



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

**“VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN
DE PARACETAMOL MÁS IBUPROFENO EN TABLETAS
RECUBIERTAS POR HPLC EN LABORATORIOS VITAPHARMA
S.A.C., LIMA 2021”**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

Químico Farmacéutico

Presentado por:

AUTOR: ACOSTA GUERRA, MIGUEL ANGEL

0000-0003-1441-6579

ASESOR: Dr. FELIX VELIZ, LUIS MIGUEL

0000-0001-5138-3396

2021
LIMA - PERÚ

A Dios por darme fortaleza, y determinación para poder culminar con este proyecto.

A mis padres y hermanos, por siempre estar presentes dándome su apoyo y confianza, y siempre ayudándome a culminar con mis objetivos.
Y gracias por hacer de mi una mejor persona.

Br. Miguel Angel Acosta Guerra

INDICE

CAPITULO I: EL PROBLEMA	3
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.2. Formulación del problema.....	4
1.2.1. Problema general.....	4
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Objetivos de la investigación	5
1.3.1. Objetivo general.....	5
1.3.2. Objetivos específicos	5
1.4. Justificación de la investigación.....	6
1.4.1. Teórica.....	6
1.4.2. Metodológica.....	6
1.4.3. Práctica.....	6
1.5. Limitaciones de la investigación	7
1.5.1. Temporal.....	7
1.5.2. Espacial	7
1.5.3. Recursos.....	7
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. Antecedentes de la investigación	8
2.2. Bases teóricas.....	12
2.2.1. Acetaminofeno	12
2.2.2. Ibuprofeno.....	13
2.2.3. Laboratorios Vitapharma S.A.C.....	14
2.2.4. Validación	14
2.3. Formulación de Hipótesis.....	16
2.3.1. Hipótesis General.....	16
2.3.2. Hipótesis Específicas	16
CAPITULO III: METODOLOGÍA.....	18
3.1. Método de la investigación	18
3.2. Enfoque de la investigación.....	18
3.3. Tipo de investigación.....	18
3.4. Diseño de la investigación.....	18
3.5. Población, muestra y muestreo	18
3.5.1. Población	18
3.5.2. Muestra.....	18
3.5.3. Muestreo	19
3.6. Variables y operacionalización (Anexo N°3).....	19

3.7.	Técnica e instrumentos de recolección de datos	20
3.7.1.	Técnica	20
3.7.2.	Descripción	22
3.7.3.	Validación	22
3.8.	Plan de procesamiento y análisis de datos.....	23
3.9.	Aspectos éticos	27
CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS		28
4.1.	Resultados	28
4.1.1.	Análisis descriptivo de los resultados	28
4.1.2.	Discusión	38
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		40
5.1.	Conclusiones.....	40
5.2.	Recomendaciones.....	40
REFERENCIAS.....		41
ANEXOS		45

Resumen

El presente estudio se validó una metodología analítica para la determinación de la valoración de Paracetamol 500mg + Ibuprofeno 150mg en tabletas recubiertas, realizado en área de Control de Calidad de Laboratorios Vitapharma S.A.C, así demostrando que el producto cumple con los requisitos de validación. Objetivos: Validar el método analítico para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC. Métodos: Se utilizará una metodología para cromatografía líquida de alta performance con las siguientes condiciones: Columna cromatográfica: Lichrospher 100 RP-18 (relleno L1) de 125 mm x 4 mm (5µm), Flujo: 0,6mL/minuto, temperatura: 25°C, Longitud de onda: 230nm, Volumen de inyección 25µL, Fase móvil: Buffer Fosfato de Potasio pH 4,0: Acetonitrilo (35:65). Se desarrollaron los parámetros de Especificidad demostrando que no hay diferencia significativa de la respuesta de los principios activos (IFA) en presencia de la matriz, de Linealidad obteniendo valores de Coeficientes de correlación mayores a 0,999, de Exactitud con porcentajes de recuperación superiores a 98,0% y cumpliendo con el límite de sesgo asignado, de Precisión y robustez se obteniendo valores dentro de los rangos establecidos con coeficientes de variación menores a 2,00%. Debido al cumplimiento de todos los parámetros establecidos por Normas Oficiales se dio por concluida la validación de la metodología analítica.

Palabras Clave: Validación, Paracetamol, Ibuprofeno, Método.

Abstract

The present study validated an analytical methodology for the determination of the titration of Paracetamol 500mg + Ibuprofen 150mg in coated tablets, carried out in the Quality Control area of Laboratorios Vitapharma S.A.C, thus demonstrating that the product meets the validation requirements. Objectives: To validate the analytical method for the titration of paracetamol plus ibuprofen in hplc-coated tablets. Methods: A methodology for high performance liquid chromatography will be used with the following conditions: Lichrospher 100 RP-18 (L1 filler) of 125 mm x 4 mm (5µm), Flow: 0.6mL/min, temperature: 25°C, Wavelength: 230nm, Injection volume 25µL, Mobile phase: Potassium phosphate buffer pH 4.0: Acetonitrile (35:65). The parameters of Specificity were developed demonstrating that there is no significant difference in the response of the active ingredients (IFA) in the presence of the matrix, linearity obtaining values of correlation coefficients greater than 0.999, accuracy with recovery percentages greater than 98.0% and complying with the limit of bias assigned, precision and robustness values were obtained within the established ranges with coefficients of variation less than 2.00%. Due to compliance with all the parameters established by Official Standards, the validation of the analytical methodology was concluded.

Keywords: Validation, Paracetamol, Ibuprofen, Method.

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos farmacológicos que más se consumen con o sin prescripción médica a nivel mundial para el tratamiento sintomático agudo o crónico de diversas patologías, estos se pueden administrar por diversas vías como la intravenosa, intramuscular, tópica u oral. (1)(2)(3)

Según la estructura química de los AINES, estos suelen actuar de maneras distintas, por ejemplo, algunos tienden a distribuirse mejor o a permanecer más tiempo en los sitios de inflamación. Por ello también se suelen usar en combinaciones de estos para un mejor tratamiento; para que estos cumplan con sus efectos farmacológicos deben de alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas, para ello las industrias farmacéuticas siempre están constantemente mejorando sus formulaciones para obtener mejoras en la farmacodinamia del fármaco, por ende, un mejor impacto en la salud de los consumidores. (4)(5)(6)(7)

Entonces para que un establecimiento pueda dedicarse a la fabricación de productos farmacéuticos, deberán de obtener una autorización sanitaria vigente, la cual asegura que los productos que se fabrican tengan un alto nivel de calidad. (8)

Las buenas prácticas de manufactura y las buenas prácticas de laboratorio, refieren que para poder emplear una metodología analítica ésta deberá de ser verificada, si es una técnica analítica normalizada (USP, BP, JP, etc.) o validada de ser una técnica analítica no

normalizada (técnica propia). (9)(10)

La validación de un procedimiento analítico es el proceso que establece de manera documentada que la metodología analítica propuesta es apropiada para el fin analítico previsto. Para ello los procedimientos analíticos según en la categoría de prueba en la cual se encuentren deberán de cumplir con ciertos parámetros. (10)(11)

En el siguiente trabajo se validará la metodología analítica propuesta para la valoración de paracetamol 500mg + ibuprofeno 150mg tableta recubierta en los Laboratorios Vitapharma S.A.C., el cual es de suma importancia para el área de control de calidad, debido a que con ello se podrá demostrar la veracidad y confiabilidad de los resultados analíticos, ya que muchas de las decisiones a tomar serán basadas en la información que esta proporciona.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

- ¿En los laboratorios Vitapharma S.A.C. el método analítico por HPLC para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubiertas, será confiable?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Cumplirá con el parámetro de Especificidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C., LIMA 2021?
- ¿Cumplirá con el parámetro de Linealidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C., LIMA 2021?
- ¿Cumplirá con el parámetro de Exactitud para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021?
- ¿Cumplirá con el parámetro de Precisión para la valoración de paracetamol más

ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C.

LIMA 2021?

- ¿Cumplirá con el parámetro de Robustez para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021?
- ¿Cumplirá con el parámetro de Rango para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

- Validar el método analítico para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021

1.3.2. Objetivos específicos

- Cumplir con el parámetro de Especificidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.
- Cumplir con el parámetro de Linealidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.
- Cumplir con el parámetro de Exactitud para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.
- Cumplir con el parámetro de Precisión para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.

