**ALAE2\_VALIDACIONES**

**Aplicación para la Aceptación de Lotes Analíticos de Anapharm Europe**

**(Estudios De Validación)**

*Especificación Funcional*

|  |  |
| --- | --- |
| **Ref. Documento:** | ALAE2\_VALIDACIONES\_FD / V01 |
| **Fecha de edición:** | XX.MAR.20 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Preparación** | Preparado por | Cargo / Departamento | Firma | Fecha |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Revisión Técnica** | Revisado por | Cargo / Departamento | Firma | Fecha |
|  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aprobación** | Aprobado por | Cargo / Departamento | Firma | Fecha |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**HISTORIAL DEL DOCUMENTO**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Número revisión | Fecha | Descripción / razón del cambio |
| Original | XX.MAR.20 | Emitido para aprobación |

**CONTENIDO**

1. objetivo 4

2. introducción 4

3. Especificaciones funcionales 5

# objetivo

El propósito del presente documento es definir las actividades de validación relacionadas con la etapa del ciclo de vida de análisis de requerimientos funcionales, regulatorios y técnicos del sistema ALAE2\_VALIDACIONES, recogidos en el documento ALAE2\_Validación\_URS\_v02 (24.FEB.20), de acuerdo con los principios establecidos en el Plan Maestro de Validación de Sistemas Informatizados (PMV\_ANAPHARM \_01/Rev.02).

# introducción

El análisis funcional consiste en el estudio de toda la información obtenida en las diferentes reuniones con el personal implicado, teniendo en cuenta los objetivos del proyecto y los recursos disponibles y que forma lo que denominamos Documento de Requerimientos de Usuario.

En este documento de Análisis Funcional se pretende describir el funcionamiento y las soluciones previstas a implementar para la realización del sistema informático ALAE2\_VALIDACIONES, basando dicha descripción en la aportación de las soluciones necesarias para poder responder a todas y cada una de las tareas y funcionalidades descritas en el documento de requerimientos funcionales ALAE2\_VALIDACIONES\_URS / V02 de fecha 24 de Febrero de 2020.

.

