



DOCUMENTO FINAL

Título: **Orientación de Validación de Proceso.**

Grupo Autor: **SG3**

Apoyado por: The Global Harmonization Task Force

Fecha: Junio 29, 1999.

Elizabeth D. Jacobson, Ph. D., GHTF Chair

El documento fue producido por The Global Harmonization Task Force, un grupo voluntario de representantes de agencias regulatorias de dispositivos médicos y de la industria regulada. El documento tiene el propósito de suministrar guía *sin compromiso* para las autoridades regulatorias para uso en la regulación de dispositivos médicos, y ha sido sujeto a consulta durante todo su desarrollo.

No hay restricciones en la reproducción, distribución o uso de este documento; sin embargo, la incorporación de este documento, todo o en parte, dentro de otros documentos, o su traducción a lenguajes diferentes del inglés, no implica

ni representa aprobación de ninguna clase por parte de The Global Harmonization Task Force.

ORIENTACIÓN DE VALIDACIÓN DE PROCESO.

Contenido

Introducción.

1. PROPÓSITO Y ALCANCE.

1.1 PROPÓSITO

1.2 ALCANCE

2. DEFINICIONES

3. PROCESOS QUE SE DEBEN VALIDAR

3.1 PROCESOS ESPECIALES

3.2 VALIDACIÓN DEL PROCESO DENTRO DEL SISTEMA DE CALIDAD

3.3 DECISIÓN DE VALIDACIÓN DEL PROCESO

3.4 EJEMPLOS

4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y HERRAMIENTAS PARA ACTUALIZACIÓN DE PROCESO

5. REALIZACIÓN DE UNA VALIDACIÓN

5.1 INICIO

5.2 DESARROLLO DE PROTOCOLO

5.3 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)

5.4 CALIFICACIÓN OPERACIONAL (OQ)

5.5 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)

6. MANTENIMIENTO DE UN ESTADO DE VALIDACIÓN

6.1 MONITOREO Y CONTROL

6.2 CAMBIOS EN EL PROCESO Y/O PRODUCTO

6.3 ESTADO DE CONTROL CONTINUO

6.4 EJEMPLOS DE RAZONES PARA REVALIDACIÓN

7. USO DE DATOS HISTÓRICOS EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

8. RESUMEN DE ACTIVIDADES

ANEXOS

A. MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y HERRAMIENTAS PARA VALIDACIÓN DE PROCESO

VALIDACIÓN EJEMPLO

INTRODUCCIÓN

Validación de proceso es un término usado en la industria de dispositivos médicos para indicar que un proceso ha sido sometido a dicho escrutinio y que el resultado del proceso (un producto, un servicio u otro) puede ser prácticamente garantizado. Esto es de vital importancia si los requerimientos predeterminados del producto sólo se pueden asegurar por medio de prueba destructiva.

Las deficiencias en el proceso sólo pueden llegar a ser aparentes después de que un componente intermedio es procesado o el producto terminado está en uso. La validación de un proceso implica demostrar que, cuando un proceso es operado dentro de límites específicos, consistentemente producirá un producto que cumpla con los requerimientos de diseño predeterminados.

La industria de los dispositivos médicos abarca un amplio rango de tecnologías y aplicaciones, variando desde herramientas manuales simples hasta máquinas quirúrgicas complejas controladas por computador, desde tornillos implantables hasta órganos artificiales, desde cintas de prueba para glucosa en la sangre hasta sistemas de diagnóstico y equipo de prueba de laboratorio. Esos dispositivos son fabricados por compañías de diferentes tamaños, estructuras, volúmenes de producción, procesos de fabricación y métodos de organización. Esos factores, especialmente el volumen de producción y el número de pasos de fabricación por unidad (ej, pasos del proceso de soldadura) influyen de manera significativa en como se aplica realmente la validación del proceso. Dada esta diversidad, esta guía no sugiere métodos particulares de implementación, y por lo tanto, no se debe usar para evaluar el cumplimiento con los requerimientos de sistemas de calidad. Más bien la intención es expandir los requerimientos de sistema de calidad con explicaciones prácticas y ejemplos de los principios de validación de proceso. Los fabricantes pueden y deberían buscar / seleccionar guías específicas para tecnología para aplicar la validación de proceso en su situación particular.

Esta orientación suministra sugerencias generales de las formas como los fabricantes pueden prepararse para y realizar las validaciones de proceso. Otras formas pueden ser igualmente aceptables; algunos requerimientos regulatorios colocan la responsabilidad en el fabricante para especificar los procesos que requieren validación y la calificación del personal que opera los procesos validados. Sin importar el método usado para validar el proceso, registros de todas las actividades de validaciones se deben mantener y el resultado final se debe documentar.

Mientras que completar la validación del proceso es un requerimiento regulatorio, los fabricantes pueden decidir validar un proceso para mejorar la calidad general, eliminar residuos, reducir costos, mejorar la satisfacción de los clientes, u otras razones. Acoplado con actividades de diseño controladas de

manera apropiada; un proceso de validación puede resultar muy bien en reducción de tiempo para comercializar nuevos productos.

En general, la validación de un proceso es el mecanismo o sistema usado por el fabricante para planear, obtener datos, registrar datos, e interpretar datos. Esas actividades caen en tres fases: 1) una calificación inicial del equipo usado y la disposición de los servicios necesarios -también conocida como calificación de instalación (IQ); 2) una demostración de que el proceso producirá resultados aceptables y establecerá límites (en el peor de los casos) de los parámetros del proceso - también conocida como calificación operacional (OQ); y 3) establecimiento de la estabilidad del proceso a largo plazo - también conocida como calificación de desempeño (PQ).

Muchos procesos están controlados por computador. Mientras que el software de computador se puede considerar como una parte integrante de este proceso, esta orientación no cubre la validación de software.

Mientras que la teoría de la validación de proceso es razonablemente directa, la decisión del fabricante para evaluar todos los procesos para validación potencial puede llevar a la incertidumbre. Algunos requerimientos regulatorios indican que todos los procesos que no se puedan verificar completamente por medio de inspección subsiguiente sean validados. La desviación de este principio puede ser permitida por las regulaciones locales, pero debe ser completamente justificada por el fabricante sobre la base de falta de riesgo para el paciente. Se suministran pautas para tomar decisiones sobre si validar o no.

1. Propósito y alcance.

1.1 Propósito. Esta orientación de validación de proceso tiene el propósito de ayudar a los fabricantes a entender los requerimientos del sistema de calidad relacionados con la validación de proceso.

1.2 Alcance. Este documento tiene aplicabilidad general a la fabricación (incluyendo servicio e instalación) para dispositivos médicos. Se incluyen recomendaciones específicas para la verificación de la salida de diseño y la validación de diseño se incluye en el documento GHTF que cubre el diseño de control.

2. Definiciones

Para este documento, se aplican las siguientes definiciones. Términos diferentes de aquellos definidos acá se pueden encontrar en la literatura.

3.1 Calificación de Instalación (IQ): Establecer por evidencia objetiva que todos los aspectos claves del equipo de proceso y la instalación de sistemas a auxiliares cumplen con las especificaciones aprobadas del fabricante y las recomendaciones del abastecedor del equipo son consideradas de manera apropiada.

2.2. Calificación Operacional (OQ): Establecer por medio de evidencia objetiva los límites de control de proceso y los niveles de acción que resultan en un producto que cumpla con todos los requerimientos predeterminados.

2.3 Calificación De Desempeño (PQ): Establecer por medio de evidencia objetiva que los procesos, bajo condiciones anticipadas, producen de manera consistente un producto que cumple con todos los requerimientos predeterminados.

2.4 Validación de procesos: Establecer por medio de evidencia objetiva que un proceso produce de manera consistente un resultado o que un producto cumple con los requerimientos predeterminados.

2.5 Protocolo de validación de proceso: Un documento que indica como se realizará la validación, incluyendo parámetros de prueba, características de producto, equipo de fabricación, y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable.

2.6 Verificación: Confirmación por medio de examen y disposición de evidencia objetiva, de que los requerimientos especificados se han cumplido.

3. Procesos que deben ser validados.

3.1 Procesos Especiales.

Los procesos especiales (aquellos procesos para los cuales el producto no puede ser completamente verificado) necesitan consideración especial. En la industria de dispositivos médicos esas consideraciones a menudo llevan a validación de proceso. Las regulaciones nacionales o regionales pueden requerir que la validación de proceso sea realizada para procesos especiales.

3.2 Validación de proceso dentro del sistema de calidad.

La validación de proceso es parte de los requerimientos integrados de un sistema de calidad. Se realiza en el contexto de un sistema que incluye control de diseño, aseguramiento de calidad, control de proceso, y acción correctiva y preventiva.

