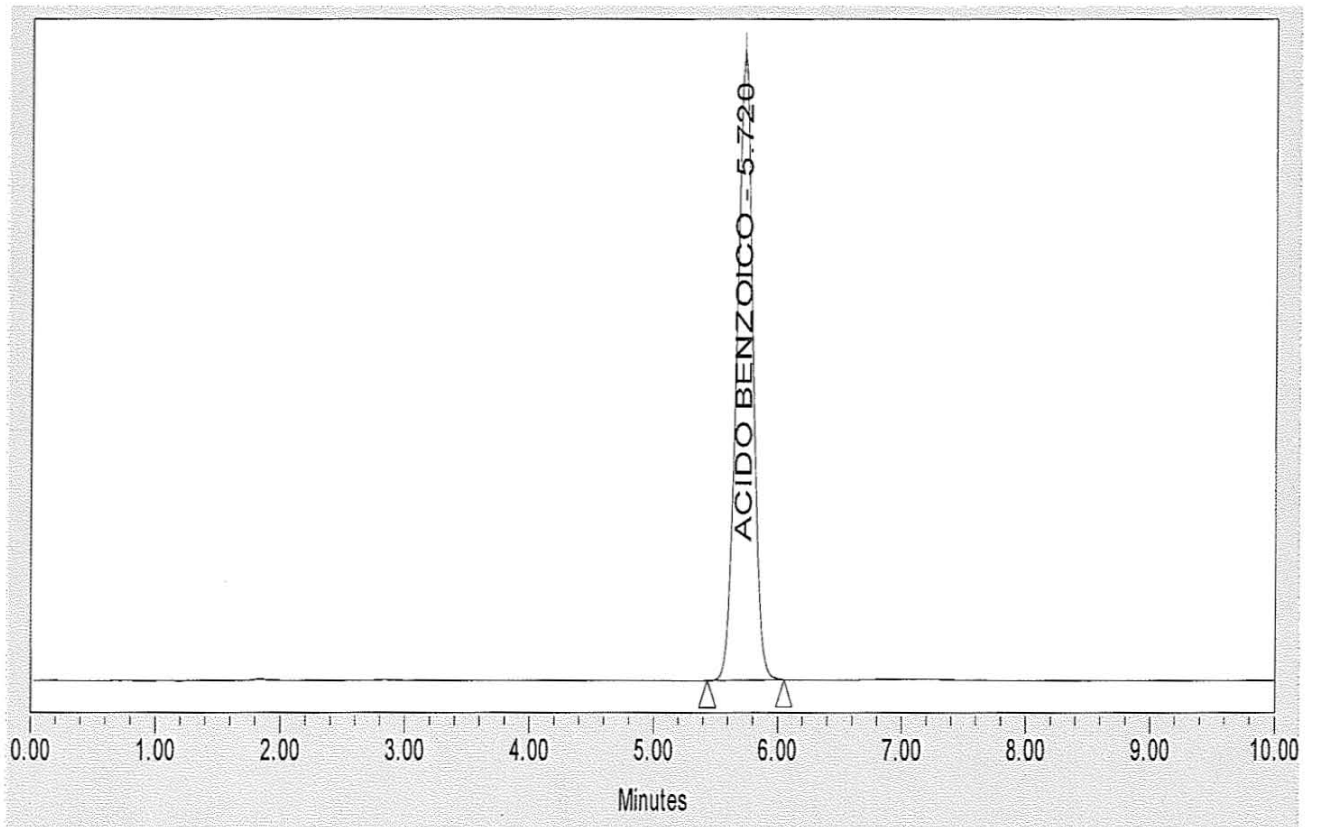
Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Metodo Proceso
MX_VERIFICACION\PLC19_PM_71013

Canal W2489 ChA

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:45:47 AM CDT

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACION\PLC19_SSM_410



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 2	ACIDO BENZOICO	3	1	20.00	5.72	456951.90	9304.39	2.04		1.07	1.00	1.00	60.8160
Mean						5.7	456951.90	9304.39	2.04		1.07			60.82
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 3

Vial 4

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mitras: MX_VERIFICACION+PLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

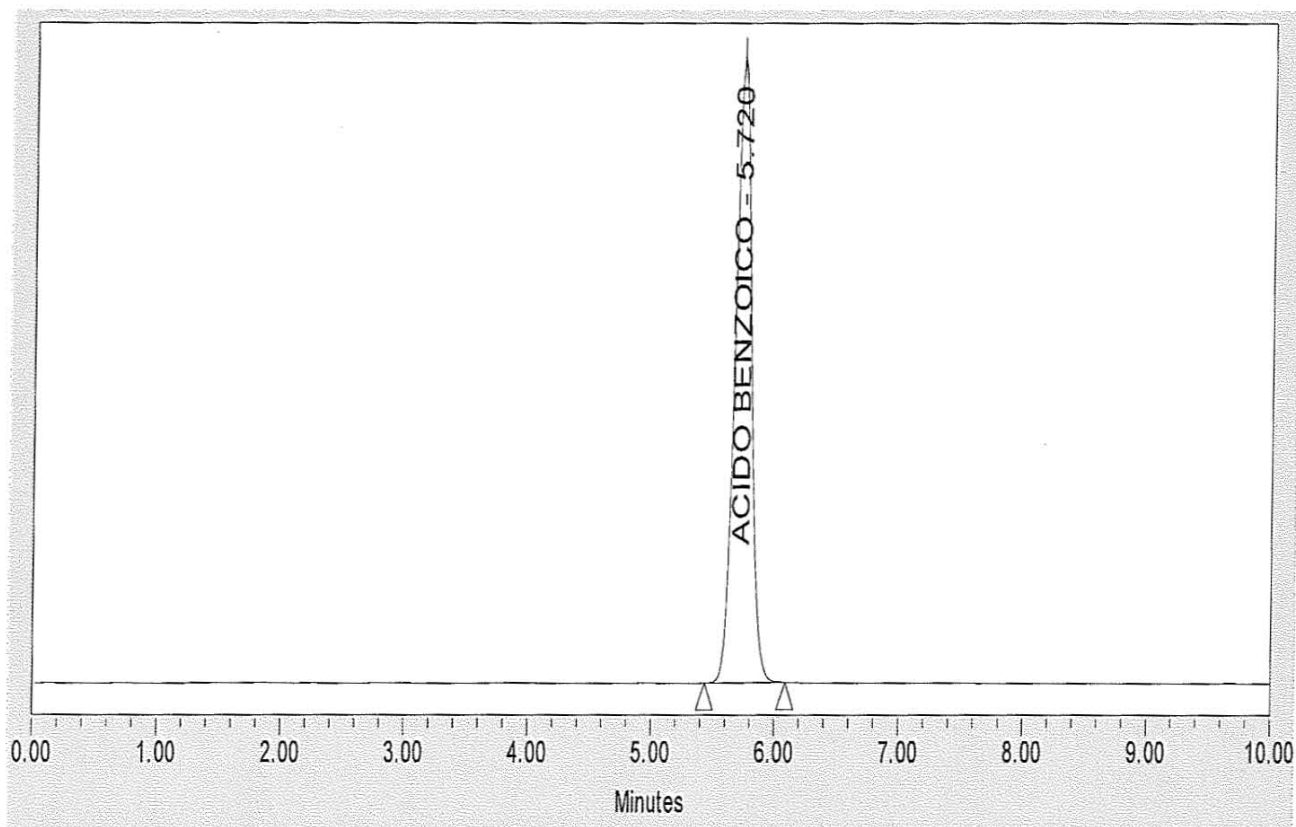
Tipo de Muestra Standard

Fecha Adquisic 10/4/2013 12:51:23 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACION+PLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:45:48 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 3	ACIDO BENZOICO	4	1	20.00	5.72	606865.42	9277.82	2.04		1.07	1.00	1.00	81.0880
Mean						5.7	606865.42	9277.82	2.04		1.07			81.09
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 5

