



Gestión de calidad

Garantía permanente de la calidad

METTLER TOLEDO



Gestión de calidad

Índice	Página
1. Introducción	2
2. Sistemas de gestión de calidad	4
3. Prueba de adecuación al trabajo rutinario	8
4. Inspección de equipos de ensayo en el trabajo rutinario	20
5. Trazabilidad	25
6. Glosario	28
7. Bibliografía de ampliación	32
8. Certificados	34

1. Introducción

Este folleto trata las exigencias de diversos sistemas de gestión de calidad (sistemas QM) y su objetivo es presentar soluciones para su cumplimiento sobre la base de ejemplos prácticos. Gran parte de los diferentes sistemas QM imponen exigencias muy parecidas, aunque la nomenclatura para procesos similares puede presentar diferencias. En este folleto se examinan las exigencias generales de los sistemas QM en el caso de la *cualificación/validación, así como de la inspección de equipos de ensayo*.



1.1. Gestión de calidad ¿por qué?

La calidad se entiende aquí en sentido genérico, tanto para bienes producidos como para prestaciones de servicio o resultados de investigación. En todos estos sectores el tema «Salvaguardia permanente de la calidad» suscita en todo el mundo cada vez mayor interés. El motivo se puede encontrar en los dos ejemplos siguientes:

- Para satisfacer a un cliente de una empresa de fabricación es importante garantizar en todo momento una alta calidad siempre constante de los propios productos. A tal fin la calidad de las piezas adquiridas ha de ser también alta y constante, y los ciclos internos de creación de valor han de tener la debida atención.
- En el pasado había interpretaciones erróneas y diferentes de los resultados de investigación. Estas incertidumbres pueden acarrear peligros importantes, como el que afecta a la salud humana.

La gestión de calidad hace a los procesos transparentes y comprensibles y permite identificar y optimizar los procesos defectuosos, con lo que se adquiere una enorme seguridad para los ciclos internos.

Mediante el cumplimiento de las exigencias de un sistema QM, una empresa con actividad mundial consigue un importante aumento de confianza, al estar preparada para cumplir las normas reconocidas internacionalmente.

- Los productos gozan de alta imagen de calidad, en beneficio la competitividad.
- Se pueden atender las reclamaciones sobre calidad, base necesaria para decidir si las reclamaciones se ajustan a derecho (temas de responsabilidad).
- Demostración de la responsabilidad como proveedor.
- Los procesos internos están controlados y se pueden optimizar.

Las medidas a adoptar para una gestión de calidad con éxito originan gastos. De ahí que convenga limitar las actividades hasta un punto económicamente razonable y fomentar aquellas medidas que prometan gran utilidad.



1.2. Cometidos de la empresa respecto al elemento inspección de equipos de ensayo

Si los procesos de una empresa se desarrollan de acuerdo con las exigencias de un sistema QM, cabe distinguir en principio tres bloques de cometidos importantes:

1. Prueba de adecuación al trabajo rutinario

- Cualificación
- Validación
- Test de adecuación a sistema

2. Vigilancia de los equipos de ensayo durante el trabajo rutinario

Los sistemas de gestión de calidad, p. ej. ISO9001, GLP / GMP (Good Laboratory / Manufacturing Practice) y otros, establecen normas de procedimiento y medidas a tomar en una gestión de calidad activa.

3. Documentación

Uno de los requisitos más importantes es la documentación continua de todos los procesos y actividades. Es preciso asegurar que todos los resultados sean posteriormente transparentes, reconstruibles y, por tanto, repetibles para terceros independientes.

Para garantizar que una empresa cumple las exigencias, se realizan revisiones (auditorías) periódicas internas o a través de un verificador (auditor) externo independiente.

Reglas básicas de la documentación según la Buenas Prácticas de Laboratorio:

1. Lo que no está documentado, no tiene carácter formal.
2. Regla de la «W»: ¿Quién ha hecho qué, cuándo, para qué y por qué?
3. Es obligatorio tener archivada la documentación durante un periodo de 15 a 30 años.

```
---- Densidad Solido ----  
  
Fecha:      03-Feb-2000  
Hora:       09:54  
  
METTLER TOLEDO  
Balanza  
Modelo:    AG204  
SNR:       1113123456  
  
ID:        .....  
  
Liquido:  
H-2-O      0.9982 g/cm3  
Temp.      20.0 °C  
  
Peso en aire:  
           60.0020 g  
Peso en liquido:  
           49.9997 g  
Volumen del solido:  
           1.625 cm3  
  
Densidad:   5.988 g/cm3  
           =====  
  
Firma:  
  
.....  
----- FIN -----
```

```
--- Densidad liquido ---  
  
Fecha:      03-Feb-2000  
Hora:       10:37  
  
METTLER TOLEDO  
Balanza  
Modelo:    AG204  
SNR:       1113123456  
  
ID:        .....  
  
Temp. del liquido:  
           .....  
  
Liquido desplazado:  
           10.0023 g  
  
Densidad:   1.000 g/cm3  
           =====  
  
Firma:  
  
.....  
----- FIN -----
```

2. Sistemas de gestión de calidad

Lo explicado a continuación sobre los diferentes sistemas QM es sólo parte del tema, pero trata de destacar las diferencias y campos de aplicación más importantes.

Todos los sistemas tienen una base común importante: requieren que los «Aparatos de medida de todo tipo» sean cualificados antes de que entren en funcionamiento, y comprobados o calibrados a intervalos regulares en el trabajo rutinario. Se exponen, junto a sistemas de validez internacional, otros limitados geográficamente (p.ej. ámbito europeo), pues una empresa con actividad internacional lo más probable es que exporte también a esos países.

En principio los sistemas QM se pueden dividir en *universales* o *específicos de un sector*. Una empresa puede atenderse voluntariamente a un sistema QM, o tiene que satisfacer las exigencias de un sistema QM legalmente enraizados. Encontrará más información en la correspondiente bibliografía especializada. Vea también la lista de bibliografía al final de este folleto.

2.1. Sistemas QM universales

A sistemas QM generales pueden aspirar empresas de cualquier sector para un campo de aplicación elegido a voluntad.

ISO 9000

Normas internacionales cada vez más utilizadas como distintivo de calidad.

- Definir los procesos
- Documentación en un manual de gestión de calidad
- Unidad QM/QS integrada, controlada por un delegado de calidad (dirección de empresa)
- Comprobaciones y vigilancia de los medios e instrumentos de ensayo
- Revisiones internas
- Medidas correctoras
- Recertificación cada 3 años

ISO 17025

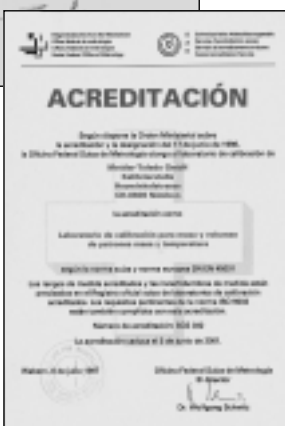
Aceptación válida en el mundo para laboratorios de ensayos. El laboratorio de ensayo recibe a través de la acreditación la categoría de institución independiente.

- Asegura la calidad del ensayo (exigencias de contenido), pero no la interpretación de los resultados
- Acreditación para un campo de aplicación definido («Scope») en base a la dotación y métodos del laboratorio
- Validación
- Ensayos y control de los equipos de ensayo
- Recertificación permanente

ISO 14001

Sistema de gestión ambiental de validez internacional extensivo a cualquier actividad local.

- Cumplimiento de las normas legales sobre medio ambiente
- Documentación en un manual de gestión ambiental
- Mejora continua





- Reconocimiento de los procesos de relevancia ambiental
- Formular objetivos, dictar una política ambiental
- Revisión a intervalos regulares (valoración por delegados de la dirección de empresa)
- Medidas correctoras
- Formación del personal en aspectos de relevancia ambiental
- Comunicación interna y externa
- Revisiones internas
- Prevención y medidas de urgencia
- Declaración ambiental (sólo para EMAS, ámbito UE)

2.2. Sistemas QM especiales

En diferentes sectores (p. ej. química, farmacia) se prescribe el cumplimiento de las condiciones de los sistemas QM. En algunos países estas exigencias quedan reflejadas en la legislación. Si hay que exportar productos a uno de estos países, el proveedor debe demostrar el cumplimiento de los criterios correspondientes.

GLP: «Good Laboratory Practice»

Los principios de «Buenas Prácticas de Laboratorio» proporcionan un marco formal para realizar pruebas de seguridad en productos químicos y tienen carácter legal en numerosos países. Los principios de la GLP se aplican, sobre todo, en laboratorios de la industria química, farmacéutica y fitosanitaria. El aspecto formal está orientado al estudio y resulta muy adecuado para proyectos de ensayo a largo plazo.

- La GLP se introdujo en un principio como criterio para la aprobación de medicamentos y también es aplicable a sustancias de relevancia ambiental (productos químicos de cualquier tipo).
- La mejora de la calidad de laboratorio transmite seguridad y facilita el reconocimiento mutuo de datos entre laboratorios.
- Las directivas se refieren a la organización y al personal, p. ej., dirección del centro de control y jefe de ensayos.
- Control/Comprobación por «Inspectores GLP» y por una «Unidad de Garantía de Calidad» (QAU) interna e independiente de la dirección del centro de control.
- Ninguna manifestación sobre la exactitud y precisión de los resultados o la adecuación de un método utilizado.
- Comprobación periódica cada cuatro años. La inspección implica un gran esfuerzo formal.

GMP: «Good Manufacturing Practice»

Este sistema de gestión de calidad se aplica a la fabricación y análisis en el sector legalmente regulado de la industria farmacéutica. Los principios de las «Buenas Prácticas de Fabricación» son muy parecidos a los de la GLP.

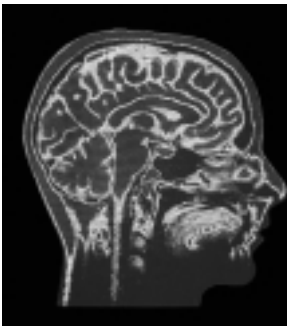
La garantía de calidad es responsable de:

- Establecer las áreas de responsabilidad para la aplicación de GMP en la fabricación de medicamentos
- Realizar validaciones y controles en proceso
- Dar salida a cada lote de producción
- Realizar autoinspecciones

Se postulan:

- Procesos de fabricación definidos y validados
- Personal suficientemente cualificado y adiestrado
- Ubicación y equipo apropiados
- Descripciones e instrucciones de procedimiento aprobadas
- Amplia documentación de fabricación

En este sistema QM se da también gran importancia a la documentación.



«Good Clinical Practice»

GCP se refiere a ensayos clínicos de fármacos en relación con las personas.

Por principio, los ensayos de laboratorio de la experimentación preclínica están sometidos a la obligación GLP en el desarrollo de productos farmacéuticos. cuando los experimentos pasan a la fase clínica se procede según el sistema QM GCP, mientras que la fabricación del medicamento autorizado está sometido a GMP.

«Hazard Analysis of Critical Control Point» (HACCP)

HACCP asegura la calidad de los alimentos en su fabricación y en los centros de restauración colectiva (catering). En general, se debe garantizar la salubridad de los alimentos a través de un análisis de riesgos y de una estrategia de eliminación de errores. HACCP es un sistema parcial dentro de un sistema de gestión de calidad dedicado a los procesos de elaboración de alimentos.

Se identifican puntos de peligro especial (CCP: «Critical Control Points») en la elaboración de alimentos, se evalúa el riesgo específico de estos puntos de peligro y se definen medidas preventivas para su contención.

HACCP sigue fundamentalmente los principios siguientes:

1. Averiguación y valoración de posibles riesgos en todas las etapas de la fabricación de alimentos
2. Identificación de los puntos de peligro críticos (CCP, Critical Control Point)
Ejemplo: Estimación del riesgo en diversos lugares de corte de carne, que puede producir una contaminación por bacterias.
3. Clasificación de aquellos lugares, etapas de tratamiento o de proceso donde se pueda eliminar o reducir el peligro potencial.
4. Elaboración de los valores límite críticos. cuya observancia garantiza que el punto crítico peligroso está bajo control.
5. Implantación de un sistema para la vigilancia de los CCP mediante ensayo u observaciones planificados.
6. Establecimiento de medidas correctoras que deban adoptarse tan pronto la vigilancia indica que un determinado CCP deja de estar bajo control.
7. Organización de procedimientos de confirmación con ensayos o medidas complementarios que garanticen un funcionamiento correcto del sistema HACCP.
8. Preparación de una documentación que comprenda todos los procedimientos e informes relacionados con estos principios.

El concepto HACCP exige planes higiénicos y de ensayo específicos de empresa para la higiene de producto y producción, de empresa y personal, limpieza, desinfección y lucha antiparasitaria. Además es necesario adiestrar suficientemente al personal.



Disposiciones legales

	Ley de medicamentos	PharmBetrv	Farmacopeas	Ley de verificación	91/356 CEE	Manual CE	Manual PIC	PIC-PH 4/93 (SMF)	Directiva de la OMS	FDA CFR 211	OECD-GLP	ISO 9000 ff
Selección de aparatos según proceso												X
Cualificación del procedimiento		X			X	X	X	X	X	X	X	X
Normas de calibración			X		X	X	X	X	X	X	X	X
Criterios de aceptación (precisión, exactitud)										X		X
Medidas correctoras planificadas										X		X
Informes						X	X	X	X	X	X	X
Conclusiones (autorización, inmovilización)						X	X		X			
Evaluación de ensayos de calidad previos en caso de aparato medidor defectuoso												X
Historial de cada equipo						X	X		X	X		
Planificación de tiempo									X	X	X	X
Comprobación diaria, comprobación previa al uso									X			
Estado de calibración en el aparato									X			X
Garantía de almacenamiento y manipulación adecuados												X
Protección contra cambios de ajuste												X
Lugar de uso definido												X
Clara identificación de equipos de ensayo												X

Tabla según Hörig

3. Prueba de adecuación al trabajo rutinario

Al comienzo de un nuevo ciclo de proceso han de definirse las exigencias de la calidad de producto deseada, p. ej., la reproducibilidad necesaria de un resultado medido. Si un proceso consta de varios pasos, se considera separadamente el posible error de cada paso individual y se engloba en una magnitud de error total al final del proceso.

Por tanto, para cada etapa del proceso general hay que dar los pasos siguientes:

1. Cualificación del aparato

La capacidad necesaria de un instrumento de medida se deriva de la calidad final requerida.

- Nueva adquisición: ¿Puede el instrumento llegar técnicamente a la calidad final requerida (hoja de datos técnicos)?
- La cualificación en el lugar de empleo demuestra que el aparato consigue realmente el objetivo de calidad.

2. Validación del método

¿Tienen los resultados del método para uso planificado la calidad suficiente para conseguir el objetivo de calidad requerido? En la práctica el método se comprueba a menudo con el propio instrumento ya cualificado. En este caso no es necesario un ensayo por separado de adecuación a sistema.

3. Ensayo de adecuación a sistema

Una vez comprobados aparato y método, primero por separado, en otra etapa se efectúa el llamado ensayo de adecuación a sistema para averiguar si ambos componentes obtienen también juntos el rendimiento esperado.

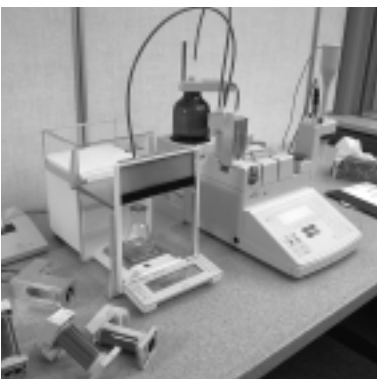
3.1. Cualificación de los aparatos

La cualificación y calibración de aparatos comprende 6 etapas, de las cuales 4 son responsabilidad del usuario, por lo que su realización necesita documentación continua.

1. Design Qualification
2. Installation Qualification
3. Operational Qualification
4. Performance Qualification

La cualificación depende de cada lugar de instalación, ya que el instrumento de medida puede estar bajo diferentes influencias de acuerdo con las condiciones ambientales. Por ello es conveniente definir para la cualificación procedimientos de trabajo estándar (SOPs), que garanticen una cualificación con resultados comparables.

- El mismo tipo de aparatos en lugares diferentes
- Cualificación del mismo aparato por personas diferentes



Los 6 pasos relevantes para la cualificación de aparatos

Cualificación		Acción	Responsabilidad
Specification Qualification	S.Q.	Desarrollo de productos	Investigación y Desarrollo
Construction Qualification	C.Q.	Producción y prueba final	Producción
Design Qualification	D.Q.	Definición de las propiedades	Usuario
Installation Qualification	I.Q.	Instalación in situ	Usuario
Operational Qualification	O.Q.	Calibración básica	Usuario
Performance Qualification	P.Q.	Ensayos con patrones conocidos	Usuario

«Design Qualification» (D.Q.)

Dentro de la «Design Qualification» el usuario define las exigencias a un aparato.

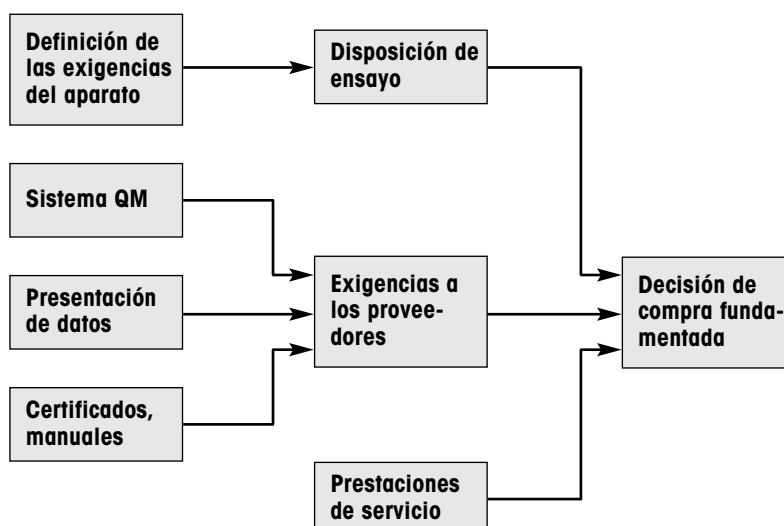
La Design Qualification requiere definir la exactitud deseada. El usuario debe informarse sobre el método a utilizar para poder estimar las posibles magnitudes de error. Los aparatos de varios fabricantes se pueden valorar, p. ej., a base de hojas de datos o en el ensayo práctico.

La decisión de compra fundamentada debe incluir siempre, además del rendimiento del aparato, los servicios del proveedor, p. ej., la garantía y el mantenimiento.

Si el proveedor fabrica según un sistema QM, puede respaldar la Design Qualification del usuario. Una declaración de validación sobre la fabricación del producto asegura que éste ha sido diseñado y fabricado según las exigencias del sistema QM.

La propia norma ISO9001 no especifica los pasos definidos de la garantía de calidad del fabricante, por lo que éste puede preparar el proceso certificado según ISO9001 como información adicional.

Representación esquemática de la Cualificación Diseño



Explicación sobre la validación de balanzas de laboratorio y sus accesorios

Todos los productos del área comercial Laboratorio de METTLER TOLEDO, incluido software y accesorios, son diseñados y fabricados dentro del marco del sistema de gestión de calidad certificado según ISO 9001. En estos productos se incluyen las siguientes series de modelos:

Balanzas de precisión	B, B-S, BB, GB, GB-S, GG-S, GL, PB, PB-S, PG, PG-S, PJ, PM, PR, SAG, SB, SG, SR
Microbalanzas y balanzas analíticas	AX, AB, AB-S, AE, AG, AJ, AM, AT, CB, CG-S, M3, MT, MX, UM3, UMT, UMX
Impresoras	GA, LC-P, HA-P43
Analizadores de humedad	HB, HG, HR, LJ, LP

La validación de diseño se realiza según los estándares específicos de la empresa para el proceso de desarrollo del producto y del software (vea representación esquemática).

Los correspondientes informes de validación de estos ciclos de proceso y otra documentación posterior, p. ej. los códigos de origen, se pueden examinar según lo convenido con METTLER TOLEDO.



Mario Hochstrasser
General Manager



Markus Gross
Marketing Manager

Proceso de desarrollo del producto en METTLER TOLEDO

Producto	Software
Fase de ideas	
Preparación de una imagen del producto	Definición: Características del software
Fase de estudio	
Bases para el desarrollo del producto	Requisitos para la base de software/hardware
Comienzo del proyecto	
Definición: Exigencias del producto, modelo	Concepto de software e interfaces para el hardware
Fase prototipo	
Prototipo operativo, fase de ensayo	Especificación de las exigencias y plan de realización
Serie piloto	
Producción funcional bajo condiciones de serie, fase de ensayo	Confección de una versión b de software de producto, de producción y de servicio técnico
Comienzo de una serie	
Fabricación de las cantidades programadas, fase de ensayo	Validación del software
Autorización de entrega	
Disponibilidad en la fecha prevista	Definición de la forma de asistencia

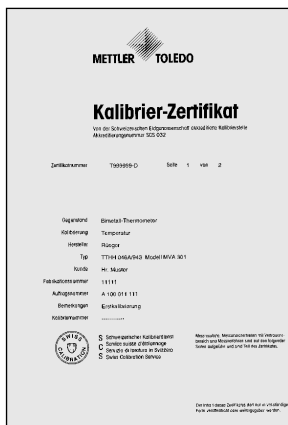


«Installation Qualification» (I.Q.)

La «Installation Qualification» describe todos los pasos para la instalación de un aparato hasta la puesta en funcionamiento, incluyendo el control de integridad y la garantía de que, una vez efectuada la instalación, el aparato se encuentra en estado operativo (SOP).

Numerosos proveedores prestan ayuda durante la instalación o dan información detallada sobre la correcta instalación de los aparatos en las instrucciones de manejo. Todas las operaciones han de ser documentadas y archivadas por la persona que las realizó.

En muchos lugares ha dado buen resultado llevar un «Historial de aparatos». todas las acciones emprendidas en un instrumento durante la cualificación o la comprobación rutinaria en el servicio posterior se pueden anotar en el historial, por lo que siempre están a mano. El fabricante puede poner a disposición del usuario historiales ya preparados que contengan checklists para la instalación o propuestas para procedimientos de trabajo estándar.



«Operational Qualification» (O.Q.)

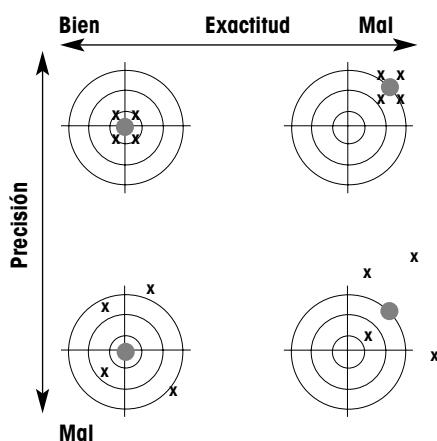
La «Operational Qualification» está asociada a cada lugar de instalación del instrumento y ha de practicarse de nuevo si cambia el emplazamiento.

Antes de la puesta en funcionamiento hay que proceder a las operaciones siguientes para adaptar el aparato a las condiciones ambientales específicas y comprobar su rendimiento:

1. Antes de empezar la cualificación propiamente dicha se garantizará una fase suficiente de aclimatación a las respectivas condiciones ambientales. Asimismo es preciso garantizar que si las condiciones ambientales fluctúan durante un día no afecten al rendimiento del instrumento.
2. Comprobación de todos los parámetros que influyan sobre el rendimiento de un aparato y, por tanto, puedan disminuir la precisión de una medición. La comprobación debe hacerla personal suficientemente adiestrado, siguiendo un procedimiento de trabajo estándar, y documentarla en forma repetible con un certificado de calibración.

Deben verificarse los siguientes parámetros críticos con vistas a una comparabilidad en tiempo y lugar de los resultados:

Esquema para la diferenciación entre exactitud y precisión



Precisión:

Grado de coincidencia mutua de varios valores medidos (mediciones aisladas x); la precisión es independiente de la posición del valor verdadero (centro de la diana).

Exactitud:

Grado de la desviación del valor verdadero, en el gráfico: distancia de los valores individuales o medios (●) del centro.

Exactitud, desviación de medida sistemática

Designación cualitativa para el grado de aproximación del resultado a un valor verdadero. Las interferencias originadas, p. ej., por un sensor producen desviaciones sistemáticas.

Precisión, desviación de medida sin sistemática

Precisión repetitiva (repetibilidad). Designación cualitativa para el grado de aproximación mutua entre resultados de mediciones consecutivas de la misma sustancia, efectuadas bajo las mismas condiciones de medida.

Precisión comparativa (reproducibilidad). Designación cualitativa para el grado de aproximación mutua entre resultados de mediciones de la misma sustancia, efectuadas bajo condiciones de medida cambiantes. Ello implica, p. ej., la estabilidad a lo largo del tiempo de los resultados medidos en condiciones ambientales cambiantes.

Límites de determinación. Mínima y máxima magnitud de entrada (intervalo de medida), que puede mantenerse con la garantía metrológica definida (intervalo de probabilidad relativo en %).

Linealidad. dentro del límite de determinación debe garantizarse una relación proporcional entre magnitud de entrada y de salida.

Los mismos parámetros son también decisivos para la validación de un método.

3. Adiestramiento: adoptando medidas de formación adecuadas se demuestra que todos los usuarios pueden manejar correctamente el aparato sin cometer errores.

Ejemplo: Calibración básica de balanzas electrónicas: Exactitud (desviación de medida sistemática)

El ajuste de la sensibilidad garantiza que el valor mostrado en el indicador de la balanza corresponde realmente al peso cargado.

Comprobación de la linealidad. La linealidad garantiza la relación entre valor leído y peso cargado en todo el campo de pesada.

Precisión repetitiva (repetibilidad)

La repetibilidad en el lugar de instalación depende mucho del rendimiento de una balanza electrónica, de las respectivas condiciones ambientales y de la experiencia del personal operador. Por tanto el propio usuario debe determinarla in situ.

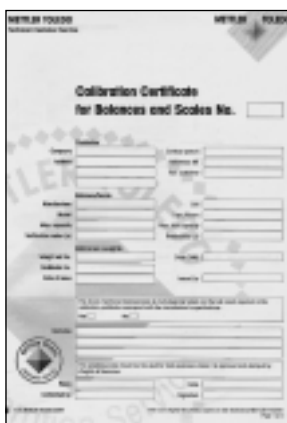
Precisión comparativa (reproducibilidad)

Grado de aproximación entre resultados obtenidos, por ejemplo

- por diferentes usuarios
- en diferentes emplazamientos de la balanza
- sobre balanzas diferentes
- en diferentes momentos, p. ej., al cabo de una semana.

Límites de determinación

La exactitud de medida de una pesada depende del peso absoluto – cuanto menor es el peso, mayor es el error relativo. Por ello se recomienda definir la tolerancia de medida permitida en % y determinar el peso mínimo correspondiente.



La calibración básica de una balanza ha de realizarla necesariamente personal debidamente formado, p. ej., un técnico de servicio identificado.

Ejemplo: «Operational Qualification» Tituladores

Certificación y recertificación de:

- Buretas
- Accionador de buretas
- Entradas de sensor de los electrodos utilizados, p.ej., sensor de temperatura
- Formación de personal

Hay disponibles folletos de aplicación con ejemplos de procedimientos de trabajo estándar para ensayos generales específicos de adecuación a sistema.

«Performance Qualification» (P.Q.)

Para demostrar el rendimiento del aparato en condiciones prácticas, se efectúa siempre una prueba con varias sustancias propias de la empresa (por lo general 3). La realización de este paso depende en gran medida de la aplicación respectiva, pero conviene especialmente en aplicaciones de pesada (p.ej., contaje o control de contenidos netos). También pueden surgir problemas en pesadas sencillas a causa, p. ej., de electricidad estática.

Ejemplo de ensayos realizados en balanzas electrónicas:

- Determinación de la repetibilidad, por medición doble bajo condiciones prácticas, en la pesada de taras y cantidades de muestra típicas de un laboratorio.
- Determinación de la repetibilidad cargando varias veces la misma sustancia a lo largo de un periodo prolongado.
- Carga simple de una pesa certificada para comprobar la sensibilidad.

Si el ensayo tiene éxito, el aparato queda admitido para el trabajo rutinario. La cualificación de aparatos concluye con un informe final.

3.2. Validación

La validación comprende la comparación sistemática de todas las operaciones importantes y del equipo para un proceso o procedimiento. El objetivo de la validación es garantizar la calidad del proceso cuando se siguen procedimientos de producción y de control establecidos.

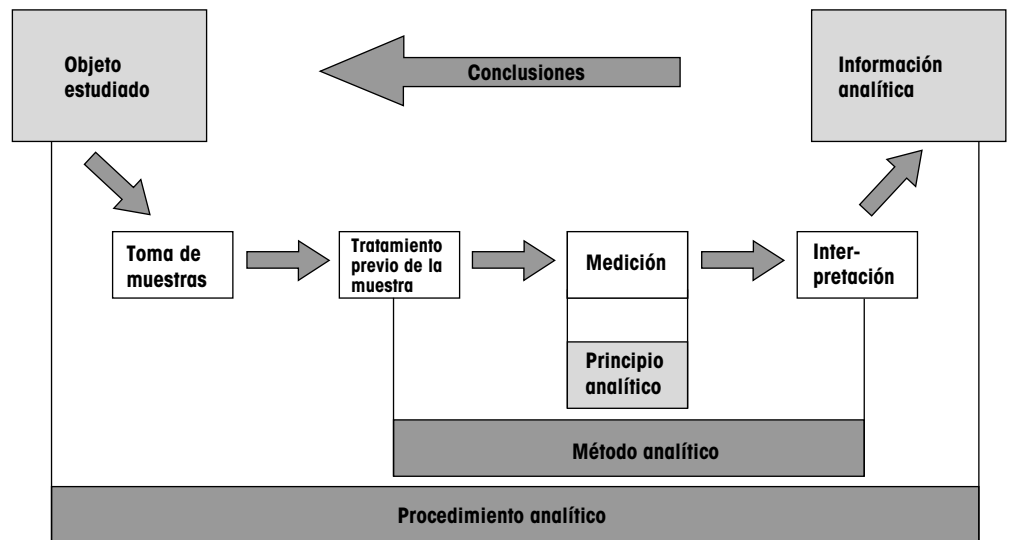
La validación es la demostración documentada de que un proceso, un procedimiento o un método es apropiado con alta seguridad para desempeñar una labor específica.

Una validación ha de estar planificada, y la planificación justificada. Sobre la forma de hacer esta planificación existen, p. ej., directivas para el sector de la industria farmacéutica en la farmacopea US.

Con la validación de métodos se demuestra que un método analítico es adecuado para la aplicación prevista. Para demostrar que los resultados para una aplicación especial caen dentro de una desviación de medida definida, es preciso comprobar el método. La validación de un procedimiento incluye el método practicado y la manipulación de las sustancias utilizadas. Es necesario incluir cada operación y comprobarla por separado.

El software de los aparatos medidores aislados (firmware) no necesita generalmente validación.

Para la comprobación del método analítico se ensayan en principio los mismos parámetros que en la cualificación (ver capítulo 3.1.3.). La diferencia está en que los parámetros se refieren al método y no al rendimiento del instrumento.

El proceso analítico

1. Exactitud
2. Precisión repetitiva
3. Precisión comparativa
4. Desviación de medida sistemática
5. Límites de determinación
6. Linealidad

También se estudian los siguientes parámetros del método:

Selectividad.

Capacidad de un procedimiento analítico para determinar un componente en presencia de otro sin afectar al análisis.

Especificidad, robustez.

Sensibilidad frente a componentes perturbadores. El procedimiento analítico no debe ser interferido por componentes perturbadores.

Límite de detección.

El límite de detección es el límite inferior del sistema de medida por debajo del cual no se puede determinar ningún valor definido.

Propuestas de validación según USP 26 – NF 21

Característica	Categoría I (determinación de contenido)	Categoría II (ensayo de límite)	Categoría II (determinación cuantitativa)	Categoría III (determinación cuantitativa)
Precisión	+	–	+	+
Exactitud	+	+	+	+
Límite de detección	–	+	–	+
Límites de determinación	–	–	+	+
Selectividad	+	+	+	+
Intervalo	+	+	+	+
Linealidad	+	+	+	+
Robustez	+	+	+	+

Los valores límite a definir para los puntos citados dependen de la aplicación y de las posibles consecuencias de un posible error. Para análisis de alimentos o medicamentos se necesitan, p. ej., valores límite más estrechos que para analizar productos de limpieza. Pero el proceso de una validación es básicamente el mismo.

Revalidación.

Se requiere en general una revalidación cuando:

- cambia la composición, el procedimiento o el tamaño de la carga
- hay cambios en los equipos que afectan al proceso
- se usan equipos nuevos
- después de revisiones importantes de máquinas y aparatos
- cambian los métodos de control
- los resultados del control en proceso y final hagan aconsejable una revalidación

Validación en el caso de métodos de valoración

Cálculo de la exactitud

Realización: Valoración de una serie con sustancias de referencia de concentración conocida.

Resultado: *La media o valor medio x*. La diferencia entre la media y el valor verdadero (de la sustancia de referencia) es una medida de la exactitud.

Cálculo de la repetibilidad (precisión repetitiva)

Realización: Valoración de series múltiples de una muestra con el mismo procedimiento, el mismo aparato, mediante el mismo usuario, en el mismo laboratorio y en un intervalo de tiempo corto.

Resultado: *La desviación típica relativa RSD*; los valores claramente aberrantes se eliminan y cada serie se evalúa estadísticamente. La desviación típica es una medida de la precisión repetitiva.

Cálculo de la reproducibilidad (precisión comparativa)

Realización: Valoración de series múltiples de una muestra bajo condiciones de medida cambiadas, p. ej., con otro titulador ante diferentes influencias químicas, por medio de otros usuarios en un laboratorio distinto y en fechas diferentes.

Resultado: *La desviación típica relativa RSD*; los valores claramente aberrantes se eliminan y cada serie se evalúa estadísticamente. La desviación típica es una medida de la precisión comparativa.



Desviación de medida sistemática (diagrama 1)

Realización: Valoración de una serie de muestras con cantidad distinta bajo las mismas condiciones de medida. Se representa el valorante consumido cada vez frente a la respectiva cantidad de muestra y se calcula la recta con ayuda de una regresión lineal $y = a + bx$, siendo a la intersección con el eje y y b la pendiente de las rectas.

Resultado: La diferencia entre el punto cero y la *intersección a con el eje y* de las rectas es la desviación de medida sistemática.

Linealidad (diagrama 2)

La linealidad de un método volumétrico indica en qué intervalo de concentraciones de la muestra analizada se obtienen resultados exactos.

Realización: Valoración de una serie de muestras en cantidades significativamente diferentes bajo las mismas condiciones de medida. Cada resultado se representa frente a la respectiva cantidad de muestra y se calcula la recta $y = a + bx$ mediante una regresión lineal.

Resultado: La *pendiente b* de las rectas es una medida de la linealidad del método volumétrico. En el caso ideal debe ser cero, es decir, que el resultado no dependa de la cantidad de muestra.

Cálculo del límite de determinación (diagrama 3)

Realización: Valoración de series múltiples bajo las mismas condiciones de medida, teniendo que disminuir continuamente la cantidad de muestra para cada serie.

Resultado: La *desviación típica relativa (RSD)*: A partir de la cantidad mínima de muestra determinable con una RSD suficientemente baja, se obtiene el límite de determinación.

Validación de métodos en el caso de las balanzas electrónicas

Ejemplo 1: pesada de sustancias higroscópicas o inestables

Para las sustancias higroscópicas o inestables no es adecuada una simple operación de pesada. En tal caso el usuario necesita definir un proceso de pesada que facilite un resultado reproducible y exacto.

Una posible precaución sería trabajar bajo gas protector (toma de muestra, pesada y tratamiento posterior de la muestra). El proceso se ha de definir como procedimiento de trabajo estándar y documentar convenientemente.

La validación de métodos tiene que garantizar en este caso que el proceso definido es realmente apropiado.

Ejemplo 2: Determinación de la densidad de sólidos con una balanza analítica

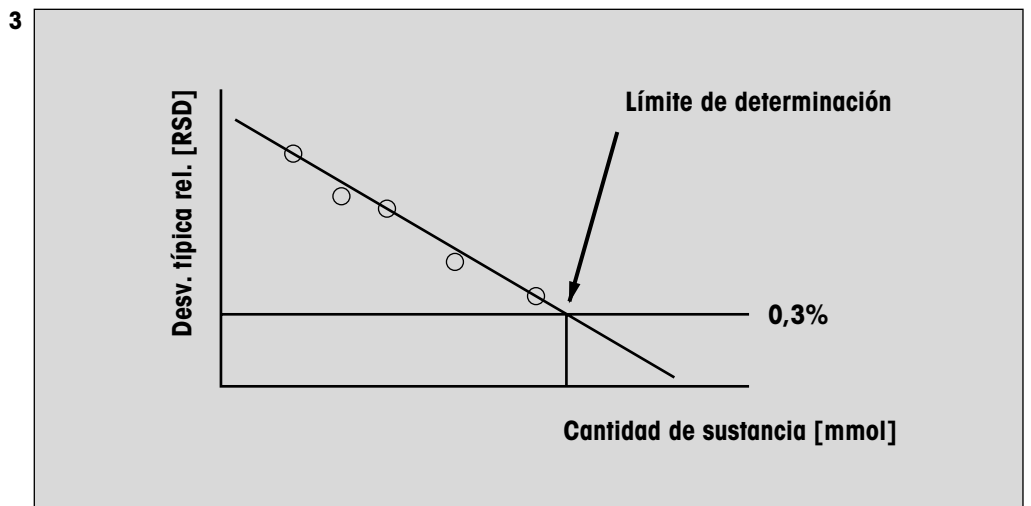
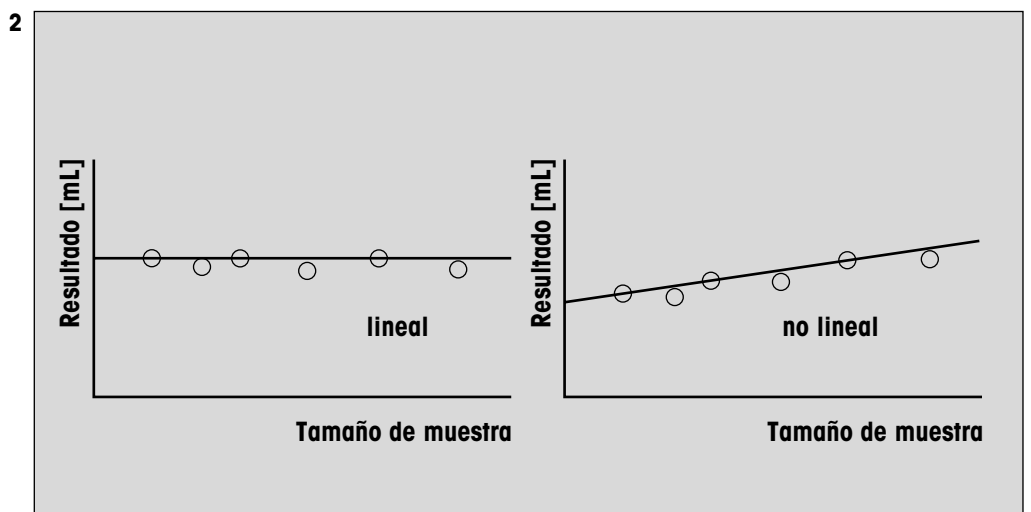
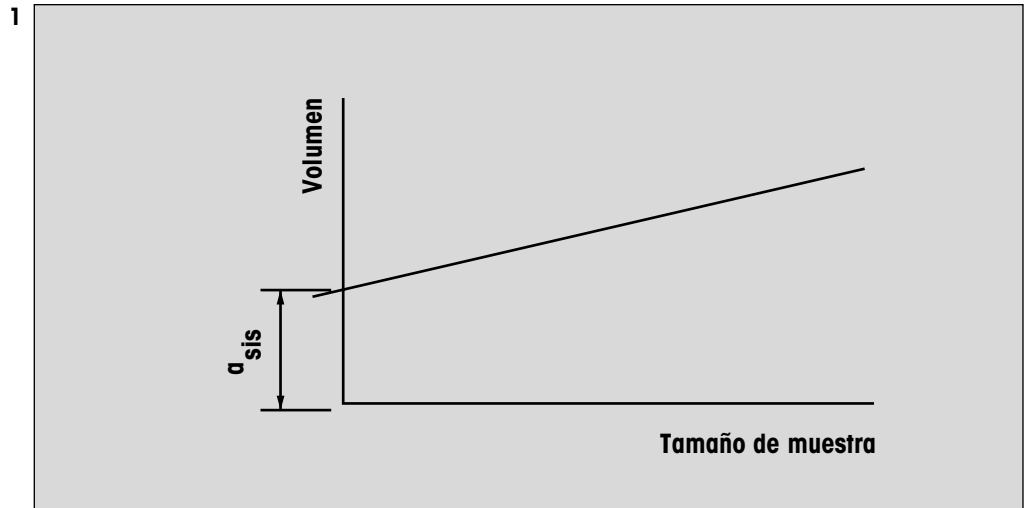
La determinación de densidades según el principio de Arquímedes puede hacerse mediante doble medición de la misma muestra en medios diferentes (p. ej., aire y agua). El método tiene el apoyo de funciones especiales en la balanza o en una unidad de funciones.

Exactitud. Determinación de un cuerpo de referencia de densidad conocida según el método definido. Comprobación de la desviación sistemática mediante cálculo manual de la densidad en base a los valores de peso leídos.

Precisión repetitiva. Determinación múltiple del mismo cuerpo.

Precisión comparativa. Determinación del mismo cuerpo en balanzas diferentes o con líquidos auxiliares diferentes.

Influencia del tamaño de muestra sobre el resultado analítico



Linealidad. La linealidad depende en este caso de la masa y del volumen. Por ello conviene utilizar cuerpos de referencia de distintos materiales con densidad conocida que se diferencien en la masa y en el volumen.

Límites de determinación. Determinación de la densidad con diferentes tamaños de muestra (volúmenes) para la determinación del intervalo de medida.

Ejemplo 3: Manipulación de muestras

¿Se debe quitar la muestra después de pesarla en una navecilla lavando ésta con un disolvente, o basta con vaciarla?

Validación en el caso de aparatos de determinar la humedad

La validación debe consistir en una combinación de un método de referencia y ensayos de intercomparación con el analizador de humedad.

La principal fuente de error en la determinación de humedad es la descomposición térmica de las muestras que, sin embargo, a veces puede dar un resultado final estable y reproducible. Si hay que eliminar este efecto para la validación es preciso estudiar la sustancia muestra termoanalíticamente (método de referencia). Otros factores que influyen son la cantidad de muestra, su distribución o una humedad atmosférica cambiante en el entorno.

Si se elige como método de referencia la estufa desecadora y una pesada diferencial, hay que efectuar previamente varias series de medidas con la sustancia en la estufa desecadora. Con este método debe alcanzarse con seguridad un resultado estable y reproducible que sirva como referencia para la validación de métodos.

El resultado del método de referencia necesita poder repetirse con el método utilizado del aparato de determinar humedad. Si el aparato contiene varios métodos o criterios de desconexión, éstos se pueden comprobar tomando por base el método de referencia. El aparato de determinar humedad se puede adaptar convenientemente.

En ocasiones, cuando haya que optimizar la velocidad de la determinación de humedad (p. ej., para el control de procesos), en ocasiones se puede prescindir de la exactitud de los resultados, si éstos son reproducibles y la desviación medida se mantiene constante con relación al valor correcto. El valor medido se corregirá por este factor constante.

3.3. Ensayo de adecuación a sistema

Un ensayo de adecuación a sistema (SST: «System Suitability Test») verifica si el sistema de medida es adecuado para la medición o determinación prevista observando las tolerancias definidas. Con un primer ensayo se comprueba la funcionalidad del sistema de medida, y con ensayos repetidos se controla el estado actual en el trabajo rutinario (inspección de equipos de ensayo).

El ensayo de adecuación a sistema puede formar parte de la validación del método y normalmente se diseña como procedimiento de trabajo estándar, sobre todo cuando la comprobación del sistema es periódica. Con instrucciones de trabajo apropiadas se puede garantizar la adecuación a sistema o funcionalidad de todo el sistema de medida.

A continuación se proponen ensayos de adecuación a sistema de diferentes aparatos.



Ensayos de adecuación a sistema para tituladores

Ejemplo: Determinación del título.

Tanto la funcionalidad del sistema de medida como la exactitud del método se comprueban tomando por base una sustancia de referencia (patrón primario).

Los tituladores suelen tener integrados ya métodos adecuados para los valorantes más importantes.

Ensayos de adecuación a sistema para balanzas electrónicas

Ejemplo: Determinación de densidad.

El ensayo de adecuación a sistema puede consistir aquí, p. ej., en una parte de la validación del método. La determinación de densidad de un cuerpo de referencia de densidad conocida garantiza la funcionalidad de balanza y de método de determinar la densidad.

Ejemplo: Determinación de humedad con un aparato de determinar humedades.

El ensayo de adecuación a sistema para la determinación de la humedad puede hacerse con ayuda de un método de referencia que consiste, p. ej., en una pesada diferencial antes y después de un proceso de desecación definido, generalmente 2–3 horas a 105 °C. La validación del método ha de asegurar previamente que la sustancia de referencia no se descompone durante el proceso de desecación y que da resultados reproducibles.



4. Inspección de equipos de ensayo en el trabajo rutinario

Cuando el ensayo de adecuación a sistema ha concluido con éxito, se puede iniciar el régimen de rutina. A intervalos regulares hay que comprobar según un Procedimiento normalizado de trabajo (PNT) si los resultados de los aparatos se encuentran todavía dentro de las tolerancias fijadas en un principio. Ello garantiza la comparabilidad de los resultados del ensayo, aun cuando lo efectúen personas distintas.

4.1. Contenidos del ensayo

de acuerdo con las exigencias de seguridad del usuario, el instrumento utilizado o el método seguido, el contenido del ensayo periódico debe ser mayor o menor. Para el ensayo de rutina propiamente dicho, se pueden tomar, o modificar ligeramente, partes de la cualificación, validación o ensayo de adecuación a sistema ya efectuados. Sin embargo, la extensión de este ensayo es generalmente mucho menor, por lo que a veces se puede hacer varias veces al día.

El contenido y la ejecución del ensayo de rutina han de estar claramente definidos. Es preciso garantizar que personas diferentes realicen en diferentes lugares las mismas manipulaciones y que se obtenga una calidad comparable de los resultados medidos. Por ello es indispensable definir un procedimiento de trabajo estándar (SOP) para el ensayo.

Una o dos veces al año debe efectuarse una calibración más amplia que se atenga a la cualificación del instrumento y asegure la trazabilidad (capítulo 5).

4.2. Procedimientos de trabajo estándar (SOP: «Standard Operating Procedure»)

En la documentación según las normas QM correspondientes, el SOP desempeña un papel importante. El SOP está siempre adaptado al método concreto y a las condiciones del lugar.

En la práctica, el personal colaborador lee y sigue un SOP formulado por el propio usuario con mucha mayor atención que si estuviera redactado por una oficina anónima (y además a menudo con terminología extraña).

Durante la preparación de un SOP resulta útil una checklist que incluya, p. ej., los siguientes puntos:

METTLER TOLEDO		Titration Application No. M527	
Titer of 1/5 KMnO ₄ 0.1 mol/L			
Sample:	Primary standard of sodium oxalate 20 mg/kg	Instrument:	METTLER TOLEDO DL55 METTLER ST204 Sample changer METTLER FOR TITRATION 81201 PIPETTE (INHALE) 5101
Substance:	Na ₂ C ₂ O ₄ M = 134.07, z = 2	Method:	METTLER Method M007
Preparation:	Stock 5% solution w/v 100 mL	Accessories:	Class Model MB 101005 Peristaltic pump MF-45341
Titer:	Prepared by: [blank] c(1/5 KMnO ₄) = 0.1 mol/L	Indication:	EM140
Result: NAVELLA TOLEDO DL55 Titration VS-0 Mettler Toledo AG			
Method: 8007 Titer 1/5 KMnO ₄ 0.1 mol/L, 81-02-1995 12-08			
Prepared: 24-Sep-1999 17:17			
Date:			
ALL RESULTS			
No.	ID	Sample size and result	
1	M02704	0.02000 g	OK
2	M02704	0.02000 g	OK
3	M02704	0.02000 g	OK
4	M02704	0.02000 g	OK
5	M02704	0.02000 g	OK
6	M02704	0.02000 g	OK
STATISTICS			
Mean result	SI	0.1	OK
Mean value	SI	0.1000	OK
Standard deviation	SI	0.0001	OK
1st standard deviation	SI	0.0001	OK
TITER: Prepared: 1/5 KMnO ₄ 0.1 mol/L Date: 24-Sep-1999			

Responsabilidades del SOP del área GLP:

Dirección del Centro de ensayos dispone la redacción del SOP y su aprobación, provisto de fecha y firma.

Jefe de ensayos garantiza que el SOP existe y puede conceder autorizaciones en nombre de la dirección.

Personal sigue el SOP.

Garantía de calidad GLP comprueba si existe un SOP en vigor, si es seguido y, llegado el caso, si las modificaciones se documentan.

Formalidades:

1. Uso de formularios SOP
2. Nombre del centro de ensayo
3. Fecha de la elaboración del SOP
4. Identificación de archivo SOP (plan clave)
5. Indicación de página (1 de...)
6. Título
7. Fecha de validez (primer día de la validez)
8. Indicación de modificaciones
9. Nombre de los centros responsables de la ejecución.
10. Fecha y firma de: Autor, verificador, persona que autoriza
11. Distribuidor

Datos sobre el contenido de los SOP:

1. Material necesario
2. Descripción de las operaciones
3. Descripción de la documentación
4. Tratamiento y evaluación de datos
5. Documentación, muestras, etc. a conservar
6. Indicaciones para el archivo

4.3. Fijación de límites de aviso y de intervención

Es preciso definir claramente la máxima desviación de medida permisible del ensayo. En base a esta definición pueden establecerse límites de aviso y de intervención para los ensayos periódicos.

Se propone fijar el límite de aviso en aprox. $\frac{1}{3}$ y el de intervención en aprox. $\frac{2}{3}$ de la desviación máxima admitida para el ensayo. Esto tiene la ventaja de que, incluso si se sobrepasa el límite de intervención, se puede conseguir el objetivo de calidad buscado. De esta forma se pueden evitar mediciones posteriores muy costosas, o la inmovilización de lotes enteros de producto.

Ejemplo de definición de límites de aviso y de intervención en el ensayo de una balanza

Valor de pesada mínima deseada:	240 mg	
Ensayo con:	200 mg	
Exactitud de medida requerida:	1%	
Máxima desviación de medida permisible:	2 mg	
– Límite de aviso:	0,7 mg	(aprox. $\frac{1}{3}$ de la máxima desviación posible)
– Límite de intervención:	0,14 mg	(aprox. $\frac{2}{3}$ de la máxima desviación posible)

En el SOP para el ensayo de la balanza hay que regular las medidas a tomar cuando se sobrepasa el límite de aviso o de intervención.

Ejemplo: Precauciones al llegar o sobrepasar el límite de aviso:

- Ajustar el instrumento de medida
- Volver a calibrar (comprobar)
- a) La balanza está dentro de la tolerancia: → Reducir intervalo de ensayo
- b) El instrumento está fuera de tolerancia: → Solicitar servicio técnico

Precauciones al llegar o sobrepasar el límite de intervención:

- Poner inmediatamente el instrumento fuera de servicio
- Marcar el instrumento como defectuoso
- Solicitar servicio técnico

4.4. Intervalos de ensayo

Recomendación: Efectuar comprobación repetida por el usuario
Calibración básica 1 vez al año

La separación entre dos comprobaciones depende, análogamente a la tolerancia, de la necesidad de seguridad. La regla básica es: Cuanto más influyan los resultados de medida sobre la calidad del producto, más frecuentes deben ser los ensayos.

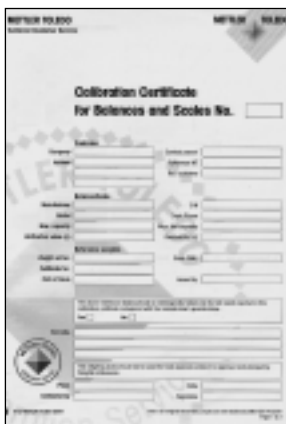
No siempre se puede establecer una regla general para fijar el intervalo de ensayo, dado el gran número de factores que intervienen.

Una posibilidad de encontrar un intervalo de ensayo adecuado es la adaptación dinámica del intervalo según un procedimiento definido, de acuerdo con los resultados obtenidos.

Ejemplo: Primeramente se lleva a cabo el ensayo definido a intervalos de tiempo regulares.

- Si el valor medido de un ensayo excede la tolerancia, se reduce el intervalo de los ensayos a la mitad.
- Si el costo del ensayo es razonable, debe conservarse el intervalo de ensayo.

Si se trata de aparatos medidores nuevos con comportamiento a largo plazo desconocido, conviene empezar con intervalos cortos.



Métodos para la revisión de los intervalos según ISO 10012

	Valoración	Resultado	Ventajas	Inconvenientes	Aplicación
Método 1 Adaptación automática o gradual	Posición de tolerancia de distintos equipos de ensayo	Cambio individual de intervalo, p.ej. $\pm 0,5$ años	Método sencillo, adaptación rápida	Tratamiento individual de los equipos de ensayo	Número abarcable de medios de medida sin exigencias especiales, «método de acceso»
Método 2 Tarjeta reguladora de calidad	Dispersión y deriva de puntos de calibración fijos según el medio de ensayo	Cálculo individual de los intervalos de confirmación a partir de la deriva media de una o más confirmaciones	Definición fundamentada de los intervalos	Cuanto más complicados los medios de medida, más datos costosos	Medios de medida sencillos y tratamiento de datos automático
Método 3 Fecha de calendario	Número de medios de medida defectuosos por grupo	Adaptación de intervalo de equipos de ensayo análogos	Sin tratamiento individual	Imprecisión en la valoración según el grupo elegido	Gran número de medios de medida análogos
Método 4 Tiempo de servicio	Número de horas de servicio	Adaptación individual de intervalo según tipo de servicio	La confirmación depende directamente del tiempo de servicio Control a plena capacidad	Altos costos iniciales para montar un contador, etc.	Equipos de ensayo con alto desgaste
Método 5 Caja negra (sólo para el ensayo intermedio)	Resultado de ensayo de parámetros críticos	Decisión sobre necesidad de calibración previa	Ensayo in situ económico	Otros parámetros adicionales pueden falsear el resultado Decisión sobre parámetros críticos Recuperación de caja negra	Aparatos complicados Cadenas de medida de proceso

Tabla según Hinn

4.5. Documentación de los resultados de ensayo

La documentación de los ensayos regulares por parte del usuario puede resultar muy sencilla teniendo conectada una impresora de medidas. Ello evita los errores de transcripción de las medidas y permite integrar fácilmente los parámetros necesarios, como número de serie, hora, fecha y usuario.

Material necesario para la documentación:

- a) Manuales / Instrucciones de manejo
- b) *SOPs propios de la empresa* (procedimientos de trabajo estándar), p. ej., SOP de calibración, SOP de mantenimiento / limpieza, etc.

4.6. Inspección de equipos de ensayo en el caso de balanzas electrónicas

La comprobación de la balanza puede hacerse cargando una pesa certificada en la parte del campo de pesada más utilizada, p. ej., 100 g (medición práctica).

Ejemplo de un SOP (procedimiento de ensayo resumido)

1. La pesa de control está a la temperatura ambiente.
2. La balanza está nivelada.
3. La balanza está activada por lo menos 30 minutos antes del control o en el modo «Standby».
4. Limpiar platillo y comprobar que se mueve libremente (sin carga debajo del platillo).
5. Ajustar la balanza (si hay pesas de ajuste internas, en otro caso pasar al punto 6).
6. Poner a cero.
7. Colocar la pesa de control en el centro del platillo, comprobar el valor del indicador.
8. Si se sobrepasa un valor límite, repetir la operación. Si se vuelve a sobrepasar, desactivar la balanza, separarla de la red, marcarla como bloqueada y solicitar servicio técnico.
9. Impresión de los trabajos realizados: Nombre, fecha, hora, modelo y número de serie de la balanza, firma.

4.7. Inspección de equipos de ensayo en el caso de tituladores

Para obtener resultados exactos con un titulador, es necesario calibrar las buretas, los accionadores de bureta y las entradas de sensor con ayuda de equipos de ensayo certificados. El estado del aparato necesita referirse a patrones nacionales e internacionales.

Ensayo de las entradas de sensor.

En este ensayo se comprueba si la transmisión de señales y las impedancias de las entradas de sensor corresponden a los valores teóricos dentro de los límites de error especificados. Para la calibración se utilizan resistencias y un voltímetro certificados, que facilitan la trazabilidad de la medición hasta el patrón de voltaje internacional.

Ensayo del accionador de bureta.

En este ensayo se comprueba si el recorrido del émbolo corresponde al valor teórico dentro de los límites de error especificados. Para la calibración se utiliza un micrómetro certificado que facilita la trazabilidad de la medición hasta el patrón internacional de longitudes.

Ensayo del volumen de bureta

En este ensayo se comprueba si el volumen dispensado por la bureta corresponde al valor teórico dentro de los límites de error especificados. Se dosifica y se pesa el 30%, 50% y 100% de su volumen nominal. La masa se compara con la dosificada por una bureta de referencia certificada del mismo volumen nominal bajo las mismas condiciones; esto permite la trazabilidad de la medición hasta el patrón internacional de masa.

El procedimiento se basa en la norma DIN 12650, que admite un límite de error de 0,3% del volumen nominal de una bureta.

4.8. Documentación en el historial

Como base de documentación de los pasos necesarios (instalación, cuidado, mantenimiento, calibración, etc.), el llevar un historial puede resultar muy útil. El historial se asigna a un instrumento de medida y lo acompaña durante toda su vida. Todos los trabajos realizados se anotan en los correspondientes formularios del historial, con lo que la «vida» del aparato se vuelve transparente y está disponible en todo momento.





5. Trazabilidad

Para llevar a cabo los ensayos metroológicos se precisan patrones certificados. La certificación corre a cargo generalmente de un laboratorio acreditado, cuya competencia se limita a las distintas actividades acreditadas. Con la *acreditación*, el laboratorio demuestra que posee competencia para confeccionar o calibrar equipos de ensayo especiales con la exactitud adecuada. La exactitud y los valores límite del proceso de calibración han de registrarse mediante un certificado. Los patrones necesitan ser recertificados después de ciertos intervalos de uso.

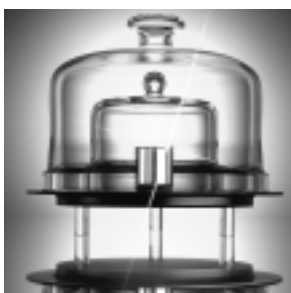
Es preciso tener la seguridad de que los patrones de ensayo de laboratorio acreditados diferentes coincidan entre sí y de que cada valor registrado corresponda también al valor verdadero. Trazabilidad quiere decir referir la magnitud medida del patrón a una magnitud básica física de validez general.

Magnitudes físicas básicas

Magnitud básica	Unidad	Símbolo	Definición
Longitud	Metro	m	Distancia que la luz recorre en el vacío durante un periodo de $1/299792458$ segundos, determinación práctica mediante láser estabilizado con yodo.
Masa	Kilo-gramo	kg	No es una constante natural, las pesas se calibran con referencia al prototipo de kilogramo internacional (kilogramo patrón).
Tiempo	Segundo	s	1 segundo equivale a 9.192.631.770 veces la transición vibracional de un átomo de cesio 133 en el estado fundamental.
Intensidad de corriente eléctrica	Amperio	A	La intensidad de una corriente eléctrica que, al pasar entre dos electrodos paralelos a la distancia de 1 m en el vacío, induce una fuerza de 2×10^{-7} newton.
Temperatura	Kelvin	K	El punto triple del agua es igual a 273.16K.
Cantidad de sustancia	Mol	mol	Cantidad de sustancia con igual número de partículas que 12 g del nucleido de carbono ^{12}C .
Intensidad de luz	Candela	cd	Intensidad de luz de una fuente de radiación monocromática de la frecuencia 540×10^{12} Hz multiplicada por $1/683$ vatios/estereorradián (constante de normalización).

La certificación implica una comparación de patrón de ensayo y magnitud básica trazable. La desviación de medida y las tolerancias se registran en un certificado de calibración. Si la trazabilidad de un patrón de ensayo está garantizada, se puede utilizar para ajustar o calibrar un instrumento de medida. En consecuencia, la exactitud y reproducibilidad de los resultados medidos son comparables, ya que el rendimiento de instrumentos diferentes se puede referir a la misma magnitud básica.

5.1. Trazabilidad de la masa



La masa es una excepción, pues es la única magnitud básica que hasta ahora no se ha podido referir a una constante natural. Además el peso-fuerza producido al pesar una masa depende del emplazamiento de la balanza, disminuyendo a medida que aumenta su distancia al centro de la tierra. En las balanzas sensibles este efecto se hace notar ya en pisos diferentes del mismo edificio.

De estos hechos cabe deducir dos requisitos para la determinación exacta de la masa:

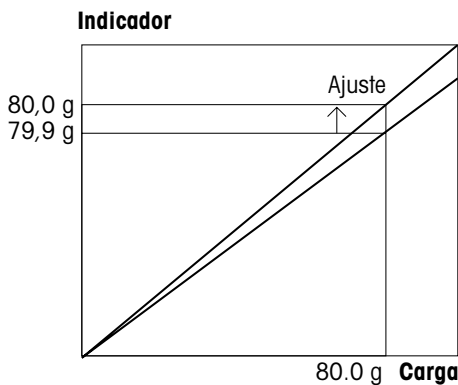
- Ajuste de la balanza en el lugar de instalación, compensación entre masa cargada y valor de peso mostrado.

- La pesa utilizada para el ajuste ha de poder referirse mediante pesadas comparativas al prototipo internacional del kilogramo (se comprueba con la certificación de la pesa). Los valores calculados se documentan en un certificado de calibración.

Ajuste de la balanza en el lugar de instalación

Una balanza determina la fuerza ejercida por la aceleración terrestre sobre un peso cargado. En la fabricación de una balanza se calcula la relación entre fuerza generada y masa cargada.

Ajuste de la sensibilidad



Ejemplo:

- Sobre el platillo hay una masa de 80,0 g, y el indicador señala 79,9 g.
- Una vez ajustada la sensibilidad el indicador señala 80,0 g.
- Contrariamente al ajuste, la calibración determina sólo la diferencia entre ambos valores. Cada valor mostrado necesita corrección por el factor de calibración calculado.

Ajuste: 80,0 g = 80,0 g
 Calibración: 79,9 g x factor = 80,0 g
 El factor de calibración es 1,0013

Pesas de control

La trazabilidad de pesas certificadas se garantiza haciendo una serie de pesadas comparativas. Cada país dispone de un patrón de peso propio que se calibra por pesada comparativa con el kilogramo patrón a unos intervalos de tiempo dados. Los patrones nacionales sirven a su vez como patrón para obtener otras clases de exactitud de pesas. Estas clases de exactitud se diferencian por el número de pesadas comparativas a partir del kilogramo patrón, ya que con cada pesada adicional se añade cierto error.

Las pesas utilizadas para ajustar o comprobar balanzas han de referirse (trazabilidad) a patrones nacionales o internacionales (patrones de masa). Ello se especifica en un certificado de calibración oficial de un laboratorio de calibración acreditado, donde se indican valor nominal e incertidumbre de medida.

Mediante la confirmación de la clase de pesa según OIML (Organisation internationale de Métrologie Légale) R111 se garantiza también la observancia de los límites de error de acuerdo con la clasificación de pesas y que la calidad material y superficial responde a la definición internacional.

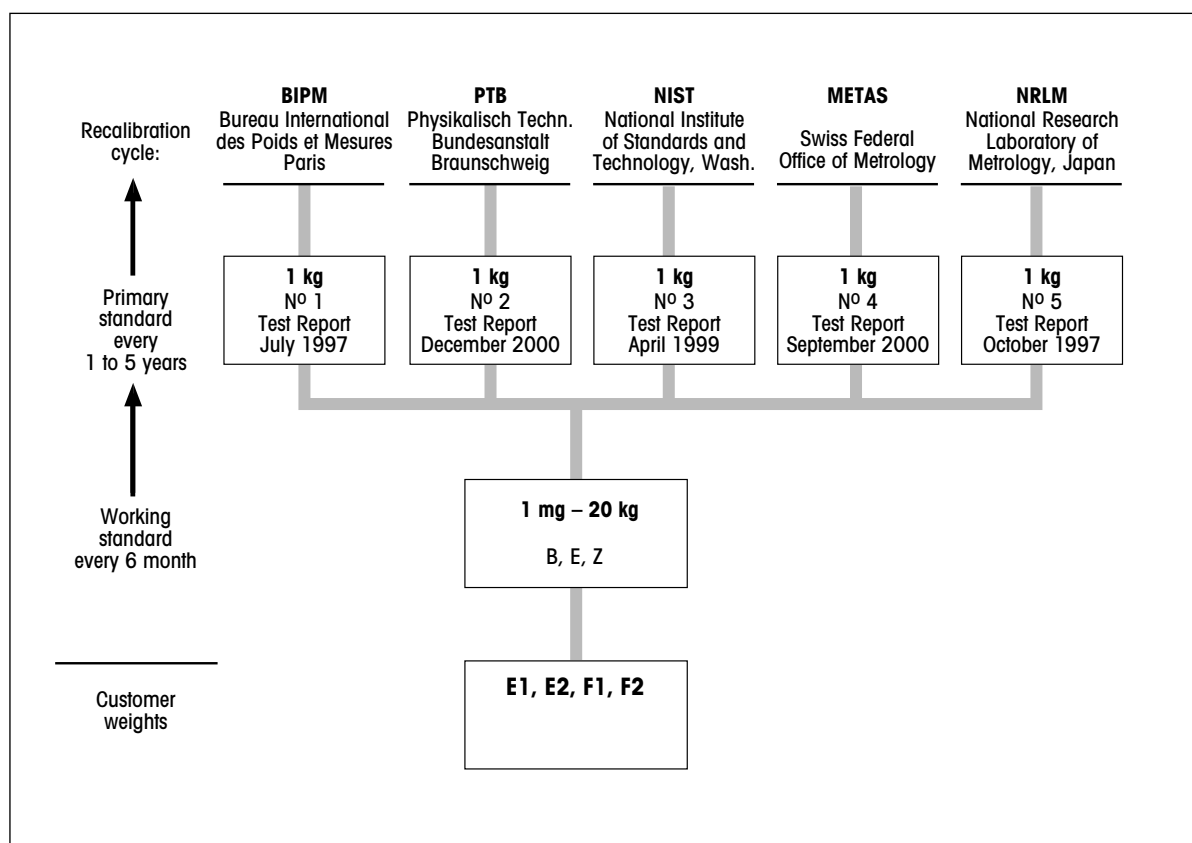
En la elección de las pesas de calibración y de ensayo ha dado buen resultado el procedimiento esquematizado a continuación:

Clase de exactitud de las pesas recomendada

Resolución de la balanza	Clase según OIML R111
hasta 6.000 d aprox.	M1
hasta 30.000 d aprox.	F2
hasta 100.000 d aprox.	F1
por encima de 100.000 d aprox.	E2

(Resolución = capacidad máxima/precisión de indicación)

Diagrama de trazabilidad de las pesas METTLER TOLEDO



5.2. Trazabilidad en el caso de tituladores

Para llevar a cabo el ensayo metrológico de un titulador se utilizan equipos de ensayo certificados (patrones de ensayo): Resistencias, micrómetros, voltímetros, buretas de referencia y una balanza analítica con una precisión de indicación 0,1 mg. El recorrido del accionador de bureta, el volumen dosificado real y las señales electrónicas medidas pueden referirse a las unidades internacionales kilogramo, metro y voltio.

Ejemplo: El peso del volumen dosificado se determina gravimétricamente tomando por base de un líquido de referencia de densidad conocida.

6. Glosario

Acreditación: A través de un centro autorizado se demuestra la competencia de un centro o persona para llevar a cabo una tarea determinada.

Precisión de indicación: Mínima diferencia entre dos valores indicados.

Resolución: Número de medidas individuales dentro del intervalo o campo de medida. Intervalo de medida dividido por precisión de indicación.

Deriva: Variación lenta de una característica metrológica de un aparato medidor.

Verificación: La verificación de un aparato medidor comprende las pruebas y comprobaciones a realizar de acuerdo con las normas metrológicas (p. ej., leyes y disposiciones de verificación). Observación: La palabra «verificación» ha de aplicarse sólo en este sentido y no, como frecuentemente se hace, en el sentido de calibración o ajuste.

Sensibilidad: Variación de la magnitud de salida dividida por la correspondiente magnitud de entrada de un aparato medidor.

Exactitud: Capacidad de un aparato medidor para proporcionar valores de la magnitud de partida próximos al valor verdadero (magnitud cuantitativa, v. Precisión)

Valor límite de una desviación de medida (tolerancia de medida): Valores extremos permitidos para una desviación de medida mediante especificaciones, normas, etc. La cuantía del valor límite es el límite de error. El exceso sobre el valor límite es el error de medida.

Ajuste: Proceso que lleva a un aparato medidor a un buen estado operativo. Determinación de la diferencia entre valor técnico y real, seguida por ajuste del instrumento con reducción al mínimo de la desviación de medida. Un ajuste se puede efectuar automática, semiautomática o manualmente

Calibración (v. Ensayo y Ajuste): Determinación de la diferencia entre el valor mostrado y el correcto. La desviación se expresa mediante un factor de calibración. Con este factor hay que corregir cualquier resultado de medida calculado.

Linealidad: Relación constante entre magnitud de salida y de entrada (magnitud medida) a lo largo de todo el intervalo de medida de un aparato.

Desviación de medida: Resultado de medición menos el valor verdadero de la magnitud (de un aparato medidor).

Desviación de medida (relativa): Resultado de medida dividido por el valor verdadero de la magnitud medida.

Estabilidad de medida: Capacidad de un aparato para mantener sus características metrológicas invariables con el tiempo.

Resultado de medida: Valor asignado a una magnitud, obtenido a través de una medición. Resultado de medida corregido: Cuando se corrige la desviación sistemática.

Incertidumbre de medida: Parámetro asignado al resultado que caracteriza la dispersión de los valores medidos. La incertidumbre de medida está formada por componentes de error aleatorios y sistemáticos.

– Desviación de medida aleatoria: originada por el límite de rendimiento del instrumento medidor, la incertidumbre de medida puede expresarse, p. ej., como múltiplo de la desviación típica.

– Desviación de medida sistemática: Por lo general no es una distribución normal. Se obtiene a partir de la desviación de medida menos la desviación de medida aleatoria.

Patrón: Medida materializada, aparato medidor, material de referencia o sistema de medida destinado a definir, realizar, conservar o reproducir uno o varios valores de una magnitud para que sirva de referencia.

OECD: Organización para la cooperación económica.

Farmacopea: catálogo de los medicamentos oficiales con normas sobre su preparación, naturaleza, análisis, aplicación, etc.

Precisión: ***Precisión repetitiva:*** Grado de aproximación mutua entre resultados de mediciones consecutivas de la misma magnitud, realizadas bajo las mismas condiciones de medida (v. Repetibilidad).

Precisión comparativa. Grado de coincidencia entre el resultado medido y un valor verdadero. (v. Exactitud)

Precisión comparativa ampliada. Grado de coincidencia entre resultados medidos de la misma magnitud, obtenidos bajo condiciones de medida modificadas (v. reproducibilidad).

Ensayo: Acción de determinar (medir, analizar) una característica y compararla con exigencias establecidas. Comprobar si se consigue la conformidad para la característica.

Inspección de equipos de ensayo: Revisión periódica de un medio de medida para comprobar si el rendimiento satisface las exigencias definidas.

Desviación típica: Medida de la repetibilidad de una distribución normal (curva de campana de Gauss) al realizar repetidas veces una medición.

Para una distribución normal (sin influencia sistemática sobre la magnitud del error) se tiene:

$$sd = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

\bar{n} = número de resultados individuales x_i

\bar{x} = media aritmética de los resultados individuales x_i

Reproducibilidad (Precisión comparativa ampliada): Grado de aproximación mutua entre resultados medidos de la misma magnitud, obtenidos bajo condiciones de medida modificadas.

La determinación válida de la precisión comparativa ampliada requiere la indicación de las condiciones modificadas.

Las condiciones modificadas pueden comprender:

- Principio o método de medida
- Observador
- Aparato medidor
- Patrón de referencia
- Lugar
- Condiciones del usuario
- Hora

Si se aplica el mismo principio o método de medida, ya no se habla de «precisión comparativa ampliada», sino sólo de precisión comparativa.

Material de referencia: Material o sustancia de homogeneidad suficiente, cuyos valores característicos están determinados con tanta exactitud, que pueden utilizarse para calibrar aparatos medidores, evaluar procedimientos o asignar características físicas.

Exactitud: Coincidencia de un resultado calculado con el valor real. Se asegura, p. ej., mediante el ajuste de una balanza.

Trazabilidad: Calidad de un patrón, o de un resultado de medida, de poder referirlo a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones, a patrones adecuados de validez nacional o internacional, estando determinadas todas las incertidumbres.

Procedimiento de trabajo estándar (SOP: «Standard Operating Procedure»): Instrucciones de trabajo definidas para una operación cuyo desarrollo está claramente documentado. Las instrucciones han de seguirse con el máximo rigor a fin de garantizar una comparabilidad de los resultados.

Repetibilidad (precisión repetitiva): Diferencia entre dos resultados independientes medidos bajo condiciones equi-

- el mismo procedimiento analítico
- el mismo observador
- objetos idénticos (la misma muestra, el mismo material)
- en intervalos de tiempo cortos
- el mismo aparato medidor
- el mismo lugar

Validación: Se puede cumplir la exigencia de un uso concreto especial. Se documenta con un registro y un justificante apropiado.

Verificación: Se satisface una exigencia concreta. Se documenta con un registro y un justificante apropiado.

Certificación: a) Procedimiento mediante el cual un centro imparcial confirma que un producto, procedimiento o prestación de servicio reúne los requisitos prescritos.
b) Conjunto de todas las calibraciones de un instrumento.

7. Bibliografía de ampliación

Biografía

Vocabulario internacional de términos básicos y generales de metrología

BIMP, IEC IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML

Edita: Centro Español de Metrología (1994).

UNE EN 45501 Aspectos metrológicos de los instrumentos de pesar de funcionamiento no automático.

UNE EN 30012-1 (ISO 10012-1: 1992) Requisitos de aseguramiento de la calidad de los equipos de medida. Parte 1: Sistema de confirmación metrológica de los equipos de medida.

Real Decreto 2200/1995, de 28 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de la infraestructura de la calidad y la seguridad industrial (BOE 06.feb.96).

Real Decreto 822-1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos (BOE 29.may.93).

Real Decreto 2043-1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio (BOE 24.nov.94).

Orden de 22 de diciembre de 1994 por la que se regula el control metrológico CEE de los instrumentos de pesaje de funcionamiento no automático (BOE 03.ene.95; corrección de erratas BOE 06.feb.95).

Alemán, publicación: METTLER TOLEDO

«Buena práctica del Laboratorio» en el laboratorio de análisis volumétrico, folleto nº 14

Manual para el control de resultados, validación de métodos y certificación de aparatos, folleto nº 15

Validación de métodos volumétricos, un manual para usuarios de tituladores METTLER TOLEDO, folleto nº 16

Historial de análisis volumétrico

Historial de pesada

Historial de análisis térmico

Selección de balanzas: «Balanzas en la Gestión de Calidad», nuevo folleto de calidad, balanzas

Diccionario de términos de pesada: «Guía práctica de los términos técnicos de pesada»

Libro AT: La nueva balanza analítica AT de METTLER TOLEDO

Principios de la determinación de masas

Recomendaciones sobre mesa de pesada: Consejos para el montaje de mesas de laboratorio para pesar estables con placas de piedra artificial

El ABC de la pesada: El trabajo correcto con balanzas electrónicas analíticas, semimicro y micro

Manual SQC: para la práctica del control de calidad de instalaciones de llenado con la legislación de diferentes países

Folleto Ex: Iniciación a la protección contra explosiones en la República Federal Alemana

Ensayos escolares: Experimentar en vivo y aprender fácilmente las leyes naturales.

Ley de verificación y balanzas – un manual

Alemán, autores: diversos

Manual «GLP» para prácticos: Christ, G.A., Harston, S.J., y Hembek, H.W., GIT Verlag GmbH, Darmstadt, 1992

Masa, valor de peso, fuerza, peso-fuerza, peso, carga, conceptos

Conceptos básicos de la metrología

Conceptos en la fabricación de balanzas

Aspectos metrológicos de las balanzas no automáticas

Manual práctico de gestión de calidad – alimentos, productos cosméticos, química

Método estadísticos de la garantía de calidad

Ley para la protección contra sustancias peligrosas: (Ley de productos químicos – ChemG) del 16 de setiembre 1980 en la edición del 14 de marzo 1990, § 19 y apéndice 1 a § 19a Abs. «Principios de la Buenas Prácticas de Laboratorio (CLP)»

DAB 10, Farmacopea Alemana: 10ª edición 1991, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Alemania, Capítulo V.6.20.4

DIN ISO 10012: Exigencia a la garantía de calidad para medios de medida Incertidumbre de medida y capacidad, calidad y fiabilidad 41:

M. Hernla, 1156–62 (1996)

Inglés, autores: diversos

The OECD Principles of Good Laboratory Practice: OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, Number 1, Paris 1992

Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products:

EC III/2244/87-EN, 1989

USP XXIII, The United States Pharmacopeia: 23. edition, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, 1995, pp. 1768–1779

European Pharmacopoeia: 2. edition, Maisonneuve S.A., 57-Sainte-Ruffine, France 1980, Chapter V.6.20.4 (1987)

ISO/DIS 10012-1, Quality assurance requirements for measuring equipment:

Part 1, Management of measuring equipment, Draft Version 1990

Variables affecting precision and accuracy in high performance liquid

chromatography: Bakalyar, S.R., and Henry, R.A., J. of Chromatography 126, 327-345, 1976

Automation and Valication of HPLC-Systems: Erni, F., Steuer, W., and Bosshardt, H., Chromatographia 24, 201-207, 1987

Requirements and Tests for HPLC Apparatus and Methods in Pharmaceutical Quality Control: Maldener, G., Chromatographia 28, 85-88, 1989

How to Set Realistic System Suitability Criteria:

Wiggins, D.E., LC-GC INT. 2, 44-50, 1989

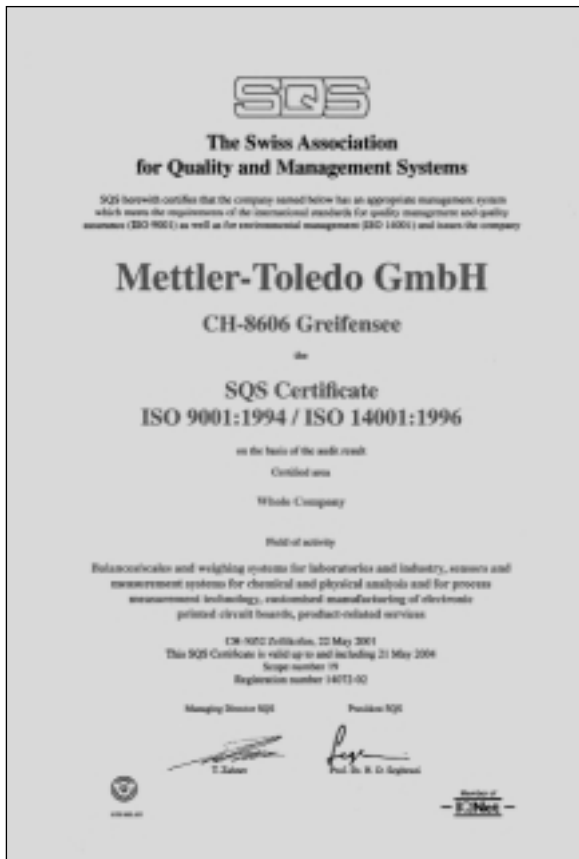
Reproducibility Problems in Gradient Elution caused by Differing Equipment:

Snyder, L.R., and Dolan, J.W., LC-GC INTL. 3, 28-39, 1990

Liquid reference materials for ultraviolet and visible spectrophotometry:

Watson, C., Spectroscopy Europe 7 (3) 27-31, 1995

8. Certificados



Mettler-Toledo GmbH,
Laboratory & Weighing Technologies,
CH-8606 Greifensee, Switzerland
Phone +41-1-944 22 11, Fax +41-1-944 30 60
Internet: <http://www.mt.com>

AT Mettler-Toledo GmbH., A-1100 Wien
Tel. (01) 604 19 80, Fax (01) 604 28 80

AU Mettler-Toledo Ltd., Port Melbourne, Victoria 3207
Tel. (03) 9644 57 00, Fax (03) 9645 39 35

BE N.V. Mettler-Toledo s.a., B-1932 Zaventem
Tel. (02) 334 02 11, Fax (02) 334 03 34

BR Mettler-Toledo Ltda., 06455-000 Barueri/São Paulo
Tel. (11) 7295 1692, Fax (11) 421 3459

CA Mettler-Toledo Inc., Ontario, Canada
Tel (800) 638-8537 Fax (905) 681-8036

CH Mettler-Toledo (Schweiz) AG, CH-8606 Greifensee
Tel. (01) 944 45 45, Fax (01) 944 45 10

CN Mettler-Toledo (Shanghai) Ltd., Shanghai 200233
Tel. (21) 6485 04 35, Fax (21) 6485 33 51

CZ Mettler-Toledo, spol. s.r.o., CZ-12000 Praha 2
Tel. (02) 25 49 62, Fax (02) 242 475 83

DE Mettler-Toledo GmbH, D-35353 Giessen
Tel. (0641) 50 70, Fax (0641) 507 128

DK Mettler-Toledo A/S, DK-2600 Glostrup
Tel. (43) 270 800, Fax (43) 270 828

ES Mettler-Toledo S.A.E., E-08908 Barcelona
Tel. (93) 223 76 00, Fax (93) 223 76 01

FR Mettler-Toledo s.a., F-78222 Viroflay
Tel. (01) 309 717 17, Fax (01) 309 716 16

HK Mettler-Toledo (HK) Ltd., Kowloon
Tel. (02) 744 12 21, Fax (02) 744 68 78

HR Mettler-Toledo, d.o.o., HR-10000 Zagreb
Tel. (01) 230 41 47, Fax (01) 41 233 63 17

HU Mettler-Toledo, KFT, H-1173 Budapest
Tel. (01) 288 40 40, Fax (01) 288 40 50

IN Mettler-Toledo India Pvt Ltd, Mumbai 400 072
Tel. (22) 857 08 08, Fax (22) 857 50 71

IT Mettler-Toledo S.p.A., I-20026 Novate Milanese
Tel. (02) 333 321, Fax (02) 356 29 73

JP Mettler-Toledo K.K., Tokyo 143
Tel. (3) 5762 0606, Fax (3) 5762 0756

KR Mettler-Toledo (Korea) Ltd., Seoul 137-130
Tel. 82-2-3498-3500, Fax 82-2-3498-3555

KZ Mettler-Toledo CA, 480009 Almaty
Tel. (07) 3272 980 834, Fax (07) 3272 980 835

MY Mettler-Toledo (M) Sdn. Bhd., 40150 Selangor
Tel. (603) 784 55 773, Fax (603) 784 58 773

MY Mettler-Toledo (S.E.A.), 40150 Selangor
Tel. (603) 7845 5773, Fax (603) 7845 8773

MX Mettler-Toledo S.A. de C.V., México C.P. 06430
Tel. (05) 547 57 00, Fax (05) 541 65 13

NL Mettler-Toledo B.V., NL-4004 JK Tiel
Tel. (0344) 638 363, Fax (0344) 638 390

PL Mettler-Toledo, Sp. z o.o., PL-02-929 Warszawa
Tel. (22) 651 92 32 Fax (22) 651 71 72

RU Mettler-Toledo C.I.S. AG, 10 1000 Moskau
Tel. (95) 921 92 11, Fax (95) 921 63 53

SE Mettler-Toledo AB, S-12008 Stockholm
Tel. (08) 702 50 00, Fax (08) 642 45 62

SG Mettler-Toledo (S) Pte. Ltd., Singapore 139959
Tel. 65-6890 0011, Fax 65-6890 0012

SK Mettler-Toledo, SK-82104 Bratislava
Tel. (02) 434 27 496, Fax (02) 433 37 190

SI Mettler-Toledo, d.o.o., SI-1236 Trzin
Tel. (01) 562 1801, Fax (01) 562 1789

TH Mettler-Toledo (Thailand) Ltd., Bangkok 10310
Tel. 66-2-723 0300, Fax 66-2-719 6479

TW Mettler-Toledo Pac Rim AG, Taipei
Tel. (2) 2579 59 55, Fax (2) 2579 59 77

UK Mettler-Toledo Ltd., Leicester, LE4 1AW
Tel. (0116) 235 70 70, Fax (0116) 236 63 99

US Mettler-Toledo, Inc., Columbus, OH 43240
Tel. (614) 438 4511, Fax (614) 438 4900

For all other countries:

Mettler-Toledo GmbH
PO Box VI-400, CH-8606 Greifensee
Tel. +41-1-944 22 11, Fax +41-1-944 31 70

Reservadas las modificaciones técnicas
© 02/2003 Mettler-Toledo GmbH
Impreso en Suiza 11795151
MCG MarCom Greifensee



Por nuestro medio ambiente.
Este prospecto está impreso en papel no
contaminante fabricado sin cloro.