- Cumplir con el parámetro de Robustez para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.
- Cumplir con el parámetro de Rango para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Teórica

Esta investigación se realiza con el propósito de aportar al conocimiento ya existentes sobre la importancia de validar una metodología analítica, se pueden desarrollar técnicas analíticas capaces de evaluar múltiples principios activos a la vez, lo que contribuiría con el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas en asociación, y así brindar un mejor tratamiento a la población.

1.4.2. Metodológica

La validación de un método analítico nos proveerá de la evidencia documentada para demostrar que los resultados obtenidos son altamente confiables. Y resultará de mucha relevancia al ser métodos para fármacos en asociación que no estén en farmacopea o bien la matriz que estas utilizan no son compatibles con las metodologías propuestas. Debido a esto la metodología que se desarrolle, será la base para poder tomar decisiones adecuadas durante la fabricación de estos fármacos.

1.4.3. Práctica

El presente trabajo se justifica en que la validación de una metodología analítica es de suma importancia, debido a que en base los resultados se emitirán la documentación correspondiente que Vitapharma S.A.C. deberá de presentar ante la autoridad nacional de medicamentos.

1.5. Limitaciones de la investigación

1.5.1. Temporal

El siguiente trabajo de investigación se realizará durante el mes de enero del año 2021.

1.5.2. Espacial

El siguiente trabajo de investigación se realizará en el Área de Control de Calidad de los Laboratorios Vitapharma S.A.C.

1.5.3. Recursos

Los materiales de trabajo, equipos, reactivos, estándares, materias primas y excipientes serán suministrados por la empresa Laboratorios Vitapharma S.A.C.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Gonzales M, Bor M y Amaro R (2018), publicaron una metodología analítica por HPLC para la determinación simultánea de Ibuprofeno y Tiocolchicósido en comprimidos. Obteniendo los siguientes resultados: para linealidad un coeficiente de determinación de 0,9992 y 0,9996 para ibuprofeno y triocolchicósido respectivamente. Se demostró la especificidad ya que el método permite evaluar de manera inequívoca los principios activos en estudio. Obtuvieron para el parámetro de exactitud 99,3% y 99,8% para Ibuprofeno y 99,3% y 100,5% para Tiocolchicósido de recuperación. Para la Precisión obtuvo resultados dentro de los criterios establecidos con coeficientes de variación menores a 2%. Demostrando que el método es preciso, exacto y específico (12).

Sababria L, Martinez A, Baena Y. (2017), desarrollaron una metodología HPLC-DAD para la cuantificación de cafeína. Obteniendo los siguientes resultados, comprobaron que el método empleado tiene una adecuada selectividad, linealidad presentó un coeficiente de correlación de 0,9999, un DSR% menor a 2% en el parámetro de la Precisión, en exactitud 99,9% de porcentaje de recuperación (13).

Mariño E, Albert V, Ferrer M, Modamio P, Lastra C. (2006) desarrollaron una técnica de para el análisis cuantitativo de ritonavir, saquinavir y abacavir en plasma

humano. Los métodos analíticos desarrollados para ritonavir, saquinavir y abacavir en plasma humano fueron selectivos, presentaron los siguientes coeficientes de correlación, 0,9900 para ritonavir, 0,9933 para saquinavir, 0,9993 para abacavir, además en exactitud obtuvieron porcentajes de recuperación de 87%, 90% y 94% para ritonavir, saquinavir y abacavir respectivamente, y obtuvieron coeficientes de variación menores al 15% en los ensayos de precisión (14).

Martínez H, Sámano R, Tolentino M, Morales R, Ramírez C (2017) desarrollaron un método simplificado con extracción directa de la leche materna y detección por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa, para la cuantificación de retinol y tocoferol, obteniendo los siguientes resultados: para linealidad obtuvieron un coeficiente de correlación de 0,9955 para retinol, de 0,9808 para α -tocoferol, en exactitud obtuvieron un porcentaje de recuperación = $85,8 \pm 7,8\%$ para retinol y $98 \pm 1,9\%$ para α -tocoferol. Para la Precisión se determinó la desviación estándar relativa dentro de días consecutivos a los 5 días y a los 15 días, obteniendo los siguientes DSR% respectivamente 4,5% y 4,8% para retinol, 4,9% y 4,1% para α -tocoferol. Llegando a la conclusión que la metodología aplicada para el análisis simultaneo de retinol y tocoferol cumple con los requerimientos establecidos (15).

Guerrero L, Sarasa R, López R, Soy D (2018) realizaron la validación de un método analítico para la determinación de concentraciones de linezolid (LNZ) en fluidos biológicos: plasma, humor vítreo y líquido cefalorraquídeo mediante cromatografía líquida de alta eficacia y posterior detección ultravioleta. Presentando los siguientes resultados, para linealidad los coeficientes de correlación de 0,9996 en plasma, 0,9982 para líquido encefalorraquídeo y de 0,9998 para humor vítreo. En exactitud valores entre el 94,4% y 106,1%, se obtuvieron los intervalos del 0,88–6% y el 3,7–5,6% de intradía e interdía, respectivamente. Así demostrando que el método se comporta de forma lineal

precisa y que es un método útil para la determinación de concentraciones de Linezolid en múltiples matrices biológicas (16).

Nuñez Soto D, Flores Palma G (2018) presentaron una validación de un método analítico para la cuantificación de Levocetirizina diclorhidrato en una solución oral gotas por Cromatografía Líquida de Alta Precisión. Obteniendo los siguientes resultados, para Linealidad: 0,996 y 0,991 de coeficientes de correlación para Linealidad de sistema y Linealidad del método respectivamente, en la exactitud obtuvieron un porcentaje de recuperación del 100,4%. En el desarrollo del parámetro de Precisión, obtuvieron DSR% de: 0,19% y 0,47% para repetibilidad y precisión intermedia respectivamente. Además, en el ensayo de Robustez, realizando las lecturas 24 horas después de haber concluido los ensayos, obtuvieron un DSR% de 1,88%. Demostrando así la confiabilidad de los datos aportados por la metodología (17).

Samaniego J, Arias G. (2016) desarrollaron y validaron una metodología analítica por HPLC para la cuantificación simultánea de Fenilefrina clorhidrato, Paracetamol, Salicilamida, Cafeína y Clorfeniramina maleato en tabletas utilizando la cromatografía líquida de alta precisión en fase reversa. Obteniendo los siguientes resultados: Obtuvo coeficientes de correlación superiores a 0,990 en el parámetro de la linealidad, porcentajes de recuperación de 99,20%, 99,15%, 98,86%, 99,36% y 100,47% para Salicilamida, Cafeína, Paracetamol, Fenilefrina clorhidrato y Clorfenamina maleato respectivamente. Para el parámetro de Precisión es coeficientes de variación menores al 2% en los ensayos de repetibilidad del método y en la precisión intermedia. En el parámetro de la robustez, con los resultados obtenidos después de 24 horas obtuvieron valores de DSR% de: 0,17%, 0,03%, 0,54%, 0,41% y 0,22% para Fenilefrina clorhidrato, Paracetamol, Salicilamida, Cafeína y Clorfenamina maleato respectivamente. Demostrando así la confiabilidad del método (18).

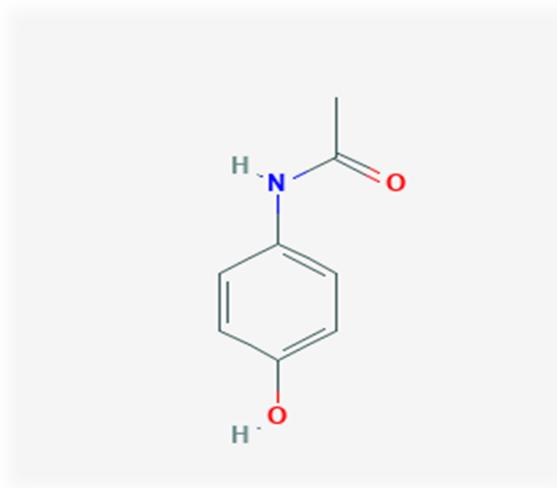
Palomino J. (2017) en la Validación de un método analítico para la valoración de clorhidrato de terbinafina en gel 1% por cromatografía de alta performance (H.P.L.C.), Obtuvo los siguientes resultados: Obtuvo un coeficiente de correlación de 0,99989 en el parámetro de la Linealidad, en el parámetro de la Exactitud se obtuvo una recuperación de 100,411%, en el parámetro de Precisión obtuvo coeficientes de variación de 0,926% y 0,940% para repetibilidad y precisión intermedia respectivamente. Además se determinó el límite de detección y cuantificación, los cuales fueron de 0,20 ppm y 0,50 ppm. Concluyendo que el método cumple con la prueba de validación realizada (19).