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutos

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

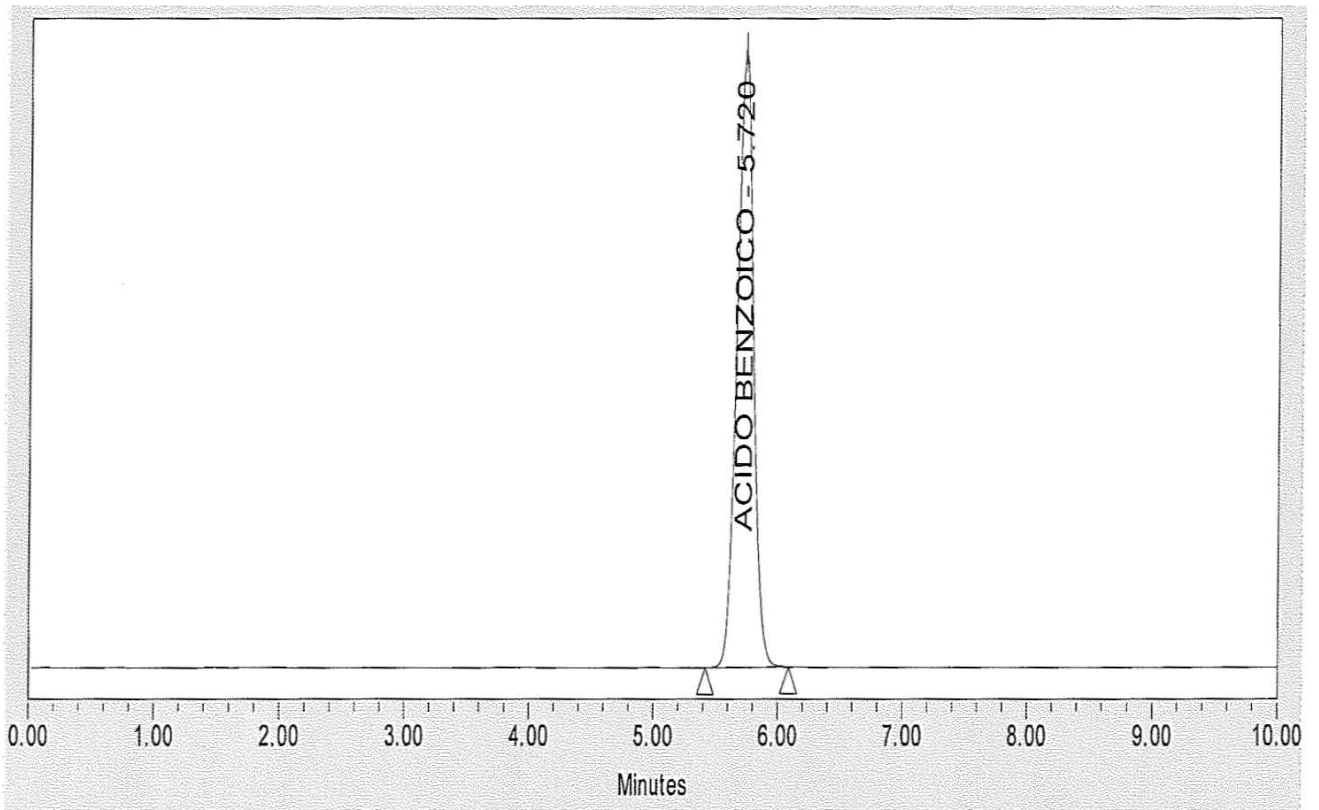
Tipo de Muestra Standard

Fecha Adquisic 10/4/2013 1:02:16 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:45:48 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	5	1	20.00	5.72	760222.73	9248.13	2.04		1.07	1.00	1.00	101.3600
Mean						5.7	760222.73	9248.13	2.04		1.07			101.36
Std Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 5

Vial 6

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set. Mtras: MX_VERIFICACION+PLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

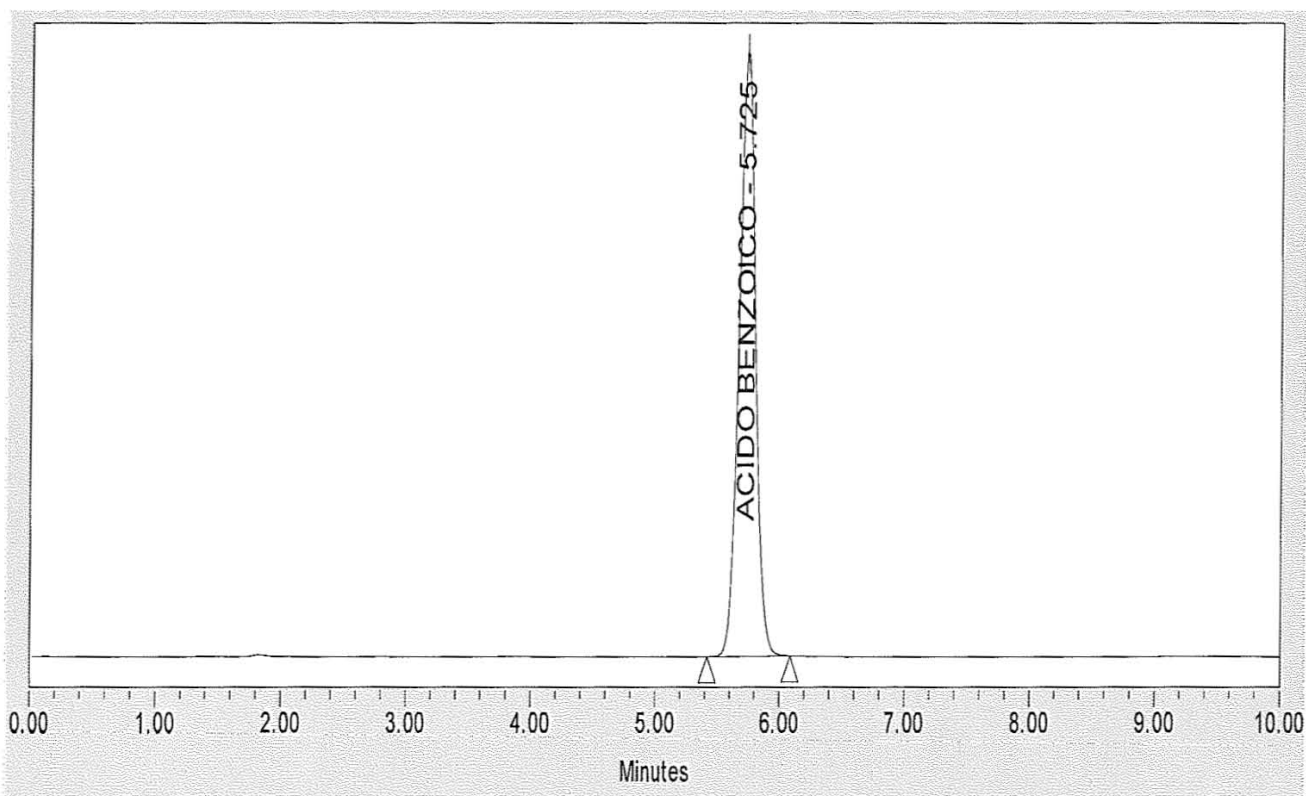
Tipo de Muestra Standard

Fecha Adquisic 10/4/2013 1:13:11 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACION+PLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:45:49 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 5	ACIDO BENZOICO	6	1	20.00	5.72	909484.88	9149.21	2.05		1.0E	1.00	1.00	121.6320
Mean						5.7	909484.88	9149.21	2.05		1.0E			121.63
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 6