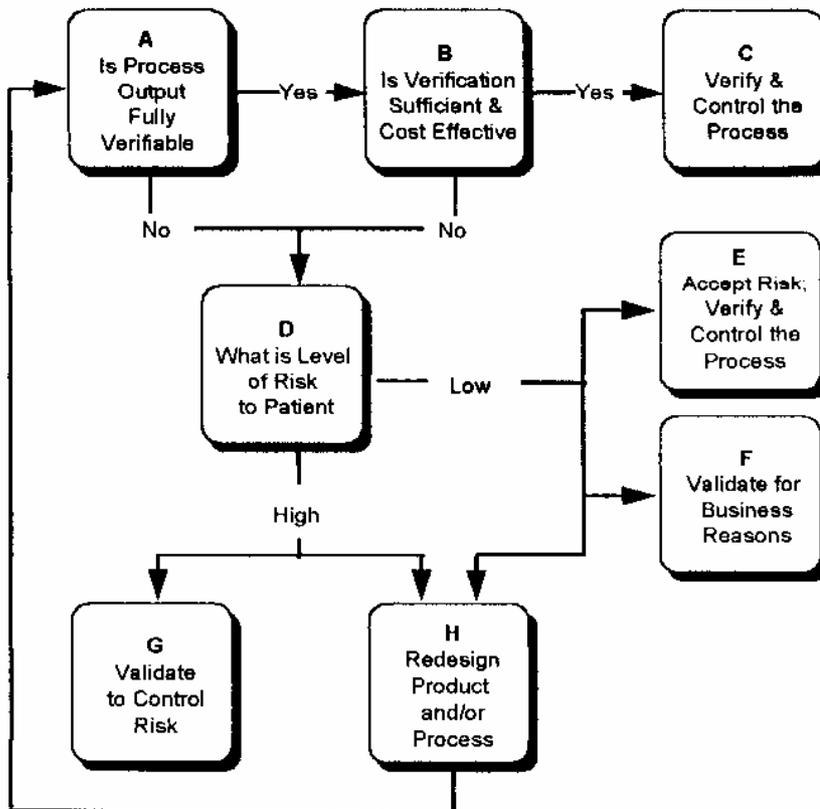
La interrelación de control de diseño y desarrollo de proceso puede, para algunas tecnologías, estar relacionada muy de cerca. Para otras relaciones puede ser remota. El producto debe estar diseñado de manera suficientemente robusta para que soporte variaciones en el proceso de fabricación y el proceso de fabricación debe ser capaz y estable para garantizar productos seguros continuos que funcionen de manera apropiada. A menudo esto resulta en el desarrollo de un producto muy interactivo y en actividad de desarrollo de proceso.

Las actividades de aseguramiento de calidad diarias se realizan tal como se especifica en el plan de control de proceso que a menudo se desarrolla durante la validación de proceso.

Las acciones correctivas a menudo identifican validaciones de proceso / procesos inadecuados. Cada acción correctiva aplicada a un proceso de fabricación debe incluir la consideración para llevar a cabo la validación de proceso / revalidación.

3.3 Decisión sobre validación de proceso.

El siguiente modelo puede ser útil para determinar si un proceso debe ser validado o no:



- A. La salida del proceso es Completamente Verificable?
- B. La Verificación es suficiente y Efectiva en cuanto a costo?
- C. Verificar y Controlar el proceso
- D. Cual es el nivel de Riesgo para el paciente?
- E. Acepta el Riesgo; Verifique y controle el proceso
- F. Valida por razones comerciales
- G. Valida para controlar el riesgo
- H. Rediseña el producto y/o el Proceso

El modelo presentado describe un árbol de decisiones que un fabricante puede seguir cuando decide sobre si los procesos necesitan ser validados. El proceso bajo consideración en este modelo es el más simple posible - muchos procesos pueden ser grandes y/o un grupo complejo de subprocesos.

Cada proceso debe tener unas especificaciones que describan tanto los parámetros del proceso como la salida deseada. El fabricante debe considerar si el resultado puede ser completamente verificado por inspección y/o prueba (A). Si la respuesta es positiva, entonces la consideración que se debe hacer es respecto a si la verificación sola es suficiente para eliminar riesgos no aceptables y si es una solución efectiva en cuanto a costo (B). Si es así, la salida debe ser verificada y el proceso debe ser controlado de manera apropiada (C).

Si el resultado del proceso no es verificable entonces el fabricante debe considerar el riesgo para el paciente del proceso o del producto final (D). Si el riesgo es alto entonces la decisión debe ser validar el proceso (G); de manera alternativa, puede ser aparente que el producto o proceso deba ser rediseñado para reducir la variación y mejorar el producto o proceso (H).

Si el riesgo es bajo, entonces el fabricante puede considerar justificado no validar el proceso y aceptar esos riesgos (E). También, si el riesgo es bajo, la administración puede decidir validar un proceso aunque el resultado del proceso se pueda verificar (F). Esto puede ocurrir debido a que el costo de asegurar el cumplimiento con los requerimientos de salida de un proceso no validado es demasiado alto, o debido a que el fabricante puede no estar preparado para aceptar el riesgo-para-paciente de la verificación sola, o por otras razones. El riesgo o costo también se puede reducir rediseñando el producto o proceso hasta un punto en donde la verificación simple sea una decisión aceptable (H).

2.4 Ejemplos.

Las siguiente lista presenta ejemplos de procesos que normalmente: (1) deben ser validados, (2) pueden ser cubiertos de manera satisfactoria por verificación, y (3) procesos para los cuales el modelo presentado arriba puede ser útil para determinar la necesidad de validación.

(1) procesos que deben ser validados:

- Procesos de esterilización
- Condiciones de ambiente limpio
- Procesos de llenado aséptico
- Procesos de sellado esterilizado de paquetes
- Procesos de liofilización
- Procesos de tratamiento de calor
- Procesos de galvanización
- Procesos de moldeo por inspección de plásticos

(2) Procesos que pueden ser cubiertos de manera satisfactoria por medio de verificación.

- Procesos de corte manual
- Prueba de color, turbidez, Ph total para soluciones
- Inspección visual de tarjetas de circuitos impresos.

- Fabricación y prueba de dispositivos para cableado.

(3) Procesos para los cuales el modelo anterior puede ser útil para determinar la necesidad de validación.

- Procesos de limpieza
- Ciertos procesos de ensamblaje humano
- Procesos numéricos para corte
- Procesos de llenado

Para determinar el nivel del riesgo para el paciente en el contexto de esta orientación, se sugiere que los modos de falla del dispositivo sean analizados en relación con el proceso de fabricación. Si una falla del proceso puede causar una falla del dispositivo, esa falla de proceso debe ser evaluada buscando su severidad y frecuencia y la subsiguiente frecuencia de fracaso en el dispositivo. Se pueden encontrar pautas sobre administración de riesgos en otras normas y orientaciones.

La salida de un proceso puede ser completamente verificable y el proceso general puede no requerir validación. Sin embargo, el software usado para automatizar dichos procesos debe ser validado para el propósito de su uso.

Los fabricantes deben documentar las razones usadas para no validar los procesos, incluyendo análisis de riesgo y las razones por las cuales la verificación y/o control de proceso son suficientes.

4. Métodos estadísticos y herramientas para validación de procesos.

Hay muchos métodos y herramientas que se pueden usar en la validación de proceso. Una orientación sobre estadísticas y validación de proceso se suministra en el Anexo A como orientación a través de conceptos básicos. Tablas de control, estudios de capacidad, experimentos diseñados, análisis de tolerancia, métodos de diseño robusto, modos de fracaso y análisis de efectos, planes de muestras, y pruebas de errores son algunos de los ejemplos.

5. Realización de una validación.

5.1 Inicio.

Se debe dar consideración a la formación de un equipo del multi-funcional para planear y controlar las actividades de validación. Un enfoque de equipo ayudará a asegurar los procesos de validación son apropiados, para conocer que los protocolos son globales y que los paquetes finales están bien documentados y fáciles de seguir. El equipo debe aconsejar respecto a "que puede salir mal". El equipo también suministra una oportunidad para que las áreas funcionales claves se comuniquen pronto acerca de productos nuevos y cambiados y procesos que puedan impulsar la cooperación.

Los miembros del equipo de validación pueden incluir representantes de o personal con experiencia en:

- Aseguramiento de calidad

- Ingeniería
- Fabricación

Otros que dependen de la organización de la compañía y de los tipos de producto:

- Laboratorio
- Servicios técnicos
- Investigación y desarrollo
- Asuntos regulatorios
- Ingeniería clínica
- Compras / planeación

Una vez que se ha formado el equipo de validación, la siguiente fase es planear el enfoque y decidir los requerimientos. Muchos fabricantes desarrollan lo que se denomina un plan de validación maestro el cual identifica esos procesos que se van a validar, el programa de las validaciones, las interrelaciones entre los procesos que requieren validación y el tiempo para las revalidaciones. Una vez que se han establecido, y el propósito y alcance para las validaciones están claramente indicados y conocidos, puede comenzar el desarrollo del protocolo.

En seguida hay una lista de actividades que se pueden usar para revisar la actividad de validación

- Formar equipo multi-funcional para validación
- Planear el enfoque y definir los requerimientos
- Identificar y describir los procesos
- Especificar los parámetros de proceso y el resultado deseado
- Decidir sobre la verificación y/o validación
- Crear un plan de validación maestro
- Seleccionar métodos y herramientas para validación
- Crear protocolos de validación
- Llevar a cabo IQ, OQ, PQ y documentar los resultados
- Determinar los controles continuos del proceso
- Controlar el proceso de manera continua

5.2 Desarrollo Del Protocolo

Protocolos detallados para realizar validaciones son esenciales para asegurarse de que el proceso es validado de manera adecuada. Los protocolos de validación de proceso deben incluir los siguientes elementos:

- Identificación del proceso que se va a validar
- Identificación de los dispositivos que se van a fabricar usando este proceso
- Criterios objetivos y que se pueden medir para una validación exitosa
- Longitud y duración de la validación
- Turnos, operadores, equipo que se va a usar en el proceso

- Identificación de servicios para el equipo de proceso y la calidad de los servicios
- Identificación de los operadores y calificación del operador requerido
- Descripción completa del proceso
- Especificaciones relevantes que se relacionan con el producto, componentes, materiales de fabricación, etc.
- Cualquier control o condición especial que se coloque en los procesos precedentes durante la validación
- Parámetros de proceso que se van a monitorear, y métodos para controlar y monitorear
- Características de producto que se van a monitorear y métodos para monitorear
- Cualquier criterio objetivo usado para evaluar el producto
- Definición de lo que constituye no-cumplimiento para los criterios que se pueden medir y los criterios objetivos
- Métodos estadísticos para recolección y análisis de datos
- Consideración de mantenimiento y reparaciones de equipo de fabricación
- Criterios para revalidación

Para todas las 3 fases, IQ, OQ y PQ, con base en requerimientos de producto / proceso:

- Determinar que se debe verificar / medir
- Determinar cómo se debe verificar / medir
- Determinar cuanto se debe verificar / medir, es decir significancia estadística
- Determinar cuando verificar / medir
- Definir los criterios de aceptación / rechazo
- Definir la documentación requerida

Conocer exactamente cuáles son los requerimientos de producto y que parámetros claves serán necesarios para responder los temas sobre qué medir. El grosor del sello, la resistencia del sello, la prueba de presión y los efectos visuales de las muestras son ejemplos de parámetros de medición.