Ruiz G. (2021) diseñó una metodología analítica rápida y eco amigable para la cuantificación de diazepam en tabletas por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Obteniendo los siguientes resultados: En exactitud presentó porcentaje de recuperación del 100,87 %, en la precisión DSR menores al 2 %, para la linealidad demostrando coeficientes de correlación y determinación mayores a 0,99; demostrando así la confiabilidad del método (20).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Acetaminofeno

El paracetamol es un derivado del p-aminofenol con actividades analgésicas y antipiréticas. Aunque el mecanismo exacto a través del cual el paracetamol ejerce sus efectos aún no ha sido completamente determinado, el paracetamol puede inhibir la vía del óxido nítrico (NO) mediada por una variedad de receptores de neurotransmisores incluyendo N-metil-D-aspartato (NMDA) y la sustancia P, lo que resulta en la elevación del umbral del dolor. La actividad antipirética puede ser el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandina y liberación en el sistema nervioso central (SNC) y efectos mediados de prostaglandina en el centro de regulación del calor en el hipotálamo anterior. (21)(22) (23)(24)



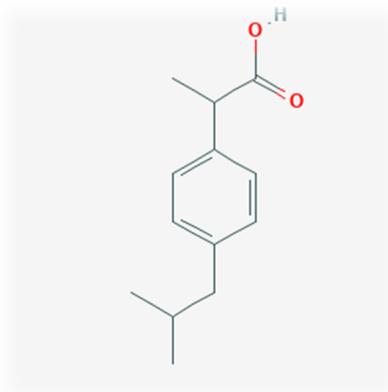
Estructura química del Acetaminofeno.⁽²²⁾

Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento sintomático del dolor leve a moderado como: cefaleas, mialgias, períodos menstruales, resfriados, y para reducir la fiebre. Además, para aliviar el dolor causada por la osteoartritis. (22)(25)(26)

2.2.2. Ibuprofeno

El ibuprofeno ($C_{13}H_{18}O_2$) es un derivado del ácido propiónico y antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. El ibuprofeno inhibe la actividad de la ciclooxigenasa I y II, lo que resulta en una disminución de la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos. Esto conduce a una disminución de la síntesis de prostaglandina, por prostaglandina sintasa, el principal efecto fisiológico del ibuprofeno. El ibuprofeno también causa una disminución en la formación de síntesis de tromboxano A₂, mediante sintasa de tromboxano, inhibiendo así la agregación plaquetaria. (NCI05). (27)(28)



Estructura química del ibuprofeno. (28)

Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento sintomático del dolor, inflamación y la rigidez ocasionados por la osteoartritis y la artritis reumatoide (artritis debida a la inflamación del revestimiento de las articulaciones). También se usa para aliviar dolores leves y moderados, fiebre y para aliviar dolores leves como cefaleas, mialgias, artritis, cólicos menstruales, molestias del resfriado común. (28)(29)(30)

2.2.3. Laboratorios Vitapharma S.A.C.

Laboratorios Vitapharma S.A.C. empresa peruana que, en el 2008, inicio con la fabricación y comercialización de productos farmacéuticos, que trabajan en base a estándares internacionales de calidad, cumpliendo con las buenas prácticas de manufactura, las que garantizan la producción de productos seguros y eficaces, las cuales son ofrecidos a profesionales de la salud y al público en general. Ubicada en el centro industrial Las Praderas de Lurín, cuenta con tres líneas de producción: sólidos (tabletas, tabletas recubiertas, capsulas, polvos para suspensión y gránulos para suspensión), líquidos (soluciones, suspensiones y jarabes), y semilíquidos (cremas y geles). (31)

2.2.4. Validación

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se demuestra que las características de desempeño del método analítico cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas para un determinado análisis de un producto, las cuales deberán de estar debidamente documentadas a detalle en el procedimiento validado. La validación deberá de cumplir con los siguientes parámetros, en base a la naturaleza del producto. (10)(11)

Tabla N°1

Características de Desempeño Analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Análisis Cuantitativos	Pruebas de Límite		
Exactitud	Sí	Sí	•	•	No
Precisión	Sí	Sí	No	Sí	No
Especificidad	Sí	Sí	Sí	•	Sí
Límite de detección	No	No	Sí	•	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No	•	No
Linealidad	Sí	Sí	No	•	No
Intervalo	Sí	Sí	•	•	No

Datos Requeridos para la validación (Farmacopea de los Estados Unidos de América – USP) (6)

2.2.4.1.Exactitud

Para Valoraciones de productos de categoría I, se puede determinar la exactitud del método realizando estudios de recuperación mediante el uso del método de matriz cargada con diferentes concentraciones del analito a investigar, los cuales deben encontrarse dentro del rango de trabajo. (10)(11)

2.2.4.2.Especificidad

Es el procedimiento en el que se demuestra la capacidad de la metodología para identificar inequívocamente al analito en presencia de interferentes. (10)(11)

2.2.4.3.Linealidad

Es la manera de demostrar la relación lineal que existe entre la concentración del analito y la respuesta obtenida durante el desarrollo de la metodología, se debe desarrollar dentro de un rango que cubra el rango de trabajo a la cual se desarrollara la metodología. (10)(11)

2.2.4.4.Precisión

Este parámetro nos permite evaluar el grado de dispersión, entre los resultados individuales al realizar el análisis repetidas veces en base muestra homogénea de un determinado producto, se mide en dos niveles. (10)(11)

2.2.4.4.1. Repetibilidad

Se evaluará el método analítico midiendo los resultados de las determinaciones individuales de 6 muestras al 100% de la concentración de prueba de la valoración.

Para valoraciones, la desviación estándar relativa debe ser menor al 2,00%.

(10)(11)

2.2.4.4.2. Precisión Intermedia.

Se procederá de la misma forma que en la repetibilidad, se realizan 6 determinaciones individuales de concentración aproximada al 100% por cada analista. La desviación estándar entre los resultados de la repetibilidad y la precisión intermedia deberán ser menor al 2,00 %. (10)11)

2.2.4.5. Intervalo o Rango

Intervalo entre la concentración inferior y superior del analito donde se ha demostrado que el procedimiento analítico cumple con los parámetros de Linealidad y exactitud. (10)(11)

2.2.4.6. Robustez

Es la medida de la capacidad de un método analítico para no resultar afectado por cambios pequeños pero deliberados, dentro de la metodología analítica.

(10)(11)

2.3. Formulación de Hipótesis

2.3.1. Hipótesis General

- En los laboratorios Vitapharma S.A.C. el método analítico por HPLC para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubiertas es confiable.

2.3.2. Hipótesis Específicas

- El parámetro de Especificidad cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C.,

LIMA 2021.

- El parámetro de Linealidad cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C., LIMA 2021.
- El parámetro de Exactitud cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.
- El parámetro de Precisión para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.
- El parámetro de Robustez cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.
- El parámetro de Rango para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

El siguiente de instigación presentará un Metodología analítica debido a que se centrará en el análisis de cada parámetro de validación de una técnica analítica.

3.2.Enfoque de la investigación

El siguiente trabajo utilizará un Enfoque cuantitativo, debido a que la interpretación de los resultados se basará en los datos numéricos obtenidos de los análisis estadísticos de los parámetros de validación.

3.3.Tipo de investigación

El siguiente trabajo de investigación es de tipo aplicada debido a que se sabe el problema y mediante el trabajo se le dará respuesta.

3.4.Diseño de la investigación

El siguiente trabajo de investigación tiene un diseño correlacional.

3.5.Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población

Paracetamol 500mg + Ibuprofeno 150mg Tabletas Recubiertas.

3.5.2. Muestra

20 tabletas del Producto de Paracetamol 500mg + Ibuprofeno 150mg Tabletas

Recubiertas lote: 2010020E

3.5.3. Muestreo

Se utilizará tabletas del Producto de Paracetamol 500mg + Ibuprofeno 150mg

Tabletas Recubiertas del lote: 2010020E, de manera aleatoria.

3.6. Variables y operacionalización

Variable 1: Validación del Método Analítico

Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa (Niveles o rangos)
Parámetros de la Validación	ESPECIFICIDAD	Prueba de normalidad de K_s : $K_s c < K_s t$; P-valor(>0.05) Prueba t-student-Fisher: $t_{exp} < t_{tabla}$; P-valor > 0.05 Prueba F de Snedecor: P-valor > 0.05 Pureza de Pico: $>0,980$	Cumple No cumple
	LINEALIDAD	Coefficiente de correlación $(r) > 0.999$ Coefficiente de determinación $(r^2) > 0.990$ Normalidad de los residuales Significación estadística de la desviación estándar de la pendiente Prueba de normalidad de K_s : $K_s c < K_s t$; P-valor(>0.05)	
	EXACTITUD	Calculo ANOVA de un factor: $F_{exp} < F_{critico}$; P-valor(>0.05) Intervalo de confianza bilateral para el sesgo $100(1- 2\alpha)\%$	
	PRECISION	DSR% de la Repetibilidad del sistema (estándares) es menor a 2,00% DSR% de la Repetibilidad del método (muestras) es menor 2,00% DSR% entre los resultados de la Repetibilidad y de la Precisión Intermedia es menor a 2,00% Intervalo de confianza para la Desviación Estándar con un 95% de confianza	
	ROBUSTEZ	Estabilidad 24 horas DSR% entre estándar recién preparado y estándar de 24 horas DSR% entre resultados obtenido inicialmente y el obtenido 24 horas después ($< 2,00\%$) DSR% entre los resultados obtenidos en el tiempo inicial y resultados obtenidos cuantificados con estándares recién preparados ($< 2,00\%$) Diluciones, pesos y columna DSR% entre los resultados de la Repetibilidad y la Robustez es menor a 2,00%	
	RANGO	DE 80%-120%	

3.7. Técnica e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

Se utilizará una técnica analítica propia para cromatografía líquida de alta performance.

Condiciones cromatográficas:

- Columna: Lichrospher 100 RP-18 (relleno L1) de 125 mm x 4 mm (5µm)
- Velocidad de flujo: 0,6 mL/minuto
- Temperatura de la columna: 25 °C
- Longitud de Onda: 230 nm
- Volumen de inyección: 25 µL
- Fase Móvil: Buffer Fosfato de Potasio pH 4,0: Acetonitrilo (35:65)
- Tiempo de Corte: 10 minutos

Preparación del Buffer Fosfato de Potasio pH 4,0:

Pesar 1,36g de Fosfato Monobásico de Potasio en un recipiente adecuado y agregar 500mL de Agua Tipo I y homogenizar. Ajustar a pH 4,0 +/- 0,05 con ácido fosfórico al 5%.

Sol. A (Preparación de la solución de Paracetamol):

Pesar 22,0 mg de Paracetamol y transferir a una fiola de 100mL, adicionar 60 mL de Fase Móvil, llevar a ultrasonido por 10 minutos, enrasar con fase móvil y homogenizar.

Concentración final: 0,220 mg/mL de Paracetamol.

Sol. B (Preparación de la solución de Ibuprofeno):

Pesar 16,8 mg de Ibuprofeno y transferir a una fiola de 50mL, adicionar 25 mL de Fase Móvil, llevar a ultrasonido por 10 minutos, enrasar con fase móvil y homogenizar.

Concentración final: 0,660 mg/mL de Ibuprofeno.

Preparación de la solución Estándar Mixto:

Transferir a una fiola de 100 mL, 10 mL de Sol A. y 2mL de Sol. B, enrasar con fase móvil y homogenizar. **Concentración final: 0,022 mg/mL de Paracetamol y 0,007 mg/mL de Ibuprofeno.**

Preparación de la solución muestra:

Triturar y moler a polvo fino no menos de 20 tabletas recubiertas. Pesar un equivalente a 149 mg de Paracetamol y 45 mg de Ibuprofeno (aproximadamente 224,7 mg de polvo) y transferir a una fiola de 200mL, adicionar 120mL de fase móvil y llevar a ultrasonido por 10 minutos, enrasar con fase móvil y homogenizar. Dejar sedimentar por 10 minutos y transferir 3mL a una fiola de 10mL, enrasar con fase móvil y homogenizar. **Concentración final: 0,022 mg/mL de Paracetamol y 0,007 mg/mL de Ibuprofeno.** **Filtrar las soluciones a través de Filtros Nylon de 0,45µm de tamaño de poro. Y colocarlos en viales para HPLC.**

Aptitud del sistema: solución Estándar

Requisitos de la Aptitud:

- Eficiencia de la columna: No menos de 500 platos teóricos
- Factor de Asimetría: No más de 2,0%
- Desviación Estándar relativo (DSR%): No más de 2,0%

Cálculos:

$$mg \text{ de Paracetamol} /_{tab.rec.} = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{PotSt}{100} \times \frac{200}{Wmp} \times \frac{100}{3} \times PP$$

$$mg \text{ de Ibuprofeno} / \text{tab.rec.} = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{50} \times \frac{2}{100} \times \frac{PotSt}{100} \times \frac{200}{Wmp} \times \frac{100}{3} \times PP$$

Dónde:

Amp: Área de la muestra Problema

Ast: Área del Estándar

PotSt: Potencia del estándar en % tal cual

WSt: Peso del Estándar

PP: Peso promedio de las tabletas recubiertas en mg

Wmp: Peso de la muestra en mg

3.7.2. Descripción

Se aplicará un Excel para la recolección de los datos, los cuales se llevarán al Excel, para su procesamiento de manera estadística. En la cual se determinará si la técnica analítica cumple con los parámetros propuestos. (Anexo N°2)

3.7.3. Validación

Los instrumentos se someterán al Juicio de Profesionales Competentes en la Materia a Investigar, los cuales darán información, evidencia, juicios y valoraciones.

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

Al término del desarrollo de un parámetro se recopilarán los datos necesarios con el instrumento de recolección de datos, los cuales serán procesados de manera estadística mediante el programa Microsoft Excel 2016, dando su conformidad o no conformidad según las especificaciones dadas (**Instrumento y certificado de validez en el Ver Anexo N° 2 y N° 4**). (32)

Parámetros de validación:

a) Especificidad:

Se procederá a preparar las siguientes muestras según el punto 3.7.1.:

- Fase móvil
- Diluyente
- Placebo (Se preparará como Muestra por duplicado)
- Estándar(duplicado)
- Muestra Problema (duplicado)

Además, se prepararán muestras por duplicado para someter a condiciones de estrés, las cuales se procederán de la siguiente manera:

Preparación de la solución muestra:

Pesar un equivalente a 149 mg de Paracetamol, 45 mg de Ibuprofeno y 30,7 mg de Placebo, transferir a una fiola de 200mL, adicionar 120mL de fase móvil y llevar a ultrasonido por 10 minutos, (**llevar a condiciones de estrés**)^(*) enrasar con fase móvil y homogenizar. Dejar sedimentar por 10 minutos y transferir 3mL a una fiola de 100 mL, enrasar con fase móvil y homogenizar. **Concentración final: 0,022 mg/mL de Paracetamol y 0,007 mg/mL de Ibuprofeno.**

Tabla N°2

Condiciones de estrés^(*):

Degradación Ácida	Adicionar 6mL de Ácido clorhídrico 3N, dejar en reposo por 1 hora. Neutralizar con hidróxido de sodio 3 N.
Degradación Básica	Adicionar 6mL de Hidróxido de Sodio 3N Dejar reposar por 1 hora. Neutralizar con ácido clorhídrico 3N.
Degradación Oxidativa	Adicionar 6mL de Peróxido de Hidrógeno. Dejar en reposo por 1 hora.
Degradación Térmica	Someter a baño maría a 60 °C x 3 horas. Temperar.
Degradación por luz	Someter a luz blanca x 1 hora.

b) Linealidad:

- **Linealidad del sistema:** se preparará una curva de calibración con cinco puntos de concentración. Se procederá según la preparación del estándar del punto 3.7.1, a las siguientes concentraciones.

Tabla N°3

Concentración (%)	Estándar de Paracetamol (mg)	Estándar de Ibuprofeno (mg)
80	17,60	13,44
90	19,80	15,12
100	22,00	16,80
110	24,20	18,48
120	26,40	20,16

Se prepararán tres muestras por cada concentración y se inyectarán por triplicado.

- **Linealidad del Método:** se preparará una curva a tres concentraciones sobre la cantidad de la muestra al 100%. Se procederá según la preparación de la muestra del punto 3.7.1., a las siguientes concentraciones.

Tabla N°4

Concentración (%)	Estándar de Paracetamol (mg)	Estándar de Ibuprofeno (mg)
80	119,20	36,00
100	149,00	45,00
120	172,80	54,00
<i>Se utilizarán las mismas muestras para realizar el parámetro de la exactitud.</i>		

- c) **Exactitud:** Se evaluará el porcentaje de recuperación de la técnica analítica, Se cuantificarán las muestras utilizadas en el parámetro de la linealidad del método, con estándares recién preparados.

d) **Precisión:**

La precisión se define como el grado de concordancia entre los resultados de pruebas individuales de una muestra homogénea, realizadas bajo condiciones específicas.

