**ALAE2**

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

**(tipo Validación)**

*Especificaciones Funcionales*

|  |  |
| --- | --- |
| **Ref. Documento:** | ALAE2\_FS / Versión 01 |
| **Fecha de edición:** | 28.Mayo.2019 |
| **Página:** | Página **1** de **37** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Preparación** | Preparado por | Cargo / Departamento | Firma | Fecha |
|  | Antonio Jurado | CilantroIT |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Revisión Técnica** | Revisado por | Cargo / Departamento | Firma | Fecha |
|  | Victor Baca | Programador CilantroIT |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aprobación** | Aprobado por | Cargo / Departamento | Firma | Fecha |
|  | Antonio Jurado | CilantroIT |  |  |
|  | Natalia Caparrós | Responsable de la UGC |  |  |

**HISTORIAL DEL DOCUMENTO**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Número revisión | Fecha | Descripción / razón del cambio |
| Draft 01 | 28.05.2019 | Emitido para revisión |
| 01 |  | Emitido para revisión |

**CONTENIDO**

1 INTRODUCCIÓN 4

2 OBJETIVOS 4

2.1 Esquema general de la aceptación de lotes analíticos 5

2.2 Esquema específico de la aceptación de lotes analíticos 6

3 ESPECIFICACIONES FUNCIONALES 7

3.1 DESCRIPCIÓN GENERAL 7

3.2 ESQUEMA GENERAL DE ALAE2 -VALIDACIONES: 11

3.3 LIMITACIONES 12

3.4 TIPOS DE FORMULARIOS DE LA APLICACIÓN 12

3.4.1 FORMULARIOS DE ENTRADA TIPO TABLA 13

3.4.2 FORMULARIOS DE CONFIRMACIÓN 14

3.4.3 FORMULARIOS DE APROBACIÓN DE REGISTROS 14

3.5 Módulo de gestión de usuarios 14

3.6 Módulo de gestión de Analitos 14

3.7 Módulo de gestión de Estudios 15

4 REVISIONES PREVIAS A LA VERIFICACIÓN DEL LOTE EXPORTADO 19

5 VERIFICACIONES GENERALES DEL ARCHIVO EXPORTADO 25

6 Administración del sistema 35

7 REPORTING 35

# 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, 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\_URS\_VALIDACION\_V01\_20190313 de fecha 13 de Marzo de 2019 y su anexo ANEXO\_URS.

# OBJETIVOS

La finalidad del nuevo sistema es la automatización del proceso de revisión de tablas de resultados para estudios de validación y así optimizar el tiempo empleado actualmente para ello y también ofrecer una mayor calidad de los resultados.

El proceso que se va a llevar a cabo es el mismo que se aplica actualmente en el sistema ALAE que se utiliza para la verificar lotes de estudios de análisis de muestras.

Los Analitos utilizados para la aplicación VALIDACIONES serán los mismos que están registrados en ALAE para evitar que existan duplicidades de datos. Como cada una de las partes (VALIDACIONES y ALAE) utilizan los analitos en momentos y entornos diferentes, es necesario que la tabla de Analitos esté duplicada en la base de datos. Este proceso de duplicación se realiza de forma automática y sin intervención del usuario. Con la configuración de unos procesos llamados “triggers”, cada vez que desde ALAE se realice un ALTA, MODIFICACION o BAJA de un ANALITO, este se reproducirá también en la base de datos de VALIDACIONES.

Para el control de los usuarios que accederán a VALIDACIONES, el proceso es el mismo que el de los analitos, unos procesos automáticos triggers se encargarán de realizar el trabajo de sincronización.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

* Registrar los estudios de validaciones totales o parciales en la base de datos. Se permitirá el alta y la introducción de los datos necesarios para registrar los estudios de Validaciones que se van a utilizar en la aplicación previos a la validación de los lotes.
* Carga automática de los ficheros *export* en la aplicación VALIDACIONES, dentro de cada uno de los estudios correspondientes.
* Ejecutar las diferentes verificaciones a los lotes importados.
* Imprimir los resultados de las verificaciones en ficheros PDF codificados y con contraseña segura para no poder ser editados.
* Generar tablas de informe (Excel). Estas tablas no estarán protegidas, por lo que requerirán de una verificación de los datos por parte del personal del laboratorio (QC) ó UGC.

## Esquema general de la aceptación de lotes analíticos

El sistema se ajustará, como se indica en el documento de requerimientos de usuario al siguiente flujo operativo general:

NO OK

TABLA RESULTADOS ANALYST

APLICACIÓN DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE CONTROLES DE CALIDAD

(QC: *Quality Control*)

APLICACIÓN DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE ESTÁNDARES DE CALIBRACIÓN

(CS: *Calibration Standard*)

PNT ANE 24

F/228(A)

LOTE NO VÁLIDO

OK

NO OK

OK

LOTE NO VÁLIDO

APLICACIÓN DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA MUESTRAS DE ENSAYOS

LOTE VÁLIDO

PNT ANE 24

TABLA DE RESULTADOS

REPETICION DE ENSAYOS

OK

NO OK

TABLAS DE INFORME

PNT ANE 24 F/228(A)

APLICACIÓN DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE BLK y ZS

PNT ANE 24

F/228(A)

LOTE NO VÁLIDO

NO OK

## Esquema específico de la aceptación de lotes analíticos

En el siguiente diagrama de flujo se indican específicamente los criterios de aceptación de un lote analítico según el PNT ANE 24:

NO

NO

NO

NO

NO

**SI**

NO

**SI**

**SI**

**SI**

**SI**

**SI**

**SI**

NO

NO

¿La curva está definida por al menos 6 niveles de CS aceptados?

NO

**SI**

¿Se cumple criterio de regresión r > 0.9900?

¿Se cumplen criterios de aceptación en al menos el 67% de los QC?

Se cumplen criterios de aceptación en al menos el 50% de cada nivel de QC?

¿Se cumple criterio de CS no válidos no consecutivos (los 2 replicados)? *(ej. 2x CS2 y 2x CS3)*

¿Se cumple criterio para el 50% de los BLK?

*(interf. Analito debe ser < 20% área analito en promedio de CS1 válidos)*

*(interf. IS debe ser < 5% área IS en promedio de CS1 válidos)*

¿Cumple criterios de aceptación al menos un replicado de CS1 y CS8?

*(No está permitido truncar la recta)*

¿Se cumple criterios de aceptación en al menos el 75% de los CS?

¿Se cumple criterio para el 50% de los ZS?

*(interf. Analito debe ser < 20% área analito en promedio de CS1 válidos)*

*(área IS debe ser ≥ 5% área IS en promedio de CS y QC válidos)*

**SI**

# ESPECIFICACIONES FUNCIONALES

## Descripción General

Se desarrollará una aplicación capaz de importar y validar los lotes analíticos de estudios de validación de muestras analizadas por LC/MS y LC/MS/MS y controladas por el sistema Analyst.

Se tratará de una aplicación de tipo WEB, accesible desde un navegador Chrome.