Utilizando técnicas válidas estadísticamente tales como muestreo, experimentos de diseños, métodos Taguchi, estudios de superficie de respuesta y análisis de componentes son técnicas estadísticamente válidas para responder los temas de cuanto medir. La utilización de métodos de prueba estándar tales como aquellos contenidos en las normas internacionales o nacionales suministra la orientación en cómo medir los parámetros específicos. También, es importante asegurarse de que los métodos de prueba replican las condiciones de uso real.

Durante la realización de las varias fases de validación, el protocolo debe tratar la resolución de discrepancias.

Puede que algunas desviaciones en el protocolo establecido no nieguen los resultados. Cada desviación debe ser tratada, evaluada y se debe sacar una conclusión en cuanto la aceptación o rechazo de los resultados. Como un resultado, los procedimientos de control de proceso pueden requerir modificaciones y aquellas modificaciones deben ser validadas como parte del proceso general.

Tratar todos los requerimientos de producto y proceso y el establecimiento de criterios específicos para cada requerimiento, límites superiores e inferiores con base en especificaciones de producto y normas establecidas, ayudará a definir los criterios de aceptación / rechazo.

5.3 Calificación de Instalación (IQ)

Indicado de manera simple, IQ significa que está instalado de manera correcta? Las consideraciones importantes de IQ son:

- Características de diseño de equipo (es decir, limpieza de los materiales de construcción, etc.)
- Condiciones de instalación (IQ) (cableado, servicios, funcionalidad, etc..)
- Calibración, mantenimiento preventivo común, programa de limpieza
- Características de seguridad
- Documentación del abastecedor, dibujos y manuales
- Documentación del software
- Lista de repuestos
- Condiciones ambientales (tales como requerimientos de salas de limpieza, temperatura, humedad)

Algunas veces las actividades se realizan en el sitio del abastecedor del equipo antes del embarque del equipo. Los abastecedores de equipo pueden realizar pruebas en sus instalaciones y analizar los resultados para determinar que el equipo está listo para ser enviado. Copias de los estudios de calificación del abastecedor se deben usar como guías, para obtener datos básicos, y para suplementar la calificación de instalación (IQ). Sin embargo, usualmente es insuficiente basarse solamente en los resultados de validación del abastecedor del equipo. Cada fabricante de dispositivos médicos es responsable de evaluar, comparar y probar el equipo y decidir si el equipo es apropiado para uso en la fabricación de un dispositivo específico. Las evaluaciones pueden resultar en cambios al equipo o proceso.

5.4 Calificación Operacional (OQ).

En esta fase los parámetros de proceso deben ser estudiados para asegurar que darán como resultado productos que cumplan todos los requerimientos definidos bajo todas las condiciones anticipadas de fabricación, es decir, la prueba en el peor de los casos. Durante la producción de rutina y el control de proceso, es deseable medir los parámetros de proceso y/o características de productos para permitir el ajuste del proceso de fabricación en varios niveles de acción y mantener un estado de control. Esos niveles de acción deben ser

evaluados, establecidos y documentados durante la validación del proceso para determinar la capacidad del proceso y la habilidad para evitar enfocar "condiciones del peor de los casos"

Las consideraciones sobre OQ incluyen:

- Límites de control de proceso (tiempo, temperatura, presión, condiciones de configuración, etc..)
- Parámetros de software.
- Especificaciones de materia prima.
- Procedimientos de operación de proceso.
- Requerimientos de manejo de material.
- Control de cambios de proceso.
- Entrenamiento.
- Estabilidad y capacidad a corto plazo del proceso, (estudios de latitud y tablas de control)
- Modos de falla potencial, niveles de acción y condiciones en el peor de los casos (modo de falla y análisis de efectos, análisis de árbol de fallas).
- El uso de técnicas estadísticamente válidas tales como experimentos de muestreo para establecer parámetros claves del proceso y experimentos diseñados estadísticamente para optimizar el proceso se pueden usar durante esta fase.

5.5 Calificación De Desempeño (PQ)

En esta fase el objetivo clave es demostrar que el proceso producirá de manera consistente un producto aceptable bajo condiciones normales de operación. Por favor tenga en cuenta la orientación para la estabilidad del proceso en los Anexos A y B "Métodos y herramientas para validación de proceso".

Las consideraciones PQ incluyen:

- Parámetros de producto y procedimientos establecidos en OQ
- Aceptabilidad del producto
- Aseguramiento de la capacidad de proceso tal como se establece en OQ
- Repetibilidad del proceso, estabilidad del proceso a largo plazo.

Los estudios del proceso deben simular las condiciones que se encontrarán durante la fabricación real. Estos estudios deben incluir el rango de condiciones tal como se define por los diferentes niveles de acción permitidos en procedimientos operativos tal como se establece la fase OQ. Los estudios deben repetirse suficientes veces para asegurar que los resultados sean significativos y consistentes.

Los datos de proceso y de producto se deben analizar para determinar cual es el rango normal de variación para el resultado del proceso. Conocer la variación normal del resultado es importante para determinar si un proceso está operando en un estado de control y si es capaz de producir el resultado específico de manera consistente.

Uno de los resultados de OQ y PQ es el desarrollo de atributos para monitoreo y mantenimiento continuos. Los datos de proceso y de producto deben ser analizados para identificar cualquier variación debida a causas controlables. Dependiendo de la naturaleza del proceso y de su sensibilidad, las causas controlables de variación pueden incluir:

- Temperatura
- Humedad
- Variaciones de suministro eléctrico
- Vibración
- Contaminantes ambientales
- Pureza del agua usada en el proceso
- Luz
- Factores humanos (entrenamiento, factores económicos, tensión, etc.)
- Variabilidad de los materiales
- Desgaste el equipo

Se deben tomar medidas apropiadas para eliminar las causas controlable de variación. Eliminar las causas controlables de variación reducirá la variación en el resultado del proceso y dará como resultado un mayor grado de aseguramiento de que el resultado cumplirá de manera consistente con las especificaciones.

5.6 Informe final

En la conclusión de las actividades de validación, se debe preparar un informe final. Este informe debe resumir y presentar todos los protocolos y resultados. Debe derivar conclusiones relacionadas con el estado de validación del proceso. El informe final debe ser revisado y aprobado por el equipo de validación y la administración.

6.1 Mantenimiento De Un Estado De Validación.

6.11 Monitoreo y control

Las tendencias en el proceso se deben monitorear para asegurar que el proceso sigue dentro de los parámetros establecidos. Cuando los datos de monitoreo sobre las características de calidad demuestran una tendencia negativa, se debe estudiar la causa, se debe tomar acción correctiva y se debe considerar revalidación.

6.2 Cambios en los procesos y/o el producto.

Cualquier cambio del proceso y/o producto incluyendo cambios en los procedimientos, equipo, personal, etc., se debe evaluar para detectar los efectos de esos cambios y la extensión de la revalidación considerada.

6.3 Estado de control continuado.

Pueden ocurrir varios cambios en la materia prima y/o procesos, que pasen sin ser detectados, y considerados en el momento como sin consecuencias. (Un ejemplo de este tipo de proceso es la esterilización). Esos cambios pueden

afectar el estado de validación del proceso. La revalidación periódica se debe considerar para ese tipo de proceso.

6.4 Ejemplos de razones para revalidación.

La revalidación puede ser necesaria bajo condiciones tales como:

- Cambios en el proceso real que puedan afectar la calidad o su estado de validación.
- Tendencias negativas en indicadores de calidad.
- Cambios en el diseño de producto que afectan el proceso.
- Transferencia de procesos desde una instalación a otra.
- Cambio de la aplicación del proceso.

La necesidad para revalidación se debe evaluar y se debe documentar. Esta evaluación debe incluir resultados históricos a partir de indicadores de calidad, cambios en los productos, cambios en el proceso, cambios en el requerimiento externo (regulaciones o normas) y otras circunstancias.

La revalidación puede no ser tan extensa como la validación inicial si la situación no requiere que todos los aspectos de la validación original se repitan. Si se compra una nueva pieza de equipo para un proceso validado, obviamente la porción IQ de la validación debe repetirse. Sin embargo, la mayoría de los aspectos OQ están ya establecidos. Algunos elementos de PQ pueden ser repetidos, dependiendo del impacto del nuevo equipo.