Vial 7

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

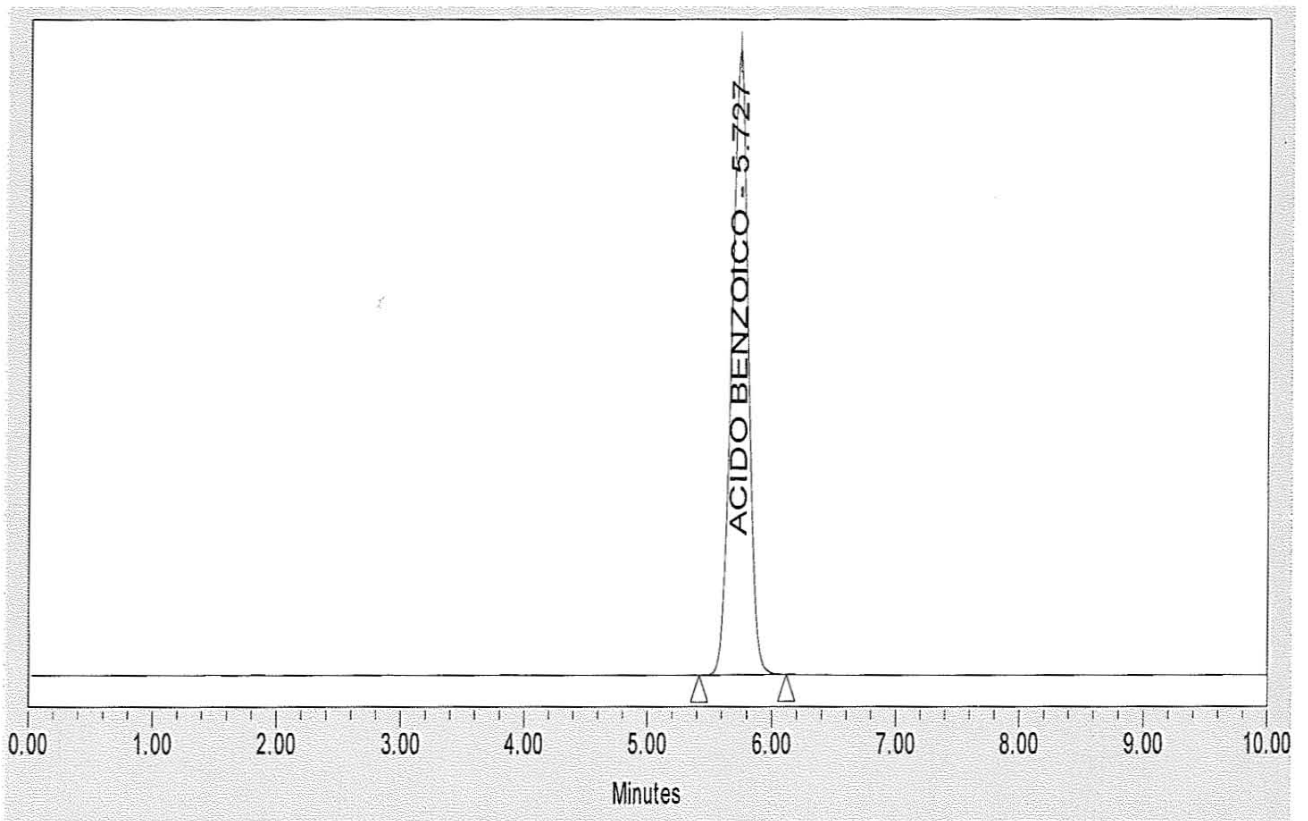
Tipo de Muestra Standard

Fecha Adquisic 10/4/2013 1:24:05 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:45:49 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 6	ACIDO BENZOICO	7	1	20.00	5.73	1060082.26	9163.38	2.05		1.08	1.00	1.00	141.9040
Mean						5.7	1060082.26	9163.38	2.05		1.08			141.90
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra FASE MOVIL

Adquirido Por: palacmx

Vial 9

Tipo de Muestra Unknown

Inyeccion 1

Fecha Adquisic 10/4/2013 1:56:43 PM CDT

Vol Inyeccion 20.00 ul

Acq Metodo Set

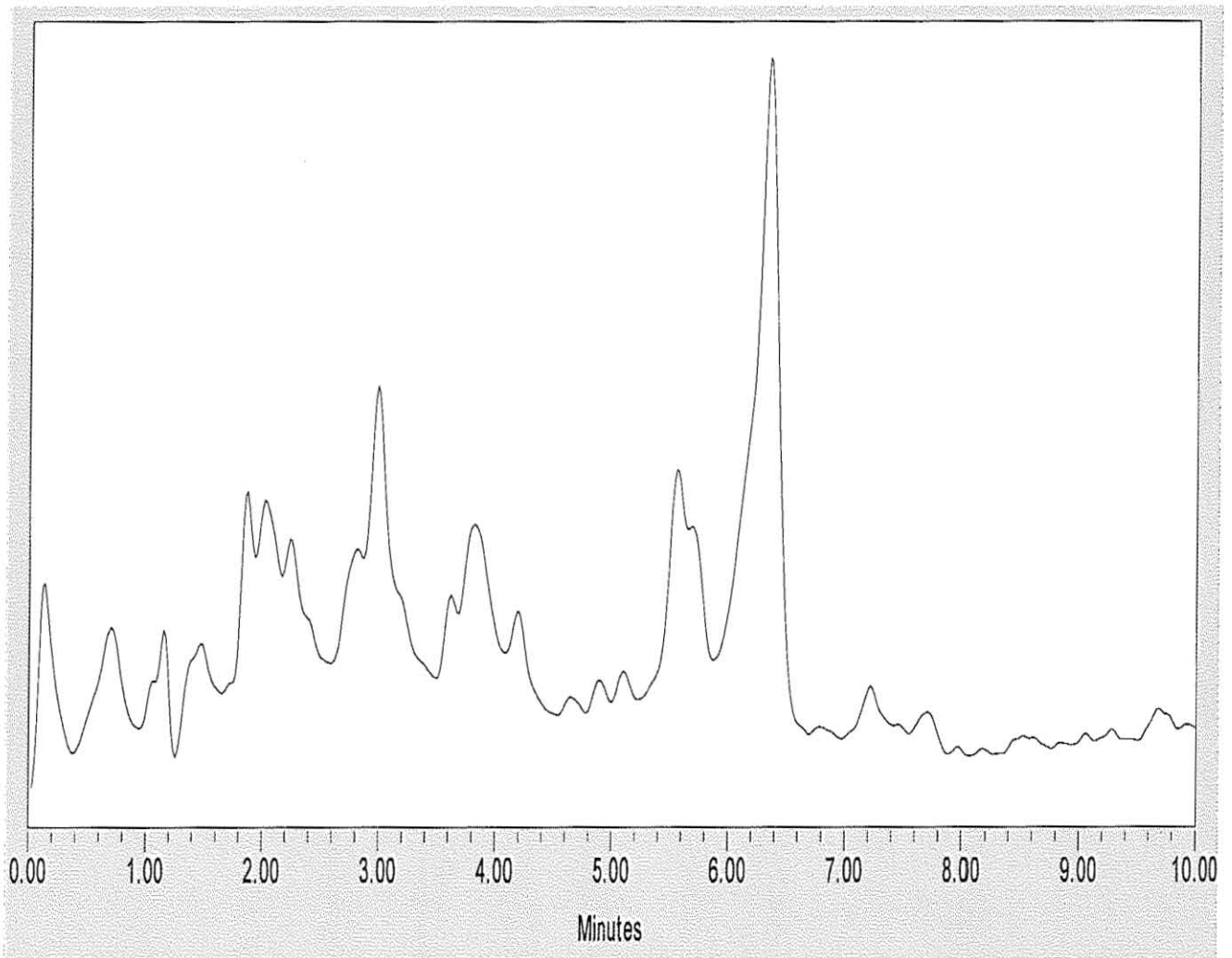
Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Canal W2489 ChA