La aplicación contará con la siguiente estructura de módulos:

**BASE DE DATOS DE ANALITOS Y ESTUDIOS:**

Se creará una nueva base de datos relacional en formato MySQL que quedará hospedada en el servidor MySQL de Anapharm. Esta base de datos almacenará todos los datos necesarios para procesar los lotes de validación importados. La información almacenada será: Estudios, Analitos, Lote, Muestras, Parámetros de verificación, resultados de los análisis y AuditTrail. Esta información estará SEPARADA de la aplicación de Análisis de Muestras (ALAE) aunque la información relativa a ANALITOS y CONTROL DE USUARIOS estará automáticamente replicada para que sea idéntica en ambas bases de datos.

**ACCESO A LA APLICACIÓN:**

Para tener acceso a la aplicación, el usuario deberá introducir la misma dirección web en su navegador que ahora mismo ([www.alae.com](http://www.alae.com)). Al entrar en la página, le aparecerá una pantalla desde la cual podrá seleccionar a que aplicación específica (ALAE o ALAE2-VALIDACIONES) desea acceder. (ver imagen). Una vez seleccionada, se le solicitará el acceso de usuario y contraseña correspondiente, tal cual ocurre actualmente en ALAE.

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

**GESTIÓN DE USUARIOS:**

Los usuarios que tendrán acceso a la aplicación ALAE2 serán exactamente los mismos que se registran en ALAE, por lo que no se realizará ningún módulo específico para ALAE2. Utilizando un sistema automático de replicación de datos, la aplicación ALAE2 siempre dispondrá de los mismos de datos de usuarios que ALAE.

En caso de necesidad de registrar un usuario para ALAE2, este proceso deberá realizarse desde ALAE.

**GESTIÓN DE ANALITOS:**

Los Analitos que se utilizarán en la aplicación ALAE2 serán exactamente los mismos que se registran en ALAE, por lo que no se realizará ningún módulo específico para el control de Analitos en ALAE2. Utilizando un sistema automático de replicación de datos, la aplicación ALAE2 siempre dispondrá de los mismos datos de analitos que ALAE.

En caso de necesidad de registrar un analito para ALAE2, este proceso deberá realizarse desde ALAE.

**GESTIÓN DE ESTUDIOS:**

El módulo de gestión de estudios se encargará de almacenar toda la información referente a un estudio (cantidades y valores de CS, QC, LDQH, HDQC, nombre, descripción, …) toda la información necesaria del estudio de validación. A través de un proceso automático ejecutado cada 2 minutos, se chequeará si existen lotes a importar al sistema que serán almacenados asociados al estudio correspondiente.

**VERIFICACIONES DE LOTES:**

El módulo de verificaciones se encargará de gestionar, controlar y verificar todos los lotes que se hayan importado a la aplicación. Estas verificaciones se realizarán sobre un archivo llamado *export* de Analyst que se habrá colocado en una carpeta específica (K:\Lotes\_Validaciones) desde la que el sistema reubicará de forma automática en el estudio correspondiente. Esta carpeta debe ser diferente de la actualmente existente para ALAE ya que, debido los procesos de verificación, deben separarse de los lotes generados para análisis de muestras. Dependiendo de si las verificaciones a realizar han sido correctas o no, se procederá a la aceptación o rechazo del lote. Los parámetros de algunas de las verificaciones que deben pasar los ficheros *export* serán personalizables desde la aplicación.

**AUDIT TRAIL:**

El módulo de Audit Trail permite revisar periódicamente la actividad de los diferentes usuarios en ALAE creando un repositorio de eventos que permitirá consultar (usuario, fecha y hora) sobre los accesos a la Aplicación, la modificación y la exportación de datos. Estos eventos serán los siguientes:

* Iniciar y/o cerrar sesión.
* Crear, editar, imprimir o eliminar registros (Analitos, Estudios, Parámetros de verificación). Se conservará el valor antiguo existente y el guardará el valor nuevo de los registros. En los casos de eliminación de información, únicamente se mantendrá en valor antiguo.
* Los datos de Audit Trail no serán modificables y en ningún caso los nuevos cambios sobrescribirán la información que ya exista en el Audit Trail.
* Exportar datos a Excel.
* Importación de lotes (fecha y hora)

**Ver FS ALAE\_Apartado 2.9.2 FIRMA ELECTRÓNICA**

**INFORMES DEL SISTEMA:**

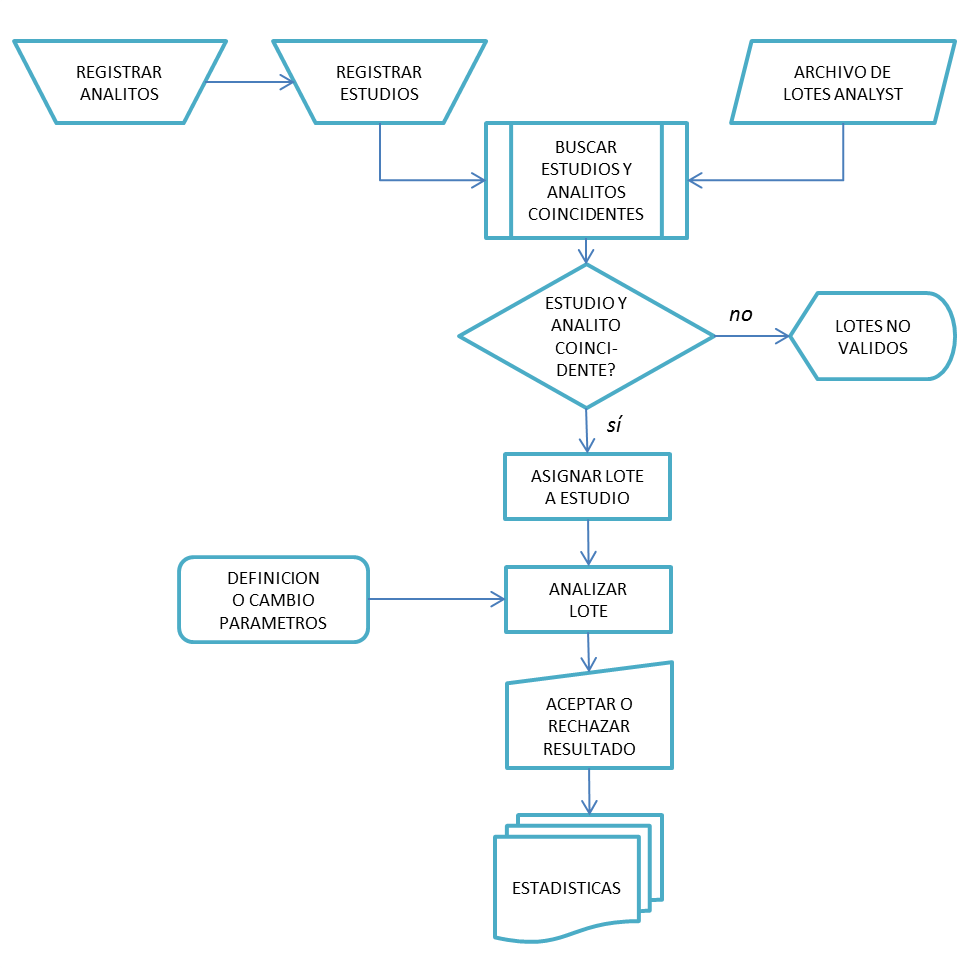
El módulo de informes permitirá generar 4 tipos de informes diferentes en la aplicación.