# Especificaciones funcionales

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **1** | El módulo de ALAE2\_VALIDACIONES debe compartir los listados de usuarios y de analitos incluidos en la funcionalidad de ALAE2 (Análisis de Muestras) que ya se está utilizando en Anapharm y que fue validada previamente | Se conectan ambas aplicaciones utilizando Scripts Automáticos de base de datos para mantener la información sincronizada.  Solo se permite para control de la funcionalidad dar de alta a usuarios y analitos desde ALAE2 (Análisis de muestras) |
| **2** | Se debe permitir ordenar los estudios numéricamente, pero en orden decreciente |  |
| **3** | El sistema debe permitir generar un listado independiente en el que se incluirán todos los estudios cerrados y evitar que estos se vean fuera de dicho listado | Se generar una nueva opción disponible en la pantalla principal de opciones dónde se realiza esta acción. |
| **4** | El sistema debe permitir la introducción de una serie de datos para cada proyecto previa a la aceptación de lotes analíticos con el objetivo de realizar las verificaciones posteriores, que actualmente se realizan de forma manual, mediante la verificación de registros en papel.  La información que debe aparecer en esta página inicial del estudio es la siguiente:   * **Código del estudio:**   En el caso de los estudios de validación, éstos pueden ser de dos tipos (validación total o validación parcial):  - En caso de validaciones totales el código debe incluir al final la letra **V;**  Ejemplo: 17ANE-2973V  - En caso de validaciones parciales el código debe incluir al final la letra **V** y dos cifras, que son las que indican el número de validación parcial a realizar.  Ejemplo: 17ANE-2973V01 | Se programa una opción de alta de estudio con los requerimientos indicados. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **4 cont.** | Tal y como indican los ejemplos anteriores, una validación total y una parcial pueden tener el mismo código, pero al tratarse de estudios independientes se diferencian según si acaban en **V** (validación total) o **Vxx** (validación parcial).  **xx** – número de la Validación parcial   * **Número de analitos** a determinar e identificación (**abreviatura**). Estos datos se deben seleccionar desde la información disponible en el listado de analitos. * **Patrón interno** asociado a cada analito (**abreviatura**). Estos datos se deben seleccionar desde la información disponible en el listado de analitos. * **Número de niveles de estándares de calibración** para cada analito.   Como norma general se dispone de **8 niveles de CS**, por lo que éste debe ser el número que aparezca por defecto. No obstante, el número de niveles de CS podría modificarse según el estudio entre un **mínimo de 6** y un **máximo de 15** niveles.   * **Número de niveles de controles de calidad** para cada analito   Como norma general se dispone de **3 niveles de QC**, por lo que éste debe ser el número que aparezca por defecto. No obstante, es muy habitual que se utilicen otros niveles de QC adicionales según el ensayo de validación. Por lo tanto, el número de niveles debe estar entre un **mínimo de 3** y un **máximo de 6**.  *Nota: Hay una serie de controles que deben aparecer siempre por defecto y no forman parte de los niveles mencionados anteriormente. (Controles de dilución LDQC y HDQC y Controles correspondientes a los límites alto y bajo de cuantificación LLQC y ULQC).* |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **4 cont.** | * **Concentraciones nominales** de cada nivel de estándar de calibración y control de calidad para cada analito, * **Unidades de concentración** para cada analito. Todos los CS y QC de un mismo analito deben presentar las mismas unidades de concentración, por lo que este dato solamente deberá introducirse una vez para cada analito del estudio. * **Tiempo de Retención.** *Opcional en Validaciones parciales (Ver apartado 3.4.3).* |  |
| **5** | Siempre que se introduce un nuevo estudio en el sistema, se debe comprobar que su código de estudio no esté repetido | Para realizar esta acción, antes de dar de alta el nombre del estudio se lanza una consulta previa a la base de datos para verificar que el nombre no haya sido dado de alta previamente, en caso que así sea, se mostrará un mensaje de aviso para que el usuario pueda cambiar el nombre del estudio |
| **6** | El sistema debe permitir disponer de una pantalla adicional a la del inicio del estudio donde se puedan definir las muestras de ensayos de validación con Sample Type = Quality Control, pero cuyo Sample Name es distinto de QCx.  Estas muestras deberán tener asociado de forma automática, el valor de la concentración de un nivel de QC, tal y como indica la siguiente tabla:   |  |  | | --- | --- | | **Sample Name (empieza por)** | **Nivel de concentración asociado** | | TZ1  FT1  ST1  LT1  PP1  SLP1  ME1  AS1 | **Valor del QC1** | | PID  LL\_LLOQ | **Valor del LLQC** | | Después de dar de alta el lote y aprobar los valores de CS’s y QC’s aparecerá disponible una opción para poder realizar esta asociación de muestras.  El icono es el indicado en la siguiente imagen. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **6 cont.** | |  |  | | --- | --- | | **Sample Name (empieza por)** | **Nivel de concentración asociado** | | TZ3  FT3  ST3  LT3  PP3  SLP3  ME3  AS3 | **Valor del QC3** |   Además, el sistema debe permitir añadir o quitar muestras, así como modificar el valor de concentración nominal de cada una de estas muestras. |  |
| **7** | En el caso en el que un lote contenga muestras cuyo Sample Name incluya las abreviaturas “\_NT” o “\_BC”, el sistema debe permitir introducir manualmente para cada lote la concentración teórica de cada una de estas muestras, porque será diferente a la del control de calidad normal. | Al realizar la carga de cada uno de los lotes de un estudio, el sistema identificará la existencia de muestras donde en la columna SampleName aparezcan \_NT y \_BC. En caso de que existan, aparecerá una ventana donde poder introducir de forma manual la concentración teórica de cada una de ellas. |
| **8** | El sistema debe permitir generar una condición que avise en caso de introducción de caracteres que ALAE no acepta, como apóstrofes en el texto o el símbolo de las micras (µ). | Se programa una función de SQL-Injection para identificar los caracteres no permitidos y se avise al usuario para que los cambie. |