Otro ejemplo podría ser si un abastecedor de materia prima se cambia, el impacto de ese cambio en el proceso y el producto resultante se deben considerar. Se puede requerir que las partes de OQ y PQ se hagan de nuevo, puesto que la interacción entre la nueva materia prima y el proceso puede no entenderse completamente.

7. Uso de datos históricos para validación.

La validación de un proceso puede basarse parcialmente en datos históricos acumulados sobre fabricación, prueba, control y otros datos relacionados con un producto o proceso. Estos datos históricos se pueden encontrar en registros de lotes, libros de reportes de fabricación, tablas de control, tablas de prueba y resultados de inspección, reportes de los clientes, informes sobre fallas, informes de servicios, y también informes de auditoría. Una validación completa basada en datos históricos no es factible si todos los datos apropiados no fueron recolectados, o si los datos apropiados no fueron conectados de una manera que permita análisis adecuado. Los datos históricos de fabricación de una naturaleza de aprobación / descalificación usualmente no son adecuados.

Si los datos históricos son considerados adecuados y representativos, se puede realizar un análisis por medio de un protocolo escrito para determinar si el proceso ha estado operando en un estado de control y consistentemente ha producido un producto que cumple con sus requerimientos predeterminados. El análisis debe ser documentado.

Los términos "validación retrospectiva", "validación concurrente" y "validación prospectiva" se usan con frecuencia. Cualquier validación puede usar datos históricos de la manera descrita arriba, sin importar el término usado.

8. Resumen de actividades.

Las consideraciones iniciales incluyen:

- Identificar y describir el proceso
- Decidir sobre la verificación y/o validación
- Crear un plan de validación maestro

Si la decisión es validar:

- Formar un equipo multi-funcional para validación
- Planear el enfoque y definir los requerimientos
- Identificar y describir el proceso
- Especificar los parámetros de proceso y decidir sobre el resultados deseado.
- Crear un plan maestro de validación
- Seleccionar los métodos y herramientas para validación
- Crear protocolos de validación
- Llevar a cabo IQ, OQ, PQ y documentar los resultados
- Determinar controles de procesos continuos preparar el informe final y asegurar la aprobación de la administración
- Controlar el proceso de manera continua

Mantener un estado de validación:

- Monitorear y controlar el proceso de manera continua
- Revalidar como sea apropiado

Anexo A. Métodos estadísticos y herramientas para validación del proceso.

Introducción.

La validación de proceso requiere que se establezca un proceso que pueda cumplir de manera consistente con los requerimientos y entonces se realizan estudios demostrando que esto está sucediendo. El desarrollo de proceso y la optimización pueden llevar directamente a la validación del proceso. En otras palabras, los métodos para desarrollar y optimizar un proceso se pueden usar (y los datos desarrollados) para demostrar la capacidad y estabilidad del proceso. Así con frecuencia no hay una distinción clara entre el desarrollo del proceso y la validación del proceso.

Sin embargo, muchos procesos están bien establecidos y sujetos a validación rutinaria de proceso. Muchos de los métodos y herramientas descritas acá se pueden usar para esos procesos. A medida que los métodos de validación se revisan para los procesos existentes, algunos de ellos pueden ser útiles para mejorar los protocolos de validación y mejorar los procesos.

Este anexo describe las muchas contribuciones que los métodos y herramientas estadísticas pueden hacer a la validación. Cada herramienta que aparece en negrilla se describe posteriormente en el Anexo A.3.

A menudo ocurren casos que no cumplen con los requerimientos debido a errores cometidos y debido a excesiva variación. Obtener un proceso que cumpla de manera consistente con los requerimientos implica un enfoque balanceado usando tanto herramienta de prueba de errores y herramientas para reducción de variación. Cuando ocurre un no-cumplimiento debido a un error, se deben usar los métodos de prueba de errores. La prueba de errores intenta hacer imposible que el error ocurra o imposible que pase sin ser detectado.

Sin embargo, muchos no-cumplimientos no son el resultados de errores, en lugar de eso son el resultado de excesiva variación y de procesos fuera de objetivo. Reducir la variación y el objetivo apropiado de un proceso requiere identificar las variables de entrada clave y establecer controles en esas entradas para asegurarse de que las salidas cumplen con los requerimientos.

Una salida de validación de proceso es el desarrollo de un plan de control. La fase final de la validación requiere demostrar que este plan de control funciona, es decir, que resulta en un proceso que puede cumplir de manera consistente con los requerimientos. Una herramienta clave es un **estudio de capacidad**. Un estudio de capacidad mide la habilidad del proceso para cumplir consistentemente con las especificaciones. Es apropiados para características medibles en donde los no-cumplimiento se deben a las variaciones y a condiciones fuera de objetivo. Se deben realizar pruebas no sólo en condiciones nominales, sino también bajo condiciones que impliquen el peor de los casos. En el evento de errores potenciales, se deben realizar **pruebas de estudio** para demostrar que los métodos de prueba de errores diseñados para detectar o prevenir esos errores están funcionando. Los **Planes de muestreo de aceptación** pueden ser útiles para optimizar el número de muestras que se van a probar y para demostrar cumplimiento con las especificaciones.

A.2. Datos sobre estadísticas y validación de proceso.

Cada unidad de producto difiere en cierto grado de todas las demás unidades de producto. Esas diferencias, sin importar que tan pequeñas sean, se denominan variación. La variación puede caracterizarse midiendo una muestra del producto y dibujando un histograma. Por ejemplo, una operación involucra cortar alambre en longitudes de 100 centímetros. La tolerancia es 100 ± 5 centímetros. Una muestra de 12 alambres se selecciona de manera aleatoria y se obtienen los siguientes resultados:

98.7	99.3	100.4	97.6	101.4	102.0
100.2	96.4	103.4	102.0	98.0	100.5

Un histograma de estos datos se muestra en la figura. El ancho del histograma representa la variación.

Es de especial interés si el histograma está centrado de manera apropiada y si el histograma es lo suficientemente estrecho para que case fácilmente dentro de los límites de las especificaciones. Se calcula el centro del histograma calculando el promedio de las 12 lecturas. El promedio es 99.99 centímetros. El ancho del histograma se estima calculando ya sea el rango o la desviación estándar. El rango de las lecturas mencionadas es 7.0 centímetros. La desviación estándar es de 2.06 centímetros. La desviación estándar representa la distancia típica a la cual una unidad está desde el promedio.

Aproximadamente la mitad de las unidades están dentro de una desviación estándar de ± 1 del promedio y cerca de la mitad de las unidades están a más de una desviación estándar del promedio. De otra parte, el rango representa un intervalo que contiene todas las unidades. El rango es típicamente 3 hasta 6 veces la desviación estándar.

Con frecuencia, los histograma toma una apariencia en forma de campana que se denomina la curva normal como se muestra abajo. Para la curva normal, el 99.73% de las unidades cae dentro de ± 3 desviaciones estándar del promedio.

Figura 3: Curva normal aplicada al histograma.

Para características que se pueden medir como la longitud del cable, el volumen de llenado, y la resistencia del sello, el objetivo es optimizar el promedio y reducir la variación. Optimización del promedio puede significar centrar el proceso como en el caso de volúmenes de llenado, maximizar el promedio como es el caso de la resistencia del sello, o minimizar el promedio como es el caso con las emisiones peligrosas. En todos los casos, la reducción de la variación también se requiere para asegurar que todas las unidades están dentro de las especificaciones. Reducir la variación requiere el logro de procesos estables y capaces. La Figura 4 muestra un proceso inestable. Este proceso está cambiando constantemente. El promedio aumenta y disminuye. La variación aumenta y disminuye. La variación total aumenta debido al cambio.

En lugar de eso, se desean procesos estables como se muestra en la figura 5. Los procesos estables producen un nivel consistente de desempeño. Se reduce la variación total. El proceso es más predecible.

Figura 5: Proceso estable

Sin embargo, la estabilidad no es lo único que se requiere. Una vez que se ha logrado un desempeño consistente, se debe hacer que la variación restante case con seguridad dentro de los límites de especificaciones superior e inferior. Ese proceso se dice que es estable y capaz. Dicho proceso se puede realizar para producir de manera consistente un buen producto como se ilustra la Figura 6.

Figura 6: Capacidad de proceso

Se usa un **estudio de capacidad** para determinar si un proceso es estable y capaz. Involucra recolectar muestras por periodo de tiempo. La desviación estándar y el promedio de cada periodo de tiempo se estima y esos estimativos se dibujan en forma de tablas de control. Esas **tablas de control** se usan para determinar si el proceso es estable. Si lo es, los datos se pueden combinar en un histograma sencillo para determinar su capacidad. Para ayudar a determinar si el proceso es capaz, se usan varios índices de capacidad para medir que tan bien casa el histograma dentro de los límites de especificación. Un índice llamado C_p se usa para evaluar la variación. Otro índice C_{pk} se usa para evaluar el centrado el proceso. Esos 2 índices se usan para decidir si el proceso cumplió con los requerimientos. Los valores que se requiere pasar dependen de la severidad del defecto (mayor, menor, crítico) que el fabricante considera aceptable.

Mientras que estudios de capacidad evalúan la habilidad del proceso para producir buen producto de manera consistente, esos estudios hacen poco para ayudar a lograr dicho proceso. Reducir la variación y el logro de procesos estables requiere el uso de numerosas herramientas para reducción de variación. La variación de la salida es causada por la variación de las entradas. Considere el ejemplo de un sistema simple, tal como una bomba para fluidos de movimientos:

Una salida es frecuencia el flujo. La bomba usa un pistón para enviar un fluido hacia una cámara por medio de una abertura y entonces la empuja hacia otra abertura. Las válvulas se usan para mantener el fluido en movimiento en la dirección correcta. La frecuencia de flujo será afectada por el radio del pistón, la longitud del movimiento, la velocidad del motor y el flujo de la válvula para lograr algunos. La frecuencia de flujo objetivo se logra diseñando el radio del pistón, la longitud de movimiento, velocidad del motor, etc.. La tasa de flujo real variará debido a las variaciones en el desgaste del pistón, desgaste de los rodamientos, desgaste de las válvulas, variación de la velocidad del motor, temperatura/viscosidad del fluido, etc.. La variación de las entradas se transmite hacia la salida como se muestra abajo.

Reducir las variación requiere identificar las variables claves de entrada que afectan las salidas, diseñando el proceso para aprovechar las sensibilidades relativas de entrada (las relaciones entre el radio del cilindro, longitud de movimiento, velocidad del motor y salida) y establecer controles en la variación de entrada (desgaste, velocidad del motor, temperatura / viscosidad, etc.) para estar seguro de que las salidas cumplen con sus especificaciones establecidas. En general se deben identificar las variables claves de entradas, entender los efectos de esas entradas en la salida, entender cómo se comportan las entradas y finalmente, usar esa información para establecer objetivos (nominales) y tolerancia (de ventanas) para las entradas. Se pueden usar varias técnicas.

Un tipo de experimentos diseñados llamado **experimento de muestreo** se puede usar para identificar las entradas claves. Otro tipo de experimentos

diseñados llamado **estudio de superficie de respuesta** se puede usar para obtener entendimiento detallado de los efectos de las entradas claves en las salidas. Los estudios de capacidad se pueden usar para entender el comportamiento en las entradas claves. Armados con este conocimiento, los métodos de diseño robusto pueden usar para identificar objetivos óptimos para las entradas y se pueden usar **análisis de tolerancia** para establecer ventanas operativas pobres o esquemas de control que aseguren que las salidas cumplen consistentemente con los requerimientos.

El enfoque obvio para reducir la variación es estrechar las tolerancias en las entradas. Esto mejora la calidad pero generalmente aumenta los costos. Los métodos robustos suministran una alternativa. El diseño robusto trabaja seleccionando objetivos para las entradas que hace que las salidas sean menos sensibles (más robustas) a la variación en las entradas como se muestra abajo. El resultado es menos variación y mayor calidad pero sin costos agregados. Varios enfoques existen para diseño robusto incluyendo **métodos Taguchi, enfoque de respuesta doble y análisis de tolerancia robusta**.

Otra herramienta de importante es una **tabla de control**.

Monitoreando los resultados de los cambios de las entradas a través de las tablas de control, la variación resultante en la salida se puede determinar y se puede identificar la variación diferente del proceso. Por último, las tablas de control se pueden usar para monitorear activamente un proceso y asegurar un estado de control validado. Se puede determinar el control o los niveles de acción para ajustar el proceso y mantener el proceso dentro de los límites de control.

También existen muchas otras herramientas para identificar entradas claves y fuentes de variación incluyendo estudios de muestreo de componentes, tablas multi-variación, análisis de medios (ANOM), y análisis de componentes de variación, y análisis de variación (ANOVA).

Cuando se estudia la variación, se requieren buenas mediciones. Muchas veces se debe realizar una evaluación del sistema de medición usando un estudio de calibración o por medio de un estudio similar.

A.3 Descripciones de las herramientas.

Una breve descripción de cada una de las citadas herramientas está a continuación:

Plan de aceptación de muestreo. Un plan de aceptación de muestreo toma una muestra del producto y usa esta muestra para tomar una decisión de aceptación o de rechazo. Los planes de aceptación de muestreo son usados de manera común en la fabricación para decidir si aceptar (emitir) o rechazar (retener) lotes de producto. Sin embargo, también se pueden usar durante la validación para aceptar (pasar) o rechazar (fracaso) el proceso. Siguiendo a la aceptación por medio de un plan de muestreo, uno puede hacer una

declaración de confianza tal como: "Con el 95% de confianza, la tasa de defectos esta por debajo de 1% de producto defectuoso."

Análisis de medios (ANOM). Estudio estadístico para determinar si existen diferencias significativas entre cavidades, instrumentos, etc., Tiene muchos usos incluyendo la determinación de si un dispositivo de medición se puede reproducir con respecto a operadores y determinar si existen diferencias entre cabezas de llenado, etc.. Es una alternativa más simple y más gráfica al Análisis de Variación (ANOVA).

Análisis de variación (ANOVA). Estudio estadístico para determinar si existen diferencias significativas entre cavidades, instrumentos, etc.. Estadísticamente, éste se define como una metodología para evaluar los resultados de experimentos factoriales diseñados para determinar la influencia relativa de los factores y las interacciones que causan variación en un proceso. Alternativo para el Análisis de Medios (ANOM).

Estudios de capacidad. Los estudios de capacidad están diseñados para evaluar la habilidad de un proceso para que cumpla de manera consistente con otras especificaciones. Un estudio de capacidad se realiza seleccionando un pequeño número de unidades periódicamente en el tiempo. Cada periodo de tiempo se denomina sub-grupo. Para cada sub-grupo se calcula el promedio y el rango. Los promedios y los rangos se dibujan en el tiempo usando una tabla de control para determinar si el proceso es estable o consistente en el tiempo. Si es así, las muestras se combinan para determinar si el proceso está adecuadamente centrado y si la variación es suficientemente pequeña. Esto se logra calculando los índices de capacidad. Los índices de capacidad que se usan con más frecuencia son Cp y Cpk. Si se obtienen valores aceptables, el proceso produce consistentemente productos que cumplen los límites de especificación. Los estudios de capacidad frecuentemente se usan hacia el final de la validación para demostrar que las salidas cumplen consistentemente con las especificaciones. Sin embargo, también se pueden usar para estudiar el comportamiento de las entradas para realizar un análisis de tolerancia.

Prueba de Muestreo. Una prueba de Funcionamiento es una prueba o revisión llevada a cabo para demostrar que una característica o función está trabajando. Por ejemplo, para demostrar que la potencia de alimentación está funcionando, se podría cortar la energía al proceso. Para demostrar que un sensor diseñado para detectar burbujas en una línea trabaja, se pueden introducir burbujas a propósito.

Estudio de análisis de componentes. Estudio para aislar la causa de una diferencia entre dos unidades de producto o dos piezas de equipo. Requiere la habilidad para desensamblar unidades y analizar componentes para determinar si las diferencias continúan con las unidades originales o varían con los componentes intercambiados.

Tablas de Control. Las tablas de control se usan para detectar cambios en el proceso. Una muestra, que consiste típicamente en cinco unidades

consecutivas, se selecciona de manera periódica. El promedio y rango de cada muestra se calcula y se dibuja. El dibujo de los promedios se usa para determinar si el promedio del proceso cambia. El dibujo de los rangos se usa para determinar si la variación del proceso cambia. Para ayudar a determinar si ha ocurrido un cambio, los límites de control se calculan y se agregan a los dibujos. Los límites de control representan el valor máximo que el promedio o el rango debe variar si el proceso cambia. Un punto por fuera de los límites de control indica que el proceso ha cambiado. Cuando se identifica un cambio por medio de la tabla de control, se debe hacer una investigación respecto a la causa del cambio. Las tablas de control ayudan a identificar variables claves que hacen que el proceso cambie y ayudan en la reducción de la variación. Las tablas y control también se usan como parte de un estudio de capacidad para demostrar que el proceso es estable o consistente.

Experimento diseñado (Diseño de experimentos o DOE). El término experimento diseñado es un término general que abarca experimentos de muestreo, estudios de superficie de respuesta, y análisis de variación. En general, un experimento diseñado involucra cambiar a propósito una o más entradas y medir el efecto resultante en una o más salidas.

Enfoque de respuestas doble hacia diseño robusto. Uno de 3 enfoques de diseño robusto. Involucra realizar estudios de superficie de respuesta para modelar el promedio y la variación de los resultados de manera separada. Entonces se usan los resultados para seleccionar objetivos para las entradas que minimicen las variaciones mientras centran el promedio en el objetivo. Requiere que la variación durante el estudio sea representativa de fabricación a largo plazo. Alternativas son los métodos Taguchi y el análisis de tolerancia robusto.

Modos de Falla y Análisis de Efectos (FMEA). Un FMEA es un análisis sistemático de los modos de falla potenciales. Incluye la identificación de posibles modos de falla, determinación de las causas potenciales y las consecuencias y un análisis del riesgo asociado. También incluye un registro de las acciones correctivas o controles implementados de resultando en un plan de control detallado. Los FMEAs se puede realizar tanto en el producto como en el proceso. Típicamente un FMEA se realiza a nivel de componentes, empezando con fallas potenciales y después haciendo seguimiento hacia las consecuencias. Este es un enfoque importante. Una variación es un Análisis de Arbol de Falla, que empieza con posibles consecuencias y sigue hacia las causas potenciales. Sin embargo, un Análisis de Arbol de Falla se puede realizar pronto en el proceso de diseño antes de que el diseño haya sido convertido en componentes individuales.

Análisis de árbol de falla (FTA). Una variación del análisis de falla. Ver FMEA para comparación.

Estudio de Calibración – Estudio para evaluar la precisión de un dispositivo de medición y la reproducibilidad del dispositivo con respecto a los operadores.

