



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS		HOJA: 1 de 22
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-17	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN 2020-02-17	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 FECHA: 2014-02-17 y 2014-06-13

1. **OBJETIVO**

Establecer los criterios mínimos para llevar a cabo actividades de confirmación y validación interna de métodos fisicoquímicos.

2. **ALCANCE**

Aplica a las pruebas fisicoquímicas empleadas en el análisis de agua, alimentos, juguetes, cerámicas, loza vidriada, bebidas alcohólicas, bebidas no alcohólicas y formulaciones de fertilizantes y plaguicidas.

3. **DEFINICIONES**

- 3.1 **Analito:** Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.
- 3.2 **Blanco de reactivos:** Reactivos usados durante el proceso analítico (incluyendo los solventes usados en la extracción o disolución) los cuales son analizados para garantizar que la medición no es influenciada por los materiales utilizados durante el análisis.
- 3.3 **Blanco de muestra:** Son matrices que no contienen el analito de interés. Son difíciles de obtener pero son necesarios para estimar las interferencias que pudieran encontrarse durante el análisis de las muestras de prueba.
- 3.4 **Confirmación:** Aportación de evidencias objetivas de que se cumplen los requisitos especificados.
- 3.5 **Criterios de aceptación:** Parámetros bajo los cuales el resultado de una prueba será considerado aceptable.
- 3.6 **Curva de calibración:** Es la representación gráfica de la señal medida como una función de cantidad del analito.
- 3.7 **Incertidumbre:** Parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza.

CONTROL DE EMISION			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	Guillermo Vega Rodríguez	Raúl Zavala Morales	Imelda Rocío Guzmán Cervantes
Fecha y Firma	 2017-02-13	 2017-02-14	 2017-02-16

"DEBE CONFIRMARSE SU VIGENCIA, ANTES DE HACER USO DE ESTA VERSIÓN"



<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 2 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

- 3.8 **Informe de confirmación o validación:** Es un documento en el que los registros, los resultados y la evaluación completa del proceso de confirmación o validación están ensamblados y resumidos.
- 3.9 **Intervalo de confianza:** Intervalo en torno al valor estimado que contiene el valor real con una probabilidad determinada.
- 3.10 **Intervalo de trabajo:** Intervalo en el cual el método proporciona resultados con una incertidumbre aceptable.
- 3.11 **Intervalo lineal:** Es la capacidad de un método para dar una respuesta analítica que es directamente proporcional a la concentración del analito en la muestra dentro de un intervalo dado.
- 3.12 **Límite de cuantificación:** Es el mínimo nivel de analito que puede ser determinado con precisión y veracidad o incertidumbre de medición aceptables.
- 3.13 **Límite de detección:** Es el nivel en el cual la detección del analito se vuelve problemática.
- 3.14 **Método normalizado:** Proceso de medición robusto donde pequeñas variaciones en el procedimiento no deben producir de forma imprevista grandes variaciones en los resultados.
- 3.15 **Método no normalizado:** Método alternativo que demuestra o estima el mismo analito tal cual se mide utilizando el método normalizado.
- 3.16 **Protocolo de confirmación o validación:** Documento que describe las actividades para llevar a cabo la confirmación o validación, incluyendo los criterios de aceptación para la aprobación del método de prueba.
- 3.17 **Muestra adicionada:** Porción representativa del material a evaluar, a la que se le adicionan cantidades conocidas del analito de interés.
- 3.18 **Parámetro de desempeño:** Parámetro específico a evaluar en una confirmación o validación interna del método.
- 3.19 **Precisión intermedia:** Variación en los resultados cuando las mediciones se realizan en un solo laboratorio pero en condiciones que son mas variables que las condiciones de repetibilidad.
- 3.20 **Recuperación:** Cantidad del analito recuperada en la porción de muestra o muestra adicionada cuando esta es conducida a través del método analítico completo, y que permite evaluar la eficiencia de la extracción, proceso de preparación e interferencias que puedan existir al aplicarlo. Se expresa en términos de porcentaje.
- 3.21 **Repetibilidad:** Variabilidad en los resultados cuando una medición se lleva a cabo por un solo analista utilizando el mismo equipo en un corto plazo de tiempo.
- 3.22 **Respuesta analítica:** Lectura obtenida al aplicar un método analítico, como pueden ser el área o altura del pico en un cromatograma, lectura de absorbancia, cuentas de iones en un Espectro de



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS		HOJA: 3 de 22
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-17	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN 2020-02-17	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 FECHA: 2014-02-17 y 2014-06-13

Masas, lectura en mV, mL gastados en volumetría, diferencia de peso en un gravimétrico, entre otros.

- 3.23 **Resultado de ensayo:** Valor de un mensurando obtenido tras la realización de un método de ensayo específico.
- 3.24 **Robustez:** Es la medida de la capacidad del método analítico de permanecer no afectado por pequeñas variaciones premeditadas de los parámetros del método.
- 3.25 **Selectividad:** Grado en el que un método puede ser utilizado para determinar analitos particulares en mezclas o matrices sin interferencia de otros componentes de comportamiento similar.
- 3.26 **Sensibilidad analítica:** Es la variación de la respuesta del instrumento que corresponde a una variación de la magnitud de medida (por ejemplo una concentración del analito), es decir el gradiente de la curva de respuesta.
- 3.27 **Sesgo:** Es una expresión de la proximidad de la media de un número infinito de resultados (producidos con el método) a un valor de referencia.
- 3.28 **Validación:** Proceso para definir un requisito analítico.