| **9** | El sistema debe permitir importar los datos correspondientes a los lotes guardados en Analyst de forma exacta.  El sistema Analyst permite exportar los datos de cada lote analítico mediante un fichero de texto a la red informática de Anapharm (carpeta: Lotes Validación). Se desea que estos datos sean importados por la nueva aplicación. Los datos deben mantener su integridad durante todo el proceso, por lo que en ninguna de las etapas deben poder ser modificados. | La importación se realiza de forma automatizada y sin intervención humana para que no haya pérdida ni manipulación de datos.  Se activa un sistema que cada 2 minutos revisa la existencia de lotes para cargar en una carpeta del servidor. En caso de identificar un lote en esa carpeta, automáticamente pasa a incorporarse a ALAE. Una vez incorporado, el lote se mueve a una carpeta de copia de seguridad |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **10** | El sistema debe permitir alargar el ciclo de transferencia de datos (carpeta: Lotes Validación) que actualmente tiene ALAE de 1 a 2 minutos con tal de evitar la posibilidad de que se puedan exportar archivos por duplicado. | Se alarga el tiempo de 1 a 2 minutos. |
| **11** | El sistema debe permitir ordenar la información derivada de cada lote analítico importado y la información generada que se derive de su aceptación en su proyecto correspondiente. | Las tablas de datos dispondrán de botones de ordenación en las cabeceras de las columnas. |
| **12** | El sistema debe tratar los lotes de cada analito (en el caso de haber más de uno en el estudio) de manera independiente. (La identificación de los archivos exportados se realizará mediante el nº de lote y la abreviatura del analito). | Cada lote se carga de forma independiente. Hasta que no finaliza el proceso de carga de un lote, no inicia el del siguiente. |
| **13** | El sistema debe generar tablas de informe en formato (Excel) y PDF, tal como se indica en el apartado 3.8 de este documento. Las tablas PDF estarán protegidas, en cambio las tablas en formato Excel no estarán protegidas, por lo que requerirán de una verificación posterior de los datos. | En el apartado de estadísticas encontraremos las opciones de generación de informes donde podremos exportar a PDF (Bloqueados con una contraseña de 8 cifras aleatoria que cambia en cada report y de la que no hay registro) o a EXCEL. |
| **14** | El sistema debe permitir dar formato a los datos exportados en cuanto al número de decimales y cifras significativas de los datos que intervienen en el proceso de aceptación de lotes analíticos, tal y como se describe en el PNT ANE 32, “Tratamiento de Datos Analíticos: Cifras Reportadas y Procedimiento de Redondeo”. | Se exportan los datos según los requerimientos de formato indicados. |
| **15** | El sistema debe aplicar los criterios de aceptación definidos en el PNT ANE 24, “Validación de un Método Bioanalítico mediante Técnicas Cromatográficas”, a los datos exportados, de manera que acabe indicando si un lote es válido o no. | Existirá un botón al lado de cada uno de los lotes cargados que iniciará el proceso de aceptación de cada lote. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **16** | El sistema debe permitir realizar una nueva función durante el proceso de carga de los lotes para que elimine los espacios en blanco que se hayan podido generar en los datos almacenados. | Se programa una función para que de forma automática se eliminen espacios en blanco que puedan existir |
| **17** | El sistema debe evitar mostrar lotes exportados sin validar en el apartado de Estadísticas para que no se puedan guardar resultados sin evaluación previa. | Solo se mostrarán los lotes que han sido validados en la lista de lotes disponibles para generar los informes. |
| **18** | Los ficheros exportados en formato .txt deben poderse recuperar del sistema para poder hacer consultas o revisiones en caso de incidencias | Cada fichero importado a ALAE2/VALIDACIONES quedará guardado en una carpeta BACKUP para poderlo recuperar en cualquier momento |
| **19** | Se desea que el sistema verifique todos los criterios que se definen a continuación, y en caso de encontrar algún incumplimiento de algún criterio en algún dato, deberá identificarlo.  En la versión actual del sistema, el administrador del sistema puede modificar el veredicto de un lote (aceptar o rechazar) después de la evaluación realizada por el sistema, debiendo incluir una justificación por escrito.  En esta versión de ALAE2\_VALIDACIONES se requiere que esta misma acción que puede realizar el Administrador también pueda llevarla a cabo cualquier usuario con perfil Director de Estudio |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V1** | El sistema debe poder identificar cualquier problema o fallo de los archivos exportados erróneamente, ya que tienen un tamaño significativamente inferior. Para ello debe:   1. Permitir que exista la opción de poder ver el export (txt) siguiendo los pasos:   Conectar al servidor 🡪 Unidad D 🡪 lotes BKP 🡪 Archivos ordenados según la fecha de importación   1. Si el tamaño del archivo con formato txt es inferior a 15 kB, el archivo no se habrá exportado correctamente desde el sistema Analyst y ALAE2 deberá asignar el archivo como erróneo con el mensaje: FALLO EXPORT TAMAÑO   No obstante, el fichero txt debe guardarse en la carpeta del proyecto correspondiente.   1. Indicar el tamaño de los archivos txt. |  |
| **V2** | El nombre del archivo exportado debe contener los mismos números de identificación del estudio de validación, acompañados por la letra V en caso de validaciones totales, o por Vxx en caso de validaciones parciales, que se ha registrado previamente en el punto 1.  xx – número de la Validación parcial  Si no, el sistema debe mostrar el mensaje: EXPORT ERRÓNEO  *Nota: Si los estudios se codifican como XXANE-YYYY****V****, el número de identificación del estudio sería* ***YYYYV.*** |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V3** | El nombre del archivo exportado debe contener la abreviatura del analito. Esta abreviatura debe coincidir con la indicada en la columna correspondiente de la tabla de resultados del lote.  Si un lote se codifica como ZZZ-YYYYV+O\_CFTOR,  ZZZ-YYYYV corresponde al nº de lote  +O indica que se trata del lote original exportado  CFTOR sería la abreviatura del analito  El nombre del archivo exportado debe contener la misma identificación del analito (abreviatura) que aparezca en la columna *Analyte Peak Name*.  Si no coincide el sistema debe mostrar el mensaje: ANALITO ERRÓNEO |  |