* Exportación a formato Excel de listados de datos de pantalla
* Exportación a formato PDF (solo lectura y protegidos por una contraseña aleatoria generada en el momento de creación del fichero para evitar manipulaciones y cambios) de tablas de resultados de verificación y listados de muestras a repetir (en estudios de análisis de muestras).
* Exportación a formato EXCEL de tablas de valores de estudios (no encriptados)
* Exportación de valores de Audit Trail en formato Excel entre las fechas seleccionadas

Se exportará a Excel, protegidos por una contraseña aleatoria al momento de su generación para evitar copias de contenido y cambios a los mismos.

El detalle de los informes que se van a generar en el sistema ALAE2 se describe en el apartado 7.

## Esquema General de ALAE2 -VALIDACIONES



## Limitaciones

* Los archivos exportados desde Analyst deberán contener un solo analito para que ALAE2 pueda realizar la asignación del estudio y analito correspondiente. La identificación de los archivos exportados se realizará mediante al número de lote y la abreviatura del analito.
* Previamente a la exportación, el Estudio deberá haberse registrado en ALAE2 y los analitos también deberán haberse asignado correctamente al estudio. Además, los datos generales del estudio deben haber sido aprobados por un Director de Estudio.
* Una vez que se han aprobado los datos generales de un estudio, éstos ya no pueden ser modificados. De manera que, en el caso que se detecte algún error (p.ej. introducción de un valor erróneo de concentración nominal), el sistema permitirá que un Administrador pueda duplicar el estudio y asignar nuevos datos generales al estudio duplicado. Estos datos deben ser aprobados por un Director de Estudio antes de poder validar lotes. Por otra parte, el estudio de origen quedará cerrado sin que puedan validarse más lotes.

## Tipos de Formularios de la Aplicación

Los formularios o pantallas proveen la interface que permite mostrar y actualizar los registros de una tabla. Todos los formularios de ALAE tendrán en común una cabecera, el cuerpo del formulario y un pie.

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

La cabecera o parte superior, contendrá el logo de la aplicación junto con el nombre de la pantalla donde estamos situados. También dispondrá de un enlace en la parte derecha de pantalla que permitirá volver al menú anterior.

La parte central o cuerpo del formulario contendrá la información generar de la pantalla (listado de estudios, de analitos, auditTrail, etc.)

El pie del formulario o parte inferior mostrará en todo momento que usuario está actualmente registrado para utilizar la herramienta junto con la versión de la misma.

Según su funcionalidad, hay cuatro tipos de formularios o pantallas:

* Formularios de Entrada tipo Tabla, que tendrán una forma estándar
* Formularios de Operaciones, cuya parte central difiere entre sí según el módulo en el cual se esté trabajando
* Formularios de Confirmación (modal)
* Formularios de Aprobación (modal)

La mayor parte de los módulos de la Aplicación son accesibles desde un Formulario de Entrada tipo Tabla, que consiste en una lista que muestra según sea el caso, todos o los datos más importantes del módulo. Asimismo, los Formularios de Operaciones pueden contener tablas de datos en cuyo caso, deben seguir el mismo estándar de mantenimiento de los Formularios de Entrada tipo Tabla.

En general se desea que el mantenimiento de los datos en este tipo de pantalla, funcione de la siguiente manera:

### FORMULARIOS DE ENTRADA TIPO TABLA

Los Formularios de Entrada tipo Tabla llevarán un autofiltro (área color crema) que deberá funcionar de manera similar al autofiltro de Excel. El icono de Excel () permitirá exportar la lista en pantalla.

El contenido del archivo deberá coincidir con los datos que se estén mostrando en la pantalla producto de los filtros que se estén aplicando en un momento determinado. El nombre del archivo exportado contendrá el mismo del título de la pantalla en minúsculas (reemplazando los espacios en blanco por el guion bajo \_) seguido de año, mes, día, hora y minuto en el cual se realizó la exportación, y si se ha aplicado algún filtró la palabra filtrado entre paréntesis.

Ejemplo: **estudios\_registrados20190315-14h55(filtrado).xls**

La fila de registro seleccionada, deberá mostrarse con la letra en negritas, y con el icono de selección a la izquierda.

**Mantenimiento de datos:**

1. **Edición de datos (modificación de filas)**

Cuando la cantidad de datos para editar en un módulo son pocos (no necesitan un formulario aparte) la tabla llevará directamente un Área de Edición (segunda fila de la tabla). Al clicar sobre el lápiz (), la Aplicación copiará los datos del registro seleccionado al área de edición para que puedan ser modificados por parte del usuario. El icono de guardar () validará los datos y, si todo es correcto, pedirá confirmación para actualizar los cambios.

1. **Agregado de registros**

El usuario escribirá los datos que desea agregar en el área de edición y clicará sobre el icono agregar . Este icono validará los datos y, si todo es correcto, pedirá confirmación para agregar el registro.

1. **Eliminación de registros**

La papelera () permitirá eliminar un registro seleccionado.

En los tres casos anteriores (Edición, Adición y Eliminación) el sistema debe mostrar un Formulario de Confirmación, tras el cual, de ser confirmado el cambio, el mismo debe ser registrado en el **Audit Trail**.

En el caso de que los datos del módulo sean muchos, o muy complejos y no puedan abarcar una línea de registro en pantalla, el lápiz () permitirá la edición de los datos en otra pantalla adicional diseñada para tal fin, así como el icono agregar () que permitirá agregar un nuevo registro desde una nueva pantalla. En el caso de que los datos de un registro deban mostrarse como solo lectura, (por ejemplo, un estudio que ha sido cerrado), ha de mostrarse una lupa () en lugar de un lápiz, lo cual indicará que los datos que se van a acceder no son susceptibles de ser modificados.

### FORMULARIOS DE CONFIRMACIÓN

La filosofía de cancelación/confirmación de transacciones permite centralizar el proceso transaccional evitando bloqueos y problemas de integridad e inconsistencia y ofrece al usuario un mayor control sobre las modificaciones a la Base de Datos, clarificándole en qué momento se realizan las mismas y dándole la seguridad de cancelar la operación en cualquier momento.

El formulario de confirmación es un formulario modal y emergente, que permite al usuario mediante los botones ACEPTAR y CANCELAR (botón por defecto), aceptar o no las modificaciones.

Las funciones de los botones ACEPTAR y CANCELAR se describen a continuación:

ACEPTAR El formulario disparará la única transacción de escritura en la Base de Datos que puede definirse en un formulario.

Una vez terminada la transacción (COMMIT), se procede a registrar el cambio en el Audit Trail.

Al terminar, el formulario de confirmación devolverá el control al usuario para continuar con las operaciones.

CANCELAR El usuario abandona el formulario (sin validación de los datos) y se cancela la acción no registrando ninguna información ni en la base de datos ni en el Audit Trail.