#### 4. DOCUMENTOS APLICABLES

- 4.1 AOAC, 2013 Appendix K: *Guidelines for Dietary Supplements and Botanicals. Part I. Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals.*
- 4.2 Comisión del Codex Alimentarius, 2016. *Manual de Procedimiento.* Vigésima quinta edición.
- 4.3 Directiva 2002/657/CE. *Funcionamiento de los Métodos Analíticos y la Interpretación de los Resultados.* Diario Oficial de las Comunidades Europeas.
- 4.4 Entidad Mexicana de Acreditación, 2017. Manual de Procedimientos. *Criterios de Aplicación de la Norma NMX-EC-17025-IMNC-2006/ISO/IEC 17025:2005.* MP-FE005-11.
- 4.5 Eurachem, 2014. *The Fitness for Purpose of Analytical Methods. A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics.* Second Edition.
- 4.6 European Commission. *Guidance document on analytical quality control and validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed.* SANCO/12571/2013.
- 4.7 Food & Drug Administration, 2015. *Guidelines for the Validation of Chemical Methods for the FDA FVM Program.* Second edition.
- 4.8 Miller N. James and Miller C. Jane, 2010. *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry.* Sixth Edition.
- 4.9 NMKL, 2009. *Validación de métodos de análisis químicos.* Procedimiento No. 4



<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 4 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

4.10 Thompson M., Ellison L.R. and Wood R, 2002. *Harmonized Guidelines for Single Laboratory Validation of Methods of Analysis (IUPAC Technical Report)*. Appl. Chem., Vol. 74, No.5, pp. 835-855.

## 5. RESPONSABILIDADES

Este documento debe ser aplicado por el personal de los laboratorios de ensayo de la Gerencia de Análisis y Desarrollo de Pruebas Físicoquímicas, por los aspirantes o terceros autorizados ante la COFEPRIS, para la validación interna o confirmación de sus métodos y por los miembros del padrón de evaluadores para el proceso de evaluación a laboratorios de prueba y es factible establecer no conformidades con base en los criterios descritos en el mismo.

## 6. CRITERIOS DE LA ACTIVIDAD

### 6.1 Criterio No. 1.- Clasificación del método

6.1.1 Se consideran métodos normalizados a los publicados en:

- Normas Oficiales Mexicanas (NOM)
- Normas Mexicanas (NMX)
- Métodos Oficiales del AOAC
- Standard Methods
- Environmental Protection Agency (EPA)
- Pesticide Analytical Manual (PAM)
- Collaborative International Pesticides Analytical Council (CIPAC)
- American Society for Testing Materials (ASTM)
- International Standard Organization (ISO)
- Codex Alimentarius
- Food and Drug Administration (FDA)
- Food and Agriculture Organization (FAO)
- European Commission (CE)
- United States Department of Agriculture (USDA)

6.1.2 Se considera un método no normalizado al desarrollado por el laboratorio o un método nuevo publicado en revistas científicas o notas técnicas.

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 5 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

6.1.3 Los métodos para propósitos de confirmación o validación interna se clasifican como:

Categoría	Tipo de prueba	Analito
I	Cuantificación del analito	Aditivos Nutrientes
II	Cuantificación del analito a nivel trazas	Metales pesados Residuos orgánicos Micotoxinas Biotoxinas Residuos veterinarios Contaminantes Plaguicidas
III	Presencia del analito a un limite (prueba limite)	Formaldehido Sales cuaternarias Oxidantes, Derivados clorados
IV	Física cuantitativa	Grado alcohólico Color Turbiedad Conductividad pH Humedad, etc.

Nota: No se requiere la confirmación ni la validación interna de métodos para materia extraña.

## 6.2 Criterio No. 1.- Clasificación del método

6.2.1 La confirmación se lleva a cabo cuando:

- Se utilizan métodos normalizados.
- Se hacen modificaciones al método normalizado y se demuestra que no hay diferencia significativa
- Hay cambios importantes, como el uso de un equipo nuevo (pero similar), traslado de equipos, etc.

6.2.2 Los parámetros de desempeño (dependiendo del tipo de prueba) para llevar a cabo la confirmación del método son:

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 6 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

Parámetro	Categoría			
	I Contenido	II Trazas	III Límite	IV Física
Intervalo lineal	SI	SI	NO	NO
Intervalo de trabajo	SI	SI	NO	NO
Límite de detección	NO	NO	SI	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	NO
Recuperación	SI	SI	NO	NO
Repetibilidad	SI	SI	NO	SI
Precisión intermedia	SI	SI	NO	SI
Incertidumbre	SI	SI	NO	SI
Selectividad	NO	NO	SI	NO

6.2.3 Para las pruebas físicas cuantitativas y conforme a los requerimientos del método se requiere además:

- Verificar el desempeño del equipo.
- El uso de materiales de referencia cuando aplique.
- Conformidad de las instalaciones y condiciones ambientales del laboratorio.

### 6.3 Criterio No. 3.-Validación interna de métodos

6.3.1 Se lleva a cabo para:

- Métodos no normalizados.
- Métodos desarrollados
- Métodos normalizados fuera de su alcance
- Ampliaciones o modificaciones del método normalizado

6.3.2 Los parámetros de desempeño (dependiendo del tipo de prueba) para llevar a cabo la validación interna del método son:



<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 7 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

Parámetro	Categoría			
	I Contenido	II Trazas	III Límite	IV Física
Intervalo lineal	SI	SI	NO	NO
Intervalo de trabajo	SI	SI	NO	NO
Límite de detección	NO	NO	SI	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	NO
Recuperación	SI	SI	NO	NO
Repetibilidad	SI	SI	NO	SI
Precisión intermedia	SI	SI	NO	SI
Incertidumbre	SI	SI	NO	SI
Sesgo	SI	SI	NO	NO
Selectividad	SI	SI	SI	NO
Sensibilidad analítica	SI	SI	NO	NO
Robustez	SI	SI	NO	SI

**6.4 Criterio No. 4.- Selección de la matriz**

6.4.1. Para métodos individuales usar la matriz más solicitada o la más compleja y considerar todos los analitos señalados en el método.

