



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

Tesis

**“LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA
DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL,
TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN
ACEITE POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO
RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO.
LIMA-2022”**

Para Optar el Título Profesional de:

Químico- Farmacéutico


Autor: Br. LUJAN PUCUHUAYLAS, HAIRO ENRIQUE

Código ORCID: 0000-0001-7808-0336

Autor: Br. MEZA MELO, XIMENA ROSARIO

Código ORCID: 0000-0002-2163-9028

Lima-Perú
2022

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

FECHA: 08/11/2022

Yo, **Hairo Enrique Lujan Pucuhuaylas** egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022”** Asesorado por el docente: **Dr. Felix Veliz, Luis Miguel Visitación** DNI: 07371298 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5138-3396> tiene un índice de similitud de 7 (siete) % con código oid:14912:219226243 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

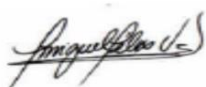
1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Ximena Rosario, Meza Melo
 DNI: 74897361




.....
 Hairo Enrique, Lujan Pucuhuaylas
 DNI: 48863157



.....
 Luis Miguel, Felix Visitación
 DNI: 07371298

Lima, 19 de febrero de 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, **Ximena Rosario, Meza Melo** egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022”**, Asesorado por el docente: **Dr. Felix Veliz, Luis Miguel Visitación** DNI: 07371298 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5138-3396> tiene un índice de similitud de 07 (siete) % con código oid:14912:219226243 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

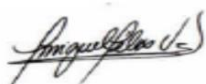
1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Ximena Rosario, Meza Melo
 DNI: 74897361



.....
 Hairo Enrique, Lujan Pucuhuaylas
 DNI: 48863157



.....
 Luis Miguel, Felix Visitación
 DNI: 07371298

Lima, 19 de febrero de 2023

Tesis

“LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL, TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN ACEITE POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO. LIMA-2022”

Línea de investigación

Plantas Medicinales y Compuestos Bioactivos

Asesor

Dr. FELIX VELIZ, LUIS MIGUEL VISITACIÓN

Código ORCID 0000-0001-5138-3396

DEDICATORIA

Ximena Rosario Meza Melo

El presente trabajo de investigación se lo dedico en primer lugar a Dios por darme la fuerza de continuar en este proceso, a mis padres Saúl Meza y Rosario Melo por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad y por su apoyo incondicional, mucho de mis logros se lo debo a ustedes y a mi hermana. En especial a mis abuelos Paco Meza Gómez e Irma Lévano Salhuana que estuvieron acompañándome desde el día uno y ahora sé que lo siguen haciendo desde el cielo, cada sabio consejo permanecerá en mi corazón siempre, esto es para ustedes.

Hairo Enrique Lujan Pucuhuaylas

Dedico el presente trabajo a mis padres Juan Carlos y Betty quienes me dieron educación, apoyo y consejos. A mi abuela Vita, a mis hermanos, a mis maestros y amigos, quienes sin su ayuda nunca hubiera podido concluir este trabajo de investigación y carrera profesional. En especial dedico esta tesis a mi hermosa hija Mafer Lujan por ser mi inspiración y motivación para seguir adelante.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a todos nuestros docentes de la Universidad Norbert Wiener que durante estos 5 años nos han brindado conocimiento muy importante sobre nuestra carrera para poder desenvolvemos en el área laboral. Agradecemos a nuestro asesor el Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz quien nos ha apoyado mucho en la elaboración de esta tesis. De igual forma agradecemos al Dr. Jack Dávila, Dr. Heinz Jungbluth y Dra. Luisa Jara como asesores externos por su apoyo brindado en el laboratorio.

ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	i
TÍTULO.....	ii
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iv
ÍNDICE GENERAL.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xiii
ABREVIATURAS:.....	xiv
RESUMEN.....	xv
ABSTRACT.....	xv
INTRODUCCIÓN.....	xvii
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	1
1.1. Planteamiento del problema.....	1
1.2. Formulación del problema.....	2
<i>1.2.1. Problema general.....</i>	<i>2</i>
<i>1.2.2. Problemas específicos.....</i>	<i>2</i>
1.3. Objetivos de la investigación.....	4
<i>1.3.1 Objetivo general.....</i>	<i>4</i>
<i>1.3.2 Objetivos específicos.....</i>	<i>4</i>

1.4. Justificación de la investigación.....	5
1.4.1 Teórica.....	5
1.4.2 Metodológica.....	5
1.4.3 Práctica	6
1.5. Limitaciones de la investigación.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes	7
2.2. Bases teóricas	12
2.2.1. Cannabidiol.....	12
2.2.2. Tetrahidrocannabinol.....	12
2.2.3. Cannabigerol.....	13
2.2.4. Receptores CB1, CB2	14
2.2.5. Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento	14
2.2.6. Validación.....	15
2.2.7. Exactitud.....	16
2.2.8. Especificidad	16
2.2.8. Precisión.....	16
2.2.9. Linealidad.....	17
2.2.10. Robustez.....	17
CAPÍTULO 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
3.6. Variables y operacionalización	19
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	21
3.7.1. Técnica.....	21
3.7.2. Descripción de instrumentos	22
3.7.3. Validación.....	22
3.7.4. Confiabilidad.....	22
3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos	22
3.9. Aspectos éticos.....	22
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	24
4.1. Resultados	24
4.1.2. Análisis Descriptivo de Resultados.....	24
4.1.2. Discusión de resultados.....	29
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	32
5.1. Conclusiones	32
5.2. Recomendaciones.....	34

REFERENCIAS.....	35
ANEXOS	41
Anexo 1: Matriz de Consistencia.....	41
Anexo 2: Materiales.....	43
Anexo 3: Instrumentos.....	44
Anexo 4: Validez del Instrumento	68
Anexo 5: Aprobación del Comité de Ética	71
Anexo 6: Carta de presentación y solicitud de la universidad para la Recolección de datos	72
Anexo 7: Informe del asesor de Turnitin	73
Anexo 8: Evidencias	74

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1</i> Parámetros de desempeño según categoría	16
<i>Tabla 2</i> Matriz operacional de la variable 1	20
<i>Tabla 3</i> Validación de una técnica analítica en su dimensión exactitud, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento	24
<i>Tabla 4</i> Validación de una técnica analítica en su dimensión especificidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento	25
<i>Tabla 5</i> Validación de una técnica analítica en su dimensión precisión, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento	25
<i>Tabla 6</i> Validación de una técnica analítica en su dimensión linealidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento	26
<i>Tabla 7</i> Validación de una técnica analítica en su dimensión robustez, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento	28
<i>Tabla 8</i> Condiciones Cromatográficas	44
<i>Tabla 9</i> Precisión Instrumental Tiempo de Retención	44
<i>Tabla 10</i> Precisión Instrumental Área de Estándares	44
<i>Tabla 11</i> Precisión Repetibilidad	45

<i>Tabla 12 Concentración, Peso y Densidad de Muestras Para Prueba de Repetibilidad</i>	45
<i>Tabla 13 Áreas y Concentraciones Halladas Para Prueba de Repetibilidad</i>	46
<i>Tabla 14 Potencia de CBD, THC y CBG en 6 Muestras</i>	46
<i>Tabla 15 Áreas de Cada Estándar a 40 ppm para Prueba de Interferencia de Excipientes</i>	47
<i>Tabla 16 Área de los Placebos</i>	47
<i>Tabla 17 Concentración, peso y densidad de las Muestras para Prueba de Especificidad de interferencia por excipientes</i>	48
<i>Tabla 18 Áreas de las Muestras y Potencia de cannabinoides</i>	48
<i>Tabla 19 Área de Estándares para Interferencia de Productos por Degradación</i>	49
<i>Tabla 20 Áreas de Interferencias de Productos de Degradación</i>	49
<i>Tabla 21 Concentración, peso y densidad de las Muestras para Prueba de Especificidad por Degradación:</i>	51
<i>Tabla 22 Resultado mg/mL Después de las Degradaciones de los Promedios</i>	52
<i>Tabla 23 Resultado de Potencia Después de las Degradaciones de los Promedios</i>	53
<i>Tabla 24 Áreas de Inyección de Estándares para Prueba de Linealidad de Sistema:</i>	54
<i>Tabla 25 Concentración % de muestras y Promedio de Respuesta para Linealidad del Sistema</i>	56
<i>Tabla 26 Áreas de inyección de muestras Linealidad de Método</i>	57
<i>Tabla 27 Concentración vs Promedio de Respuesta de Muestras para Linealidad de Método</i> ...	59
<i>Tabla 28 Área de Estándares para Prueba de Exactitud</i>	60
<i>Tabla 29 Áreas, Concentración y Recuperación de Cannabinoides para Prueba de Exactitud..</i>	60

<i>Tabla 30 Resultados de Áreas de Estándares de Analista 1 Y 2 para Prueba de Precisión Intermedia:</i>	62
<i>Tabla 31 Pesos de Muestras para Prueba de Precisión Intermedia</i>	62
<i>Tabla 32 Áreas y Concentración de Muestras para Prueba de Precisión Intermedia</i>	63
<i>Tabla 33 Potencia de Muestras para Prueba de Precisión Intermedia:</i>	64
<i>Tabla 34 Promedios de RSD de CBD, THC y CBG entre Analista 1 y 2</i>	65
<i>Tabla 35 Área de estándares para Prueba de Robustez</i>	65
<i>Tabla 36 Estabilidad en el tiempo de 24 horas para Prueba de Robustez</i>	66
<i>Tabla 37 Diferencia entre análisis inicial y análisis final para Prueba de Robustez</i>	67

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Estructura y características de la molécula cannabidiol.....</i>	<i>12</i>
<i>Figura 2: Estructura y características de la molécula delta-9-tetrahidrocannabinol.....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 3: Estructura y características de la molécula cannabigerol.....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 4: Esquema de un cromatógrafo líquido de alto rendimiento (HPLC):.....</i>	<i>15</i>

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Concentración de CBD % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Sistema .. 55

Gráfico 2: Concentración de THC % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Sistema... 55

Gráfico 3: Concentración de CBG % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Sistema .. 55

Gráfico 4: Concentración de CBD % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Método... 58

Gráfico 5: Concentración de THC % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Método ... 58

Gráfico 6: Concentración de CBG % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Método... 58

ABREVIATURAS:

TR: Tiempo de Retención

CBD: Cannabidiol

THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

CBG: Cannabigerol

STD: Estándar

Am: Área de muestra

Astd: Área de standard

Wstd: Peso de standard

Vstd: Volumen de estándar

Vm: Volumen de solvente en muestra

Wm: Peso de muestra

Iny: Inyección

F_{STD}: Factor de dilución del estándar

F_M: Factor de dilución de la muestra

CB1: Receptor cannabinoide tipo 1

CB2: Receptor cannabinoide tipo 2

RSD: Desviación estándar relativa

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

RESUMEN

Los métodos analíticos que se utilizan en productos de cannabis y derivados, deben ser respaldados por los más altos parámetros de calidad y confiabilidad y de esta manera garantizar que el proceso de validación cumpla con las normas internacionales. **Objetivo:** Evaluar la validación de una técnica analítica, según estándares internacionales, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. **Metodología:** La validación de método analítico es de tipo deductivo, cuantitativo, aplicado y de diseño no experimental, observacional y transversal. **Resultados:** RSD de la precisión instrumental de las áreas de los picos y tiempo de retención fueron menor a 2,0%. En exactitud se obtuvo recuperaciones de 99,7%, 100,6% y 100,7% para los analitos CBD, THC y CBG, respectivamente. La prueba estadística de G-tablas, la cual debió ser menor a 0,870, se obtuvieron los datos 0,647, 0,447 y 0,486 para los analitos CBD, THC y CBG, respectivamente. Para Precisión intermedia, se midió el RSD entre analistas, se halló un RSD de 1,0, 1,1 y 0,9 para los analitos CBD, THC y CBG, respectivamente. Para las pruebas de linealidad de método y sistema, se obtuvo coeficientes de correlación (r) y determinación (r^2) de 0,999 para los 3 analitos. **Conclusión:** la implementación del método analítico para determinar la potencia de CBD, THC y CBG en aceite mediante la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) cumple con los resultados estadísticos requeridos que garantizan confiabilidad y calidad para los usos previstos.

Palabras Clave: Validación, Potencia, HPLC, RSD, CBD, THC y CBG

ABSTRACT

The analytical methods used in cannabis products and derivatives must be supported by the highest quality and reliability parameters and in this way guarantee that the validation process complies with international standards. **Objective:** To evaluate the validation of an analytical technique, according to international standards to determine the potency of cannabidiol, tetrahydrocannabinol and cannabigerol in oil by high performance liquid chromatography in a pharmaceutical laboratory. **Methodology:** The validation of the analytical method is of a deductive, quantitative, applied type and of a non-experimental, observational and cross-sectional design. **Results:** RSD of the instrumental precision of the peak areas and retention time were less than 2.0%. In accuracy test, recoveries of 99.7%, 100.6% and 100.7% were obtained for the CBD, THC and CBG analytes, respectively. The statistical test of G-tables, which should have been less than 0.870, obtained the data 0.647, 0.447 and 0.486 for the CBD, THC and CBG analytes, respectively. For Intermediate Precision, the inter-analyst RSD was measured, finding an RSD of 1.0, 1.1, and 0.9 for the CBD, THC, and CBG analytes, respectively. For the method and system linearity tests, correlation (r) and determination (r^2) coefficients of 0.999 were obtained for the 3 analytes. Conclusion: the implementation of the analytical method to determine the potency of CBD, THC and CBG in oil using high performance liquid chromatography (HPLC) meets the required statistical results that guarantee reliability and quality for the intended uses.

Keywords: Validation, potency, HPLC, RSD, CBD, THC and CBG

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación se fundamentó en la necesidad de buscar una técnica analítica validada que sea eficiente y confiable para poder determinar la potencia de cannabidiol (CBD), tetrahidrocannabinol (THC) y cannabigerol (CBG) en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento ya que la potencia se basa en la concentración o contenido de la muestra en comparación a un estándar de referencia (1). Un elemento importante es que la concentración de THC, CBD, o CBG varían dependiendo de la genética, condiciones de crecimiento, preparación y extracción (2). Así mismo, Este proyecto presenta la importancia de la concentración del uso del cannabidiol y otros fitocannabinoides de formas medicinales y recreacionales desde un punto de vista tanto nacional e internacional que en los últimos años se ha mantenido constante, además, se conoció cómo diversos cannabinoides que interactuaron con las condiciones de cromatografía.

En relación con lo mencionado, esta investigación está compuesta por 5 capítulos: El Capítulo I, se describe un enfoque de la realidad problemática que comprende una formulación del problema de investigación, así como los problemas generales, problemas específicos, así mismo, formulando los objetivos para poder determinar las etapas de la ejecución de la investigación. En el Capítulo II, se encuentra el marco teórico donde se describen los antecedentes de la investigación, las bases teóricas, capítulo III, muestra la metodología conformada por el método, el enfoque, el tipo, el diseño de investigación, incluyendo la población, la muestra, el muestreo, el cuadro de las variables y su operacionalización, así mismo, se describe las técnicas y el instrumento para la recolección de datos, el procesamiento, análisis de los datos y aspectos éticos. Capítulo IV, registra los resultados en forma de tablas y gráficos de manera que también se encuentra la discusión de los mismos. Capítulo V, se detallan las conclusiones en las que da respuesta a cada objetivo de la investigación y las recomendación

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

El mercado actual de productos con cannabinoides y sus derivados ha aumentado en muchas partes del mundo y en especial en los Estados Unidos (3). Hay una gran demanda de parte del consumidor por productos con cannabinoides debido a motivos medicinales o recreacionales por lo que conocer su concentración o potencia es primordial. En un estudio se halló que, de 84 productos con cannabinoides, 34 de estos tenían concentraciones menores a su rótulo y 22 tenían concentraciones mayores a su etiquetado (4, 5,6). Estos hallazgos resaltan la necesidad de monitorear productos con cannabis medicinal. En otro estudio, de 75 productos comprados al azar en farmacias de San Francisco, Los Ángeles y Seattle solo demostró el rótulo correcto para el contenido de Tetrahidrocannabinol/cannabidiol en 17%. Mientras tanto, alrededor del 60 % de los productos están etiquetados con concentraciones en exceso de lo que se indica, con al menos un 10 % menos de contenido de cáñamo. En otra investigación, en la ciudad de Wisconsin, de 11 productos de aceites de cannabis, 4 de estos no tenía etiquetado la concentración exacta de sus cannabinoides y solo 4 estuvieron correctamente rotulados. Además, se halló que algunos productos que no poseían en su rotulo el tetrahidrocannabinol, al realizar el estudio cuantitativo, se encontró su presencia. Esto podría generar problemas en personas que no deberían poseer este cannabinoide en sus exámenes de salud o por otros motivos (7,8).

La importancia de conocer la concentración de los cannabinoides puede reducir efectos adversos. Por ejemplo, el fármaco Carbazepina (Tegretol) es usado como tratamiento para la epilepsia con una dosis de 200 mg al día, pero al presentar una interacción con cannabidiol puede reducir la velocidad con que el organismo produce la descomposición de la carbazepina, puesto que, al

incrementar los valores de carbamazepina en el organismo hace que aumente las reacciones adversas como somnolencia, entre otros. En otro ejemplo, se debe prevenir la administración de benzodiazepinas para aliviar la ansiedad en Alzheimer, al juntar este fármaco con cannabidiol puede resultar perjudicial para la salud del paciente, porque hace que presente mayor reacción adversa que forma parte de la eliminación del sistema nervioso central ocasionando pérdida de memoria, mareos, desmayos, entre otros (9,10).

Según la farmacopea americana, la validación de una técnica analítica es el proceso en el cual se establece la utilidad en las aplicaciones analíticas previstas. Las peculiaridades representativas de una validación analítica son exactitud, especificidad, linealidad, precisión y robustez. Conforme la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), los procedimientos analíticos no farmacopéicos deben ser validados de concertar con un protocolo de autenticación, incluidos los parámetros de rendimiento el análisis se prueba contra diferentes tipos de procedimientos analíticos (11,12).

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cómo es la validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?

1.2.2. Problemas específicos

- a. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión exactitud, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite

- por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?
- b. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión especificidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?
- c. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión precisión, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?
- d. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión linealidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?
- e. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión robustez, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?
- f. ¿En qué medida se da la validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Evaluar la validación de una técnica analítica, según estándares internacionales, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.

1.3.2 Objetivos específicos

- a. Determinar la validación de una técnica analítica en su dimensión exactitud para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.
- b. Identificar la validación de una técnica analítica en su dimensión especificidad para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.
- c. Identificar la validación de una técnica analítica en su dimensión precisión para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.
- d. Identificar la validación de una técnica analítica en su dimensión linealidad para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.
- e. Determinar la validación de una técnica analítica en su dimensión robustez para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.

- f. Determinar la validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1 Teórica

La profundización y actualización acerca del tema de investigación sirve para ahondar teóricamente en el análisis cuantitativo de cannabinoides en aceite, implementando un método analítico validado. Así mismo, se conoció cómo los distintos cannabinoides que interactúan con las condiciones de cromatografías y otros factores. Por consiguiente, se ahondó y al mismo tiempo ayudó a que se fortalezca la actualización del conocimiento científico, además de los resultados que se hallaron los cuales se demostró que esta información es una fuente con una gran importancia y relevancia que promoverá el interés de los profesionales para futuras investigaciones sobre fitocannabinoides.

1.4.2 Metodológica

La metodología de la presente investigación sirve para el estudio de cannabinoides en aceite implementando un método analítico validado ya que se pretendió usar condiciones de cromatografías únicas como el flujo de fase móvil, fase móvil isocrática, detector con onda de 230nm, cantidad y tiempo de inyección y la preparación de muestra no usadas en otras metodologías. De la misma forma, los estándares que se utilizaron en los procedimientos metodológicos son certificados que aseguran resultados confiables y comprobados sobre los objetivos planteados.

1.4.3 Práctica

Los resultados de la presente investigación sirven para el análisis cuantitativo de cannabinoides en aceite, implementando un método analítico validado, el cual se tuvo como referencia la farmacopea americana, la ICH y la AEFI.

1.5. Limitaciones de la investigación

Una de las vallas para desarrollar este proyecto de investigación fue la adquisición y uso de los estándares de referencia que se obtienen desde el extranjero. Además, de los reactivos, equipos y materiales necesarios para completar la tesis. Sin embargo, se obtuvo el apoyo del laboratorio Altitude Consulting Perú para utilizar todo lo mencionado. Por otro lado, se contó con el apoyo de los investigadores del laboratorio citado para realizar correctamente y en un plazo de trabajo, que duró 6 meses (Junio – Noviembre), de los cuales se aprovechó el tiempo máximo para validar el método analítico. Además, otra delimitación de recursos fue obtener información de métodos validados para cannabis en el idioma español. Se tuvo que traducir muchas referencias para poder comprender la información detallada de cada investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Tapia, et al., (2016) el presente trabajo de investigación obtuvo como objetivo “*evaluar la validez de una técnica analítica para definir la cuantificación de cannabidiol por cromatografía líquida de alta resolución*”. Realizó un estudio experimental, mediante el método analítico por cromatografía líquida (HPLC). Se aplicó diferentes parámetros como fase móvil, linealidad, especificidad, precisión, exactitud. Se empezó a llevar a cabo la técnica analítica para determinar tres de los primordiales Cannabinoides como el cannabinol (CBN), 9- Tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) estos métodos se efectuaron con estándares de relación de los cannabinoides indicados para la resolución de los parámetros de validación recomendado por el Instituto de Salud Pública (ISP). Todos los parámetros indicaron que una de las muestras en el comercio de cosméticos obtuvo concentraciones de tres tipos de cannabinoides, la siguiente muestra del producto cosmético solo obtuvo una baja concentración de CBD. (13)

Moore, et al., (2022) en el presente trabajo de investigación obtuvo como objetivo “*elaborar un proceso simple de cromatografía líquida de alta productividad de fase inversa (RP-HPLC) otorgada la determinación y validación del ensayo de cannabidiol y Tetrahidrocannabinol en productos infundidos con aceite de cáñamo.*” El método RP-HPLC fue desarrollado y mejorado con respecto a la concentración de fase móvil, caudal de flujo, selección de columna y longitud de onda del detector. Se halló que la fase móvil que contenía 75/25 acetonitrilo/agua v/v a un fluido de 1,5 ml/min se envió al detector ultravioleta (UV/Vis) utilizando 214 nm optimizó los resultados. Los parámetros de validación de se analizaron incluyó especificidad, precisión, rango, linealidad, precisión, idoneidad y solidez del sistema. Se confirmó que el método es adecuado

para su uso en el control de calidad de rutina y las pruebas de CBD y THC en aceite de cáñamo.

(14)

Ibáñez, et al., (2021) en el presente trabajo de investigación obtuvo como objetivo *“determinar en varias muestras que incorporen una de origen natural para el estudio del cannabidiol”*. Realizó un estudio experimental, mediante la técnica analítica por cromatografía líquida y cromatografía de gases. Se aplicó diferentes parámetros de concentraciones como fase móvil, calibrados y, estudio de fase móvil en determinaciones de adulterantes y CBD. Se halló que en la longitud de onda que tuvo mayor absorción fue de 206 nm, para la fase móvil fue usada en extractos de planta de cannabis el cual es 10% agua, 60% metanol y 30% acetonitrilo. Se evaluó el pico del CBD con un patrón de 10 ppm y 20 ppm que se logra a los 3 min en la fase a límite de cuantificación 0.34ppm y, límite de detección 0.11ppm, para la fase b con un tiempo de 1.1min a límite de cuantificación 0.48ppm y límite de detección 0.16 ppm. Se logró determinar la concentración de cannabidiol usando este método. (15)

Patel, et al., (2017) en su trabajo de investigación obtuvo como objetivo *“presentar un método preciso y de alto rendimiento para la determinación cuantitativa de varios cannabinoides en materias primas de plantas de cannabis mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con un detector de matriz de diodos (DAD)”*. Se realizó un estudio experimental usando una columna cromatográfica Agilent Poroshell 120 SB-C18 demostrando una alta precisión para todos los análisis específicos con tiempos de análisis cortos de 10 minutos. La nueva columna y el cambio de fase móvil garantizaron la separación de cannabidiol (CBD) y cannabigerol (CBG), así como de cannabigerol y ácido tetrahidrocannabinólico (THCA). El método analítico validó aquellos parámetros de rendimiento como la especificidad, linealidad, sensibilidad, exactitud, precisión y estabilidad. Se halló la derivación estándar relativa compuesta (% RSD) para la

precisión momentánea y diaria de los ocho análisis osciló entre 2,5 % y 5,2 % y entre 0,28 % y 5,5 %, respectivamente. Los estudios repetidos oscilaron entre el 1,1 % y el 5,5 %. La recuperación de las muestras de fondo de cannabis dentado fue superior al 90 % para todos los análisis, excepto para el delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ 8-THC), que fue del 80 %. (16)

Ciolino, et al., (2018) en su trabajo de investigación obtuvo como objetivo “*presentar un método HPLC-DAD aplicable para la determinación de cannabinoides en productos de consumo comercial y relacionados con plantas tradicionales.*” Este método actual proporcionó resolución cromatográfica de 11 cannabinoides usando una fase estacionaria de funcionalidad mixta C18-aromática. El método utilizó 95% etanol puro para la extracción. Se realizó una extensa validación de métodos, incluida la precisión y la exactitud, para cinco cannabinoides de interés principal (CBD, D9-THC, CBDA, THCA y CBN). La detección UV proporcionó sensibilidad con límites de cuantificación (LOQ) de 10 mg/g en todos los cannabinoides. El método se aplicó a alrededor de 60 productos comerciales que representan diversos tipos de productos y una amplia gama de cantidades de cannabinoides (0,01–350 mg/g)(17).

Giraldo, et al., (2019) en su trabajo de investigación obtuvo como objetivo “*Determinar y comparar cualitativamente cannabinoides presentes en productos naturales comerciales*”. Realizó un estudio experimental, mediante la técnica analítica de separación de componentes por cromatografía líquida de alto rendimiento. Se aplicó distintos parámetros como concentraciones de fase móvil distintas, variación en los flujos de fase móvil, diferenciación en la longitud de onda de detección a través de una columna cromatográfica C18. Todos los parámetros demostraron separación de los componentes, pero la composición de la fase móvil 65/35 ACN/PO₄ mostró mejor separación y resolución. Se evaluó tres flujos de fase móvil y el flujo a 1 mL/min mejoró la resolución de los picos. Se halló que en la longitud de onda 220 nm es la

óptima para que los cannabinoides absorban energía y sean detectados con el menor ruido posible en la base línea del cromatograma. (18)

Burnier, et al., (2018) en su trabajo de investigación obtuvo como objetivo “*la separación eficiente de un método analítico usando cromatografía líquida de alto rendimiento con detector DAD en 5 minutos.*” Se utilizó un equipo de HPLC-DAD de la marca Waters, ondas de absorción en los 211 nm para delta-9-THC y 220 nm para THC-A, se usó la columna Nucleodur® C18 (250 mm X 4.6 mm, partículas de 5 μ m diámetro). La precisión general del método analítico propuesto osciló entre 1,87 y 3,69 % (expresado en términos de CV). Se encontró que la recuperación media fue de $100,53 \pm 3,12$ %, más precisa que la informada. No obstante, las recuperaciones medias son superiores al 100 % para las concentraciones estándar superiores a 70 μ g/mL, lo que demuestra un ligero sesgo en el método analítico. En conclusión, el método HPLC-DAD propuesto uno de los más adecuado para una determinación precisa de Δ 9-THC y otros cannabinoides (19).

Hall, et al., (2022) en su trabajo de investigación obtuvo como objetivo “*analizar muestras utilizando tiempos de retención relativos (RRT) y factores de respuesta relativos (RRF), en relación con CBD y estándares de referencia de CBDA que están fácilmente disponibles.*” Realizó un estudio experimental, mediante la técnica analítica de cromatografía líquida de alto rendimiento usando un detector fotodiodo para cuantificar diez cannabinoides (Δ 9-THC, Δ 8-THC, THCA-A, CBN, CBD, CDBA, CBC, CBDV, CBG y CBGA) en inflorescencia de cannabis seca y aceite de cannabis. El método usado fue validado de acuerdo a las especificaciones de la ICH. Este método obtuvo límites de detección que oscilan entre 20 y 78 μ g/g, lo que proporcionó suficiente sensibilidad para el panel de cannabinoides. Las recuperaciones de analitos para la inflorescencia y el aceite oscilaron entre 90,1 y 109,3% (promedio de inflorescencia, 100,9%;

promedio de aceite, 99,6%). Los valores de RRT y RRF determinados independientemente por tres analistas fueron comparables, lo que indica que el método es sólido. Por lo tanto, el método es adecuado para la determinación rápida y sencilla de un panel de diez cannabinoides sin tener que comprar repetidamente cada estándar puro costoso (20).

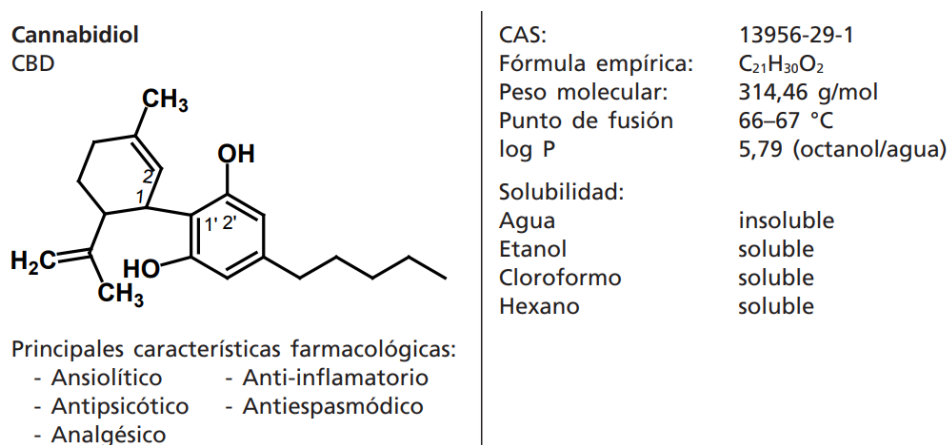
Huestis, et al., (2019) en su trabajo de investigación obtuvo como objetivo “*verificar investigaciones de eficacia terapéutica e interacción farmacológica del cannabinoide*”. Realizó un estudio con enfoque cualitativo, mediante la técnica de recolección de datos en toxicidad y efectos adversos que presente el CBD. Se aplicó a tres bases de datos como EMBASE, Pubmed y Cochrane Central, enfocándose en tres especificaciones de toxicidad, reacciones adversas y beneficio. Estas herramientas otorgaron toxicidad para la hipertensión, inhibición del sistema nervioso central, hepatocelular, trastornos en el peso de los órganos, disminución de espermatogénesis y trastorno del sistema reproductor masculino y a una alteración a la dosis ordenada presenta reacciones adversas comúnmente como fatiga, somnolencia, daños hepáticos, vómitos y diarrea, inclusive en el caso de una interacción con algunos fármacos ocasiona la mortalidad. También se encontró eficacia en beneficios terapéuticos como para el síndrome de Lennox- Gastaut dravet dando mejoría a pacientes ya que son afecciones graves, de tal forma que es probable que los doctores lo ordenen fuera de etiqueta para tratar otro tipo de afecciones, y aun así es necesario hacer más investigaciones sobre las reacciones del CBD a largo plazo e identificar las probables interacciones farmacológicas antes de ordenarlo fuera de etiqueta. (21)

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Cannabidiol

El cannabidiol (CBD) es uno de los más de cien cannabinoides que se identifican en *Cannabis sativa*, una planta conocida como cáñamo (22). El CBD generalmente se considera el segundo cannabinoide más abundante en el cannabis después del tetrahidrocannabinol o THC. El CBD se aisló por primera vez en 1940 y se caracterizó estructuralmente en 1964 (23). En estudios preclínicos, el CBD ha mostrado efectos terapéuticos potenciales para una amplia gama de condiciones médicas. Estos trastornos incluyen ansiedad, convulsiones, síntomas psicóticos, depresión, infecciones, cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurodegeneración, síntomas de esclerosis múltiple y dolor crónico. (24)

Figura 1: Estructura y características de la molécula 2-[(1R,6R)-6-isopropenyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol o comunmente conocido como cannabidiol

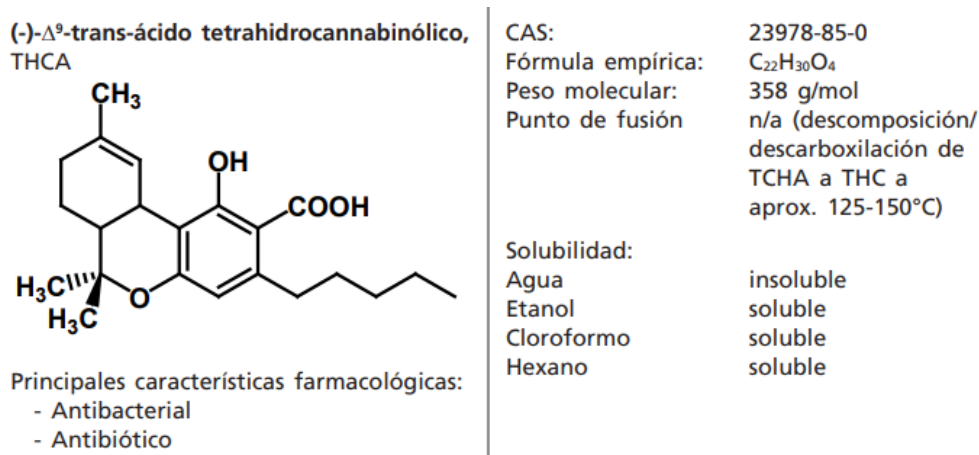


2.2.2. Tetrahidrocannabinol

La molécula delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es un isómero del tetrahidrocannabinol (THC), el isómero principal y más activo de la planta *Cannabis sativa L.*, con actividades antieméticas, analgésicas y estimuladoras del apetito (25). Cuando se consume dronabinol, también conocido como delta-9-THC, se dirige y une a los receptores de cannabinoides (CBR) ubicados en el

sistema nervioso central (SNC). Además, el dronabinol actúa directamente sobre los centros del apetito y los vómitos en el cerebro para estimular el apetito y prevenir los vómitos. Además, este agente también alivia el dolor (26). Los niveles de orina se pueden usar como indicador para determinar la exposición a preparaciones específicas que contienen partes de la planta de cannabis, como la marihuana (27).

Figura 2: Estructura y características de la molécula delta-9-tetrahidrocannabinol o (-)-(6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl- 3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro- 6H-benzo[c]chromen-1-ol

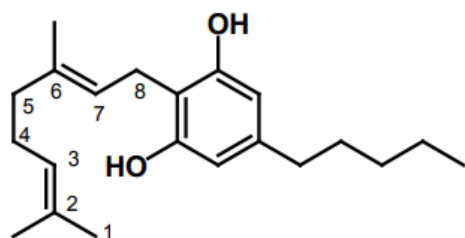


2.2.3. Cannabigerol

El cannabigerol (CBG) es un miembro del grupo resorcinol y es un producto natural que se encuentra en *Cannabis sativa* y *Helichrysum* (28). Tiene el papel de potenciador del apetito, metabolito vegetal, agonista de los receptores de cannabinoides, antiinflamatorio, antimicrobiano, neuroprotector y antioxidante (29).

Figura 3: Estructura y características de la molécula cannabigerol o 2-[(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl]-5-pentyl-benzene-1,3-diol

Cannabigerol
CBG



Principales características farmacológicas:

- Antibiótico
- Anti-inflamatorio
- Antimicótico
- Analgésico

CAS: [25654-31-3] (E);
[95001-70-0] (E/Z)
Fórmula empírica: C₂₁H₃₂O₂
Peso molecular: 316,48 g/mol

2.2.4. Receptores CB1, CB2

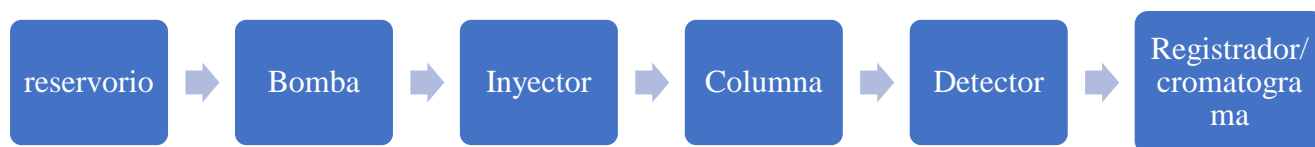
Hay dos tipos de receptores el CB1 y CB2, el cual se ha corroborado que dicho receptor CB2 posee un trabajo distinto sobre el organismo que el CB1. Se manifiesta superiormente, aunque no propiamente, entre las células hematopoyéticas e inmunes. En el presente, aquellos receptores CB2 funcionales se han localizado en células gliales como en neuronas del SNC. Por lo tanto, los receptores CB1 y CB2, inhiben la adelniciclasa y regularizan los canales de iones, incorporando los canales de potasio adaptado a los canales de calcio o proteínas G dependientes del voltaje tipo N. Puesto que, los receptores de los cannabinoides regularizan, de cierta forma autosuficiente a las proteínas G, la acción de una variación de quinasas intracelulares. Sin embargo, alteran de la misma manera a la acción de la variación de los neurotransmisores como GABA, glutamato, acetilcolina, opioides endógenos, dopamina, serotonina, y norepinefrina (30).

2.2.5. Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) es una técnica analítica que sirve para separar, cuantificar e identificar componentes en una mezcla (28). Para separar los componentes se utiliza una bomba que moviliza un disolvente, o también conocido como fase móvil, a presión controlada a través de una columna que en su interior posee un adsorbente sólido. En la mezcla,

cada componente interactúa con el adsorbente de forma diferente por lo que el tiempo de detección y retención varía para cada uno. (31)

Figura 4: Esquema de un cromatógrafo líquido de alto rendimiento (HPLC):



Fuente: Elaboración propia

2.2.6. Validación

Según las normas Good Manufacturing Process (GMP) que guía la evolución de procesos de calidad en la industria farmacéutica, una de las más importantes prácticas es la validación. De acuerdo con ISO/IEC 17025, todos los métodos utilizados en los laboratorios, ya sean elaborados por ellos mismos, obtenidos de fuentes bibliográficas o desarrolladas por otros laboratorios, deben ser certificados por laboratorios. Además, el laboratorio necesita confirmar métodos de referencia, ya que en este caso no se necesita realizar una validación completa. Además, el laboratorio debe validar todo el sistema analítico tomando en cuenta el rango de concentración y la matriz de muestra de rutina. (32)

Tabla 1: Parámetros de desempeño según categoría

Características de Desempeño Analítico	Categoría 1	Categoría 2		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

*Pueden requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica

Fuente: USP capítulo (1225)

2.2.7. Exactitud

Acorde con la exactitud del método, indica el grado de concordancia entre el valor observado experimentalmente y el valor aceptado. La exactitud debe demostrarse evaluando al menos tres concentraciones diferentes dentro del rango recomendado. (33)

2.2.8. Especificidad

La especificidad es la capacidad de analizar sin ambigüedades el analito en presencia de los componentes. Así mismo, se puede incorporar impurezas, productos de descomposición y matriz (placebo). La especificidad del método de análisis debe determinarse antes de proceder con cualquier otro estudio de validación, ya que es necesario conocer el nivel de respuesta del método proporcionado por el análisis solo, sin superponer otros materiales relevantes. (11)

2.2.8. Precisión

La precisión del método debe evaluarse en dos niveles, repetibilidad y precisión intermedia (días distintos). La precisión representa el grado de concordancia o difusión entre una serie de cálculos para una cantidad de disparos de la misma muestra homogénea en requisitos específicos (34).

2.2.9. Linealidad

La linealidad es la habilidad del analista para demostrar que las mediciones reportadas por el dispositivo son proporcionales a la concentración del analito en la muestra (35). La linealidad del sistema debe determinarse mediante análisis a un mínimo de cinco concentraciones diferentes 50%, 75%, 100%, 125% y 150% (36). Debe generarse una curva de calibración que representa el resultado del analito y la concentración conocida del analito, y luego procesarse estadísticamente. La linealidad del método debe determinarse mediante el análisis de tres concentraciones diferentes 80%, 100% y 120%. (32,36).

2.2.10. Robustez

La robustez describe a la capacidad del método para mantenerse sin cambios después de pequeños cambios en algunos de sus parámetros. Para establecer la certeza, se debe verificar que pequeñas diferencias en ciertos factores como el pH, la temperatura, la marca de la columna y el porcentaje de componentes de la fase móvil no tienen un efecto significativo en la reacción cuantitativa del analito en la muestra (36,37).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

El presente trabajo de investigación fue de método deductivo, el cual consiste en ir de los conceptos más generales a los más específicos porque esto hace que al partir de la idea más general logre llegar a conclusiones más específicas (13).

3.2. Enfoque de la investigación

El presente trabajo de investigación, fue de enfoque cuantitativo, en este enfoque se efectúa una recolección de datos, para luego ser analizados mediante técnicas estadísticas (16,36).

3.3. Tipo de investigación

El presente trabajo de investigación fue de tipo aplicada, ya que busca la utilización de los conocimientos o aplicación que se adquiere (36).

3.4. Diseño de la investigación

El presente trabajo de investigación, será de diseño no experimental, observacional, debido a que los investigadores no intervendrán en el manejo de las variables o factores que pudieran alterar su comportamiento. Además, será de corte transversal ya que los datos serán analizados en su tiempo específico según etapas del procedimiento (35). Así mismo, la investigación será de nivel descriptivo, ya que se registrarán los datos en cada etapa del procedimiento sin alterar ni modificar el mismo (13).

3.5. Población, muestra y muestreo

Población: Es definida por ser un grupo de componentes dando lugar aquellos que se caracterizan similares y por lograr ser identificado en la inclinación del investigador (35). Por lo

tanto, estuvo conformada por todos los cannabinoides en muestras de aceite medicinal de cannabis.

Criterios de inclusión:

- Fitocannabinoides en muestras de aceite medicinal de cannabis

Criterios de exclusión:

- Cannabinoides Sintéticos en muestras de aceite medicinal de cannabis
- Endocannabinoides en muestras de aceite medicinal de cannabis

Muestra: Es un subgrupo de la población del cual se utilizarán los datos pertinentes y de esta forma poder cumplir con los objetivos del trabajo y también siendo representativo a la población (36). En esta investigación se usó 6 muestras de aceite de cannabis medicinal importado por una droguería nacional con componentes/analitos como cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol.

Muestreo: Se define como muestreo a la técnica utilizada para seleccionar a una muestra a partir de una población (36). El muestreo fue por conveniencia, no probabilístico.

3.6. Variables y operacionalización

Variable 1: Validación: Es la teoría del conocimiento donde se allega a la verdad, este tipo de resultado en un trabajo científico otorga las mismas respuestas si es usada similar a una posición en reiterados casos, dando un grado válido.

Definición Operacional: La validación, según las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP), guía el desarrollo de procesos de calidad en la industria farmacéutica y es una de las más considerables prácticas. En concordancia, con ISO/IEC 17025, todos los métodos utilizados en los laboratorios, ya sean elaborados por ellos mismos, obtenidos de fuentes bibliográficas o

desarrollados por otros laboratorios, deben ser certificados por laboratorios. Además, el laboratorio debe validar todo el proceso analítico tomando en cuenta el rango de concentración y la matriz de muestra de rutina. Los parámetros de desempeño en una validación son exactitud, especificidad, precisión, linealidad, robustez, intervalo, límite de cuantificación y detección (8,20).

Tabla 2

Matriz operacional de la variable 1

Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa (niveles o rangos)	
Exactitud	Prueba de Estadística	Intervalo	$\leq 0,870$	
	G-tablas		98%-102%	
	Cantidad Recuperada en %			
	RSD de recuperación		$\leq 2,0\%$	
Especificidad	Ausencia o Presencia	Nominal	Ausencia o Presencia	
Precisión	RSD de Repetibilidad de 6 muestras	Intervalo	$\leq 2,0\%$	
	RSD de Repetibilidad Instrumental Áreas y Tiempo de Retención		$\leq 2,0\%$	
	RSD de Precisión Intermedia entre Analistas		$\leq 2,0\%$	
	Prueba estadística		Intervalo	$\leq 0,870$

	G-tablas		
Linealidad del Método	Coeficiente de Correlación (r)		$\geq 0,999$
	Coeficiente de Determinación (r^2)		$\geq 0,999$
	RSD de f		$\leq 2,0\%$
	Prueba estadística		$\leq 0,683$
	G-tablas		
Linealidad del Sistema	Coeficiente de Correlación (r)	Intervalo	$\geq 0,999$
	Coeficiente de Determinación (r^2)		$\geq 0,999$
	RSD de f		$\leq 2,0\%$
Robustez	RSD después de 24 horas	Intervalo	$\leq 2,0\%$

Fuente: Elaboración propia

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

La técnica fue observacional y el instrumento fue una lista de cotejo para cada etapa del proceso que están en el anexo 3. La recolección de datos se llevó a cabo en el laboratorio Altitude Consulting Perú previo permiso obtenido por el director técnico como se puede observar en el anexo 6.

