

Reimpresión autorizada solo para uso individual

Capítulo General USP <1850> *Evaluación de Tecnologías de Sondeo para Determinar la Calidad de Medicamentos*

Reimpresión de USP42-NF37 (oficial desde 1-Nov-2020)



Este texto es una copia de cortesía del Capítulo General USP <1850> Evaluación de Tecnologías de Sondeo para Determinar la Calidad de Medicamentos, destinado únicamente para su uso como herramienta y recurso informativo. Consulte la edición actualmente oficial de USP-NF para el texto oficial.

Este capítulo por sí solo no es suficiente para realizar una evaluación completa de las tecnologías de sondeo para determinar la calidad de los medicamentos. Es posible que se requieran capítulos adicionales de USP-NF para una evaluación meticulosa.

<1850> EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SONDEO PARA DETERMINAR LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS

1. INTRODUCCIÓN
 2. APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA
 3. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE LA TECNOLOGÍA
 - 3.1 Especificaciones, Costo Relativo y Datos
 4. EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO
 - 4.1 Aplicaciones de la Tecnología y Características del Desempeño Analítico a Evaluar
 5. EVALUACIÓN DE CAMPO
 - 5.1 Acceso, Manipulación, Mantenimiento, y Reparación
 - 5.2 Durabilidad y Uso
 - 5.3 Protocolo y Estadística
- GLOSARIO
REFERENCIAS

1. INTRODUCCIÓN

La proliferación y difusión de productos médicos de calidad subestándar y falsificados (SF, por sus siglas en inglés) ha sido y sigue siendo una creciente preocupación a nivel global. Se han recibido notificaciones de una diversidad de productos médicos SF incluidos, entre otros, los medicamentos esenciales. Estos productos amenazan a la salud pública global poniendo en peligro la seguridad de los pacientes, aumentando el costo de los cuidados, disminuyendo la confianza en los trabajadores y los sistemas de salud, incrementando el riesgo de fracaso de los tratamientos, malgastando recursos valiosos y contribuyendo al desarrollo de la resistencia a los fármacos.

Por fortuna, existen numerosas tecnologías y herramientas de análisis para evaluar la calidad de un producto en el laboratorio. En general, estas tecnologías se conocen y están bien definidas. A lo largo de la última década, muchas de estas herramientas han sido fabricadas a pequeña escala en tamaño portátil para ayudar a combatir la creciente proliferación de los productos médicos SF. Uno de los beneficios de la plataforma desplegable en el campo de estas tecnologías es que facilita el análisis preliminar o sondeo (screening) de muestras como parte de un enfoque de evaluación basado en los riesgos.

Las capacidades de las tecnologías de sondeo portátiles complementan, sin sustituirlas, las tecnologías de laboratorio y su poder de confirmación. Las herramientas portátiles pueden ayudar a conservar los recursos limitados de estos laboratorios y a impulsar un enfoque de “trabajo inteligente” sostenible para garantizar la calidad de los medicamentos mediante el uso de metodologías complementarias de complejidad progresivamente creciente que permiten analizar grandes cantidades de muestras de manera rápida y fiable. Los siguientes ejemplos describen dónde y cómo estas tecnologías se están aplicando actualmente, o podrían aplicarse en el futuro:

- Controles de fabricación
- Sondeo de la cadena de suministro
- Control en fronteras
- Inspección en aduana
- Monitoreo reglamentario o vigilancia de la calidad posterior a la comercialización
- Sondeo en el sitio de atención/cuidados

Sin embargo, falta establecer las capacidades y limitaciones reales y potenciales de muchas de estas herramientas de sondeo portátiles, en particular su desempeño en el campo. Para responder a esta necesidad, este capítulo presenta la estructura y requisitos sugeridos para realizar un análisis apropiado y pragmático de una tecnología dada. Este tipo de análisis incluiría normalmente información general, una evaluación del desempeño y una evaluación de campo. La información así obtenida puede utilizarse para ayudar con la selección, adquisición y utilización de la tecnología de interés. A efectos de este capítulo, el término tecnología se refiere a los instrumentos, soluciones, tecnologías, o herramientas de sondeo que proveen información básica sobre la autenticidad o la calidad de un fármaco o medicamento.

2. APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El primer y más importante aspecto de una evaluación es identificar el uso o aplicación deseada u objetivo de la tecnología. Entender claramente la aplicación prevista de cualquier tecnología ayudará a identificar los parámetros que deben ser evaluados y a decidir con fundamento si se necesitan varias tecnologías de sondeo en un contexto concreto. Por ejemplo, algunas tecnologías de sondeo evalúan características no químicas de un producto, tales como su apariencia, envase, etiquetado y origen. Estas tecnologías deberán identificar correctamente un medicamento falsificado, pero no tendrán que determinar el nivel de impurezas químicas del medicamento.

Por otro lado, la aplicación prevista de la tecnología incluye tanto la aplicación por parte del fabricante original del equipo (OEM, por sus siglas en inglés) y como por parte del usuario. Si las aplicaciones coinciden, entonces la parte inicial de una evaluación deberá incluir el análisis de la tecnología comparándola con la descripción del fabricante. Sin embargo, si las

aplicaciones no coinciden, deberán tomarse medidas adicionales para evaluar la tecnología comparándola con los requisitos del usuario y la aplicación prevista. Las aplicaciones previstas pueden variar dependiendo de factores como:

- Tipos de medicamentos
- Usuarios previstos
- Localizaciones geográficas
- Puntos dentro de la cadena de suministro
- Consecuencias para la salud pública relacionadas con los medicamentos de baja calidad dentro de las cadenas de suministro

3. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE LA TECNOLOGÍA

El primer paso de un análisis, antes de implementar las evaluaciones de desempeño y de campo, es obtener información general sobre la tecnología en cuestión. Esta información debe responder, entre otras, a las cuestiones que se indican a continuación.

3.1 Especificaciones, Costo Relativo y Datos

ESPECIFICACIONES

Las cuestiones relativas a las especificaciones incluyen:

- ¿Qué modelo o versión de la tecnología se está analizando?
- ¿Qué técnica (p. ej., espectroscopía Raman, espectroscopía infrarroja, cromatografía) utiliza la tecnología?
- ¿Cuáles son las dimensiones (es decir, tamaño, peso) de la tecnología?
- ¿Qué tipo de fuente de alimentación (electricidad, batería, solar) se necesita para utilizar la tecnología?
- ¿Qué requisitos de alimentación adicionales (transformadores, unidades de acondicionamiento energético o reguladores de voltaje, sistemas de alimentación ininterrumpida) son necesarios?
- ¿Existen precauciones de seguridad que se deban tener en cuenta antes de utilizar la tecnología (láseres, generación de calor)?
- ¿El uso de la tecnología produce residuos? De ser así, ¿qué tipo de residuos produce y cómo se manipulan de forma segura?
- ¿Con qué facilidad se puede limpiar el equipo?
- ¿Qué recursos adicionales (productos químicos, agua, electricidad) se requieren para limpiar la tecnología?

COSTO RELATIVO

Las cuestiones referentes al costo relativo incluyen lo siguiente:

- ¿Cuál es el costo inicial de la tecnología?
- ¿Cuáles son los gastos periódicos (p. ej., consumibles, gastos de mantenimiento) y a cuánto ascienden?
- ¿Cuál es el costo de una prueba?
- ¿Se utilizarán la tecnología y los métodos previstos con suficiente frecuencia como para compensar el costo?
- ¿Qué garantías hay disponibles al comprar la tecnología y qué alcance tienen?

DATOS

Las cuestiones referentes a los datos incluyen:

- ¿En qué idiomas está disponible el hardware/software?
- ¿Existe un manual del usuario de fácil acceso sobre la tecnología?
- ¿Necesita o tiene la tecnología funciones de conectividad a Internet?
- ¿Cuál es el formato de los archivos de datos?
- ¿Es posible transferir datos entre dispositivos?
- ¿Es posible transferir datos a fuentes externas?
- ¿Cómo pueden mostrarse los datos?
- ¿Es posible resumir los datos con facilidad en un informe que apoye la toma de decisiones?
- ¿Es el software capaz de mantener la integridad de los datos?
- ¿Cuáles son los niveles de autorización del software (administrador, usuario, visitante) y qué nivel de acceso ofrecen?
- ¿Cuenta el aparato con un lector de códigos de respuesta rápida (QR, por sus siglas en inglés) o códigos de barra que pueda utilizarse?

Es importante señalar que algunas de estas preguntas complementan y suplementan las cuestiones de la sección 5. *Evaluación de Campo*. Por lo general, las preguntas que allí se listan pueden contestarse analizando la información publicada sobre la tecnología en cuestión o consultando al fabricante original del equipo.

4. EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO

La parte de una evaluación dedicada al desempeño analítico puede incluir parámetros que forman parte de diversos estándares y guías sobre el desarrollo y la validación de métodos, tales como los capítulos *Validación de Procedimientos Farmacopeicos* (1225) (1); *Calificación de Instrumentos Analíticos* (1058) (2); la guía *Guidance for Industry, Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics* de la Food and Drug Administration (FDA) (3); y las pautas del International Council for Harmonisation (ICH, Consejo Internacional de Armonización) (guía tripartita armonizada), *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)* (4). No obstante, excepto en el caso de (1058), estas referencias están destinadas a la validación de un método; por lo tanto, su aplicación en el contexto de este capítulo debería centrarse en la calificación del desempeño de un instrumento específico y no de un procedimiento.

4.1 Aplicaciones de la Tecnología y Características del Desempeño Analítico a Evaluar

Esta sección ofrece a los posibles revisores una lista de las características del desempeño que deben evaluarse en función de las aplicaciones previstas para una tecnología dada. Idealmente, la evaluación del desempeño analítico se lleva a cabo en un laboratorio en donde se pueden controlar las variables y se puede realizar una evaluación fiable sobre las capacidades analíticas de la tecnología y su correspondencia con las necesidades del revisor. A excepción de la *Aplicación I* indicada a continuación, la evaluación del desempeño debe abarcar también una comparación de los resultados analíticos de la tecnología de sondeo con los resultados de un procedimiento confirmatorio o farmacopeico reconocido (p. ej., cromatografía líquida de alta resolución) utilizando estándares o material de referencia. Esto ayudará a proceder a la aplicación e implementación de la tecnología dentro de un sistema de garantía de calidad y control de calidad más amplio.

La *Tabla 1*, la *Tabla 2* y las *Aplicaciones* indicadas a continuación están basadas en el capítulo (1225) y adaptadas al contexto del presente capítulo. Sin embargo, constituyen una guía amplia y deben adaptarse a las necesidades del usuario y las capacidades de la tecnología de interés. Las definiciones de las características indicadas pueden consultarse en el *Glosario*.

APLICACIONES CUALITATIVAS

Aplicación I: Verificación del envase, etiquetado, origen y apariencia de la muestra o el medicamento

Aplicación II: Identificación de los fármacos a granel o los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) presentes en productos farmacéuticos finales

Aplicación III: Identificación de los contaminantes o impurezas en fármacos a granel presentes en productos farmacéuticos finales

Tabla 1. Características Analíticas Cualitativas a Evaluar

Característica Analítica	Aplicación I	Aplicación II	Aplicación III
Especificidad	Sí	Sí	Sí
Límite de detección	No	No	Sí

APLICACIONES CUANTITATIVAS

Aplicación IV: Cuantificación de los principales componentes de los fármacos a granel o los IFA presentes en productos farmacéuticos finales

Aplicación V: Cuantificación de los contaminantes, impurezas, o adulterantes presentes en fármacos a granel o en productos farmacéuticos finales

Aplicación VI: Determinación de las características de desempeño del producto (p. ej., desintegración, disolución, liberación de fármacos) en productos farmacéuticos finales.

Tabla 2. Características Analíticas Cuantitativas a Evaluar

Característica Analítica	Aplicación IV	Aplicación V	Aplicación VI
Exactitud	Sí	Sí	Sí
Precisión	Sí	Sí	Sí
Especificidad	Sí	Sí	Sí
Límite de detección	No	No	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No
Linealidad	Sí	Sí	Sí
Intervalo	Sí	Sí	Sí

5. EVALUACIÓN DE CAMPO

Como seguimiento de la evaluación del desempeño, las tecnologías de sondeo deben someterse a una evaluación de la aptitud de campo. Esta parte del análisis evalúa la aptitud de una tecnología para operar de forma eficaz y eficiente en las condiciones particulares de un contexto o campo, el cual podría ser, entre otros, un área con recursos limitados. Deben evaluarse

determinados parámetros y responderse ciertas preguntas. A pesar de que algunos de estos parámetros pueden evaluarse mediante búsquedas en línea y consultas con los fabricantes del instrumento, otros parámetros deben evaluarse en el campo, factor que debe tenerse en cuenta a la hora de planificar el análisis de una tecnología. Las preguntas y los parámetros listados en la siguiente sección no son exhaustivos y, según la tecnología, pueden no ser aplicables. No obstante, proporcionan la información de referencia necesaria para tomar una decisión informada sobre la idoneidad de campo de una tecnología dada en un país determinado.

Determine si los resultados proporcionados por la tecnología al analizar un producto médico en el campo corresponden a los resultados de la evaluación del desempeño en el laboratorio. Esto no significa que deban repetirse en el campo las exhaustivas pruebas analíticas del laboratorio, sino que se debe evaluar un subgrupo más pequeño y pragmático de muestras y pruebas para que el revisor pueda estar seguro de que la tecnología efectivamente funciona en unas condiciones concretas de campo.

5.1 Acceso, Manipulación, Mantenimiento y Reparación

Algunas de las preguntas que se deben analizar son las siguientes:

- ¿Es posible adquirir la tecnología en el país en cuestión?
- En los países en los que la tecnología puede adquirirse comercialmente, pero debe ser importada, ¿cuáles son los requisitos de autorización de comercialización para importarla?
- ¿Cuáles son los requisitos de control para exportar esta tecnología desde su país de origen o distribución?
- ¿Existen proveedores de servicios locales o distribuidores autorizados en el país?
- ¿Puede un usuario cualificado mantener y reparar la tecnología o es necesario contar con un proveedor de servicios local?
- En caso de que exista un proveedor de servicios local, ¿dónde está ubicado y cómo puede contactarse con él (oficina en el país, correo electrónico, teléfono)?
- ¿Existen otros requisitos de envío en caso de necesitar enviar la tecnología para su calibración o reparación?
- ¿Son necesarios otros recursos adicionales para calibrar, recalibrar o reparar la tecnología (acceso a Internet, reactivos, estándares, piezas de repuesto)?
- ¿En qué medida son accesibles estos recursos adicionales en términos de disponibilidad y asequibilidad?
- ¿Con qué frecuencia se requiere recalibración y mantenimiento del desempeño de la tecnología?

5.2 Durabilidad y Uso

DURABILIDAD

Algunas de las consideraciones sobre la durabilidad de la tecnología incluyen:

- ¿Cuál es el intervalo de temperaturas de funcionamiento de la tecnología?
- ¿Cómo afecta la humedad a la tecnología?
- ¿Cómo afectan los cambios de temperatura o humedad a los resultados?
- ¿Qué grado de tolerancia ofrece la tecnología frente a cambios en el entorno operativo?
 - Temperatura
 - Humedad
 - Polvo
 - Vibración
 - Interferencia electromagnética
 - Luz
 - Agua
 - Variabilidad eléctrica (p. ej., voltaje, sobretensión, frecuencia)
- ¿Qué grado de tolerancia ofrece la tecnología frente a la manipulación brusca por parte de los usuarios?
- ¿Es la tecnología intrínsecamente segura y apta para el entorno previsto (p. ej., temperatura, humedad)?
- ¿Puede la tecnología resistir una prueba de caída [según definida por U.S. Military Standard (MIL-STD)-810G (5), International Electrotechnical Commission (IEC) 60068 (6), o ASTM D5276-98 7]?

USO

Algunas de las consideraciones sobre el uso de la tecnología incluyen:

- ¿Es la tecnología adecuada para la aplicación prevista?
- ¿Qué nivel de capacitación (p. ej., remota vs. presencial, tiempo, complejidad) es necesaria para utilizar la herramienta?
- ¿Cuáles son los requisitos de preparación de la muestra para el análisis? ¿El carácter de la prueba es destructivo o no destructivo?
- ¿Qué accesorios, consumibles, reactivos y estándares adicionales se requieren para el análisis de las muestras?
- ¿Cuánto tiempo se necesita para analizar una muestra y con qué facilidad pueden interpretarse los resultados?
- ¿Cuántas muestras pueden analizarse simultáneamente?
- ¿Qué análisis de datos fuera de línea es necesario para interpretar los resultados?
- ¿A qué análisis de datos fuera de línea pueden acceder los usuarios con experiencia?
- ¿Qué requisitos existen para la gestión en grupo de diversos instrumentos?

- ¿Qué tipos de productos (p. ej., tabletas, inyecciones) puede analizar la tecnología?
- ¿Es posible transferir de forma remota modelos y/o métodos desarrollados en otro instrumento a las unidades de campo según se requiera?

5.3

Protocolo y Estadística

PROTOCOLO

A la hora de evaluar una tecnología de sondeo para comprobar su aptitud, las secciones aplicables de este capítulo deberían usarse para desarrollar un protocolo robusto, práctico e, idealmente, estandarizado que resuma de forma específica las tareas que deben realizarse. Una vez seleccionadas las secciones correspondientes, deben tenerse en cuenta variables adicionales para garantizar que la evaluación genera datos basados en evidencias que permitan apoyar la toma de decisiones. Estas variables incluyen, entre otros, los siguientes aspectos:

- Número de unidades de la tecnología de sondeo necesario para determinar la variabilidad entre instrumentos (toda evaluación debe incluir por lo menos dos unidades de la tecnología en cuestión).
- Tipos de formas farmacéuticas (p. ej., formas farmacéuticas orales sólidas, inyectables) que se deben usar en la evaluación.
- Tipos de IFA que se deben usar en la evaluación.
- Número de lotes por producto que se deben usar en la evaluación.
- Número de unidades por muestra que se deben usar en la evaluación.

ESTADÍSTICA

El uso prudente de la estadística como parte de una evaluación es un componente crítico para garantizar la integridad y la fiabilidad de cualquier dato obtenido. Siempre que sea posible, se deben identificar las metodologías y los enfoques estadísticos específicos que se deberán usar y se debe consultar a un estadístico profesional para diseñar un protocolo apropiado. Simultáneamente, es valioso reunir la información disponible en la bibliografía y de los fabricantes originales de los equipos específicos sobre los aspectos estadísticos asociados con las diversas aplicaciones de la tecnología. Este enfoque permite contar con un punto de referencia sólido sobre el que expandirse.

Las siguientes guías, referencias, y normas se pueden utilizar como ayuda para planificar los enfoques y metodologías estadísticas:

- *Datos Analíticos—Interpretación y Tratamiento* (1010) (8)
- *Métodos Estadísticos Para la Validación de Procedimientos Analíticos* (1210) (9)
- *Annals of Internal Medicine Research and Reporting Methods—QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies* (10)
- *ASTM E2586-16 Standard practice for calculating and using basic statistics* (11)
- *BMJ Research Methods & Reporting—STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies* (12)
- *Guidance for Industry and FDA Staff—Statistical guidance on reporting results from studies evaluating diagnostic tests* (13)
- *International Organization for Standardization (ISO) 3534-2, Statistics—vocabulary and symbols—part 2: applied statistics* (14)
- *ISO 3534-3 Statistics—vocabulary and symbols—part 3: design of experiments* (15)
- *ISO 5725-1 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 1: general principles and definitions* (16)

GLOSARIO

Para fines de referencia, algunas definiciones están basadas en el capítulo (1225).

Exactitud: La exactitud de un procedimiento analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero. La exactitud de un procedimiento analítico se debe establecer en todo su intervalo. [NOTA—Las definiciones de exactitud en (1225) y en la guía tripartita armonizada de la ICH, *Validation of Analytical Procedures: text and methodology* Q2 (R1) (4) corresponde solo a la ausencia de sesgo. En el *Vocabulario Internacional de Metrología* y en los documentos de la ISO, “exactitud” tiene un significado distinto. En la ISO 5725, el término exactitud combina los conceptos de ausencia de sesgo (denominada “veracidad”) y precisión, y se define como la proximidad entre los resultados de una prueba y el valor de referencia aceptado.]

Adulterante: Cualquier sustancia que haya (1) sido mezclada o envasada con un fármaco para reducir su calidad o concentración o (2) sustituido completa o parcialmente el fármaco.

Límite de detección: El límite de detección es una característica de las pruebas de límite. Es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Por lo tanto, las pruebas de límite simplemente confirman que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa habitualmente como concentración de analito (p. ej., porcentaje, partes por billón) en la muestra.

Linealidad: Los documentos de la ICH definen la linealidad como la capacidad de un método para obtener resultados de una prueba que son proporcionales a la concentración de analito en la muestra dentro de un intervalo dado.

Precisión: La precisión de un procedimiento analítico es el grado de concordancia entre los resultados de pruebas individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea. La precisión de un procedimiento analítico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de una serie de mediciones. La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de

repetibilidad del procedimiento analítico en condiciones normales de operación. En este contexto, la reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios, como por ejemplo en un estudio en colaboración. La precisión intermedia (también conocida como tolerancia) expresa la variación dentro de un laboratorio, por ejemplo en diferentes días o con diferentes analistas o equipos dentro del mismo laboratorio. La repetibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio por el mismo analista con el mismo equipo durante un período de tiempo corto.

Límite de cuantificación: El límite de cuantificación es una característica de las pruebas cuantitativas de compuestos que se encuentran en bajo nivel en la matriz de una muestra, tales como: impurezas en fármacos a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con *Precisión y Exactitud* aceptables en las condiciones experimentales indicadas. El límite de cuantificación se expresa habitualmente como la concentración de analito (p. ej., porcentaje, partes por billón) en la muestra.

Intervalo: El intervalo de un procedimiento analítico es el intervalo entre los niveles inferior y superior del analito (incluyendo estos niveles) en el cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de *Precisión, Exactitud y Linealidad* utilizando el procedimiento según se describe por escrito. El intervalo se expresa normalmente en las mismas unidades que los resultados de la prueba (p. ej., porcentaje, partes por millón) obtenidos mediante el procedimiento analítico.

Robustez: La robustez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del procedimiento indicados en la documentación del mismo. La robustez provee una indicación de la aptitud del proceso en condiciones normales de uso. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

Sondeo (screening): El proceso por el cual una muestra se somete a una evaluación o análisis inicial de calidad para determinar su aceptabilidad o la necesidad de realizar pruebas adicionales.

Especificidad: Los documentos de la ICH definen la especificidad como la capacidad de identificar el analito en presencia de componentes cuya presencia resulta previsible, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz (4). [Nota—Otras autoridades internacionales de reconocido prestigio (p. ej., International Union of Pure and Applied Chemistry, AOAC-Internacional) han preferido el término “selectividad”, reservando “especificidad” para procedimientos que resulten completamente selectivos.] La definición anterior tiene las siguientes implicancias para las pruebas que se indican a continuación:

1. Las pruebas de identificación garantizan la identidad del analito.
2. Las pruebas de pureza garantizan que todos los procedimientos analíticos efectuados permiten declarar con exactitud el contenido de impurezas de un analito (p. ej., metales pesados, impurezas orgánicas volátiles).
3. Las valoraciones proporcionan un resultado exacto, el cual permite una declaración exacta del contenido o la potencia del analito en una muestra.

Cadena de suministro: El sistema de fabricación, distribución, y dispensación de productos farmacéuticos.

REFERENCIAS

1. Convención de la Farmacopea de los EE. UU. *Validación de Procedimientos Farmacopeicos* (1225). En: *Primer Suplemento de USP 41*. Rockville, MD: USP; 2018.
2. Convención de la Farmacopea de los EE. UU. *Calificación de Instrumentos Analíticos* (1058). En: *USP 41*. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention. 2018:7005-7011.
3. Food and Drug Administration. *Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics*. Rockville, MD: FDA; 2015. www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/analytical-procedures-and-methods-validation-drugs-and-biologics.
4. International Council on Harmonisation. *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology: Q2(R1)*. Ginebra, Suiza: ICH; 2005. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf.
5. Department of Defense. *Environmental Engineering Considerations and Laboratory Tests* (MIL-STD-810G). Washington, DC: DoD; 2008. everyspec.com/MIL-STD/MIL-STD-0800-0899/MIL-STD-810G_12306.
6. International Electrotechnical Commission. *Environmental Testing—Part 1: General and Guidance* (IEC 60068-1). Ginebra, Suiza: IEC; 2013. <https://webstore.iec.ch/publication/501>.
7. American Society for Testing Materials. *Standard Test Method for Drop Test of Loaded Containers by Free Fall* (ASTM D5276-98). West Conshohocken, PA: ASTM International; 2017. www.astm.org/Standards/D5276.htm.
8. Convención de la Farmacopea de los EE. UU. *Datos Analíticos—Interpretación y Tratamiento* (1010). En: *USP 41*. Rockville, MD: USP; 2018:6706-6721.
9. Convención de la Farmacopea de los EE. UU. *Métodos Estadísticos Para la Validación de Procedimientos Analíticos* (1210). En: *USP 41*. Rockville, MD: USP; 2018:7622-7633.
10. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. October 2011;155(8):529-536.
11. American Society for Testing Materials. *Standard Practice for Calculating and Using Basic Statistics* (ASTM E2586-16). West Conshohocken, PA: ASTM International; 2016. www.astm.org/Standards/E2586.htm.
12. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: A updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. October 2015. 351(1):h5527.
13. Food and Drug Administration. *Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests*. Rockville, MD: FDA; 2007. www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071287.pdf.

14. International Organization for Standardization. *Statistics—Vocabulary and Symbols—Part 2: Applied Statistics* (ISO 3534-2:2006). Geneva, Switzerland: ISO; 2006. www.iso.org/standard/40147.html.
15. International Organization for Standardization. *Statistics—Vocabulary and Symbols—Part 3: Design of Experiments* (ISO 3534-3:2013). Geneva, Switzerland: ISO; 2013. www.iso.org/standard/44245.html.
16. International Organization for Standardization. *Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results—Part 1: General Principles and Definitions* (ISO 5725-1:1994). Geneva, Switzerland: ISO; 1994. www.iso.org/standard/11833.html. ▲ (USP 1-may-2020)