



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

**“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA
METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA
CUANTIFICACIÓN DE FEXOFENADINA 30mg/5mL
SUSPENSIÓN ORAL POR CROMATOGRFÍA
LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)”**

Tesis

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Autores:

Br.: GRIMALDO MEDINA, ELISABETH LOURDES

CÓDIGO ORCID: 0000 -0003-4191-6480

Br.: MARAVI ARMAS, JESSICA

CÓDIGO ORCID: 0000-0002-3507-1103

Lima – Perú

2021

TESIS

**Desarrollo y Validación de una Metodología Analítica
para la Cuantificación de Fexofenadina 30mg/5mL
Suspensión Oral por Cromatografía Líquida de Alta
Resolución (HPLC)**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Economía, Empresa y Salud: Sistema de Calidad

ASESOR

Mg. SEGURA VILCHEZ, TITO MAGNO

CÓDIGO ORCID: 0000-0002-9402-5430

DEDICATORIA

A Dios por haberme otorgado salud, y conducido mi carrera profesional que sin él nada hubiera sido posible. A mis padres Agustín y Bonifacia que con su amor, esfuerzo y ejemplo soy en la actualidad.

A mis sobrinos que son mi alegría y motivación en seguir superándome, que todo se puede conseguir en esta vida, con esfuerzo y dedicación, nunca rendirnos y luchar por nuestros sueños que todo se puede hacer realidad.

Br.Elisabeth Lourdes Grimaldo Medina

A Dios por haberme guardado dándome salud para lograr mis objetivos. A mis padres Mario y Salome que han sido la base de mi formación.

A mi esposo Niler por ser la ayuda fundamental que siempre está motivándome y ayudándome.

A mis hijos que son la motivación más grande que tengo que me impulsa a superarme cada día más.

Br.Jessica Maravi Armas

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestra alma mater la Universidad Privada Norbert Wiener, en especial a la Facultad de Farmacia y Bioquímica por habernos acogido, brindándonos sus enseñanzas y orientaciones por haber contribuido en nuestro desarrollo profesional.

A nuestro asesor de tesis Q.F Tito Magno Segura, por apoyarnos en el desarrollo de nuestra tesis.

A Laboratorios Farmacéutico Peruano S.A.C, por brindarnos sus instalaciones, equipos, materiales y reactivos, lo cual nos permitió realizar el presente trabajo de investigación. Así mismo al Q.F. Amy Betetta Osorio por su gran apoyo técnico y amistad.

Al personal del área de Control de Calidad Físicoquímico, por las facilidades brindadas y por permitirme ser parte de ese gran equipo de trabajo.

Br. Elisabeth Lourdes Grimaldo Medina

Br. Jessica Maravi Armas

ÍNDICE GENERAL

Portada	i
Título	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice General	v
Índice de Tablas	viii
Resumen	ix
Abstract	x
Introducción	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	2
1.1. Planteamiento del Problema	2
1.2. Formulación del problema	2
1.2.1. Problema General	3
1.2.2. Problema Específico	3
1.3. Objetivos de la Investigación	4
1.3.1. Objetivos General	4
1.3.2. Objetivos Específicos	4
1.4. Justificación de la Investigación	4
1.4.1. Teórica	4
1.4.2. Metodológica	5
1.4.3. Práctica	5
1.5. Limitaciones de la Investigación	5
1.5.1. Temporal	5
1.5.2. Espacial	5
1.5.3. Recursos	6
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	6
2.1. Antecedentes de la Investigación	6
2.1.1. Antecedentes Nacionales	6
2.1.2. Antecedentes Internacionales	7
2.2. Bases Teóricas	8

2.2.1. Calidad en Industria Farmacéutica	8
2.2.2. Control de Calidad	8
2.2.3. Validación	9
2.2.3.1. Parámetros de Validación	9
2.2.3.1.1. Aptitud de Sistema	9
2.2.3.1.2. Selectividad	9
2.2.3.1.3. Estabilidad	9
2.2.3.1.4. Precisión	9
a) Repetibilidad	10
b) Precisión Intermedia	10
c) Reproducibilidad	10
2.2.3.1.5. Linealidad	10
2.2.3.1.6. Exactitud	10
2.2.3.1.7. Robustez	10
2.2.4. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)	11
a) Fase Estacionaria	11
b) Columna Cromatográfica	11
c) Fase Móvil	11
d) Aparato	11
e) Elución en Gradiente	11
2.2.5. Propiedades Farmacológicas Química del Analito	11
2.2.5.1. Antihistamínico	11
2.2.5.2. Fexofenadina	12
a) Acción Terapéutica	12
b) Farmacocinética	12
c) Farmacodinamia	12
d) Indicaciones	13
e) Fórmula Estructural Química de Fexofenadina	13
2.3. Formulación de Hipótesis	13
2.3.1. Hipótesis General	13
2.3.2. Hipótesis Específica	13

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	14
3.1. Método de la Investigación	14
3.2. Enfoque Investigativo	14
3.3. Tipo de Investigación	14
3.4. Diseño de la Investigación	14
3.5. Población, Muestra y Muestreo	14
3.5.1. Población	14
3.5.2. Muestra	14
3.5.3. Muestreo	15
3.6. Variables y Operacionalización	15
3.6.1. Variable 1	15
3.7. Técnicas e instrumentos de Recolección de Datos	15
3.7.1. Técnica	15
3.7.2. Descripción de Instrumentos	21
3.7.2.1. Reactivos, Materiales y Equipos	21
a) Reactivos	21
b) Materiales	22
c) Equipos	22
3.7.2.2. Diagrama de flujo	23
3.7.2.3. Identificación y Descripción de Equipos e Instrumentos	27
3.7.3. Validación	28
3.7.4. Confiabilidad	28
3.8. Procesamiento y Análisis de datos	28
3.9. Aspectos éticos	29
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
4.1. Resultados	29
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados	29
4.1.2. Discusión de resultados	39
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
5.1. Conclusiones	42
5.2. Recomendaciones	43
REFERENCIAS	44

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de Consistencia	48
Anexo 2: Matriz de Operacionalización de Variables	49
Anexo 3: Instrumentos de Recolección de Datos	51
Anexo 4: Validez del Instrumento	52
Anexo 5: Confiabilidad del Instrumento	64
Anexo 6: Aprobación del Comité de Ética	70
Anexo 7: Carta de Aprobación de la Institución para la Recolección de los Datos	71
Anexo 8: Informe del Asesor de Turnitin	72
Anexo 9: Reporte para el Análisis para la Cuantificación	73
Anexo 10: Gráficos de Linealidad de Sistema y Método	74
Anexo 11: Cromatogramas	80
Anexo 12: Fotografías de equipos utilizados para la Validación	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Base de Datos de la Muestra	29
Tabla 2. Aptitud de Sistema del Principio Activo	30
Tabla 3. Selectividad del Principio Activo	31
Tabla 4. Estabilidad del Principio Activo	32
Tabla 5. Exactitud del Principio Activo	33
Tabla 6. Linealidad del Método del Principio Activo	34
Tabla 6.1. Linealidad del Sistema del Principio Activo	35
Tabla 7. Precisión del Principio Activo	36
Tabla 7.1. Repetibilidad Instrumental	36
Tabla 7.2. Repetibilidad del Método	36
Tabla 7.3. Precisión Intermedia	37
Tabla 8. Robustez del Principio Activo	38

RESUMEN

El Método Analítico utilizado en un Producto Terminado en la actualidad debe sostener los más altos parámetros de calidad de los laboratorios, controlando la calidad y la confiabilidad, garantizando que el proceso de validación deben cumplir con las normas vigentes. **Objetivo:** Demostrar que el método analítico desarrollado para la cuantificación de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral por Cromatografía Líquida de Alta Resolución cumpla con los parámetros de desempeño establecidos. **Metodología:** Este estudio de ensayo analítico para una validación de técnica analítica de un producto farmacéutico es de tipo aplicado, descriptivo, cuantitativo y de diseño Longitudinal y prospectivo. **Resultados:** Se comprobó que la verificación de Aptitud de sistema del RSD de 5 inyecciones debe ser $\leq 2\%$ obteniendo 0,70%. Para la Selectividad el promedio total debe estar en 98% - 102% obteniendo 99,90%. Estabilidad los resultados a las 0,24 y 48 horas el RSD debe ser $<3\%$ obteniendo 0,26% y la diferencia absoluta debe estar en $<2\%$ obteniendo (24 h):0,18% y (48 h): 0,53%. Exactitud el porcentaje de muestras al 80%,100% y 120% debe estar en 98% - 102% obteniendo 100,00% y el CV debe ser $\leq 2\%$ obteniendo 0,52%. Linealidad del Sistema y Método debe estar el Coeficiente de correlación (r) en $(r) > 0,999$ obteniendo 0,999, Coeficiente de determinación (r^2) debe estar $(r^2) > 0,998$ obteniendo 0,998 y 0,999, DSR f debe estar en $< 5\%$ obteniendo 0,60% y 0,79%. Repetibilidad Instrumental de RSD de los tiempos de retención de 6 inyecciones debe estar en $\leq 2\%$ obteniendo 0,05%. Repetibilidad del Método el RSD de 6 muestras debe estar en $\leq 2\%$ obteniendo 0,64%. Precisión Intermedia el RSD Global debe estar en $\leq 2\%$ obteniendo 0,39% y el RSD de las áreas de 6 inyecciones debe estar $\leq 2\%$ obteniendo 0,39%. Robustez se evaluó los diferentes tipos de cambio como la marca de reactivo, volumen de inyección, temperatura, flujo y columna. **Conclusión:** Que el método analítico para la cuantificación de Fexofenadina 30mg/5 mL Suspensión Oral mediante cromatografía líquida de alta resolución HPLC cumple con los resultados estadísticos requeridos para una validación demostrando la confiabilidad.

Palabras Clave: Método Analítico, Procedimiento, Fexofenadina clorhidrato, Validación, Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

ABSTRAC

The Analytical Method used in a Finished Product at present must maintain the highest quality parameters of the laboratories, controlling quality and reliability, guaranteeing that the validation process must comply with current standards. **Objective:** To demonstrate that the analytical method developed for the quantification of Fexofenadine 30mg / 5mL Oral Suspension by High Resolution Liquid Chromatography complies with the established performance parameters. **Methodology:** This analytical test study for a validation of analytical technique of a pharmaceutical product is applied, descriptive, quantitative and longitudinal and prospective design. **Results:** It was verified that the suitability verification of the 5-injection RSD system should be $\leq 2\%$ obtaining 0.70%. For Selectivity the total average must be 98% - 102% obtaining 99.90%. Stability of the results at 0.24 and 48 hours the RSD must be $<3\%$ obtaining 0.26% and the absolute difference must be $<2\%$ obtaining (24 h): 0.18% and (48 h): 0.53% . Accuracy the percentage of samples at 80%, 100% and 120% must be 98% - 102% obtaining 100.00% and the CV must be $\leq 2\%$ obtaining 0.52%. Linearity of the System and Method must be the Correlation Coefficient (r) in $(r) > 0.999$ obtaining 0.999, Determination Coefficient (r^2) must be $(r^2) > 0.998$ obtaining 0.998 and 0.999, DSR f must be $<5\%$ obtaining 0.60% and 0.79%. RSD Instrumental Repeatability of the retention times of 6 injections should be $\leq 2\%$ obtaining 0.05%. Repeatability of the Method the RSD of 6 samples must be $\leq 2\%$ obtaining 0.64%. Intermediate precision, the Global RSD must be $\leq 2\%$ obtaining 0.39% and the RSD of the 6 injection areas must be $\leq 2\%$ obtaining 0.39%. Robustness was evaluated the different types of change such as the reagent brand, injection volume, temperature, flow and column. **Conclusion:** That the analytical method for the quantification of Fexofenadine 30mg / 5 mL Oral Suspension by HPLC high performance liquid chromatography complies with the statistical results required for a validation demonstrating reliability.

Key Words: Analytical Method, Procedure, Fexofenadine hydrochloride, Validation, High Resolution Liquid Chromatography.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la Industria Farmacéutica Nacional debe cumplir con los más altos parámetros de calidad por el tipo de producto que elabora. Parte de las políticas de calidad establecidas en el Laboratorio Farmacéutico donde se realizó, es cumplir con las normas vigentes indicadas en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), siendo un tema de importancia el cumplimiento del Capítulo V; Artículo 11º: Validación; esto se da con la finalidad de garantizar que todo método analítico que es empleado en nuestro laboratorio de Control de Calidad sean los adecuados y estén validados mediante el cumplimiento de la realización de un programa calendarizado de actividades de Validación de Métodos Analíticos. Para la realización de los análisis han sido considerados a detalle los reactivos, la sustancia de referencia, los equipos e instrumentos, los parámetros de validación, registros de las condiciones de los ensayos y gráficas representativas, cálculos de los resultados estadísticos obtenidos, conclusiones, criterios de aceptación o rechazo. Los parámetros de validación para la cuantificación de Fexofenadina Clorhidrato en FEXOFENADINA 30 mg / 5 mL SUSPENSIÓN ORAL (Método no Farmacopeico) son: Aptitud del Sistema, Selectividad, Exactitud, Linealidad del sistema y Método, Precisión, Robustez y Estabilidad de la muestra. Los resultados estadísticos se adjuntan como parte de la tesis de nuestra investigación.

El objetivo es verificar mediante evidencia documentada que el método analítico para la cuantificación de Fexofenadina Clorhidrato en: Fexofenadina Suspensión Oral, es capaz de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas, proporcionando resultados confiables.

Para el método de análisis a usar una validación de metodología analítica será por el equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C) y el instrumento a utilizar una vez obtenidos los resultados será mediante una tabla de Microsoft Excel misma que se encuentra validada internamente por la empresa farmacéutica, en la cual se determinará para cada parámetro.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

1.2. Formulación del problema

Según la OMS en la actualidad la Industria Farmacéutica es una de las Industrias que debe de sostener los más altos parámetros de calidad de los laboratorios, No solo son responsables de estudiar si los productos cumplen con los estándares de calidad mediante el uso de pruebas analíticas determinadas para cada producto, sin embargo, también se comprometen a verificar cada método analítico utilizado para controlar la calidad de sus productos. De otro lado en el laboratorio donde se elaboró el desarrollo de un producto farmacéutico nuevo en el mercado nacional que se hace en base a la formulación de Fexofenadina Clorhidrato, como presentación en Suspensión Oral. ⁽¹⁾

En nuestro país la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud (DIGEMID) es la entidad reguladora que debe garantizar que los medicamentos se produzcan de manera ordenada y controlada de acuerdo con los estándares de calidad relacionados con el uso previsto y las condiciones requeridas para la comercialización, para garantizar la salud de la población. DIGEMID ha elaborado un "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)" y "Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)" para medicamentos, que son normas que deben cumplir los laboratorios de fabricación, los cuales son reguladas y controladas por organismos tales como el Food and Drug Administration (FDA) en USA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel internacional, para asegurar la eficacia, calidad y estabilidad del producto final.

Debido a que no se encuentra en los textos oficiales un método para este producto de Fexofenadina Suspensión Oral, en la Farmacopea Americana (USP) y Farmacopea Británica (BP), lo cual este método debe ser desarrollado y Validado por una técnica de un método analítico propio internamente del laboratorio, es necesario que un producto no farmacéutico nuevo sea analizado por una técnica validada, como indica la USP 43 y la Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH), el cual orienta que se requiere inscribir por

primera vez los parámetros de validación. Demostrando la confiabilidad de la técnica analítica. ⁽²⁾⁽³⁾

El trabajo de investigación de tesis para la elaboración Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral, se plantea cumplir con todas las normas de calidad y buenas prácticas de manufactura (BPM) teniendo en cuenta el contenido del principio activo basado en calidad y función. Por lo tanto, al haber tenido éxito en lo propuesto con la revisión e inspección del proceso, los resultados se manifestarán con el informe del área de control de calidad, dicha área a su vez garantiza el cumplimiento de la ISO/IEC 17025 asegurando un correcto protocolo con el producto. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

1.2.1. Problema general

¿El método analítico desarrollado para la cuantificación de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) cumplirá con los parámetros de desempeño establecidos para una validación?

1.2.2. Problemas específicos

1. ¿Cuál será el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla, con el parámetro de desempeño de Aptitud del Sistema?
2. ¿Cuál será el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla, con el parámetro de desempeño de Selectividad?
3. ¿Cuál será el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla, con el parámetro de desempeño de Estabilidad?
4. ¿Cuál será el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla, con el parámetro de desempeño de Exactitud?
5. ¿Cuál será el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla, con el parámetro de desempeño de Linealidad del Sistema y del Método?
6. ¿Cuál será el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla, con el parámetro de desempeño de Precisión?
7. ¿Cuál será el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla, con el parámetro de desempeño de Robustez?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Demostrar que el método analítico desarrollado para la cuantificación de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral por Cromatografía Líquida de Alta Resolución cumplirá con los parámetros de desempeño establecidos para una validación.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Determinar que el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral mediante el cumplimiento de Aptitud del Sistema.
2. Determinar el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral mediante el cumplimiento de Selectividad.
3. Determinar el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral mediante el cumplimiento de Estabilidad.
4. Determinar el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral mediante el cumplimiento de Exactitud.
5. Determinar el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral mediante el cumplimiento de Linealidad del Sistema y del Método.
6. Determinar el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral mediante el cumplimiento de Precisión.
7. Determinar el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral mediante el cumplimiento de Robustez.