| **V4** | **La verificación V4, finalmente se va a anular de los requisitos del sistema, ya que no es posible automatizar esta verificación en estudios de Validación.** |  |
| **V5** | El sistema debe verificar el Sample Type que se haya asociado a las muestras, en función de la identificación (Sample Name) que contenga:   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Sample Type** | **Sample Name (empieza por)** | | | Blank | BLK  SEL | ZS | | Standard | CSx |  | | Solvent | REC  FM | EGC  ES | |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V5 cont.** | |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Sample Type** | **Sample Name (empieza por)** | | | Quality Control | QCx  LLQC  ULQC  LDQC  HDQC  PID  ASx  LL\_LLOQ | TZx  MEx  FTx  STx  LTx  PPx  SLPx | | Unknown | ZS\_BC  ZS\_NT  Y cualquier otra codificación que no se encuentre mencionada más arriba | |   Si no coincide, el sistema debe mostrar el mensaje: SAMPLE TYPE ERRÓNEO |  |
| **V6** | El sistema debe verificar que el valor de concentración indicado en la columna *Analyte Concentration* de las muestras con Sample Type = *Standard* o *Quality Control* coincida con el indicado para ese mismo nivel de estándar/control (según se indica en el requerimiento nº 4 (concentraciones nominales) y en la tabla del requerimiento nº 6), para cada uno de los analitos.  Si no coincide esta información, el sistema debe mostrar el mensaje:  CONCENTRACIÓN NOMINAL ERRÓNEA.  **NOTA: En esta verificación debe tenerse en cuenta también el requisito nº 7 de este mismo documento, para verificar la concentración nominal de las muestras \_NT o \_BC.** |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V7** | El sistema debe realizar una serie de verificaciones en relación al número de replicados de muestras CS y QC:  **V7.1)** El sistema debe verificar que cada lote analítico disponga de al menos dos replicados de cada CS (nº de niveles de CS definidos en la página inicial del estudio).  **V7.2)** Todos los lotes de validación en matriz deben contener mínimo dos replicados de al menos tres niveles de QC (QC1, QC2, QC3). En caso de que haya más niveles de QC, también deberán estar disponibles al menos dos replicados de cada nivel.  Si no hay un mínimo de dos replicados de cada CSx y QCx, el sistema debe mostrar el mensaje: REPLICADOS INSUFICIENTES. |  |
| **V8** | El sistema debe verificar que no haya ninguna muestra cuyo Sample Name esté repetido. Cada una de las muestras debe identificarse de forma única.  Si hay más de una muestra con el mismo Sample Name, el sistema debe mostrar el mensaje: SAMPLE NAME REPETIDO.  Con cualquiera de las verificaciones definidas en hasta el momento (apartado 3.3) incorrectas, el archivo exportado no puede utilizarse para validar el lote y, por lo tanto, debe modificarse la tabla de resultados procedente del sistema Analyst y crearse un archivo Export nuevo o rechazarse el lote por completo. |  |
| **V9** | En un lote analítico de validación, las muestras reinyectadas siempre deben ir acompañadas de un control de reinyección que se identifica de la misma forma (*Sample Name+Rx*) seguido de un asterisco (\*).  Un mismo control de reinyección puede utilizarse para validar la reinyección de varias muestras.  Ejemplo: la muestra con *Sample Name* **PP1-1R1** sería la primera reinyección de la muestra PP1-1. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V9 cont.** | El control de reinyección **QC1-1R1\*** seria el control (QC1-1) reinyectado para validar las muestras reinyectadas por primera vez.  Como control de reinyección se podrá utilizar cualquier muestra cuyo Sample Name incluya CS o QC que contenga tanto analito como patrón interno, para poder evaluar la diferencia entre los ratios (área analito/área patrón interno = columna Area Ratio) obtenidos entre la inyección original y la reinyección.  En el caso de que el control de reinyección no cumpla con los criterios de aceptación, todas las muestras del lote reinyectadas junto a éste (ya sean BLK, ZS, CS, QC o muestras de ensayo de validación) y que contienen el mismo número de reinyección (Sample Name+Rx) deben ser rechazadas y el sistema debe identificar que el control de reinyección ha sido rechazado, con el mensaje: QCR\* NO VÁLIDO. |  |
| **V9.1** | Para las muestras Sample Name + Rx\* el sistema debe permitir la identificación de su muestra origen y comparar los valores de la columna Area Ratio de estas dos muestras de la siguiente manera:  YY Sample Name de la muestra (CS o QC)  X Número de reinyección  Comprobar que el valor obtenido tras la comparación esté dentro del rango de aceptación de ± 15% de diferencia; |  |
| **V9.2** | Verificar para las muestras Sample Name + Rx\* que, en la columna de Use Record aparezca “0”. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V9.3** | Si no se cumplen las verificaciones 9.1 y 9.2 debe aparecer el mensaje QCR\* NO VÁLIDO y motivo “O”, en la fila correspondiente al control de reinyección y también en las de todas las muestras que contengan el mismo número de reinyección Rx. |  |
| **V10** | En la columna de *Accuracy* verificar que el valor indicado esté comprendido entre diferentes valores, en función del tipo de muestra (*sample type*) e identificación (*sample name*):   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Verificación** | **Sample Name** | **Accuracy** | | **V10.1** | CS1 y LLQC  PID y LL\_LLOQ | Entre 80 y 120% | | **V10.2** | CS2 a CSx | Entre 85 y 115% | | **V10.3** | resto de QCx (\*) | Entre 85 y 115% | | **V10.4** | TZ | Entre 90 y 110% | | **V10.5** | LDQC y HDQC | Entre 85 y 115% |   (\*) **Se incluyen QC de aceptación de lote y también cualquier muestra de ensayo con Sample Type = Quality Control (ver tabla de la verificación V5).**  Si no cumple el valor de *accuracy* para alguna de las muestras, ésta debe rechazarse (Motivo “O” y mensaje NO CUMPLE ACCURACY). |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V11** | Para las muestras LDQC o HDQC además del *accuracy* se debe verificar si el factor de dilución aplicado en la tabla Analyst coincide con la dilución realizada, que se indica en el propio *Sample Name*.  Como ejemplo, un LDQC5 correspondería a la muestra LDQC que se ha diluido 5 veces y, por lo tanto, en la columna de *Dilution Factor* debería aparecer 5.  Fórmula:  Verificar en las muestras LDQCx y HDQCx si: x = valor en columna *Dilution Factor*  Si no cumple indicar FACTOR DILUCIÓN ERRÓNEO y Motivo “O”  Leyenda:   * LDQC: Low dilution quality control * HDQC: High dilution quality control * x: nº de dilución |  |