Métodos de prueba de errores. Prueba de errores se refiere al amplio rango de métodos usados para hacer que la ocurrencia de un defecto sea imposible o para asegurar que el defecto no pasará sin ser detectado. Los Japoneses se refieren a la prueba de errores como Poka-Yoke. La estrategia general es primero intentar hacer imposible que el defecto ocurra. Por ejemplo, hacer imposible que una parte se ensamble al revés, hacer los extremos de la parte de diferentes tamaños o formas de manera que la parte sólo cuadre de una sola manera. Si esto no es posible, intentar asegurar que defecto se detecta. Esto podría involucrar montar una barra que impediría el paso de cualquier parte que sea demasiado alta para que continúe en la línea. Otras posibilidades incluyen mitigar el efecto de un defecto (cinturones de seguridad en los carros) y disminuir la cantidad de errores humanos implementando auto-revisiones.

Tablas Multi-Variación. Procedimiento general y gráfico para aislar la fuente de variación más grande de manera que otros esfuerzos se concentren en la fuente de variación más grande.

Estudio de superficies de respuesta. Un estudio de superficie de respuesta es un tipo especial de experimento diseñado cuyo propósito es modelar la relación entre las variables clave de entrada y las salidas. Realizar un estudio de superficie de respuesta involucra realizar el proceso a diferentes configuraciones para las entradas, llamados ensayos, y medir las salidas resultantes. Se puede entonces lograr una ecuación que cumpla con los datos para modelar el efecto de las entradas en las salidas. Esta ecuación se puede usar para encontrar objetivos óptimos usando métodos de diseño robusto y establecer objetivos y ventanas de operación usando un análisis de tolerancia. El número de ensayos requeridos por un estudio de superficie de respuesta aumenta de manera exponencial con el número de entradas. Es deseable mantener el número de entradas estudiadas en un mínimo. Sin embargo, si no se incluye una entrada clave se pueden comprometer los resultados. Para asegurarse de que solamente variables de entradas clave se incluyen en el estudio, frecuentemente se realiza primero un estudio de muestreo.

Métodos de diseño robusto. Métodos de diseño robusto se refieren colectivamente a los diferentes métodos de seleccionar objetivos óptimos para las entradas. Generalmente, cuando uno piensa en reducir la variación, estrechar las tolerancias viene a la mente. Sin embargo, como lo demostró Taguchi, la variación también se puede reducir por medio de la cuidadosa selección de objetivos. Cuando existen relaciones no lineales entre las entradas y las salidas, uno puede seleccionar objetivos para las entradas que hace que las salidas sean menos sensibles a las entradas. El resultado es que mientras las entradas continúan variando, menos de esa variación se transmite a las salidas. El resultado es que las salidas varían menos. Reducir la variación por medio de ajuste de los objetivos se llama diseño robusto. En diseño robusto el objetivo es seleccionar objetivos para las entradas que resultan en desempeño apropiado con variación mínima. Existen varios métodos de obtener diseño robusto incluyendo análisis de tolerancia robusto, enfoque de respuestas doble y los métodos Taguchi.

Análisis de tolerancia robusto. Es uno de 3 enfoques para diseño robusto. Involucra la realización de experimentos diseñados para modelar el promedio de las salidas y entonces usar el enfoque estadístico para el análisis de tolerancia y así predecir la variación de las salidas. Requiere estimativos de los valores en que las entradas variaran durante la fabricación a largo plazo. Las alternativas son los métodos Taguchi y los análisis de tolerancia robustos.

Experimentos de muestreo. Un experimento de muestreo es un tipo especial de experimentos diseñados cuyo principal propósito es identificar las variables de entradas clave. Los experimentos de muestreo también son denominados experimentos factoriales fraccionales. Realizar un experimento de muestreo involucra llevar a cabo el proceso a diferentes configuraciones para las entradas, llamados ensayos, y medir las salidas resultantes. A partir de esto, se puede determinar que entradas afectan las salidas. Los experimentos de muestreo típicamente requieren 2 veces más ensayos que variables de entrada. Por ejemplo, se pueden estudiar 8 variables en 16 ensayos. Esto hace posible estudiar un gran número de entradas en una cantidad razonable de tiempo. Empezar con un número mayor de variables reduce las oportunidades de perder una variable importante. Con frecuencia un estudio de superficie del respuesta se realiza siguiendo a un experimento de muestreo para ganar más entendimiento de los efectos de las variables de las entradas en las salidas.

Métodos Taguchi. Uno de 3 métodos para diseño robusto. Involucra llevar a cabo un experimento diseñado para obtener un entendimiento completo de los efectos de los objetivos de entrada en el promedio y la variación. Entonces los resultados se usan para seleccionar objetivos para las entradas que minimizan la variación mientras se centra el promedio en el objetivo. Es similar al enfoque de respuesta doble excepto que mientras se está realizando el estudio, las entradas se ajustan a propósito en valores pequeños para lograr una mímica de la variación de fabricación a largo plazo. Las alternativas son el enfoque de respuesta doble y el análisis de tolerancia robusto.

Análisis de tolerancia. Usando el análisis de tolerancia, se pueden configurar ventanas de operación para las entradas que aseguren que las salidas cumplirán con los requerimientos. Realizar un análisis de tolerancia requiere una ecuación que describa los efectos de las entradas en las salidas. Si dicha ecuación no está disponible, se puede realizar un experimento de superficie de respuesta para obtener una. Para ayudar a asegurar capacidad de fabricación, las tolerancias para las entradas se deben basar inicialmente en las plantas y en la habilidad de los abastecedores para controlarlas. Los estudios de capacidad se pueden usar para estimar los rangos en los cuales varían las entradas de manera común. Si esto no resulta en un rango aceptable para las salidas, la tolerancia de al menos una entrada se debe reducir. Sin embargo, estrechar una tolerancia más allá de la capacidad real de la planta o el abastecedor requiere que se hagan mejoramientos o que se seleccione una nueva planta o abastecedor. Antes de estrechar cualquier tolerancia, se deben considerar los métodos de diseño robusto.

Análisis de componentes de varianza. Estudio estadístico usado para estimar las contribuciones relativas de varias fuentes de variación. Por ejemplo, la variación en un llenador multi-cabeza podría ser el resultado de cambiar el promedio del proceso en el tiempo, diferencias en la cabeza de llenado y variación a corto plazo dentro de una cabeza de llenado. Se puede usar un análisis de varianza de los componentes para estimar el valor de la varianza contribuida por cada fuente.

Anexo B. Ejemplo de Validación

Los procesos de sellado al calor, tal como se describen en este ejemplo, usan equipo para sellar bolsas de plástico que trabajan como barreras de esterilidad para dispositivos médicos desechables. La integridad del sello es crucial para el mantenimiento de la esterilidad. La prueba de la esterilidad del sello es usualmente una prueba destructiva, y el proceso es un proceso especial que requiere validación.

Este anexo se presenta solamente para dar un ejemplo simple y breve de la naturaleza del proceso de validación. El proceso de sellado al calor descrito no se debe considerar como un modelo para todas las validaciones de sellado al calor. Adicionalmente, este ejemplo se puede modificar de acuerdo con diferentes sistemas de calidad, métodos de documentación y culturas de regiones y/o países que usan esta orientación.

Hay muchas otras circunstancias y variables que se podrían considerar cuando se valida un proceso real de sellado al calor. Este ejemplo usa solamente 3 variables de entradas: tiempo, temperatura y presión. Pueden haber muchas más variables de entrada, tales como entrenamiento del operador, grosor del material y también índices de fundición de las bolsas plásticas. Además, todos detalles que rodean las razones para tamaños de muestra específicos, límites de control, etc., no se suministran.

ABC Medical Device Company Protocolo de validación del proceso PVP 98-101

Título: Validación de Sellado al Calor.

Productos cubiertos: Gizmos Estériles – Códigos 12345 hasta 12729

Equipo / proceso que se va a validar: Supplier Co., Modelo xyz, Registro de Fabricante de Equipo ABC: MER 98-1248 / Proceso de Sellado al Calor: SOP 20-12-14.

Número de Control de Cambio de Proceso / producto: PPCN98-364

Objetivos:

Supplier Co ha desarrollado un nuevo y mejorado sellador a calor, que debe mejorar el flujo del proceso y reducir el tiempo de configuración. El sellador al calor será validado para asegurarse de que funciona con los materiales de

bolsa para barrera estéril existentes y con los procedimientos de proceso existentes SOP 20-12-14. SOP20-12-14 identifica un requerimiento de diseño para una resistencia de sellado de 2 hasta 4 kilogramos y un objetivo de 3 kilogramos. Las bolsas más difíciles de sellar son las más pequeñas (PN 96-122) y las más grandes (PN 88-010). La capacidad de proceso objetivo es un Cpk de >1.

Documentos de referencia:

1. Procedimiento de proceso para sellado al calor, SOP 20-12-14.
2. Metodologías estadísticas, SOP 3-8-51, SOP 3-9-12, SOP 3-13-81.
3. Registros de Dispositivo Maestro, Códigos 12xx
4. Registro de Equipos de Fabricación, MER 98-1248
5. Manual de Operación del Sellador al Calor Modelo xyz
6. Plan Maestro de Validación del Proceso: PVP-98001
7. Calibración y Procesos de Laboratorio: SOP 9-2-5
8. Procesos de producción y Calibración: SOP 20-1-2
9. Procedimientos de Sala de Limpieza: SOP 1-12-77

Plan de validación:

El sellador al calor Modelo xyz de Supplier Co., estará sujeto a los procedimientos de calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) indicados en el plan maestro de validación: PVP98001. Se usarán los métodos estadísticos en SOP 3-x-x como sea apropiado.