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:10 AM CDT

Nombre Set Mitras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410



Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 10

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

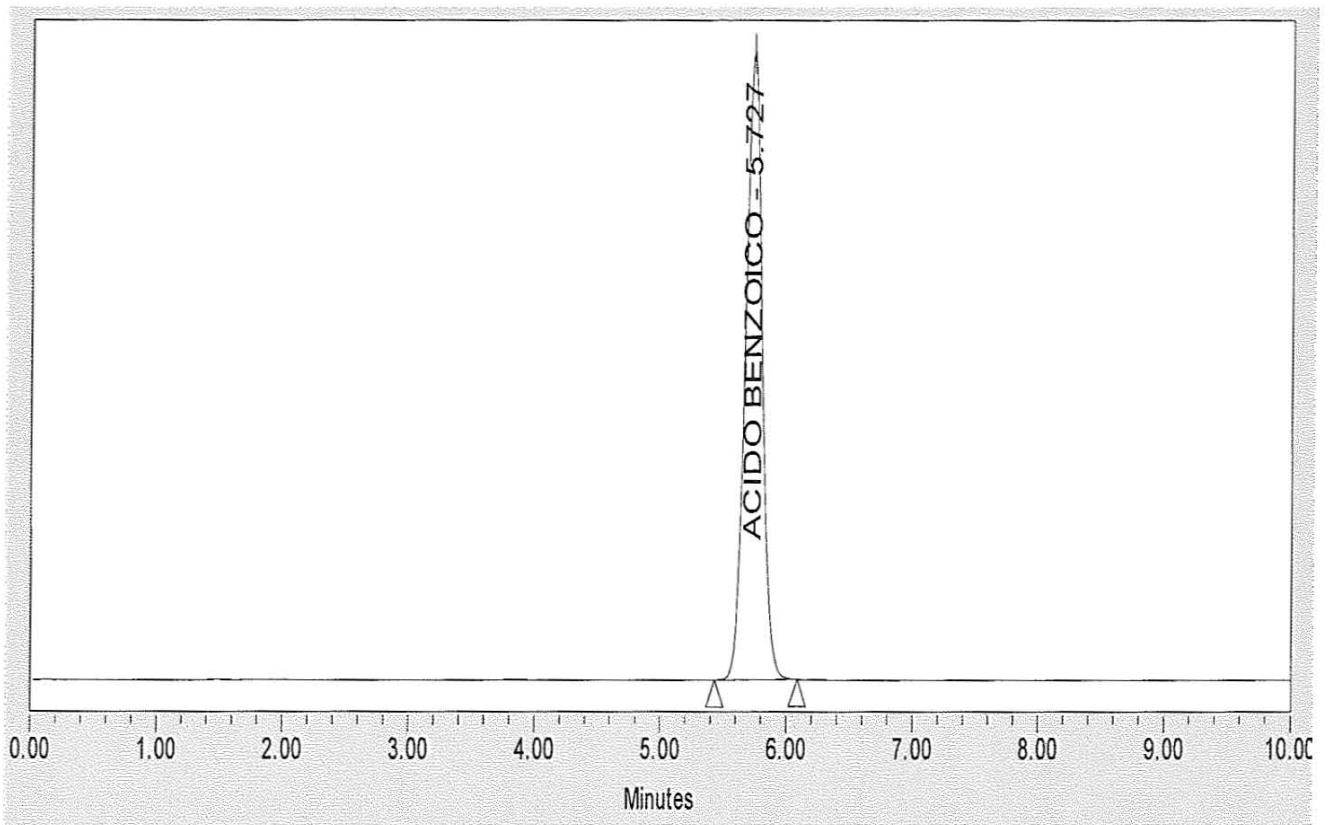
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 2:07:37 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:11 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	10	1	20.00	5.73	760852.42	9202.23	2.05		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	760852.42	9202.23	2.05		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra FASE MOVIL

Vial 9

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

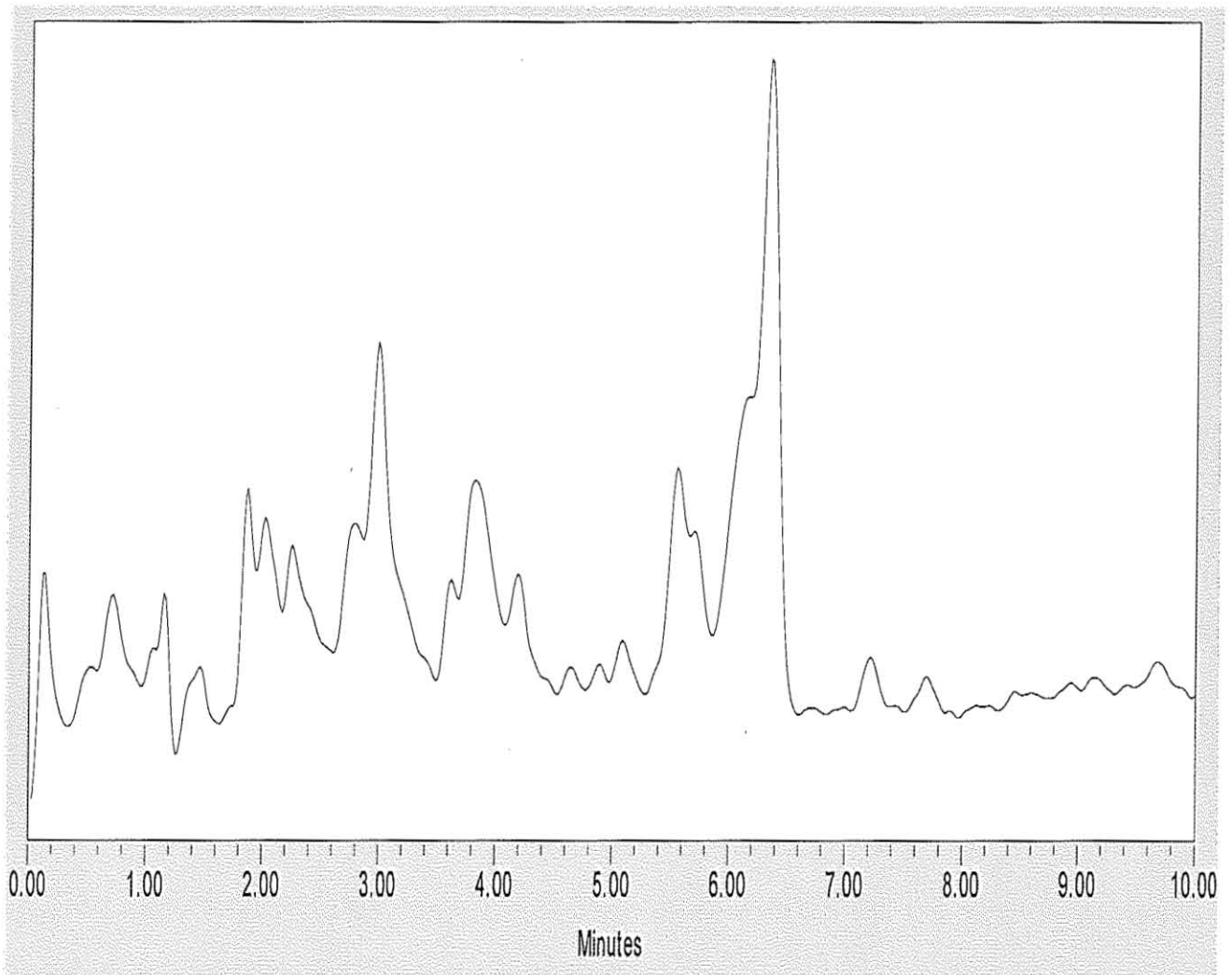
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 2:18:37 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:11 AM CDT



Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 8

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Miras: MX_VERIFICACION-PLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

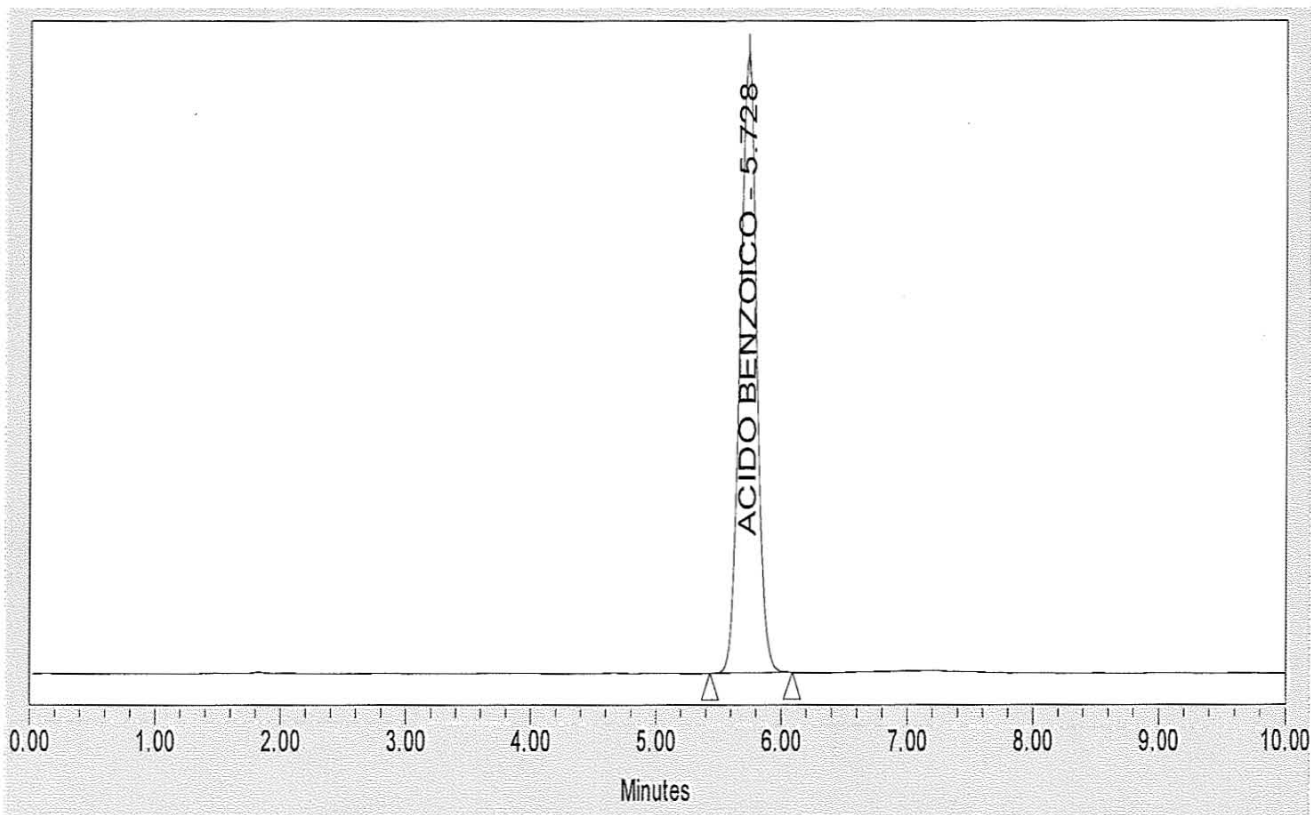
Tipo de Muestra Unknow n

Fecha Adquisic 10/4/2013 2:29:35 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACION-PLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:11 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	8	1	20.00	5.73	768101.53	9262.78	2.05		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	768101.53	9262.78	2.05		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 8

Inyeccion 2

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mtras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