| **V12** | La aplicación debe verificar que el *Use Record* sea el correcto.  Fórmula:   1. Si una muestra con Sample Type = Standard y Quality Control cumple Accuracy el Use Record debe ser = 1 2. Si una muestra con Sample Type = Standard y Quality Control no cumple Accuracy, el Use Record debe ser = 0   NOTA: La verificación del *Use Record* para los controles de reinyección (Sample Name+Rx\*) no será necesaria en este punto ya que esta verificación se habrá realizado previamente (ver verificación V9.2.) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V12 cont.** | Durante la evaluación inicial de un lote analítico mediante el software Analyst, podría ser necesario rechazar una muestra que cumple *Accuracy* por otro motivo, no numérico y asociado a otro tipo de problemas analíticos. En este caso, el valor de *Use Record* debería ser “0” aunque cumpla *Accuracy*.  En el caso que se detecte alguna discrepancia en esta verificación, el sistema debe mostrar todas las muestras afectadas en una tabla aparte, de manera que el usuario deba seleccionar desde un menú desplegable uno de los mensajes disponibles, que puedan justificar la decisión tomada (se incluye en la tabla la posibilidad de que se haya asignado un *Use Record* = 0 por error).  En la Tabla 1 se definen los mensajes a incluir en el desplegable.  **Tabla 1. Mensajes de errores no automatizables para justificar Use Record = 0 cuando *Accuracy* cumple criterios**   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Mensajes para justificar** | **Código asociado** |  | | No cumple S/N | O |  | | Muestra perdida durante la extracción | A |  | | Error de extracción | B1 |  | | Respuesta IS inferior al 5% | B2 |  | | Problemas de cromatografía | C1 |  | | Tiempo de retención inaceptable | C2 |  | | Fallo técnico de equipo / software | D |  | | Use Record erróneo | - | *(1)* |  1. En el caso de seleccionar para alguna de las muestras el mensaje asociado a un error al asignar el Use Record (*Use Record erróneo*), la evaluación del lote finalizará de inmediato y el lote se dará por RECHAZADO. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V13** | En el caso de validaciones parciales (Vxx), en ocasiones es necesaria una verificación relacionada con las columnas del tiempo de retención de analito y de patrón interno (*analyte retention time* e *IS retention time*).  Para realizar esta verificación debe poderse indicar, en la pantalla inicial de la creación del estudio (requerimiento nº 4), el valor de referencia del tiempo de retención (para cada analito y patrón interno) y el rango de aceptación que ALAE2\_VALIDACIONES debe utilizar para identificar las muestras que no cumplan los criterios de aceptación.  Esta verificación del tiempo de retención no se aplica a todas las validaciones parciales, por este motivo, en la pantalla de inicio del estudio, debe haber un campo (tipo boleano) que permita activar o desactivar esta verificación cuando se crea el proyecto de validación parcial, ya que no se aplicará este criterio en todas las validaciones parciales.  Añadir tres campos en la primera pantalla de ALAE2\_ VALIDACIONES, para que se puedan introducir los siguientes datos:   * tiempo de retención de referencia del analito * tiempo de retención de referencia del patrón interno * margen de aceptación en %   *NOTA: Estos datos deben poder visualizarse en la página inicial del estudio y en el report correspondiente para que esta información pueda ser introducida posteriormente en el informe.* |  |
| **V13.1** | A partir de los campos introducidos anteriormente el sistema debe calcular el rango de aceptación para el analito y para el patrón interno e identificar aquellas muestras cuyos valores en la columna (*Analyte retention time* o *IS retention time*) estén fuera de los márgenes calculados:  NOTA*: Este requisito es parecido al del control de variabilidad IS (V14), pero, además de indicar el % que se acepta, debe indicarse el valor del tiempo de retención de referencia para el analito y para el IS. Además, estos valores de referencia se utilizarán en todos los lotes del estudio.* |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V13.1 cont.** | * Si Tr A1 <Tr A1 min O > Tr A1 maxrechazar la muestra por motivo C2 y mostrar el mensaje “T RET INACEPTABLE” * Si Tr IS1 < Tr IS1 min o > Tr IS1 max rechazar la muestra por motivo C2 y mostrar el mensaje “T RET INACEPTABLE”   […]  Este parámetro forma parte de los criterios de aceptación de lote, por lo tanto, se ha de ejecutar la verificación al principio, junto con los otros criterios de aceptación de lote |  |
| **V13.2** | Se deben revisar todas las muestras de un lote analítico (incluidos CSs y QCs) **excepto las siguientes**:   * muestras cuyo *Sample Type* sea = Solvent * muestras cuyo *Sample Name* empieza por BLK o SEL * muestras cuyo *Sample Name* empieza por CO\_BLK, CC\_BLK y LL\_BLK * muestras cuyo valor en las columnas *Analyte Peak Area* o *IS Peak Area* sea = 0.   Estas muestras que tienen área = 0, presentarán también el mensaje *“No* *Peak”* en la columna *Analyte Integration Type* o *IS Integration Peak.* |  |
| **V13.3** | En el caso de que haya muestras cuyo *Sample Type* sea *Standard* o *Quality Control*) rechazadas por el motivo C2, éstas deben tener el Use Record = 0, en caso contrario se debe rechazar el lote y ha de aparecer el mensaje “LOTE NO VÁLIDO”+“USE RECORD ERRONEO”. |  |
| **V14** | A partir de las áreas de patrón interno de calibradores (CS) y controles de calidad QC (QC de la pantalla del inicio del estudio, requerimiento no 4) aceptados y, por lo tanto, identificados con un “Use Record” = 1, se calculaá el promedio del área de IS para cada uno de los lotes que se verifique: |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V14 cont.** | Fórmula:  Ā IS = (Σ AIS)/n  Leyendas:  A IS *IS Peak Area* correspondiente a los CS y QC aceptados,  es decir, identificados con un “Use Record” de 1  Ā IS Promedio de las áreas de patrón interno de CS y QC aceptados  n número de CS y QC aceptados  A partir del promedio de áreas de patrón interno, se calculará el **5%** del promedio de las áreas de patrón interno de calibradores y controles (pantalla inicial del estudio) aceptados, que será definido inicialmente para cada proyecto (pantalla inicial del estudio) y dependerá de cada método analítico que se esté utilizando.  Los datos calculados deben guardarse y mostrarse en el informe de cada lote analítico (ver Anexo III). |  |