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1 Teórica

El trabajo de investigación para la tesis de una validación y desarrollo de un método analítico propio debe ser validado por una técnica de un método propio interno del laboratorio por el cual se demuestra por medio de una Validación Prospectiva, ya que actualmente en la Industria Farmacéutica, encontramos diferentes normas que justifican la validación, como lo son la ISO/IEC 17025.

También una exigencia para la obtención de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en la actualidad se contempla, a cada parámetro para que los métodos analíticos sean validados correctamente.

1.4.2 Metodológica

Debido a que la empresa, va comercializar un nuevo producto al mercado Farmacéutico de Fexofenadina Clorhidrato 30 mg/5mL Suspensión Oral el cual no se encuentra en los textos oficiales USP 43, se debe realizar y desarrollar la validación, cumpliendo todos los parámetros de desempeño establecido, para el método analítico.

Por lo tanto, el presente trabajo se justifica porque resulta muy importante para una nueva metodología analítica; evaluando los resultados analíticos obtenidos, serán la base para la elaboración del reporte y certificado de validación que emitirá el área de control de calidad y además la comercialización en el mercado farmacéutico a nivel nacional.

1.4.3 Práctico

El aporte es incrementar la calidad y mejorar el empleo del producto final y de esa manera sea productivo para la empresa ya que el desarrollo de una validación es muy costoso para lo cual se debe evitar repeticiones de análisis obteniendo resultados confiables logrando un gran reto para la entidad que lo realiza.

1.5. Limitaciones de la investigación

1.5.1 Temporal

La investigación se llevó a cabo en un tiempo de 6 meses, de Enero a Junio de 2021, siendo de forma muy factible y accesible para el presente estudio, en esta crisis de emergencia sanitaria que presenta nuestro país, no fue un impedimento en culminar la investigación.

1.5.2 Espacial

El estudio se realizará en Laboratorio Farmacéutico el cual se mantiene en reserva su nombre por política de la empresa.

1.5.3 Recursos

Los recursos tanto desde un punto de vista económico (por el elevado coste que representan las repeticiones de análisis) como desde el punto de vista científico, la aplicación de un método analítico es que arroje a la primera resultados confiables esto representa un gran reto.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la Investigación

2.1.1. Antecedentes Nacionales

Núñez, et al., (2018).El propósito de esta investigación, tiene como objetivo validar la tecnología cumpliendo con todos los parámetros requeridos por la USP 43. Obteniendo como resultados de la verificación de adaptabilidad Área CV < a 2 % obteniendo 0.53%, Especificidad, Resolución y cualquier otro pico no debe ser menor a 1 obteniendo 5.4, Exactitud • CV no > a 2% obteniendo 0,83 %, Precisión Sistema: CV < 2% se obtuvo 0,53 % , Test de linealidad C.V. F. Respuesta < 5% el cual se obtiene 0,5 % a 1,0 % y Robustez CV < 3% 1.88 % Esto verifica si el método cuantitativo de Levocetirizina 5 mg / mL cumple los requisitos del método de análisis de revisión que concluye a un nuevo método para la cuantificación de Levocetirizina mediante cromatografía líquida de alta precisión HPLC demuestra la fiabilidad. ⁽⁵⁾

Samaniego, et al., (2016). En su investigación esta revista tiene como objetivo desarrollar y validar la técnica analítica utilizando la cromatografía líquida de alta precisión en fase reversa. Los resultados se obtuvieron con un programa informático que integra tantos criterios de estadística y aceptación que especifica cada requisito para cada parámetro en forma repetitiva, al 100% de la desviación estándar (S) y coeficientes de variación (CV) menores al 2%. Se concluye esta investigación obteniéndose una buena separación cromatográfica, utilizando una columna L11, el cual es veraz ya que su capacidad analítica nos indica valores cercanos al valor real quedando demostrado que no existe una diferencia significativa, obteniendo las mismas muestra al inicio y después de las 24 horas lo cual es válido.⁽⁶⁾

2.1.2 Antecedentes Internacionales

Morillas, et al., (2016). Esta guía nos explica el proceso de validación de un método, desde la necesidad del cliente hasta la decisión del laboratorio sobre la conveniencia del método, utilizado por un analista calificado con los medios y equipos disponibles, para los parámetros establecidos en la industria farmacéutica, comprendiendo conceptos exclusivos como, repetibilidad, reproducibilidad o incertidumbre, e incorporar las particularidades propias relacionadas con la selectividad o la robustez de los análisis químicos. El objetivo es dirigir al profesional químico a utilizar protocolos ya establecidos, como los métodos de ensayo o de calibración. Explicándoles la necesidad de validar y verificar un método, utilizando estrategias para validar, la importancia de la medición analítica en la industria y el deber que tiene el profesional químico analítico es llegar al criterio de aceptación para cada parámetro. Concluyendo que la validación de métodos analíticos es un requisito importante en la práctica de los análisis químicos cómo se detalla en la norma ISO/IEC 17025.⁽⁷⁾

Duffau, et al., (2010). Esta revisión se centra en las recomendaciones para que los laboratorios validen métodos analíticos e introduzcan el concepto de incertidumbre en la medición. También explica que se deben utilizar los métodos de verificación confiables, para garantizar los resultados de las pruebas sean satisfactorios; y cuando se realiza un método por parte del laboratorio lo que se busca es poder determinar que los parámetros de linealidad, selectividad, sensibilidad, exactitud, robustez, debe realizarse con fundamento estadístico lo cual nos ayuda a determinar la incertidumbre de medición. El método es adecuado para el propósito previsto, es decir, el analito, y su concentración (nivel, LMP, LMR, etc.) y la matriz que necesita ser analizada en él, Se observa que: $t_{calc} < t_{crit} = 0,05$ Concluimos que no existen diferencias significativas por lo cual el resultado se acepta cumpliendo con los criterios de aceptabilidad.⁽⁸⁾

Benítez, et al., (2014). La investigación de esta revista nos presenta cómo utilizar la cromatografía líquida de alta resolución para fármacos y poder desarrollar un método de verificación de métodos analíticos, en estudios de control de calidad y estabilidad de gotas nasales para evaluación cuantitativa es evaluado cada uno de los parámetros reconocidos

internacionalmente como: especificidad, linealidad, exactitud, precisión, robustez y límite de detección, indicando que el método cromatográfico es lineal, con límites de detección de 2.62 µg / mL y 5.56 µg / ml como cuantificación. Lo cual nos indica que es limitado, preciso, y robusto, indicando que la precisión y exactitud cumplen con todos los parámetros evaluados, y puede utilizarse para estudios de control de calidad y estabilidad de gotas nasales. ⁽⁹⁾

2.2. Bases Teóricas

En la actualidad la Industria Farmacéutica Nacional elabora productos de calidad cumpliendo con los parámetros establecidos en la USP 43, en nuestro país la DIGEMID es el ente que controla los productos farmacéuticos garantizando la venta. Haciendo cumplir las “Buenas Prácticas de Manufactura” BPM y la ISO/IEC 17025.

La calidad en la industria farmacéutica es señalada en el capítulo V; Artículo 11° de validación y en donde las buenas prácticas de manufactura (BPM) actúa conforme a los protocolos y reportes especificados con una base de estudio de validación, que son sometidos paulatinamente a validación y obtener resultados confiables en cada procedimiento que se realiza en los procesos de métodos analíticos” ⁽³⁾

2.2.1. Calidad en Industria Farmacéutica

Parte de las políticas de calidad establecidas en los laboratorios Industriales Farmacéuticos, es cumplir con las normas vigentes indicadas en las (BPM), siendo un tema de interés el cumplimiento del Capítulo V: Validación; con la finalidad de garantizar que todo método analítico que es empleado en nuestro laboratorio de Control de Calidad sean los adecuados y estén validados.

2.2.2. Control de Calidad

Es un conjunto de procedimientos técnicos y actividades para muestreo, lo cual deben emitir un certificado de análisis para asegurar la materia prima del proceso, que cumplen con las especificaciones preestablecidas para que el área de Control de Calidad debe ser independiente de otras áreas, en particular del área de Producción, y estar bajo la tutela de una persona calificada experimentada. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad pueden efectuarse con eficacia y confiabilidad. ⁽¹⁰⁾

2.2.3. Validación

Es un documento normativo que determina los parámetros de un método, los cuales demuestran que las especificaciones sean las adecuadas para cada medicamento y que sirven para demostrar que sus características de desempeño sean correctas⁽¹⁵⁾

Los estudios de la validación son confiables asignando a un responsable del área asegurando los resultados, y determinando con fundamento estadístico que el método es adecuado para los fines previstos.⁽¹¹⁾

La verificación de un método analítico es el proceso de determinar a través de la investigación de laboratorio que las características de desempeño del método cumplen con los requisitos apropiados para la precisión y confiabilidad de la aplicación analítica anticipada. Las características típicas de rendimiento analítico que se deben considerar al validar el tipo de método a los parámetros.⁽¹²⁾

2.2.3.1. Parámetros de Validación

2.2.3.1.1. APTITUD DEL SISTEMA

Se utilizan determinadas pruebas para verificar la correcta resolución, detectando la reproducibilidad del sistema cromatográfico.⁽¹²⁾

2.2.3.1.2. SELECTIVIDAD

Este procedimiento describe el grado de separación de 2 componentes, identificando el objeto de estudio en reacción de otras sustancias ya sean endógenas o exógenas, determinándose a través de la concentración y distinguiéndose el efecto de las impurezas donde una reacción, una respuesta que puede ser generada por una sola entidad química.⁽⁸⁾

2.2.3.1.3. ESTABILIDAD

Es el estudio que indica el tiempo de vida útil del producto.

2.2.3.1.4. PRECISIÓN

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea.

a) Repetibilidad:

Dicho método es precisado con una serie de análisis se realiza bajo condiciones activas de (instrumentos, reactivos y analistas) con criterios de aceptación de repetibilidad.

b) Precisión Intermedia:

Evalúa la precisión del método frente a variaciones internas del laboratorio (analista, día, instrumento, etc.). Es la precisión intralaboratorio. Los analistas realizan eventos aleatorios.⁽⁸⁾

c) Reproducibilidad: Evalúa la precisión entre laboratorios diferentes.

2.2.3.1.5. LINEALIDAD

El método proporciona directamente concentraciones del analito preparando respuestas corregidas utilizando métodos estadísticos (como la regresión de mínimos cuadrados) evaluando la curva estandarizada y a la vez determina el coeficiente de correlación (R), las coordenadas del origen y la pendiente de la recta de regresión.⁽⁸⁾

2.2.3.1.6. EXACTITUD

Expresa la proximidad entre el valor aceptado con el valor verdadero, valor nominal, teórico o un valor de referencia y el valor encontrado experimentalmente. La capacidad del método analítico para proporcionar resultados lo más cercanos posibles al valor teórico o nominal⁽⁸⁾

Para la titulación de Tipo I o las pruebas de Tipo II, el analista puede determinar la precisión mediante la realización de un estudio de recuperación utilizando una matriz apropiada con una concentración total conocida de elementos. Además, se pueden utilizar materiales estándar certificados apropiados proporcionados por USP. Además, se considera aceptable comparar los resultados de cada método.⁽¹²⁾

2.2.3.1.7. ROBUSTEZ

Es una medida del método para ciertos parámetros comprobando su fiabilidad o estabilidad durante su desarrollo.

El responsable de hacer los cálculos matemáticos comparativos y / o estadísticos es un analista que utiliza un software en hojas de cálculo. La fiabilidad del análisis y la medición debe probarse mediante cambios deliberados en los parámetros experimentales. Esto puede incluir medir la estabilidad del analito en condiciones de almacenamiento específicas.⁽⁸⁾

2.2.4. Cromatografía Líquida De Alta Resolución (HPLC)

Es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida. Con los años se han vuelto relevantes para los laboratorios farmacéuticos para realizar análisis químicos mediante la cromatografía. ⁽¹⁴⁾

a) Fase estacionaria

Se utiliza la fase estacionaria mediante la separación de procesos de partición, adsorción o intercambio iónico. La fase estacionaria más comúnmente utilizada es la sílice modificada de polímero.

El tipo específico de relleno requerido para completar el análisis se indica con una "L" en una monografía separada, que también describe el tamaño de las microperlas.

b) Columna Cromatográfica

Es utilizado para aislar compuestos químicos y evita la contaminación cruzada eliminando a la fase estacionaria de La longitud y el diámetro de la columna afectará el espaciado, por lo que las dimensiones típicas de la columna se incluyen en cada tema. ⁽¹⁴⁾

c) Fase móvil

Son disolvente o mezcla que se realiza ⁽¹⁴⁾

d) Aparato

El envase contiene la mezcla a través de un sistema de alta presión que introduce una jeringa a la muestra en la fase móvil para detectar un dispositivo y así poder recolectar los datos en el cromatógrafo.

e) Elución en gradiente

La elución en gradiente o la programación de solventes es una técnica que cambia continuamente el solvente durante la cromatografía. La curva de elución del gradiente se muestra en forma de tabla de gradiente en una monografía separada, indicando el tiempo y la proporción de la fase móvil en el tiempo especificado. ⁽¹⁴⁾

2.2.5. Propiedades Farmacológicas Química del Analito

2.2.5.1 Antihistamínico

Son fármacos que se usan para tratar enfermedades alérgicas lo cual lo utiliza la población en gran abundancia ya que no requiere receta médica inhibe la histamina lo cual existe en el tejido humano involucrando a los procesos fisiológicos presentando reacciona alérgica hasta la

secreción de ácido gástrico a nivel del SNC lo cual actúa la histamina en los tres tipos de receptores H1, H2, y H3. Siendo el H1 un antihistamínico y el H2 para úlceras y enfermedades de reflujo. ⁽¹⁵⁾

2.2.5.2. Fexofenadina

La Fexofenadina es un antagonista del receptor H1 la Fexofenadina no puede prevenir la liberación de histamina, pero competirá con la histamina libre por unirse al receptor H1. Esto evita que la histamina actúe sobre los receptores H1 en el tracto gastrointestinal, el útero, los vasos sanguíneos y el músculo liso bronquial. El bloqueo de los receptores H1 también inhibe la formación de edema y picazón. A concentraciones más altas, el antagonismo del receptor H1 se vuelve relativamente irreversible. En comparación con los antihistamínicos de primera generación, la Fexofenadina es lipofílica y no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. En comparación con otros antagonistas de H1, la incidencia de depresión del SNC es mínima.

⁽¹⁶⁾

a) Acción Terapéutica

Antagonista de los receptores H1 de la histamina.

b) Farmacocinética

La Fexofenadina se toma por vía oral y se absorbe rápidamente (dentro de 2-3 horas como máximo). Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de Fexofenadina. La acción antihistamínica comienza aproximadamente 1 hora y dura hasta 12 horas. El fármaco a un 60-70%; se une principalmente a la glucoproteína ácida α -1 y la albúmina. Según estudios radiomarcados, aproximadamente el 80% y el 11% de las dosis se recuperaron en heces y orina, respectivamente. ⁽¹⁶⁾

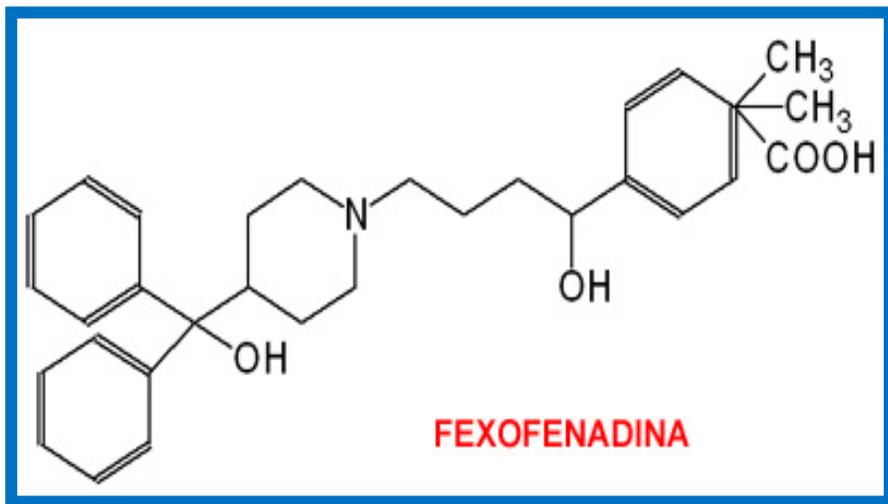
c) Farmacodinamia

El Clorhidrato de Fexofenadina es un antihistamínico con actividad antagonista selectiva de los receptores H1. El cual inhibe el broncoespasmo inducido por antígeno el cual libera histamina a los mastocitos en animales, también no se observó efectos sedantes ni de otro tipo sobre el SNC no atraviesa la barrera hematoencefálica. ⁽¹⁶⁾

d) Indicaciones

Este medicamento es un antihistamínico H1 a ser usado: rinitis alérgica, urticaria crónica idiopática.

e) Fórmula Estructural Química de la Fexofenadina.



