

# Revisión de procesos de calibración para los equipos de medición en la fabricación de medicamentos

Review of calibration processes for measurement equipment in drug manufacturing

Jhon Sebastián Angulo Zapata<sup>1</sup>  
jhon.angulo04@usc.edu.co

Javier Camilo Caicedo Ponce<sup>1</sup>  
javier.caicedo01@usc.edu.co

Carlos Andrés Cortés Correa<sup>1</sup>  
carlos.cortes06@usc.edu.co

Universidad Santiago de Cali, Facultad de Ingeniería, Programa de Bioingeniería (1)

## **Resumen**

Este artículo tiene el objetivo de realizar una revisión bibliográfica de los procesos adecuados para la realización de la calibración de los equipos de medición utilizados en la producción de medicamentos, tomando como referencia la balanza analítica que es utilizada en los laboratorios farmacéuticos, además se tendrán en cuenta exigencias internacionales de calibración para los equipos de medición en la fabricación de medicamentos a nivel nacional garantizando la eficacia de los mismos en el mercado. Para el cumplimiento de dicho objetivo se utiliza una metodología descriptiva de la información encontrada en bases de datos fundamentada en trabajos de grado, revistas científicas, páginas web de las organizaciones y documentos de interés, en donde se encontró que el tema de interés ha tenido un crecimiento de estudio durante los últimos años. La información suministrada refleja que en Colombia se cuenta con normas vigentes que rigen sobre la producción de medicamentos, dichas medidas son de ámbito internacional en las que el gobierno se ha apoyado para designar organizaciones de dicho trabajo, esto dará como resultado una buena regulación de los equipos utilizados en la medición de medicamentos en el territorio nacional.

*Palabras Clave:* Metrología, Industria farmacéutica, Metrología farmacéutica, ISO/IEC 17025.

## **Abstract**

The objective of this article is to carry out a bibliographic review of the appropriate processes for the calibration of the measuring equipment used in the production of medicines, taking as a reference the analytical balance used in pharmaceutical laboratories. In addition, international calibration requirements for measuring equipment used in the manufacture of medicines at national level will be taken into account, guaranteeing their effectiveness in the market. To fulfill this objective, a descriptive methodology of the information found in databases based on degree works, scientific journals, web pages of organizations and documents of interest is used. Where it was found that the topic of interest has had a growth of study in recent years. The information provided reflects that in Colombia there are current regulations that govern the production of medicines, these measures are of an international scope in which the government has supported itself to designate organizations for said work, this will result in a good regulation of the equipment used in the measurement of medicines in the national territory.

*Keywords:* Metrology, Industry pharmaceutical, Pharmaceutical Metrology, ISO/IEC 17025.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Gendelberg (2016), refiere que la metrología define los estándares de medición utilizados en todas las áreas de la ciencia, la tecnología, la ingeniería, las matemáticas y la fabricación, proporcionando controles para la comparación. La prescripción de dichas medidas para los instrumentos elaborados por el hombre es en su mayor parte sencilla o, en casos indirectos, puede demandar un estudio retrospectivo. Para Koch (2010) la metrología es una ciencia central que facilita la garantía de que un material sea adecuado para su uso predeterminado y sus motivos son la consistencia y la aptitud de las mediciones, para los fines de este artículo se refiere a los medicamentos. Es en esta parte donde la metrología ayuda a entender las discrepancias entre las mediciones realizadas por diferentes laboratorios y caracterizar las fuentes de error

para proveer resultados y productos de elevada exactitud y confiabilidad, el comercio de medicamentos amparado por procesos sólidos y mediciones de productos es primordial dada su importancia en el tratamiento de afecciones de salud que pueden padecer los seres humanos en su vida cotidiana.

Según la Food & Drug Administration -FDA (2021), en el Código de Regulaciones Federales (CFR), se plantea los estándares de calibración para equipos médicos y farmacéuticos, de igual manera el CFR en la parte 820 “Regulación del sistema de calidad” y parte 211 “Buenas Prácticas de Manufactura actuales para productos farmacéuticos actuales”, establece que los equipos e instrumentos de medida utilizados en los procesos de producción de los fármacos y en el control que realiza el laboratorio encargado, deben estar calibrados y cumplir con los términos requeridos para su uso. En los sistemas de administración de medicamentos, el desarrollo de dichos estándares es muy deseable porque las vidas humanas están en riesgo e incluso los errores más pequeños pueden tener resultados perjudiciales. Irónicamente, la urgencia de desarrollar criterios fisiológicos se deriva empíricamente, en el mejor de los casos, de pruebas invasivas y se representa mediante aproximaciones de modelos. Este error se debe a las personalidades de los diferentes miembros de la población, que se derivan de la genética, el peso, el estilo de vida, la edad y el clima. Por lo tanto, el estándar de medición para la mayoría de los medicamentos se establece como un rango que requiere un refuerzo adicional mediante ensayos clínicos.

### **1.1 Planteamiento del problema**

La Metrología es la ciencia dedicada a la medición de parámetros y sus aplicaciones, su esencia es alcanzar medidas de estándares internacionales; por tal motivo la Metrología demanda profesionales capacitados para desenvolverse en este campo. Teniendo en cuenta dicho interés, en la Universidad Santiago de Cali se dictó un diplomado de metrología el cual los autores tomaron como opción de grado, en dicho curso mostraron varios métodos de calibración para diferentes tipos de equipo, el cual no se enfocó en los procesos de calibración en los equipos de medición utilizados en la industria de medicamentos.

Coxon (2019), nos aclara que la calibración de equipos utilizados en la producción de medicamentos es tema importante de abordar ya que la fabricación y el uso de ellos, deben de brindar una exactitud en sus parámetros porque están relacionados directamente con la vida del paciente, logrando así el menor grado de riesgo. Es importante entender que para poder obtener la fórmula de un medicamento se deben haber realizado muchos estudios clínicos, por eso lo que se quiere lograr con este artículo es la importancia en la adecuada medición de cada componente para que la eficacia del producto se mantenga durante todo el ciclo de vida, de tal manera que las propiedades que son importantes para la calidad del producto farmacéutico de tipo medicinal sigan siendo consistentes con los usados en los estudios clínicos. Por ello el objetivo de este artículo es revisar los procesos adecuados para la realización de la calibración de los equipos de medición utilizados en la producción de medicamentos, tomando como referencia la balanza analítica que es utilizada en los laboratorios farmacéuticos, además se tendrán en cuenta exigencias internacionales de calibración para los equipos de medición en la fabricación de medicamentos a nivel nacional garantizando la eficacia de los mismos en el mercado.

### **1.2 Antecedentes**

Para obtener una buena investigación sobre la problemática planteada, se realizó la búsqueda de antecedentes en diferentes fuentes de información confiables, con el fin de presentar los conceptos teóricos y la definición de Metrología. Con base en ello se presenta la revisión de su aplicación en el área determinada de la producción de medicamentos, teniendo en cuenta los hallazgos de su aplicación en el ámbito nacional.

De acuerdo al Vocabulario Internacional de Metrología (2012), la metrología es “la ciencia de las mediciones y sus aplicaciones, contiene todos los aspectos teóricos y prácticos de las mediciones, cualesquiera que sean su incertidumbre de medida y su campo de aplicación”, en dicha aclaración se contiene a las ciencias biológicas y de la salud en las actividades de investigación, desarrollo de tecnología, producción comercial y prestación de servicios. Para Squara

(2021), la estandarización de las medidas para las ciencias biológicas y de la salud, así como la regulación de los equipos metrológicos que se utilizan, es un tema que se ha venido abordando a nivel mundial para disminuir el riesgo ante la salud del paciente por una mala administración de medicamentos.

Sierra (2015), incluye en la Revista de ciencias médicas de Cuba, que “para lograr calidad es necesario controlar y para controlar es imprescindible medir, y medir bien, por lo que se puede afirmar que no hay calidad sin control, no hay control sin mediciones de calidad”. Es necesario identificar que el desarrollo de una apropiada medición de los equipos utilizados para la producción de medicamentos ante las entidades reguladoras, relaciona directamente con la calidad del mismo preservando una buena alternativa para la salud del paciente.

Según Baez (2012), las Buenas Prácticas de Laboratorio -BPL “se originan a partir de las Buenas Prácticas de Fabricación y surge a fines de 1960 dentro de la industria farmacéutica, donde la guía de BPF establecía elementos específicos que un laboratorio debía considerar, para lograr que los resultados de sus ensayos fueran confiables”. Lo que se logra con estas prácticas es plantear la seguridad de la calidad dirigida a los laboratorios que forman parte del sistema de producción de medicamentos asegurando como prioridad los intereses del paciente dentro del marco de distintas organizaciones internacionales.

Para SET & GAD (2015), en Colombia el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Metrología -INM se encargan del amparo de la calidad de diagnósticos y tratamientos médicos desarrollando guías que establecen legislación en materia de calibración y mantenimiento de equipos biomédicos, esto evidencia que se han realizado diferentes estudios para la buena práctica de regulación en los laboratorios encargados de la producción de medicamentos nacionales. Se puede entender que no solo se puede tener una buena calidad en las medicinas elaboradas en otros países, sino que hace que el país compita en el área dentro del mercado internacional.

### **1.3 Justificación**

Para Borja (2019), Colombia ha entrado en tendencia mundial acogiendo la implementación y acreditación de la Norma ISO/IEC 17025 generando la coyuntura de desarrollo y reconocimiento para los laboratorios de prueba y calibración que buscan fomentar y conservar la credibilidad ante sus consumidores, debido que la regulación cuenta con una vasta ejecución que admite ser aplicada en cualquiera de los procesos encargados de la manufactura de los medicamentos. ISOTools (2022), concluye que la norma puede adaptarse en los distintos laboratorios encargados de la investigación o prestación del servicio.

Según Betancourt (2019), esta norma genera en las organizaciones dirección enfocando sus esfuerzos hacia la mejora planificada para superar las necesidades de los pacientes, estos sistemas de gestión en la calidad promueven el desarrollo de actividades para la implementación de normas de estándares internacionales, como la ISO/IEC 17025 que es emitida para los laboratorios de ensayo y calibración, por lo que estos cuentan con un mecanismo experimentado significativo y por ello el sistema de gestión se implementa de acuerdo a los lineamientos establecidos por la misma.

Joseph (2022), deduce que el sistema de gestión de calidad es el que determina el desempeño de cualquier organización, por eso la mayoría de fabricantes confían en los estándares de gestión internacional ISO 9001 para evaluar la calidad de su sistema, esta certificación es una herramienta de evaluación garantizada pero no evalúa la competencia técnica de los laboratorios para poder desarrollar su actividad. Debido a este enigma se estableció la norma ISO/IEC 17025, se creó para regir a los laboratorios en la gerencia de la calidad y exigencias sistemáticas para su apropiado ejercicio; en efecto al trabajar bajo los esquemas de esta norma se registra la capacidad técnica y la veracidad de los resultados, acomodándose a los requerimientos de las entidades y confiriendo credibilidad ante sus consumidores mediante la realización de calibraciones periódicas.

De acuerdo al Informe de gestión de la ONAC (2021), se define como el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia, es una asociación sin ánimo de lucro encargada de acreditar la competencia de los Organismos de Evaluación de la Conformidad -OEC, y de ejercer como Autoridad Nacional de Monitoreo -ANM de Buenas Prácticas de

Laboratorio -BPL, bajo los principios de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico -OCDE, en el marco del proceso de interacción de Colombia a esta organización. Esta entidad es la encargada de la aplicación de la norma ISO/IEC 17025, regulando las buenas prácticas en la oportuna medición de los equipos utilizados en la producción de medicamentos, es por ello que es importante la revisión bibliográfica para obtener información clara que permita a los fabricantes y pacientes tener la seguridad de que cada medicamento está debidamente fabricado para evitar repercusiones en la salud que conllevarían a un proceso legal grave por el incumplimiento de los estándares establecidos.

En este orden de ideas es de suma importancia saber que para lograr el objetivo propuesto se cuenta con la norma ISO/IEC 17025, la cual se toma como punto de estandarización para el organismo nacional ONAC encargado de certificar el correcto monitoreo de las buenas prácticas de los laboratorios, esto da como consecuencia para los autores un panorama claro de investigación para cumplir el propósito de conocer el resultado de la ejecución satisfactoria de calibración en la producción de medicamentos, que generen patrones correctos de competitividad y desarrollo para la obtención de beneficios económicos bajo los principios de la OCDE.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, este artículo tiene el objetivo de revisar los procesos adecuados según las exigencias internacionales de calibración para los equipos de medición en la fabricación de medicamentos a nivel nacional, garantizando la eficacia de los mismos dependiendo de las condiciones fisiológicas del paciente como lo son altura, genero, peso, entre otros. Para el desarrollo del objetivo se presentan las siguientes secciones: MATERIALES Y MÉTODOS, RESULTADOS, EQUIPOS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA DE MEDICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS, METODOLOGÍA DE CALIBRACIÓN, INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN, APLICACIÓN DE LA MEDICIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS EN COLOMBIA Y CONCLUSIONES.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

En esta sección se socializan los métodos de investigación que se utilizaron para la recolección de información de manera precisa y organizada, que generen datos confiables para el lector. Para la realización del presente artículo se utiliza metodología descriptiva, mediante una indagación bibliográfica en el periodo de 2010-2021 apoyada en trabajos de grado, revistas científicas, páginas web de las organizaciones y documentos de interés encontradas en bases de datos como Springer, Scopus y Google académico, además de la búsqueda de información normativa sobre regulación metrológica en los laboratorios fabricantes de medicamentos. La información recolectada se presenta utilizando una tabla de descripción bibliográfica, como se aprecia en la Tabla 1:

**Tabla 1. Revisión bibliográfica evaluados**

Nro.	Título	Cita	Resumen	Metodología de calibración

**Fuente:** Elaboración propia.

Para la búsqueda bibliográfica en las bases de datos mencionadas anteriormente, se utilizan las palabras clave Metrología, Industria farmacéutica, Metrología farmacéutica, ISO/IEC 17025. Se tiene en cuenta la activación de los filtros en el momento de la investigación en las bases de datos para asegurar que los artículos encontrados son de libre acceso y que estén dentro del periodo de tiempo escogido, se registran los resultados obtenidos en la siguiente tabla de resultados:

**Tabla 2. Resultados de búsqueda por palabra clave**

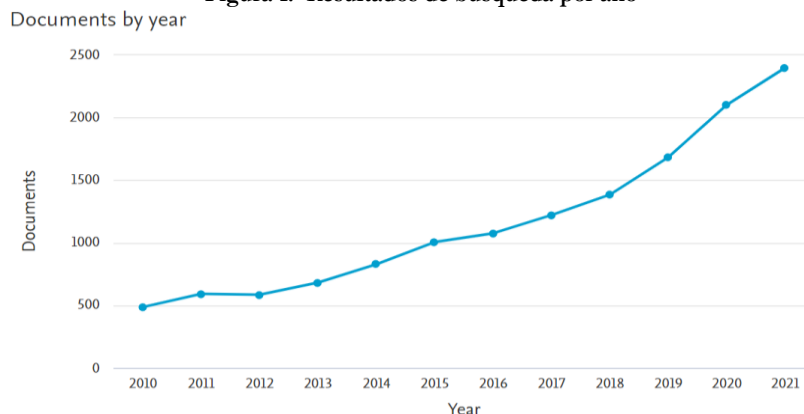
Palabra clave	Base de datos 1		Base de datos 2		Total encontrados (Número total de resultados obtenidos en la búsqueda)	Total analizados (Número total de resultados analizados en la búsqueda)
	Encontrados	Analizados	Encontrados	Analizados		

**Fuente:** Elaboración propia.

### 3. RESULTADOS

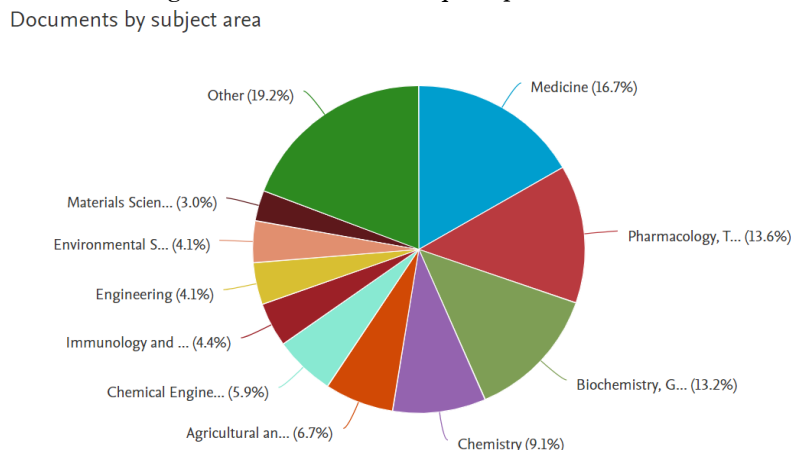
Esta sección presenta los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica donde se observa que el tema de revisión presenta un incremento en los últimos 12 años como se muestra en la Figura 1, las publicaciones analizadas son de la base de datos Scopus con palabras clave de búsqueda Industria farmacéutica, teniendo en cuenta que se busca en inglés para obtener mayor cantidad de resultados. Esta tendencia de investigación se ha derivado en la importancia de los medicamentos para el área de la salud donde tiene el mayor porcentaje de crecimiento a través del tiempo como se puede considerar en la Figura 2, también se detalla que es un tema importante en otras áreas como en la farmacología y bioquímica respectivamente.

**Figura 1. Resultados de búsqueda por año**



**Fuente:** Scopus (2022)

**Figura 2. Resultados de búsqueda por área**



**Fuente:** Scopus (2022)

#### 4. EQUIPOS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA DE MEDICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

En esta sección se presentan los diferentes dispositivos médicos y su impacto en la fabricación de medicamentos, para abordar el tema y conocer qué tipo de equipos se necesitan para la medición se debe tener en cuenta la composición básica de los medicamentos en general. Torres (2018), nos precisa que forma galénica o forma farmacéutica es una “preparación de tipo farmacéutico que tiene como fin favorecer el suministro de un principio activo a un ser vivo”, donde se deben tener presente variables para el diseño del producto como el tipo de paciente, el tipo de enfermedad a ser tratada, las condiciones de la patología, la vía de administración, el sitio de absorción y las características físico-químicas del principio activo. Considerando dicha afirmación, en este campo a nivel mundial se ha obtenido un desarrollo tecnológico de nuevas formas farmacéuticas para permitir el fácil suministro de los medicamentos al organismo por las diferentes vías de administración.

Pabón (2017) indica que las formas farmacéuticas se precisan según el estado de la materia, en la siguiente tabla se aprecia la información que se debe tener en cuenta para saber qué tipo de medición necesitamos:

**Tabla 3. Formas farmacéuticas según el estado de la materia**

Estado de la materia	Forma farmacéutica
Sólidos	Comprimidos: tabletas y grageas
	No comprimidos: cápsulas, polvos, granulados.
Líquidos	Soluciones (oral, nasal, ótica, tópica), jarabe, elixir.

**Fuente:** Elaboración propia con base en (Pabón, 2017).

Con una perspectiva más clara de las formas farmacéuticas, se da orientación al artículo puntualizando que, para el cumplimiento del objetivo propuesto de revisar los procesos adecuados de medición de los equipos en la fabricación de medicamentos, se debe conocer que instrumento es el adecuado para dichas comprobaciones y se encuentra que Morales (2020), nos describe que durante el año 3500 a. C. en Negada, el comercio de mercancías en Egipto tuvo un crecimiento, de allí surge la necesidad de pesar los distintos productos que eran intercambiados para fijar las unidades a comercializar, este planteamiento da como resultado la balanza que es empleada para medir la masa de los cuerpos, en este caso se utiliza para medir los medicamentos. Dicho esto, los autores tienen como objeto de estudio la calibración de las balanzas en los laboratorios farmacéuticos, ya que en muchos de sus procesos son fundamentales para la obtención de medicamentos aceptables dentro de los estándares permitidos.

Según Jelpit (2021), las Buenas Prácticas de Manufactura -BPM “son un conjunto de normas establecidas oficialmente por la Food & Drug Administration -FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) que regulan las plantas en los procedimientos de producción, garantizando la calidad del producto terminado y seguridad para el consumidor final”. Los pesajes están presentes en muchos de esos procedimientos de la industria farmacéutica, de estos depende la calidad del producto, de allí surge la importancia que las balanzas estén correctamente calibradas. Para la Validación y certificación INEN (2017), la Directiva 90/384/EEC del Consejo Europeo, de 20 de junio de 1990, reglamenta que estos instrumentos de pesaje deben ser calibrados, controlados y revisados constantemente ya que son de vital importancia para la industria farmacéutica que estos tengan el menor error posible; asimismo quien produce los medicamentos deben certificar que los productos son admitidos para la finalidad que fueron establecidos, contando con la autorización legal de la producción para no tener afectaciones de salud en los paciente procedente del incorrecto uso de la calidad y seguridad o causado por la baja eficiencia del producto.

Validación y certificación INEN (2017), registra que en los laboratorios de farmacia se debe tener en cuenta las proporciones en la suministración de los medicamentos la cual se genera en pequeñas cantidades; es por eso que el tipo de balanza se debe ajustar a tal exigencia, por consiguiente, se usan varios tipos de balanzas que se clasifican según su rango de medida incluidos en la próxima tabla:

**Tabla 4. Tipos de balanzas según rango de medición**

<b>Tipo de balanza</b>	<b>Rango</b>
<b>Ultra-microbalanza</b>	0,0000001 - 0,0000009
<b>Microbalanza</b>	0,000001 - 0,000009
<b>Semi-microbalanza</b>	0,00001 - 0,00009
<b>Balanza analítica</b>	0,0001 - 0,0009
<b>Balanza de precisión</b>	$\geq 1g+1mg$

**Fuente:** Elaboración propia con base en (Validación y certificación INEN, 2017).

En resumen, la industria farmacéutica maneja equipos de medición que pueden ser auditados por los entes encargados, es por ello la importancia de la debida calibración con los parámetros estipulados y dentro de un periodo de tiempo apropiado; la precisión de los dispositivos de producción de medicamentos tendrá un impacto notable en la industria de la salud y mejorará significativamente la seguridad del paciente. Por lo tanto, cualquier intento de prevenir eventos adversos mejorando el conocimiento sobre las dosis reales puede marcar una enorme diferencia para el sector de la salud en su conjunto.

## 5. METODOLOGÍA DE CALIBRACIÓN

En esta sección se definen los métodos de calibración estandarizados de acuerdo a las normas vigentes en cuanto a la fabricación de medicamentos. Según el Instituto Colombiano de Normas Técnicas -ICONTEC (2022) para la calibración de las balanzas utilizadas en la industria farmacéutica es necesario el uso de patrones de medida de masas, se comparan los valores indicados por el equipo con aquellos de las masas de patrón que se estén utilizando, todo esto bajo condiciones específicas y con un método definido. Los patrones de masa utilizados como referencia deben estar calibrados por el Instituto Nacional de Metrología -INM o por laboratorios acreditados por el Organismo Nacional de Acreditación -ONAC.

Se realiza una recopilación de datos encontrados en la Guía de calibración de pesas, elaborado por el Grupo Técnico por Magnitud de Masa de la Red Colombiana de Metrología (2021), “es un trabajo conjunto entre el Instituto Nacional de Metrología de Colombia -INM con la ayuda de los miembros de la Red Colombiana de Metrología -RCM y el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia –ONAC”; su propósito es consolidar los procesos de calibración y cuidar que las técnicas mínimas utilizadas por los laboratorios tengan similitud y coherencia, para la calibración de masas se sigue el método de comparación directa en el que se comparan dos masas de igual valor nominal. Con los resultados obtenidos en el proceso de calibración se pueden establecer a las instrucciones los valores correspondientes o incluso especificar las variaciones que se deben realizar en las instrucciones, al terminar con el proceso se registran los datos obtenidos en un certificado de calibración o informe de calibración.

### 5.1 Operaciones previas a la calibración

Las actividades que se deben realizar antes del proceso de calibración son las siguientes:

- Limpiar las balanzas y las pesas a utilizar es necesario antes de cualquier calibración, ya que cualquier partícula puede alterar la medición.
- Situar la balanza en un espacio que sea estable, que este nivelado y donde haya el mínimo de vibraciones, el cual debe estar dispuesto solamente para el proceso.
- Realizar la hoja de vida de la balanza, donde se debe incluir datos como marca, modelo, serie, entre otros.
- Elaborar la plantilla del certificado de calibración para poder consignar en ella los datos obtenidos durante el proceso.
- Registrar en el formato de calibración la humedad, temperatura, presión, entre otras condiciones ambientales del laboratorio, ya que estas pueden afectar directamente los resultados de los procesos.

### 5.2 Proceso de calibración

A continuación, se describen los pasos a seguir para el proceso de calibración:

- Ajustar al cero o se tara la balanza.
- Realizar un ciclo de medición teniendo en cuenta el método de calibración seleccionado con las masas de diferentes pesos, para tener mayor validez del proceso se deben realizar mínimo 10 tomas con cada pesa.
- Consignar los datos en la plantilla del certificado de calibración.

### 5.3 Pruebas complementarias

Este paso se realiza si se requiere la verificación de los datos arrojados durante el proceso de calibración para expedir un certificado más confiable, para este proceso se cuenta con dos tipos:

- **El efecto de carga excéntrica o del descentramiento de carga:** este método se debe realizar en diferentes puntos de la balanza, se empieza ubicando las masas patrón en el centro y se realiza la lectura, asimismo se deben trasladar las masas hacia las esquinas tomando en cada punto los datos para registrarlos en la plantilla del certificado de calibración. Se realiza con la finalidad que los datos arrojados en cada uno de los ejes sean congruentes entre ellos, se debe realizar cálculo de la diferencia entre el valor proporcionado en el centro y cada uno de los valores que se obtienen en el resto de las posiciones para obtener el resultado.
- **Prueba de linealidad:** este método se efectúa situando las masas patrón de manera ascendente y descendente en la balanza para precisar que el indicador debe ser cero, si no arroja este resultado se debe ajustar la balanza para volver a realizar el procedimiento hasta completar el ejercicio.

### 5.4 Toma y tratamiento de datos

Todos los valores y observaciones que se hallen durante el proceso de calibración, se deben registrar en la correspondiente plantilla del certificado de calibración o de toma de datos, los datos que se deben consignar como mínimo son los siguientes:

- Número asignado para el certificado de calibración.
- Información clara y concisa del patrón o patrones utilizados y del equipo.
- Rangos de medición de la balanza.
- Observaciones halladas antes o durante el proceso de calibración.
- Condiciones ambientales del laboratorio durante el procedimiento.
- Fecha de ejecución de la actividad.
- Personal encargado de la calibración.
- Valores arrojados en la calibración e imprecisiones asociadas.
- Densidad de las masas Patrón utilizadas.