### FORMULARIOS DE APROBACIÓN DE REGISTROS

Se acceden utilizando el icono validar () que aparecerá en aquellos formularios o pantallas en las cuales se requiera que los registros se deban aprobar. Al aprobar un registro, se debe generar una transacción que guarde el nombre del usuario, la fecha y la hora en la cual se está realizando la aprobación de los mismos.

El formulario de aprobación, será similar a un Formulario de Confirmación con la diferencia que además de los botones ACEPTAR y CANCELAR se pedirá una contraseña especial para validar la información en pantalla.

Cuando un registro ha sido aprobado, se mostrará el icono de visualización () en lugar del icono de lápiz () para acceder al mismo, y dentro del formulario que lo muestra, los datos deberán ser de sólo lectura. Una vez aprobados los datos de un registro, éste no podrá ser modificado a menos que el administrador lo desbloquee.

## Módulo de gestión de usuarios

El módulo de gestión de usuario es compartido con el de ALAE, y por tanto, no se realizará ninguna acción.

## Módulo de gestión de Analitos

El módulo de Gestión de Analitos es compartido con ALAE, y por tanto, no se realizará ninguna acción.

## Módulo de gestión de Estudios

El módulo de Gestión de Estudios permitirá registrar la información de los estudios que se estén realizando en ALAE2 - VALIDACIONES. La información previa necesaria en cada estudio para realizar la verificación posterior es la siguiente:

1. Código del estudio
2. Número de Analitos a determinar e identificación (abreviatura). Estos datos se deben seleccionar desde la información disponible en el Listado de Analitos.
3. Patrón interno asociado a cada Analito (abreviatura). Estos datos se deben seleccionar desde la información disponible en el Listado de Analitos.
4. Unidades de concentración para cada Analito.
5. Tiempo de retención (incluyendo rango de aceptación para cada analito y patrón interno). *Este dato no será necesario en los casos de estudios de Validación TOTAL.*
6. Rango de aceptación del área del patrón interno (para cada patrón interno disponible) y si éste parámetro será utilizado o no en el proceso de verificación.
7. Número de niveles de estándares de calibración para cada Analito.
8. Número de niveles de controles de calidad para cada Analito.
9. Unidades de concentración (disponibles desde nanogramos por mL hasta gramos/mL)
10. Concentraciones nominales de cada nivel de estándar de calibración y control de calidad para cada Analito.
11. Concentraciones nominales de cada muestra de validación. Accesibles desde la pantalla de asociaciones que aparecerá al pulsar el icono  situado a la derecha de cada analito. (ver imagen).

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

**Diseño detallado**

Al registrar un estudio el usuario autorizado para tal fin deberá introducir un código de estudio correcto, la fecha de creación, su descripción y observaciones.

Los estudios se codifican como XXANE-YYYY, y el número de identificación del estudio sería YYYY. El campo deberá contar con una máscara de entrada que permita que la codificación siga este patrón.

En el caso de los estudios de validación, los estudios pueden ser de 2 tipos diferentes (validaciones TOTALES o validaciones PARCIALES). Los estudios referidos a validaciones totales deben acabar con la letra V y los estudios de validaciones parciales deben hacerlo con Vzz (donde zz son 2 cifras numéricas).

Es posible que una validación total y una validación parcial tengan el mismo nombre de estudio y su diferencia estará en como acaba el nombre.

Existirá en el sistema una máscara de entrada que determinará si el nombre del estudio introducido es o no correcto, identificando el campo en ROJO cuando no esté validado.

Al completar los datos del estudio de deberá confirmar su guardado para que quede registrado en VALIDACIONES.

Si el estudio que se va a registrar es de tipo validación parcial (acaba en Vzz), nos aparecerá en pantalla la opción para activar o no la verificación nº 13.

Una vez que el nombre del estudio, fecha, descripción y observación se han guardado, nos aparecerá en pantalla la opción para poder agregar los analitos correspondientes a ese estudio. Al pulsar en agregar, deberemos rellenar los siguientes campos para que el analito quede correctamente registrado y asociado al estudio:

* ANALITO
* PATRON INTERNO
* NÚMERO DE CS’s (entre 6 y 15)
* NUMERO DE QC’s (entre 3 y 6)
* LAS UNIDADES DE MEDIDA
* EL % VARIABILIDAD IS
* EL TIEMPO DE RETENCIÓN (Para validaciones parciales)
* %MARGEN DE ACEPTACIÓN del TIEMPO DE RETENCIÓN (Para validaciones parciales)
* TIEMPO MÍNIMO DE RETENCION (Valor calculado automáticamente por la aplicación)
* TIEMPO MÁXIMO DE RETENCIÓN (Valor calculado automáticamente por la aplicación)
* TIEMPO DE RETENCIÓN IS (Para validaciones parciales)
* %MARGEN DE ACEPTACION del TIEMPO DE RETENCIÓN IS (Para validaciones parciales)
* TIEMPO MÍNIMO DE RETENCIÓN IS (Valor calculado automáticamente por la aplicación)
* TIEMPO MÁXIMO DE RETENCIÓN IS (Valor calculado automáticamente por la aplicación)

Una vez completados todos estos valores según el tipo de estudio solicitado, se guardará la información con el botón guardar y quedará pendiente de confirmar por algún usuario Director de Estudio. Para realizar esta confirmación se solicitará la firma digital de dicho usuario en el momento en que se produzca la confirmación.

Realizado este proceso, pasaremos a la siguiente pantalla donde se deberán rellenar los valores correspondientes a los CS’s y QC’s definidos en el momento de crear el estudio.

También podremos rellenar en esta pantalla los valores de LDQC, HDQC, LLQC y ULQC.

Después de completar el rellenado de esta información, el estudio deberá confirmarse con firma digital nuevamente por un director de estudio. A partir de esta segunda confirmación, es estudio estará habilitado para importar todos los lotes asociados al estudio y poder analizarlos.

Dentro de las opciones del estudio también dispondremos de la opción que permite modificar la asociación predeterminada de muestras para los diferentes analitos existentes. Esta opción estará situada a la derecha del registro de cada analito como se muestra en la imagen siguiente.

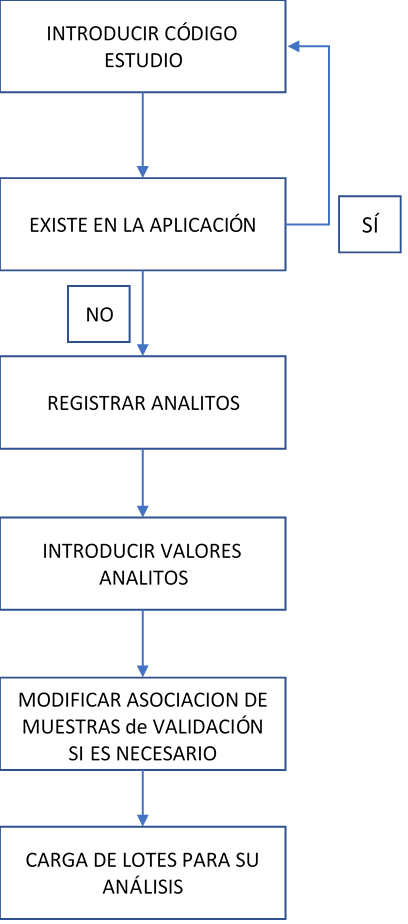
Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