- Repetibilidad

Un primer analista debe realizar el análisis de la valoración de Paracetamol 500mg + Ibuprofeno 150mg Tableta Recubierta.

Preparar 6 muestras, según el procedimiento analítico (Punto 3.7.1.).

Especificación: DSR% < del 2% (estándar y muestras)

- Precisión Intermedia

Otro día, un segundo analista debe realizar el análisis de la valoración de Paracetamol 500mg + Ibuprofeno 150mg Tableta Recubierta.

Preparar 6 muestras, según el procedimiento analítico (Punto 3.7.1).

Comparar los análisis entre ambos analistas y calcular el DSR%.

Especificación: DSR% < del 2% (entre los resultados de los análisis individuales)

e) **Robustez:**

Es la medida de la capacidad de un método analítico para no resultar afectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método.

Se trabajará con muestras del mismo lote a analizar, del cual se prepararán 6 muestras individuales de una concentración aproximadamente al 100%, según se indica en la técnica analítica.

En este caso se preparará las muestras con las siguientes variaciones:

1. Se realizará un ensayo de precisión reduciendo un 50% los pesos y modificando las diluciones en las muestras y estándares. Asimismo, utilizando filtros de PVDF 0,45 µm de tamaño de poro, y finalmente utilizando una columna cromatográfica HPLC con las mismas características, pero de diferente marca.

Especificación: DSR% < del 2,00% (estándar y muestras)

2. Se prepararán soluciones estándar 24 horas después de la preparación de las muestras con la cual se cuantificarán las muestras y estándares luego de 24 horas de su preparación.

Especificación: DSR% < del 2,00% (estándar y muestras)

- f) **Rango:** El rango se define como el intervalo entre la concentración superior e inferior de analito en el cual se ha demostrado la precisión, exactitud y linealidad del método descrito.

3.9.Aspectos éticos

El siguiente trabajo de investigación se desarrolló considerando lo contemplado en el Reglamento de código de ética para la investigación (PNN-EES-REG-001) de la Universidad Norbert Wiener.

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivo de los resultados

4.1.1.1. Resultados del parámetro de Selectividad

Tabla N° 5			
RESUMEN			
ESPECIFICACIÓN	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	
PARACETAMOL			
Prueba de normalidad de Shapiro Wilks	p-valor > 0,05	IFA: 0,21 > 0,05	CUMPLE
		IFA + MATRIZ: 0,25 > 0,05	CUMPLE
Prueba t-student de comparación de muestras independientes	T exp < T tabla	0,17 < 2,78	CUMPLE
	p-valor > 0,05	0,87 > 0,05	CUMPLE
Prueba F para homogeneidad de Varianzas	p-valor > 0,05	0,15 > 0,05	CUMPLE
Pureza de Pico	> 0,980	CUMPLE	CUMPLE
IBUPROFENO			
Prueba de normalidad de Shapiro Wilks	p-valor > 0,05	IFA: 0,18 > 0,05	CUMPLE
		IFA + MATRIZ: 0,13 > 0,05	CUMPLE
Prueba t-student de comparación de muestras independientes	T exp < T tabla	-1,27 < 2,45	CUMPLE
	p-valor > 0,05	0,27 > 0,05	CUMPLE
Prueba F para homogeneidad de Varianzas	p-valor > 0,05	0,09 > 0,05	CUMPLE
Pureza de Pico	> 0,980	CUMPLE	CUMPLE

4.1.1.2. Resultados del Parámetro de Linealidad

4.1.1.2.1. Linealidad del Sistema

Tabla N°6			
RESUMEN			
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
PARACETAMOL			
Significancia del Coeficiente de Correlación	Coeficiente de correlación: $r > 0,999$	0,9997	CUMPLE
	Coeficiente de determinación: $r^2 > 0,990$	0,9994	CUMPLE
Significancia del Modelo de Regresión Lineal	Homogeneidad de Varianza (Test de Cochran): $G_{exp} < G_{tab}$	0,351 < 0,638	CUMPLE
	Normalidad de los Residuales (Shapiro Wilks): $p\text{-value} > 0,05$	0,92 > 0,05	CUMPLE
Test de Linealidad	Coefficientes de variación de los factores respuesta (< 2,00%)	0,39	CUMPLE
	Significancia estadística de la desviación estándar de la pendiente	Coeficiente de aceptación (Sb) $T_{exp} > T_{tablas}$	
		141,742 > 2,131	CUMPLE
		El intervalo no debe de incluir el cero	
		Inferior: 0,0000232 Superior: 0,0000239	CUMPLE
		Coeficiente de aceptación (Sa) $T_{exp} < T_{tablas}$	
		1,018 < 2,131	CUMPLE
		El intervalo si debe de incluir al cero	
Inferior: -0,0000539 Superior: 0,000150	CUMPLE		
IBUPROFENO			
Significancia del Coeficiente de Correlación	Coeficiente de correlación: $r > 0,999$	0,9991	CUMPLE
	Coeficiente de determinación: $r^2 > 0,990$	0,9983	CUMPLE
Significancia del Modelo de Regresión Lineal	Homogeneidad de Varianza (Test de Cochran): $G_{exp} < G_{tab}$	0,620 < 0,870	CUMPLE
	Normalidad de los Residuales (Shapiro Wilks): $p\text{-value} > 0,05$	0,27 > 0,05	CUMPLE
Test de Linealidad	Coefficientes de variación de los factores respuesta (< 2,00%)	0,66	CUMPLE
	Significancia estadística de la desviación estándar de la pendiente	Coeficiente de aceptación (Sb) $T_{exp} > T_{tablas}$	
63,745 > 2,131		CUMPLE	

		El intervalo no debe de incluir el cero	
		Inferior: 0,0000228 Superior: 0,0000246	CUMPLE
		Coefficiente de aceptación (Sa) T exp < T tablas	
		0,469 < 2,131	CUMPLE
		El intervalo si debe de incluir al cero	
		Inferior: -0,000207 Superior: 0,000309	CUMPLE

4.1.1.2.2. Linealidad del Método

Tabla N°7			
RESUMEN			
ESPECIFICACIÓN	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
PARACETAMOL			
Significancia del Coeficiente de Correlación	Coeficiente de correlación: $r > 0,999$	0,9998	CUMPLE
	Coeficiente de determinación: $r^2 > 0,990$	0,9997	CUMPLE
Significancia del Modelo de Regresión Lineal	Homogeneidad de Varianza (Test de Cochran): $G_{exp} < G_{tab}$	0,563 < 0,870	CUMPLE
	Normalidad de los Residuales (Shapiro Wilks): $p\text{-value} > 0,05$	0,31 > 0,05	CUMPLE
Test de Linealidad	Coefficientes de variación de los factores respuesta (< 2,00%)	0,31	CUMPLE
	Significancia estadística de la desviación estándar de la pendiente	Coeficiente de aceptación (Sb) $T_{exp} > T_{tablas}$	
		151,230 > 2,131	CUMPLE
		El intervalo no debe de incluir el cero	
		Inferior: 0,0576283 Superior: 0,0594590	CUMPLE
		Coeficiente de aceptación (Sa) $T_{exp} < T_{tablas}$	
		-0,484 < 2,131	CUMPLE
		El intervalo si debe de incluir al cero	
		Inferior: -2,86259 Superior: 1,89047	CUMPLE

IBUPROFENO			
Significancia del Coeficiente de Correlación	Coeficiente de correlación: $r > 0,999$	0,9991	CUMPLE
	Coeficiente de determinación: $r^2 > 0,990$	0,9983	CUMPLE
Significancia del Modelo de Regresión Lineal	Homogeneidad de Varianza (Test de Cochran): $G_{exp} < G_{tab}$	0,620 < 0,870	CUMPLE
	Normalidad de los Residuales (Shapiro Wilks): $p\text{-value} > 0,05$	0,27 > 0,05	CUMPLE
Test de Linealidad	Coeficientes de variación de los factores respuesta (< 2,00%)	0,66	CUMPLE
	Significancia estadística de la desviación estándar de la pendiente	Coeficiente de aceptación (Sb) $T_{exp} > T_{tablas}$	
		63,745 > 2,131	CUMPLE
		El intervalo no debe de incluir el cero	
		Inferior: 0,0000228 Superior: 0,0000246	CUMPLE
		Coeficiente de aceptación (Sa) $T_{exp} < T_{tablas}$	
		0,469 < 2,131	CUMPLE
		El intervalo si debe de incluir al cero	
		Inferior: -0,000207 Superior: 0,000309	CUMPLE