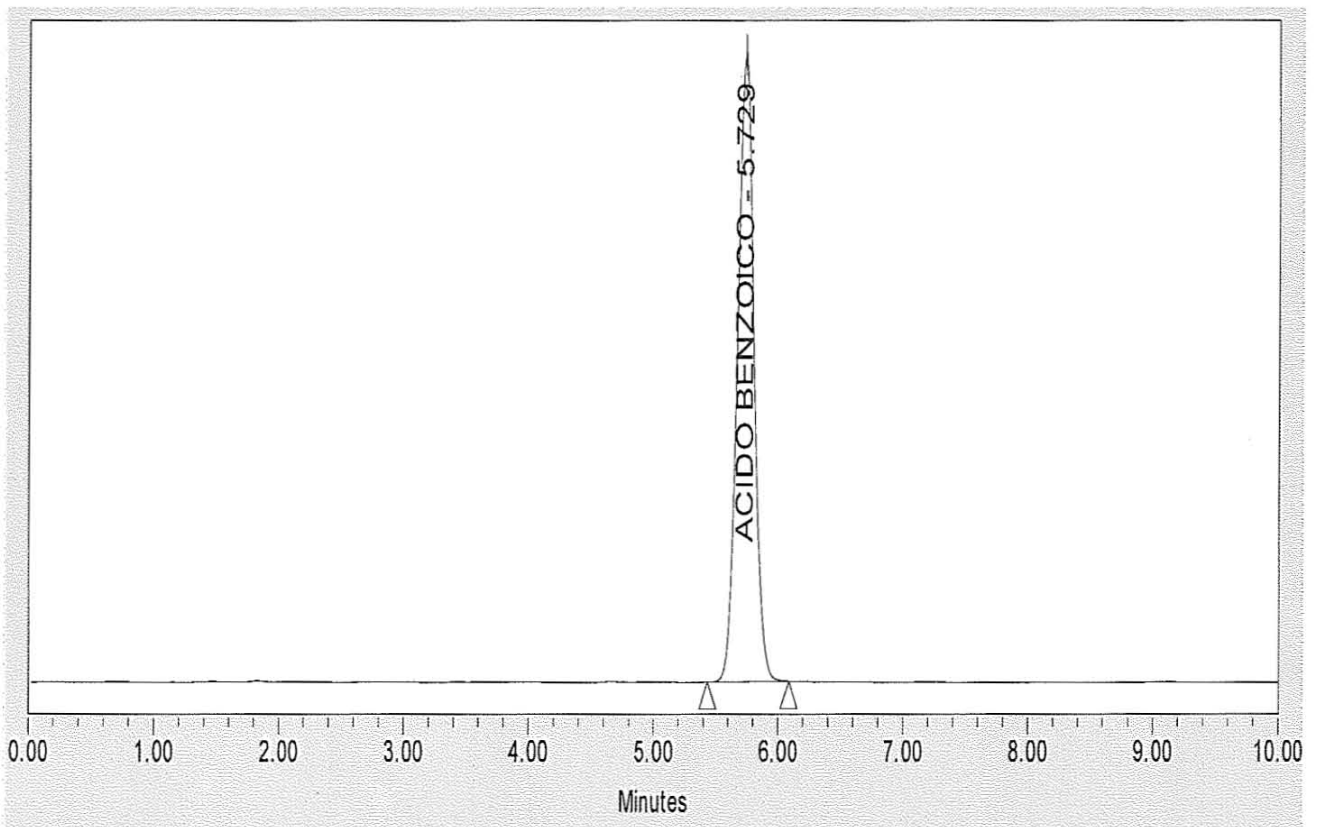
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 2:40:26 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:12 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	8	2	20.00	5.73	770636.26	9288.09	2.05		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	770636.26	9288.09	2.05		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 8

Inyeccion 1

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutes

Canal W2489 ChA

Nombre Set Mitras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

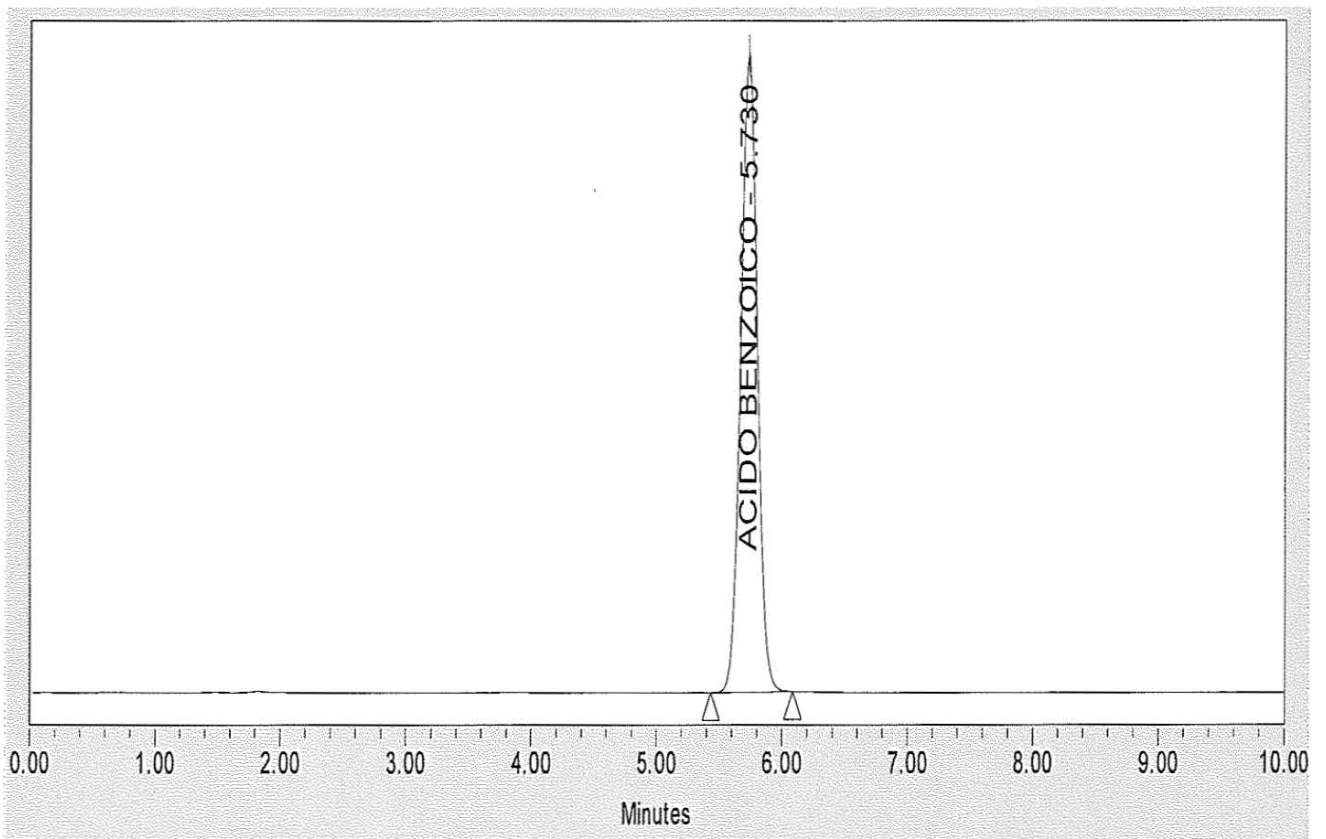
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 1:34:59 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:09 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A.	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	8	1	20.00	5.73	763645.53	9251.27	2.05		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	763645.53	9251.27	2.05		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