Este icono nos llevará a la pantalla de modificación de asociación de muestras. Este paso deberá ser previo a la carga de los lotes en la aplicación ALAE2.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **VALIDACIONES-001** | Introducción de datos del estudio | | |
| **Versión** | 1.0 (28/05/2019) | | |
| **Precondición** | El *usuario* se ha identificado correctamente en la ventana de LOGIN | | |
| **Descripción** | Se introducirán los datos básicos del estudio para que posteriormente se puedan asociar los analitos y patrones internos que usará el estudio para las verificaciones de lotes de validación. | | |
| **Secuencia normal** | **Paso** | **Acción** | |
| 1 | El *usuario* introduce el código del estudio, descripción y observaciones. En caso de identificarse estudio de validación parcial se mostrará la opción de activación de la verificación 13 | |
| 2 | El *sistema* registra el estudio, generando un identificador automático | |
| 3 | El *sistema* registra fecha, hora, identificador de usuario, descripción y acción (*introducción manual del estudio*) que se ha realizado. | |
| **Postcondición** | El *usuario* ha introducido los datos básicos del estudio y el *sistema* ha registrado la transacción. | | |
| **Excepciones** | **Paso** | **Acción** | |
| 2 | No se ha realizado la introducción de datos correctamente. | |
| E.1 | El *sistema* registra fecha, hora, identificador de usuario, descripción, mensaje de error y sección que no ha permitido la introducción del analito. |
| E.2 | Se cancela el caso de uso |
| **Comentarios** | Se describe la introducción de los datos básicos del estudio. | | |

**Esquema general de introducción de datos de un estudio**

****

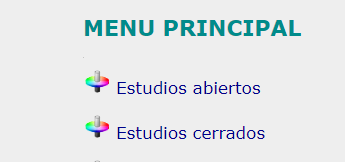
# REVISIONES PREVIAS A LA VERIFICACIÓN DEL LOTE EXPORTADO

A continuación, se detallan los diferentes requerimientos de verificación de ALAE2

1) ALAE2 - VALIDACIONES deberá compartir los ANALITOS ya registrados en ALAE por lo que la gestión de estos no se realizará desde ALAE2. No dispondrá de menú de acceso a Analitos.

2) Se permitirá ordenar los estudios de forma numérica DESCENDENTE.

3) Se creará un listado independiente de estudios Abiertos y Cerrados para separarlos.



4) Previo al proceso de validación de lotes, se deberá dar de alta el estudio e introducir una serie de datos en cada proyecto. La información que aparecerá será la siguiente:

* + **Código del estudio:** Como se comentó en el apartado anterior, existen 2 tipos de estudio de validación (Total o Parcial) identificados por acabar con V (total) o Vzz(Parcial zz son 2 números que indican el número de validación parcial).
  + **Número de analitos:** Deberemos agregar los analitos (su abreviatura) que se van a utilizar en el estudio. Solamente podremos agregar analitos que hayan sido registrados previamente en la aplicación en el apartado de ANALITOS.
  + **Patrón Interno:** Deberemos también agregar que patrón interno va asociado a cada uno de los analitos agregados para el estudio. Solamente podremos agregar Patrones internos que hayan sido registrados previamente en la aplicación en el apartado de ANALITOS.
  + **Numero de niveles de estándares de calibración (CS):** 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 (QC):** 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**
  + **Controles de dilución y de límites de cuantificación:** Deberán aparecer siempre por defecto los controles de dilución (LDQC y HDQC) más controles correspondientes a los límites alto y bajo de cuantificación (LLQC y ULQC).
  + **Concentraciones nominales:** Cada nivel de CS y de QC deberá tener rellenado su valor de concentración nominal.
  + **Unidades de concentración:** Se deberá definir en qué unidades deseamos representar los valores de las concentraciones del estudio. Este valor deberá ser común a todos los CS y QC existentes.
  + **Tiempo de retención:** Este valor será utilizado solo en caso de validaciones parciales (V13). Su funcionalidad se detallará más adelante.

5) **Los estudios no pueden repetirse:** Cada vez que se desee dar de alta un estudio, el sistema comprobará si dicho estudio ya ha sido registrado previamente en el sistema. En caso afirmativo, aparecerá un mensaje en pantalla indicando este caso.

6) **PARAMETRIZACIÓN ASOCIACIÓN DE MUESTRAS:** El sistema permitirá disponer de una pantalla adicional en cada estudio donde se puedan definir las muestras de ensayos de validación con Sample type = Quality Control. De forma PREDETERMINADA, ALAE2 asignará las siguientes muestras para cada estudio.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sample Name (empieza por)** | **Nivel de concentración asociado** |  | **Sample Name (empieza por)** | **Nivel de concentración asociado** |
| TZ1  FT1  ST1  LT1  PP1  SLP1  TZ1-FC  FT1-FC  ST1-FC  LT1-FC  PP1-FC  SLP1-FC | QC1 |  | TZ3  FT3  ST3  LT3  PP3  SLP3  TZ3-FC  FT3-FC  ST3-FC  LT3-FC  PP3-FC  SLP3-FC | QC3 |
| PID | LLQC |  | CO-UL  CC-UL | CS8 |
| LLOQ | CS1 |  |  |  |

Desde la pantalla principal de ALAE2 será posible añadir, modificar o eliminar estas asociaciones predeterminadas que aparecerán en cada estudio registrado. Estos ajustes se realizarán desde el menú: “Parametrización Asociación de muestras” tal como se indica en la siguiente imagen.

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

Estos valores arriba indicados de asociaciones podrán alterarse de forma específica en cada uno de los estudios registrados en ALAE2 - VALIDACIONES. Para ello, dentro de la ficha del estudio se ha habilitado una opción que permite especificar que valores de asociaciones tendrá cada estudio.

Imagen que contiene captura de pantalla, monitor, interior

Descripción generada con confianza muy alta

Este pequeño icono en forma de lápiz nos llevará a una pantalla de “ASOCIACIÓN DE MUESTRAS” que nos permitirá agregar, modificar o eliminar asociaciones específicas del estudio donde nos encontremos.

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

6.1) En 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.

6.2) **SQL Injection:** Existirá control de SQL Injection para evitar la inclusión de caracteres no aceptados en la información de ALAE2.

6.3) **Importación de Lotes:** ALAE2 (VALIDACIONES) realizará chequeos y consultas de las carpetas indicadas para la importación de lotes cada 2 minutos.

**Los lotes de ALAE2 deberán almacenarse en una carpeta DIFERENTE para su importación que los lotes de ALAE (ANALISIS DE MUESTRAS)**. Esto es debido al tratamiento diferente del contenido de los estudios.

6.4) El sistema tratará 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).

6.5) **Tablas de resultados:** Se generarán tablas de informes en formato Excel y PDF. Todos los resultados exportados en formato EXCEL incluirán una contraseña de protección aleatoria generada por el sistema y que nadie conoce.