2.3. Formulación de Hipótesis

2.3.1. Hipótesis General

El desarrollo del nuevo método analítico para la cuantificación de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral por “Cromatografía Líquida de Alta Resolución” cumplirá con los parámetros de desempeño establecidos para una validación.

2.3.2. Hipótesis Específica

El proceso de la validación del método analítico cumplirá con las exigencias de los parámetros de desempeño: Aptitud del Sistema, Selectividad, Estabilidad, Exactitud, Linealidad del sistema y Método, Precisión, Robustez.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

El método analítico para el desarrollo es cuantitativo.

3.2. Enfoque Investigativo

El presente proyecto es de orientación cuantitativa, debido a que los datos proporcionados al evaluar los parámetros para la validación, son analizados para verificar si el método analítico es reproducible.

3.3. Tipo de investigación

Es una investigación de tipo aplicado.

3.4. Diseño de la investigación

Esta investigación tiene un diseño de ensayo analítico para una validación de técnica analítica para el análisis de Fexofenadina 30mg/5mL. Longitudinal y prospectivo.

3.5. Población, Muestra y Muestreo

3.5.1. Población

Todas las muestras fueron provistas y fabricadas 6000 unidades de lote: F-31-21 por el departamento de Investigación y Desarrollo del área de Formulación según Formato de Ensayo de Formas Líquidas y Semisólidas FO-1479_01.

3.5.2. Muestra

- Se recibieron 200 frascos de 120 mL c/u del producto FEXOFENADINA SUSPENSIÓN ORAL Lote: F-31-21 fabricados por el departamento de Investigación y Desarrollo del área de Formulación según formato FO-1479_01. Las muestras se encontraron en sus envases primarios perfectamente selladas y recientemente fabricadas y entregadas al área de fisicoquímico de control de calidad.

- Se recibieron aproximadamente 3L de placebo de FEXOFENADINA SUSPENSIÓN ORAL sin Fexofenadina clorhidrato Lote: P-08-21 fabricado por el departamento de Investigación y Desarrollo área de Formulación según formato FO-1479-01.
- Las muestras y los placebos fueron almacenados en la sección de Fisicoquímico a la temperatura de 25°C hasta su análisis.

3.5.3. Muestreo

Muestreo aleatorio simple.

3.6. Variables y Operacionalización (Véase anexo N°2)

3.6.1. VARIABLE 1: Desarrollo y Validación de una metodología analítica.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Son datos imprescindibles para evaluar los procedimientos, mediante estudios de laboratorios, tal que cumplan con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas que consiste en: Aptitud del Sistema, Selectividad, Estabilidad, Exactitud, Linealidad del sistema y Método, Precisión y Robustez, los cuales aplican al ensayo del contenido Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral.

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

Los parámetros de validación de una metodología analítica son:

a) APTITUD DE SISTEMA

Se pesó y utilizó el estándar secundario de Fexofenadina Clorhidrato al 100%, e inyectó 5 veces en el equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C.)

Criterios de Aceptación:

- Precisión: El coeficiente de variación (CV) o desviación estándar relativa (RSD) $\leq 2,0\%$ para las cinco inyecciones.
- Parámetros Cromatográficos:
 - El factor de asimetría (T) No más de 2,0.
 - El factor de Capacidad (K') ≥ 1 .
 - El número de platos teóricos (N) >1400

b) SELECTIVIDAD

Se pesó con exactitud aproximadamente 5,5 g de muestra (equivalente a 30 mg de Fexofenadina clorhidrato) y placebo, los cuales fueron sometidos a diferentes tipos de degradación forzada.

Se preparó 3 muestras para cada tipo como: muestra a temperatura ambiente estresada con 1 mL de NaOH 1N, muestra a temperatura ambiente estresada con 1 mL de HCL 1N, muestra a temperatura ambiente estresada con 1 mL de H₂O₂, placebo a temperatura ambiente, muestra y placebo expuestos a luz UV por 24 horas, muestra y placebo expuestos al calor a 80°C en Baño María por 24 horas, 1 vial de fase móvil, 1 vial de solución diluyente, 1 vial de solución A, 1 vial de acetonitrilo y 1 vial de solución B, los cuales se inyectó al equipo (H.P.L.C) cada muestra por duplicado.

Criterio de Aceptación:

En las muestras el tiempo de retención del pico principal se corresponde con el pico principal del cromatograma de la preparación estándar. Los datos individuales y el promedio de pureza de muestras deben encontrarse entre el rango de 98% - 102%. Los placebos pueden dar respuesta con un estándar hasta 0,5% en relación a la respuesta.

c) ESTABILIDAD

- Se preparó 7 muestras pesando con exactitud aproximadamente 5 mL, y se transfirió a una fiola de 100 mL, adicionando 50 mL de diluyente, sonicando durante 5 minutos, agitando magnéticamente durante 20 minutos y se diluyó con diluyente a volumen, homogeneizando manualmente.
- Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, diluyendo con fase móvil a volumen y finalmente se homogeneizar manualmente.
- Esta preparación del estándar y muestra, se efectuará la identificación de Fexofenadina clorhidrato al equipo, considerando como tiempo de almacenamiento 0 horas, 24 horas y 48 horas después de su preparación.

Criterio de Aceptación:

- Los tiempos de retención del analito de cada condición de almacenaje entre estándar y muestra deben ser similares.

f) EXACTITUD

Se utilizó el estándar secundario de Fexofenadina Clorhidrato y placebo, y se preparó 3 muestras por cada nivel de concentración e inyectó por triplicado al equipo (H.P.L.C).

- Muestra al 80%

Se pesó con exactitud aproximadamente 24,0 mg de Fexofenadina Clorhidrato, y se transfirió a una fiola de 100 mL que contenga 5,5 g de placebo, sonicando durante 5 minutos, agitando magnéticamente durante 20 minutos y se llevó a volumen con diluyente, homogeneizando manualmente. Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior, a una fiola de 100 mL y se llevó a volumen con fase móvil, homogeneizando manualmente.

- Muestra al 100%

Se pesó con exactitud aproximadamente 30,0 mg de Fexofenadina Clorhidrato, y se transfirió a una fiola de 100 mL que contenga 5,5 g de placebo, sonicando durante 5 minutos, agitando magnéticamente durante 20 minutos y se llevó a volumen con diluyente, homogeneizando manualmente. Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior, a una fiola de 100 mL y se llevó a volumen con fase móvil, homogeneizando manualmente.

Concentración teórica: Fexofenadina clorhidrato 0,015 mg/mL

- Muestra al 120%

Se pesó con exactitud aproximadamente 36,0 mg de Fexofenadina Clorhidrato, y transferir a una fiola de 100 mL que contenga 5,5 g de placebo, sonicando durante 5 minutos, agitando magnéticamente durante 20 minutos y se llevó a volumen con diluyente, homogeneizando manualmente. Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior, a una fiola de 100 mL y se llevó a volumen con fase móvil y por último se homogeneizar manualmente.

Concentración teórica: Fexofenadina clorhidrato 0,018 mg/mL.

Criterio de Aceptación:

- El coeficiente de variación (CV) o la desviación estándar relativa (RSD) de los datos de las muestras a cada nivel y de los promedios es $\leq 2\%$.
- El porcentaje de recuperación de los datos individuales de las muestras, los promedios a cada nivel de concentración y el promedio de los promedios se encuentra entre 98%- 102%.

- Para la prueba de normalidad la hipótesis nula (X: Tiene distribución normal) cuando P Value < 0.05 y la hipótesis alterna (X: No tiene distribución normal) cuando P Value < 0.05.
- Para los estadísticos (t-Student y Wilcoxon) la hipótesis nula (X: Los datos coinciden con el valor de referencia) cuando P Value \geq 0.05 y la hipótesis alterna (X: Los datos no coinciden con el valor de referencia) cuando P Value < 0.05.

g) LINEALIDAD

- Linealidad del Sistema

Utilizó el estándar secundario de Fexofenadina Clorhidrato para preparar cinco puntos de estándares a las siguientes concentraciones de 80%, 90%, 100%, 110% y 120% y se preparó de la siguiente manera:

- Se pesó el estándar secundario y se transfirió a una fiola de 100 mL, adicionando 50 mL de diluyente, sonicando durante 15 minutos llevando a volumen con diluyente, homogeneizando manualmente.
- Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, y se llevó a volumen con fase móvil, homogeneizando manualmente. Esto se preparará tres veces cada nivel de concentración y se inyectó por triplicado al equipo (H.P.L.C). (Véase anexo tabla N°1)

Criterios de Aceptación:

- El coeficiente de variación (CV) o la desviación estándar relativa RSD% < 2%

Concentración*	Equivalente a mg/mL	Estándar de Fexofenadina Clorhidrato (mg)
80%	0.0121	24,0
90%	0.01403	27,0
100%	0.01493	30,0
110%	0.01697	33,0
120%	0.01845	36,0

-Linealidad del Método

Analizó cinco puntos de muestras a las siguientes concentraciones: 80%, 90%, 100%, 110% y 120% y se preparó de la siguiente manera:

- Se pesó con exactitud aproximadamente 4,4g de muestra (equivalente a 24 mg de Fexofenadina Clorhidrato) y transfirió a una fiola de 100 mL, adicionar 50 mL de diluyente, sonicando durante 5 minutos, agitando magnéticamente durante 20 minutos y se llevó a volumen con diluyente, homogeneizando manualmente.
- Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL llevando a volumen con fase móvil, homogeneizar y filtrar por membrana 0,45 μm . (Véase tabla N°2)
- Se preparó tres veces cada nivel de concentración y se inyectó por triplicado al equipo (H.P.L.C).

Criterios de Aceptación:

- El coeficiente de variación (CV) o la desviación estándar relativa RSD% < 2%.

Concentración*	Equivalente	
	a mg/mL	Peso (g)*
80%	0.01215	4.40
90%	0.01347	4.95
100%	0.01508	5.50
110%	0.01647	6.05
120%	0.01806	6.60

h) PRECISIÒN

- Repetibilidad del Método

Se preparó 01 estándar de Fexofenadina Clorhidrato al 100% e inyectó 6 veces en el equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C).

- Repetibilidad del Método

Se utilizó muestra a temperatura ambiente de Fexofenadina Suspensión Oral, y se preparó 6 muestras e inyectó por triplicado cada muestra al equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C).

- Precisión Intermedia

Se utilizó muestra a temperatura ambiente de Fexofenadina Suspensión Oral, y se preparó 3 muestras por cada analista y en tres días diferentes e inyectó por duplicado las muestras al equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C) y evaluamos las muestras en equipos diferentes.

Criterio de Aceptación:

- Repetibilidad Instrumental

Coefficiente de variación CV o desviación estándar relativa (RSD) $\leq 2,0\%$.

- Repetibilidad del Método

Para Fexofenadina Clorhidrato analizada por el método Cromatográfico (HPLC) de Fexofenadina Suspensión Oral, el coeficiente de variación (CV) o desviación estándar relativa (RSD) $\leq 2,0\%$.

- Precisión Intermedia

Para Fexofenadina Clorhidrato analizada por el método Cromatográfico (HPLC) de Fexofenadina Suspensión Oral, el coeficiente de variación por cada análisis (CV) o desviación estándar relativa (RSD) $\leq 2,0\%$ y el coeficiente de variación global (CV) o desviación estándar relativa (RSD) $\leq 3,0\%$.

g) ROBUSTEZ

- Se utilizó muestra a temperatura ambiente de Fexofenadina Suspensión Oral, y se preparó estándares y una muestra a las condiciones de cada experimento e inyectó por duplicado la muestra al equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C).

Se evaluó las fuentes que puedan afectar al método analítico de la siguiente manera:

- Cambio de marca de acetonitrilo de Merck a J.T.Baker
- Cambio de volumen de inyección de 20 uL a 25 uL
- Cambio de Temperatura de 35°C a 40°C
- Cambio de flujo de 1,5 mL/min a 1,2 mL/min
- Cambio de columna de Venusil L11 250mm x 4,6mm (5um) Agela Technologies a Venusil L11 150mm x 4,6mm (5um) Agela Technologies.

Criterio de Aceptación:

- El efecto de cada factor de influencia es $\leq 2,24 S_r$
Dónde: S_r = Es la desviación Estándar de Repetibilidad.

3.7.2. Descripción de instrumentos

3.7.2.1 Reactivos, Materiales Y Equipos

a) REACTIVOS

- Agua destilada
- Fexofenadina Clorhidrato estándar secundario
- Acetonitrilo HPLC
- Ácido acético glacial
- Trietilamina
- Ácido fosfórico al 85%

b) MATERIALES

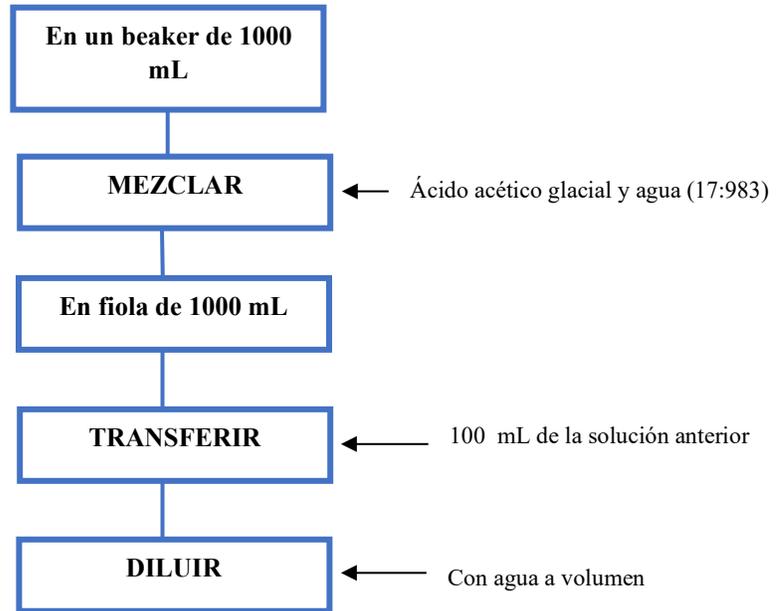
- Fiola de 100ml
- Fiola de 1000 mL
- Pipeta volumétrica de 5 mL
- Pipeta gravimétrica de 5 mL
- Pipeta gravimétrica de 10 mL
- Probeta de 50 mL
- Probeta de 100 mL
- Probeta de 1000 mL
- Jeringa de vidrio de 5 mL
- Beaker de 1000 mL
- Membrana Politetrafluoroetileno (PTFE) de 0.45 μm .
- Membrana filtrante de Nylon con tamaño de poro 0.45 μm x 47mm de diámetro
- Magnetos.
- Espátula
- Venusil, L11, 25 cm x 4,6 mm (5 μm)

c) EQUIPOS

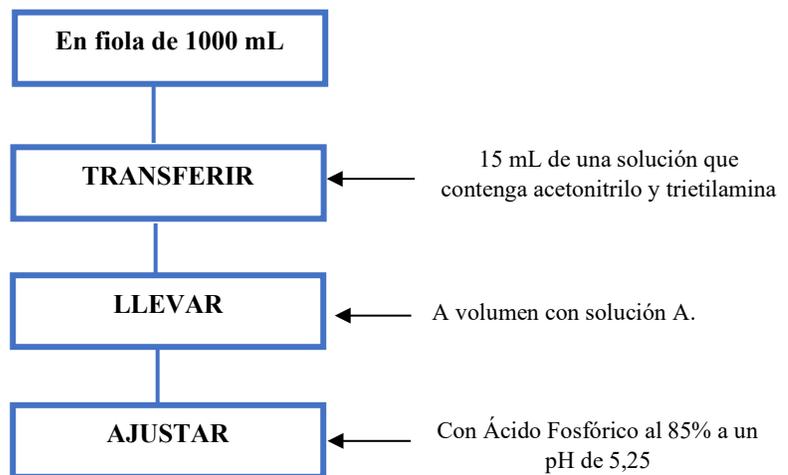
- Equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)
- Balanza Analítica +IMP
- Campana Extractora
- Baño Ultrasonido
- Potenciómetro
- Agitador magnético

DIAGRAMA DE FLUJO DEL MÉTODO ANALÍTICO
FEXOFENADINA 30 mg/5 mL SUSPENSIÓN ORAL

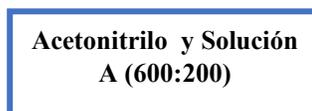
1.1.- SOLUCIÓN A



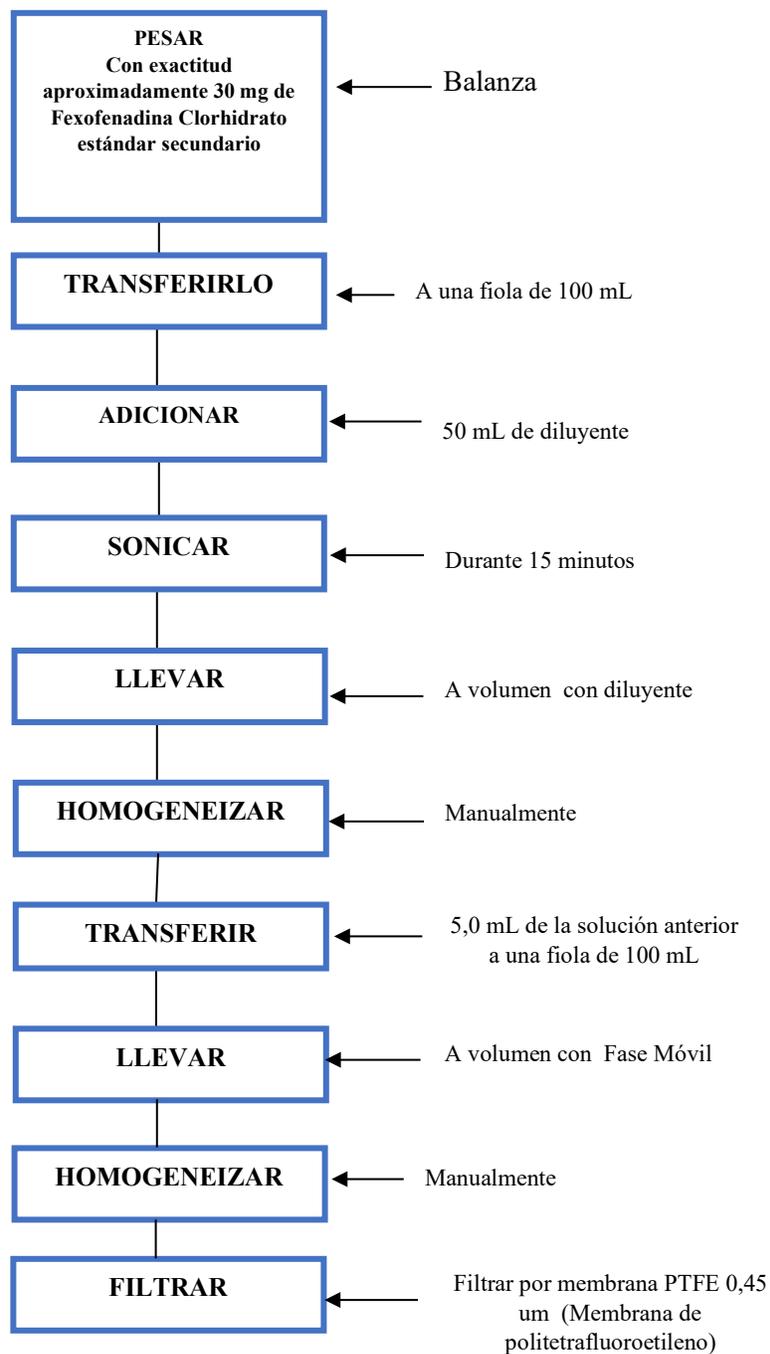
1.2.- SOLUCIÓN B



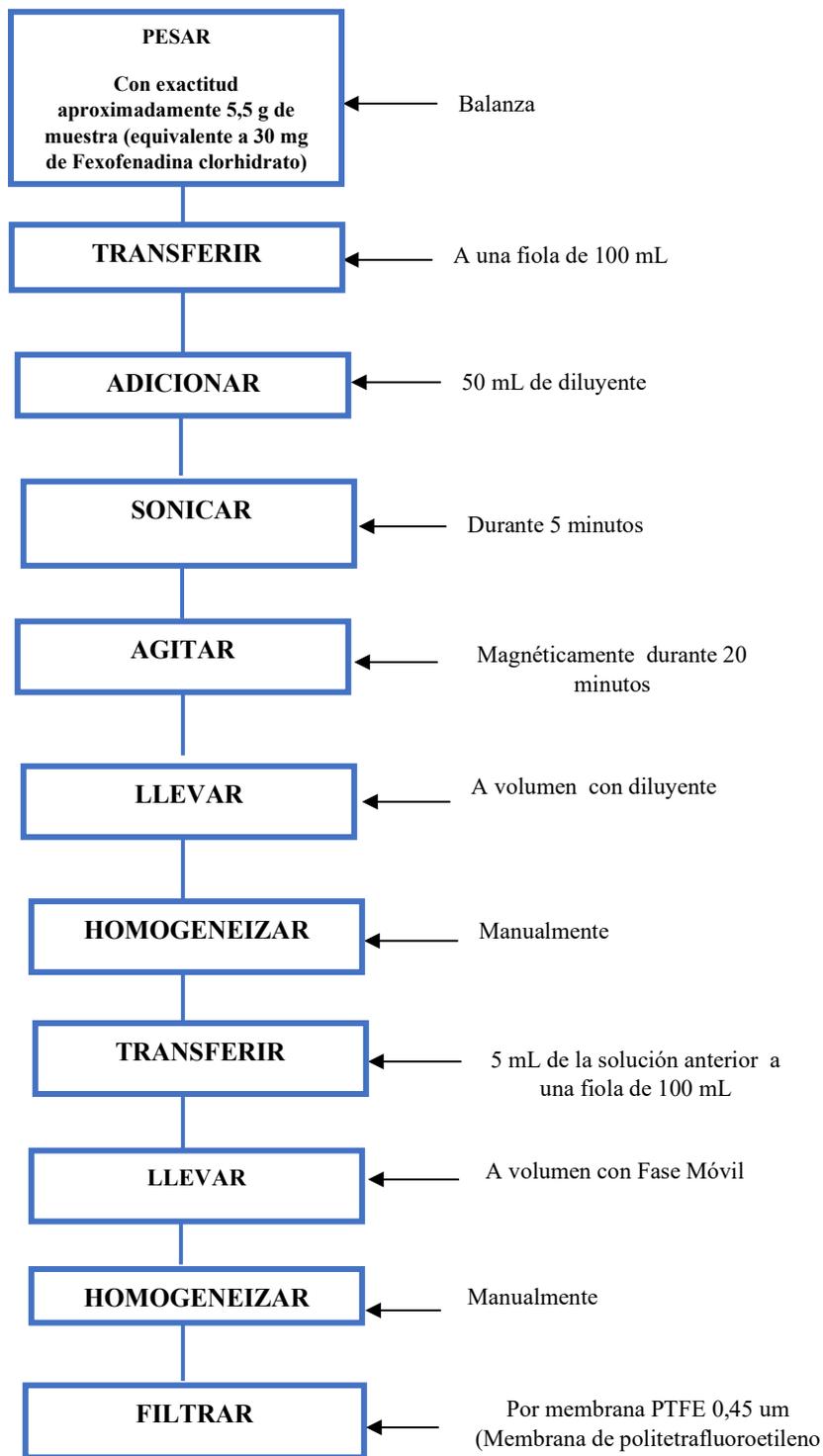
1.3.- DILUYENTE



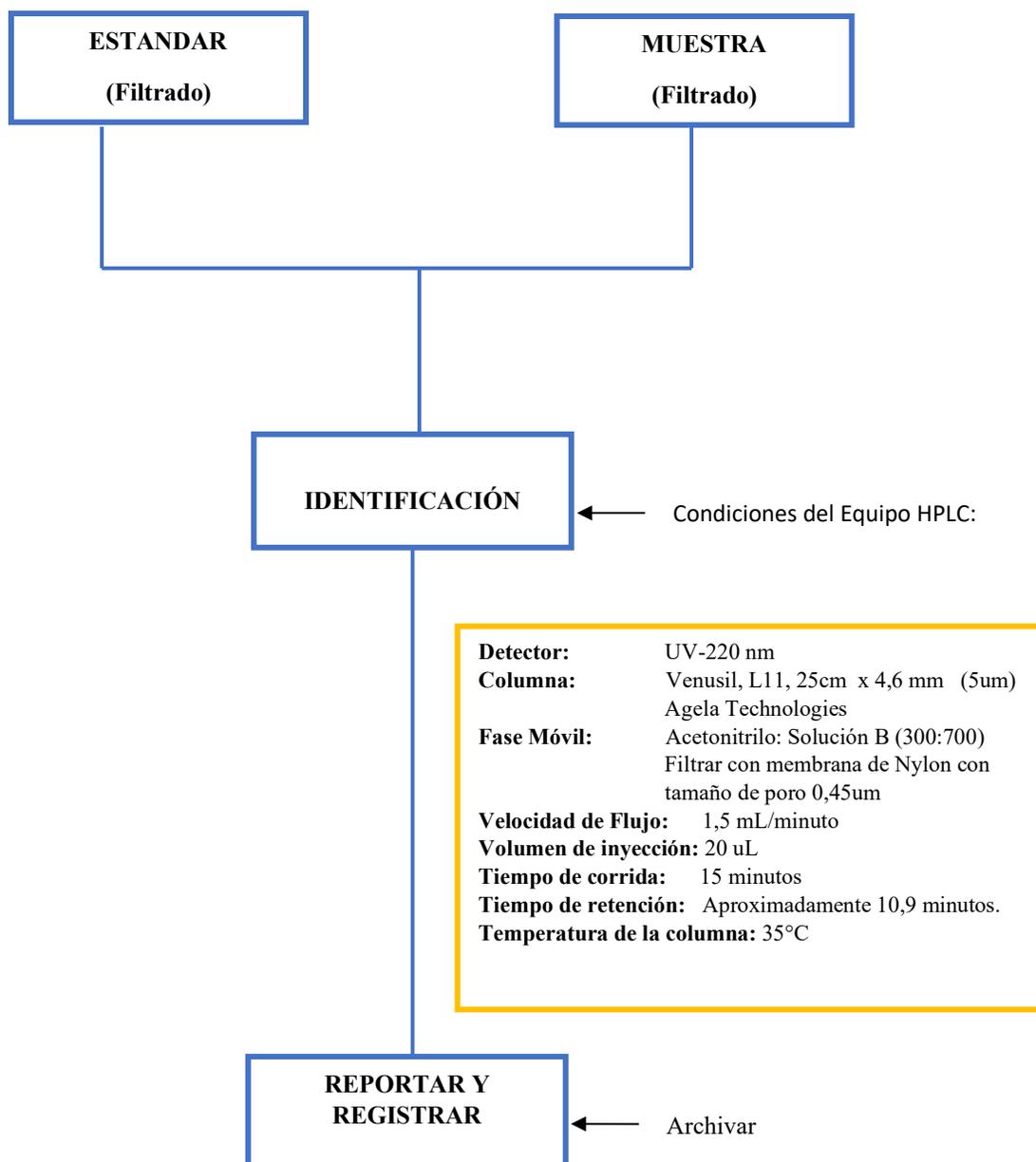
1.4.- PREPARACIÓN DE ESTÁNDAR



1.5.- PREPARACIÓN DE MUESTRA



1.6.- IDENTIFICACION Y VALORACION DE ESTÁNDARES Y MUESTRA



IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS

EQUIPO/ INSTRUMENTO : (colocar el nombre del equipo o instrumento)						
Descripción	Código Interno	Marca	Modelo	Capacidad	N° de Serie	Última Revisión
Sistema de Cromatografía 11	1302	Agilent	1260	-----	-----	(V) Nov-2020 (M) Ago-2021
Sistema de Cromatografía 8	1163	Agilent	1260	-----	-----	(V) Ago-2020 (M) Sept-2021
Sistema de Cromatografía 13	1304	Agilent	1260	-----	-----	(V) Nov-2020 (M) Ago-2021
Balanza Micro Analítica +Impresora	1381	Mettler Toledo	XP26DR	22 g	B309084013	(Cy M) Abr-2021
Balanza Analítica +Impresora	1452	Mettler Toledo	XP205	220 g	B350090263	(C y M) Abr-2021
Balanza Analítica +Impresora	1453	Mettler Toledo	XP205	220 g	B350090265	(C y M) Abr-2021
Balanza Analítica +Impresora	1454	Mettler Toledo	XP205	220 g	B350090266	(Cy M) Abr-2021
Balanza Analítica +Impresora	800	Sartorius	CP324S	300 g	18206447	(C) Ago-2020 (M) Feb-2021
Balanza Analítica +Impresora	1517	Mettler Toledo	MS204S	220 g	B426753877	(C y M) Abr-2021
Balanza Analítica +Impresora	1529	Mettler Toledo	MS204S	220 g	B432892646	(C) Jun-2020 (M) Dic-2021
Campana Extractora 1	30	Fab. Nacional	-----	-----	-----	Jul-2021
Campana Extractora 2	1013	Fab. Nacional	-----	-----	-----	Jul-2021
Baño María 1	59	Precisión	CAT.66618	12 L	11V08	Set-2021
Baño ultrasonido	1420	Branson	8510	20,8 L	EPC04131360G	Mar -2021
Baño ultrasonido	1370	Branson	8510	20,8 L	EPC04131361G	Dic-2021
Termómetro	TDIFIQ-05	Fluke	TM45	-----	-----	Nov-2021
Lámpara UV	53	Cole Parmer	KH-09815-51	-----	9815	Dic- 2021
Potenciómetro	1498	Thermo Scientific	ORION	-----	X13631	Mar -2021
Agitador Magnético	1151	JEIO TECH	MS-53M	15 posiciones	R129146	Mar-2021
Agitador Magnético	1108	JEIO TECH	MS-53M	15 posiciones	R050488	Nov-2021
Agitador Magnético	990	VELP	ARE(F20530162)	1 posición	36840	Set-2021

3.7.3. Validación

El presente trabajo a desarrollar se realizará mediante la validación de juicio de expertos especializados en la materia de métodos analíticos en la industria farmacéutica. (Véase anexo N°4)

3.7.4. Confiabilidad

En la confiabilidad de datos se considera los certificados de operacionalidad, certificados de instrumentos calibrados, certificados de estándar secundario según se indica a continuación:

- Certificado de operacionalidad del equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C).
- Certificado de calibración de materiales de vidrios.
- Certificado (COA) de Fexofenadina Clorhidrato estándar secundario.

3.8. Procesamiento y análisis de datos

Los resultados obtenidos serán vertidos a una tabla de Microsoft Excel misma que se encuentra validada internamente por la empresa farmacéutica, en la cual se determinará para cada parámetro los criterios de aceptación como:

- **Aptitud de sistema:** Se evaluó por el método Halfwidth.
- **Selectividad:** Se determinó mediante el promedio total y el porcentaje DSR total estadístico.
- **Estabilidad:** Se determinó mediante la prueba de normalidad, el p valué de la prueba estadística, prueba anova, prueba estadística de Bartlett.
- **Exactitud:** Se evaluó con la prueba estadística de Anderson- Darling, distribución normal y con la prueba T.
- **Linealidad de Sistema y Método:** Se evaluó mediante una prueba de t- student y regresión lineal.
- **Repetibilidad Instrumental:** Se evaluó mediante coeficiente de variación de las áreas y el coeficiente de variación de los tiempos de retención.
- **Repetibilidad del Método:** Se evaluó mediante el RSD experimental y RSD Horwitz.
- **Precisión Intermedia:** Se determinó mediante el coeficiente de variación global.
- **Robustez:** Se evaluó por el factor de influencia S_r (es la desviación estándar de repetibilidad).

3.9. Aspectos éticos

Para la ejecución de la investigación la confiabilidad es garantizar y asegurar los resultados de los datos de validación por confidencialidad del laboratorio, obteniendo la autorización del jefe del área de Control de Calidad.

La conducta de la ética es mantener la data en reserva por los validadores al investigar con la originalidad del programa de hoja de cálculo de Excel y el programa de turnitin.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

Tabla 1. Base de Datos de la Muestra

DATOS DEL PRODUCTO	
Nombre de producto	Fexofenadina 30 mg/5 mL Suspensión Oral
Cantidad de la muestra:	20 frascos de 120 mL C/U
Lote	F-31-21
Principio Activo:	Fexofenadina Clorhidrato
Concentración	30 mg/5 mL

DATOS DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA	
Nombre de estándar:	Fexofenadina Clorhidrato base seca
Lote:	AFENCO218023
Potencia:	100.3%
Nº Análisis:	1803000241
Fecha de Expira:	31/01/2023

DATOS DE LOS EQUIPOS Y ANALISTAS		
Equipo 1	Nombre: HPLC 13 Código Interno:1304	Analista1: Elisabeth Grimaldo
Equipo 2	Nombre: HPLC 8 Código Interno: 1163	Analista 2: Jessica Maravi

Modo:	HPLC
Detector	UV - 220 nm.
Columna	Venusil, L11, 25 cm x 4,6 mm (5um)
Velocidad de flujo	1,5 mL/minuto
Volumen de Inyección	20 µL
Tiempo de corrida	15 minutos
Tiempo de retención	Aproximadamente 6.6 minutos
Temperatura de la columna	35°C

Tabla 2. Aptitud de Sistema del Principio Activo

Parámetros Cromatográficos	Criterio de Aceptación	Resultados	Conclusión
Factor de Asimetría (T)	No es mayor a 2,0	1,01	CONFORME
Factor de Capacidad (K')	≥ 1	2,99	CONFORME
Número de Platos Teóricos (N)	$> 1,400$	11884	CONFORME
RSD de 5 Inyecciones	$\leq 2\%$	0,70%	CONFORME

Tabla 3. Selectividad del Principio Activo

	Promedio Pureza				
	M1(n)	M2(n)	M3(n)	Promedio*	RSD % #
Muestra no estresada almacenada a 25°C	99,9977	99,9980	99,9960	99,99720	0,00109
Muestra estresada por luz UV por 12 Horas	99,9912	99,9992	99,9933	99,99452	0,00415
Muestra estresada en Baño María a 40 °C por 24 Horas	99,9954	99,9893	99,9526	99,97907	0,02313
Muestra estresada con NaOH 1N	99,9973	99,9986	99,9974	99,99775	0,00069
Muestra estresada con HCl 1 N	99,9960	99,9972	99,9226	99,97192	0,04273
Muestra estresada con H ₂ O ₂ 10 %	99,9967	99,9973	99,9952	99,99638	0,00108
Placebo no estresado almacenado a 25°C	0,0000	0,0000	0,0000	0,00000	0,00000
Placebo estresado por luz UV por 24 Horas	0,0000	0,0000	0,0000	0,00000	0,00000
Placebo estresado en Baño María a 80 °C por 24 Horas	0,0000	0,0000	0,0000	0,00000	0,00000
Tiempo de Retención(minutos)	10,546	10,551	10,550		

El valor de n es el número de repeticiones por cada muestra (n=2); *: promedio total debe estar en el rango de 98% - 102%; # el RSD debe ser menor al 2%

Tabla 4. Estabilidad del Principio Activo

N° Muestra	INICIAL 0 HORAS				DESPUÉS DE 24 HORAS				DESPUÉS DE 48 HORAS			
	Muestra Almacenamiento	Promedio Almacenamiento	%	RSD	Muestra Almacenamiento	Promedio Almacenamiento	%	RSD	Muestra Almacenamiento	Promedio Almacenamiento	%	RSD
1	29,97355	30,06376	100,21252	0,42433	30,02383	30,00750	100,02500	0,07696	30,10805	29,88548	99,61827	1,05323
	30,15396				29,99117				29,66291			
2	30,18174	30,20662	100,68873	0,11648	30,29546	30,16523	100,55075	0,61057	30,18925	30,17562	100,58538	0,06390
	30,23150				30,03499				30,16198			
3	30,43252	30,31817	101,06055	0,53342	30,35294	30,31735	101,05782	0,16604	30,12810	30,22895	100,76315	0,47179
	30,20381				30,28175				30,32979			
4	30,27010	30,29331	100,97768	0,10833	30,30765	30,34721	101,15735	0,18433	30,14245	30,15092	100,50305	0,03970
	30,31651				30,38676				30,15938			
5	30,47809	30,59793	101,99310	0,55389	30,34001	30,44481	101,48268	0,48679	30,28401	30,25885	100,86283	0,11759
	30,71777				30,54960				30,23369			
6	30,72386	30,67512	102,25038	0,22473	30,63904	30,65054	102,16847	0,05306	30,60514	30,58355	101,94517	0,09983
	30,62637				30,66204				30,56196			
7	31,01662	31,11884	103,72947	0,46454	30,90193	30,96141	103,20468	0,27166	30,98891	30,88099	102,93663	0,49423
	31,22106				31,02088				30,77307			
	Promedio	30,46768	101,55892		Promedio	30,41343	101,37811		Promedio	30,30919	101,03064	
	RSD	1,17432	1,17432		RSD	1,03758	1,03758		RSD	1,07218	1,07218	

PROMEDIO TOTAL (X):	30,39677	101,32256	DIFERENCIA ABSOLUTA	
%RSD TOTAL (%CV):	0,26498		Después de las 24 Horas:	0,18081
Dev. Estándar (s)	0,08055		Después de las 48 Horas:	0,52828

Criterio de Aceptación: % RSD debe ser menor que el 3% **La diferencia absoluta:** Debe ser menor que 2.

Tabla 5. Exactitud del Principio Activo

Concentración %	Nº Muestra	Pesos de Analito Teórico (mg)	Cantidad Recuperada mg	Cantidad Recuperada en %	Promedio %	Coefficiente de variación RSD
80%	m1	24,55344	24,54856	99,98012	100,08486	0,09098
			24,58516	100,12919		
			24,58911	100,14527		
	m2	23,94161	23,87223	99,71021	99,72409	0,01211
			23,87694	99,72988		
			23,87749	99,73218		
	m3	24,63368	24,76333	100,52631	100,21172	0,27243
			24,64280	100,03702		
			24,65137	100,07181		
100%	m1	31,10303	31,15086	100,15378	100,22519	0,08443
			31,20214	100,31865		
			31,16621	100,20313		
	m2	30,91246	31,03902	100,40941	100,53338	0,11364
			31,10858	100,63444		
			31,08442	100,55628		
	m3	30,96261	30,65514	99,00696	99,07647	0,21476
			30,62423	98,90713		
			30,75061	99,31530		
120%	m1	36,20830	35,99265	99,40442	99,00939	0,44019
			35,68033	98,54185		
			35,87587	99,08190		
	m2	36,01773	36,07942	100,17128	100,08573	0,37075
			36,16416	100,40655		
			35,90224	99,67935		
	m3	36,71983	36,80768	100,23924	100,03654	0,30662
			36,60367	99,68366		
			36,78839	100,18671		

El promedio total de las muestras de 80%, 100% y 120% es: 99,88748%, con una desviación estándar relativa total de: 0,52408%.

Tabla 6. Linealidad del Método del Principio Activo

ESTÁNDARES	x mg/mL	y Promedio de Áreas	x*y	x ²	y ²	f: y/x Factor de Respuesta
MP 80%	0,01215	201,83030	2,45307	0,00015	40735,46865	16605,93414
MP 90%	0,01347	224,69141	3,02670	0,00018	50486,22823	16680,26244
MP 100%	0,01508	254,49454	3,83775	0,00023	64767,47089	16876,40863
MP 110%	0,01647	278,43780	4,58623	0,00027	77527,60661	16904,41263
MP 120%	0,01806	304,37618	5,49813	0,00033	92644,85895	16850,26178
Sumas	0,07524	1263,83022	19,40188	0,00115	326161,63334	83917,27963
Promedios	0,01505	252,76604				16783,45593
	(# de muestras)				DSR% f	0,78762
	n	5			desvest f	132,18986
	b1	0,38392				
	b2	0,00002				
	b (b1/b2)	17463,79295				
	a	-10,02701				
	r	0,99973				
	r²	0,99947				
	S²X,Y	0,35808			SX,Y	0,59840
	S_b²	16288,55570			Sb	127,62663
					DSR% b	0,73081
t (experimental) : b1 / Sb		136,83503				
t (tabla) o	t (teórico)	3,182			y = bx + a	
n-2 ; p= 0,050	: (5%)					
Intervalo de confianza 95%						
r²:	Coeficiente de determinación (r ²) ≥ 0,998					
r:	Coeficiente de correlación (r) ≥ 0,9990					
RSD%f:	Desviación Estándar Relativa de f < 5%					
Prueba estadística t student:	t (experimental) > 3.182 (t-tabla)					

Tabla 6.1.Linealidad del Sistema del Principio Activo

ESTÁNDARES	x mg/mL	y Promedio de Áreas	x*y	x ²	y ²	f: y/x Factor de Respuesta
STD 80%	0,01210	322,66623	3,90426	0,00015	104113,49598	26666,63058
STD 90%	0,01403	375,66036	5,27051	0,00020	141120,70608	26775,50677
STD 100%	0,01493	394,65737	5,89223	0,00022	155754,43970	26433,84930
STD 110%	0,01697	452,76277	7,68338	0,00029	204994,12288	26680,18660
STD 120%	0,01845	495,65987	9,14492	0,00034	245678,70673	26865,03360
Sumas	0,07648	2041,40660	31,89532	0,00119	851661,47136	133421,20685
Promedios	0,01530	408,28132				26684,24137
	(# de muestras)					
	n	5				
	b1	0,66996				
	b2	0,00002				
	b (b1/b2)	27122,82751				
	a	-6,58945				
	r	0,99940				
	r²	0,99879				
	S²X,Y	2,19689				
	S_b²	88938,79286				
					SX,Y	1,48219
					Sb	298,22608
					DSR% b	1,09954
t (experimental) :	 b / Sb	90,94720				
t (tabla) o	t (teórico)	3,182				
n-2 ; p= 0,050	: (5%)					
Intervalo de confianza 95%						
r²:	Coeficiente de determinación (r ²) ≥ 0,998					
r:	Coeficiente de correlación (r) ≥ 0,9990					
RSD%f:	Desviación Estándar Relativa de f < 5%					
Prueba estadística t student:	t (experimental) >3.182 (t-tabla)					

$$y = bx + a$$

Tabla 7. Precisión del Principio Activo

7.1. Repetibilidad Instrumental

Nº Muestra	Área / Absorbancia	Tiempo de retención
1	404.91547	10.925
2	403.60083	10.934
3	407.44312	10.934
4	407.31583	10.938
5	407.09302	10.940
6	406.71811	10.928
Promedio	406.18106	10.93317
RSD (%)	0.38551	0.05252
Desviación estándar (s)	1.56588	0.00574

7.2. Repetibilidad del Método

Nº Muestra	Resultados			Promedio	Resultados %	RSD
	1	2	3			
1	29,97355	30,15396	30,22009	30,11587	1505,79333	0,42372
2	30,18174	30,23150	30,30328	30,23884	1511,94200	0,20206
3	30,43252	30,20381	30,42533	30,35389	1517,69433	0,42835
4	30,27010	30,31651	30,28346	30,29002	1514,50117	0,07887
5	30,47809	30,71777	30,34902	30,51496	1525,74800	0,61321
6	30,72386	30,62637	30,61574	30,65532	1532,76617	0,19439

PROMEDIO TOTAL:	30,41061	1520,53033
%RSD TOTAL:	0,56488	
Desv. Estándar (s)	0,17178	

7.3. Precisión Intermedia

		DIA 1	DIA 2	DIA 3	
EQUIPO 1	Analista 1	99,61452	101,66815	101,48613	
		101,42337	101,79130	101,44970	
		101,14643	101,77213	101,51828	
		Promedio	100,72811	101,74386	101,48471
		RSD (%)	0,96724	0,06513	0,03381
	Analista 2	102,13213	100,51098	100,82862	
		101,00095	101,28862	100,92073	
		102,52512	102,45135	101,14730	
Promedio		101,88607	101,41698	100,96555	
RSD (%)		0,77667	0,96289	0,16243	
EQUIPO 2	Analista 1	99,93188	102,09352	101,91283	
		103,09073	100,78105	101,13378	
		101,54412	101,18495	101,77563	
		Promedio	101,52224	101,35317	101,60742
		RSD (%)	1,55585	0,66324	0,40930
	Analista 2	103,31255	101,15075	101,12823	
		101,50908	101,24548	102,60815	
		102,02023	102,28353	101,21600	
		Promedio	102,28062	101,55992	101,65079
		RSD (%)	0,90878	0,61880	0,81677

Promedio total (X) :	101,51662
%RSD Global (%CV) :	0,39437
Desv. Estándar (s)	0,40035

Tabla 8. Robustez del Principio Activo

Repetición	Variables					Resultados	Especificación			RSD	
	EFECTO										
	Cambio de Acetonitrilo Merck a JT Baker					0.13615	0.43715	CONFORME			
	Cambio de volumen de inyección de 20uL a 25uL					0.01174	0.43715	CONFORME			
	Cambio de Temperatura de 35°C a 40°C					0.15900	0.43715	CONFORME			
	Cambio de flujo de 1,5 mL/min a 1,2 mL/min					0.02950	0.43715	CONFORME			
	Cambio de columna Venusil L11 250 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela technologies a Venusil L11 150 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela Technologies					0.21969	0.43715	CONFORME			
	Technologies										
1	+	+	+	+	+	30,24343 30,29838	30,27091	30,24358 30,44661	30,34510	30,30800	0,17309
2	+	+	-	+	-	30,74932 30,74202	30,74567	30,89192 30,90667	30,89930	30,82248	0,35244
3	+	-	+	-	+	30,24529 30,38042	30,31286	30,49778 30,36181	30,42980	30,37133	0,27226
4	+	-	-	-	-	30,71700 30,72622	30,72161	30,85821 30,91277	30,88549	30,80355	0,37619
5	-	+	+	-	-	30,86735 30,86138	30,86437	30,84048 30,83877	30,83963	30,85200	0,05670
6	-	+	-	-	+	30,50724 30,65888	30,58306	30,76272 30,84156	30,80214	30,69260	0,50472
7	-	-	+	+	-	30,72683 30,72371	30,72527	30,70554 30,71160	30,70857	30,71692	0,03844
8	-	-	-	+	+	30,58077 30,75483	30,66780	30,70288 30,85989	30,78139	30,72459	0,26141

4.1.2. Discusión de resultados

Para la realización de nuestra tesis “Desarrollo de Validación de una Metodología Analítica”, nos basamos para nuestros siete parámetros como referencia las diferentes guías internacionales como: Farmacopea Americana USP 43 (capítulos generales sobre validación <1225 y 1226 >), ICH Q2 R1, EURACHEM, OMS, AOAC, ISO/IEC 17025, con el fin de demostrar mediante estudios de laboratorio, que las características del desempeño del procedimiento cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas y asegurar que los resultados entregado por dichos métodos son confiables.⁽⁷⁾⁽¹²⁾

Para el parámetro de aptitud del sistema se evaluó cuatro pruebas a un estándar al 100%: factor de capacidad, factor de asimetría, RSD de cinco inyecciones repetidas y número de platos teóricos. Esta verificación indicó que el sistema fue adecuado para llevar a cabo el análisis. Según la Farmacopea Americana USP 43 capítulo < 621 > nos dice que las inyecciones repetidas de una preparación estándar empleada en la valoración u otra solución estándar se comparan para determinar si cumplen con los requisitos de precisión.

Para el parámetro de selectividad se comparó los tiempos de retención en los cromatogramas de los placebos a temperatura ambiente, placebo estresado a luz UV por 24 horas y placebo estresado por calor a 80°C por 24 horas frente a los tiempos de retención de los cromatogramas de las soluciones estándares, las muestras almacenadas a temperatura ambiente, muestras estresadas con HCL 1N y NaOH 1N, muestras estresadas a luz UV por 12 horas, muestras estresadas por calor a baño maría a 40°C por 24 horas y muestras estresadas con peróxido de hidrógeno al 10%, observándose que en los cromatogramas de los placebos no eluye ningún pico cromatográfico como sí ocurre en los estándares y las muestras. Lo cual indica que los placebos a esas condiciones no producen interferencia para la identificación con el tiempo de retención de Fexofenadina Clorhidrato. Según la Farmacopea Americana USP 43 y la ICH Q2A, nos dice que se deben “La capacidad de evaluar en forma inequívoca al analito en presencia de los componentes cuya presencia cabría esperar, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.

Para el parámetro de estabilidad de las soluciones de muestras, estas fueron evaluadas a las 0 horas, 24 horas y 48 horas para Fexofenadina Clorhidrato en FEXOFENADINA 30 mg / 5 mL SUSPENSIÓN ORAL, cumpliendo las pruebas estadísticas, por lo que se concluye que la muestra es estable hasta las 48 horas. En las pruebas estadísticas para estos tres tiempos, la hipótesis nula es verdadera por ello es homogéneo. Las muestras preparadas pueden procesarse hasta las 48h.

Respecto al parámetro de exactitud se obtienen resultados individuales a las concentraciones de 80%, 100% y 120% y el promedio de 80%, 100% y 120% se encuentra dentro del rango de 98,0% - 102,0% para Fexofenadina Clorhidrato en FEXOFENADINA 30 mg / 5 mL SUSPENSIÓN ORAL; rango establecido para las muestras donde la desviación estándar relativa es menor al criterio de aceptación demostrando precisión. Además se evaluó la distribución de los datos por cada concentración y los promedios de estas concentraciones con la prueba estadística de Anderson- Darling mostrando que los datos de las concentraciones de 80%, 100%, 120% y los promedios tienen una distribución normal. Luego se comprobó la homogeneidad de las medidas de tendencia central con la prueba T – de una muestra, obteniéndose resultados conformes. Según la Norma ISO 17025 (Acreditación de Laboratorios de Ensayo y de Calibración), Farmacopea Americana USP 43 y la ICH, indica que es la proximidad de la concordancia entre el resultado de una medición y un valor verdadero del mensurando.

La linealidad del sistema de Fexofenadina Clorhidrato, se evaluó a cinco niveles de concentración del estándar al 80%, 90%, 100%, 110% y 120%, obteniéndose una respuesta lineal para el principio activo en estudio.

La linealidad del método evaluó cinco niveles de concentración de muestras al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% para Fexofenadina Clorhidrato en FEXOFENADINA 30 mg / 5 mL SUSPENSIÓN ORAL obteniéndose una respuesta de tipo lineal para el principio activo en estudio. Según la Farmacopea Americana USP 43, indica que la linealidad es un método analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras en un intervalo dado.

Para el parámetro de precisión se evaluó repetibilidad y precisión intermedia. Respecto a la repetibilidad fue evaluada en dos partes: Repetibilidad instrumental y Repetibilidad del Método obteniéndose resultados conformes para ambas pruebas donde se observa que el coeficiente de variación de la repetibilidad Instrumental en áreas es menor que el coeficiente de variación del método. Luego se evaluó la precisión intermedia en diferentes equipos, días y analistas donde también los resultados fueron conformes. Según la FDA recomienda un mínimo de 2 días distintos con analistas diferentes, Guía del revisor: Validación de métodos cromatográficos, nov. 1994.

En el parámetro de robustez se evaluaron cinco cambios: Cambio de Acetonitrilo Merck a JT Baker; Cambio de volumen de inyección de 20uL a 25uL; cambio de temperatura de 35°C a 40°C; cambio de flujo de 1,5 mL/minuto a 1,2 mL/minuto; cambio de columna Venusil L11 250 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela technologies a Venusil L11 150 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela Technologies; los resultados fueron conformes. Según la Farmacopea Americana USP 43, define como “una medida de la capacidad del método analítico, y demuestra que no resulta afectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y proporciona una indicación de su confiabilidad durante su uso normal.

Finalmente los parámetros de aptitud del sistema, selectividad, exactitud, linealidad del sistema y del método, precisión, robustez, rango y estabilidad de las soluciones de muestras hasta las 48 horas después de su preparación para la prueba de valoración de Fexofenadina Clorhidrato en FEXOFENADINA 30 mg / 5 mL SUSPENSIÓN ORAL, resultaron conformes.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

1. En el parámetro de Aptitud de Sistema se evaluó cuatro pruebas a un estándar al 100%: cumpliendo la escala valorativa de los resultados siendo conforme.
2. En el parámetro de Selectividad los placebos, la fase móvil (acetonitrilo: solución B), acetonitrilo, Solución A, Solución B y diluyente no dieron respuesta en los tiempos de retención del pico principal comparados con el cromatograma de la preparación estándar.
3. En el parámetro de Estabilidad los resultados a las 0 horas, 24 horas y 48 horas no presentaron diferencia significativa con respecto al factor tiempo al 95 % de confianza, por tanto, las muestras son estables hasta 48 horas después de su preparación.
4. En el parámetro de la Exactitud los resultados a las concentraciones en estudio no se diferencian significativamente con respecto al valor de referencia al 95% de confianza.
5. En el parámetro de Linealidad del Sistema y Método se evaluó 5 concentraciones diferentes dando una respuesta lineal para el principio activo en estudio, lo cual se demuestra que los resultados obtenidos directamente son proporcionales a la concentración analito.
6. En el parámetro de Precisión Intermedia el coeficiente de variación global en los tiempos de retención da como resultado 0,39437%, encontrando dentro de su criterio de aceptación ≤ 3 % lo cual demuestra que es Conforme.
7. En el parámetro de Robustez se evaluaron 5 cambios diferentes como: marca de reactivo, volumen de inyección, temperatura, flujo y columna, dando como resultado conformes en todos los cambios, estando dentro de su criterio de aceptación $2.24 * S_r = 0,43715$.
8. Los criterios para la evaluación de la cuantificación de Fexofenadina Clorhidrato en Fexofenadina 30 mg / 5 mL Suspensión Oral cumplen con los parámetros de Validación

Prospectiva para Métodos Analíticos no farmacopeicos, todos los resultados obtenidos cumplen con los criterios de aceptación.

9. El Método Analítico por “Cromatografía Líquida” para la cuantificación de Fexofenadina Clorhidrato en el Producto terminado en Fexofenadina 30 mg/ 5mL Suspensión Oral se encuentra **APTO** para su utilización.

5.2. Recomendaciones

1. Los analistas fisicoquímicos de control de calidad deben estar calificados y capacitados para cualquier tipo de análisis con el fin de garantizar la confiabilidad de los resultados que se emitan.
2. El analista debe de trabajar con su técnica analítica del producto que va analizar durante todo el proceso del ensayo.
3. El analista debe estar concentrado al 100 % en lo que está realizando para poder obtener resultados conformes.
4. Tener solo los materiales de trabajo que se va utilizar antes de iniciar, y tener cuidado evitando cualquier tipo de contaminación que nos pueda interferir con los resultados de trabajo.

REFERENCIAS

1. OMS, serie de Informes Técnicos 863. Comité de Expertos de la OMS en

- Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. [Informe 34]. Ginebra; 1996.
2. Ministerio de Salud. Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos. DIGEMID.2013 (consultado el 22 de jul 2020). http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/Documentos Varios/P32_2013-08-09_RM_485-2013.pdf.
 3. Ministerio de Salud. Manual de Buenas prácticas de Manufactura de productos Farmacéuticos DIGEMID.2018: 56.(Consultado el 8 de Jul 2020) Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS021-2018.pdf>.
 4. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México A.C., Guía de Validación de Métodos Analíticos, México D.F., 2002.
 5. Núñez D, Flores G. “Validación Del Método Analítico Para La Cuantificación De Levocetirizina Diclorhidrato 5 Mg/mL Solución Oral Gotas Por Cromatografía Líquida De Alta Precisión HPLC” (tesis) Lima, 26 noviembre del 2018.
 6. Joaquín J, Arias G. “Desarrollo Y Validación De Una Metodología Analítica Por HPLC Para La Cuantificación Simultánea De Fenilefrina Clorhidrato, Paracetamol, Salicilamida, Cafeína y clorfenamina Maleato En Tabletas” Rev. Soc. Quim Perú. 82(2) 2016.
 7. Morillas P. y colaboradores. Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados (1ª ed. 2016) Eurolab España.
 8. Duffau B, Rojas F, Guerrero I, Roa L, Rodríguez L, Soto M y otros. Validación de métodos y determinación de la incertidumbre de la medición: “Aspectos generales sobre la validación de métodos”. Chile. Instituto de Salud Pública de Santiago; 2010-diciembre.
 9. Benítez N, Cordoví JM, Fernández M, Zamora R, de la Paz N, Cabrera P. “Validación de métodos analíticos aplicables al control de calidad y estudio de estabilidad de las gotas nasales de efedrina” Revista Científica. España Ars Pharm. 2014; 55(3): 11-18.

10. Díaz M, Hernández I, Martínez M, Licea V, Gómez L, Louro G, et al. Validación de Técnicas Analíticas utilizadas en el Control de Calidad. Rev Cubana Farm 1998; 32(2):106-12. [10 de Septiembre del 2020] URL disponible en:http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol32_2_98/far05298.pdf.
11. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. [Monografía]. Sección Catalana de AEFI.Barcelona; 2001.[10 de agosto del 2018] URL disponible en:http://www.academia.edu/10365264/Validacion_de_Metodos_Analiticos_Asociacion_Espanola_de_Farmaceuticos_de_la_Industria.
12. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 43. Capítulo <1225 >Validación de Procedimientos Farmacopeicos Directiva Sanitaria N°001-MINSA/DIGEMID V.01 2021.
<https://es.scribd.com/doc/314740026/Validaciones-Normativa-de-Peru>.
13. Romero G. desarrollo de nuevas metodologías analíticas en el control de calidad de la Industria farmacéutica. Disponible:
www.tdx.cesca.es/tesis_uab/available/tdx-0712102102928//marg1de9.pdf.
14. Frida I. validación de la metodología analítica de cuantificación de Clorfeniramina Maleato, dextrometorfano bromohidrato, Fenilefrina Clorhidrato y Guaifenesina en dos jarabes comerciales por cromatografía líquida de alta resolución. Universidad de san Carlos de Guatemala. 2009 tesis. biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2763.pdf.
15. Katzung B. Farmacología básica y clínica 10 edición, editorial Mc Graw Hill, Nueva York USA 2005.
15. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica. [Monografía]. ANMAT – Argentina [6 de Julio del 2013] URL disponible en:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS02>

[1-2018.pdf](#).

16. La Importancia De La Auditoría En Buenas Prácticas De Distribución Dentro Del Proceso de Cualificación de Proveedores en La Industria Farmacéutica Validación y Certificación abril 2018.
17. “Inspecciones De Buenas Prácticas De Manufactura Y Autorizaciones Sanitarias De Laboratorios Nacionales” 22 de junio 2016.
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Reuniones/Reunion_Tecnica/IV_ControlCalidad.pdf.
18. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. [Monografía]. Sección Catalana de AEFI. Barcelona; 2001. [10 de agosto del 2018] URL disponible en:
http://www.academia.edu/10365264/Validacion_de_Metodos_Analiticos_Asoacion_Espanola_de_Farmacuticos_de_la_Industria..
19. United States Pharmacopoeia. USP 41 NF 35. The USP Convention. Rockville, 2018: Vol2:1225-1226.
20. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. AEFI. Validación de Métodos Analíticos. España. 2011.
21. The United States Pharmacopoeia Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 38 NF 33. Rockville: The United States Pharmacopoeia Convention; 2015.
22. Neelima K, Rajendra Y. Desarrollo y Validación de un Método Analítico para determinación simultanea de Hidralazina en Di nitrato de Isosorbida en granel y tabletas por HPLC. World J Pharm Pharm Sci. 2014; 5(4): 1290-1294.
23. Introducción a la HPLC Capitulo 12 Validación de métodos Pág. 302-328.
24. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México A.C., Guía de Validación de Métodos Analíticos, México D.F., 2002.

25. Palacios. Departamento de Química analítica Tipología del proyecto: Revisión bibliográfica Sevilla, 13 junio de 2019.
26. Quattrocchi O., et al. Introducción al HPLC. Aplicación y Práctica. Buenos Aires: Editorial Universitaria de Buenos Aires; 1992.
27. Prasad MK, et al. Desarrollo de método de cromatografía líquida validada para la estimación de Levocetirizina a partir de formas de dosificación Farmacéuticas. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2011; 01(10):95-97. [10 de Septiembre del 2018] URL disponible en:
http://www.japsonline.com/admin/php/uploads/305_pdf.pdf.
28. Giraldo G, Validación de Métodos Analíticos de Laboratorio. Rev. Depto. de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia; 1999-junio. [15 de septiembre del 2018].
29. Cruz P. “Validación De Un Método Analítico Para La Valoración de Clorhidrato De Terbinafina En Gel 1% Por Cromatografía Líquida de Alta Performance (H.P.L.C.).” PERU Lima 2017.
30. Magnusson B and Örnemark U. (eds.) Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014).

ANEXO
Anexo N°1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: Desarrollo Y Validación de una Metodología Analítica para la Cuantificación de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral Por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (H.P.L.C)

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLE	DISEÑO METODOLÓGICO
P. GENERAL	O. GENERAL	H. GENERAL	VARIABLE 1	Método Y Diseño De Investigación
¿El método analítico desarrollado para la valoración de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral por Cromatografía Líquida de Alta Resolución cumplirá con los parámetros de desempeño establecidos para una validación?	Demostrar que el método analítico desarrollado para la valoración de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral por Cromatografía Líquida de Alta Resolución cumplirá con los parámetros de desempeño establecidos para una validación.	El desarrollo del método analítico para la valoración de Fexofenadina 30mg/5mL S. Oral por Cromatografía Líquida de Alta Resolución cumplirá con los parámetros de desempeño establecidos para una validación.	Desarrollo y validación de una Metodología Analítica	Esta investigación tiene un método cromatográfico y es un diseño de ensayo analítico de una técnica analítica para el análisis de un producto farmacéutico Fexofenadina 30mg/5mL. Longitudinal y Prospectivo.
P. ESPECÍFICO	O. ESPECIFICOS	H. ESPECIFICO		Población
¿Cuál es el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla con el parámetro de desempeño de Aptitud del Sistema, selectividad, estabilidad, exactitud. Linealidad del sistema y método. Precisión intermedia, Robustez.	Determinar el método de análisis de Fexofenadina 30mg/5mL Suspensión Oral que cumpla con el parámetro de Aptitud del Sistema, selectividad, estabilidad, exactitud. Linealidad del sistema y método. Precisión intermedia, Robustez.	El proceso de la validación del método analítico cumplirá con las exigencias de los parámetros de desempeño: Aptitud del Sistema, Selectividad, Estabilidad, Exactitud, Linealidad del sistema y Método, Precisión, Robustez.		6000 unidades de frascos de 120 mL c/u del producto FEXOFENADINA SUSPENSIÓN ORAL de lote: F-31-21
				Muestra
				200 frascos de 120 mL c/u aleatorios del producto FEXOFENADINA SUSPENSIÓN ORAL de lote: F-31-21.

Anexo N°2

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

DIMENSIÓN	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA
Aptitud del Sistema	- Factor de Asimetría (T)	Método Cromatográfico numérica	No es mayor a 2.0
	- Factor de Capacidad (K')		>1
	- RSD de cinco inyecciones repetidas.		≤ 2.0%
	- Número de Platos Teóricos (N)		> 1400
Selectividad (Especificidad)	- Promedio de pureza		98% - 102%.
	- Tiempo de retención		10,7 minutos
Estabilidad	- Coeficiente de Variación (CV) de muestra almacenamiento.		≤ 2,0%.
	- Coeficiente de Variación (CV) de los promedios almacenamiento,		≤ 3,0%
	- Diferencia absoluta.		≤ 2
Exactitud	- Cantidad Recuperada en %		98%- 102%.
	- Promedio %		98%- 102%.
	- RSD		≤2%

DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA		
Linealidad del Sistema y Método	- Prueba estadística t-Student	Método Cromatográfico numérica	t-Experimental >3.182		
	- Coeficiente de correlación (r)		(r) ≥ 0,9990		
	- Coeficiente de determinación (r ²)		(r ²) ≥ 0,998		
	- Desviación Estándar Relativa de f		RSD < 5%.		
Precisión	- Repetibilidad Instrumental			RSD ≤ 2,0%	
	- Repetibilidad del Método			RSD ≤ 2,0%	
	- Precisión Intermedia			RSD ≤ 2,0%.	
Robustez	- Cambio de Acetonitrilo Merck a JT Baker				≤2.24Sr = 0.43715
	- Cambio de volumen de inyección de 20uL a 25uL.				≤2.24Sr = 0.43715
	- Cambio de Temperatura de 35°C a 40°C				≤2.24Sr = 0.43715
	- Cambio de flujo de 1,5mL/min a 1,2mL/min			≤2.24Sr = 0.43715	
	- Cambio de columna Venusil L11 250 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela technologies a Venusil			≤2.24Sr = 0.43715	

	L11 150 mm x 4,6 mm x 5 μ m Agela Technologies.		
--	---	--	--

Anexo N°2

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (continuación)

Anexo N°3

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FEXOFENADINA 30mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (H.P.L.C)

N°	DIMENSIONES / items	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
VARIABLE 1: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA								
DIMENSION 1: Aptitud de Sistema								
1	Factor de Asimetría (T)							
2	Factor de Capacidad (K')							
3	RSD de cinco inyecciones repetidas							
4	Número de Platos Teóricos (N)							
DIMENSION 2: Selectividad								
5	Promedio de pureza							
6	Tiempo de retención							
DIMENSION 3: Estabilidad								
7	- Coeficiente de Variación (CV) de muestra almacenamiento de 0, 24, 48 horas.							
8	- Coeficiente de Variación (CV) de los promedios almacenamiento, 0, 24 y 48 horas.							
9	- Diferencia absoluta.							