4.1.1.3. Resultados del ensayo de Exactitud

Tabla N°8			
RESUMEN			
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
PARACETAMOL			
% de Recuperación	97,0% - 103,0%	98,6%	CUMPLE
Homogeneidad de Varianza	Test de Cochran (G exp < G tabla)	0,560 < 0,683	CUMPLE
Prueba de Normalidad	Test de Shapiro Wilks (p-valor > 0,05)	0,46 > 0,05	CUMPLE
Cálculo Anova de un factor	F exp < F crítico	4,048 < 5,143	CUMPLE
	p-valor > 0,05	0,08 > 0,05	CUMPLE
Intervalo de confianza para el sesgo	El intervalo de confianza está contenido dentro de los límites del sesgo inferior y superior	Límite inferior del sesgo: -2,00%	CUMPLE
		Límite superior del sesgo: 2,00%	
		Intervalo de Confianza Inferior: -1,39%	
		Intervalo de Confianza Superior: -1,01%	
IBUPROFENO			
% de Recuperación	97,0% - 103,0%	99,8%	
Homogeneidad de Varianza	Test de Cochran (G exp < G tabla)	0,622 < 0,683	CUMPLE
Prueba de Normalidad	Test de Shapiro Wilks (p-valor > 0,05)	0,08 > 0,05	CUMPLE
Cálculo Anova de un factor	F exp < F crítico	1,483 < 5,143	CUMPLE
	p-valor > 0,05	0,30 > 0,05	CUMPLE
Intervalo de confianza para el sesgo	El intervalo de confianza está contenido dentro de los límites del sesgo inferior y superior	Límite inferior del sesgo: -2,00%	CUMPLE
		Límite superior del sesgo: 2,00%	
		Intervalo de Confianza Inferior: -0,64%	
		Intervalo de Confianza Superior: 0,19%	

4.1.1.4.Resultados de la Precisión

Tabla N°9			
RESUMEN			
PARACETAMOL			
ANÁLISIS	mg/Tab.rec.	%	
REPETIBILIDAD	508,79	101,76	
PRECISIÓN INTERMEDIA	509,01	101,80	
ESPECIFICACION			
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
DSR% de la repetibilidad del sistema	< a 2,00%	0,12 %	CUMPLE
DSR% de la Repetibilidad del método	< a 2,00%	0,18%	CUMPLE
DSR% entre los resultados de la Repetibilidad y de la Precisión Intermedia	< 2,00%	0,03%	CUMPLE
IBUPROFENO			
ANÁLISIS	mg/Tab.rec.	%	
REPETIBILIDAD	149,79	99,86	
PRECISIÓN INTERMEDIA	147,98	99,65	
ESPECIFICACION			
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
DSR% de la repetibilidad del sistema	< a 2,00%	0,25 %	CUMPLE
DSR% de la Repetibilidad del método	< a 2,00%	0,20%	CUMPLE
DSR% entre los resultados de la Repetibilidad y de la Precisión Intermedia	< 2,00%	0,86%	CUMPLE

4.1.1.5.Resultados del ensayo de Robustez

4.1.1.5.1. Reducción de peso y dilución

Tabla N°10			
RESUMEN			
PARACETAMOL			
ANÁLISIS	mg/Tab.rec.	%	
REPETIBILIDAD	508,79	101,76	
ROBUSTEZ	521,18	104,24	
ESPECIFICACION			
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
DSR% entre los resultados de la Repetibilidad y de la Robustez	< 2,00%	1,70%	CUMPLE
IBUPROFENO			
ANÁLISIS	mg/Tab.rec.	%	
REPETIBILIDAD	149,79	99,86	
ROBUSTEZ	152,87	101,91	
ESPECIFICACION			
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
DSR% entre los resultados de la Repetibilidad y de la Robustez	< 2,00%	1,44%	CUMPLE

4.1.1.5.2. Estabilidad de muestra

Tabla N°11			
RESUMEN			
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	
PARACETAMOL			
DSR% entre estándar recién preparado y estándar de 24 horas	< a 2,00%	1,34 %	CUMPLE
DSR% entre resultados obtenido inicialmente y el obtenido 24 horas después	< a 2,00%	1,28%	CUMPLE
DSR% entre los resultados obtenidos en el tiempo inicial y resultados obtenidos cuantificados con estándares recién preparados	< 2,00%	0,40%	CUMPLE
IBUPROFENO			
DSR% entre estándar recién preparado y estándar de 24 horas	< a 2,00%	1,31 %	CUMPLE
DSR% entre resultados obtenido inicialmente y el obtenido 24 horas después	< a 2,00%	1,00%	CUMPLE
DSR% entre los resultados obtenidos en el tiempo inicial y resultados obtenidos cuantificados con estándares recién preparados	< 2,00%	0,17%	CUMPLE

4.1.1.6.Rango

Tabla N°12		
RESUMEN		
PARACETAMOL		
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS
Linealidad	80%-120%	CUMPLE
Exactitud	97%-103%	CUMPLE
IBUPROFENO		
ESPECIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS
Linealidad	80%-120%	CUMPLE
Exactitud	97%-103%	CUMPLE

4.1.2. Discusión

Sababria L, Martinez A, Baena Y. (2017)⁽¹³⁾ en el desarrollo de la metodología HPLC-DAD para la cuantificación de cafeína, comprobaron la selectividad adecuada a al determinar la pureza de pico mediante el propio software del HPLC-DAD, en cambio en la presente validación además de demostrar la pureza de pico mediante el adecuado, se demostró estadísticamente la selectividad, primero demostrando la normalidad ambos grupos dado con la Prueba de Shapiro Wilks es no significativo, se demostró la homogeneidad de varianzas, dado que el resultado de la prueba F de Snedecor para homogeneidad de varianzas es no significativo. Por último, se realizó una prueba T-Student demostrando así la correcta selectividad del método debido a que no se encontró una diferencia significativa en la determinación del principio activo según se realice en presencia o ausencia de la matiz de excipientes.

Gonzales M, Bor M y Amaro R (2018)⁽¹²⁾, en la metodología analítica por HPLC para la determinación simultánea de Ibuprofeno y Tiocolchicósido. Obtuvieron coeficientes de correlación de 0,9992 para el Ibuprofeno y demostraron la exactitud al determinar el porcentaje de recuperación de 99,3%, en el parámetro de Linealidad de Sistema, para el Paracetamol, se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,9997 y de determinación de 0,9994 y para el Ibuprofeno se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,9991 y de determinación de 0,9983; además se demostró la homogeneidad de las varianzas con el test de Cochran , la normalidad de los residuales mediante el test de Shapiro Wilks y se demostró el Test de linealidad y de proporcionalidad mediante una prueba de T de Student, los cuales además cumplen con sus intervalos de confianza. Además en el desarrollo del método obtuvo un porcentaje de recuperación de 98,6% y 99,8% para Paracetamol e Ibuprofeno respectivamente, y debido a que el intervalo de confianza esta

contenido dentro de los límites del sesgo se demostró su correcta exactitud ⁽¹⁰⁾.

Samaniego J, Arias G. (2016)⁽¹⁸⁾ desarrollaron y validaron una metodología analítica por HPLC para la cuantificación simultánea de Fenilefrina clorhidrato, Paracetamol, Salicilamida, Cafeína y Clorfeniramina maleato en tabletas utilizando la cromatografía líquida de alta precisión en fase reversa en el que obtuvieron una precisión adecuada y demostró ser robusta al obtener coeficientes de variación (CV%) menores al 2,00%. En el método desarrollado se demostró la precisión del Paracetamol al obtener valores de CV% 0,12% en la repetibilidad del sistema, y de 508,79 mg/Tab.Rec (101,76 %) con CV% de 0,18% en la repetibilidad del método, además en la precisión intermedia 509,01 mg/Tab.Rec (101,80%), con lo que obtuve un CV% de 0,03% entre los resultados de la repetibilidad y la precisión intermedia. Para el Ibuprofeno al obtener valores de CV% 0,25% en la repetibilidad del sistema, y de 149,79 mg/Tab.Rec (99,86 %) con CV% de 0,20% en la repetibilidad del método, además en la precisión intermedia 147,98 mg/Tab.Rec (99,65%) con un CV% de 0,86% con lo que obtuve un CV% de 0,86% entre los resultados de la repetibilidad y la precisión intermedia.