Nombre Muestra SOLUCION DE LINEALIDAD 4

Vial 8

Inyeccion 2

Vol Inyeccion 20.00 ul

Tiempo Corrida 10.0 Minutos

Canal W2489 ChA

Nombre Set Miras: MX_VERIFICACIONHPLC19_SSM_410

Adquirido Por: palacmx

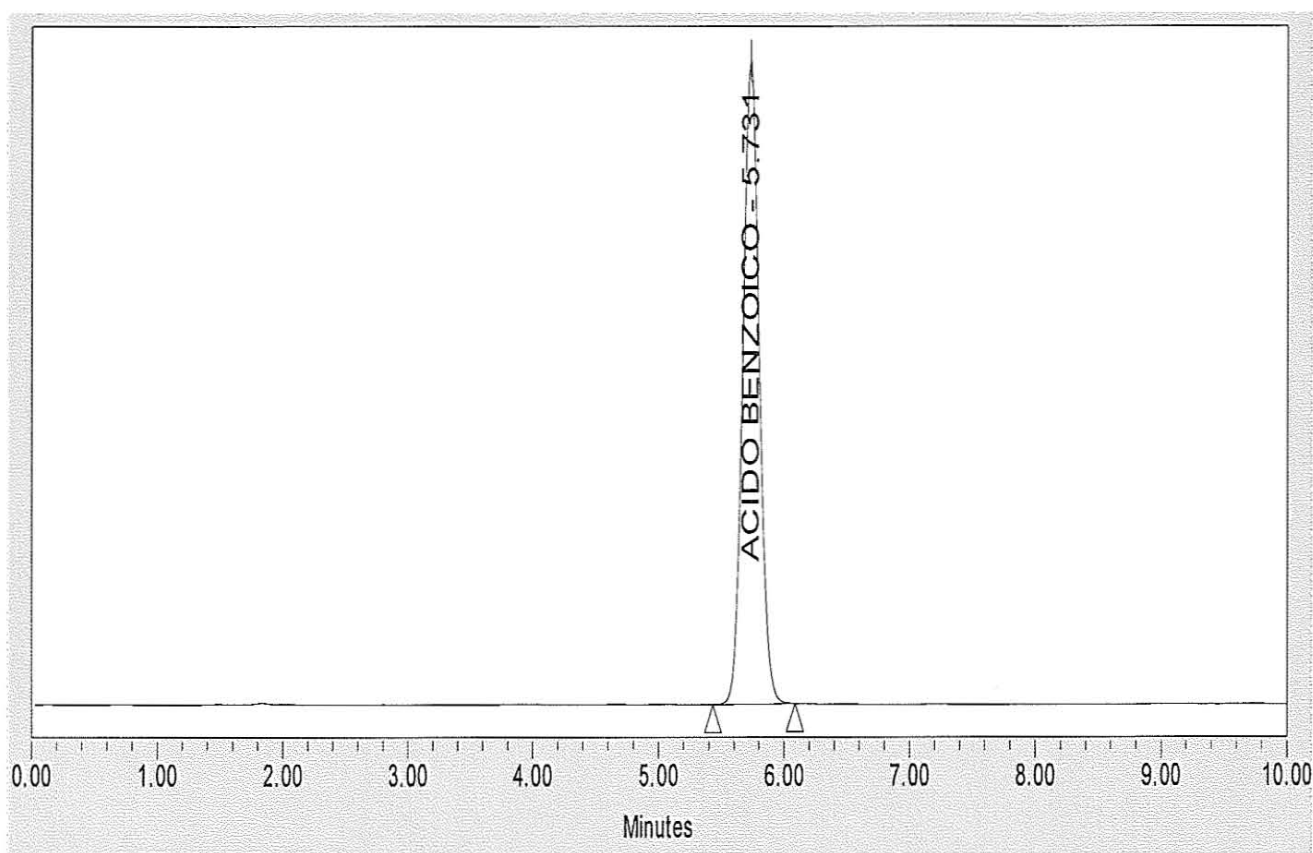
Tipo de Muestra Unknown

Fecha Adquisic 10/4/2013 1:45:49 PM CDT

Acq Metodo Set

Metodo Proceso
MX_VERIFICACIONHPLC19_PM_71013

Fecha de Proceso: 10/7/2013 8:37:10 AM CDT



Reporte Abbott

	Nom. Muestra	Nombre P.A	Vial	Iny.	Vol. Iny. (ul)	TR	Area	Núm. Platos T.	K Prima	Resolución	F. Coleo	Dilución	Peso Muestra	Conc.
1	SOLUCION DE LINEALIDAD 4	ACIDO BENZOICO	8	2	20.00	5.73	762304.29	9278.09	2.05		1.07	1.00	1.00	
Mean						5.7	762304.29	9278.09	2.05		1.07			
Std. Dev.														
% RSD														

11.4 Ciclo de vida de la calificación

El ciclo de vida de la calificación se establece en base a los siguientes puntos:

- Revisión de datos obtenidos durante los análisis realizados.
- Repetición de pruebas (Recalificación).
- Actualización de firmware o software en caso de utilizarlos.
- Realizar pruebas de verificación adicionales a la adecuabilidad del sistema (system suitability) de forma rutinaria establecida en procedimiento interno.
- Programa de Mantenimiento preventivo de equipos e instrumentos.
- Programa de Calibración de equipos e instrumentos.

La frecuencia de la recalificación se establece como requerimiento en el Plan Maestro de Validación de acuerdo a la política interna de calificación de equipos o instrumentos con una frecuencia de cada 5 años o de acuerdo a la frecuencia de resultados fuera de especificación obtenidos en los análisis con el cromatógrafo de líquidos de alta resolución y lo cual se documenta a través de un control de cambios.

12.0 Análisis de resultados

- Se implementaron los protocolos para documentar la calificación de diseño, instalación, y operación/desempeño basándose en el modelo 4Q; estos protocolos son de aplicación general para equipos e instrumentos que requieren calificación de acuerdo a lo descrito en el capítulo <1058> de la Farmacopea de los Estados Unidos de América .
- La calificación de diseño del cromatógrafo de líquidos de alta resolución con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters, permitió evaluar el diseño, desarrollo y fabricación del instrumento con base en los requerimientos de usuario antes de realizar la compra.

La calificación de diseño consistió en describir el uso previsto del equipo, seleccionar y documentar las especificaciones funcionales y de rendimiento (datos técnicos, ambientales y de seguridad) y finalmente seleccionar y evaluar al vendedor.

Este proceso garantiza que el cromatógrafo de líquidos de alta resolución adquirido tiene todas las funciones necesarias y requerimientos de usuario que nos permitan implementar con éxito el instrumento para la aplicación deseada y para satisfacer los requerimientos de la empresa, o del laboratorio.

Finalmente en la calificación de diseño se seleccionó el modelo y marca adecuada y correcta del instrumento requerido; evitando inversiones equivocadas.

Los resultados que se presentan en el protocolo 20124-09-12, Documento 1, no arrojan desviaciones con respecto a las especificaciones determinadas.

- Los resultados de la calificación de instalación del cromatógrafo de líquidos de alta resolución con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters, permitió evaluar que las instalaciones del laboratorio de control de calidad donde se instaló son adecuadas de acuerdo al proveedor como son condiciones ambientales (temperatura y humedad relativa), cumple con las dimensiones y peso requeridos.

La mesa de trabajo donde se ubicó cumple con la estabilidad requerida y no hay vibración que afecte el instrumento, así como los servicios requeridos para su uso y se cuenta con los documentos que soportan la capacitación del personal que labora en el laboratorio de control de calidad por lo tanto las condiciones de instalación son adecuadas para un óptimo desempeño del instrumento y fue entregado de acuerdo a la orden de compra emitida para la adquisición del mismo.

Finalmente la calificación de instalación permitió verificar que el instrumento está correctamente instalado, y se puede continuar con la siguiente etapa.

- La calificación de operación y desempeño se realizó en un solo proceso en el cual a un mismo tiempo se evaluaron los parámetros operacionales de inyector, automuestreador, válvula selectora de solventes y detector mediante las siguientes pruebas:
 - Precisión de volumen de inyector/automuestreador.
 - Linealidad de inyector/automuestreador/detector.
 - Sumación de áreas de inyector/automuestreador.
 - Prueba de válvula selectora de solventes.

Las actividades anteriores permitieron demostrar que el cromatógrafo de líquidos funciona correctamente de acuerdo a las especificaciones de operación indicadas por el fabricante y confirmando que los resultados obtenidos son correctos.