DIMENSION 4: Exactitud		Si	No	Si	No	Si	No
10	Cantidad recuperada en %						
11	Promedio en %						
12	RSD						
DIMENSION 5: Linealidad del Sistema y Metodo		Si	No	Si	No	Si	No
13	Prueba estadística t-Student						
14	Coefficiente de correlación (r)						
15	Coefficiente de determinación (r ²)						
16	Desviación Estándar Relativa de f						
DIMENSION 6: Precisión		Si	No	Si	No	Si	No
17	Reproducibilidad Instrumental						
18	Reproducibilidad del Metodo						
19	Precisión Intermedia						
DIMENSION 7: Robustez		Si	No	Si	No	Si	No
20	Cambio de Acetronitrilo Merck a JT Baker						
21	Cambio de volumen de inyección de 20µL a 25µL						
22	Cambio de temperatura de 35°C a 40°C						
23	Cambio de flujo de 1,5 mL/min a 1,2 mL/min						
24	Cambio de columna Venusil L11 250 mm x 4,6 mm x 3 µm Agela technologies a Venusil L11 150 mm x 4,6 mm x 3 µm Agela Technologies.						

Anexo N°4
VALIDEZ DEL INSTRUMENTO
EXPERTO N°1

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FEXOFENADINA 30mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (H.P.L.C)

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE1:DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA							
	DIMENSIÓN 1: Aptitud de Sistema	Si	No	Si	No	Si	No	
1	- Factor de Asimetría (T)	X		X		X		
2	- Factor de Capacidad (K')	X		X		X		
3	- RSD de cinco inyecciones repetidas	X		X		X		
4	- Número de Platos Teóricos (N)	X		X		X		
	DIMENSIÓN 2: Selectividad	Si	No	Si	No	Si	No	
5	- Promedio de pureza	X		X		X		
6	- Tiempo de retención	X		X		X		
	DIMENSIÓN 3: Estabilidad	Si	No	Si	No	Si	No	
7	- Coeficiente de Variación (CV) de muestra almacenamiento de 0, 24,48 horas.	X		X		X		
8	- Coeficiente de Variación (CV) de los promedios almacenamiento, 0, 24 y 48 horas.	X		X		X		
9	- Diferencia absoluta.	X		X		X		

	DIMENSION 4: Exactitud	Si	No	Si	No	Si	No	
10	Cantidad Recuperada en %	X		X		X		
11	Promedio %	X		X		X		
12	RSD	X		X		X		
	DIMENSION 5: Linealidad del Sistema y Método	Si	No	Si	No	Si	No	
13	Prueba estadística t-Student	X		X		X		
14	Coefficiente de correlación (r)	X		X		X		
15	Coefficiente de determinación (r ²)	X		X		X		
16	Desviación Estándar Relativa de f	X		X		X		
	DIMENSION 6: Precisión	Si	No	Si	No	Si	No	
17	Repetibilidad Instrumental	X		X		X		
18	Repetibilidad del Método	X		X		X		
19	Precisión Intermedia	X		X		X		
	DIMENSION 7: Robustez	Si	No	Si	No	Si	No	
20	Cambio de Acetonitrilo Merck a JT Baker	X		X		X		
21	Cambio de volumen de inyección de 20uL a 25uL	X		X		X		
22	Cambio de Temperatura de 35°C a 40°C	X		X		X		
23	Cambio de flujo de 1,5mL/min a 1,2mL/min	X		X		X		
24	Cambio de columna Venusil L11 250 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela technologies a Venusil L11 150 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela Technologies.	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): _____ Hay suficiencia

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

Apellidos y nombres del juez validador: **D^r**/Mg: AMBROCIO TEODORO ESTEVES PAIRAZAMAN.

DNI:17846910.....

Especialidad del validador: **Biología Celular y molecular...**

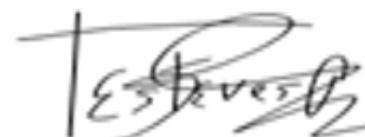
¹Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

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

.....22....de...Marzo...del 2021.



Firma del Experto Informante

EXPERTO N°2

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FEXOFENADINA 30mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (H.P.L.C)

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE1:DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA							
	DIMENSIÓN 1: Aptitud de Sistema	Si	No	Si	No	Si	No	
1	- Factor de Asimetría (T)	X		X		X		
2	- Factor de Capacidad (K')	X		X		X		
3	- RSD de cinco inyecciones repetidas	X		X		X		
4	- Número de Platos Teóricos (N)	X		X		X		
	DIMENSIÓN 2: Selectividad	Si	No	Si	No	Si	No	
5	- Promedio de pureza	X		X		X		
6	- Tiempo de retención	X		X		X		
	DIMENSIÓN 3: Estabilidad	Si	No	Si	No	Si	No	
7	- Coeficiente de Variación (CV) de muestra almacenamiento de 0, 24,48 horas.	X		X		X		
8	- Coeficiente de Variación (CV) de los promedios almacenamiento, 0, 24 y 48 horas.	X		X		X		
9	- Diferencia absoluta.	X		X		X		

	DIMENSION 4: Exactitud	Si	No	Si	No	Si	No	
10	Cantidad Recuperada en %	X		X		X		
11	Promedio %	X		X		X		
12	RSD	X		X		X		
	DIMENSION 5: Linealidad del Sistema y Método	Si	No	Si	No	Si	No	
13	Prueba estadística t-Student	X		X		X		
14	Coefficiente de correlación (r)	X		X		X		
15	Coefficiente de determinación (r ²)	X		X		X		
16	Desviación Estándar Relativa de f	X		X		X		
	DIMENSION 6: Precisión	Si	No	Si	No	Si	No	
17	Repetibilidad Instrumental	X		X		X		
18	Repetibilidad del Método	X		X		X		
19	Precisión Intermedia	X		X		X		
	DIMENSION 7: Robustez	Si	No	Si	No	Si	No	
20	Cambio de Acetonitrilo Merck a JT Baker	X		X		X		
21	Cambio de volumen de inyección de 20uL a 25uL	X		X		X		
22	Cambio de Temperatura de 35°C a 40°C	X		X		X		
23	Cambio de flujo de 1,5mL/min a 1,2mL/min	X		X		X		
24	Cambio de columna Venusil L11 250 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela technologies a Venusil L11 150 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela Technologies.	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): Existe suficiencia

Opinión de aplicabilidad: Aplicable Aplicable después de corregir No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador. Dr.: ROJAS WISA OSCAR FAVIO
DNI: 29550129.

Especialidad del validador: Industria Farmacéutica

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

Lima, 30 de marzo del 2021



Firma del Experto Informante

EXPERTO N°3

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FEXOFENADINA 30mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (H.P.L.C)

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE1:DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA							
	DIMENSION 1: Aptitud de Sistema							
1	- Factor de Asimetría (T)	X		X		X		
2	- Factor de Capacidad (K')	X		X		X		
3	- RSD de cinco inyecciones repetidas	X		X		X		
4	- Número de Platos Teóricos (N)	X		X		X		
	DIMENSION 2: Selectividad							
5	- Promedio de pureza	X		X		X		
6	- Tiempo de retención	X		X		X		
	DIMENSION 3: Estabilidad							
7	- Coeficiente de Variación (CV) de muestra almacenamiento de 0, 24,48 horas.	X		X		X		
8	- Coeficiente de Variación (CV) de los promedios almacenamiento, 0, 24, y 48 horas.	X		X		X		
9	- Diferencia absoluta.	X		X		X		

DIMENSION 4: Exactitud		Si	No	Si	No	Si	No
10	Cantidad Recuperada en %	X		X		X	
11	Promedio %	X		X		X	
12	RSD	X		X		X	
DIMENSION 5: Linealidad del Sistema y Método		Si	No	Si	No	Si	No
13	Prueba estadística t-Student	X		X		X	
14	Coefficiente de correlación (r)	X		X		X	
15	Coefficiente de determinación (r ²)	X		X		X	
16	Desviación Estándar Relativa de f	X		X		X	
DIMENSION 6: Precisión		Si	No	Si	No	Si	No
17	Repetibilidad Instrumental	X		X		X	
18	Repetibilidad del Método	X		X		X	
19	Precisión Intermedia	X		X		X	
DIMENSION 7: Robustez		Si	No	Si	No	Si	No
20	Cambio de Acetonitrilo Merck a JT Baker	X		X		X	
21	Cambio de volumen de inyección de 20uL a 25uL	X		X		X	
22	Cambio de Temperatura de 35°C a 40°C	X		X		X	
23	Cambio de flujo de 1,5mL/min a 1,2mL/min	X		X		X	
24	Cambio de columna Vemasil L11 250 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela technologies a Vemasil L11 150 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela Technologies	X		X		X	

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

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

Apellidos y nombres del juez validador. Dr. Federico Martin Malpartida Quispe
DNI: 09957334

Especialidad del validador: Doctor en Salud. Salud Pública.

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

10 de abril de 2021



Firma del Experto Informante

EXPERTO N° 4

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FEXOFENADINA 30mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL POR CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (H.P.L.C)

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE1:DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA							
	DIMENSION 1: Aptitud de Sistema							
1	- Factor de Asimetría (T)	X		X		X		
2	- Factor de Capacidad (K')	X		X		X		
3	- RSD de cinco inyecciones repetidas	X		X		X		
4	- Número de Platos Teóricos (N)	X		X		X		
	DIMENSION 2: Selectividad							
5	- Promedio de pureza	X		X		X		
6	- Tiempo de retención	X		X		X		
	DIMENSION 3: Estabilidad							
7	- Coeficiente de Variación (CV) de muestra almacenamiento de 0, 24, 48 horas.	X		X		X		
8	- Coeficiente de Variación (CV) de los promedios almacenamiento, 0, 24, y 48 horas.	X		X		X		
9	- Diferencia absoluta.	X		X		X		

DIMENSION 4: Exactitud		Si	No	Si	No	Si	No
10	Cantidad Recuperada en %	X		X		X	
11	Promedio %	X		X		X	
12	RSD	X		X		X	
DIMENSION 5: Linealidad del Sistema y Método		Si	No	Si	No	Si	No
13	Prueba estadística t-Student	X		X		X	
14	Coefficiente de correlación (r)	X		X		X	
15	Coefficiente de determinación (r ²)	X		X		X	
16	Desviación Estándar Relativa de f	X		X		X	
DIMENSION 6: Precisión		Si	No	Si	No	Si	No
17	Repetibilidad Instrumental	X		X		X	
18	Repetibilidad del Método	X		X		X	
19	Precisión Intermedia	X		X		X	
DIMENSION 7: Robustez		Si	No	Si	No	Si	No
20	Cambio de Acetonitrilo Merck a JT Baker	X		X		X	
21	Cambio de volumen de inyección de 20uL a 25uL	X		X		X	
22	Cambio de Temperatura de 35°C a 40°C	X		X		X	
23	Cambio de flujo de 1,5mL/min a 1,2mL/min	X		X		X	
24	Cambio de columna Vemasil L11 250 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela technologies a Vemasil L11 150 mm x 4,6 mm x 5 µm Agela Technologies	X		X		X	

Observaciones (precisar si hay suficiencia): PRESENTA SUFICIENCIA

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

Apellidos y nombres del juez validador. Dr/ Mg: LEON APAC GABRIEL ENRIQUE.

DNI: ...07492254...

Especialidad del validador METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

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

15.de...ABRIL.....del 2021.....



.....
Firma del Experto Informante

Anexo N°5

CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

Certificado De Operacionalidad De Cromatografía Líquida De Alta Resolución (HPLC)

		
CROMATÓGRAFO DE LÍQUIDOS	MANTENIMIENTO PREVENTIVO	LC/MP-01 Edición N° 01 Revisión N° 03 27-05-11
Fecha: Diciembre 11, 2019		
I-INFORMACIÓN GENERAL		
CLIENTE	: HERSIL LIF S.A.	
DIRECCIÓN	: Av. Los Frutales N° 220 – Ate	
SISTEMA	: HPLC 1260 DAD RID (HPLC 10 COD 1255).	
Equipamiento instalado:		
	<u>Modelo</u>	<u>N° de Serie</u>
Bandeja	N/A	N/A
Bomba Cuaternaria	G1311C	DEAB803408
Automuestreador Líquido	G1329B	DEABE02581
Compart. Termostalizado	G1316A	DEACN12060
Detector Arreglo de Diodos	G4212B	DEAA302039
Detector de Índice de Refracción	G1362A	DEAA800598
Colector de Fracciones	G1364C	DEAAS00333
Software de Control		
OPEN LAB Chemstation	<u>Versión</u>	Rev. C.01.07 SR3 [465]
II.-LISTA DE VERIFICACIÓN DEL MANTENIMIENTO PREVENTIVO		
1.- Generalidades		
<input type="checkbox"/> Verifique el libro de ocurrencias del mantenimiento (Si aplica).		
<input type="checkbox"/> Verifique si es requerido alguna actualización (Seguridad, Firmware, etc.).		
<input type="checkbox"/> Realice inspección general del instrumento y pregunte al operador si el sistema HPLC trabaja dentro de los parámetros habituales de funcionamiento (si existe alguna anomalía repórtelo).		
<input type="checkbox"/> Realice las pruebas de pre-mantenimiento.		
<input type="checkbox"/> Apague el instrumento y registre los voltajes de la línea de entrada al cromatógrafo líquido:		
Línea-Neutro: 220.4 V	Línea-Tierra: 221.2 V	Neutro-Tierra: 0.22 V
Soporte Técnico División Instrumental Analítica		Página 1 de 1
		
		Calle Horacio Cochar 375 Urb. Santa Catalina - La Victoria Telf.: 242 0111 Fax: 447 3756 www.gtp.com.pe

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE MATERIALES DE VIDRIOS

Probeta de 1000 mL

NORMA TÉCNICA PERUANA NTP - ISO/IEC 17025

Quality Certificate del Perú S.A.C.

 Laboratorio de calibración

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN N° MV 00112-2019
 SEGÚN RESOLUCIÓN N° 02-93-INDECOPI/CNM

FECHA DE EMISIÓN: 2019-05-28
 PÁGINA : 1 de 2
 EXP : 477/2019

1. SOLICITANTE : LABORATORIO FARMACEUTICO
 DIRECCIÓN : Av. Alfredo Mendiolá N° 5648 - Urb. Industrial Infantes - Los Olivos

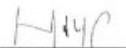
2. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN : PROBETA
 ALCANCE DE INDICACIÓN : 1000 ml
 TEMPERATURA DE REFERENCIA : 20 °C
 DIVISIÓN DE ESCALA : 10 ml
 MARCA : BRAND
 MODELO : NO INDICA
 PROCEDENCIA : GERMANY
 N° DE SERIE : NO INDICA
 TIPO : IN
 MATERIAL : VIDRIO
 IDENTIFICACIÓN : CCPG-006
 UBICACIÓN : CONTROL DE CALIDAD

3. FECHA Y LUGAR DE MEDICIÓN
 La calibración se efectuó el 28 de Mayo del 2019 en las instalaciones del laboratorio de volumen de QCP S.A.C.

4. MÉTODO Y PATRÓN DE MEDICIÓN
 La calibración se efectuó según el Procedimiento para la Calibración de Material Volumétrico de Vidrio PC-015 (2da. Edición) del SNAB-INDECOPI.
 Se utilizó un Termómetro Patrón con Certificado de Calibración N° LT-076-2018 (QCP), un Termohigrómetro con Certificado de Calibración N° T 0474-2018 (QCP) y una Balanza con Certificado de Calibración N° MM 0514-2018 de QCP S.A.C.

5. RESULTADO
 La calibración se realizó bajo las siguientes condiciones ambientales:
 Temperatura Ambiente : 20 °C Humedad Relativa : 71 % Presión Ambiental : 1 bar
 Los resultados de las mediciones efectuadas se muestran en la página 02 del presente documento.
 La incertidumbre de la medición se ha determinado con un factor de cobertura k = 2, para un nivel de confianza de 95% aproximadamente.

6. OBSERVACIONES
 Con fines de identificación se ha colocado una etiqueta autoadhesiva de color verde con la indicación "CALIBRADO".
 La periodicidad de la calibración está en función del uso, conservación y mantenimiento del instrumento de medición o reglamentos vigentes.
 Los resultados se refieren únicamente al instrumento ensayado en el momento de la calibración y en las condiciones especificadas en este documento.


 Ronald Micolanda Cueva
 Director Técnico Aftemo



PROHIBIDA LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL DE ESTE DOCUMENTO SIN AUTORIZACIÓN DE QUALITY CERTIFICATE DEL PERÚ S.A.C.

TE-1042

Calle Los Cipreses Mza O Lote 5 San Miguel, Lima 32 Tlf 562-2058 / 464-0557 / 451-2736
 E-mail: quality@qcpsac.com Web Site: www.qcpsac.com.pe

NORMA TÉCNICA PERUANA NTP - ISO/IEC 17025


 Laboratorio de calibración

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN N° MV 00112-2019
 SEGÚN RESOLUCIÓN N° 02-93-INDECOPI/CNM

PÁGINA : 2 de 2

RESULTADO DE LA MEDICIÓN

VOLUMEN NOMINAL (ml)	VOLUMEN OBTENIDO (ml)	DESVIACIÓN (ml)	INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN (ml)
200	199,9	-0,1	0,41
600	599,1	-0,9	0,57
1 000	998,7	-1,3	1,11

NOTA:
 Los resultados están dados a la temperatura de referencia de 20 °C



PROHIBIDA LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL DE ESTE DOCUMENTO SIN AUTORIZACIÓN DE QUALITY CERTIFICATE DEL PERÚ S.A.C.