3.7.2. Descripción de instrumentos

El instrumento fue una lista de cotejo donde se evaluaron los datos y dimensiones de la variable validación; exactitud, especificidad, precisión, linealidad y robustez. La descripción de los instrumentos usados para esta investigación consistió de tablas y gráficos que han sido adjuntas en la sección de anexos 3.

3.7.3. Validación

La validación se llevó a cabo mediante un juicio de tres expertos (ver anexo).

3.7.4. Confiabilidad

No aplica, debido a que el muestreo es por conveniencia y se usa confiabilidad donde se aplica encuestas.

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

Luego de realizar la recolección de la información, esta será procesada en una base de datos mediante el programa SPSS versión 23. Para realizar la interpretación de los resultados, en función a las variables y objetivos propuestos, se realizaron tablas de frecuencia y gráficos en barras con la ayuda del programa Microsoft Excel 2016. Las pruebas estadísticas que se utilizarán en esta investigación serán: RSD con un nivel de significancia de 2% y G-tablas.

3.9. Aspectos éticos

La conducta en la investigación:

- Se puede dar la confirmación de que este proyecto es inédito el cual se hizo la explicación de dos autores acerca de la validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022.

- La presente investigación fue guiada bajo las normativas de los protocolos de la USP, AEFI y ICH para llevar a cabo esta validación.
- La investigación es sumamente legal y escrita por los dos autores, no existe plagio alguno ya que es una investigación propia.
- Turnitin la página en la cual consideró que el proyecto tiene un porcentaje de similitud menor a 20%.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.2. Análisis Descriptivo de Resultados

Tabla 3

Validación de una técnica analítica en su dimensión exactitud, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento

Dimensiones	Indicadores	Especificaciones	Analito	Resultados	Cumple o no Cumple
Exactitud	Prueba Estadística	$\leq 0,870$	CBD	0,647	Cumple
	G-tablas		THC	0,447	Cumple
			CBG	0,468	Cumple
	Cantidad Recuperada en %	98,0 %-102,0 %	CBD	99,7	Cumple
			THC	100,6	Cumple
			CBG	100,7	Cumple
	RSD de Recuperación	$\leq 2,0\%$	CBD	0,6	Cumple
			THC	0,6	Cumple
			CBG	1,0	Cumple

Interpretación de Resultados: Con respecto a la exactitud, los 3 analitos cumplieron los indicadores como; prueba estadística G-tablas, cantidad recuperada en % y RSD según las especificaciones en la tabla 2.

Tabla 4

Validación de una técnica analítica en su dimensión especificidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento

Dimensiones	Indicadores	Especificaciones	Analito	Resultados	Cumple o no Cumple
Especificidad	Ausencia o Presencia	Ausencia o Presencia	CBD	Presencia	Cumple
			THC	Presencia	Cumple
			CBG	Presencia	Cumple

Interpretación de Resultados: Con respecto a la prueba de especificidad, los 3 analitos cumplieron el indicador de presencia o ausencia. La presencia de los analitos se determinó al ser analizados en su forma matriz y al ser expuesto ante 5 tipos de estrés como termólisis, fotólisis, hidrólisis acida, hidrólisis básica y oxidación.

Tabla 5

Validación de una técnica analítica en su dimensión precisión, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento

Dimensiones	Indicadores	Especificaciones	Analito	Resultados	Cumple o no Cumple
Precisión	RSD de repetibilidad de 6 muestras	$\leq 2,0\%$	CBD	0,9	Cumple
			THC	1,0	Cumple
			CBG	0,9	Cumple

RSD de Repetibilidad Instrumental	$\leq 2,0\%$	CBD	0,3	Cumple
Tiempo de Retención de Estándares		THC	0,7	Cumple
		CBG	0,7	Cumple
RSD de Repetibilidad Instrumental	$\leq 2,0\%$	CBD	0,4	Cumple
Áreas de Estándares		THC	0,5	Cumple
		CBG	0,5	Cumple
RSD de Precisión Intermedia entre analistas	$\leq 2,0\%$	CBD	1,0	Cumple
		THC	1,1	Cumple
		CBG	0,9	Cumple

Interpretación de Resultados: Con respecto a la prueba de precisión, se cumplió en todos los indicadores. Se obtuvo valores de RSD menores a 2,0% en los indicadores de tiempo de retención y áreas de estándares. El RSD de precisión entre analista 1 y 2 fue menor a 2%. De igual forma, entre las 6 muestras analizadas se obtuvo un RSD menor a 2% para los 3 analitos.

Tabla 6

Validación de una técnica analítica en su dimensión linealidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento

Dimensiones	Indicadores	Especificaciones	Analito	Resultados	Cumple o no Cumple
-------------	-------------	------------------	---------	------------	--------------------

Linealidad del Método	Prueba estadística G-tablas	$\leq 0,870$	CBD	0,492	Cumple
			THC	0,596	Cumple
			CBG	0,456	Cumple
	Coeficiente de Correlación (r)	$\geq 0,999$	CBD	0,999	Cumple
			THC	0,999	Cumple
			CBG	0,999	Cumple
	Coeficiente de Determinación (r^2)	$\geq 0,999$	CBD	0,999	Cumple
			THC	0,999	Cumple
			CBG	0,999	Cumple
	RSD de f	$\leq 2,0 \%$	CBD	0,6	Cumple
			THC	0,6	Cumple
			CBG	1,0	Cumple
Linealidad del Sistema	Prueba estadística G-tablas	$\leq 0,683$	CBD	0,431	Cumple
			THC	0,560	Cumple
			CBG	0,564	Cumple
	Coeficiente de Correlación (r)	$\geq 0,999$	CBD	0,999	Cumple
			THC	0,999	Cumple
			CBG	0,999	Cumple
	Coeficiente de Determinación (r^2)	$\geq 0,999$	CBD	0,999	Cumple
			THC	0,999	Cumple
			CBG	0,999	Cumple
	RSD de f	$\leq 2,0 \%$	CBD	1,4	Cumple
			THC	1,4	Cumple

	CBG	1,5	Cumple
--	-----	-----	--------

Interpretación de Resultados: Con respecto al parámetro de linealidad, se realizó análisis de linealidad de método y linealidad de sistema. En ambos casos, la prueba de G-tablas cumplió la especificación. De igual forma, los coeficientes de correlación y determinación fueron menores a 0,999.

Tabla 7

Validación de una técnica analítica en su dimensión robustez, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento

Dimensiones	Indicadores	Especificaciones	Analito	Resultados	Cumple o no Cumple
Robustez	RSD de la	$\leq 2,0 \%$	CBD	1,3	Cumple
	estabilidad		THC	1,1	Cumple
	después de 24 horas		CBG	1,3	Cumple

Interpretación de Resultados: Con respecto al parámetro de robustez, se mantuvo el RSD menor a 2% para la estabilidad por 24 horas para los 3 analitos.

4.1.2 Discusión de resultados

Para la ejecución de nuestro presente trabajo “La Validación de una técnica analítica” nos basamos en nuestros cinco parámetros, además, tomando de referencias como la ICH Q2 R1, AEFI y Farmacopea americana USP 43 (donde muestra el capítulo general sobre la validación <1225>), con el propósito de probar los estudios de laboratorio, en que los elementos de desempeño del procedimiento cumplan las condiciones para las practicas analíticas previstas y de esta manera afirmar que los resultados dados por aquellas técnicas sean totalmente confiables.

Respecto al parámetro de exactitud, se logran respuestas individuales a las concentraciones de (80%, 100% y 120%), fueron los datos de linealidad del método que se pasó a exactitud para finalmente obtener la recuperación por el cual se obtuvo un promedio entre (98% - 102%) en cantidad recuperada en % para los analitos de CBD, THC y CBG, encontrándose dentro de los parámetros requeridos para las muestras. Así mismo, se examinó en orden los datos que se dio por cada concentración y los promedios de estas concentraciones con una prueba estadística de RSD el cual se mantuvo menor a 2% manteniendo una distribución normal de los promedios, de la misma forma estadísticamente la prueba de G-tablas demostrando que si cumple al obtener resultados conformes. Mientras que Patel, et al., (2017) (16) su derivación estándar relativa compuesta RSD fue mayor al 2% y los resultados de su recuperación en THC fue de 80% a diferencia del presente trabajo que se mantuvo mayor a 100%.

Para el parámetro de especificidad, se buscó detectar al analito en presencia o ausencia de sus excipientes como interferencia por degradación e interferencia de excipientes, por el cual se ve lecturas de placebos, lectura de muestras y lectura de muestras a distintas condiciones, determinando así en presencia de los analitos de CBD, THC y CBG como se demostró en el trabajo de Tapia, et al., (2016) (13).

Las muestras obtenidas de los estudios en precisión según Hall, et al., (2022) (20) utilizó un detector fotodiodo el cual fue adecuado para una determinación rápida de diez cannabinoides la cual hizo que en su precisión intermedia obtuvieran resultados menores a 5%. Sin embargo, en el presente trabajo se utilizó en el parámetro de precisión un detector DAD en donde se evaluaron precisión instrumental, repetibilidad e intermedia. En relación con precisión instrumental entre cada analista preparó usando la misma técnica, los mismos métodos, y condiciones que al hallar el RSD se obtienen mismos resultados. De igual forma que los trabajos de Ciolino, et al., (2018) (17) y Burnier, et al., (2018) (19).

La linealidad del Método se evaluaron muestras de 32ppm, 40ppm y 48ppm que pertenecen a tres niveles de concentración 80%, 100% y 120% para los analitos, obteniendo los datos en prueba estadística de G-tablas y también el RSD por el cual según nuestros resultados cumplen con los rangos, de igual forma con coeficiente de correlación y coeficiente de determinación me piden que sean 0,999 o más y si cumple. En el caso de linealidad de Sistema, a diferencia de método se trabajó con estándares de 20 a 60 ppm que corresponden a tres inyecciones por cada de las cinco concentraciones de (50%, 75%, 100%, 125% y 150%), al ver las pruebas estadísticas G-tablas y RSD también pasan de nuestra división estándar y el promedio dando conformidad a los resultados obtenidos, así mismo, mis resultados me pide que mi r y r^2 sean 0,999 o más y si cumplen entonces si hay proporcionalidad a diferencia del trabajo de Ibáñez, et al., (2021) (15) que evaluaron las dimensiones de 10ppm y 20ppm que pertenecen a concentraciones de 10%,30% y 60% para ambos los cuales dieron resultados menores al 2% y con coeficientes de correlación y determinación de 0,9771.

Para el parámetro de robustez se utilizaron los datos de las muestras de estabilidad para ambos analistas y de esta manera someter nuevamente las tres muestras por cada analito de CBD, THC

y CBG para ser leídas después de 24 horas, se hizo esta prueba para poder evaluar si nuestra técnica analítica soporta todas esas horas a temperatura de ambiente, lo cual al hallar nuestra prueba estadística de RSD no deberían ser mayor a los 2%, lo cual cumplen con los rangos otorgados a semejanza del trabajo de Moore, et al., (2022) (14).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

1. Se evaluó la validación de una técnica analítica, según estándares internacionales, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.
2. La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico, cumplió con la dimensión de exactitud.
3. La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico, cumplió con la dimensión de especificidad.
4. La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico, cumplió con la dimensión de precisión.
5. La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico, cumplió con la dimensión de linealidad.

6. La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico, cumplió con la dimensión de robustez.

7. La validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico, se encuentra apto para su utilización.

5.2. Recomendaciones

- Los analistas deben de trabajar con su técnica analítica dada de producto que será analizado durante todo el desarrollo del ensayo.
- Los analistas deben estar totalmente concentrados en lo que están realizando, para lograr obtener resultados conformes y confiables.
- Se necesita tener todos los materiales antes de empezar a trabajar y tener el debido cuidado para evitar cualquier tipo de barrera de contaminación que pueda alterar con los resultados del análisis.
- Es necesario cumplir con los requerimientos fundados en las normas oficiales probándolas de manera estadísticas en los resultados dados, y así de esta forma poder elaborar una documentación apropiada que pueda sustentar con seguridad y confiabilidad los resultados analíticos.

REFERENCIAS

1. ElSohly MA, Chandra S, Radwan M, Majumdar CG, Church JC. A Comprehensive Review of Cannabis Potency in the United States in the Last Decade. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* [Internet]. 2021;6(6):603–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.12.016>
2. Wilson J, Freeman TP, Mackie CJ. Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2019;3(2):121–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30342-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30342-0)
3. Mudge EM, Murch SJ, Brown PN. Leaner and greener analysis of cannabinoids [Internet]. Vol. 409, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2017. p. 3153–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395585/>
4. Radwan MM, Chandra S, Gul S, Elsohly MA. Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. *Molecules* [Internet]. 2021;26(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34066753/>
5. Atalay S, Jarocka-karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants* [Internet]. 2020;9(1):1–20. Available from: doi: 10.3390/antiox9010021
6. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2017;318(17):1708–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818782/#:~:text=Among CBD products purchased online,negate any potential clinical response.>

7. Duarte RA, Dahmer S, Sanguinetti SY, Forde G, Duarte DP, Kobak LF. Medical Cannabis for Headache Pain: a Primer for Clinicians. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2021;25(10). Available from: https://www.researchgate.net/profile/Stephen-Dahmer/publication/355178639_Medical_Cannabis_for_Headache_Pain_a_Primer_for_Clinicians/links/618179a1eef53e51e11d8957/Medical-Cannabis-for-Headache-Pain-a-Primer-for-Clinicians.pdf
8. Miller OS, Elder EJ, Jones KJ, Gidal BE. Analysis of cannabidiol (CBD) and THC in nonprescription consumer products: Implications for patients and practitioners. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2022;127:108514. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108514>
9. Espinosa-Jovel C. Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. *Neurol Publicación Of la Soc Española Neurol* [Internet]. 2020;1(1):1–11. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-cannabinoides-epilepsia-eficacia-clinica-aspectos-S0213485320300402>
10. Herrera Gómez PM, Ochoa-Orozco SA, Jaramillo Toro C. Cannabinoids for major neurocognitive disorder: case report and literature review. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2021;50(1):47–51. Available from: doi: 10.1016/j.rcp.2019.07.002
11. Farmacopea de los Estados Unidos (USP43).Capitulo: VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS FARMACOPEICOS <1225>.[Internet]. 2022;5–10. Available from: <https://latam-edu.usp.org/wp-content/uploads/2021/08/1225.pdf>
12. Salud M de. Validación de Método Analíticos. 2018 [Internet]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/PDF/Publicaciones/DocumentosConsulta/P0>