En el desarrollo de la robustez se tomaron en cuenta los cambios en las diluciones de la muestra y el estándar, y la estabilidad de la muestra; al realizar cambios en la dilución, pero llegando a la misma concentración se obtuvieron coeficientes de variación de 1,70% y de 1,44% para Paracetamol e Ibuprofeno respectivamente lo que demuestra su robustez.

Además, en el ensayo para demostrar su estabilidad, se cuantificó las muestras 24 horas después con un estándar recién preparado, obteniendo coeficientes de variación menores al 2,00% , con lo que demostró que las muestras son estables durante las próximas 24 horas.

De acuerdo a los resultados obtenidos durante la validación se estableció el siguiente rango de trabajo donde quedó demostrado la correcta exactitud y precisión del método siendo este el rango de 80%-120% para su Linealidad y de 97% a 103% para su exactitud.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.Conclusiones

- Se validó el método analítico para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubiertas por HPLC en los laboratorios Vitapharma s.a.c.
- La valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021; cumplió con el parámetro de Especificidad.
- La valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021; cumplió con el parámetro de Linealidad.
- La valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021; cumplió con el parámetro de Exactitud.
- La valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021; cumplió con el parámetro de Precisión.
- La valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021; cumplió con el parámetro de Robustez.
- La valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021; cumplió con el parámetro de Robustez.

5.2.Recomendaciones

- Cumplir con las exigencias establecidas en las normas oficiales demostrándolas de manera estadística los resultados, para así poder desarrollar la documentación adecuada que pueda sustentar con confiabilidad y seguridad los resultados analíticos.
- De realiza algún cambio dentro de la matriz de los excipientes de algún producto se debe realizar pruebas para ver si el cambio afecta de alguna manera el correcto desenvolvimiento de la metodología, considerando la especificidad y la exactitud como parámetros esenciales, ya que de haber cambios significativos en la recuperación o especificidad del producto se tendrá que modificar la metodología analítica.

REFERENCIAS

1. Carpio R, Goicochea S, Chávez J, Santayana N, Collins J, Robles J et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de lumbalgia aguda y subaguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud) [Internet]. Scielo.org.pe. 2018 [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v79n4/a14v79n4.pdf>
2. García I, Díaz S, Zorrilla J, Cortés R. Aspectos de seguridad en el tratamiento del dolor con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos [Internet]. Scielo.org.mx. 2018 [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rsm/v72n5-6/0301-696X-rsm-72-5-6-324.pdf>
3. Machado J, Alzate V, Echerri L. ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR. [Internet] <http://www.scielo.org.co/>. 2013 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n4/a14v30n4.pdf>
4. Bickham K, Kivitz A, Mehta A, Frontera N, Shah S, Stryszak P et al. Evaluación de dos dosis de etoricoxib, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo selectivo COX-2 (AINE), en el tratamiento de la artritis reumatoide en un ensayo controlado aleatorizado doble ciego [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016 [citado el 25 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977639/pdf/12891_2016_Article_1170.pdf

5. Hernandez E. Acetaminofén: el medicamento más usado en pediatría. [Internet]. <http://www.scielo.org.mx/>. 2016 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en : <http://www.scielo.org.mx/pdf/am/v28n3/2448-8771-am-28-03-00001.pdf>.
6. Derry C, Dery S, Moorte A. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2013 [citado el 25 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794268/>
7. Oscanoa T, Lizaraso F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. [Internet] <http://www.scielo.org.pe/>. 2015 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v35n1/a07v35n1.pdf>
8. Ministerio de Salud. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Decreto Supremo 016-2011-SA [Internet]. Cdn.gob.pe. 2011 [citado el 25 de febrero de 2021]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/272181/243290_16_-_DS_N_C2_B0_016-2011-SA.pdf20190110-18386-a4eggt.pdf
9. Ministerio de Salud. Manual de Buenas Practicas de Productos Farmacéuticos. [Internet]. Digemid.minsa.gob.pe. 2021 [citado el 25 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>
10. The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América 42 th ed, Formulario Nacional 37 th ed. Estados Unidos de América ;2019.
11. International conference on the harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2 (R1). [Internet]. European Medicines Agency 1995 [citado el 25 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r-1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf
12. Gonzales M, Bor M, Amaro R. Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación simultánea de ibuprofeno y tiocolchicósido en comprimidos [Internet]. Raco.cat. 2018 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.raco.cat/index.php/afinidad/article/view/359060/451085>
13. Sababria L, Martinez A, Baena Y. Validación de una metodología analítica por HPLC-DAD para la cuantificación de cafeína en un ensayo de permeación in vitro empleando mucosa oral porcina [Internet]. <http://www.scielo.org.co/>. 2017 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v46n2/0034-7418-rccqf-46-02-00202.pdf>
14. Mariño E, Albert V, Ferrer M, Modamio P, Lastra C. Desarrollo y validación de métodos analíticos para la cuantificación de antirretrovirales por hplc. Farm hosp 2006 [Internet]. <https://www.researchgate.net/>. 2006 [citado el 28 Febrero 2021].

Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/242737511_Desarrollo_y_validacion_de_metodos_analiticos_para_la_cuantificacion_de_antirretrovirales_por_HPLC

15. Martínez H, Sámano R, Tolentino M, Morales R, Ramírez C, Pizano M. Utilidad de un método que determina simultáneamente retinol y a-tocoferol en leche materna por cromatografía líquida de alta resolución [Internet]. <https://www.readcube.com/>. 2017 [citado el 28 Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1016%2Fj.rprh.2016.11.009>
16. Guerrero L, Sarasa M, López Y, Soy D. Determinación de linezolid en fluidos biológicos mediante cromatografía líquida de alta eficacia [Internet]. www.sciencedirect.com. 2010 [citado el 28 Febrero 2021]. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130634309000051>
17. Nuñez Soto D, Flores Palma G. Validación del método analítico para la cuantificación de Levocetirizina diclorhidrato 5 mg/ml solución oral gotas por cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) [Internet]. Repositorio.uwiener.edu.pe. 2018 [citado 28 febrero 2021]. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/123456789/2569/tesis%20nu%c3%blaz%20daniel%20-%20flores%20germ%c3%a1n.pdf?sequence=3&isallowed=y>
18. Samaniego J, Arias G. Desarrollo y validación de una metodología analítica por hplc para la cuantificación simultánea de fenilefrina clorhidrato, paracetamol, salicilamida, cafeína y clorfeniramina maleato en tabletas. [Internet] <http://www.scielo.org.co/>. 2016 [citado el 26 Febrero 2021]. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rsqp/v82n2/a10v82n2.pdf>.
19. Palomino J. Validación de un método analítico para la valoración de clorhidrato de terbinafina en gel 1% por cromatografía líquida de alto rendimiento (H.P.L.C.) [Internet]. Repositorio.uigv.edu.pe. 2017 [citado el 25 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/1695?show=full>
20. Ruiz G. Desarrollo y validación de una técnica analítica verde para la determinación de Diazepam en tabletas y cromatografía líquida de alto rendimiento [Internet]. Tesis.pucp.edu.pe. 2021 [citado el 27 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/20.500.12404/14851>
21. National Center For Biotechnology Information. Pubchem Compound Summary For CID 1983, Acetaminophen. [Internet]. PubChem 2004 [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>.
22. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Acetaminofén: Medicinas MedlinePlus [Internet]. [Medlineplus.gov](http://medlineplus.gov). 2020 [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a681004-es.html>
23. Quiroz K, Asmat A, Espejo R. Efectividad analgésica de paracetamol post-cirugía mucogingival: ensayo clínico aleatorizado paralelo. [Internet] <http://www.scielo.cl/>.

- 2019 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v13n2/0718-381X-ijodontos-13-02-00184.pdf>
24. Mancipe L, Fernandez D, Fernandez D. INTOXICACIÓN POR ACETAMINOFÉM. [Internet]. <http://www.scielo.org.co/>. 2010 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en : <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n2/v18n2a08.pdf>
25. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Paracetamol. [Internet]. Digemid [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en : <https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Paracetamol.pdf>
26. Medina J, García C, Hurtado M, Dominguez A. Estudio de liberación in vitro de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. [Internet] <http://www.scielo.org.mx/>. 2016 [citado el 26 Febrero 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v46n2/1870-0195-rmcf-46-02-00024.pdf>
27. National Center For Biotechnology Information. Pubchem Compound Summary For CID 3672, Ibuprofen.[Internet]. PubChem 2004 [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/Compound/Ibuprofen>.
28. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Ibuprofeno: Medicinas MedlinePlus [Internet]. Medlineplus.gov. 2020 [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682159-es.html>
29. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Ibuprofeno. [Internet]. Digemid [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Ibuprofeno.pdf>
30. Rojas O, Grande M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D, Fiestas V. ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DEL Ibuprofeno 400 mg TABLETAS. [Internet]. <http://dev.scielo.org.pe> [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://dev.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n4/a06v24n4.pdf>
31. Laboratorios Vitapharma. Área de unidad de gestión de la calidad, manual del sistema de gestión integrado de la calidad, MAN-UGC-001. Versión 01. Lima 2018.
32. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Parte II : Validación de métodos de análisis en materias primas y especialidades farmacéuticas. Validación de métodos analíticos. 1 ed. España;2001.86.