| **V14.1** | La verificación se debe aplicar a todas las muestras del lote, **excepto las siguientes**:   * muestras cuyo *Sample Type* sea = Solvent * muestras cuyo *Sample Name* empieza por BLK o SEL * muestras cuyo *Sample Name* empieza por CO\_BLK, CC\_BLK y LL\_BLK   Fórmulas:  C = 0.05 Ā IS  Si A IS, MUESTRAS < C, rechazar la muestra por motivo “B2” y mostrar el mensaje “5% IS”  Leyenda:  A IS, MUESTRA *IS Peak Area* correspondiente a cada muestra del lote (excepto *Sample Name* BLK o SEL y *Sample Type*=Solvent) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V14.2** | En el caso de que haya muestras cuyo *Sample Type* sea *Standard* o *Quality Control*) rechazadas por el motivo B2, éstas deben tener el Use Record = 0, en caso contrario se debe rechazar el lote y ha de aparecer el mensaje “LOTE NO VÁLIDO”+“USE RECORD ERRONEO”. |  |
| **V15** | Se debe verificar la interferencia de analito y patrón interno **en las muestras BLK y ZS** utilizando como referencia los valores de los CS1 aceptados.  **Las muestras BLK y ZS** deben tener un área de analito inferior al **20%** del área promedio de los estándares de calibración de concentración más baja aceptados (CS1) según los criterios descritos hasta el momento.  **NOTA:**  **Esta verificación únicamente aplica para las muestras ZS (sample type = Blank), incluidas en la aceptación del lote y no se debe realizar para las muestras cuyo *Sample Name* contiene la abreviatura *ZS\_NT* o *ZS\_BC* ya que son muestras de ensayos de validación y pueden contener analito.**  Además, **las muestras BLK** deben tener un área de patrón interno inferior al **5%** del área promedio de patrón interno en los CS1 aceptados y las muestras ZS deben tener un área de patrón interno igual o superior al 5% del promedio de las áreas de patrón interno de estándares de calibración y controles de calidad aceptados (ver V14.1 y V14.2)  **V15.1**) Seleccionar CS1 válidos  **V15.2**) 1. Cálculo de: Ā A,CS1 = (Σ A A,CS1)/n  2. Verificar que en los blancos del lote: A A,BLK < 0.20 Ā A,CS1  Si no cumple, indicar en la muestra correspondiente BLK NO CUMPLE y Motivo “O”. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V15 cont.** | **V15.3**) 1. Cálculo de: Ā IS, CS1 =(Σ A IS,CS1)/n  2. Verificar que en los blancos del lote: A IS,BLK < 0.05 Ā IS,CS1  Si no cumple, indicar en la muestra correspondiente BLK NO CUMPLE y Motivo “O”.  **V15.4**) 1. Cálculo de: Ā A,CS1 = (Σ A A,CS1)/n  2. Verificar que en los ceros del lote: A A,ZS < 0.20 Ā A,CS1  Si no cumple, indicar en la muestra correspondiente ZS NO CUMPLE y Motivo “O”. |  |
| **V16** | Para poder revisar la aceptación de un lote analítico deben calcularse los siguientes datos:  **Número total de CS** **Número de CS aceptados**  **Número total de QC (1)** **Número de QC aceptados (1)**  **Número total de DQCx (2)** **Número de DQCx aceptados (2)**  **Promedio del área de IS en CS y QC (pantalla inicial del estudio, requerimiento no 4) aceptados**  **(1)**  El recuento de este valor debe realizarse únicamente para las muestras que aparecen en la pantalla inicial del estudio (requerimiento no 4), sin basarnos en el *Sample Type=Quality Control*, ya que algunas muestras de ensayos de validación también tendrán este *Sample Type* pero no forman parte de los criterios de aceptación del lote.  **(2)**  El recuento de este valor debe realizarse para cada DQC (LDQC ó HDQC) y para cada dilución aplicada, por separado. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V17** | Al menos el 75% del total de CS deben ser válidos.  Fórmulas:   1. Contar el número total de CS (A) 2. Contar el número de CS aceptados (B) 3. Cálculo de C= (B/A)\*100   Si C < 75 indicar LOTE RECHAZADO (75% CS) |  |
| **V18** | Si dos replicados de dos calibradores consecutivos son rechazados, el sistema debe mostrar LOTE RECHAZADO (CS CONSECUTIVOS) |  |
| **V19** | Al menos el 50% de los estándares de calibración al nivel del límite inferior de cuantificación (CS1) y el límite superior de cuantificación (CS8 o superior) deben ser válidos.  Fórmulas:   1. Contar el número total de CS1 (A) 2. Contar el número de CS1 aceptados (B) 3. Cálculo de C= (B/A)\*100 4. Si C < 50 indicar LOTE RECHAZADO (50% CS1) 5. Repetir los cálculos para el nivel del límite superior de cuantificación (CS8 o superior) 6. Si C < 50 para los CS8 o superior, indicar LOTE RECHAZADO (50% CS8 o superior) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V20** | El resultado del coeficiente de correlación (r) de la recta de calibrado elaborada con los CS debe ser superior o igual a 0.99.  Si r < 0.99 indicar LOTE RECHAZADO (r< 0.99) |  |
| **V21** | Al menos el 67% del total de QC (pantalla inicial del estudio, requerimiento no. 4) deben ser válidos.  Fórmulas:   1. Contar el número total de QC (A) 2. Contar el número de QC aceptados (B) 3. Cálculo de C= (B/A)\*100 4. Si C < 67 indicar LOTE RECHAZADO (67% QC)   *NOTA: No se aplica a controles de dilución (DQC) y tampoco a muestras correspondientes a ensayos de validación ya que no forman parte del criterio de aceptación del lote. Solamente se revisarán las muestras con Sample Type = QC correspondientes a la pantalla inicial del estudio.* |  |
| **V22** | Al menos el 50% de los controles de calidad de cada nivel deben ser válidos.  Fórmulas:   1. Contar el número total de QC1 (A) 2. Contar el número de QC1 aceptados (B) 3. Cálculo de C= (B/A)\*100 4. Si C < 50 indicar LOTE RECHAZADO (50% QCx) 5. Repetir los cálculos para todos los niveles de QC (LLQC, QC2, QC3…)   *NOTA: No se aplica a controles de dilución (DQC) y tampoco a muestras correspondientes a ensayos de validación ya que no forman parte del criterio de aceptación del lote. Solamente se revisarán las muestras con Sample Type = QC correspondientes a la pantalla inicial del estudio.* |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **V23** | Al menos el 50% de los blancos (BLK) y ceros (ZS) del lote analítico deben ser válidos.  **V23.1)**   1. Contar número de blancos aceptados (b) y número total de blancos del lote (c). 2. Cálculo de: B = (b/c)\*100 3. Si B < 50, indicar LOTE RECHAZADO (50% BLK)   **V23.2**)   1. Contar número de ceros aceptados (y) y número total de ceros del lote (z) 2. Cálculo de: Z = (y/z)\*100 3. Si Z < 50, indicar LOTE RECHAZADO (50% ZS)   *NOTAS:*   1. *Se consideran válidos todos los BLK y ZS que no presenten ningún mensaje de error o rechazo.* 2. *No se deben tener en cuenta las muestras ZS\_NT o ZS\_NT, en el caso de que el lote las contenga.* |  |