8_2016-07-14.pdf

13. Tapia E. Validación de metodología analítica para detección y cuantificación de cannabinoides en productos comercializados en la Quinta Región por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) [Internet]. Universidad Andres Bello. 2016. Available from: <https://repositorio.unab.cl/xmlui/handle/ria/8816>
14. Moore E, Langsi V, Hanrahan J. Analytical method validation for assay determination of cannabidiol and tetrahydrocannabinol in hemp oil infused products by RP-HPLC Introduction : Materials And Methods : Equipment : 2022;1–11. Available from: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-1268404/v1/e731b1d2-1c9d-421c-9015-ae4c1a734a2a.pdf?c=1643643262>
15. Ibañez GP. Estudio para la determinación de cannabidiol (CBD). Aplicación a su determinación en plantas de cannabis. Univ Valladolid [Internet]. 2021;Facultad d. Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/49748/TFM-G1449.pdf;jsessionid=6CDF31495D430B4311380C0B5123D4DD?sequence=1>
16. Patel B, Wene D, Fan Z (Tina). Qualitative and quantitative measurement of cannabinoids in cannabis using modified HPLC/DAD method. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2017;146:15–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073819301318?via%3Dihub>
17. Ciolino LA, Ranieri TL, Taylor AM. Commercial cannabis consumer products part 2: HPLC-DAD quantitative analysis of cannabis cannabinoids [Internet]. Vol. 289, Forensic Science International. 2018. p. 438–47. Available from:

- <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0379073818302858?token=24756563B9DF76249633E15A2956445037F4B807496457AF427974DDFFA35BCBA2CC0007A5B6666C805AA4FEE41D2BDF&originRegion=us-east-1&originCreation=20220809002846>
18. Giraldo JM, Benítez RB, Sarria-villa RA, Arango PA, Franco JM. Determinación y comparación cualitativa de cannabinoides presentes en productos naturales comerciales del departamento del Cauca, Colombia. 2019;48(3):789–810. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v48n3/1909-6356-rccqf-48-03-789.pdf>
 19. Burnier C, Esseiva P, Roussel C. Quantification of THC in Cannabis plants by fast-HPLC-DAD: A promising method for routine analyses. *Talanta* [Internet]. 2019;192:135–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.09.012>
 20. Hall DR, Sinclair JS, Bhuyan DJ, Khoo C, Li CG, Sarris J, et al. Quality control of cannabis inflorescence and oil products: Response factors for the cost-efficient determination of ten cannabinoids by HPLC [Internet]. Vol. 5, *Talanta Open*. 2022. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666831922000315>
 21. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2019;17(10):974–89. Available from: doi: 10.2174/1570159X17666190603171901
 22. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids [Internet]. Vol. 84, *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. p. 2477–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001569/>
 23. Plancarte-Sánchez R, Mansilla-Olivares A, De los Reyes-Pacheco VA, Meneses-González F. Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gac Med Mex*

- [Internet]. 2019;155(3):307–18. Available from:
https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=310
24. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis cannabinoid Res* [Internet]. 2018;3(1):152–61. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014038/>
 25. Lian S, Gao X, Song C, Li H, Chen A, Lin J. The characteristics of Raman spectroscopy of isomer CBD- and THC-Au nanoparticles using the density functional theory [Internet]. Vol. 268, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906842/>
 26. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(6):1–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8952215/pdf/ijms-23-03344.pdf>
 27. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;84(11):2477–82. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001569/>
 28. Madej K, Kózka G, Winiarski M, Piekoszewski W. A simple, fast, and green oil sample preparation method for determination of cannabidioloic acid and cannabidiol by hplc-dad [Internet]. Vol. 7, *Separations*. 2020. p. 1–10. Available from:
<https://www.mdpi.com/2297-8739/7/4/60>
 29. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The pharmacological case for cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2021;376(2):204–12. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168643/>

30. Carlos Suero-Garcia, Lucia Martin-Banderas AH. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas [Internet]. Vol. 388, Nature. 2020. p. 77–87. Available from:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942015000200002#:~:text=Los receptores cannabinoides regulan%2C de,norepinefrina%2C y opioides endógenos4
31. Suarez D, Morales Y. Basic principles of high performance liquid chromatography for the separation and analysis of mixtures. *América Rev Semilleros Form Investig* [Internet]. 2018;4(1):8–13. Available from:
<http://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/7731/1/6131978-2018-1-IQ.pdf>
32. United States Pharmacopeial Convention. Validation of Compendial Procedures. United States Pharmacopeial Conv [Internet]. 2007;1:3445. Available from: <https://latam-edu.usp.org/wp-content/uploads/2021/08/1225.pdf>
33. Martínez-Navarro EM, Cebrián-Tarancón C, Moratalla-López N, Lorenzo C, Alonso GL, Salinas RM. Development and validation of an HPLC-DAD method for determination of oleuropein and other bioactive compounds in olive leaf by-products. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2021;101(4):1447–53. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839982/>
34. Badawy MEI. Development and validation of HPLC methods for analysis of chlorantraniliprole insecticide in technical and commercial formulations. *J Environ Sci Heal - Part B Pestic Food Contam Agric Wastes*. 2018;53(7):411–22.

35. Christinat N, Savoy MC, Mottier P. Development, validation and application of a LC-MS/MS method for quantification of 15 cannabinoids in food. Food Chem [Internet]. 2020;318(October 2019):126469. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126469>
36. United States Pharmacopeial Convention. MÉTODOS ESTADÍSTICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS. 2022;7–12. Available from: <https://latam-edu.usp.org/wp-content/uploads/2022/04/1210-METODOS-ESTADISTICOS-PARA-LA-VALIDACION-DE-PROCEDIMIENTOS-ANALITICOS.pdf>
37. DIGEMID. Aprueban Reglamento que Regula la Información Mínima del Documento que Debe Contener la Validación de Técnicas Analíticas Propias [Internet]. 2016. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosConsultas/P08_2016-07-14.pdf

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de Consistencia

TÍTULO: “LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL, TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN ACEITE POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO. LIMA-2022”

Formulación del Problema	Objetivos	VARIABLES	Diseño Metodológico
Problema General: ¿Cómo es la validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?	Objetivo General: Evaluar la validación de una técnica analítica, según estándares internacionales, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.	Variable: Validación Dimensiones: a. Exactitud b. Especificidad c. Precisión d. Linealidad	Tipo de Investigación: Aplicada Método y Diseño de la Investigación:

<p>Problemas Específicos:</p> <p>a. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión exactitud, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?</p> <p>b. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión especificidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?</p> <p>c. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión precisión, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?</p> <p>d. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión linealidad, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?</p> <p>e. ¿Cuál es la validación de una técnica analítica en su dimensión robustez, para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?</p> <p>f. ¿En qué se da la validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico. Lima-2022?</p>	<p>Objetivos Específicos:</p> <p>a. Determinar la validación de una técnica analítica en su dimensión exactitud para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.</p> <p>b. Identificar la validación de una técnica analítica especificidad para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.</p> <p>c. Hallar la validación de una técnica analítica en su dimensión precisión para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.</p> <p>d. Identificar la validación de una técnica analítica en su dimensión linealidad para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.</p> <p>e. Hallar la validación de una técnica analítica en su dimensión robustez para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico.</p> <p>f. Determinar la validación de una técnica analítica para determinar la potencia de cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol en aceite por cromatografía líquida de alto rendimiento en laboratorio farmacéutico</p>	<p>e. Robustez</p>	<p>No experimental, observacional</p> <p>Transversal</p> <p>Descriptiva</p> <p>Población Muestra:</p> <p>La población estará conformada por Fitocannabinoides: cannabidiol, delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabigerol.</p> <p>La muestra estará conformada por aceites con los Fitocannabinoides ya mencionados.</p> <p>El muestreo será por conveniencia, no probabilístico.</p>
--	---	--------------------	--

Anexo 2: Materiales

Consumibles:

- Viales HPLC
- Jeringas
- Filtros 0,045 μm
- Tubos cónicos de 50 mL

Equipos Mayores:

- Balanza Analítica VWR
- HPLC Agilent Series 1100
- Agitador
- Sonicator
- Micropipetas 100 μL , 1000 μL

Reactivos

- Metanol grado HPLC como diluyente para preparación de estándares y muestras.
- Acetonitrilo grado HPLC
- Agua Purificada
- Ácido fórmico
- Preparación del día de fase móvil ACN:Agua (70:30) con 0,1% de ácido fórmico.

Anexo 3: Instrumentos

Tabla 8

Condiciones Cromatográficas

Detector	UV, 230 nm
Columna	L1; 150 mm X 4,6 mm X 2,7 μ m
Velocidad de flujo	1,0 mL/min
Temperatura	35°C
Volumen de Inyección	5 μ L

Fuente: Elaboración propia

Tabla 9

Precisión Instrumental Tiempo de Retención

Tiempos de retención de cada inyección del mismo estándar deben poseer un RSD menor a 2,0%. Se preparó un estándar a 40 ppm de una concentración madre de 1 mg/mL.

Preparación de estándar a 40 ppm

Potencia de estándar: 100%

40 μ L (cada estándar CBD, THC y CBG) + 880 μ L de Metanol en un vial HPLC

	TR_{CBD}	TR_{THC}	TR_{CBG}
STD 1	6,943	13,515	6,596
STD 2	6,940	13,602	6,577
STD 3	6,949	13,525	6,501
STD 4	6,944	13,720	6,495
STD 5	6,948	13,684	6,523
STD 6	6,991	13,702	6,586
RSD %	0,3	0,7	0,7

Fuente: Elaboración propia

Tabla 10

Precisión Instrumental Área de Estándares

áreas de cada pico de cada estándar deben poseer un RSD menor a 2%. Se preparó un estándar a 40 ppm de una concentración madre de 1 mg/mL.

	Área CBD	Área THC	Área CBG
STD 1	423,5	399,5	462,5
STD 2	421,3	403,1	461,1
STD 3	420,9	403,9	464,8
STD 4	423,2	402,7	466,5
STD 5	425,9	404,2	466,1
STD 6	422,5	400,9	465,3
MEDIA	422,9	402,4	464,4
RSD %	0,4	0,5	0,5

Fuente: Elaboración propia

Tabla 11

Precisión Repetibilidad

Lectura de estándares para prueba de repetibilidad. Estos datos serán usados para la prueba de precisión intermedia y robustez.

	Áreas CBD 40 ppm	Áreas THC 40 ppm	Áreas CBG 40 ppm
STD 1	413,5	402,1	520,6
STD 2	415,6	400,4	516,3
STD 3	411,9	399,3	516,8
STD 4	416,3	402,9	517,5
STD 5	417,1	403,4	517,9
STD 6	416,5	402,9	516,3
MEDIA	415,2	401,8	517,6
RSD	0,5	0,4	0,3

Fuente: Elaboración propia

Tabla 12

Concentración, Peso y Densidad de Muestras Para Prueba de Repetibilidad

	Concentración (mg/mL)	peso (g)	Densidad (g/mL)
M1	25	0,3157	0,961
M2	25	0,3160	0,979
M3	25	0,3172	0,965
M4	25	0,3168	0,967
M5	25	0,3161	0,967
M6	25	0,3155	0,969

Fuente: Elaboración propia

Tabla 13

Áreas y Concentraciones Halladas Para Prueba de Repetibilidad

	Área CBD	mg/mL CBD	Área THC	mg/mL THC	Área CBG	mg/mL CBG
M1	418,3	24,54	404,3	24,50	521,9	24,56
M2	419,1	25,02	405,7	25,02	520,2	24,91
M3	419,1	24,57	404,5	24,50	525,1	24,69
M4	419,5	24,68	403,5	24,52	519,9	24,53
M5	423,0	24,94	408,1	24,85	528,6	24,99
M6	423,2	25,05	408,5	24,98	526,1	24,98

Fuente: Elaboración propia

Tabla 14

Potencia de CBD, THC y CBG en 6 Muestras

	Teórico mg/mL CBD	Hallado mg/mL CBD	Potencia % CBD	Teórico mg/mL THC	Hallado mg/mL THC	Potencia % THC	Teórico mg/mL CBG	Hallado mg/mL CBG	Potencia % CBG
M1	25,00	24,54	98,15	25,00	24,50	98,01	25,00	24,56	98,22
M2	25,00	25,02	100,08	25,00	25,02	100,09	25,00	24,91	99,64
M3	25,00	24,57	98,28	25,00	24,50	98,00	25,00	24,69	98,77
M4	25,00	24,68	98,70	25,00	24,52	98,08	25,00	24,53	98,12
M5	25,00	24,94	99,74	25,00	24,85	99,42	25,00	24,99	99,98
M6	25,00	25,05	100,19	25,00	24,98	99,91	25,00	24,98	99,90
MEDIA	---	---	99,19	---	---	98,92	---	---	99,11
RSD	---	---	0,9	---	---	1,0	---	---	0,9

Fuente: Elaboración propia

1. Fórmula para calcular concentración en mg/mL:

$$\frac{\text{Área muestra}}{\text{Área estándar}} \times \underbrace{\frac{\text{Peso estándar mg}}{\text{Volumen estándar mL}} \times \text{Potencia} \times \text{densidad} \frac{\text{g}}{\text{mL}}}_{\text{Factor}_{STD}} \times \underbrace{\frac{\text{Volumen muestra mL}}{\text{Peso muestra mg}} \times \frac{10 \text{ mL}}{1 \text{ mL}}}_{\text{Factor}_M} =$$

2. Fórmula para calcular Potencia:

$$\frac{\text{concentración experimental}}{\text{concentración teórica}} \times 100 = \text{Potencia}$$

TABLAS DE ESPECIFICIDAD

Para especificidad se realizó las pruebas de interferencia de excipiente e interferencia por degradación. Se realizó las diferentes degradaciones del producto (hidrólisis ácida, hidrólisis

alcalina, fotólisis (UV), oxidación y termólisis). Se preparó cada estándar a 40 ppm de una concentración de 1 mg/mL.

Determinación de Interferencias de Excipientes

Tabla 15

Áreas de Cada Estándar a 40 ppm para Prueba de Interferencia de Excipientes

Áreas de cada pico de cada estándar deben poseer un RSD menor a 2%.

ESTÁNDAR	CANNABIDIOL	DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL	CANNABIGEROL
ÁREAS	420,3	403,3	470,6
	417,2	403,9	473,6
	417,9	404,8	473,9
	415,3	405,7	471,8
	416,6	405,1	473,2
MEDIA	417,5	404,6	472,6
RSD %	0,4	0,2	0,3

Fuente: Elaboración propia

Preparación de Placebos:

1.- Concentración de placebo 0.04 mg/mL o 40 ppm en acorde a la concentración del estándar.