ANEXOS

Anexo N° 1 MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la investigación: VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE PARACETAMOL MÁS IBUPROFENO EN TABLETAS RECUBIERTAS POR HPLC EN LABORATORIOS VITAPHARMA S.A.C, LIMA 2021

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	Hipótesis	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO
<p>Problema General:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¿En los laboratorios Vitapharma S.A.C. el método analítico por HPLC para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubiertas, será confiable? 	<p>Objetivo General:</p> <ul style="list-style-type: none"> Validar el método analítico para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. 	<p>Hipótesis General</p> <ul style="list-style-type: none"> En los laboratorios Vitapharma S.A.C. el método analítico por HPLC para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubiertas es confiable. 	<p>Variable 1:</p> <p>Validación del Método analítico</p> <p>Dimensiones:</p> <p>Parámetros de la validación</p>	<p>Tipo de investigación:</p> <p>Correlacional</p> <p>Método y diseño de la investigación: Método analítico de diseño experimental.</p> <p>Población: Producto de Paracetamol 500mg +Ibuprofeno 150mg Tableta Recubierta</p> <p>Muestra: Lote: 2010010e</p>
<p>Problemas específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¿Cumplirá con el parámetro de Especificidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C., LIMA 2021? ¿Cumplirá con el parámetro de Linealidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C., LIMA 2021? ¿Cumplirá con el parámetro de Exactitud para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021? ¿Cumplirá con el parámetro de Precisión para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021? ¿Cumplirá con el parámetro de Robustez para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021? ¿Cumplirá con el parámetro de Rango para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021? 	<p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cumplir con el parámetro de Especificidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. Cumplir con el parámetro de Linealidad para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. Cumplir con el parámetro de Exactitud para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. Cumplir con el parámetro de Precisión para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. Cumplir con el parámetro de Robustez para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. Cumplir con el parámetro de Rango para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. 	<p>Hipótesis Especificas</p> <ul style="list-style-type: none"> El parámetro de Especificidad cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C., LIMA 2021. El parámetro de Linealidad cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C., LIMA 2021. El parámetro de Exactitud cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. El parámetro de Precisión para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. El parámetro de Robustez cumple para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. El parámetro de Rango para la valoración de paracetamol más ibuprofeno en tabletas recubierta por HPLC en los laboratorios Vitapharma S.A.C. LIMA 2021. 		

Anexo N° 3: VALIDEZ DEL INSTRUMENTO

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE PARACETAMOL MÁS IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS POR HPLC EN LABORATORIOS VITAPHARMA S.A.C, LIMA 2021

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE 1: Validación del método analítico							
	DIMENSIÓN 1: Parámetros de Validación							
1	ESPECIFICIDAD:	X		X		X		
2	LINEALIDAD.	X		X		X		
3	EXACTITUD.	X		X		X		
4	PRECISION.	X		X		X		
5	ROBUSTEZ.	X		X		X		
6	RANGO:	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): NINGUNO

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [X] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador. Dr. NESQUEN JOSÉ TASAYCO YATACO

DNI: 21873096

Especialidad del validador: DOCTOR EN SALUD

¹**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.
²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

3 de abril del 2021



C.F. NESQUEN & TASAYCO YATACO
C.O.F.P. 07103

Firma del Experto Informante

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE PARACETAMOL MÁS IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS POR HPLC EN LABORATORIOS VITAPHARMA S.A.C, LIMA 2021

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE 1: Validación del método analítico							
	DIMENSIÓN 1: Parámetros de Validación							
1	ESPECIFICIDAD:	X		X		X		
2	LINEALIDAD.	X		X		X		
3	EXACTITUD.	X		X		X		
4	PRECISION.	X		X		X		
5	ROBUSTEZ.	X		X		X		
6	RANGO:	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): Si existe suficiencia

Opinión de aplicabilidad: **Aplicable [x]** **Aplicable después de corregir []** **No aplicable []**

Apellidos y nombres del juez validador. Mg: Hugo Jesús Justil Guerrero

DNI: 40452674

Especialidad del validador: Farmacología experimental

¹**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

01 de abril de 2021



Firma del Experto Informante

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE PARACETAMOL MÁS IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS POR HPLC EN LABORATORIOS VITAPHARMA S.A.C, LIMA 2021

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE 1: Validación del método analítico							
	DIMENSIÓN 1: Parámetros de Validación							
1	ESPECIFICIDAD:	X		X		X		
2	LINEALIDAD.	X		X		X		
3	EXACTITUD.	X		X		X		
4	PRECISION.	X		X		X		
5	ROBUSTEZ.	X		X		X		
6	RANGO:	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): Existe suficiencia para la aplicación del instrumento

Opinión de aplicabilidad: **Aplicable [X]** **Aplicable después de corregir []** **No aplicable []**

Apellidos y nombres del juez validador. Dr. Federico Martin Malpartida Quispe

DNI: 09957334

Especialidad del validador: Doctor en Salud. Salud Pública.

¹**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

30 de marzo de 2021



Firma del Experto Informante

Anexo N° 4: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA
INVESTIGACIÓN

Lima, 21 de julio de 2021

Investigador(a):
Acosta Guerra Miguel Angel
Exp. N° 795-2021

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: "VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE PARACETAMOL MÁS IBUPROFENO en TABLETAS RECUBIERTAS POR HPLC EN LABORATORIOS VITAPHARMA S.A.C.,LIMA 2021" V02, el cual tiene como investigador principal a Acosta Guerra Miguel Angel.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



Yenny Marisol Bellido Fuentes
Presidenta del CIEI- UPNW

Anexo N° 5: CARTA DE APROBACIÓN DE LA INSTITUCIÓN PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS



Lima, 19 de marzo del 2021

Dr. Narciso Enrique León Sorla
Decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad Privada Norbert Wiener

Presenta. -

De mi consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a Usted para saludarlo en nombre propio y del Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios VITAPHARMA S.A.C, a quien represento como Jefe de control de Calidad.

Mediante la cual se informa que el estudiante ACOSTA GUERRA MIGUEL ANGEL con código: 2013100482 de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, se encuentra autorizado para la recolección de datos para su proyecto de Tesis titulado: "Validación del método analítico para la Valoración de Paracetamol más Ibuprofeno tabletas recubiertas por HPLC en Laboratorios Vitapharma S.A.C, Lima 2021".

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para expresar mi consideración y estima personal.

Atentamente,


VITA PHARMA S. A. C.
C.E. Jorge Wilfredo Asencio
Jefe de Control de Calidad
C.O.P.F. 26037

Dirección: Centro Industrial Las poderas de Lurin - Mo "A" - Lote 31 - Lurin - Lima - Perú / Teléfono: 200 7020

www.vitapharma.com.pe

Anexo N° 6: INFORME DEL ASESOR DE TURNITIN

VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE PARACETAMOL MÁS IBUPROFENO EN TABLETAS RECUBIERTAS POR HPLC EN LABORATORIOS VITAPHARMA S.A.C., LIMA 2021*

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	qdoc.tips Fuente de Internet	2%
2	repositorio.uwienner.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	www.elsevier.es Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad Wiener Trabajo del estudiante	2%
5	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	repositorio.ulgy.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	idoc.pub Fuente de Internet	1%
8	Submitted to Universidad Nacional del Centro del Peru	1%

Trabajo del estudiante

9	docplayer.es Fuente de Internet	1%
10	Submitted to Universidad Andina del Cusco Trabajo del estudiante	1%
11	L. Guerrero, M. Sarasa, Y. López, D. Soy. "Determinación de linezolid en fluidos biológicos mediante cromatografía líquida de alta eficacia", Farmacia Hospitalaria, 2010 Publicación	1%

Buscar citas

Acción

Buscar referencias < 7%

Buscar bibliografía

Acción