### 5.5 Después de la calibración

Una vez terminado el proceso de calibración y el registro de datos arrojados se realizan el certificado de calibración para verificar si el equipo cumple con los parámetros establecidos por la norma ISO/IEC 17025, se debe realizar la descripción del método utilizado y anexar toda la información importante que este ligada directamente con el proceso de calibración para la interpretación de los resultados de medición, los resultados se deben presentar de manera exacta, clara, inequívoca y objetiva. De no cumplir con los estándares se debe realizar una corrección al equipo de las variables que nos se encuentren en el rango y volver a realizar la respectiva medición.

Se puede denotar que, en la metodología de calibración, es muy importante cada paso y se deben hacer de forma ordenada. Hay procedimientos que se deben realizar antes, durante y después del proceso de la medición para obtener un certificado de calibración que es el documento de constancia que se efectuó el trabajo, en el cual se consignan los valores que arrojan un resultado de exactitud de las mediciones. Se concreta que es un procedimiento demarcado por los entes encargados de dicha práctica, con el fin de cumplir a exactitud la normatividad que propone uniformidad en principios técnicos mínimos a emplear por los laboratorios de fabricación de medicamentos; es por ello que dichas organizaciones deben cumplir con el certificado de calibración de los equipos de medición de las medicinas para garantizar las buenas prácticas de producción y brindar la mayor seguridad de los consumidores.

## 6. INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN

En esta sección se analiza las incertidumbres relacionadas al proceso de calibración de los equipos de medición teniendo en cuenta la Norma ISO/IEC 17025 la cual establece que en los laboratorios se debe estimar la incertidumbre de la medición con el fin de minimizar errores dicho proceso. La medida de una masa en una balanza analítica es una de las operaciones más comunes en los laboratorios, como cualquier otra medida instrumental, la medida de una masa también está expuesta a errores que dependen de la propia balanza o derivados del proceso, tales errores nos generan incertidumbre en la validez del resultado. La Bureau International des Poids et Mesures (2020), publicó la Guía para la expresión de incertidumbre en la medición donde se “proporciona un marco de actuación para la evaluación de la incertidumbre, esta evaluación no es ni una tarea rutinaria ni algo puramente matemático; depende del conocimiento detallado de la naturaleza del mensurando y de la medición”, se hará apoyo de esta guía para el conocimiento del cálculo de la incertidumbre pero se debe tener en cuenta que estas limitantes no pueden reemplazar la competencia profesional y reflexión crítica del personal encargado de la labor de calibración.

Para Pérez (2012) “la incertidumbre del resultado de una medida refleja la falta de conocimiento sobre el verdadero valor del mesurando”, cuando se realiza una medición y no tiene la relación cuantitativa de la calidad del resultado es

ineficaz, dicha relación es la incertidumbre o duda sobre la veracidad del resultado lo indica la dificultad de saber el valor del mesurando. Es de suma importancia para los laboratorios de calibración tener en cuenta el cálculo de la incertidumbre de la medición porque es el mejor indicador de la calidad del proceso además permite identificar donde se debe mejorar, ya que en el cálculo debes cuantificar e identificar todas las fuentes de incertidumbre que afectan en el resultado final.

Con el conocimiento del término incertidumbre a continuación se presenta información suministrada por Maroto (s.f.), una metodología propuesta por la ISO en 1993 llamada la GUM, donde denota el procedimiento para el cálculo de la incertidumbre en la medición, en esencia el método consiste en identificar, cuantificar y combinar las fuentes de incertidumbre del proceso de medición:

## 6.1 Especificación

Se debe empezar estableciendo la relación entre el resultado de la medida y los parámetros de los que depende, la masa se expresa como:

$$\text{masa} = \text{masam} + \text{corrección} + \text{deriva}$$

La masam es el peso de la muestra registrado por la balanza, el proceso de calibración de la balanza nos calcula la corrección donde se considera la diferencia del valor asignado para las masas patrón y el valor al pesar las masas patrón dado por la balanza y la deriva es debida a dos factores, primero a que con el tiempo la balanza se va desajustando y segundo al error sistémico relacionado con la temperatura a la que se calibra la balanza y la temperatura en la que se pesa la muestra. En esta ecuación no se ha tenido en cuenta el efecto del aire ya que la densidad del aire es menor que la densidad.

## 6.2 Identificación

En esta fase se identifican todas las fuentes de incertidumbre relacionadas con la medición de la muestra, las cuales se presentan a continuación:

- **Incertidumbre de la calibración:** en este artículo se determinó anteriormente que todos los instrumentos de medida deben estar debidamente calibrados para que los resultados arrojados garanticen una trazabilidad, durante este proceso se realizan medidas la cuales no están exentas de errores por eso la incertidumbre de este ciclo se asocia a la corrección calculada en la calibración de la balanza y la incertidumbre de las masas patrón.
- **Incertidumbre de la medida de la masa:** esta fase depende de la resolución de la balanza y la precisión de la pesada, donde se incluye los errores que pueda tener el personal encargado del proceso y a la influencia de las condiciones atmosféricas del recinto en el cual se está realizando.
- **Deriva de la balanza:** se tiene en cuenta que la balanza con el paso del tiempo tiende a desajustarse esto es considerado como error sistémico y a la diferencia entre la temperatura en que es realizada la medición de la muestra y la calibración de la balanza.

## 6.3 Cuantificación

En la fase anterior se identificaron las fuentes de error que se pueden relacionar a la incertidumbre final, por eso el paso a seguir es cuantificar la magnitud con los siguientes pasos:

- **Incertidumbre de la calibración:** si la balanza la calibra el propio laboratorio se denomina calibración interna y si es calibrada por otro laboratorio será calibración externa:
  - a) **Calibración interna:** este tipo de calibración se realiza por la comparación directa de masas patrón que cubran el campo de medida de la balanza, este tipo se conoce como calibración directa ya que la

referencia del valor de las masas patrón están dadas en unidades de masa es la misma magnitud en que mide la balanza. La calibración directa debe realizarse entre 5 y 10 puntos del área de medida de la balanza por consiguiente debe quedar dividido en espacios iguales, en cada uno de estos espacios debe pesarse entre 5 y 6 veces la masa patrón. Así, se puede calcular la corrección denotada  $c_i$ , para cada punto de calibración  $i$  tomando como partida la desviación del valor de la masa patrón  $m_{pat,i}$  y el valor medio obtenido al pesar la masa patrón  $n$  veces con el instrumento de medida  $\bar{m}_i$ , de tal forma obtenemos la siguiente formula:

$$c_i = \bar{m}_i - m_{pat,i}$$

Los dos componentes de la incertidumbre derivada de la calibración son sistemático por la propia corrección ya que debe incluirse si la corrección es significativa y uno aleatorio que resulta de la incertidumbre de dicha corrección, esta incertidumbre en cada punto de calibración  $i$  se calcula aplicando a la formula anterior la propagación de errores:

$$u(\text{calibración}_i) = \sqrt{\left[ \frac{s(\bar{m}_i)^2}{n} + \frac{res^2}{3} \right] + \left[ \frac{U(m_{pat,i})}{2} \right]^2 + c_i^2}$$

La primera parte al pesar la masa patrón se obtiene la incertidumbre del valor medio  $m(i)$ , esta incertidumbre incluye dos componentes, primeramente, tiene en cuenta los errores que se emiten en el proceso de medición por causa de las condiciones ambientales y del personal que lo realiza se calcula usando la desviación estándar  $s(\bar{m}_i)$  del número de medidas  $n$  que resultan de pesar la masa patrón. El otro componente que se debe tener presente la incertidumbre a la resolución de la balanza  $res$ . En la segunda parte de la anterior ecuación incluye la incertidumbre de la masa patrón la cual es calculada por medio de la incertidumbre expandida  $U(m_{pat,i})$  la cual proporciona el fabricante de las balanzas, esta incertidumbre es dividida por 2 ya que el fabricante usa un valor de  $k=2$ . Para terminar, la corrección calculada en la calibración es  $c_i$ , teniendo en cuenta que este termino solo se añade si el valor de la corrección es significativo.