6.6) **Eliminación de espacios en blanco:** Los datos importados en ALAE2, previamente a su almacenamiento, pasarán por un filtrado interno de datos que eliminará posibles espacios en blanco que alteren el funcionamiento correcto de la aplicación.

6.7) En el apartado de estadísticas NO se mostrarán los lotes sin validar.

6.8) Todos los lotes que han sido analizados por ALAE2 se recuperaran para poder hacer futuras consultas o revisiones. Para esto, ALAE2 almacenará una carpeta del sistema operativo una copia de todos los lotes que han sido analizados (incluidos los ficheros txt)

6.9) El administrador del sistema podrá ACEPTAR o RECHAZAR un lote después de la evaluación realizada por ALAE2 incluyendo una justificación escrita. Este punto podrá realizarse entrando en la aplicación, accediendo a la opción de ESTUDIOS ABIERTOS, pulsamos sobre el icono que muestra el listado de exports importados y finalmente pulsando sobre el icono “ACEPTAR” como se muestra en la imagen.

Imagen que contiene captura de pantalla, pared

Descripción generada con confianza muy alta

Al pulsar sobre el icono, nos aparecerá una ventana de confirmación de la acción y deberemos rellenar el hueco en blanco de la última columna para la justificación de la aprobación.

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

Tabla de verificación de ficheros exportados:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **VALIDACIONES-002** | Verificar fichero de exportación | | |
| **Versión** | 1.0 (28/05/2019) | | |
| **Precondición** | Debe existir como mínimo un fichero en el directorio de lotes sin cargar en la aplicación, para así proceder a la verificación de este fichero. | | |
| **Descripción** | El *sistema* procede a la verificación del fichero (cumpliendo los pasos 1,2,3 del proceso de verificación de lotes), dando como resultado si es posible o no proceder con la carga del lote en la plataforma. | | |
| **Secuencia normal** | **Paso** | **Acción** | |
| 1 | El *sistema* procede a leer el directorio que contiene los ficheros con los lotes de validaciones con un proceso automático cada 2 min | |
| 2 | El *sistema* selecciona un fichero, capturando el nombre de este. | |
| 3 | Se analiza el nombre del fichero para identificar el Estudio, si verifica si es validación total o parcial y se identifica el analito. | |
| 4 | El *sistema* verifica que el código de estudio corresponda con uno existente en la plataforma | |
| 5 | El *sistema* verifica que el analito (abreviatura) este asociado al estudio | |
| 6 | Se verifica que el tamaño del fichero sea superior a 15KB | |
| 7 | El *sistema* abre el fichero en modo lectura, colocando el puntero al inicio del fichero | |
| 8 | El *sistema* procede a revisar la columna *Analyte Peak Name,* verificando que esta coincida con el analito al que está asociado el lote. | |
| 9 | El *sistema* hace la revisión de la columna *File Name*, comprobando que el dato (los dos primeros caracteres) de cada fila corresponda con el identificador del lote | |
| 10 | El *sistema* envía un mensaje de OK para proceder a la carga del lote | |
| **Postcondición** | Se ha cargado el lote en la plataforma, asociado al estudio y analito correspondiente, a la espera de la verificación del lote | | |
| **Excepciones** | **Paso** | **Acción** | |
| 1 | No existe fichero para iniciar análisis | |
| E.1 | El *sistema* registra fecha, hora, identificador del sistema, descripción, mensaje y sección. |
| E.2 | Se descarta el fichero y se cancela el caso de uso |
| 4 | El código de estudio no está registrado en la plataforma | |
| E.1 | El *sistema* registra fecha, hora, identificador del sistema, descripción, mensaje y sección. El mensaje que se mostrará es el siguiente: V1 – EXPORT ERRÓNEO |
| E.2 | Se descarta el fichero y se cancela el caso de uso |
| 5 | El analito no pertenece al estudio | |
| E.1 | El *sistema* registra fecha, hora, identificador del sistema, descripción, mensaje y sección. El mensaje que se mostrará es el siguiente: V2 – ANALITO ERRÓNEO |
| E.2 | Se descarta el fichero y se cancela el caso de uso |
| 6 | El tamaño del fichero es inferior al mínimo descrito de 15KB | |
| E.1 | El sistema registra fecha, hora, identificador del sistema, descripción, mensaje y sección. El mensaje será: FALLO EXPORT TAMAÑO. |
| E.2 | Se descarta el fichero y se cancela el caso de uso |
| 7 | La columna *Analyte Peak Name* no coincide | |
| E.1 | El *sistema* registra fecha, hora, identificador del sistema, descripción, mensaje y sección. El mensaje que se mostrará es el siguiente: V2 – ANALITO ERRÓNEO |
| E.2 | Se descarta el fichero y se cancela el caso de uso |
| 8 | La columna *File Name* no coincide | |
| E.1 | El *sistema* registra fecha, hora, identificador del sistema, descripción, mensaje y sección. El mensaje que se mostrará es el siguiente: V3 – EXPORT ERRÓNEO |
| E.2 | Se descarta el fichero y se cancela el caso de uso |
| **Comentarios** | Si el fichero cumple con los requisitos de verificación se procede a la carga del lote en la plataforma para su posterior verificación (paso del 4 al 24), en caso contrario el fichero se descarta. | | |

# VERIFICACIONES GENERALES DEL ARCHIVO EXPORTADO

A continuación, se detallan las diferentes verificaciones que deben cumplir los ficheros export de Analyst para poder evaluar si son válidos o no para el sistema ALAE2.

1. Verificación del tamaño del fichero: ALAE2 verificará que los ficheros export de validación importados tengan un tamaño mínimo de 30KB. En caso contrario, el lote quedará rechazado. El tamaño de fichero Export también quedará registrado en ALAE2 para su futura consulta (tal como se muestra en la imagen).

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

En caso de que el fichero NO cumpla los requisitos de tamaño especificados, el lote pasará al bloque de “LOTE SIN ASIGNAR” con motivo de descarte “V1 – Fallo export tamaño” tal como se indica en la imagen siguiente:

Imagen que contiene captura de pantalla, monitor, interior, pantalla

Descripción generada con confianza alta

**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 coincide este código, el sistema mostrará el mensaje: EXPORT ERRÓNEO

*Nota: Si los estudios se codifican como XXANE-YYYY****V****, el número de identificación del estudio sería* ***YYYYV.***

**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 mostrará el mensaje: ANALITO ERRÓNEO

**V4)** El nombre del archivo exportado debe contener los números de identificación del lote que aparezcan en la columna*File Name*.