La calificación de instalación (IQ) utilizará el manual de operaciones del sellador al calor para definir los requerimientos en cuanto a electricidad y presión de aire. El sellador al calor se instalará, se revisará y se calibrará en la sala de limpieza 3 durante un fin de semana. Se prestará particular atención al exhosto de aire a presión en la sala de limpieza, de manera que el requerimiento para integridad del ambiente no este comprometido. Se completara una lista de requerimientos y se aprobaran los resultados.

La calificación operacional (OQ) se completará en 3 fases. Primero, durante el tiempo de parálisis de producción, el sellador a calor será sometido a un quemado inicial para observar la estabilidad de las medidas relacionadas con el tiempo de cierre de las abrazaderas, temperaturas y presiones. Las bolsas serán selladas, pero no se completarán los análisis detallados de la integridad del sello. Se registrarán los datos para tiempo de cierre de abrazaderas, temperaturas y presión. Las variaciones en esas medidas se someterán a un experimento de muestreo (SOP 3-8-51) para determinar posibles situaciones que peores y el riesgo de sellos débiles o quemaduras de las bolsas. También se establecerán las configuraciones iniciales óptimas para el sellado al calor.

La segunda fase de la calificación operacional (OQ) centrará el proceso y determinará la capacidad inicial de proceso. El proceso será realizado fuera de línea, pero durante la producción, en la sala de limpieza y con el personal de producción. El personal de producción será entrenado en el uso del nuevo sellador al calor. Los selladores a calor serán completados para bolsas PN 96-

122 y PN 88-010. Las configuraciones de sellado a calor para tiempo, temperatura y presión se usarán, de acuerdo con las que fueron determinadas como óptimas durante la fase inicial de la calificación operacional (OQ). Se usará el plan de muestreo acelerado SOP 3-9-12 y los resultados de registrarán en una tabla. La resistencia de sello objetivo resultante será de 3 kilogramos y la variación será monitoreada. El número de operaciones, muestras y valoraciones continuará hasta que se determine que el Cp es de >1 por SOP 3-13-81. Las configuraciones óptimas del sellador al calor serán determinadas para la siguiente fase.

La tercera fase de la calificación operacional (OQ) determinará la sensibilidad del proceso respecto a variaciones en el tiempo, temperaturas y presión. Se usará el proceso de producción normal. El personal de producción será entrenado en el uso del nuevo sellador a calor. Combinaciones relacionadas con peores casos respecto a tiempo, temperatura y presión serán evaluadas. Los procesos se completarán 1) con las configuraciones óptimas, 2) con un tiempo corto de proceso, baja temperatura y baja presión; y 3) tiempo de proceso prolongado, alta temperatura y alta presión. Los niveles de acción para el ajuste del sellador a calor se determinarán como resultado de esta fase.

La calificación de desempeño (PQ) comenzará después de completar de manera satisfactoria la calificación operacional (OQ). Se usarán las configuraciones óptimas para el sellador a calor y se usarán los niveles de acción del sellador a calor para el ajuste del tiempo, temperaturas y presión. Se usará el plan de muestreo acelerado 2-C de SOP 3-9-12 y los resultados se registrarán en una tabla. Se investigarán las variaciones en la resistencia del sello y se determinarán las causas. Cuando se demuestra la estabilidad de proceso, y la variación de proceso demuestra un valor de $Cpk > 1$ por SOP 3-13-81, se considerará que el proceso está validado y SOP 20-12-14 se usará para controlar el proceso.

Equipo de medición / prueba y calibración:

1. Cronómetro, calibrado para SOP 9-2-5.
2. Termómetro remoto, RST-12, calibrado para SOP 9-2-5.
3. Medidor de presión, 0 – 500kPa, calibrado para 9-2-5.
4. Medidor VAR, ID 683, calibrado para SOP 9-2-5.
5. Probador de Sellador a Calor, PE 8167, calibrado para SOP 20-1-2.

Mantenimiento del equipo:

Durante la validación el mantenimiento del sellador a calor será realizado de acuerdo con el manual de operaciones del abastecedor. Al completar las validación, el Registro de Equipo de Fabricación, MER 98-1248 será actualizado para que incluya mantenimiento y calibración del sellador a calor.

Revalidación:

Al completar la validación, se actualizara el Plan Maestro De Validación De Proceso PVP-98001 para que incluya el sellador a calor en el programa de validación maestro.

Aprobación del protocolo por el equipo de validación.

John Smith Fecha: Noviembre 15, 1998. Cargo: Ingeniero de Calidad.

Paula Johnson Fecha: Noviembre 15, 1998. Cargo: Supervisión de Producción.

Randy Jacoby Fecha: Noviembre 15, 1998. Cargo: Gerente de Planta.

Sue Brown Fecha: Noviembre 15, 1998.

Cargo: Líder de Proyecto.

Claudia Becker Fecha: Noviembre 15, 1998. Cargo: Gerente de Calidad de la Planta.

Resultados de Calificación de Instalación (IQ) PVP 98-101

Revisión de instalación (IQ).

Se establecieron requerimientos a partir del manual de operaciones del sellador a calor, procedimientos de sala de limpieza (SOP 1-12-77) y un procedimiento de proceso de sellador a calor (SOP 20-12-14).

Requerimiento	Fuente	Estado
Fuente de energía	manual de operaciones del sellador a calor	cumple
Presión de aire	manual de operaciones de sellador a calor	cumple
Posicionamiento económico	manual de operaciones de sellador a calor	cumple
Repuestos	manual de operaciones de sellador a calor y SOP 20-12-14	cumple
Exhosto de aire limpio.	SOP 1-12-77	cumple
Equipo de limpieza	SOP 1-12-77	cumple
Accesibilidad para mantenimiento	SOP 20.12.14	cumple
Capacidad para tamaños de bolsas	SOP 20-12-14	cumple

Quemado Inicial

El sellador a calor operado como se describe en el manual de operaciones del sellador a calor y como lo requiere SOP 20-12-14.

Calibración.

Todos los dispositivos de medición y calibradores en el sellador a calor fueron calibrados de manera exitosa conforme a SOP 20-1-2.

Referencia de documentos de laboratorio.

Documento de Ingeniería de Calidad, JWS, 98-4, Págs. 46-62.

El estudio ambiental del exhosto de aire se cumplió agregando un filtro de aire con base en aceite a la línea del exhosto del sellador a calor. La materia de partículas se monitoreo conforme a SOP 9-15-84 y no se detectaron cambios de los niveles normales.

La instalación del sellador a calor fue exitosa.

Aprobación del protocolo por el equipo de validación.

John Smith	Fecha: Diciembre 15, 1998.	Cargo: Ingeniero de Calidad.
Paula Johnson	Fecha: Diciembre 15, 1998.	Cargo: Supervisión de Producción.
Randy Jacoby	Fecha: Diciembre 15, 1998.	Cargo: Gerente de Planta.
Sue Brown	Fecha: Diciembre 15, 1998.	Cargo: Líder de Proyecto.
Claudia Becker	Fecha: Diciembre 15, 1998.	Cargo: Gerente de Calidad de la Planta.

Resultados de calificación operacional (OQ) PVP 98-101

Fase 1.

Se midió el tiempo de cierre de abrazaderas, la temperatura y las presiones en un período de tiempo de 4 horas con configuraciones iniciales de sellado al calor para tiempo, temperatura y presión. Se completaron tablas de control de la siguiente manera según el gráfico.

A partir de este análisis, es aparente que la temperatura es la más variable dentro de los límites inferior y superior para la temperatura. También, las temperaturas estuvieron bajo el límite durante los primeros 15 a 20 minutos, puesto que el sellador requiere este tiempo para calentar. Este experimento de muestreo demostró que la temperatura puede ser el factor principal que influya en la integridad del sellado al calor.

Se establecieron configuraciones iniciales óptimas para el sellador a calor: configuración de controlador de temperaturas de 7.5, tiempo de cierre de 1.5 segundos y configuración de presión de 325 kPa.

Fase 2.