- b) **Calibración externa:** si la calibración se ha realizado en otro laboratorio es más fácil el cálculo de la incertidumbre ya que se toma la información consignada en el certificado de calibración, en dicho certificado deben registrar el valor de la corrección obtenida  $c_i$  y la incertidumbre asociada  $U(c_i)$  para cada punto donde se realiza las medidas de calibración. Lo normal del fabricante es que utilice una incertidumbre expandida calculada por un valor de  $k=2$ , para calcular la incertidumbre estándar  $u(c_i)$  se divide  $U(c_i)$  entre el valor  $k=2$  y si la corrección tiene un valor significativo se debe incluir al igual que en la calibración interna, la ecuación para el cálculo de la incertidumbre de la calibración externa es la siguiente:

$$u(\text{calibración}_i) = \sqrt{\left\{ \frac{U(c_i)}{2} \right\}^2 + c_i^2}$$

- **Incertidumbre de la medida de masa:** las condiciones ambientales del recinto donde se realiza la calibración se denomina precisión de la cual depende esta incertidumbre junto con la resolución de la balanza:

$$u(\text{medida}) = \sqrt{s(\bar{m}_i)^2 + \frac{res^2}{3}}$$

A partir de la desviación estándar  $s(\bar{m}_i)$  se calcula la incertidumbre de precisión de las mediciones de las masas patrón para cada punto  $i$  y  $res$  es la resolución de la balanza que es dada por el fabricante.

- **Deriva de la balanza:** en esta incertidumbre se tiene en cuenta dos factores:
  - a) La incertidumbre que se genera porque la balanza se va desajustando al pasar el tiempo  $u(d_{cal})$ .
  - b) La incertidumbre del error sistemático generado por la diferencia de la temperatura cuando se realiza el proceso de calibración y la temperatura en la que es medida la muestra  $u(d_T)$ .

$$u(\text{deriva}) = \sqrt{u(d_{cal})^2 + u(d_T)^2}$$

Calculando la deriva que incluye la balanza entre dos calibraciones sucesivas obtenemos la  $u(d_{cal})$ , esta deriva se obtiene para cada punto de calibración como la diferencia  $dif_i$  entre las correcciones obtenidas en las calibraciones. La siguiente ecuación es para calcular la  $u(d_{cal})$ :

$$u(d_{cal}) = \sqrt{\frac{dif_i^2}{3}}$$

La siguiente ecuación calcula la incertidumbre derivada de la diferencia entre la temperatura en que se calibra la balanza y en la que se pesan las muestras, se debe hacer el cálculo para las diferentes referencias de masa que se han utilizado para la calibración de la balanza:

$$u(d_T) = \frac{\text{sen} \cdot \Delta T \cdot m_{pat,i}}{\sqrt{3}}$$

La sensibilidad emitida a cambios de temperatura es la deriva  $\text{sen}$  y viene datada en las especificaciones que nos entrega el fabricante de la balanza, la diferencia máxima que puede existir entre la temperatura del recinto y la temperatura en la que se realiza la calibración es  $\Delta T$  y el valor de la referencia de la masa patrón es  $m_{pat,i}$

#### 6.4 Combinación

Cuando se ha calculado todas las fuentes de incertidumbre en la etapa de cuantificación se deben combinar haciendo uso de la ley de propagación de errores a las ecuaciones determinadas en la etapa de especificación que fue la primera ecuación, obteniendo así una incertidumbre estándar combinada  $u$  relacionada al peso de la muestra, esto es representado en la siguiente ecuación:

$$u = \sqrt{\left[ \left( \frac{s_i^2}{n} + \frac{\text{res}^2}{3} \right) + \left( \frac{U(m_{pat,i})}{2} \right)^2 + c_i^2 \right] + \left[ s_i^2 + \frac{\text{res}^2}{3} \right] + \left[ \frac{dif_i^2}{3} + \frac{(\text{sen} \cdot \Delta T \cdot m_{pat,i})^2}{3} \right]}$$

Con la ecuación anterior se calcula la incertidumbre total de la masa de una muestra, en esta se incluyen los tres factores de incertidumbre hallados en la etapa de identificación los cuales son la calibración de la balanza, medida de masa y la deriva de la balanza, teniendo en cuenta la incertidumbre estándar asociada que incluye las medidas de una masa en comparación con las medidas de la masa patrón  $i$ . Terminando con el proceso del cálculo se debe hallar el valor de la incertidumbre total expandida  $U$ , se realiza una multiplicación entre la incertidumbre estándar y el componente de cobertura  $k$ , como se denota en la siguiente operación:

$$U = k \cdot u$$

Anteriormente se denota que los fabricantes le dan un valor a  $k$  de 2, así se hallara que hay probabilidad cerca del 95% que el intervalo de  $masa_i \pm U$  incluya la masa verdadera de la muestra que se está midiendo, con este paso concluimos que, en el proceso de calibración, en el de la medida de la muestra y en la deriva de la balanza existen incertidumbres por lo tanto el valor que arroja el instrumento en el momento de la pesada es aproximado, no es el valor real. La incertidumbre de la calibración y de la medida de la muestra se hallan con los cálculos consignados en este documento teniendo en cuenta factores ambientales como la temperatura, errores que pueda tener el personal que lo realiza y las

referencias de la masa patrón, en cambio en la deriva de la balanza se usan los datos entregados en las especificaciones de la balanza entregados por el fabricante; el cálculo de la incertidumbre debe realizarse en cada uno de los puntos del campo de medida de la balanza.

## **7. APLICACIÓN DE LA MEDICION EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS EN COLOMBIA**

En esta sección se detalla la búsqueda de información de la aplicación de las buenas prácticas de calibración en los laboratorios cuya actividad es la producción de medicamentos. Para efectos de calibración de los equipos utilizados de la fabricación de medicamentos los diferentes laboratorios que se encuentren dentro de la industria farmacéutica deberán estar avalados por la ONAC, esta acreditación dictamina que cumplen con lo establecido en la norma ISO/IEC 17025, regulando las buenas prácticas en la oportuna medición de los equipos utilizados en la producción de medicamentos.