Si no coincide, el sistema mostrará el mensaje: EXPORT ERRÓNEO

*Nota: El número de identificación del estudio en la columna File Name puede ir acompañado de otras letras, excepto la V de validación, asociadas a la tabla de resultados (p.ej. “R” en el caso de reinyecciones o “M” en el caso de resultados modificados). Estas letras asociadas no deben tomarse en cuenta para la verificación del nombre del archivo. La única letra que debe considerarse en la verificación es la V o Vxx que indica que se trata de un estudio de validación total o parcial.*

**V5)** El sistema verificará que el *Sample Name* de cada muestra (cada fila corresponde a una muestra) se corresponda con el *Sample Type* definido a continuación:

|  |  |
| --- | --- |
| **Sample Name (empieza por)** | **Sample Type** |
| BLK  SEL | Blank |
| ZS  ZS-BC  ZS-NT | Blank |
| CO-BL  CC-BL  LL-BL | Blank |
| CS | Standard |
| REC  FM  EGC  ES | Solvent |
| SCA y SCB  ULOQ  RSQC1  RSQC3  UT  MF  Y otras codificaciones | Unknown |

|  |  |
| --- | --- |
| **Sample Name (empieza por)** | **Sample Type** |
| QC  QCx-NT  QCx-BC  LLQC  ULQC  LDQC  HDQC  TZ  TZx-FC  TZx-NT  TZx-BC  FT  FTx-FC  FTx-NT  FTx-BC  ST  STx-FC  STx-NT  STx-BC  LT  LTx-FC  LTx-NT  LTx-BC  PP  PPx-FC  PPx-NT  PPx-BC  SLP  SLPx-FC  SLPx-NT  SLPx-BC  PID  LLOQ  CO-UL  CC-UL | Quality Control |

Si no coincide, el sistema mostrará el mensaje: SAMPLE TYPE ERRÓNEO

**V6)** El sistema verificará 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 mostrará el mensaje: CONCENTRACIÓN NOMINAL ERRÓNEA.

**V7)** El sistema realizará una serie de verificaciones en relación al número de replicados de muestras CS y QC:

**V7.1)** El sistema verificará 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 mostrará el mensaje: REPLICADOS INSUFICIENTES.

**V8)** El sistema verificará 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 mostrará el mensaje: SAMPLE NAME REPETIDO.

Cualquiera de las verificaciones anteriores que no se cumpla implica EXPORT NO VÁLIDO y, por tanto, lote descartado.

**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.

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 permite la identificación de su muestra origen y compara 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

- Posteriormente, comprueba que el valor obtenido tras la comparación esté dentro del rango de aceptación de **± 15%** de diferencia;

**V9.2)** El sistema verifica para las muestras *Sample Name* + Rx\* que, en la columna de *Use Record* aparezca “0”.

**V9.3)** Si no se cumplen las verificaciones 9.1 y 9.2 aparecerá 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.

El sistema verificará que el valor de *Accuracy* de todas aquellas muestras con el *Sample Type* = *Standard* o *Quality Control* cumpla con los criterios de aceptación descritos a continuación. Aquellas muestras que no cumplan este criterio serán identificadas ya que, la aceptación de un lote depende del número de CS y QC (además de BLK y ZS) que cumplen criterios de aceptación.

**V10)** En la columna de *Accuracy* se verificará 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, LLOQ y LLQC | 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% |

(\*) QC de aceptación de lote y muestras 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 será rechazada (Motivo “O” y mensaje NO CUMPLE ACCURACY)

Los valores anteriores podrán modificarse desde el apartado de PARAMETRIZACIÓN por un administrador de ALAE2 tal como se indica en la imagen siguiente:

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

Imagen que contiene captura de pantalla, armario

Descripción generada con confianza alta

**V11)** Para las muestras **LDQC** o **HDQC** además del *accuracy* se verificará si el factor de dilución aplicado en la tabla Analyst coincide con la dilución realizada, que se indica en el *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.

Si no cumple este requisito, el sistema indicará en la muestra el siguiente mensaje: FACTOR DILUCIÓN ERRÓNEO y Motivo “O”.

**V12)** La aplicación verificará que el valor de la columna *Use Record* sea el correcto.

En Analyst se utiliza la columna *Use Record* para seleccionar los estándares de calibración (CSx) que se utilizan para calcular la curva de calibrado (y que además deben cumplir con todos los criterios de aceptación). Por otra parte, también se utiliza esta columna para identificar los controles de calidad (QCx, LDQC, HDQC y controles para ensayos) que han sido aceptados o rechazados y que serán reportados en las tablas de informe.

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\*) se habrá realizado previamente (ver verificación V9.2.

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 mostrará todas las muestras afectadas en una tabla aparte, de manera que el usuario deberá 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 incluidos 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.

**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 desde la pantalla inicial de la creación del estudio se indicará el valor de referencia del tiempo de retención (para cada analito y patrón interno) y el rango de aceptación que ALAE2 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, habrá 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. Estos puntos los podemos comprobar en la siguiente imagen de una pantalla de alta de estudio de validación parcial:

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

Añadir tres campos en la primera pantalla de ALAE2, 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 %

Los campos aparecerán según la imagen mostrada a continuación:

Imagen que contiene captura de pantalla, verde, pared, cielo

Descripción generada con confianza alta

**V13.1)** A partir de los campos introducidos anteriormente el sistema calculará el rango de aceptación para el analito y para el patrón interno e identificará las muestras cuyos valores en la columna (*Analyte retention time* o *IS retention time*) estén fuera de los márgenes calculados:

Si el tiempo de retención (del analito o del patrón interno) está fuera de los márgenes de aceptación calculados, el sistemarechazará la muestra por motivo C2 y mostrará el mensaje: T RET INACEPTABLE

Este parámetro forma parte de los criterios de aceptación de lote, por lo tanto, se ejecutará la verificación al principio, junto con los otros criterios de aceptación de lote.

Se revisarán todas las muestras de un lote analítico (incluidos CSs y QCs) excepto aquellas muestras cuyo *Sample Type* es *Solvent.*

**V13.2)** En el caso de las muestras CS y QC (*Sample Type=Standard y Quality Control*) rechazadas por el motivo C2, éstas deben tener el *Use Record* = 0, en caso contrario el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje “LOTE NO VÁLIDO”+“USE RECORD ERRONEO”.

**V13.3)** El control RT no se aplicará a aquellas muestras cuyo valor de *Analyte Peak Area* = 0 o *IS Peak Area* = 0 o que presenten el mensaje *“No* *Peak”* en la columna *Analyte Integration Type* o *IS Integration Peak.*

*Nota: Siempre que una muestra no presente respuesta o no tenga ningún pico integrado, su valor de área será igual a 0, lo que implica que en el tipo de integración aparecerá el mensaje “No Peak”.*

**V14)** Se calculará el promedio del área de IS de los CS y QC identificados como “*Use Record* = 1” para cada uno de los lotes que se verifiquen. A partir de este promedio, se calculará el 5%. Estos datos se guardarán y aparecerán en el informe de cada lote analítico.

**V14.1)** Si alguna de las muestras del lote incluido ZS, (excepto *Sample type*= Solvent o las muestras cuyo *Sample Name* contienen “BLK” o “SEL”) presentan un valor de área inferior al 5% del promedio de las áreas de patrón interno de calibradores y controles (pantalla inicial del estudio) aceptados, serán identificadas con el código B2.

Si el área de IS en una muestra es inferior al valor calculado correspondiente al 5% del promedio de IS, el sistema rechazará la muestra por motivo “B2” y mostrará el mensaje “5% IS”

**V14.2)** En el caso de las muestras CS y QC (*Sample Type=Standard* o *Quality Control*) rechazadas por el motivo B2, éstas deben tener el *Use Record* = 0, en caso contrario el sistema rechazará el lote y aparecerá el mensaje “LOTE NO VÁLIDO”+“USE RECORD ERRÓNEO”.