6.4.2. Para métodos generales que apliquen a diferentes matrices: residuos orgánicos, metales contaminantes, plaguicidas, etc. Se debe seleccionar una matriz representativa por categoría:

- Para alimentos de origen vegetal:

Grupo	Categoría
Alto contenido de humedad	Frutas y vegetales
Bajo contenido de humedad	Granos de cereales
Alto contenido de grasa	Semillas oleosas y nueces
Alto contenido ácido	Frutas cítricas
Alto contenido de azúcar	Frutas secas, miel
Difíciles	Lúpulo, miel, café, cocoa y sus productos, té, especias

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 8 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

- Para alimentos de origen animal:

Grupo	Categoría
Carne	Carne roja
	Carne blanca
	Pescado
	Menudencia
	Grasa de carne
Leche y sus productos	Leche
	Queso
	Yoghurt
	Crema
	Mantequilla
Huevos	Huevo
Miel	Miel

6.4.3. Para métodos multiresiduos, si estos consideran más de 20 analitos, puede elegirse un número de analitos representativos con base en la probabilidad de encontrarlos como residuos en las muestras y a sus propiedades fisicoquímicas, como por ejemplo los que den la respuesta más pobre o más variable.

### 6.5 Criterio No. 5.-Preparación de muestras

- 6.5.1. Preparar blancos de muestra o muestras en una cantidad equivalentes a la indicada por el método.
- 6.5.2. Cuando no se dispone de un blanco de muestra, determinar el contenido promedio del analito en una muestra comercial. Preparar estas muestras utilizando una cantidad equivalente a la mitad de la muestra original establecida por el método y adicionar diferentes niveles de concentración de estándar.
- 6.5.3. Cuando no sea posible adicionar de manera directa el analito a la muestra, la adición puede ser llevada a cabo en alguna etapa del método, de preferencia en las primeras etapas.
- 6.5.4. Los blancos de muestras o muestras adicionadas deben ser preparados por un mismo analista.
- 6.5.5. Para las pruebas físicas cuantitativas no se adicionan muestras, estas se utilizan con el contenido original de analito.



<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 9 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

## 6.6 Criterio No. 6.-Evaluación de los parámetros de desempeño

### 6.6.1 Intervalo lineal

- Preparar por triplicado y de forma independiente, blancos de muestra o muestras adicionadas con un mínimo de 5 niveles diferentes de concentración del analito de interés.
- Para establecer el intervalo de concentraciones apropiado :
  - El valor de la especificación (en la medida de lo posible como nivel medio de dicho intervalo)
  - Los niveles de la curva de calibración cuando aplique
- Analizar las muestras preparadas aplicando el método de ensayo específico bajo las mismas condiciones y, determinar la respuesta analítica para cada nivel de concentración añadido.
- Graficar los valores de respuesta analítica obtenida (eje y) en función de cada uno de los valores de concentración añadida (eje x). Verificar de manera visual la existencia de linealidad de los datos.
- Calcular la pendiente (m) y la ordenada al origen (b) y con estos datos determinar el valor de la respuesta analítica ajustada (y') para cada valor de concentración, empleando la siguiente ecuación:

$$y' = mx + b$$

- Calcular los valores residuales (diferencia entre el valor de la respuesta analítica obtenida (y) y el valor calculado por medio de la curva ajustada (y'), para cada nivel de concentración.
- Graficar el valor residual (eje y) en función de su concentración correspondiente (eje x). Verificar la dispersión de los datos.
- Reportar el intervalo lineal obtenido conforme a las unidades de concentración establecidas por el método.

### Criterios de aceptación

Prueba	Criterio de aceptación
Gráfico de linealidad	Confirmación visual de comportamiento lineal en el gráfico de respuesta analítica vs concentración
Gráfico de residuales	Distribución aleatoria de los puntos alrededor de la recta

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 10 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

### 6.6.2 Intervalo de trabajo

- a) Con los datos obtenidos en la prueba de linealidad y a partir de la respuesta analítica obtenida, calcular la cantidad del analito para cada uno de los niveles añadidos. Obtener el % de recuperación aplicando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Recobro} = \frac{C_f}{C_a} * 100$$

Donde:

$C_f$  = Concentración recuperada en el blanco o muestra adicionadas.

$C_a$  = Concentración adicionada a la muestra de prueba.

- b) Calcular el promedio, la desviación estándar, la desviación estándar relativa y el valor de HorRat de cada uno de los valores de recuperación para cada nivel de concentración.
- c) Verificar que todos los niveles de concentración cumplan con los criterios de aceptación para recuperación y valor de HorRat  $\leq 2$ .
- d) Graficar los datos de concentración recuperada (eje y) en función de la concentración adicionada (eje x). Calcular el coeficiente de correlación y el intervalo de confianza la pendiente.
- e) Reportar el intervalo de trabajo obtenido conforme a las unidades de concentración establecidas por el método.

### Criterios de aceptación

Prueba	Criterio de aceptación
*Coeficiente de correlación	0.98 a 1.00
*Intervalo de confianza de la pendiente	Debe incluir el valor de la unidad

\*Utilizar estos criterios como una guía y no de forma rígida. En algunos casos como en el análisis de matrices complejas, analitos a nivel trazas y métodos multiresiduales pudieran no ser cumplidos. Debe hacerse una discusión y documentarlo en el análisis de resultados.

### 6.6.3 Límite de cuantificación

- a) Considerar como límite de cuantificación práctico (LCP) el nivel inferior del intervalo de trabajo calculado.
- b) Reportar en las unidades de concentración establecidas por el método.