En Colombia el Ministerio de Salud y Protección Social (2013), expide la resolución 003619, donde se relaciona que los laboratorios fabricantes de medicamentos biológicos deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, el cual se acreditó ante la ONAC (2014), con el certificado 13-LAB-034 demuestra la conformidad que realiza con los requisitos especificados en la norma internacional ISO/IEC 17025.

Dicho esto, el INVIMA (2020), publicó un listado de los establecimientos nacionales de medicamentos que cumplen con la certificación en Buenas Prácticas de Laboratorio vigentes cuya inspección fue verificada por esta organización; el estudio realizado refleja que 96 laboratorios que se encuentran dentro del territorio nacional están acreditados para la ejecución de sus actividades. En la fabricación de medicamentos es de suma importancia la cadena productiva desde las materias primas hasta el producto terminado, esto comprende la “realización de análisis físicos, fisicoquímicos o microbiológicos de medicamentos, incluyendo el análisis de ingredientes farmacéuticos activos; excipientes; materiales de envase o productos semielaborados y terminados; así como, ensayos de estabilidad y validación de metodologías analíticas”. En todos estos procesos que evalúan los componentes utilizados como materias primas para la producción de medicamentos, es necesaria la medición exacta que se realiza a través de las balanzas enumeradas en la Sección 3 de este artículo, se concluye que estos establecimientos que están avalados legalmente cumplen con las normas de calibración de estos equipos.

La información suministrada refleja que en Colombia se cuenta con normas vigentes que rigen sobre la producción de medicamentos, dichas medidas son de ámbito internacional en las que el gobierno se ha apoyado para designar organizaciones de dicho trabajo, esto dará como resultado una buena regulación de los equipos utilizados en la medición de medicamentos en el territorio nacional.

## **8. CONCLUSIONES**

La metrología es un término que se introdujo hace décadas con el fin de las regulaciones en el comercio, pero al pasar del tiempo y con el crecimiento de la tecnología se hizo aplicable en varios campos de estudio como lo es en el área de la salud. La aplicación de este concepto en la medicina tiene como propósito salvaguardar la vida del paciente que interactúa de manera directa o indirecta con los diferentes equipos médicos, con relación a este artículo se hace referencia a la metrología vinculada indirectamente con el paciente, cuya finalidad de estudio se orienta en los equipos de medición en la fabricación de medicamentos.

Con la búsqueda de información relacionada primeramente se halla que los pesajes están presentes en muchos de esos procedimientos de la industria farmacéutica y de estos depende la calidad del producto, de allí radica la importancia de la balanza en las prácticas de manufactura de los laboratorios de medicamentos teniendo en cuenta que las proporciones en la administración de los componentes se genera en pequeñas cantidades. Estos instrumentos de pesaje deben ser calibrados, controlados y revisados constantemente según la normatividad que rige a nivel internacional para las Buenas Prácticas de Laboratorio, el objetivo de este artículo fue revisar los procesos adecuados según las exigencias

internacionales de calibración para los equipos de medición en la fabricación de medicamentos a nivel nacional.

Se lograron detalles precisos sobre la metodología realizada en la calibración de las balanzas teniendo en cuenta operaciones antes, durante y después del proceso de medición para la generación del certificado emitido como constancia del trabajo realizado, donde se debe incluir la incertidumbre en la medición que está compuesta por tres factores como la incertidumbre de la calibración, la incertidumbre de la medida de la muestra y la incertidumbre de la deriva de la balanza, las dos primeras se calculan con datos obtenidos en el proceso incluyendo los factores ambientales, los errores que puede tener el personal en el momento del proceso y la referencia de la masa patrón y la deriva se usan los datos de las especificaciones suministrados por el fabricante de la balanza; la incertidumbre refleja que el valor que arrojan las medidas son 95% confiables. En la calibración se realiza con el apoyo de patrones de masa que en Colombia deben estar avaladas ante el Instituto Nacional de Metrología -INM; el laboratorio que en el territorio nacional se encargue de la calibración de las balanzas de la industria farmacéutica debe estar acreditado ante el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia –ONAC, demostrando el cumplimiento de la norma ISO/IEC 17025 que rige a los laboratorios en la gerencia de la calidad y exigencias sistemáticas para su apropiado ejercicio. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, acreditado por la ONAC, publicó un listado de 96 laboratorios que se encuentran en Colombia que cumplen con la certificación en Buenas Prácticas de Laboratorio vigentes.

Toda la información descrita en este documento ha tenido una metodología de investigación creciente en los últimos años, es por eso que los datos encontrados fueron de fácil acceso para los autores además de obtener una sustancial cantidad de documentos de apoyo brindados por fuentes confiables, que dan como resultado un artículo de revisión bibliográfica veraz. Los autores mediante la realización de este artículo, pudieron profundizar temas que se concibieron durante el diplomado y explorar en campos no estudiados como en los procesos de calibración para los equipos de medición en la fabricación de medicamentos.

## 9. REFERENCIAS

- Baez (2012). Diseño del Sistema de Gestión de las Mediciones para los Procesos de Fabricación del CBQ. [Tesis de master, Universidad central “Marta Abreu” de las villas]. Recuperado de <https://dspace.uclv.edu.cu/bitstream/handle/123456789/3833/Rosayda%20Baez%20Montesino.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Betancourt (2019). Evolución del sistema de gestión de la calidad en los laboratorios de ensayo. Revista de Salud Animal, Vol. 41, No. 2. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/rsa/v41n2/2224-4700-rsa41-02-e08.pdf>
- Borja (2019). ISO17025:2017: La nueva versión. Arrizabalaga consulting. Recuperado de <https://arrizabalagauriarte.com/iso170252017-la-nueva-version/>
- Bureau International des Poids et Mesures -BIPM (2012). International Vocabulary of Metrology-Basic and general concepts and associated terms (VIM). [Vocabulario Internacional de Metrología-Conceptos básicos y generales y términos asociados]. Joint Committee for Guides in Metrology (2008). 3. Recuperado de [https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM\\_200\\_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1](https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_200_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1)
- Bureau International des Poids et Mesures -BIPM (2020). Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement -GUM. [Guía para la expresión de incertidumbre en la medición -GUM]. Joint Committee for Guides in Metrology (1993). 6. Recuperado de [https://www.bipm.org/documents/20126/50065290/JCGM\\_GUM\\_6\\_2020.pdf/d4e77d99-3870-0908-ff37-c1b6a230a337](https://www.bipm.org/documents/20126/50065290/JCGM_GUM_6_2020.pdf/d4e77d99-3870-0908-ff37-c1b6a230a337)
- Coxon (2019). Applying the science of measurement to biology: why bother?. [Aplicando la ciencia de la medición a la biología: ¿Por qué molestarse?] PLoS Biol, 17. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000338>
- Food & Drug Administration -FDA (2021). Regulaciones actuales de Buenas Prácticas de Manufactura (CGMP). Recuperado de <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