| **20** | El módulo de ALAE2\_VALIDACIONES tiene los mismos requisitos de seguridad que ALAE (Análisis de Muestras) que ya se está utilizando en Anapharm y que fue validado previamente. Ambos módulos deben tener en común una sola interfaz de control de usuarios, de manera que no se deba dar de alta a los usuarios en los dos sistemas de forma independiente. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **21** | El sistema debe permitir que algunos criterios de aceptación puedan ser modificados sin necesidad de reprogramar la aplicación ALAE2\_ VALIDACIONES. Estas modificaciones solamente podrán ser realizadas por el administrador del sistema.  En el Anexo I se presenta un listado desglosado de todas las verificaciones que debe realizar ALAE2\_ VALIDACIONES y se identifican aquellas verificaciones cuyos criterios deben poder ser modificados.  En cualquier caso, la modificación de un criterio de aceptación no debe aplicarse a los lotes evaluados previamente con los criterios originales. |  |
| **22** | Los datos gestionados por el sistema deben ser:   * Datos del estudio entrados por el usuario * Exports de Analyst capturados por ALAE * Datos aprobados mediante firma electrónica |  |
| **23** | Los datos almacenados en la aplicación deben poder ser almacenados y consultados por pantalla durante el tiempo establecido por las regulaciones vigentes |  |
| **24** | Los datos de la aplicación se almacenarán de forma centralizada en un servidor de Anapharm |  |
| **25** | Los datos deberán estar sujetos a un proceso periódico de copia de seguridad. |  |
| **26** | La aplicación deberá instalarse de forma centralizada y el acceso a la misma debe poderse realizar desde cualquier Terminal (CPU) de que esté conectado a la Red de Anapharm. La aplicación no será accesible desde fuera de la red local de Anapharm |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **27** | Debe disponerse de mecanismos de recuperación de la aplicación en caso de desastre |  |
| **28** | El sistema debe estar conectado a la Red de Anapharm para la realización de copias de seguridad y copias históricas de los registros electrónicos generados a través del sistema, así como para la impresión de cualquier información necesaria derivada de la aplicación. |  |
| **29** | El sistema debe poder utilizarse en un entorno regulado por los principios de BPL / BPC y, para los aspectos aplicables, por la normativa de registros y firmas electrónicas (21 CFR Parte 11) y sobre *data integrity* (Advisory Document 17 de la OCDE, sobre la aplicación de Principios de BPL en sistemas informatizados). |  |
| **30** | El sistema deberá ser validado de forma que su validación demuestre su exactitud, fiabilidad y consistencia, así como la capacidad de distinguir registros inválidos o alterados |  |
| **31** | El sistema debe permitir generar copias exactas y completas de los registros electrónicos, en formato papel como en formato electrónico, de forma que sea interpretable y no afectando al contenido de la información almacenada |  |
| **32** | El almacenamiento y archivo de la información deberá ser adecuado para garantizar su recuperación durante el periodo que la normativa aplicable lo exija |  |
| **33** | El sistema debe disponer de *audit trail* que asocie el usuario (userstamp) y la fecha y hora (timestamp) de cada entrada de datos, creación, modificación o borrado de registros. Los registros de *audit trail* deben mantenerse y archivarse en las mismas condiciones de seguridad que los registros originales |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **34** | La modificación de la información de un registro electrónico del sistema debe estar restringida al personal autorizado. Se debe disponer de *audit trail* de todas las modificaciones realizadas sobre los registros electrónicos, de forma que sea posible reconocer su autor, fecha y hora de la modificación, así como los valores anteriores. Asimismo, esta información debe mantenerse mientras los registros electrónicos permanezcan en el sistema |  |
| **35** | El sistema debe disponer de mecanismos que aseguren que cada acción se realiza mediante la secuencia de pasos prevista |  |
| **36** | Los usuarios que utilizan el sistema deben disponer de la formación adecuada, de acuerdo con el nivel de acceso que posean, para ejecutar las funciones del sistema |  |
| **37** | Deben incluirse firmas electrónicas en los siguientes pasos del proceso:   * Para la aprobación de los datos introducidos en la información general de un estudio. * Para cerrar un estudio |  |
| **38** | Las firmas electrónicas introducidas en el sistema y vinculadas a un registro electrónico deben contener la siguiente información: nombre de la persona que firma, fecha y hora de la firma y significado o responsabilidad de la misma |  |
| **39** | Las firmas electrónicas deben estar vinculadas indisolublemente a sus respectivos registros electrónicos para asegurar que éstas no pueden ser eliminadas, copiadas o transferidas para falsificar un registro electrónico |  |
| **40** | El sistema debe garantizar que las firmas electrónicas son personales e intransferibles, de forma que cada una de ellas es única de cada usuario y no es reutilizada o reasignada a otro usuario. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **41** | Todas las firmas electrónicas realizadas en el sistema ALAE2\_VALIDACIONES deberán requerir la introducción de nombre de usuario y contraseña |  |
| **42** | El suministrador debe disponer de servicio de mantenimiento (tanto para operaciones preventivas como correctivas) de forma que se garantice el correcto funcionamiento del sistema. |  |
| **43** | El suministrador deberá proporcionar manuales de utilización del sistema, los ficheros de instalación y el código fuente correspondientes a la aplicación. |  |
| **44** | El suministrador deberá proporcionar también la documentación relativa a las pruebas modulares (pruebas de verificación de cada funcionalidad programada) en el momento de la entrega de la aplicación. |  |