<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 11 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

#### 6.6.4 Límite de detección (aplica para categoría III)

- Preparar 10 réplicas independientes de muestras adicionadas a 5 diferentes niveles de concentración.
- Analizar las muestras y establecer como límite de detección la concentración mínima en la cual los 10 resultados son positivos.

#### 6.6.5 Recuperación y sesgo

- Con los datos de recuperación obtenidos en la determinación del intervalo de trabajo, determinar el intervalo de confianza del % de recuperación.
- Reportar el intervalo de % de recuperación obtenido.

#### CrITERIOS de aceptación

- Recuperación

El intervalo establecido en la referencia original del método o utilizar como guía la siguiente tabla:

Concentración	Unidades	Recuperación (%)
100%	100 g/100 g o mL	98-102
10%	10 g /100 g o mL	95-102
1%	1 g /100 g o mL	92-105
0.10%	1 mg/g o mL	90-108
100 ppm	100 mg/kg o L	85-110
10 ppm	10 mg/kg o L	80-115
1 ppm	1 mg/g o L	75-120
100 ppb	100 µg/kg o L	75-120
10 ppb	10 µg/kg o L	60-120
1 ppb	1 µg/kg o L	40-120

- Sesgo

El intervalo de confianza del % de recuperación debe incluir el valor de 100 % para establecer que el método no presenta sesgo



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS		HOJA: 12 de 22
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-17	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN 2020-02-17	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 FECHA: 2014-02-17 y 2014-06-13

### 6.6.6 Repetibilidad y precisión intermedia

- Preparar por triplicado muestras adicionadas a las concentraciones equivalentes a los niveles inferior, medio y superior calculados en la prueba de intervalo de trabajo.
- Analizar por otro analista diferente o en un día o equipo diferente si solo se dispone de un analista, Si hay más de dos analistas se involucran. Obtener el % de recobro de los resultados.
- Utilizar los resultados obtenidos en la prueba de intervalo de trabajo para los niveles inferior, medio y superior, como los datos para el analista 1, día 1 o equipo 1 según sea el caso.
- De ser necesario verificar la sospecha de valores anómalos aplicando la prueba estadística de Grubbs.
- Verificar la homogeneidad de las varianzas mediante la prueba de F. En caso de que la F calculada sea mayor que la F de tablas repetir los ensayos correspondientes
- Efectuar el análisis de ANOVA de un factor. Verificar la significancia estadística.
- Calcular la media de los todos los datos, las desviaciones estándar relativas de la repetibilidad ( $RSD_r$ ) y precisión intermedia ( $RSD_{pi}$ ) para métodos físicos y los valores de HorRat para métodos fisicoquímicos

### Criterios de aceptación

Prueba	Criterio de aceptación
Valor de HorRat	$\leq 2$
RSD <sub>r</sub>	Conforme a lo establecido en la referencia del método
RSD <sub>pi</sub>	

### 6.6.7 Incertidumbre

Estimar la incertidumbre del método conforme a lo señalado en el documento CCAYAC-CR-19 "Criterios para estimar la incertidumbre de medición"

### 6.6.8 Sensibilidad analítica

- Utilizar los resultados obtenidos en la prueba de intervalo de trabajo y considerar la respuesta analítica obtenida para cada nivel de concentración.
- Calcular la pendiente de la recta (m) y reportar este valor como la relación entre el cambio en la respuesta analítica por unidad de concentración.

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS		HOJA: 13 de 22
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-17	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN 2020-02-17	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 FECHA: 2014-02-17 y 2014-06-13

### 6.6.9 Selectividad

- Para métodos cuantitativos (categorías I y II) preparar una solución estándar del analito correspondiente al nivel medio obtenido en el intervalo de trabajo y una solución de muestra adicionada a la misma concentración relativa.
- Para métodos cualitativos (categoría III) preparar muestras adicionadas con el analito de interés a una concentración por encima del límite de detección, blanco de muestras o reactivo y solución patrón del analito a la misma concentración relativa.
- Analizar las muestra conforme a lo establecido en el método y comparar la respuesta analítica de las soluciones
- Observar si existen diferencias significativas entre ellas.
- Para métodos cromatográficos verificar adicionalmente la pureza del pico de interés utilizando detector de arreglo de diodos o espectrometría de masas y su resolución.

### Criterios de aceptación

Prueba	Criterio
Cromatografía de Líquidos (HPLC) y Gases (GC)	<p>El pico de interés (analito):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Debe eluir al mismo tiempo de retención en la muestra de prueba y sustancia de referencia.</li> <li>No debe aparecer en el cromatograma del blanco de reactivos</li> <li>Debe cumplir con los criterios establecidos para la adecuabilidad del sistema.</li> <li>En HPLC se puede evaluar la pureza del pico utilizando un detector de arreglo de diodos.</li> </ol>
Espectroscopia UV-Visible	Los espectros de absorción UV de la solución de prueba y de la solución estándar deben exhibir máximos y mínimos en la misma longitud de onda.
Espectroscopia de Absorción Atómica ICP	Demostrada a través del cumplimiento del criterio de recuperación
Prueba límite	<p>Muestra de prueba: positivo Solución de referencia: positivo Blanco de reactivos: negativo</p>

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 14 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

### 6.6.10. Robustez

- Identificar los factores que pueden tener un efecto significativo en el desempeño del método, como por ejemplo: peso de muestra, volumen de solvente, tipo de solvente, diferentes columnas, diferentes reactivos, tiempo de extracción, tipo de agitación, temperatura de extracción, variaciones de pH, temperatura, velocidad de flujo, composición de la fase móvil, entre otros.
- Elegir de 4 a 7 factores que se consideren críticos y variar ligeramente cada uno ellos. Las condiciones normales (valores nominales) las identifica con las literales en mayúscula A, B, C, D, E, F, G respectivamente. Las variaciones deliberadas a tal método, las codifica con las literales en minúscula a, b, c, d, e, f, g respectivamente.
- Preparar 8 muestras o blancos adicionados con una concentración equivalente al nivel medio del intervalo de trabajo calculado.
- Efectuar una serie de 8 combinaciones de valores nominales con variaciones deliberadas, como se muestra en la siguiente tabla:

Número de corrida	Combinación de factores						
1	A	B	C	D	E	F	G
2	A	B	c	D	e	f	g
3	A	b	c	d	E	f	g
4	A	b	c	d	e	F	G
5	a	B	C	d	e	F	g
6	a	B	c	d	E	f	G
7	a	b	C	D	e	f	G
8	a	b	c	D	E	F	g

- Analizar las muestras para cada serie de combinaciones y registrar el promedio de la concentración obtenida para cada una.
- Verifica el efecto de cada uno de los factores, calculando las diferencias de las mediciones de los subgrupos de letras mayúsculas y letras minúsculas como sigue:

Efecto de A y a

$$D_a = \frac{[x_1 + x_2 + x_3 + x_4]}{4} - \frac{[x_5 + x_6 + x_7 + x_8]}{4}$$

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 15 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

Efecto de B y b

$$D_b = \frac{[x_1 + x_2 + x_5 + x_6]}{4} - \frac{[x_3 + x_4 + x_7 + x_8]}{4}$$

Efecto de C y c

$$D_c = \frac{[x_1 + x_3 + x_5 + x_7]}{4} - \frac{[x_2 + x_4 + x_6 + x_8]}{4}$$

Efecto de D y d

$$D_d = \frac{[x_1 + x_2 + x_7 + x_8]}{4} - \frac{[x_3 + x_4 + x_5 + x_6]}{4}$$

Efecto de E y e

$$D_e = \frac{[x_1 + x_3 + x_6 + x_7]}{4} - \frac{[x_2 + x_4 + x_5 + x_7]}{4}$$

Efecto de F y f

$$D_f = \frac{[x_1 + x_4 + x_5 + x_8]}{4} - \frac{[x_2 + x_3 + x_6 + x_7]}{4}$$

Efecto de G y g

$$D_g = \frac{[x_1 + x_4 + x_6 + x_7]}{4} - \frac{[x_2 + x_3 + x_5 + x_8]}{4}$$

- g) Graficar en una línea los valores de las diferencias de menor a mayor
- h) Calcular la desviación estándar de las diferencias (sDi).

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 16 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

**Criterio de aceptación**

Si  $S_{DI} < S_R$  el conjunto de los factores no influye en el resultado y por tanto el método es robusto.

**6.7 Criterio No. 7.- Protocolo de confirmación o validación interna**

Elaborar un protocolo que incluya lo siguiente:

Título	Protocolo de confirmación o validación interna (según aplique). Señalar asimismo el nombre y clave del método que se pretende validar.
1. Objetivo	Considerar los parámetros de desempeño a evaluar y el analito a determinar
2. Campo de aplicación	Indicar el tipo de producto (s) para los cuales aplica la validación
3. Método de ensayo	Elaborar un diagrama de flujo simplificado, que señale la metodología empleada para cuantificar el analito (método interno)
4. Equipo	Descripción general del equipo a utilizar en la validación.
5. Materiales	Indicar los materiales a utilizar separando como material de uso general y material volumétrico
6. Reactivos	a) Indicar el nombre de los reactivos a utilizar y su grado. b) Señalar los patrones a utilizar con su grado de pureza o concentración. c) Detallar la preparación de las soluciones de trabajo (soluciones que no requieren de un valor de título exacto). d) Detallar la preparación de las soluciones de referencia (soluciones que requieren de un título exacto, soluciones stock, curva de calibración, etc.).
7. Muestras	Indicar las características, forma de almacenamiento y cantidades de muestra estimadas para llevar a cabo la validación. Detallar la preparación de los blancos de muestra o muestras adicionadas.
8. Desarrollo experimental	Detallar las instrucciones para cada uno de los parámetros de desempeño a ensayar.
9. Resultados	Propuesta de formato de registro
10. Criterios de aceptación	Establecer los criterios de aceptación que deben cumplirse con su respectiva referencia bibliográfica.

- a) Debe incluir los parámetros de desempeño de acuerdo al tipo de prueba para los diferentes tipos de procedimientos analíticos y los criterios de aceptación predeterminados.
- b) Debe ser aprobado previo a su uso y en su caso los cambios efectuados antes de su implementación.

"DEBE CONFIRMARSE SU VIGENCIA, ANTES DE HACER USO DE ESTA VERSIÓN"

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 17 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

### 6.8 Criterio No. 8.- Informe de resultados

a) Elaborar un informe de resultados que incluya lo siguiente:

<b>Título</b>	Informe de resultados de confirmación o validación interna (según aplique). Señalar asimismo el nombre y clave del método que se validó.
<b>1. Objetivo</b>	Considerar los parámetros de desempeño evaluados y el analito determinado.
<b>2. Campo de aplicación</b>	Indicar el tipo de producto (s) para los cuales aplicó la validación
<b>3. Equipo</b>	Descripción del nombre, marca, modelo, número de serie, número de identificación e intervalo de trabajo del equipo utilizado en la validación
<b>4. Materiales</b>	Descripción de: a) Nombre, marca y lote del material de uso general utilizado. b) Nombre, marca, clave, volumen nominal y volumen real del material volumétrico empleado
<b>5. Reactivos</b>	a) Indicar el nombre, marca, grado, pureza, presentación y lote de los reactivos utilizados b) Indicar el nombre, marca, pureza o concentración, presentación y lote de los patrones de referencia utilizados. c) Detallar la preparación de las soluciones de trabajo (soluciones que no requieren de un valor de título exacto) que se emplearon d) Detallar la preparación de las soluciones de referencia (soluciones que requieren de un título exacto, soluciones stock, curva de calibración, etc.) que se utilizaron.
<b>6. Muestras</b>	Indicar las características, forma de almacenamiento, marca, presentación, caducidad y cantidades de muestra utilizadas para llevar a cabo la validación. Detallar la preparación de los blancos de muestra o muestras adicionadas utilizados.
<b>7. Método de ensayo</b>	Elaborar un diagrama de flujo simplificado, que señale la metodología empleada para cuantificar el analito (método interno)
<b>8. Desarrollo experimental</b>	Detallar como se llevaron a cabo los ensayos de cada uno de los parámetros de desempeño.
<b>9. Resultados</b>	Presentación de resultados en forma de tablas, señalando fechas de inicio y término, analistas, laboratorio, analito, matriz, unidades y clave de bitácora o registro primario
<b>10. Análisis de resultados</b>	Presentar en forma de tabla los criterios de aceptación considerados y los resultados obtenidos y hacer las observaciones correspondientes.



<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 18 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

11. Conclusión	Efectuar una conclusión final en donde se señale que el método se ajusta al uso propuesto
12. Bibliografía	Referencias utilizadas.
13. Anexos	Los que aplique:  Bases de datos utilizadas Cromatogramas, espectros, resultados impresos, etc. Certificados de análisis o pureza. Certificados de trazabilidad Certificados de calibración de material. Formatos de verificación de material Gráficos de control, etc.

- b) Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación. Los resultados deben ser acordes con estos criterios establecidos.
- c) La conclusión del informe debe indicar si los parámetros fueron acordes y por tanto el método puede utilizarse. Si los resultados no cumple con los criterios de aceptación, se debe realizar una investigación y estos pueden ser aceptados, y deben ser justificados.

## 7. ANEXOS

### 7.1 Valores críticos de G ( $p=0.05$ ) para un contraste de dos colas

Tamaño de muestra	Valor crítico	Tamaño de muestra	Valor crítico
3	1.15	12	2.41
4	1.48	13	2.46
5	1.71	14	2.51
6	1.89	15	2.55
7	2.02	16	2.59
8	2.13	17	2.62
9	2.21	18	2.65
10	2.29	19	2.68
11	2.34	20	2.71

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS		HOJA: 19 de 22
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-17	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN 2020-02-17	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 FECHA: 2014-02-17 y 2014-06-13

## 7.2 Fórmulas estadísticas

a) *media*

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

b) *Desviación estándar (s)*

$$s = \sqrt{\frac{\left(\sum x - \bar{x}\right)^2}{(n-1)}}$$

c) *Desviación estándar relativa (% RSD)*

$$\% \text{ RSD} = \frac{s}{\bar{x}} * 100$$

d) *Pendiente (m)*

$$m = \frac{n \sum xy + \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

e) *Coefficiente de correlación (r)*

$$r = \frac{[n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]}{\left[ [n(\sum x^2) - (\sum x)^2] [n(\sum y^2) - (\sum y)^2] \right]^{1/2}}$$

f) *Media general (x)*

$$\bar{X} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + \dots + x_n}{n}$$

g) *Desviación estándar de la repetibilidad (s<sub>r</sub>)*

$$s_r = \sqrt{MS_d}$$



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS		HOJA: 20 de 22
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-17	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN 2020-02-17	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 FECHA: 2014-02-17 y 2014-06-13

h) Desviación estándar relativa de la repetibilidad ( $RSD_r$ )

$$RSD_r = \frac{S_r}{\bar{x}} * 100$$

i) Desviación estándar de la precisión intermedia ( $s_{PI}$ )

$$s_i = \sqrt{\frac{MS_r - MS_d}{n}}$$

$$s_{PI} = \sqrt{S_r^2 + S_i^2}$$

j) Desviación estándar relativa de la precisión intermedia ( $RSD_{PI}$ )

$$RSD_{PI} = \frac{s_{PI}}{\bar{x}} * 100$$

k) Intervalo de confianza (IC)

$$IC = \text{promedio} \pm t_{(0.025, n-1)} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

l) Desviación estándar de la pendiente ( $sb_1$ )

$$sb_1 = s_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

m) Desviación estándar de la regresión ( $s_{y/x}$ )

$$s_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n - 2}}$$

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 21 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

n) Intervalo de confianza de la pendiente IC(b<sub>1</sub>)

$$IC(b_1) = b_1 \pm t_{(0.025, n-2)} * sb_1$$

o) Estadístico G

$$G = \frac{|\text{valor sospechoso} - \bar{x}|}{s}$$

**7.3 Precisión requerida en distintas concentraciones conforme a la ecuación Horwitz-Thompson**

Concentración	Unidades	Razón	PRSD <sub>r</sub>
100%	100 g/100 g o mL	1	1
10%	10 g /100 g o mL	0.1	1
1%	1 g /100 g o mL	0.01	2
0.10%	1 mg/g o mL	0.001	3
100 ppm	100 mg/kg o L	0.0001	4
10 ppm	10 mg/kg o L	0.00001	6
1 ppm	1 mg/g o L	0.000001	8
100 ppb	100 µg/kg o L	0.0000001	11
10 ppb	10 µg/kg o L	0.00000001	15
1 ppb	1 µg/kg o L	0.000000001	15

PRSD<sub>r</sub> = valor previsto para la desviación estándar relativa de la repetibilidad y precisión intermedia.