- Gendelberg (2016). Transdermal Drug Delivery (TDD) through Skin Patches. [Administración transdérmica de fármacos (TDD) a través de parches cutáneos]. Journal of Scientific and Industrial Metrology. Recuperado de <https://metrology.imedpub.com/transdermal-drug-delivery-tdd-throughskin-patches.php?aid=9340>
- Grupo Técnico por Magnitud de Masa de la Red Colombiana de Metrología (2021). Guía para la calibración de pesas (versión No.1). Recuperado de <https://inm.gov.co/web/wp-content/uploads/2021/09/GUI%CC%81A-PARA-LA-CALIBRACION%CC%81N-DE-PESAS-CLASE-E1-E2-F1-F2-M1-M1-2-M2-M2-3-Y-M3.pdf>
- ICONTEC (2022). Laboratorios. Normatividad. Recuperado de <https://www.icontec.org/laboratorios/>
- INVIMA (2020). Establecimientos nacionales de medicamentos certificados con Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Recuperado de <https://www.datos.gov.co/es/Salud-y-Proteccion-Social/ESTABLECIMIENTOS-NACIONALES-DE-MEDICAMENTOS-CERTIF/5686-m6za/data>
- ISOTools (2022). ISO/IEC 17025: Nueva versión 2017. Software ISO. Recuperado de <https://www.isotools.org/2017/12/12/iso-iec-17025-nueva-version-2017/>
- Jelpit (2021). Buenas prácticas de manufactura. Recuperado de <https://www.jelpit.com/blog/empresas/buenas-practicas-de-manufactura-para-tus-productos/#:~:text=Las%20Buenas%20Pr%C3%A1cticas%20de%20Manufactura%20o%20BPM%20%E2%80%9Cson%20un%20conjunto,y%20desinfecci%C3%B3n%20de%20materiales%20y>
- Joseph (2022). Significance of Metrological Tools in an ISO 17025 Accredited Quality System for a Biological Evaluation Facility. [Importancia de las herramientas metrológicas en un sistema de calidad acreditado ISO 17025 para una instalación de evaluación biológica]. MAPÁN. Springer. Recuperado de <https://usc.elogim.com:2063/article/10.1007/s12647-021-00517-2>
- Koch, (2010). Measurement Science for Food and Drug Monographs: Toward a Global System. [Ciencia de la medición para monografías de alimentos y medicamentos: Hacia un sistema global]. Pharmaceutical Research, volume 27, 1203–1207. Springer. Recuperado de <https://usc.elogim.com:2131/10.1007/s11095-010-0118-6>
- Maroto (s.f.). Cálculo de incertidumbre en medidas físicas: medida de una masa. [Documento de docencia, Universitat Rovira i Virgili]. Recuperado de <http://www.quimica.urv.es/quimio/general/incmas.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social (2013). Resolución número 003619 de 2013. Por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos. DO. Recuperado de <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad%20Nuevo/Resoluci%C3%B3n%203619%20de%202013.pdf>
- Morales (2020). Estudio histórico y propuesta de intervención de una balanza metálica. [Tesis de pregrado, Universidad Politécnica de Valencia]. Recuperado de <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/170751/Morales%20-%20ESTUDIO%20HISTORICO%20Y%20PROPUESTA%20DE%20INTERVENCION%20DE%20UN%20BALANZAMETALICA.pdf?sequence=1>
- ONAC (2014). ONAC acredita a Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA. Recuperado de <https://onac.org.co/certificados/13-LAB-034.pdf>
- ONAC (2021) Informe de gestión de la ONAC. Recuperado de <https://onac.org.co/documentos/informe-de-gestion-2021/>
- Pabón (2017). Formas farmacéuticas. [Documento de docencia No. 12, Universidad Cooperativa de Colombia]. Recuperado de [https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/20508/1/2017\\_NC\\_Formas%20farmac%C3%A9uticas\\_Pab%C3%B3n.pdf](https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/20508/1/2017_NC_Formas%20farmac%C3%A9uticas_Pab%C3%B3n.pdf)
- Pérez (2012). Estimación de incertidumbres - Guía GUM. e-medida, Revista Española de Metrología. Recuperado de [https://www.uv.es/melija/Docencia/WebComplementarios/GuiaGUM\\_e\\_medida.pdf](https://www.uv.es/melija/Docencia/WebComplementarios/GuiaGUM_e_medida.pdf)
- Scopus (2022). Documents by subject area of pharmaceutical industry. Analyze search results. Elsevier B.V. Recuperado de <https://usc.elogim.com:2092/term/analyzer.uri?sid=bb876bef9a4728303871287a24526f50&origin=resultlist&src=s&s=TITLE-ABS-KEY%28metrology%29&sort=plf-f&sdt=cl&sot=b&sl=24&count=9089&analyzeResults=Analyze+results&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct&txGid=e4b977a4d1048e1261b8ee8544530388>
- Scopus (2022). Documents by year of pharmaceutical industry. Analyze search results. Elsevier B.V.

Recuperado

de

<https://usc.elogim.com:2092/term/analyzer.uri?sid=bb876bef9a4728303871287a24526f50&origin=resultslis&src=s&s=TITLE-ABS-KEY%28metrology%29&sort=plf-f&sdt=cl&sot=b&sl=24&count=9089&analyzeResults=Analyze+results&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct&txGid=e4b977a4d1048e1261b8ee8544530388>

- SET & GAD (2015). La metrología aplicada al sector salud. elHospital. Recuperado de <https://www.elhospital.com/temas/La-metrologia-aplicada-al-sector-salud+104253>
- Sierra (2015). Terminologías económicas necesarias para incrementar la eficiencia y la calidad en salud. Revista de ciencias médicas de Mayabeque, Vol.21(2), 469-486. Recuperado de [http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/793/pdf\\_63](http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/793/pdf_63)
- Squara (2021). Metrology part 2: Procedures for the validation of major measurement quality criteria and measuring instrument properties. [Metrología parte 2: Procedimientos para la validación de los principales criterios de calidad de medición y propiedades de los instrumentos de medición]. Journal of clinical monitoring and computing, volume 35, 27–37. Springer. Recuperado de <https://usc.elogim.com:2063/article/10.1007/s10877-020-00495-x>
- Torres (2018). Validación del proceso de fabricación de una forma farmacéutica líquida antiséptica tópica en laboratorios remo S.A.S. [Tesis de pregrado, Fundación Universidad de América]. Recuperado de <http://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/6967/1/6131044-2018-2-IQ.pdf>
- Validación y certificación INEN (2017). Calibración de microbalanzas y su aplicación e importancia en la industria farmacéutica. Metrología. Recuperado de <http://inenmetrologia.blogspot.com/2017/06/calibracion-de-microbalanzas-y-su.html>