Tabla 16

Área de los Placebos

RSD menor a 2%

	Cannabidiol	Delta-9-Tetrahydrocannabinol	Cannabigerol
Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0
Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0
Media	0,0	0,0	0,0
RSD	0,0	0,0	0,0

Fuente: Elaboración propia

Preparación de Muestras:

1.- Concentración de muestras 0,04 mg/mL o 40 ppm en acorde a la concentración del estándar.

Tabla 17

Concentración, peso y densidad de las Muestras para Prueba de Especificidad de interferencia por excipientes

	Concentración (mg/mL)	Peso (mg)	Densidad (g/mL)
M1	25,0	320,1	0,961
		321,1	
M2	25,0	320,5	0,979
		320,4	
M3	25,0	322,8	0,965
		322,5	

Fuente: Elaboración propia

Tabla 18

Áreas de las Muestras y Potencia de cannabinoides

	Área CBD	Promedio CBD mg/mL	Potenci a CBD%	Área THC	Promedio THC mg/mL	Potenci a THC %	Área CBG	Promedio CBG mg/mL	Potencia CBG %
M1	429,5	24,70	98,8	424,2	25,05	100,2	484,1	24,69	98,8
	430,7			421,2			489,1		
M2	428,7	25,06	100,2	415,8	24,89	99,6	491,4	25,09	100,4
	427,5			408,3			479,0		
M3	433,5	24,89	99,6	415,6	24,78	99,1	485,0	24,82	99,3
	435,1			422,6			495,5		

Fuente: Elaboración propia

3. Fórmula para calcular mg/mL:

$$\text{mg/mL} = \left(\frac{A_m}{A_{\text{Std}}} \right) \times \left(\frac{W_{\text{Std}} \text{ mg}}{V_{\text{Std}}} \right) \times \left(\frac{V_m}{W_m} \right) \times \text{Densidad}$$

$$F_{\text{STD}} \quad \quad \quad X \quad \quad \quad F_M$$

4. Fórmula para calcular Potencia:

$$\text{Potencia} = \left(\frac{\text{Concentración Experimental}}{\text{Concentración Teórica}} \right) \times 100$$

Tabla 19**Área de Estándares para Interferencia de Productos por Degradación**

Se preparó estándares a 40 ppm de una concentración de 1 mg/mL.

	Cannabidiol	Delta-9-Tetrahidrocannabinol	Cannabigerol
Áreas	410,9	388,3	479,4
	415,2	384,7	477,1
	418,1	385,8	489,9
	425,7	390,3	491,0
	420,4	397,2	484,3
Media	418,1	389,3	484,3
RSD	1,328	1,270	1,273

Fuente: Elaboración propia

Tabla 20**Áreas de Interferencias de Productos de Degradación**

Se preparó placebos y muestras a 40 ppm.

CONDICIÓN DE DEGRADACIÓN		ÁREA CBD	ÁREA THC	ÁREA CBG	
TERMÓLISIS A 70° C X 4 HORAS	Placebo1	0,0	0,0	0,0	
	Placebo2	0,0	0,0	0,0	
	M1		305,3	323,4	456,3
			367,8	312,1	441,9
			321,1	334,7	466,8
	M2		307,6	350,2	458,0
			286,4	339,9	451,2
	M3		306,7	321,4	417,7
		Placebo1	0,0	0,0	0,0
		Placebo2	0,0	0,0	0,0
FOTÓLISIS A LUZ NATURAL POR 4 HORAS	M1		415,3	399,7	472,6
			408,5	391,1	485,6
	M2		398,5	382,2	479,5
			370,3	373,8	489,6
			368,9	387,1	487,2
	M3		368,9	387,1	487,2

		381,9	394,5	497,3
HIDRÓLISIS ACIDA CON HCl 2N POR 4 HORAS	Placebo1	0,0	0,0	0,0
	Placebo2	0,0	0,0	0,0
	M1	335,4	296,2	346,8
		354,1	315,6	369,7
	M2	371,8	301,1	354,9
		390,8	284,6	349,9
	M3	359,9	299,9	388,7
		403,4	319,4	381,3
HIDRÓLISIS ALCALINA NaOH 2N POR 4 HORAS	Placebo1	0,0	0,0	0,0
	Placebo2	0,0	0,0	0,0
	M1	189,7	213,3	269,8
		210,0	246,7	295,1
	M2	268,2	239,4	301,9
		246,5	227,0	287,5
	M3	219,7	215,8	309,6
		248,1	203,6	318,2
OXIDACIÓN H₂O₂ POR 4 HORAS	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo2	0,0	0,0	0,0
	M1	410,2	377,2	419,2
		399,1	394,1	410,8
	M2	385,9	389,9	407,5
		402,3	363,8	423,3
	M3	352,9	351,7	389,1
		341,1	379,1	416,3

Fuente: Elaboración propia

Tabla 21

Concentración, peso y densidad de las Muestras para Prueba de Especificidad por Degradación:

CONDICIÓN DE DEGRADACIÓN		Concentración (mg/mL)	Peso (mg)	Densidad (g/mL)
TERMÓLISIS	M1	25,0	323,4	0,961
			322,0	
	M2	25,0	324,6	0,979
			323,9	
	M3	25,0	325,1	0,965
			325,9	
FOTÓLISIS	M1	25,0	324,1	0,961
			325,6	
	M2	25,0	321,2	0,979
			322,8	
	M3	25,0	320,9	0,965
			320,2	
HIDRÓLISIS ÁCIDA	M1	25,0	322,0	0,961
			321,7	
	M2	25,0	319,2	0,979
			319,9	
	M3	25,0	323,3	0,965
			324,9	
HIDRÓLISIS ALCALINA	M1	25,0	320,6	0,961
			321,9	
	M2	25,0	321,0	0,979
			322,2	
	M3	25,0	324,0	0,965
			325,6	
OXIDACIÓN	M1	25,0	319,4	0,961
			320,4	
	M2	25,0	318,9	0,979
			319,8	
	M3	25,0	321,9	0,965
			322,1	

Fuente: Elaboración propia

Tabla 22**Resultado mg/mL Después de las Degradaciones de los Promedios**

Se halló la recuperación del placebo y muestra usando la formula descrita en la tabla 7.

		Promedio CBD mg/mL	Promedio THC mg/mL	Promedio CBG mg/mL
TERMÓLISIS	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	19,18	19,44	22,09
	M2	18,16	21,25	23,06
	M3	16,82	20,14	21,28
FOTÓLISIS	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	23,32	24,04	23,41
	M2	22,36	23,62	24,34
	M3	21,62	24,18	24,48
HIDRÓLISIS ÁCIDA	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	19,70	18,77	17,67
	M2	22,35	18,44	17,83
	M3	21,74	18,94	18,94
HIDRÓLISIS ALCALINA	Placebo1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	11,44	14,14	13,96
	M2	14,99	14,59	14,82
	M3	13,30	12,80	15,41
OXIDACIÓN	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	23,26	23,81	20,59
	M2	23,12	23,74	21,04
	M3	19,90	21,50	19,94

Fuente: Elaboración propia

Fórmula para calcular mg/mL:

$$\text{mg/mL} = (\text{Am}/\text{AStd}) \times (\text{WStd mg}/\text{VStd}) \times (\text{Vm}/\text{Wm}) \times \text{Densidad}$$

Tabla 23**Resultado de Potencia Después de las Degradaciones de los Promedios**

Se halló la potencia usando la formula descrita en la tabla 7.

		Potencia % CBD	Potencia % THC	Potencia % CBG
TERMÓLISIS	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	76,7	77,8	88,4
	M2	72,6	85,0	92,2
	M3	67,3	80,6	85,1
FOTÓLISIS	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	93,3	96,2	93,6
	M2	89,4	94,5	97,4
	M3	86,5	96,7	97,9
HIDRÓLISIS ÁCIDA	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	78,8	75,1	70,7
	M2	89,4	73,8	71,3
	M3	87,0	75,8	75,8
HIDRÓLISIS ALCALINA	Placebo1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	45,8	56,5	55,8
	M2	60,0	58,4	59,3
	M3	53,2	51,2	61,6
OXIDACIÓN	Placebo 1	0,0	0,0	0,0
	Placebo 2	0,0	0,0	0,0
	M1	93,0	95,2	82,4
	M2	92,5	95,0	84,2
	M3	79,6	86,0	79,8

Fuente: Elaboración propia

Fórmula para calcular Potencia:

$$\text{Potencia} = (\text{Concentración Experimental} / \text{Concentración Teórica}) \times 100$$

TABLAS LINEALIDAD DEL SISTEMA

Tabla 24

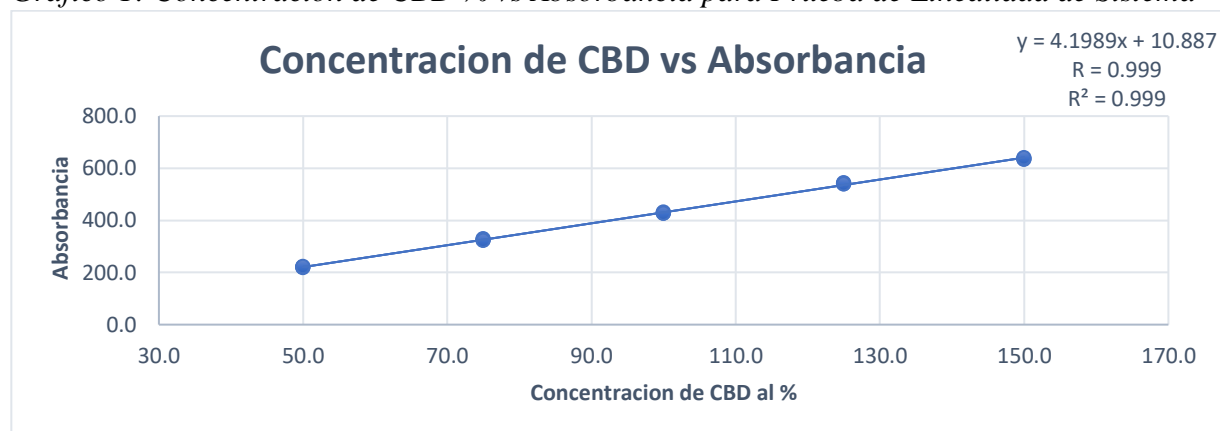
Áreas de Inyección de Estándares para Prueba de Linealidad de Sistema:

Se preparó estándares a 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm y 60 ppm que corresponden a las concentraciones en 50%, 75%, 100 %, 125% y 150%, respectivamente.

CBD	Inyección #	50%	75%	100%	125%	150%
STD 1	1	219,4	329,7	428,5	540,9	634,2
	2	220,9	327,9	431,7	538,4	635,1
	3	220,7	329,7	433,1	540,5	635,4
STD 2	1	221,4	324,4	427,2	543,3	636,8
	2	217,9	324,1	427,9	543,5	636,9
	3	216,0	324,9	428,0	544,8	636,2
STD 3	1	224,5	322,1	426,3	541,5	639,5
	2	221,3	322,8	430,9	541,7	639,9
	3	222,0	323,0	429,1	540,1	640,8
THC		50%	75%	100%	125%	150%
STD 1	1	196,3	308,3	399,1	509,1	593,6
	2	196,4	307,7	398,9	508,2	593,6
	3	196,9	308,2	395,8	507,4	593,9
STD 2	1	197,8	305,6	404,7	505,2	597,9
	2	197,1	305,9	408,2	505,7	597,0
	3	197,4	305,2	407,6	505,6	599,7
STD 3	1	196,8	304,3	403,3	503,5	598,6
	2	197,6	304,1	402,1	503,9	599,2
	3	197,7	303,7	402,5	503,1	599,1
CBG		50%	75%	100%	125%	150%
STD 1	1	243,1	374,6	491,5	621,2	735,6
	2	243,9	375,1	492,3	621,3	733,7
	3	243,4	373,2	492,2	621,8	733,3
STD 2	1	240,0	375,7	488,5	625,5	736,9
	2	240,6	376,2	487,1	625,9	735,7
	3	241,0	376,2	489,2	624,9	736,7
STD 3	1	240,2	375,0	494,9	620,3	737,0
	2	238,9	375,9	494,1	620,8	736,6
	3	237,5	377,1	494,7	621,3	737,2

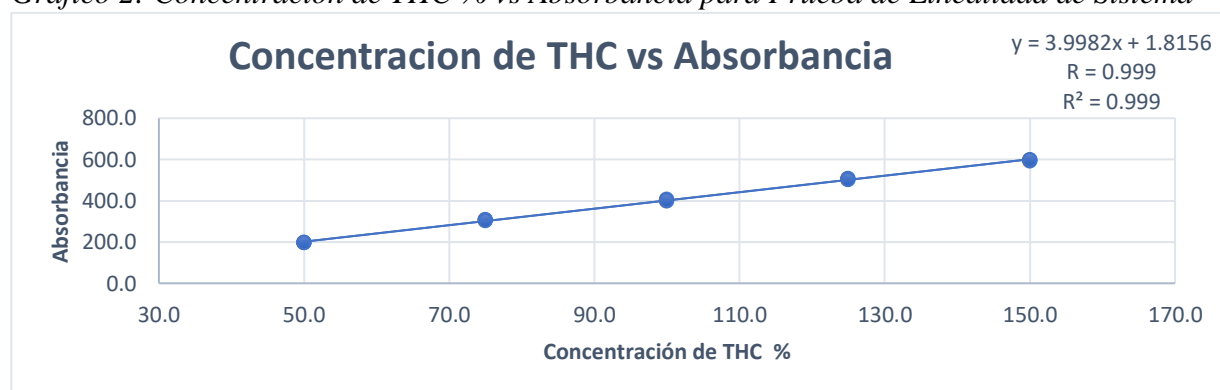
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 1: Concentración de CBD % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Sistema



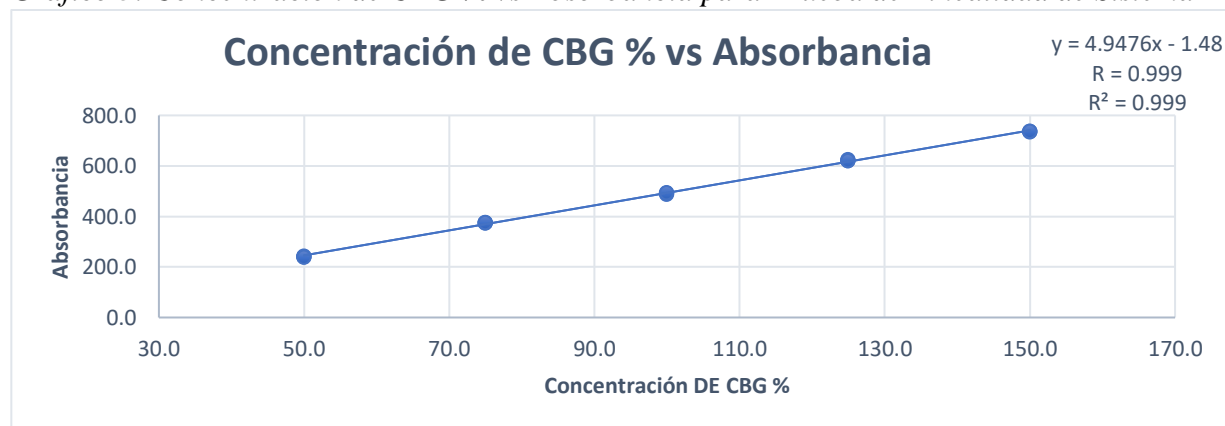
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2: Concentración de THC % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Sistema