<b>COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA</b>		<b>CLAVE:</b> CCAYAC-CR-03/1
<b>CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN INTERNA Y CONFIRMACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS</b>		<b>HOJA:</b> 22 de 22
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b> 2017-02-17	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b> 2020-02-17	<b>SUSTITUYE A:</b> CCAYAC-CR-03/0 y CCAYAC-P-051/5 <b>FECHA:</b> 2014-02-17 y 2014-06-13

**7.4 ANOVA (repetibilidad y precisión intermedia)**

Nivel	Analista	
	1	2
Inferior	100.00	97.60
	100.00	96.60
	100.00	102.80
Medio	102.67	100.50
	100.67	96.00
	101.67	98.70
Superior	98.28	99.50
	98.57	98.00
	98.00	97.40

Análisis de varianza de un factor				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Analista 1	9	899.86	99.98444444	2.420977778
Analista 2	9	887.1	98.56666667	4.4525

ANÁLISIS DE VARIANZA							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad		Promedio de los cuadrados	F calculada	Probabilidad	F tablas
Analistas	9.04542222	1	MS <sub>e</sub> =	9.04542222	2.63	0.12426741	4.49
Niveles	54.9878222	16	MS <sub>d</sub> =	3.436738889			
<b>Total</b>	64.033244	17					


**COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA**
**CONTROL DE CAMBIOS DE DOCUMENTOS DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD**

VIGENTE A PARTIR DE: 2017-01-17	CRITERIOS PARA LA CONFIRMACIÓN Y VALIDACIÓN INTERNA DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS	CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
------------------------------------	--	--------------------------

CLAVE / REVISIÓN: CCAYAC-CR-03/0 de fecha 2014-02-17 y CCAYAC-P-051/5 de fecha 2014-06-13		
PÁGINA	NUMERAL O PÁRRAFO	CAMBIOS:
1	1	<b>Decía:</b> Definir los criterios mínimos para llevar a cabo actividades de validación interna o confirmación de métodos que involucren mediciones fisicoquímicas y físicas cuantitativas y cualitativas, para confirmar que estos se pueden aplicar correctamente antes de utilizarlos para los ensayos analíticos. <b>Dice:</b> Establecer los criterios mínimos para llevar a cabo actividades de confirmación y validación interna de métodos fisicoquímicos.
1	2	<b>Decía:</b> Este documento debe ser aplicado por el personal de los laboratorios de ensayo aspirantes a terceros autorizados ante la COFEPRIS, para la validación interna o confirmación de métodos fisicoquímicos, volumétricos, gravimétricos, potenciométricos, espectrofotométricos, cromatográficos y pruebas físicas empleados en el análisis de agua, alimentos, juguetes, cerámicas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas entre otros y, es factible establecer no conformidades con base en los criterios descritos en el mismo. <b>Dice:</b> Aplica a las pruebas fisicoquímicas empleadas en el análisis de agua, alimentos, juguetes, cerámicas, loza vidriada, bebidas alcohólicas, bebidas no alcohólicas y formulaciones de fertilizantes y plaguicidas.
1	3	Se incluye la definición de "Protocolo de confirmación o validación"
2	3.10	<b>Decía: INTERVALO DE TRABAJO:</b> Intervalo comprendido entre las concentraciones superior e inferior (incluyendo dichas concentraciones) y para las que se ha demostrado que el analito es cuantificado con un nivel satisfactorio de repetibilidad, recuperación y linealidad. <b>Dice: Intervalo de trabajo:</b> Intervalo en el cual el método proporciona resultados con una incertidumbre aceptable.
2	3.12	<b>Decía: LIMITE DE CUANTIFICACIÓN:</b> Es la concentración más baja a la cual el analito puede cuantificarse con una precisión y veracidad aceptables bajo las condiciones experimentales establecidas. <b>Dice: Límite de cuantificación:</b> Es el mínimo nivel de analito que puede ser determinado con precisión y veracidad o incertidumbre de medición aceptables
2	3.13	<b>Decía: LIMITE DE DETECCIÓN:</b> Es la concentración más baja a la cual puede detectarse el analito pero no necesariamente cuantificarse bajo las condiciones experimentales establecidas. <b>Dice: Límite de detección:</b> Es el nivel en el cual la detección del analito se vuelve problemática
2	3.18	<b>Decía: PRECISIÓN INTERMEDIA:</b> Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea por días, analistas o instrumentos diferentes, usando el mismo método. Es un parámetro cuantitativo para evaluar la precisión. <b>Dice: Precisión intermedia:</b> Variación en los resultados cuando las mediciones se realizan en un solo laboratorio pero en condiciones que son mas variables que las condiciones de repetibilidad
2	3.20	<b>Decía: RECUPERACIÓN:</b> Cantidad del analito recuperada cuando la muestra de prueba es conducida a través del método analítico completo. Es un parámetro cuantitativo para evaluar la exactitud.


**COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA**
**CONTROL DE CAMBIOS DE DOCUMENTOS DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD**

VIGENTE A PARTIR DE: 2017-01-17	CRITERIOS PARA LA CONFIRMACIÓN Y VALIDACIÓN INTERNA DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS	CLAVE: CCAYAC-CR-03/1
------------------------------------	--	--------------------------