**V15)** Se verificará 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.

Esta verificación únicamente aplica para las muestras ZS incluidas en la aceptación del lote y no se realizará para las muestras cuyo *Sample Name* contenga 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 (no requiere ninguna otra verificación).

**V15.2**) Se calcula el promedio del área de CS1 válidos

Si el área de analito en las muestras BLK es ≥ 20% del promedio calculado, el sistema indicará en la muestra correspondiente el mensaje BLK NO CUMPLE y Motivo “O”.

**V15.3**) Se calcula el promedio del área de IS en CS1 válidos.

Si el área de IS en las muestras BLK es ≥ 5% del promedio calculado, el sistema indicará en la muestra correspondiente el mensaje BLK NO CUMPLE y Motivo “O”.

**V15.4**) Se calcula el promedio del área de analito en los CS1 válidos.

Si el área de analito en las muestras ZS es ≥ 20% del promedio calculado, el sistema indicará en la muestra correspondiente el mensaje ZS NO CUMPLE y Motivo “O”.

**V16)** Para poder revisar la aceptación de un lote analítico el sistema calculará los siguientes datos. Estos datos quedarán almacenados en variables dentro del sistema para poder utilizarse a posterior.

**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 se realizará 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*.

**(2)**  El recuento de este valor se realizará para cada DQC (LDQC ó HDQC) y para cada dilución aplicada, por separado.

**V17)** Al menos el 75% del total de CS deben ser válidos. Si no se cumple este criterio el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje:  LOTE RECHAZADO (75% CS)

**V18)** Si dos replicados de dos calibradores consecutivos son rechazados, el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje: 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. Si no se cumple este criterio el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje: LOTE RECHAZADO (50% CS1) o LOTE RECHAZADO (50% CS8).

**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 no se cumple este criterio el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje LOTE RECHAZADO (r < 0.99).

**V21)** Al menos el 67% del total de QC (pantalla inicial del estudio, requerimiento no. 4) deben ser válidos. Si no se cumple este criterio el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje 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. Si no se cumple este criterio el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje: LOTE RECHAZADO (50% QCx).

*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.*

**V23)** Al menos el 50% de los blancos (BLK) y ceros (ZS) del lote analítico deben ser válidos. Si no se cumple este criterio el sistema rechazará el lote y mostrará el mensaje: LOTE RECHAZADO (50% BLK) o LOTE RECHAZADO (50% ZS)

*NOTA: Se consideran validos todos los BLK y ZS que no presenten ningún mensaje de error o rechazo.*

De cada una de las verificaciones anteriores se generará un lote de muestra para verificar la identificación de estos por parte de ALAE2.

Ver FS ALAE\_Apartado 3.3 Estándares??

Ver FS ALAE\_Apartado 3.4 Herramientas de desarrollo??

Ver FS ALAE\_Apartado 3.5 Herramientas de gestión??

Ver FS\_ALAE\_Apartado 3.6 Arquitectura del sistema??

Ver FS ALAE\_Apartado 3.7 Metodología??

Ver FS ALAE\_Apartado 3.8 Requerimientos de hardware y software??

Ver FS ALAE\_Apartado 3.9 Información de la estructura de la BBDD??

# Administración del sistema

* El control de usuarios de ALAE2 será el mismo que el existente en ALAE. Los usuarios registrados en ALAE aparecerán de forma automática como usuarios de ALAE2 y viceversa.
* El control de los analitos de ALAE2 será el mismo que el existente en ALAE. Los analitos ya registrados en ALAE aparecerán de forma automática como analitos de ALAE2 y viceversa.
* Toda la información de la aplicación quedará registrada en 2 bases de datos MySQL almacenadas en los servidores de Anapharm.
* Se programará una copia de seguridad diaria de cada una de estas bases de datos que se almacenará según criterios propios de Anapharm.
* La aplicación únicamente funcionará desde la red interna de Anapharm y no estará publicada en Internet para accesos externos.
* De la misma manera que funciona con ALAE, se requerirán firmas electrónicas para los procesos ALTA, MODIFICADO y DUPLICADO de estudios.

# REPORTING

Existirán diferentes reports disponibles en la opción de estadísticas del menú principal de ALAE2.

El listado de reports disponibles será el siguiente:

Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada con confianza muy alta

1. Información general de un estudio

Este informe mostrará toda la información referente al Estudio seleccionado. Autores, código de estudio, analitos, valores de concentraciones CS y QC y muestras asociadas de validación.

El formato estará basado en el Anexo II del documento ALAE2\_URS\_VALIDACION\_V01.

1. Tabla ALAE de cada lote analítico

Este informe, que requiere la selección previa de un lote (y analito en el caso de que haya más de uno), mostrará toda la información referente a ese lote seleccionado. Información de su estado (aceptado / rechazado) y de todas sus muestras (aprobadas y rechazadas). En caso de haya muestras rechazadas, también mostrará el motivo por el cual se han rechazado. De la misma forma, mostrará los motivos por los que un lote sea rechazado.

El formato estará basado en el Anexo III del documento ALAE2\_URS\_VALIDACION\_V01.

1. Resumen de lotes de un Estudio

Este informe, que requiere la selección previa de un analito, mostrará en pantalla un resumen de todos los lotes que han sido validados para ese analito junto con el resultado de la validación. En caso de que el lote haya sido rechazado, se mostrará el motivo por el cual se ha rechazado.

El formato estará basado en el Anexo V del documento ALAE2\_URS\_VALIDACION\_V01.

1. Listado de muestras con Integración modificada

Este informe mostrará un listado con todas las muestras de todos los lotes válidos que tengan la columna “Record Modified = 1”. La tabla mostrará los datos de las columnas “Sample Name”, *“Analyte Integration Type” y “IS Integration Type”.*

El formato estará basado en el Anexo VI del documento ALAE2\_URS\_VALIDACION\_V01.

1. Tabla de parámetros de Calibración

En este informe se mostrarán en inglés, ordenados por cada analito los parámetros de las curvas de calibrado. Se mostrarán solamente los parámetros de las curvas de calibrado válidas que cumplan las verificaciones V17, V18, V19, V20 y V23 anteriormente definidas.

La tabla Back-Calculated Conc de CS también se debe preparar. Debe cumplir los mismos requisitos que la tabla de % Nominal.

1. Tabla de % Nominal de estándares de Calibración (CS)

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.

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 y V23.

Deberemos mostrar esta pantalla en inglés.

1. Tabla de Exactitud y Precision Interensayo de Controles de Calidad

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*) 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) 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.

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 y V23.

Debido a que esta tabla se incluirá en los informes finales de los estudios, ésta debe prepararse en inglés y formato xls. (Excel).

La tabla de exactitud y precisión de los controles de dilución también se debe preparar

Será igual que la anterior, pero tomando solamente los controles de calidad de dilución.

1. Fichero de texto de cada lote analítico + Checksum

Se generará un fichero de texto con los datos del report 02 Tabla Alae de cada lote analítico + checkSum.