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 3: Concentración de CBG % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Sistema



Fuente: Elaboración propia

Tabla 25

Concentración % de muestras y Promedio de Respuesta para Linealidad del Sistema

Conc.	#	x (%) CBD	Promedio y CBD	f (y/x) CBD	Varianza s ² CBD	x (%) THC	Promedio y THC	f (y/x) THC	Varianza s ² THC	x (%) CBG	Promedio y CBG	f (y/x) CBG	Varianza s ² CBG
50%	1	50,0	220,3	4,41	0,00174	50,0	196,5	3,93	0,00010	50,0	243,5	4,87	0,00217
	2	50,0	218,4	4,37		50,0	197,4	3,95		50,0	240,5	4,81	
	3	50,0	222,6	4,45		50,0	197,4	3,95		50,0	238,9	4,78	
75%	1	75,0	329,1	4,39	0,00197	75,0	308,1	4,11	0,00074	75,0	374,3	4,99	0,00017
	2	75,0	324,5	4,33		75,0	305,6	4,07		75,0	376,0	5,01	
	3	75,0	322,6	4,30		75,0	304,0	4,05		75,0	376,0	5,01	
100%	1	100,0	431,1	4,31	0,00030	100,0	397,9	3,98	0,00198	100,0	492,0	4,92	0,00100
	2	100,0	427,7	4,28		100,0	406,8	4,07		100,0	488,3	4,88	
	3	100,0	428,8	4,29		100,0	402,6	4,03		100,0	494,6	4,95	
125%	1	125,0	539,9	4,32	0,00026	125,0	508,2	4,07	0,00036	125,0	621,4	4,97	0,00040
	2	125,0	543,9	4,35		125,0	505,5	4,04		125,0	625,4	5,00	
	3	125,0	541,1	4,33		125,0	503,5	4,03		125,0	620,8	4,97	
150%	1	150,0	634,9	4,23	0,00031	150,0	593,7	3,96	0,00036	150,0	734,2	4,89	0,00009
	2	150,0	636,6	4,24		150,0	598,2	3,99		150,0	736,4	4,91	
	3	150,0	640,1	4,27		150,0	599,0	3,99		150,0	736,9	4,91	
Promedio f	-	-	-	4,32	-	-	-	4,01	-	-	-	4,93	-
Des. Est.	-	-	-	0,06	-	-	-	0,05	-	-	-	0,07	-
RSD f	-	-	-	1,41	-	-	-	1,36	-	-	-	1,45	-
SUMA	-	-	-	-	0,00459	-	-	-	0,00354	-	-	-	0,00385
G_{EXP}	-	-	-	-	0,431	-	-	-	0,560	-	-	-	0,564
G_{TABLAS}	-	-	-	-	0,683	-	-	-	0,683	-	-	-	0,683

Fuente: Elaboración propia

TABLAS LINEALIDAD DE MÉTODO

Tabla 26

Áreas de inyección de muestras Linealidad de Método

Se preparó muestras a 32 ppm, 40 ppm y 48 ppm que corresponden a las concentraciones de 80%, 100%, 120 %, respectivamente.

	80% CBD	100% CBD	120% CBD	80% THC	100% THC	120% THC	80% CBG	100% CBG	120% CBG
M1	336,3	415,3	500,6	323,3	402,1	485,7	415,9	512,3	615,2
	338,1	416,3	501,1	323,3	401,6	487,1	416,4	510,1	615,0
	338,6	416,0	501,5	323,2	402,5	486,9	414,9	510,3	616,3
M2	339,5	412,6	498,8	326,4	402,4	484,5	418,7	517,8	614,0
	339,6	412,8	497,9	328,1	405,5	484,8	418,3	517,4	613,5
	340,5	413,3	498,9	328,8	407,4	484,9	418,9	517,5	614,9
M3	336,2	410,6	498,2	327,6	404,1	487,5	420,0	515,2	618,9
	336,9	410,9	497,8	327,5	409,3	487,3	420,2	515,8	619,9
	335,8	409,2	497,5	326,1	403,8	490,5	420,9	515,9	619,8

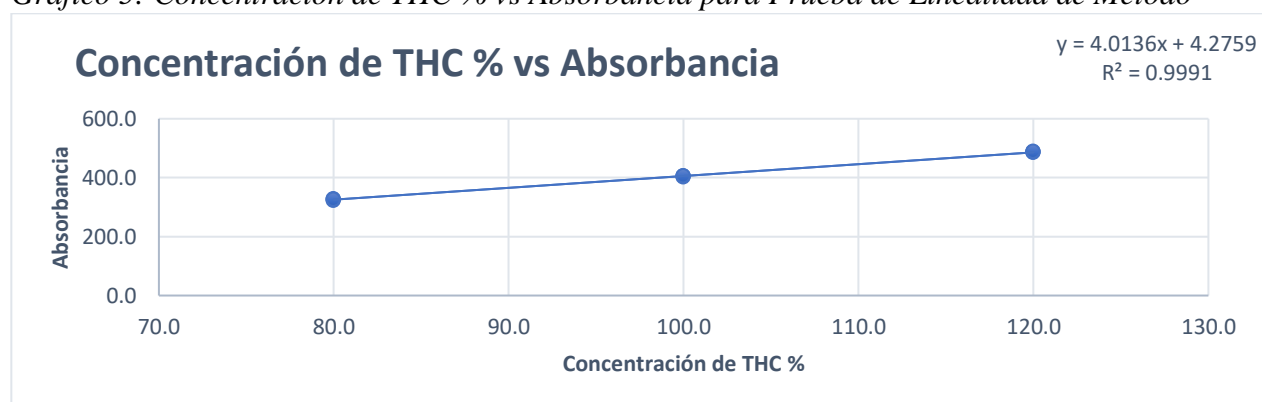
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 4: Concentración de CBD % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Método



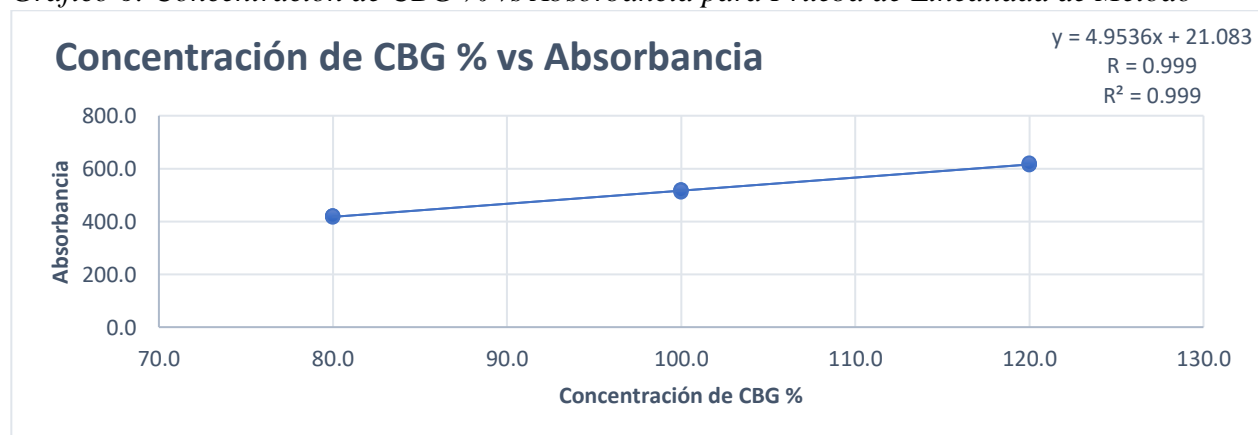
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 5: Concentración de THC % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Método



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 6: Concentración de CBG % vs Absorbancia para Prueba de Linealidad de Método



Fuente: Elaboración propia

Tabla 27

Concentración vs Promedio de Respuesta de Muestras para Linealidad de Método

	#	x (%) CBD	Promedio y CBD	f (y/x) CBD	Varianza s ² CBD	X (%) THC	Promedio y THC	f (y/x) THC	Varianza s ² THC	x (%) CBG	Promedio y CBG	f (y/x) CBG	Varianza s ² CBG
M1	1	80,0	337,67	4,221		80,0	323,27	4,041		80,0	415,73	5,197	
M2	2	80,0	339,87	4,248	0,00051	80,0	327,77	4,097	0,00092	80,0	418,63	5,233	0,00086
M3	3	80,0	336,30	4,204		80,0	327,07	4,088		80,0	420,37	5,255	
M1	1	100,0	423,20	4,232		100,0	402,07	4,021		100,0	510,90	5,109	
M2	2	100,0	422,63	4,226	0,00024	100,0	405,10	4,051	0,00038	100,0	517,57	5,176	0,00118
M3	3	100,0	425,57	4,256		100,0	405,73	4,057		100,0	515,63	5,156	
M1	1	120,0	503,07	4,192		120,0	486,57	4,055		120,0	615,50	5,129	
M2	2	120,0	501,13	4,176	0,00072	120,0	484,73	4,039	0,00024	120,0	614,13	5,118	0,00055
M3	3	120,0	507,43	4,229		120,0	488,43	4,070		120,0	619,53	5,163	
Promedio f	---	---	---	4,220	---	---	---	4,058	---	---	---	5,171	---
Des. Est.	---	---	---	0,026	---	---	---	0,024	---	---	---	0,050	---
RSD f	---	---	---	0,610	---	---	---	0,597	---	---	---	0,972	---
Suma	---	---	---	---	0,00147	---	---	---	0,00154	---	---	---	0,00258
G_{EXP}	---	---	---	---	0,492	---	---	---	0,596	---	---	---	0,456
G_{TABLAS} $\alpha=0.05, K=3, n_3$	---	---	---	---	0,870	---	---	---	0,870	---	---	---	0,870

Fuente: Elaboración propia

Tablas de Exactitud

Los resultados obtenidos cumplen con el criterio de aceptación encontrándose dentro de los límites establecidos (80-120%). Se usarán los resultados obtenidos en la prueba de linealidad de método.

Tabla 28

Área de Estándares para Prueba de Exactitud

	STD CBD	STD THC	STD CBG
Áreas	422,4	401,3	513,0
	422,7	403,3	512,3
	421,9	401,9	512,8
	424,6	404,4	514,7
	426,1	405,1	514,9
Media	423,54	403,20	513,54
RSD	0,415237	0,3991438	0,2298271

Fuente: Elaboración propia

Tabla 29

Áreas, Concentración y Recuperación de Cannabinoides para Prueba de Exactitud

	Conc.		Teórico (mg/mL)	Cantidad de Insumo Agregado	% Teórico de Insumo Agregado	Promedio Áreas	Promedio Muestra Recuperada	% Muestra Recuperada	% Recuperación
Analito CBD	80%	M1	20,0	20,0	80,0	337,67	19,93	79,73	99,66
		M2	20,0	20,0	80,0	339,87	20,06	80,25	100,31
		M3	20,0	20,0	80,0	336,30	19,85	79,40	99,25
	100%	M1	25,0	25,0	100,0	423,20	24,98	99,92	99,92
		M2	25,0	25,0	100,0	422,63	24,95	99,79	99,79
		M3	25,0	25,0	100,0	425,57	25,12	100,48	100,48
	120%	M1	30,0	30,0	120,0	503,07	29,69	118,78	98,98
		M2	30,0	30,0	120,0	501,13	29,58	118,32	98,60

	M3	30,0	30,0	120,0	507,43	29,95	119,81	99,84	
Promedio Recuperación	---	---	---	---	---	---	---	99,65	
RSD	---	---	---	---	---	---	---	0,610	
G exp	---	---	---	---	---	---	---	0,647	
G tablas	---	---	---	---	---	---	---	0,870	
Analito THC	80%	M1	20,0	20,0	80,0	323,27	323,27	80,18	100,22
		M2	20,0	20,0	80,0	327,77	327,77	81,92	101,62
		M3	20,0	20,0	80,0	327,07	327,07	81,12	101,40
	100%	M1	25,0	25,0	100,0	402,07	402,07	99,72	99,72
		M2	25,0	25,0	100,0	405,10	405,10	100,47	100,47
		M3	25,0	25,0	100,0	405,73	405,73	100,63	100,63
	120%	M1	30,0	30,0	120,0	486,57	486,57	120,68	100,56
		M2	30,0	30,0	120,0	484,73	484,73	120,22	100,18
		M3	30,0	30,0	120,0	488,43	488,43	121,14	100,95
Promedio Recuperación	---	---	---	---	---	---	---	100,64	
RSD	---	---	---	---	---	---	---	0,597	
G exp	---	---	---	---	---	---	---	0,447	
G tablas	---	---	---	---	---	---	---	0,870	
Analito CBG	80%	M1	20,0	20,0	80,0	415,73	20,24	80,95	101,19
		M2	20,0	20,0	80,0	418,63	20,38	81,52	101,90
		M3	20,0	20,0	80,0	420,37	20,46	81,86	102,32
	100%	M1	25,0	25,0	100,0	510,90	24,87	99,49	99,49
		M2	25,0	25,0	100,0	517,57	25,20	100,79	100,79
		M3	25,0	25,0	100,0	515,63	25,10	100,41	100,41
	120%	M1	30,0	30,0	120,0	615,50	29,96	119,85	99,88
		M2	30,0	30,0	120,0	614,13	29,90	119,59	99,66
		M3	30,0	30,0	120,0	619,53	30,16	120,64	100,53
Promedio Recuperación	---	---	---	---	---	---	---	100,68	
RSD	---	---	---	---	---	---	---	0,972	
G exp	---	---	---	---	---	---	---	0,468	
G tablas	---	---	---	---	---	---	---	0,870	

Fuente: Elaboración propia

Precisión Intermedia

Tabla 30

Resultados de Áreas de Estándares de Analista 1 Y 2 para Prueba de Precisión Intermedia:

ANALISTA 1: HAIRO LUJAN			ANALISTA 2: XIMENA MEZA				
	Áreas CBD 40 ppm	Áreas THC 40 ppm	Áreas CBG 40 ppm		Áreas CBD 40 ppm	Áreas THC 40 ppm	Áreas CBG 40 ppm
STD 1	413,5	402,1	520,6	STD 1	418,7	397,9	510,4
STD 2	415,6	400,4	516,3	STD 2	418,2	396,1	513,7
STD 3	411,9	399,3	516,8	STD 3	418,8	399,4	515,9
STD 4	416,3	402,9	517,5	STD 4	416,7	401,2	513,4
STD 5	417,1	403,4	517,9	STD 5	416,2	398,8	513,5
STD 6	416,5	402,9	516,3	STD 6	415,2	398,1	515,9
MEDIA	415,2	401,8	517,6	MEDIA	417,3	398,6	513,8
RSD	0,515	0,430	0,323	RSD	0,286	0,472	0,381