**CLAVE / REVISIÓN:** CCAYAC-CR-03/0 de fecha 2014-02-17 y CCAYAC-P-051/5 de fecha 2014-06-13

PÁGINA	NUMERAL O PÁRRAFO	CAMBIOS:
		<b>Dice: Recuperación:</b> Cantidad del analito recuperada en la porción de muestra o muestra adicionada cuando esta es conducida a través del método analítico completo, y que permite evaluar la eficiencia de la extracción, proceso de preparación e interferencias que puedan existir al aplicarlo. Se expresa en términos de porcentaje.
2	3.21	<b>Decía: REPETIBILIDAD:</b> Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método en intervalos cortos de tiempo. <b>Dice: Repetibilidad:</b> Variabilidad en los resultados cuando una medición se lleva a cabo por un solo analista utilizando el mismo equipo en un corto plazo de tiempo
3	3.24	<b>Decía: ROBUSTEZ:</b> Es una medida de la efectividad del método analítico de que tan buen desempeño mantiene aún sin una implementación perfecta. <b>Dice: Robustez:</b> Es la medida de la capacidad del método analítico de permanecer no afectado por pequeñas variaciones premeditadas de los parámetros del método
3	3.25	<b>Decía: SELECTIVIDAD:</b> Es la capacidad de un método analítico para medir solamente lo que se pretende que se mida. <b>Dice: Selectividad:</b> Grado en el que un método puede ser utilizado para determinar analitos particulares en mezclas o matrices sin interferencia de otros componentes de comportamiento similar
3	3.26	<b>Decía: SENSIBILIDAD:</b> Es el cambio en la respuesta del instrumento que corresponde a un cambio en la concentración del analito. <b>Dice: Sensibilidad analítica:</b> Es la variación de la respuesta del instrumento que corresponde a una variación de la magnitud de medida (por ejemplo una concentración del analito), es decir el gradiente de la curva de respuesta.
3	3.27	<b>Decía: SESGO:</b> Es la diferencia entre el valor promedio obtenido de los resultados de prueba con respecto a un valor de referencia aceptado o conocido. Es un parámetro cuantitativo para evaluar la exactitud. <b>Dice: Sesgo:</b> Es una expresión de la proximidad de la media de un número infinito de resultados (producidos con el método) a un valor de referencia
3	3.28	<b>Decía: VALIDACIÓN INTERNA:</b> Es el proceso que establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método, satisfacen los requisitos para su aplicación analítica. <b>Dice: Validación:</b> Proceso para definir un requisito analítico
3	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se incluye la referencia "Comisión del Codex Alimentarius, 2016. <i>Manual de Procedimiento</i>. Vigésima quinta edición".</li> <li>• Se eliminan los numerales 4.2, 4.3, 4.7, 4.8, 4.9, 4.12, 4.17, 4.18 y 4.20</li> </ul>
3 y 4	4.1 a 4.10	<b>Se actualizan las referencias bibliográficas eliminando las que ya no aplica para la elaboración de este documento</b>
4	5	<b>Se eliminan los numerales 5.1 y 5.2</b> <b>5.1 Decía: Laboratorio Tercero Autorizado;</b> Aplicar este documento para la validación interna



**COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA**  
**CONTROL DE CAMBIOS DE DOCUMENTOS DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD**

VIGENTE A PARTIR DE:  
2017-01-17

**CRITERIOS PARA LA CONFIRMACIÓN Y VALIDACIÓN INTERNA  
DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS**

**CLAVE:**  
CCAYAC-CR-03/1

**CLAVE / REVISIÓN:** CCAYAC-CR-03/0 de fecha 2014-02-17 y CCAYAC-P-051/5 de fecha 2014-06-13

PÁGINA	NUMERAL O PÁRRAFO	CAMBIOS:
		<p><del>o confirmación de sus métodos según corresponda.</del>  <del>5.2 Padrón de evaluadores;</del> Aplicar este documento para el proceso de evaluación a laboratorios de prueba            Solo queda el numeral 5  <b>Dice:</b> Este documento debe ser aplicado por el personal de los laboratorios de ensayo de la Gerencia de Análisis y Desarrollo de Pruebas Físicoquímicas, por los aspirantes o terceros autorizados ante la COFEPRIS, para la validación interna o confirmación de sus métodos y por los miembros del padrón de evaluadores para el proceso de evaluación a laboratorios de prueba y es factible establecer no conformidades con base en los criterios descritos en el mismo.</p>
4	6.1.2	<p><b>Decía:</b> Método no Normalizado es aquel            1 Desarrollado por el laboratorio (método propio)            2 Método obtenido de publicaciones científicas (Journals, tesis, etc.)  <b>Dice:</b> Se considera un método no normalizado al desarrollado por el laboratorio o un método nuevo publicado en revistas científicas o notas técnicas</p>
5	6.2.1	<p><b>Decía 6.2.1</b> Se lleva Acabo Para  <b>Se elimina:</b>            Métodos normalizados            Modificaciones al método normalizado que no presenten diferencia significativa estadística.  <b>Dice: 6.2.1</b> La confirmación se lleva a cabo cuando  <b>Se agrega:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se utilizan métodos normalizados</li> <li>• Se hacen modificaciones al método normalizado y se demuestra que no hay diferencia significativa</li> <li>• Hay cambios importantes, como el uso de un equipo nuevo (pero similar), traslado de equipos, etc.</li> </ul>
6	6.2.3	<p>Se agrega:  <b>6.2.3</b> Para las pruebas físicas cuantitativas y conforme a los requerimientos del método se requiere además:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificar el desempeño del equipo.</li> <li>• El uso de materiales de referencia cuando aplique.</li> <li>• Conformidad de las instalaciones y condiciones ambientales del laboratorio.</li> </ul>
6	6.3.1	<p><b>Se elimina:</b> Modificaciones al método normalizado que presenten diferencia significativa estadística.  <b>Se agrega:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Métodos desarrollados</li> <li>• Métodos normalizados fuera de su alcance</li> <li>• Ampliaciones o modificaciones del método normalizado</li> </ul>
9 a la 14	6.6	<p><b>Se elimina el numeral 6.7 "Criterio No. 7.- Criterios de aceptación (Tabla)"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se agregan tablas de criterios de aceptación independientes. Se elimina el cálculo de intervalo de confianza del intercepto del parámetro intervalo lineal</li> </ul>