| **45** | El formato de este informe debe ser PDF. (Ver Anexo II).  En esta página deben aparecer registrados los nombres de las personas que han participado en la elaboración y aprobación de su contenido y todos los datos de definición del estudio de validación (ya sea total o parcial).  Deben visualizarse los datos de las pantallas de definición del estudio, incluyendo concentraciones nominales, niveles de QC y muestras de validación definidas. |  |
| **46** | El formato de este informe debe ser PDF. (Ver Anexo III).  En el resumen de la evaluación de cada lote debe mostrarse la siguiente información:   * Código del estudio * Analito * Nombre del archivo exportado y fecha de importación * Ecuación de la recta de calibrado |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **46 cont.** | * Resultado final de la evaluación (Lote aceptado / Lote rechazado y motivo). * Usuario y fecha de evaluación * Identificación de aquellas muestras que no cumplen alguna de las verificaciones definidas en el presente documento * Cálculos del Control IS en cada lote por individual.   Estos cálculos consisten en el promedio del área de los estándares de calibración y controles de calidad (cuyo *Sample Name* contiene “QC”) aceptados y el límite inferior al 5% de dicho promedio.   * Número de Checksum asociado al lote verificado (ver requisito nº 54)   Ver Anexo IV (Tabla Analyst)  El contenido del informe en formato pdf que se obtiene para cada lote analítico ha de ser el mismo que el contenido del archivo exportado al sistema ALAE. En el caso en el que la tabla de resultados tenga que separarse en 2 páginas debido a la multitud de columnas, en la segunda página también tiene que aparecer la columna del “*Sample Name*”. |  |
| **47** | El formato de este informe debe ser PDF. (Ver Anexo V).  En esta tabla se pretende incluir información general sobre todos los lotes validados correspondientes a un estudio incluyendo el nombre de la tabla de resultados y el resultado final de la evaluación. Debe generarse una tabla para cada analito.  Los lotes no validados no deberían mostrarse en esta tabla o visualizarse con el estado “NO VALIDADO”. |  |
| **48** | El formato de este informe debe ser Excel (xls.). (Ver Anexo VI).  El sistema debe permitir generar un listado en el cual se mostrarán las muestras que presenten en la columna “Record Modified” el valor de 1, para todos los lotes válidos. En esta tabla se deben mostrar los datos de las columnas correspondientes al Sample Name, y al tipo de integración “Analyte Integration Type e IS Integration Type”. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **49** | El formato de este informe debe ser Excel (xls.) y en inglés. (Ver Anexo VII).  En esta tabla se ordenan, para cada analito, los parámetros de las curvas de calibrado de cada lote del estudio (ordenada en el origen, pendiente y coeficiente de correlación), y se cuentan el número de rectas introducidas.  Únicamente se reportarán los parámetros de las curvas de calibrado válidas (de lotes válidos o no válidos), que cumplan con las verificaciones V17, V18, V19, V20, V23.1 y V23.2. |  |
| **50** | El formato de este informe debe ser Excel (xls.) y en inglés. (Ver Anexo VIII).  En esta tabla deben ordenarse por nivel de concentración, los calibradores de cada lote del estudio, mostrando su concentración calculada. Debe prepararse una tabla para cada analito.  Los valores de concentración de los CS rechazados se tendrán que reportar en formato *Cursiva*. A diferencia de los requerimientos actuales de ALAE Análisis de Muestras en este caso interesa que los valores se reporten y se incluya el código correspondiente al motivo de rechazo.  Únicamente se reportarán los valores de concentración de las curvas de calibrado válidas (de lotes válidos o no válidos), que cumplan con las verificaciones V17, V18, V19, V20, V23.1 y V23.2. |  |
| **51** | El formato de este informe debe ser Excel (xls.) y en inglés. (Ver Anexo IX).  En esta tabla deben ordenarse por nivel de concentración, los calibradores de cada lote del estudio, mostrando el *% accuracy*. Debe prepararse una tabla para cada analito.  Los valores *% accuracy* de los CS rechazados se tendrán que reportar en formato *Cursiva*. A diferencia de los requerimientos actuales de ALAE Análisis de Muestras en este caso interesa que los valores se reporten y se incluya el código correspondiente al motivo de rechazo.  Únicamente se reportarán valores de % nominal de las curvas de calibrado válidas (de lotes válidos o no válidos), que cumplan con las verificaciones V17, V18, V19, V20, V23.1 y V23.2. |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **URS nº** | **Descripción Requerimiento** | **Descripción Funcional** |
| **52** | El formato de este informe debe ser Excel (xls.) y en inglés. (Ver Anexo X).  En esta tabla deben ordenarse por nivel de concentración, los controles de calidad de cada lote del estudio (sin tener en cuenta los controles de dilución ni las muestras de validación con *Sample type=Quality Control. Ver requerimiento nº 4*) mostrando los valores de la concentración calculada y del *% accuracy*. Debe prepararse una tabla para cada analito.  Los valores de concentración y *% accuracy* de los QC (pantalla inicial del estudio) rechazados (tienen un mensaje de error) y Use record = 0, se tendrán que reportar en formato *Cursiva*. A diferencia de los requerimientos actuales de ALAE Análisis de Muestras en este caso interesa que los valores se reporten y se incluya el código correspondiente al motivo de rechazo.  Únicamente se reportarán los valores de concentración y *% accuracy* de las curvas de calibrado válidas (de lotes válidos o no válidos), que cumplan con las verificaciones V17, V18, V19, V20, V23.1 y V23.2. |  |
| **53** | El formato de este informe debe ser Excel (xls.) y en inglés. (Ver Anexo XI).  Esta tabla es igual que la tabla anterior pero solamente se tienen en cuenta, en el caso que los haya, los controles de calidad de dilución. La estadística debe realizarse para cada uno de los factores de dilución aplicados, por separado. Debe prepararse una tabla para cada analito |  |
| **54** | El sistema debe generar un fichero de texto que contenga toda la información de la tabla descrita en el requerimiento nº 46 e incluir un Checksum que permita garantizar la integridad de cada fichero. Este número de checksum debe visualizarse en el PDF del lote validado. |  |