Fuente: Elaboración propia

Tabla 31

Pesos de Muestras para Prueba de Precisión Intermedia

	Concentración (mg/mL)	Analista 1 peso (mg)	Analista 2 peso (mg)	Densidad (g/mL)
M1	25	0,3157	0,3162	0,961
M2	25	0,3160	0,3157	0,979
M3	25	0,3172	0,3155	0,965
M4	25	0,3168	0,3150	0,967
M5	25	0,3161	0,3202	0,967
M6	25	0,3155	0,3173	0,969

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 32

Áreas y Concentración de Muestras para Prueba de Precisión Intermedia

	ANALISTA 1: HAIRO LUJAN				ANALISTA 2: XIMENA MEZA							
	Área CBD	mg/mL CBD	Área THC	mg/mL THC	Área CBG	mg/mL CBG	Área CBD	mg/mL CBD	Área THC	mg/mL THC	Área CBG	mg/mL CBG
M1	418,3	24,54	404,3	24,50	521,9	24,56	427,4	24,90	405	24,71	518,4	24,53
M2	419,1	25,02	405,7	25,02	520,2	24,91	427,1	25,39	407,4	25,36	520,1	25,11
M3	419,1	24,57	404,5	24,50	525,1	24,69	430	25,21	405,3	24,88	515,1	24,53
M4	419,5	24,68	403,5	24,52	519,9	24,53	429,3	25,26	406,2	25,03	517,8	24,75
M5	423,0	24,94	408,1	24,85	528,6	24,99	425,7	24,65	44,1	24,49	527	24,78
M6	423,2	25,05	408,5	24,98	526,1	24,98	425,3	24,90	403,8	24,75	526,1	25,02

Fuente: Elaboración propia

Tabla 33

Potencia de Muestras para Prueba de Precisión Intermedia:

		Teórico mg/mL CBD	Hallado mg/mL CBD	Potencia % CBD	Teórico mg/mL THC	Hallado mg/mL THC	Potencia % THC	Teórico mg/mL CBG	Hallado mg/mL CBG	Potencia % CBG
Analista 1	M1	25	24,54	98,15	25	24,50	98,01	25	24,56	98,22
	M2	25	25,02	100,08	25	25,02	100,09	25	24,91	99,64
	M3	25	24,57	98,28	25	24,50	98,00	25	24,69	98,77
	M4	25	24,68	98,70	25	24,52	98,08	25	24,53	98,12
	M5	25	24,94	99,74	25	24,85	99,42	25	24,99	99,98
	M6	25	25,05	100,19	25	24,98	99,91	25	24,98	99,90
	MEDIA	---	---	99,19	---	---	98,92	---	---	99,11
	RSD	---	---	0,93	---	---	1,01	---	---	0,85
Analista 2	M1	25	24,90	99,61	25	24,71	98,82	25	24,53	98,13
	M2	25	25,39	101,56	25	25,36	101,43	25	25,11	100,45
	M3	25	25,21	100,86	25	24,88	99,53	25	24,53	98,12
	M4	25	25,26	101,06	25	25,03	100,11	25	24,75	99,00
	M5	25	24,65	98,58	25	24,49	97,98	25	24,78	99,12
	M6	25	24,90	99,60	25	24,75	99,00	25	25,02	100,06
	MEDIA	---	---	100,21	---	---	99,48	---	---	99,15
	RSD	---	---	1,12	---	---	1,20	---	---	0,97

Fuente: Elaboración propia

Tabla 34**Promedios de RSD de CBD, THC y CBG entre Analista 1 y 2**

	Analista 1 RSD	Analista 2 RSD	Promedio de RSD Entre Analistas
CBD	0,93	1,12	1,0
THC	1,01	1,20	1,1
CBG	0,85	0,97	0,9

Fuente: Elaboración propia**TABLAS DE ROBUSTEZ**

Se preparó estándares y muestras al 40 ppm. En este estudio se evaluó la estabilidad de las muestras después de 24 horas a temperatura ambiente, donde se observará que los resultados cumplen con el criterio de aceptación siendo la RSD y la diferencia absoluta entre las muestras iniciales y la nueva condición $\leq 2\%$.

Tabla 35**Área de estándares para Prueba de Robustez**

	STD CBD	STD THC	STD CBG
	417,7	393,1	510,3
	410,8	395,6	512,5
STD	412,4	397,8	517,1
	416,9	393,1	522,8
	413,8	394,7	521,6
Media	414,32	394,86	516,86
RSD	0,708	0,497	1,059

Fuente: Elaboración propia

Tabla 36**Estabilidad en el tiempo de 24 horas para Prueba de Robustez**

0 horas									24 horas										
	Áreas	CBD mg/mL	%	Áreas	THC mg/mL	%	Áreas	CBG mg/mL	%		Áreas	CBD mg/mL	%	Áreas	THC mg/mL	%	Áreas	CBG mg/mL	%
M1	418,3	24,59	98,34	404,3	24,93	99,74	521,9	24,59	98,36	M1	426,3	25,05	100,20	411,8	25,40	101,59	531,2	25,03	100,11
M2	419,1	25,07	100,28	405,7	25,47	101,86	520,2	24,94	99,78	M2	427,3	25,56	102,25	413,6	25,96	103,84	528,9	25,36	101,45
M3	419,1	24,62	98,47	404,5	24,93	99,73	525,1	24,73	98,90	M3	426,8	25,07	100,28	407,8	25,14	100,54	535,6	25,228	100,88

Fuente: Elaboración propia

Tabla 37

Diferencia entre análisis inicial y análisis final para Prueba de Robustez

Dosaje (%) CBD			
CBD	Inicio	Final	Diferencia
M1	98,34	100,20	1,86
M2	100,28	102,25	1,96
M3	98,47	100,28	1,81
Media	99,03	100,91	1,88
	y_o	y_i	ld_i
RSD	1.33		
Dosaje (%) THC			
THC	Inicio	Final	
M1	99,74	101,59	1,85
M2	101,86	103,84	1,98
M3	99,73	100,54	0,81
Media	100,44	101,99	1,55
	y_o	y_i	ld_i
RSD	1.08		
Dosaje (%) CBG			
CBG	Inicio	Final	
M1	98,36	100,11	1,75
M2	99,78	101,45	1,67
M3	98,90	100,88	1,98
Media	99,01	100,81	1,80
	y_o	y_i	ld_i
RSD	1,27		

Fuente: Elaboración propia

Anexo 4: Validez del Instrumento

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: IMPLEMENTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL, TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN ACEITE POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO. LIMA 2022

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
VARIABLE 1: Validez								
DIMENSIÓN 1: Parámetros de la validación								
1	Exactitud	X		X		X		Ninguna
2	Especificidad	X		X		X		Ninguna
3	Precisión	X		X		X		Ninguna
4	Linealidad	X		X		X		Ninguna
5	Robustez	X		X		X		Ninguna
6	Intervalo	X		X		X		Ninguna

Observaciones (precisar si hay suficiencia): *Si hay suficiencia*

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

Apellidos y nombres del juez validador. Dr.: *OYARCE ALVARADO ELMER*


DNI: 43343965

Especialidad del validador: *Químico Farmacéutico, Magíster en Docencia Universitaria, Doctor en Administración*

¹Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado. ²Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo
³Claridad: 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

02 de Agosto de 2022



DR. ELMER OYARCE ALVARADO

.....

Firma del Experto Informante

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: IMPLEMENTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL, TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN ACEITE POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO. LIMA 2022

N°	DIMENSIONES / Items	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
VARIABLE 1: Validez								
DIMENSIÓN 1: Parámetros de la validación								
1	Exactitud	X		X		X		
2	Especificidad	X		X		X		
3	Precisión	X		X		X		
4	Linealidad	X		X		X		
5	Robustez	X		X		X		
6	Intervalo	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

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

Apellidos y nombres del juez validador. Dr/ Mg:CANO PEREZ CARLOS

ALFREDO.....

DNI:.....06062363.....

Especialidad del validador: DOCTOR EN FARMACIA Y BIOQUIMICA.../MAGISTER EN RECURSOS VEGETALES Y TERAPEUTICOS,.....

13....de julio.....de 2022..

¹Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

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

³Claridad: 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

Carlos A Cano B

Firma del Experto Informante

Alejar

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: IMPLEMENTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL, TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN ACEITE POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO. LIMA 2022

N°	DIMENSIONES / Items	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
VARIABLE 1: Validez								
DIMENSIÓN 1: Parámetros de la validación								
1	Exactitud	X		X		X		
2	Especificidad	X		X		X		
3	Precisión	X		X		X		
4	Linealidad	X		X		X		
5	Robustez	X		X		X		
6	Intervalo	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): Si hay suficiencia.

Opinión de aplicabilidad: Aplicable Aplicable después de corregir No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador. Dr/Mg: Rañez del Pino, Daniel .

DNI: 23528875

Especialidad del validador: Maestro en Gestión Ambiental.

¹Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

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

³Claridad: 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

03 de agosto de 2022.



Firma del Experto Informante

Anexo 5: Aprobación del Comité de Ética



RESOLUCIÓN N° 294-2022-DFFB/UPNW

Lima, 13 de septiembre de 2022

VISTO:

El Acta N° 270 donde la Unidad Revisora de Asuntos Éticos de la FFYB aprueba la no necesidad de ser evaluado el proyecto por el Comité de Ética de la Universidad que presenta el/la tesista LUJAN PUCUHUAYLAS, HAIRO ENRIQUE y MEZA MELO, XIMENA ROSARIO egresado (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

CONSIDERANDO:

Que es necesario proseguir con la ejecución del proyecto de tesis, presentado a la facultad de farmacia y bioquímica.

En uso de sus atribuciones, el decano de la facultad de farmacia y bioquímica;

RESUELVE:

ARTÍCULO ÚNICO: Aprobar el proyecto de tesis titulado "IMPLEMENTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL, TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN ACEITE POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO. LIMA-2022" presentado por el/la tesista LUJAN PUCUHUAYLAS, HAIRO ENRIQUE y MEZA MELO, XIMENA ROSARIO autorizándose su ejecución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Dr. Rubén Eduardo Cueva Mestanza
Decano (e) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica

Anexo 6: Carta de presentación y solicitud de la universidad para la Recolección de datos



**Universidad
Norbert Wiener**

Lima, 10 de agosto de 2022

Q.F. Jack Dávila
Director Técnico
Laboratorio Altitude Consulting Perú
PRESENTE. -

De mi mayor consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a Usted para saludarla(o) en nombre propio y de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, a quien represento en calidad de Decano (e).

Mediante la presente le solicito vuestra autorización para que la(o)s siguientes bachilleres de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de nuestra casa de estudios:

Alumnos (as)	Código de alumno
Hairo Enrique Lujan Pucuhuaylas	2017200091
Ximena Rosario Meza Melo	2017200298

realicen la recolección de datos del proyecto de Tesis titulado: "IMPLEMENTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL, TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIGEROL EN ACEITE POR CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO EN LABORATORIO FARMACÉUTICO. LIMA-2022"

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

Atentamente,

ALTITUDE LAB SOLUTIONS PERU S.A.C.

Jack Dávila Hernández
DIRECTOR TÉCNICO

Decano (e) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica

Anexo 7: Informe del asesor de Turnitin

Reporte de similitud	
NOMBRE DEL TRABAJO	AUTOR
IMPLEMENTACIÓN EN LA VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE CANNABIDIOL,	Ximena Rosario Meza Melo
RECuento DE PALABRAS	RECuento DE CARACTERES
16117 Words	85389 Characters
RECuento DE PÁGINAS	TAMAÑO DEL ARCHIVO
82 Pages	2.1MB
FECHA DE ENTREGA	FECHA DEL INFORME
Nov 18, 2022 8:48 PM GMT-5	Nov 18, 2022 8:52 PM GMT-5
<p>● 13% de similitud general</p> <p>El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12% Base de datos de Internet • Base de datos de Crossref • 6% Base de datos de trabajos entregados • 3% Base de datos de publicaciones • Base de datos de contenido publicado de Crossref 	
<p>● Excluir del Reporte de Similitud</p> <ul style="list-style-type: none"> • Material bibliográfico • Material citado • Material citado • Coincidencia baja (menos de 10 palabras) 	
Resumen	

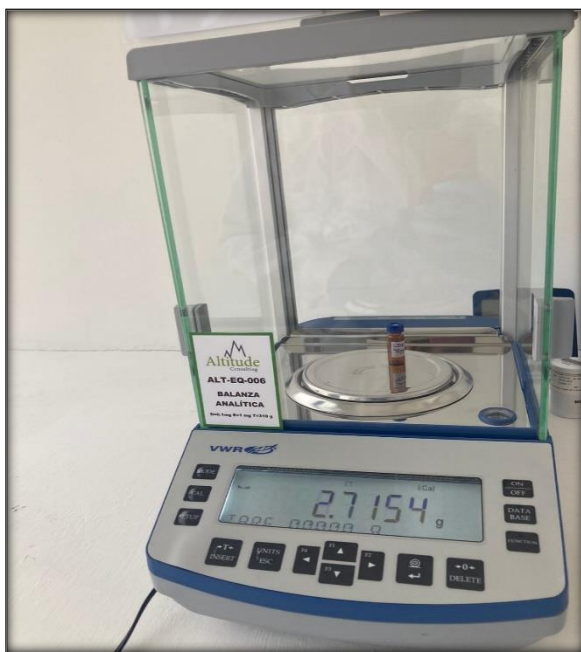
Anexo 8: Evidencias



Analista Lujan pipeteando los reactivos dentro de la campana de extracción



Analista Meza ordenando viales de HPLC para ser llevados al equipo



Dando resultados la balanza analítica



Analista Lujan ordenando viales de HPLC para ser llevados al equipo



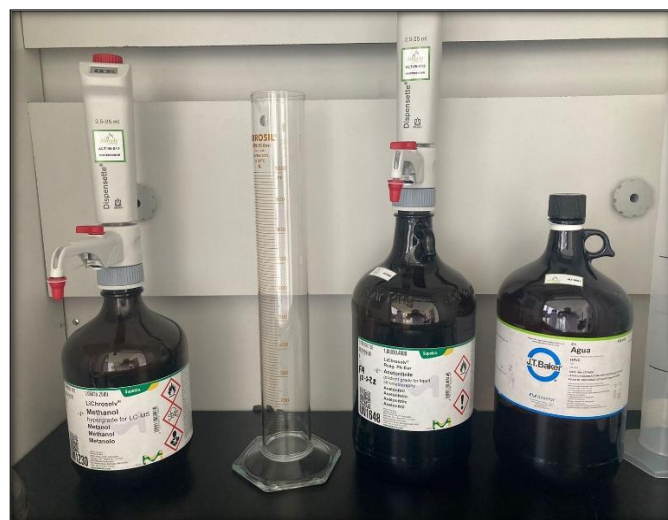
Analista Lujan obteniendo resultados con el equipo HPLC



Analista Meza obteniendo resultados con el equipo HPLC



Analista Meza pipeteando los reactivos dentro de la campana de extracción



Reactivos con los que se trabajó dentro de la campana de extracción