- Los resultados de la calificación de operación/desempeño del cromatógrafo de líquidos de alta resolución con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters, permitió evaluar los parámetros operacionales y el desempeño mediante las pruebas descritas en el protocolo 2014-09-12 Documento No. 3, utilizando Ácido benzoico y Propilparabeno, estándares de referencia, para evaluar con el primero la adecuabilidad del sistema, linealidad, precisión de volumen y sumación de áreas del inyector/automuestreador y detector y con el segundo la evaluación de la válvula selectora de solventes con lo cual se demostró que es confiable para realizar programas de gradiente hasta con 4 solventes diferentes.

Se utilizó ácido benzoico debido a que es una molécula neutra a pH ácido y permite una elución en tiempo corto al utilizar columnas de fase reversa C8 a C18 además de obtener picos bien definidos.

El uso de Propilparabeno para la evaluación de la válvula de mezclado, es por la respuesta máxima que presenta a una longitud de onda de 254 nm y su alta estabilidad como molécula neutra en mezcla de solventes orgánicos como es el metanol.

Se realizó una corrida para evaluar la operación y desempeño de forma conjunta y se evalúa de forma modular el cromatógrafo de líquidos, inyector/automuestreador/detector y no como un solo componente; y en los análisis de rutina se debe de realizar la adecuabilidad de sistema previo al inicio de los análisis como parte de la evaluación desempeño rutinario del sistema cromatográfico.

Se registran los resultados de acuerdo a lo establecido en el protocolo, así como las tablas de resultados y los cromatogramas obtenidos.

Previo a las pruebas de operación/desempeño se realizó la calibración de cada módulo asegurando de esta forma que los parámetros operacionales se encuentran dentro de los rangos permisibles y los resultados obtenidos son altamente confiables.

- El ciclo de vida de la calificación del cromatógrafo de líquidos de alta resolución con módulo de separación modelo 2695 y detector Ultravioleta/visible modelo 2489 marca Waters, se establecerá en el plan maestro de validación donde se indicará el periodo de recalificación del instrumento o se realizará cuando se lleven a cabo las siguientes actividades y se documentará a través de un control de cambios:
 - Mantenimiento correctivo mayor en caso de cambiar alguna refacción o tarjeta electrónica que no sea catalogada como cambio de “igual por igual”.
 - Cambio total de algún módulo.
 - Reparación del sistema óptico del detector.
 - Actualización de firmware.
 - Cambio de ubicación física, edificio o cuarto.
 - Cambio de uso, de control de calidad a desarrollo.

13.0 Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos en la calificación de diseño, instalación y operación/desempeño el cromatógrafo de líquidos de alta resolución se encuentra en estado calificado y se puede utilizar para realizar los análisis de rutina en el laboratorio de control de calidad donde se ubica y los resultados obtenidos son altamente confiables.

El sistema cromatográfico como parte de su calificación se ingresó al inventario de instrumentos de control de calidad y al programa de mantenimiento preventivo y correctivo y de calibraciones lo que permite tener control sobre el desempeño del mismo, resultados confiables, además de las pruebas de adecuabilidad del sistema que se realizan

Los protocolos de calificación de instrumentos dan la oportunidad de tener un respaldo de seguridad que el instrumento está trabajando dentro de las especificaciones establecidas, además por medio de los resultados de las calibraciones periódicas se va conformando un historial del desempeño del instrumento. Es importante que la calificación de instrumentos sea del conocimiento del proveedor, y los usuarios para apoyar el sistema de calidad y la calidad de las mediciones analíticas que se realizan.

Finalmente el ciclo de vida de la calificación del sistema cromatográfico ingresa al plan maestro de validación donde la frecuencia de recalificación se estableció cada 5 años de acuerdo a políticas internas, y cualquier cambio que afecte el estado de calificación del cromatógrafo de líquidos y que requiera una calificación parcial o total se documentará a través de un control de cambios.

14.0 Referencias

1. U.S.FDA, Title 21 of the U.S. Code of Regulations: 21 CFR 211-Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, Diario Oficial de la Federación 2013
3. Validation definition and FDA, Regulatory agencies guidelines requirement Accessed 14 jun 2014.
4. Analytical Instrument Qualification and System Validation, January 1, 2009 Agilent Technologies publication number 5990-3288EN
5. United States Pharmacopeia, Capítulo <1058>, Calificación de Instrumentos Analíticos, Rockville, USA, 2014
6. Agy, D. et al., Calibration: Philosophy In Practice, Second Edition, Fluke Corporation, Everett, WA, 1994.
7. US FDA: Guideline on general principles of Process Validation
8. ICH Q7A Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients
9. Smith, Paul Trends in Analytical Instrument Qualification, BioProcess International October 2007
10. Mudda, S. M. Qualification of Equipment – A Risk-Based Approach, Pharma Times - Vol. 44 - No. 11 - November 2012
11. Bansal, Surendra K., Thomas Layloff, Ernest D. Bush, Marta Hamilton, Hankinson Edward, Landy John S, Stephen Lowes, Moheb M. Nasr, St. Jean Paul A, and P. Shah, Vinod Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry: A Scientific Approach, AAPS PharmSciTech 2004; 5 (1) Article 22
12. Jean, Paul St Analytical Instrument Qualification (AIQ). 2010, <http://www.waters.com> (Acceso Marzo 2014)

13. Manufacturers Seek Strategies for Life-Cycle Approach to Process Validation
May 30, 2013 By Washington editor, Jill Wechsler Pharmaceutical Technology
14. Swartz, M. (2006) 'Analytical Instrument Qualification', Avastar [online], available at:http://www.avastar.com/test/pharmascience/pha-sci_supp-promos/phasci_reg_guidance/articles/Instrumentation1_Swartz_rv.pdf
(Acceso Marzo 2014).
15. "General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff". US FDA. 2002. Retrieved February 27, 2013
16. D. Gowrisankar, K. Abbulu; O. Bala Souri, K. Sujana Validation and Calibration of Analytical Instruments, J Biomed Sci and Res., Vol 2 (2), 2010, 89-99
17. Lloyd R. Snyder, Joseph J. Kirkland, John W. Dolan, Introduction to Modern Liquid Chromatography, Third Edition, John Wiley & Sons, Inc 1979
18. Organización Mundial de la Salud, Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad, Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010
19. Active Pharmaceutical Ingredients Committee, Guidance on Qualification of existing facilities, systems, equipment and utilities, Europe 2004
20. Nuala, Calnan; Redmond, Alice; y O'Neill, Stan; The FDA's Draft Process Validation Guidance – A Perspective from Industry, Pharmaceutical Engineering May/June 2009
21. C. Fitz, Jason; Laboratory Instrument Qualification: Solving the puzzle, Pharmaceutical Engineering March/April 2006

- 22 R.D.McDowall PhD, Paul Smith and Nicola Vosloo PhD, Why system suitability tests are not a substitute for analytical instrument qualification, PerkinElmer, Inc.940 Winter Street Waltham, MA 02451 USA (2010)
- 23 Swartz, Michael; Analytical Instrument Qualification, Pharmaceutical Regulatory Guidance Book July 2006.
- 24 D.Gowrisankar, K.Abbulu, O.Bala Souri, K.Sujana, Validation and Calibration of Analytical Instruments, J Biomed Sci and Res., Vol 2 (2), 2010,89-99.
- 25 Organización Mundial de la Salud,Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010,Anexo 1 Buenas prácticas de la OMS paralaboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos