



## Sistema de Gestión de la calidad.Aplicación III JORNADA SAMLA

25 de Octubre 2013

Lic. Marta G. Mazza

Av. Vélez Sarsfield 563 - (1281)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Argentina

Tel.: 4301-7426  
cnccb@anlis.gov.ar  
www.anlis.gov.ar

## BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO Y NUEVOS CONCEPTOS

En un principio los laboratorios decían  
“Yo aplico Buenas prácticas de laboratorio”

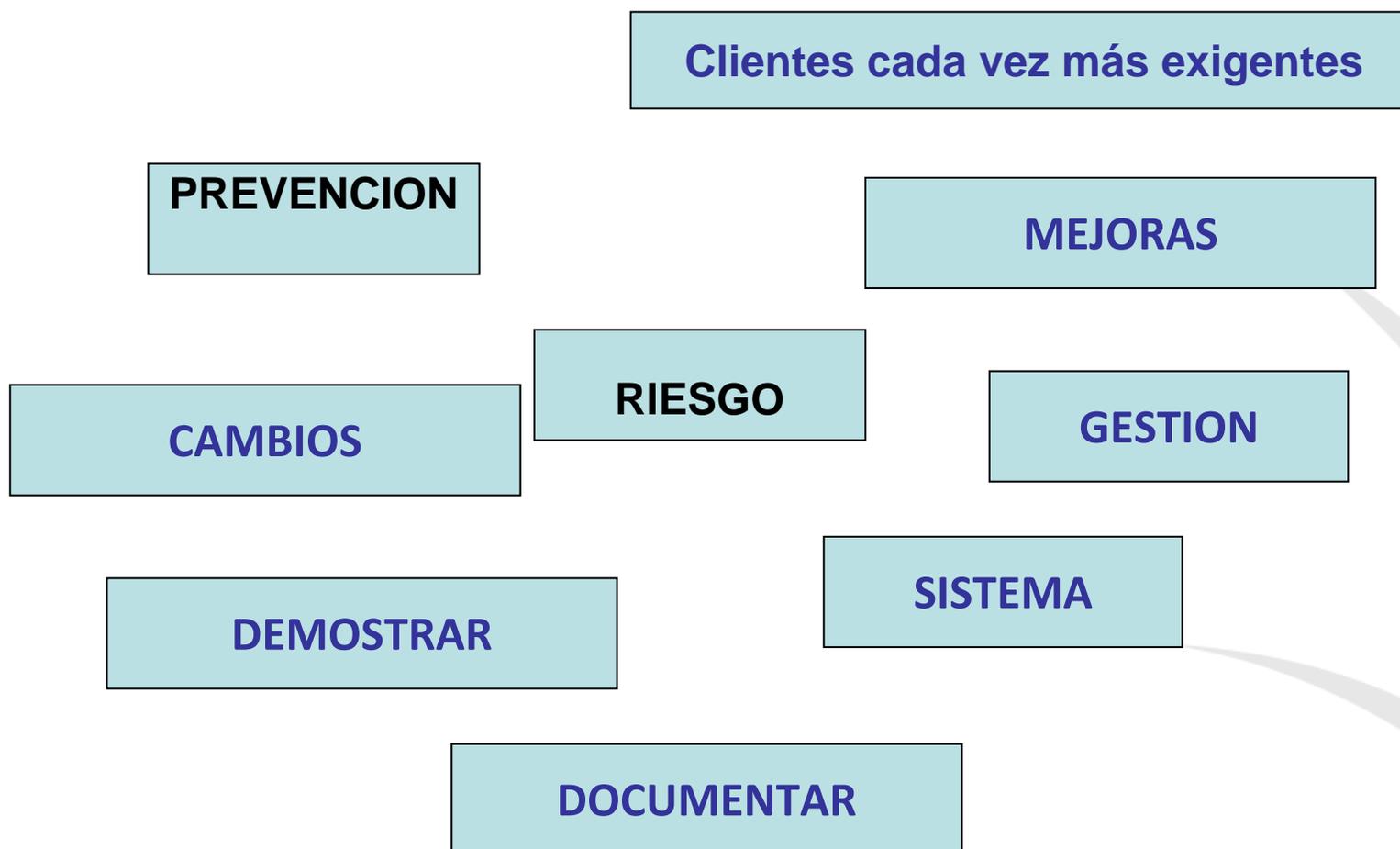
“La calidad de mis resultados está asegurada”

ALTA	<b>EFICIENCIA</b>	<b>MUY EFICIENTE POCO EFICAZ</b> Administra bien los recursos, pero no llega a los objetivos	<b>MUY EFICIENTE MUY EFICAZ</b> Llega a los objetivos y administra bien los recursos
BAJA		<b>POCO EFICIENTE POCO EFICAZ</b> No llega a los objetivos ni administra bien los recursos	<b>POCO EFICIENTE MUY EFICAZ</b> Llega a los objetivos sin medir los recursos para alcanzarlos
		<b>EFICACIA</b>	
		BAJA	ALTA



## NUEVOS CONCEPTOS

---



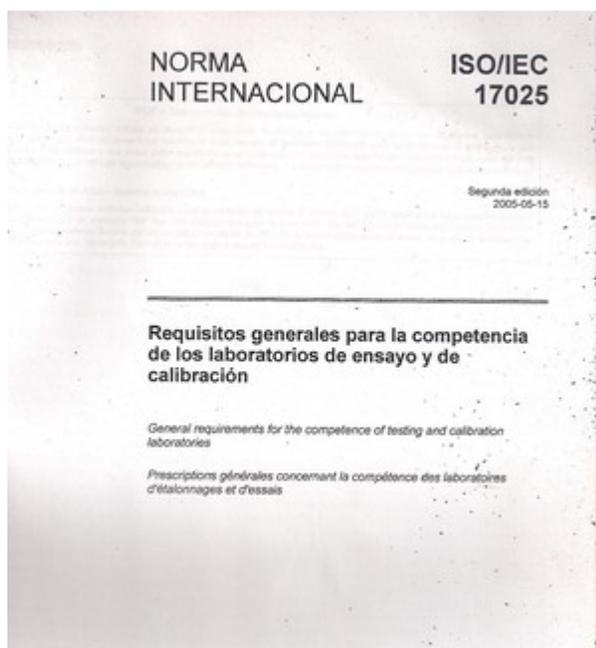
## NUEVOS CONCEPTOS

---



## NORMAS DE APLICACIÓN

---



**REQUISITOS DE  
GESTION**

**REQUISITOS  
TECNICOS**

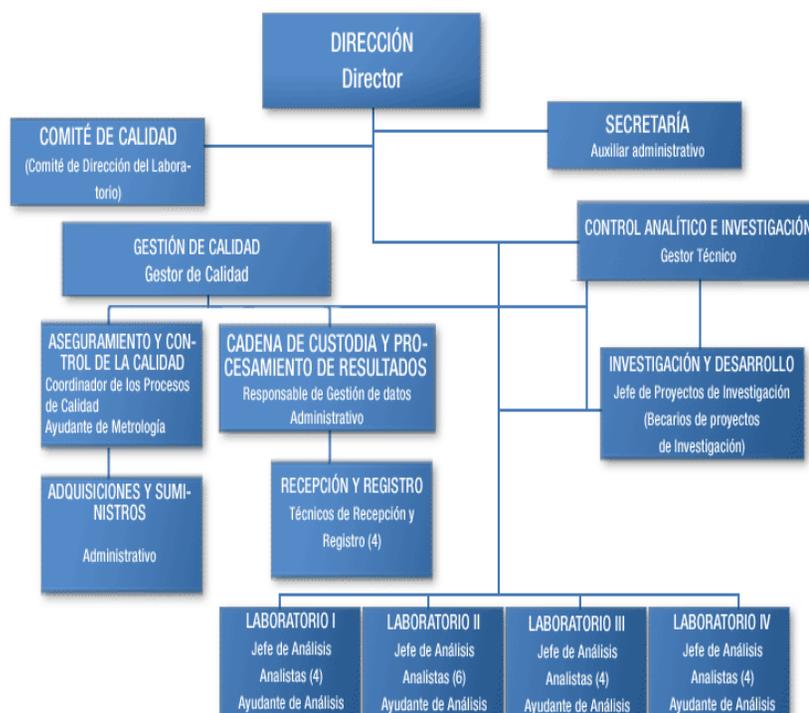
Todos los laboratorios  
Atraviesan todos los procesos



## REQUISITO DE GESTIÓN

**ORGANIZACION**

**ORGANIGRAMA**



## CASO DE APLICACIÓN. IRAM-SAGP y A 295701:2009



## REQUISITO TÉCNICO. PERSONAL



Qué responsabilidades están definidas para cada puesto ?

*Persona autorizada a usar el espectrofotómetro*

*Persona autorizada para emitir el informe*

*Persona que se contacta con los clientes*

## REQUISITO DE GESTIÓN. DOCUMENTOS

### Documentación

**¿Qué es?**

- Serie de p...
- permite
- disminu

**Modo de o...**  
operacion

**Suelen re...**



**REGISTRO**

11.0987 Universidad Complutense Madrid

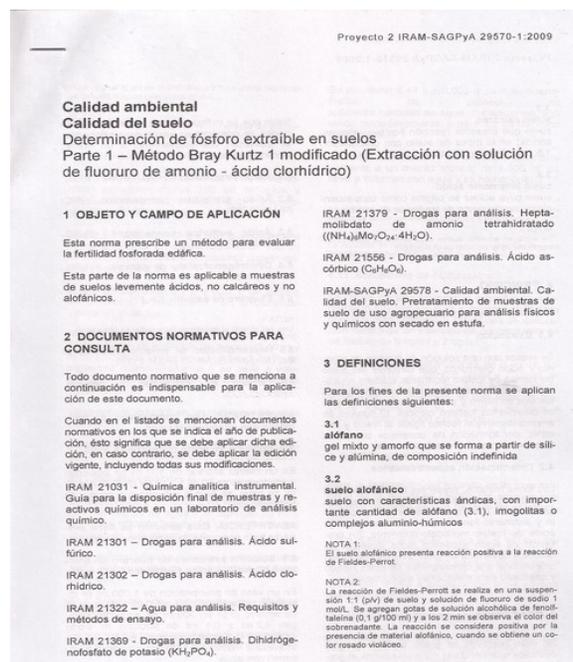


REVISIÓN DE PLANES DE ACCIÓN		
Nº	Descripción	Responsable

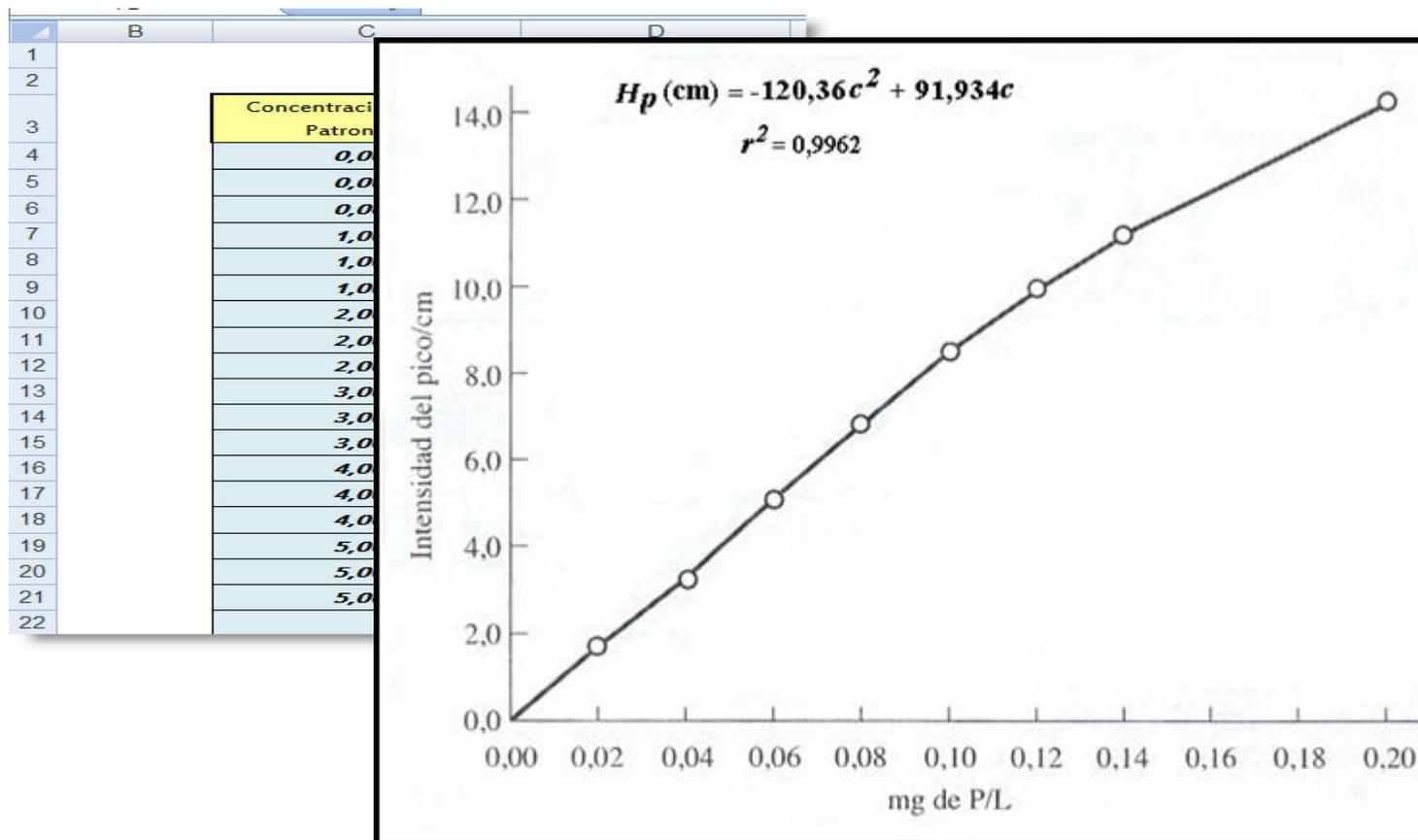
## REQUISITO DE GESTIÓN. DOCUMENTOS



## PROCEDIMIENTO



## REQUISITO DE GESTIÓN.REGISTROS



## REQUISITO TÉCNICO.EQUIPOS.NORMA IRAM-SAGPyA 29570-1:2009

### 6 INSTRUMENTAL

Para la realización del método de la presente parte de la norma se utilizan los equipos y el material de vidrio de uso habitual en el laboratorio.

Todo el material que se utiliza en el ensayo debe estar limpio, seco y libre de fósforo. Se recomienda enjuagar con agua, periódicamente sumergir en una dilución de 1:20 v/v de ácido clorhídrico, volver a enjuagar con agua y luego con agua destilada.

En particular, se utilizan los siguientes:

**6.1 Agitador de vaivén**, regulable a 180 golpes/min, con un recorrido que permita la completa agitación de la muestra.