Se realizaron estudios de superficie de respuesta para determinar los efectos de las entradas clave en la resistencia de sellado. Se usaron variaciones en las configuraciones y se calculó entonces la resistencia de sellado resultante para 10 bolsas. La siguiente tabla resume los resultados:

Prueba	Tamaño Bolsa	Tiempo	Temp.	Presión	Resistencia Sellado
1	pequeño	1.0	150	300	Prom. 2.1,6 σ 1.2
2	grande	1.0	150	300	Prom. 2.3,6 σ 1.8
3	pequeño	1.5	150	300	Prom. 2.2,6 σ 1.6
4	grande	1.5	150	300	Prom. 2.5,6 σ 1.3
5	pequeño	2.0	150	300	Prom. 2.4,6 σ 1.5
6	grande	2.0	150	300	Prom. 2.8,6 σ 1.0
7	pequeño	1.0	160	300	Prom. 3.0,6 σ 0.4
8	grande	1.0	160	300	Prom. 3.1,6 σ 0.6
9	pequeño	1.5	160	300	Prom. 3.3,6 σ 0.5
10	grande	1.5	160	300	Prom. 3.4,6 σ 0.6
11	pequeño	2.0	160	300	Prom. 2.9,6 σ 0.3
12	grande	2.0	160	300	Prom. 2.8,6 σ 0.4
13	pequeño	1.0	170	300	Prom. 3.1,6 σ 0.6

14	grande	1.0	170	300	Prom. 3.2,6 σ 0.5
15	pequeño	1.5	170	300	Prom. 2.7,6 σ 0.6
16	grande	1.5	170	300	Prom. 2.9,6 σ 0.4
17	pequeño	2.0	170	300	Prom. 2.8,6 σ 0.6
18	grande	2.0	170	300	Prom. 3.0,6 σ 0.7
19	pequeño	1.0	150	325	Prom. 2.2,6 σ 1.7
20	grande	1.0	150	325	Prom. 2.3,6 σ 1.5
21	pequeño	1.5	150	325	Prom. 2.2,6 σ 1.3
22	grande	1.5	150	325	Prom. 2.5,6 σ 1.4
23	pequeño	2.0	150	325	Prom. 2.4,6 σ 1.7
24	grande	2.0	150	325	Prom. 2.8,6 σ 1.2
25	pequeño	1.0	160	325	Prom. 3.0,6 σ 0.3
26	grande	1.0	160	325	Prom. 3.1,6 σ 0.5
27	pequeño	1.5	160	325	Prom. 3.3,6 σ 0.4
28	grande	1.5	160	325	Prom. 3.4,6 σ 0.3
29	pequeño	2.0	160	325	Prom. 2.9,6 σ 0.2
30	grande	2.0	160	325	Prom. 2.8,6 σ 0.3
31	pequeño	1.0	170	325	Prom. 3.1,6 σ 0.5
32	grande	1.0	170	325	Prom. 3.2,6 σ 0.4
38	grande	1.0	150	350	Prom. 2.3,6 σ 1.8
39	pequeño	1.5	150	350	Prom. 2.2,6 σ 1.6
40	grande	1.5	150	350	Prom. 2.5,6 σ 1.3
41	pequeño	2.0	150	350	Prom. 2.4,6 σ 1.5
42	grande	2.0	150	350	Prom. 2.8,6 σ 1.0
43	pequeño	1.0	160	350	Prom. 3.0,6 σ 0.4
44	grande	1.0	160	350	Prom. 3.1,6 σ 0.6
45	pequeño	1.5	160	350	Prom. 3.3,6 σ 0.5
46	grande	1.5	160	350	Prom. 3.4,6 σ 0.6
47	pequeño	2.0	160	350	Prom. 2.9,6 σ 0.3
48	grande	2.0	160	350	Prom. 2.8,6 σ 0.4
49	pequeño	1.0	170	350	Prom. 3.1,6 σ 0.6
50	grande	1.0	170	350	Prom. 3.2,6 σ 0.5
51	pequeño	1.5	170	350	Prom. 2.7,6 σ 0.6
52	grande	1.5	170	350	Prom. 2.9,6 σ 0.4
53	pequeño	2.0	170	350	Prom. 2.8,6 σ 0.6
54	grande	2.0	170	350	Prom. 3.0,6 σ 0.7

Con base en esos resultados, es aparente que el límite inferior de temperaturas de 150 grados centígrados resultará en variaciones no aceptables en la resistencia de sellado (promedio general de 2.38 kilogramos, 6 σ de 1.42). Las variaciones en tiempo y presión dentro de los límites especificados tienen poco que ver con la resistencia del sellado.

Se repitieron 36 operaciones adicionales con un límite inferior de temperaturas de 155 grados centígrados y variaciones de tiempo y presión similares a las de las primeras 54 operaciones. Los datos no están incluidos en este informe, pero están disponibles en el documento mencionado abajo. Los resultados de

esas operaciones demostraron un promedio general de 2.92 kilogramos, 6σ de 0.5. El Cp para esas operaciones tenía un valor de 1.8. Se determinaron configuraciones óptimas de sellador a calor consideradas en una configuración de controlador de temperatura de 8.2, tiempo de 1.5 segundos y presión de 325 kPa.

Fase 3.

Se usaron procesos de producción normales para sellar las bolsas con productos y configuraciones del sellador a calor a 1) niveles óptimos; 2) baja temperatura, baja presión y corto tiempo, y 3) alta temperatura, alta presión y largo tiempo. Se produjeron 190 productos de cada combinación de configuraciones.

Resultados:

La operación con niveles óptimos resultó en una resistencia de sellado promedio de 3.08 kilogramos, 6σ de 0.3, la operación con configuraciones bajas resultó en una resistencia de sellado promedio de 2.8 kilogramos, 6σ de 0.5, y la operación con las configuraciones altas resultó en una resistencia de sellado promedio de 2.9 kilogramos, 6σ de 0.6.

Referencia de documentos de laboratorio.

Documento de laboratorio para Ingeniería de Calidad, JWS, 98-4, Págs. 63-98.

Temas / comentarios.

La entrada que transmite la mayor variación al proceso de sellado al calor es la temperatura. El límite inferior de temperatura se ajustó a 155 grados centígrados desde 150 grados centígrados.

El sellador a calor debe tener un período de tiempo de calentamiento de al menos 20 minutos con ciclo normal para que tenga control de temperatura estable.

Con base en esos resultados, cuando el proceso se realiza dentro de los límites de entrada, la resistencia de sellado objetivos de 3.0 kilogramos debe cumplirse con un Cpk de 1.8 por SOP 3-13-81. Los niveles de acción iniciales para ajuste del sellador a calor deben ser resistencias de sellado de 2.6 kilogramos y 3.2 kilogramos, que deben ser variación 3σ desde el promedio de 2.9 durante la calificación operacional (OQ).

La Calificación Operacional (OQ) del sellador a calor fue exitosa.

Aprobación del protocolo por el equipo de validación.

John Smith	Fecha: Enero 15, 1998.	Cargo: Ingeniero de Calidad.
Paula Johnson	Fecha: Enero 15, 1998.	Cargo: Supervisión de prod.
Randy Jacoby	Fecha: Enero 15, 1998.	Cargo: Gerente de Planta.
Sue Brown	Fecha: Enero 15, 1998.	Cargo: Líder de Proyecto.
Claudia Becker	Fecha: Enero 15, 1998.	Cargo: Gerente de Calidad de la Planta.

Resultados de calificación de desempeño. PVP 98-101.

La producción normal de códigos 12345 y 12189 fue realizada utilizando bolsas PN 96-122 y PN 88-010. Se usaron las configuraciones óptimas para sellado a calor. Se permitió que el sellador a calor se calentara con ciclo normal por media hora antes del uso. Se completó una semana de producción para cada código. El plan de muestreo acelerado 2-C de SOP 3-9-12 se usó y los resultados se registraron en una tabla.

El Cpk resultante fue de 1.75 para el proceso general durante esta calificación de desempeño. La comparación de los resultados de Cp para cada día demostraron que el proceso fue estable y capaz. Se calcularon los siguientes valores Cp:

PN 96-122: 1.8, 1.9, 1.7, 1.6, 1.7;

PN 88-010: 1.6, 1.8, 1.7, 1.9, 2.0.

El centrado de los resultados en relación con el objetivo fue muy cerrado: la resistencia de sellado promedio general fue de 2.93 kilogramos con un objetivo de 3.0 kilogramos.

Los niveles de acción nunca se alcanzaron, y por lo tanto no se hicieron ajustes y no se identificaron causas.

Documento de referencia de laboratorio:

Documento de Ingeniería de Calidad, JWS, 99-1, Págs. 1-48.

Comentario.

El proceso ha demostrado estabilidad y capacidad.

El Registro de Equipo de Fabricación, MER 98-1242, ha sido actualizado para que incluya el mantenimiento y la calibración del nuevo sellado a calor.

El Plan Maestro de Validación de Proceso, PVP-98001 ha sido actualizado para que incluya el nuevo sellador a calor en el proceso de revalidación.

El Procedimiento del Proceso de Sellado al Calor, SOP 20-12-14, ha sido actualizado para que incluya el nuevo sellador a calor y el procedimiento de operación revisado relacionado con calentamiento y límite de control inferior de temperatura se ha cambiado desde 150 grados centígrados hasta 155 grados centígrados.

Todos los empleados de producción y de control de calidad han sido entrenados y el programa de entrenamiento en SOP 20-12-14 ha sido revisado de conformidad.

Aprobación del protocolo por el equipo de validación.

John Smith Fecha: Enero 31, 1999. Cargo: Ingeniero de Calidad.

Paula Johnson Fecha: Enero 31, 1999. Cargo: Supervisión de prod.

andy Jacoby Fecha: Enero 31, 1999. Cargo: Gerente de Planta.

Sue Brown Fecha: Enero 31, 1999. Cargo: Líder de Proyecto.

Claudia Becker Fecha: Enero 31, 1999. Cargo: Gerente de Calidad
de la Planta.

INFORME FINAL PVP 98-101

Hemos revisado los requerimientos del protocolo; los informes IQ, OQ y PQ y hemos comparado estos con los requerimientos de los documentos de referencia. Todos los requerimientos han sido cumplidos y el proceso es validado

Aprobación del protocolo por el equipo de validación.

John Smith Fecha: Febrero 15, 1999. Cargo: Ingeniero de
Calidad.

Paula Jonson Fecha: Febrero 15, 1999. Cargo: Supervisión de
Producción.

Randy Jacoby Fecha: Febrero 15, 1999. Cargo: Gerente de Planta.

Sue Brown Fecha: Febrero 15, 1999. Cargo: Líder de Proyecto.

Claudia Becker Fecha: Febrero 15, 1999. Cargo: Gerente de calidad
de la Planta.