## REQUISITO TÉCNICO.EQUIPOS.NORMA IRAM-SAGPyA 29570-1:2009

**6.2 Balanza analítica.**

**6.3 Balanza de precisión, con una discrepancia de 0,01 g.**

**6.4 Centrífuga.**



**6.5 Dosificadores de soluciones de incertidumbre conocida.**

**6.6 Espectrómetro que permita medir en longitud de onda de 720 nm o 882 nm.**

**6.7 Medidor de pH.**

**6.8 Papel de filtro cualitativo, libre de fosfato.**

**6.10 Tubos de centrifuga de 50 ml con tapas.**



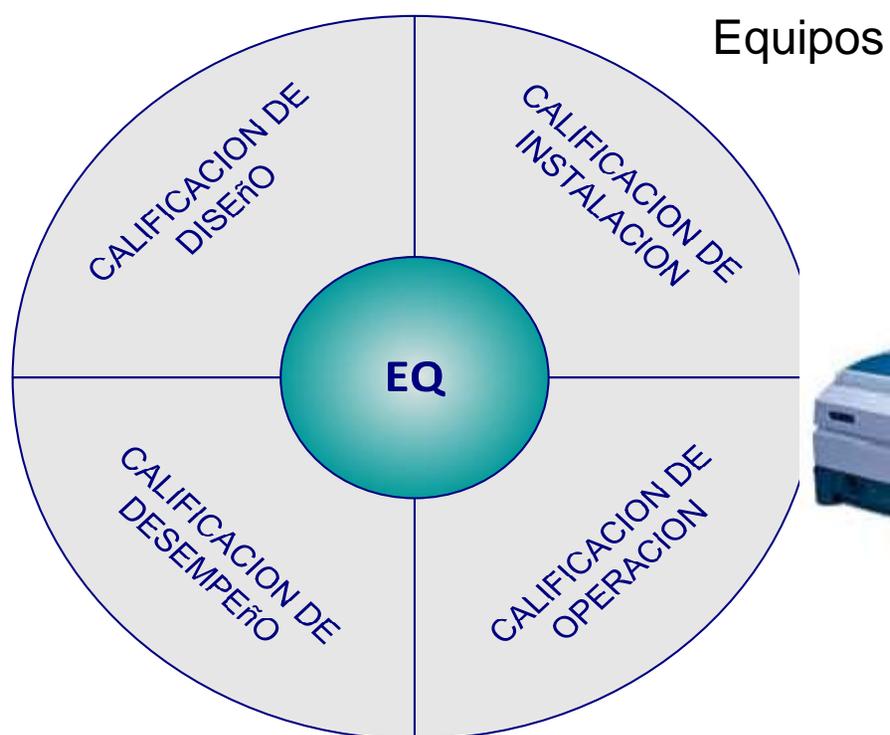
## REQUISITO TÉCNICO.EQUIPOS

**EQUIPOS**

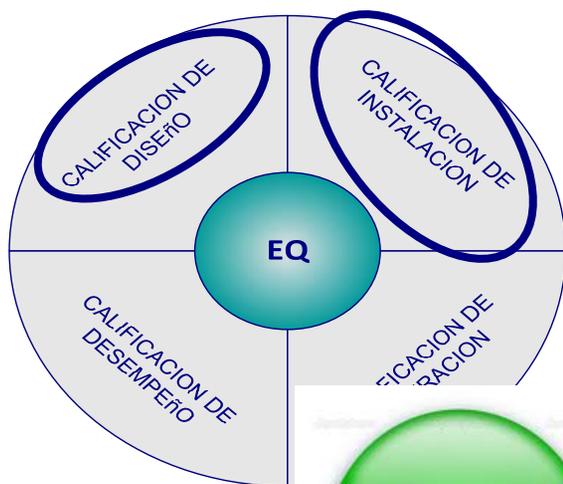


## REQUISITO TÉCNICO.EQUIPOS

---



## REQUISITO TÉCNICO.EQUIPOS



### Instalación

**Especificaciones  
funcionales  
(características)**

**Especificaciones  
operacionales  
(especificaciones)**

**Zona de trabajo:**

**UV - Infrarrojo**

**Visible**

**Portátil**

**Selección automática de longitud  
de onda**

**Test programados y memoria**

**Dimensiones**

**Peso**

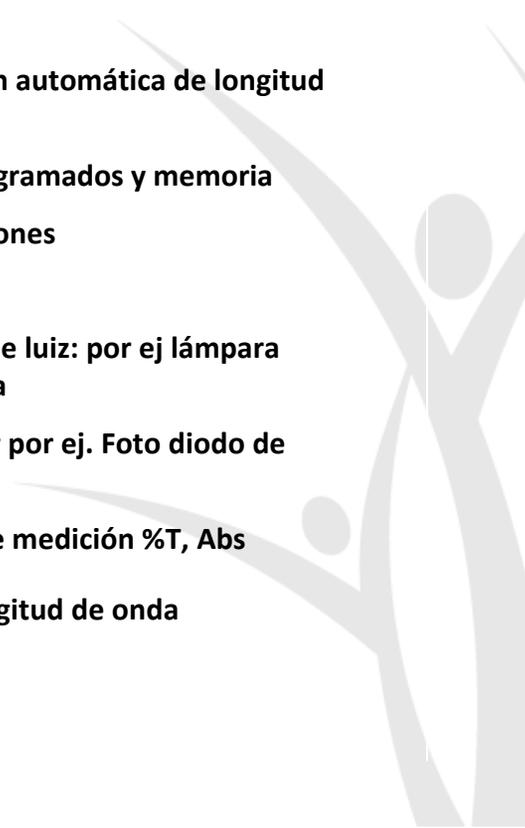
**Fuente de luz: por ej lámpara  
halógena**

**Detector por ej. Foto diodo de  
silicio**

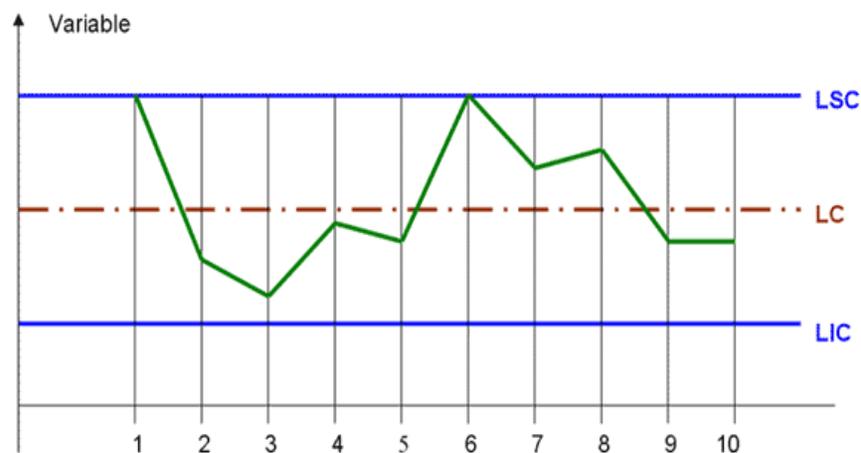
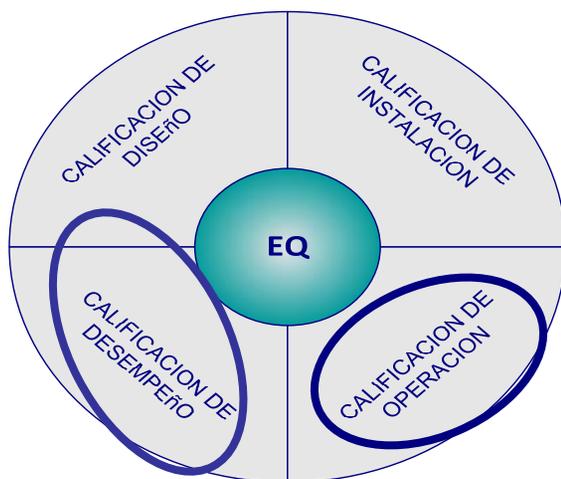
**Modo de medición %T, Abs**

**Qué requisitos deben cumplirse y por lo tanto  
verificarse ?**

**Rango de longitud de onda    Exactitud de longitud de onda**  
**Resolución                      Exactitud fotométrica**



## REQUISITO TÉCNICO.EQUIPOS



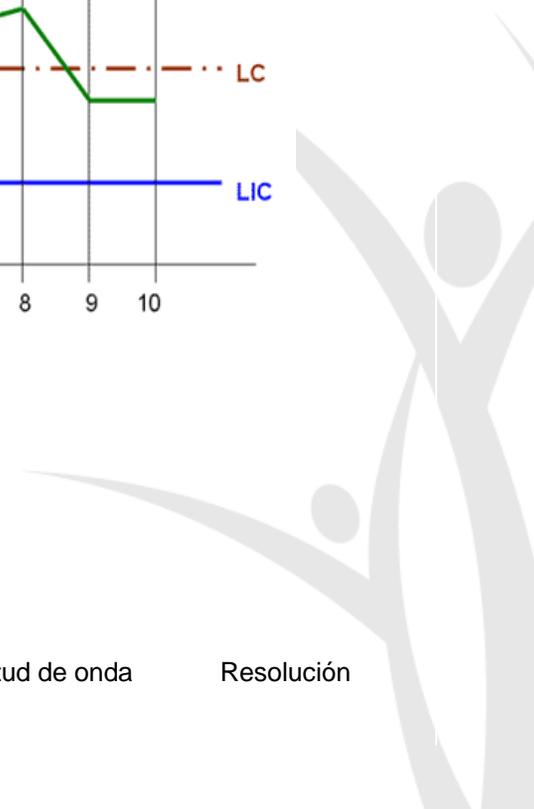
**Funcionamiento inicial**



Rango de longitud de onda  
 Exactitud fotométrica

Exactitud de longitud de onda

Resolución



## REQUISITO DE GESTIÓN. COMPRAS



  
**Certificate of Analysis**

Product Name : Acridine orange, C.I. 48005  
Reference : ADCPR-000-025  
Batch no. : S90-V0594A10  
Manufacturing date : oct-10  
Shelf life : sep-15  
Analyzed on : 22/10/2010

Sr no.	Tests	Specifications	Results
1	Description	Dark brown colored powder	Dark brown colored powder
2	Dye content (80%)	50%	60.1%
3	Absorption max. (in 50% ethanol)	491-495nm	493nm
4	Absorptivity min. (1% 1cm, 1 max. 50%ethanol)	About 1345	1360
5	Abs. rate (A) max. 10nm/A 1 max. 10nm)	1.35-1.55	1.36
6	Zinc (Zn)	Passes test	Passes test
7	Loss on drying at 110°C	<5%	3.8%
8	Suitability for microscopy	Passes test	Passes test

## Compras Especificaciones

Salvo que se indique de otra manera, las soluciones se preparan en vasos de precipitación, se trasvasan cuantitativamente a un matraz aforado y se llevan a volumen.

5.1 Ácido l-ascórbico,  $C_6H_8O_6$  (IRAM 21556).

5.2 Ácido clorhídrico concentrado,  $HCl$  (IRAM 21302).

5.3 Ácido sulfúrico concentrado,  $H_2SO_4$  (IRAM 21301).

5.4 Dihidrógenofosfato de potasio,  $KH_2PO_4$  (IRAM 21369).

y adecuado para mediciones espectrométricas.

### 5 REACTIVOS

Se usan reactivos de grado analítico y agua destilada o desionizada correspondiente al grado 3 según la IRAM 21322, ambos libres de fosfatos.

## REQUISITO TÉCNICO.CONDICIONES AMBIENTALES

CONDICIONES  
AMBIENTALES



## REQUISITO TÉCNICO.MÉTODOS

---

**METODOS**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO

---

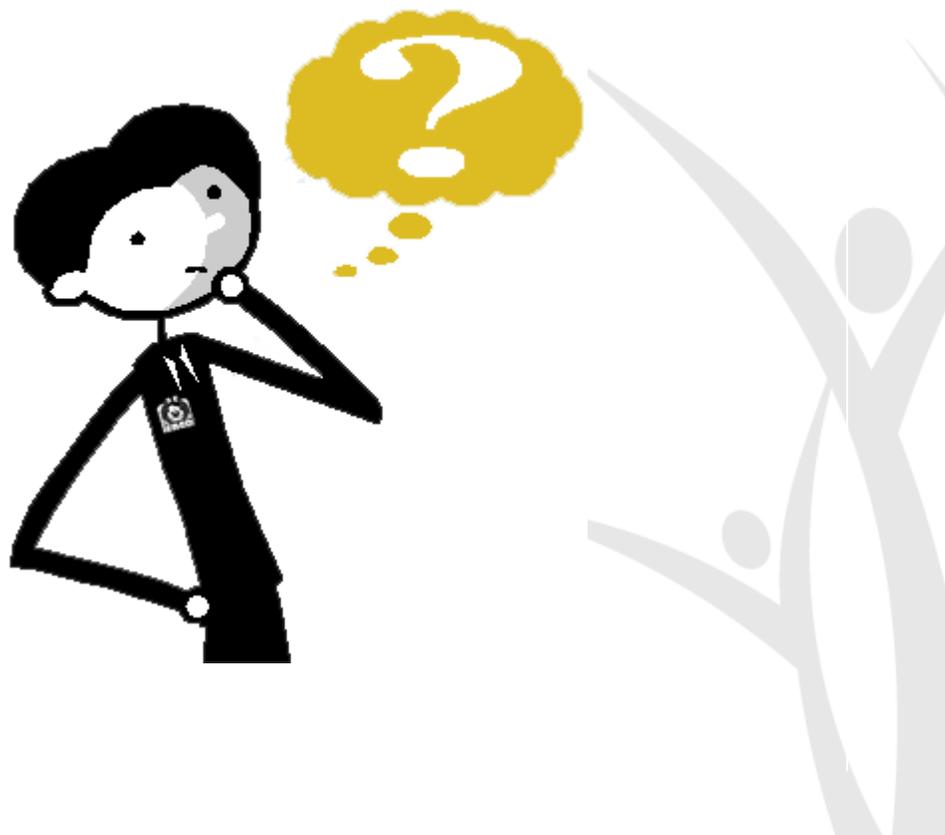
**Normalizado**

**Normalizado con modificaciones**

**De desarrollo propio**

**Validación**

**Verificación**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO

---

**Veracidad**

**LOD**

**LOQ**

**Repetibilidad**

**Precisión intermedia**

**Reproducibilidad**

**Robustez**

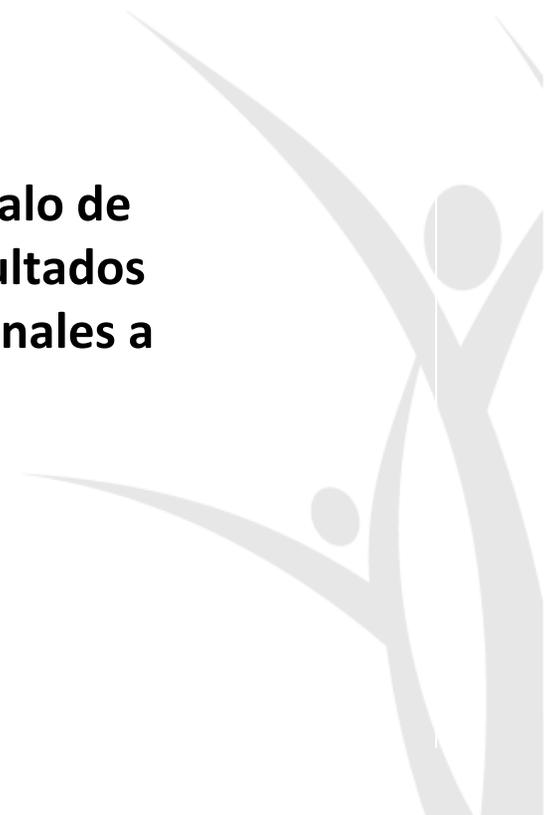


## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LINEALIDAD

---

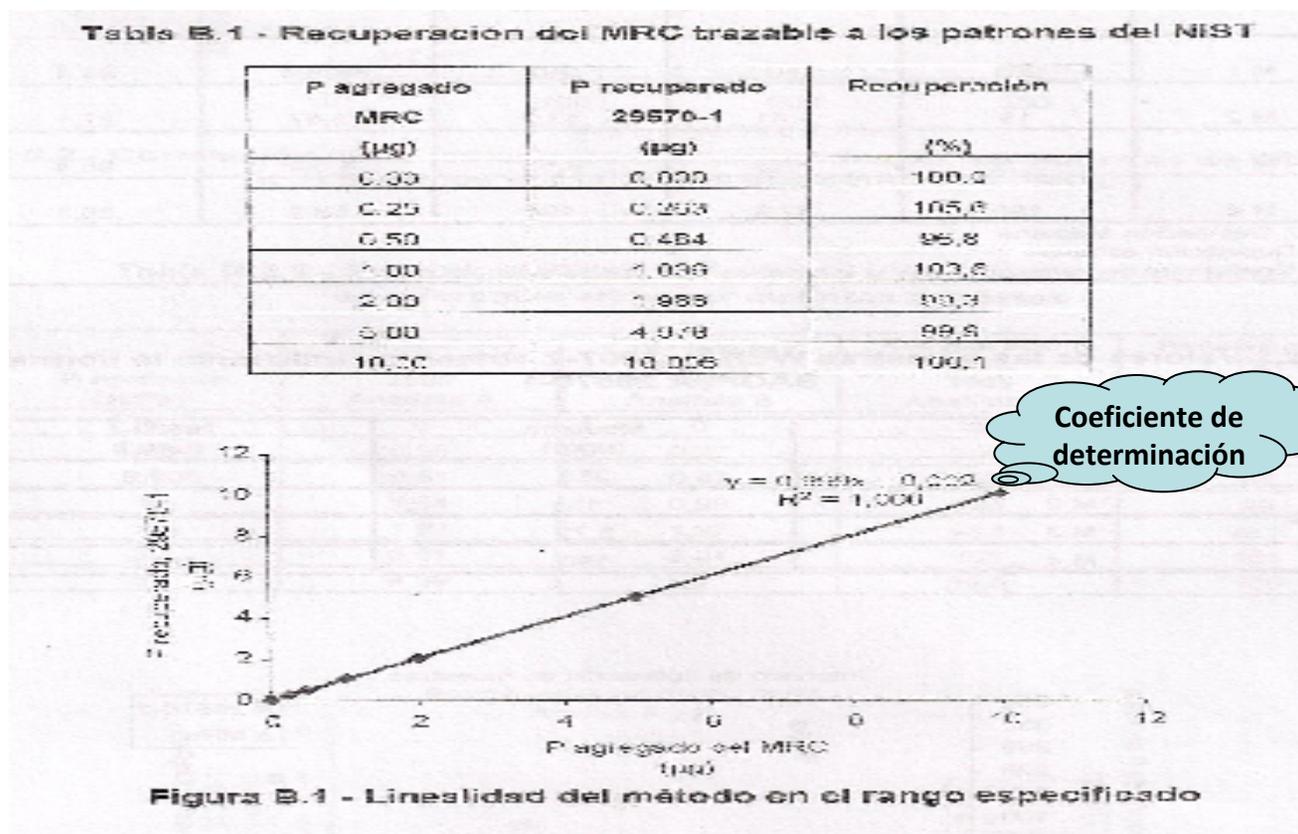
**Habilidad del método para obtener resultados de la prueba proporcionales a la concentración del analito (AOAC)**

**Se deduce que el INTERVALO LINEAL es el intervalo de concentración del analito dentro del cual los resultados de prueba obtenidos por el método son proporcionales a la concentración del analito**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LINEALIDAD

### Valor de r o coeficiente de correlación lineal de Pearson



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LINEALIDAD

---

### Verificación de bondad de ajuste

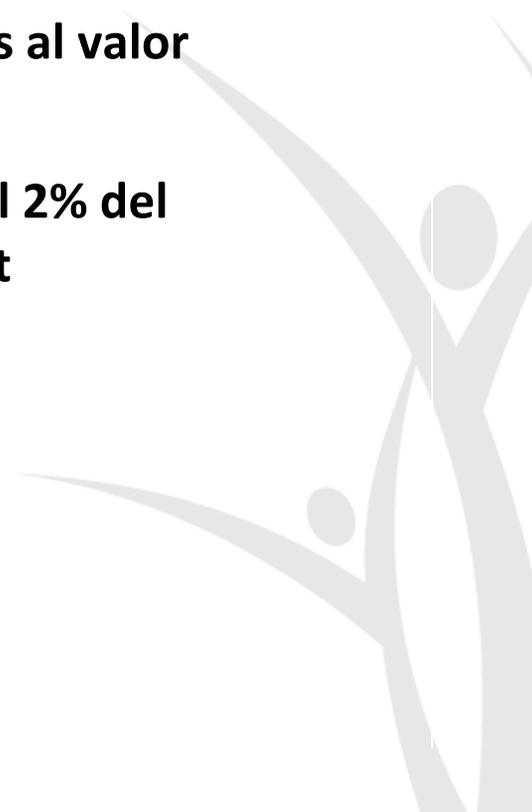
**a.- Los factores de respuesta para todas las concentraciones en el rango de trabajo deben ser semejantes entre sí y cercanos al valor de la pendiente**

**Recomendable: dichos factores tengan valor, no mayor, al 2% del factor de respuesta calculado para la concentración target**

**Se aceptaría hasta un valor de de 5%**

**Mayor al 5% indicaría falta de linealidad** [Linealidad.xls](#)

**b.- Estadística F**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LINEALIDAD

---

### Verificación de bondad de ajuste

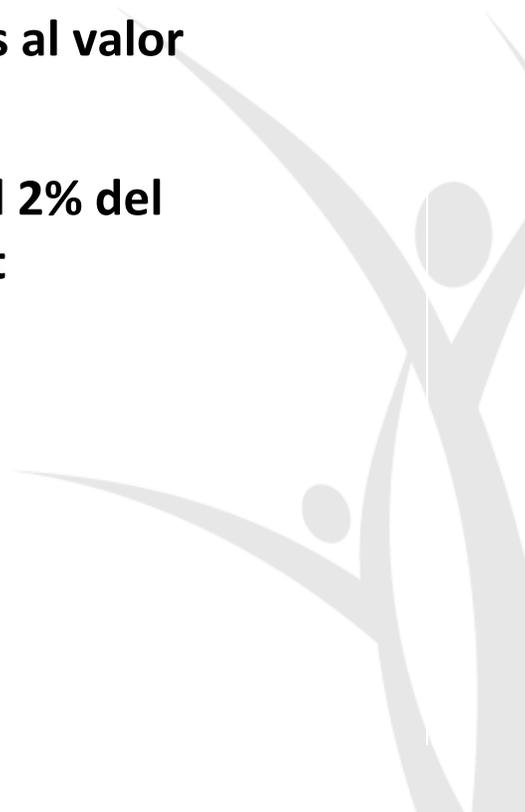
**a.- Los factores de respuesta para todas las concentraciones en el rango de trabajo deben ser semejantes entre sí y cercanos al valor de la pendiente**

**Recomendable: dichos factores tengan valor, no mayor, al 2% del factor de respuesta calculado para la concentración target**

**Se aceptaría hasta un valor de de 5%**

**Mayor al 5% indicaría falta de linealidad** [Linealidad.xls](#)

**b.- Estadística F**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LINEALIDAD

---

### Verificación de homocedasticidad

- El número de residuales positivos es aproximadamente igual al número de residuales negativos
- Los residuales están distribuidos aleatoriamente
- Los residuos tiene todos aproximadamente el mismo valor absoluto
- Los residuos no muestran tendencia

[Análisis de residuo.doc](#)

$$\text{Residuo estándar} = \frac{y_i - \hat{y}_i}{S_y}$$

Si este valor es cercano o mayor de 1.5 indica que el residuo es anormalmente alto

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LINEALIDAD

---

**Diseño  
recomendado  
para el ensayo  
de linealidad**

- Cantidad de puntos:  $\geq 6$  concentraciones
- Igualmente espaciados
- **Cantidad de replicados por concentración:  $\geq 3$**
- Replicados independientes
- Usando analito puro o analito en matriz
- Medidos aleatoriamente

**IMPORTANTE: Describir exactamente diseño**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LINEALIDAD

### Resultados

TABLA ANOVA DE REGRESION LINEAL SIMPLE

Tabla de análisis de varianza

Fuente de variación	SC	gl	CM	RV
Regresión lineal	SCR	1	SCR/1	CMR/MSresidual
Residual	SC residual	n-2	SCresidual/n-2	
Total	SST	n-1		

**Si el valor RV es mayor que el valor crítico de tabla,  
Se concluye que el modelo lineal proporciona un buen  
ajuste para los datos**

SC	Suma total de cuadrados
SCR	Suma de cuadrados debida a la regresión lineal
SC residual	Suma residual de cuadrados

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. VERACIDAD/SESGO

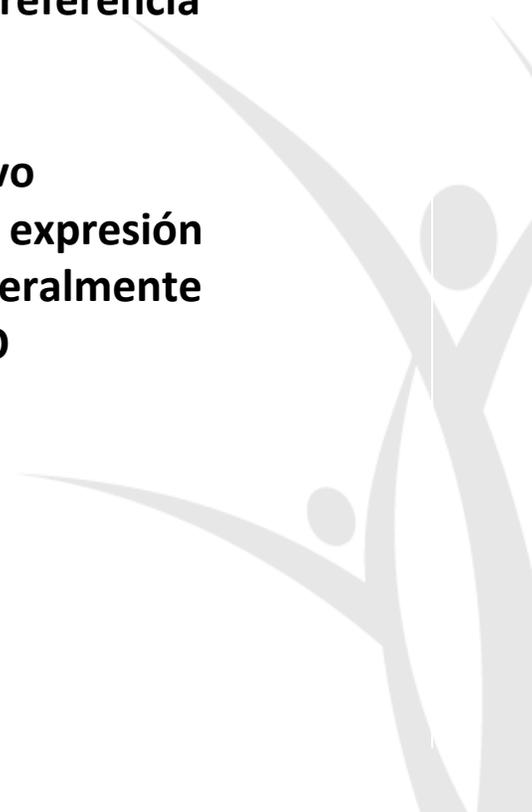
---

**VERACIDAD**

**Proximidad entre el valor promedio obtenido de una larga serie (número infinito) de valores medidos repetidos y un valor de referencia aceptado (VIM 2008)**

**Es un concepto cualitativo**

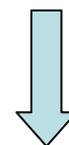
**La medida de la certeza, o sea, la expresión cuantitativa de la certeza es, generalmente expresada como SESGO**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. VERACIDAD/SESGO

**ERROR SISTEMÁTICO**

Es la diferencia entre la esperanza matemática  
de los resultados de ensayo y un valor de  
referencia aceptado



Se expresa %  
recuperacion

**SESGO**

**Sesgo(Bias)**

$$sesgo = \bar{X}_{obs} - X_{verd}$$

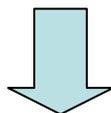
**(TRUENESS)**

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. VERACIDAD/SESGO

---

EP 15 –A2

**Plantea dos procedimientos**



**Recuperación de  
valores  
esperados para  
materiales de  
referencia**



**Comparación de  
los resultados de  
la muestra con  
otro  
procedimiento  
de medición**

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. VERACIDAD/SESGO

**Diseño  
recomendado  
para el ensayo de  
Sesgo**

**Analizar varias veces un material de referencia certificado (MRC) o una muestra/matriz fortificada dentro del rango del método.  
3 Niveles, por triplicado. (ICH)  
Algunos recomiendan 10 réplicas**

**% Recuperación**      
$$\% R = \frac{\bar{X}_{obs}}{X_{verd}} * 100$$

**Recuperación de  
valores  
esperados para  
materiales de  
referencia**

**Puede ser necesaria una comparación estadística**

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. VERACIDAD/SESGO

---

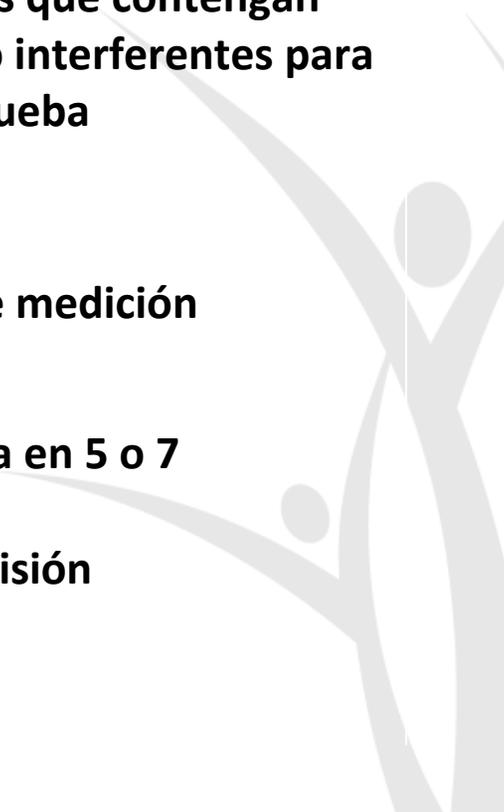
**Diseño  
recomendado  
para el ensayo de  
Sesgo por  
comparación de  
métodos**

**Obtener 20 muestras en los que el rango de concentraciones no exceda el intervalo de medición del procedimiento  
Idealmente, deberán excluirse las muestras que contengan sustancias en las que se hayan identificado interferentes para el procedimiento comparativo o para la prueba**

**Medir las muestras por duplicado con ambos procedimientos de medición**

**Las conclusiones serán más confiables si la medición se realiza en 5 o 7  
muestras por día, por tres o cuatro días**

**Esta prueba puede realizarse junto con la prueba de precisión**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. REPETIBILIDAD

---



Se llama también **PRECISION INTRAENSAYO**  
**CORTO INTERVALO DE TIEMPO:** tiempo que dura  
el análisis

**PRECISION  
(REPETIBILIDAD)**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. PRECISION INTERMEDIA

---



**Expresa las variaciones DENTRO DEL LABORATORIO (intralaboratorio) diferentes días y/o diferentes analistas y/o diferentes equipos, pero en el mismo laboratorio**

**PRECISION  
INTERMEDIA**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. REPRODUCIBILIDAD

---



Precisión en distintos laboratorios

**REPRODUCIBILIDAD**

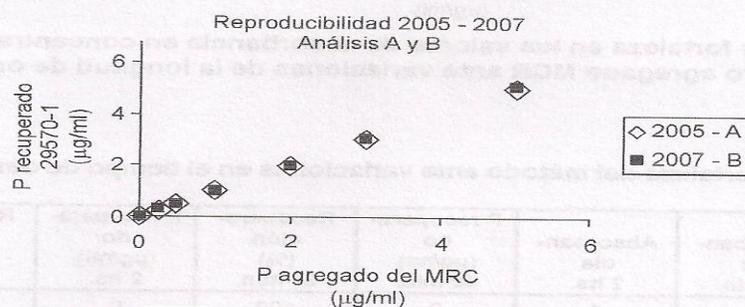


## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. REPRODUCIBILIDAD

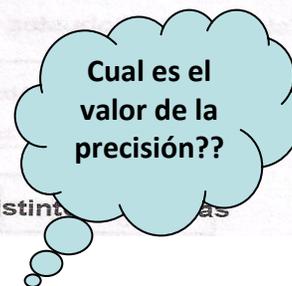
Norma IRAM SAGP y A 29570-1:2009

**Tabla B.3.1 - Reproducibilidad del método y recuperación del MRC en diferentes años por distintos analistas**

P agregado (µg/ml)	P recuperado (µg/ml) 2005 Analista A	P recuperado (µg/ml) 2007 Analista B	Recuperación (%) 2005 Analista A	Recuperación (%) 2007 Analista B
0	0	0	100	100
0,25	0,25	0,27	100	108
0,5	0,51	0,47	102	94
1	1,04	0,99	104	99
2	1,97	1,97	98,5	98,5
3	3,01	3,01	103	103
5	4,99	5	99,8	100



**Figura B.3.1 - Reproducibilidad del método en diferentes años por distintos analistas**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. PRECISION

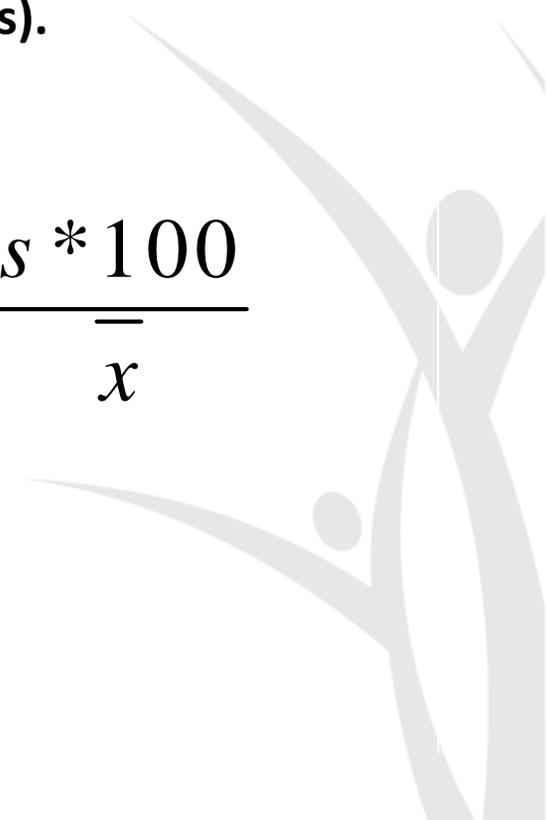
---

La precisión de un método de ensayo se expresa cuantitativamente como “imprecisión” a través del cálculo de la desviación estándar de una serie de resultados (s).

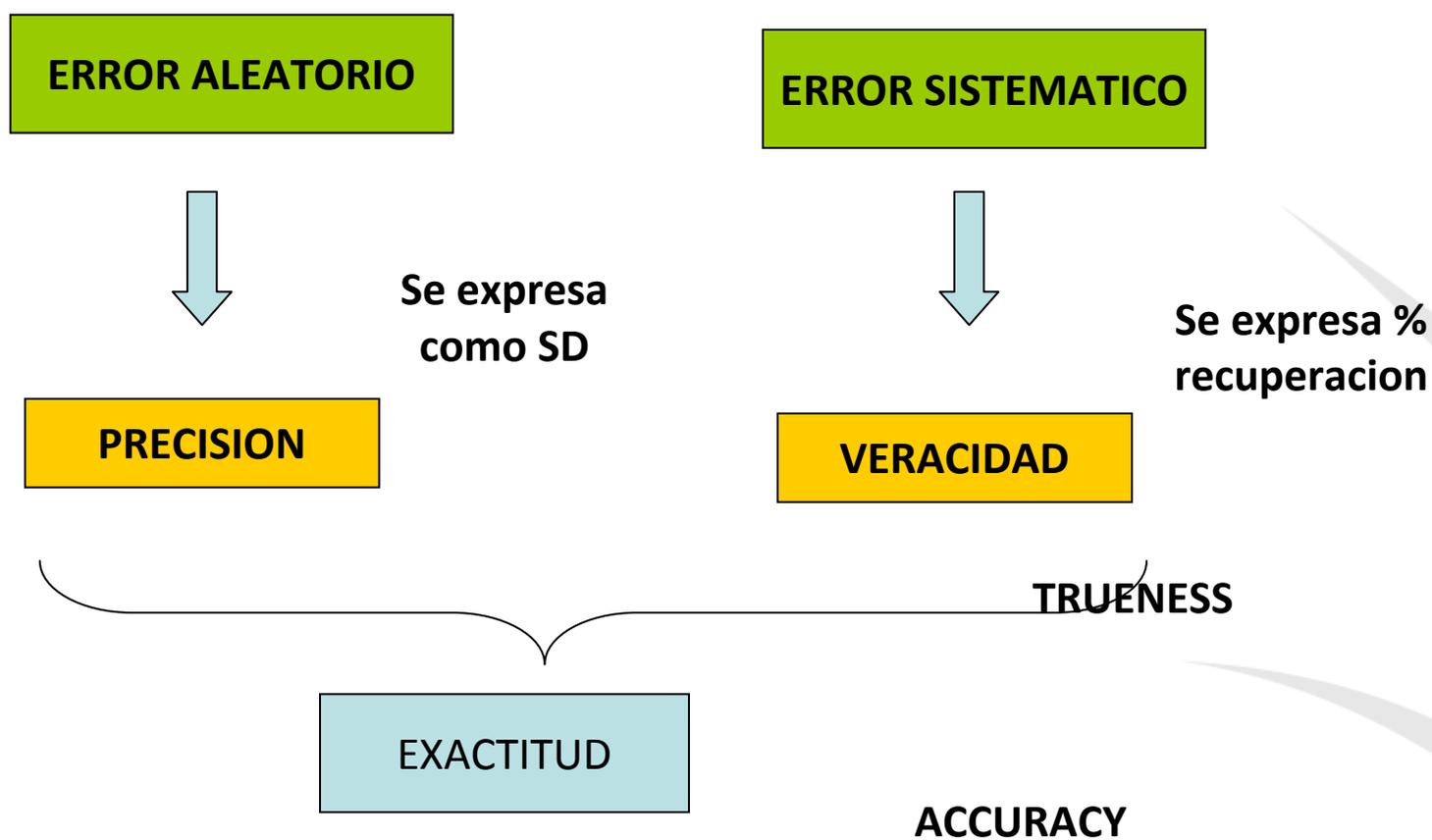
$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$CV = \frac{s * 100}{\bar{x}}$$

$$r = 1/2R \text{ a } 2/3R$$



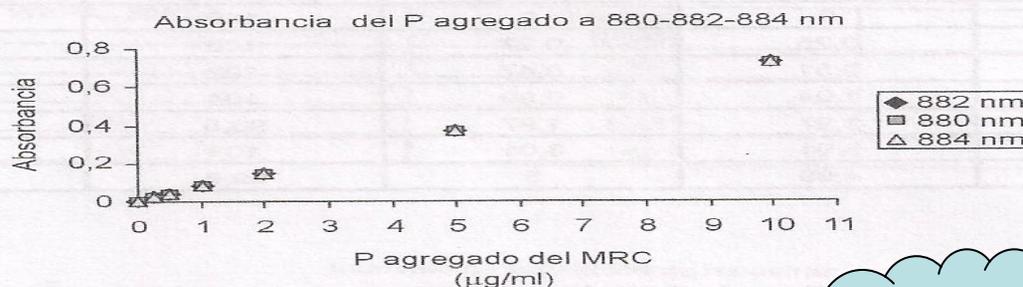
## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO.



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. ROBUSTEZ

Tabla B.3.2 - Robustez y fortaleza del método ante variaciones de la longitud de onda

P agregado (µg/ml)	Absorbancia λ 880 nm	Absorbancia λ 882 nm	Absorbancia λ 884 nm
0	0	0	0
0,25	0,021	0,021	0,022
0,5	0,036	0,037	0,037
1	0,077	0,077	0,078
2	0,143	0,144	0,144
5	0,363	0,364	0,365
10	0,723	0,727	0,73
Regresión			
Origen	0,002	0,002	0,002
Pendiente	0,072	0,072	0,073
Coef. Correlación	0,9999	0,9999	0,9999



CONCLUSIÓN: % de recuperacion promedio es 100

DEFINIR  
Antes de  
empezar el  
estudio

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. ROBUSTEZ<sup>SV2</sup>

Tabla B.3.3 - Robustez y fortaleza del método ante variaciones en el tiempo de desarrollo de color

P agregado (µg/ml)	Absorban- cia 30 min.	Absorban- cia 2 hs.	P recupera- do (µg/ml) 30 min.	Recupera- ción (%) 30 min.	P recupera- do (µg/ml) 2 hs.	Recupera- ción (%) 2 hs.
0	0	0	0	100	0	100
0,25	0,021	0,022	0,26	105,6	0,28	115,2
0,5	0,037	0,036	0,48	96,8	0,48	96,8
1	0,077	0,072	1,04	103,6	0,99	99,4
2	0,144	0,141	1,99	99,3	1,96	98,1
5	0,364	0,348	4,98	99,9	4,88	97,5
10	0,727	0,717	10,01	100,1	10,07	100,7

DEFINIR  
Antes de  
empezar el  
estudio

CONCLUSIÓN: % de recuperacion promedio es 101,1

## Diapositiva 42

---

**SV1** Sony VAIO, 10/05/1988

**SV2** Sony VAIO, 10/05/1988

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LOD

---

**LIMITE DE  
DETECCION**

**Menor concentración de analito en  
una muestra de ensayo que puede  
ser confiablemente distinguida del  
blanco.  
(EURACHEM)**



## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LOD

---

### Métodos basados en la curva de calibración

Donde  $s$  es un ESTIMADOR de la desviación estándar

$b$ : pendiente

$$LD = \frac{3.3 * s}{b}$$

El LD puede basarse en cualquiera de los siguientes:

- $\sigma$  del blanco
- El error típico
- La desviación estándar del intercepto de la regresión lineal

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO. LOQ

---

**LIMITE DE  
CUANTIFICACION**

**Menor concentración de analito  
en una muestra que puede ser  
determinada con un aceptable  
nivel de incertidumbre.  
(EURACHEM )**

$$LOQ = 2 * LOD$$

## REQUISITO TÉCNICO.VALIDACIÓN DE MÉTODO

---

En todos los casos debemos

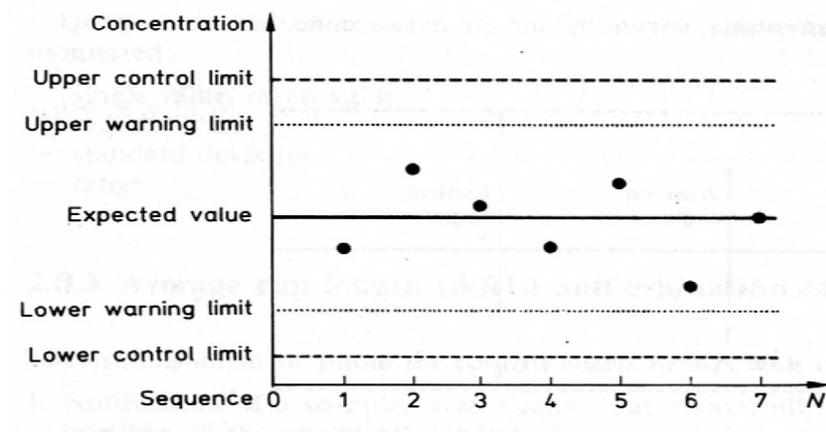
- **Definir requisitos de calidad para el método expresados como error permitido o error total permitido**
- **Seleccionar experimentos para poner en evidencia el valor de los requisitos de calidad**
- **Colectar los datos experimentales**
- **Realizar cálculos estadísticos para estimar los parámetros definidos o figuras de mérito**
- **Definir aceptación del método de acuerdo a su desempeño**

## REQUISITO TÉCNICO: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

---

Estas actividades incluyen

Uso rutinario de los controles interno



Programas de EA

## REQUISITO DE GESTION: ACCIONES CORRECTIVAS – ACCIONES PREVENTIVAS-MEJORAS

---

### Actividades de Aseguramiento de calidad

+

**Revisiones de la dirección**

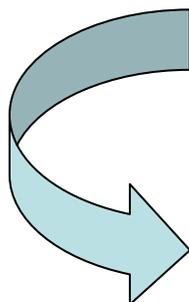
**Auditorías internas**

**Auditorías externas**

**Acciones correctivas**

**Acciones preventivas**

**Acciones de mejora**



## CONCLUSIONES

---

### Predomina

- **La administración por reacción**
- **Visión a corto plazo**
- **Atacar todos los problemas sin saber si éstos se deben al sistema o a situaciones especiales**
- **Hacer las cosas como las venimos haciendo**

- **Somos expertos en reaccionar**

**Pero no en crear buenas estrategias para prevenir incendios**



## CONCLUSIONES

---

**“Mientras siempre hagamos  
lo que siempre hicimos  
siempre obtendremos  
lo que siempre obtuvimos”**

**“No hay nada más inútil  
que hacer bien lo que no sirve”**



---

**Muchas gracias**

**[mmazza@anlis.gov.ar](mailto:mmazza@anlis.gov.ar)**