TE-1042

Calle Los Cipreses Mza O Lote 5 San Miguel, Lima 32 Tlf 562-2058 / 464-0557 / 451-2736
 E-mail: quality@qcpsac.com Web Site: www.qcpsac.com.pe

Pipeta Volumétrica de 5 mL



Edición 01 - Agosto 2011
Página 1 de 2

MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Certificado de Calibración

LVL20-0177

ORDEN DE TRABAJO	: OT20-0154	DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN UTILIZADO
CLIENTE	: LABORATORIO FARMACEUTICO	El presente Certificado de Calibración evidencia la trazabilidad del proceso de calibración con patrones Nacionales o Internacionales, los cuales representan los unidades de medida de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).
DIRECCIÓN	: AV. ALFREDO MENDIOLA 9949 URB. INDUSTRIAL INFANTAS	MULTI SERVICE GROUP S.R.L. como organismo de realización de la conformidad de tercera parte ejecuta servicios de calibración o le mide que calibra y mantiene sus patrones de referencia con la finalidad de garantizar la trazabilidad de las mediciones.
LUGAR DE CALIBRACIÓN	: LABORATORIO DE DENSIDAD Y VOLUMEN - MSG	Con el fin de asegurar la calidad de sus mediciones, el usuario deberá mantener sus instrumentos a intervalos apropiados.
INSTRUMENTO	: PIPETA VOLUMÉTRICA	La incertidumbre reportada en el presente certificado es la incertidumbre expandida de medición, que resulta de multiplicar la incertidumbre estándar por el factor de cobertura k=2. La incertidumbre fue determinada según la "Guía para la Expresión de la Incertidumbre de la Medición".
MARCA	: FORTUNA	De igual manera, el valor de la magnitud está dentro del intervalo de los valores determinados con la incertidumbre expandida con una probabilidad de aproximadamente 95%.
MODELO	: NO INDICA	
NÚMERO DE SERIE	: NO INDICA	
IDENTIFICACIÓN	: COPV-005	Los resultados reportados son válidos para las condiciones y momento en que se realizó la calibración. Al subsiguiente le corresponde depender en su momento la recalibración.
CAPACIDAD / ALCANCE	: 5 ml	
DIVISIÓN DE ESCALA	: NO APLICA	
TIPO	: B3	
CLASE DE EXACTITUD	: A5	
MATERIAL	: BOROGLICATO	
FECHA DE CALIBRACIÓN	: 2020-08-05	
FECHA DE EMISIÓN	: 2020-08-12	

Sello



2020-08-12

Fecha

Director de Laboratorio



Derys L. Melino Pérez

MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.
 PROHIBIDA LA REPRODUCCIÓN DE ESTE DOCUMENTO SALVO AUTORIZACIÓN EXPRESA DE MSG.
 J. Los Gatos Nro. 1053 Urb. Flores 78 - Lima 36 Perú - Tlf: 01 682 4729 / RUC: 591 367 253
 cpr@msgperu.com / mkt@msgperu.com / ventas@msgperu.com / www.msgperu.com



Edición 01 - Agosto 2011
Página 1 de 2

MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Certificado de Calibración

LVL20-0177

DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN UTILIZADO		
NOMBRE DEL PATRÓN	TRAZABILIDAD	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN
Balanza Semimicro Sartorius ME2355	MSG	LMB20-D127
Termómetro Multicanal FLUXE 2620A	MSG	LT20-0043

MÉTODO - PROCEDIMIENTO DE CALIBRACIÓN

Calibración efectuada por el Método Gravimétrico, según el DMNACAL-PC-010, "Procedimiento para la Calibración de Material Volumétrico de Vidrio y Plástico", Ed. 05 - Enero, 2017

CONDICIONES AMBIENTALES REGISTRADAS

	Temperature	Humedad Relativa	Presión
INICIO	19,3 °C	69,9 %rh	982 mbar
FINAL	18,8 °C	70,9 %rh	982 mbar

RESULTADOS DE CALIBRACIÓN

Valor Nominal ml	Volumen Corregido ml	Corrección ml	Incertidumbre ml	*EMP ± ml
5	5,01232	0,01232	0,00542	0,015

OBSERVACIONES

- Con fines de identificación se ha colocado una etiqueta autorrevelante que indica el estado de la calibración.
 - (*) Error Máximo Permitido según especificaciones del fabricante.

AVISO DE CALIBRACIÓN

MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Pipeta Volumétrica de 10 mL

Certificado de Calibración

LVL20-0178

ORDEN DE TRABAJO : 0120-0154 CUENTE : LABORATORIO FARMACEUTICO DIRECCIÓN : AV. ALFREDO MENDIOLA 5648 LRB. INDUSTRIAL INFANTAS LUGAR DE CALIBRACIÓN : LABORATORIO DE DENSIDAD Y VOLUMEN - MSG INSTRUMENTO : PIPETA VOLUMETRICA MARCA : FORTUNA MODELO : NO INDICA NÚMERO DE SERIE : NO INDICA IDENTIFICACION : CCPV-006 CAPACIDAD / ALCANCE : 10 ml DIVISION DE ESCALA : NO APLICA TIPO : EX CLASE DE EXACTITUD : AS MATERIAL : BORO SILICATO FECHA DE CALIBRACION : 2020-06-05 FECHA DE EMISION : 2020-06-12	El presente Certificado de Calibración certifica la trazabilidad del proceso de calibración con patrones Nacionales o Internacionales, los cuales representan los estándares de medida de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades [SI]. MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L. realiza programas de evaluación de la conformidad de terceros para brindar servicios de calibración a la vez que calibra y mantiene sus patrones de referencia con la finalidad de garantizar la trazabilidad de los mediciones. Con el fin de asegurar la calidad de sus mediciones, el usuario deberá recibir sus instrumentos a intervalos apropiados. La incertidumbre reportada en el presente certificado es la incertidumbre expandida de medición, que resulta de multiplicar la incertidumbre estándar por el factor de cobertura k=2. La incertidumbre fue determinada según la "Guía para la Expresión de la Incertidumbre de la Medición". Generalmente, el valor de la magnitud está dentro del intervalo de los valores admitidos con la incertidumbre expandida con una probabilidad de aproximadamente 95%. Los resultados reportados son válidos para las condiciones y momento en que se realizó la calibración. Al solicitarlo le correspondiente depositar en su momento la recalibración. MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L. no es responsable por cualquier daño derivado del uso inadecuado del equipo calibrado, así como de una incorrecta interpretación de los resultados del presente certificado.
---	---

Sello Fecha Director de Laboratorio


 2020-06-12 *Daniel W. Herrera Pérez*

Certificado de Calibración

LVL20-0178

DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN UTILIZADO

NOMBRE DEL PATRÓN	TRAZABILIDAD	CERTIFICADO DE CALIBRACION
Balanza Semi micro Sartorius M62355	M.S.G.	LM620-0127
Termómetro Multicanal FLUKE 252DA	M.S.G.	LT720-0043

MÉTODO - PROCEDIMIENTO DE CALIBRACION

Calibración efectuada por el Método Gravimétrico, según el DIN EN ISO 10115, "Procedimiento para la Calibración de Material Volumétrico de Vidrio y Plástico", Ed 05 - Enero, 2017

CONDICIONES AMBIENTALES REGISTRADAS

	Temperatura	Humedad Relativa	Presión
INICIO	19,2 °C	65,4 % hr	983 mbar
FINAL	19,2 °C	66,2 % hr	982 mbar

RESULTADOS DE CALIBRACION

Valor Nominal	Volumen Contenido	Corrección	Incertidumbre	*EMIP
ml	ml	ml	ml	± ml
10	10,00943	0,00943	0,00415	0,020

OBSERVACIONES

- Con fines de identificación se ha colocado una etiqueta autoadhesiva que indica el estado de la calibración.
 - (*) Error Máximo Permisible según especificaciones del fabricante.

MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Probeta de 50 mL

Edición 01 - Agosto 2010
Página 1 de 3

MSG
SOLUCIONES INTEGRALES

MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Certificado de Calibración

LVL20-0094

<p>CUENTE</p> <p>DIRECCIÓN</p>	<p>1 OT20-0023</p> <p>1 LABORATORIO FARMACEUTICO</p> <p>1 AV. ALFREDO MENDICOLA 5648 URU, INDUSTRIAL INFANTAS - LOS OLIVOS</p>	<p>El presente Certificado de Calibración atestigua la trazabilidad del proceso de calibración con patrones Nacionales e Internacionales, los cuales representan las unidades de medida de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).</p> <p>MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L. como organismo de evaluación de la conformidad de tercera parte ejecuta servicios de</p>
--------------------------------	--	--

67

Edición 01 - Agosto 2010
Página 1 de 3

MSG
SOLUCIONES INTEGRALES

MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Certificado de Calibración

LVL20-0094

DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN UTILIZADO

NOMBRE DEL PATRÓN	TRAZABILIDAD	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN
Balanza Semi micro Sartorius ME205G	METROL	MC-317-2019
Termómetro Multicanal FLUKE	SAT	LT-0205-2019

Probeta de 100 mL

 Estable 09 - Agosto 2014
Página 1 of 2
MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Certificado de Calibración

LVL20-0096

ORDEN DE TRABAJO	0780-0003	<small>El presente Certificado de Calibración atestigua la trazabilidad del proceso de calibración con patrones Nacionales e Internacionales, los cuales representan los estándares de medida de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L. ofrece servicios de calibración.</small>
CLIENTE	LABORATORIO FARMACEUTICO	
DIRECCIÓN	AV. ALFREDO MENDICOLA 9668 LIMA	

68

 Estable 09 - Agosto 2014
Página 2 of 2
MULTI SERVICE GROUP E.I.R.L.

Certificado de Calibración

LVL20-0096

DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN UTILIZADO

NOMBRE DEL PATRÓN	TRAZABILIDAD	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN
Balanza Semi micro Sartorius ME2355	METTOL	MC0317-2018
Termómetro Multicanal FLUKE		

Anexo N°6

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA
INVESTIGACIÓN

Lima, 14 de junio de 2021

Investigador(a):
GRIMALDO MEDINA, ELISABETH LOURDES
MARAVI ARMAS, JESSICA
Exp. N° 654-2021

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: **"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FEXOFENADINA 30mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (H.P.L.C)"**, V02 el cual tiene como investigadores principales a **GRIMALDO MEDINA, ELISABETH LOURDES** y **MARAVI ARMAS, JESSICA**.

Al respecto se informa lo siguiente:

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

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

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



Yenny Marisol Bellido Fuentes
Presidenta del CIEI- UPNW

Anexo N°7

Carta de Aprobación de la Institución para la Recolección de los Datos

Lima, 30 de marzo de 2021

Doctor
Narciso Enrique León Soria
Decano
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad Norbert Wiener
Av. Arequipa 440
Lima.

Asunto: Autorización para elaborar proyecto de tesis

Ref. Presentación de Estudiantes Elisabeth Lourdes Grimaldo Medina y Jessica Maravi Armas, para ejecución de Proyecto de Tesis de grado de Farmacia y Bioquímica, en Laboratorio Hersil - Control de Calidad.

De mi mayor consideración:

La saludo cordialmente y me dirijo a Usted con fines de presentar a las Srtas. Elisabeth Lourdes Grimaldo Medina y Jessica Maravi Armas con fines de mencionar que realizara su proyecto de tesis final para obtener su grado de Químico Farmacéutico en el área de Control de Calidad de Laboratorios Hersil, para su evaluación y aprobación.

Adicionalmente le solicito pueda considerar que, por temas de confidencialidad de la información de la empresa, la información primaria no podría aparecer anexada en el trabajo de investigación, se realizara en el área de Validaciones de Técnicas, bajo la guía y supervisión de un colega Químico Farmacéutico.

Sin otro particular, me despido de usted no sin antes manifestarle las muestras de mi consideración y estima personal.

HERSIL S.A.
Laboratorios Industriales Farmacéuticos

AMY-BETETTA OSORIO
Jefe de División del Control de Calidad

Atentamente,

Anexo N°8
INFORME DEL ASESOR DE TURNITIN

Desarrollo y Validación de una Metodología Analítica para la
Cuantificación de Fexofenadina 30mg/5ml Suspensión Oral
por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

ORIGINALITY REPORT

12%	13%	2%	3%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.uigv.edu.pe <small>Internet Source</small>	3%
2	repositorio.unsa.edu.pe <small>Internet Source</small>	2%
3	repositorio.uwiener.edu.pe <small>Internet Source</small>	1%
4	idoc.pub <small>Internet Source</small>	1%
5	docplayer.es <small>Internet Source</small>	1%
6	dspace.unitru.edu.pe <small>Internet Source</small>	1%
7	new.paho.org <small>Internet Source</small>	1%
8	qdoc.tips <small>Internet Source</small>	1%

www.eurachem.org

Anexo N°9

REPORTE PARA ANÁLISIS DE LA CUANTIFICACIÓN

PR-802
PR-802

Departamento de Control de Calidad

HOJA DE TRABAJO: IDENTIFICACIÓN, DOSAJE UC Y COMPUESTOS RELACIONADOS POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE (HPLC)

IDENTIFICACIÓN ()		UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN ()	
DOSAJE ()		COMPUESTOS RELACIONADOS ()	
PRODUCTO/MP:		TIPO DE MUESTRA:	
LOTE:		Materia Prima:	()
PRINCIPIO ACTIVO:	LÍNEA:	Intermedio Granulado:	()
ESPECIFICACIÓN:	CÓDIGO DE TÉCNICA:	Intermedio Núcleo:	()
RANGO: (% - %)	N° DE LOTE BPCS:	Granel:	()
FECHA DE SOLICITUD DE ANÁLISIS:		Producto Terminado:	()
FECHA DE INICIO DE ANÁLISIS:		Otros:	()

TIPO DE ESTÁNDAR:	PRIMARIO: ()	SECUNDARIO: ()
NOMBRE:	Potencia del Estándar (Tal Cual):	
LOTE:		Humedad:
Código de identificación:	F.C. (ST) ⁽¹⁾ :	N° BPCS:
Fecha de retest:		Fecha de Expirar:

DATOS ESTÁNDAR INTERNO () ; ESTÁNDAR APTITUD DEL SISTEMA () ; ESTÁNDAR COMPUESTOS RELACIONADOS ()

CÁLCULOS:

	DATOS		DATOS para el HPLC	
	PESO / VOLUMEN	DILUCIÓN	FACTOR ESTÁNDAR	FACTOR MULTIPLICADOR
ST1				/
ST2				
ST3				
M1			FACTOR ESTÁNDAR (µC)	
M2			ST1	
M3			ST2	
UC	1		ST3	

(1) F.C./ST = Factor de conversión del Estándar
Gravedad Específica (g/mL):

Peso Promedio (mg/unidad):

FÓRMULAS:

FÓRMULAS ESTÁNDAR INTERNO () ; ESTÁNDAR APTITUD DEL SISTEMA () ; ESTÁNDAR COMPUESTOS RELACIONADOS () :

Fecha / Hora de término de preparación de muestras: _____ EFECTUADO POR: _____

Departamento de Control de Calidad

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS:

NOMBRE DE HPLC:	COLUMNA:	CÓDIGO:
CÓDIGO DE EQUIPO:	FASE MÓVIL:	
VOLUMEN DE INYECCIÓN:		
TIEMPO DE CORRIENTA:	FLUJO:	
LONGITUD DE CEDA:	PRESIÓN:	PREPARACIÓN DE FASE MÓVIL: Volumen preparado (mL): _____
TEMPERATURA:		Peso de reactivo (Fase Móv): _____

EQUIPOS:

BALANZA ANALÍTICA CÓDIGO:	BÁSCULO ULTRASONIDO BRANSON 1420 ()	POTENCIÓMETRO THERMO SCIENTIFIC 100 ()
AGITADOR MAGNÉTICO 1 PUNTO CÓDIGO:	BÁSCULO ULTRASONIDO BRANSON 1375 ()	TURBIFICADOR DE AERACIÓN Q 100 ()
AGITADOR MAGNÉTICO 15 PUNTOS CÓDIGO:	BÁSCULO MARIETTE 99 ()	TERMOESTADÍSTICO:
CAMPANA DE HUMO CÓDIGO:	CENTRÍFUGA BEC 1374 ()	VERIFICAR CÓDIGO:
AGITADOR DE FIASAS BURRELL 1 ()	ESTUFA AL VACÍO THERMO SCIENTIFIC 100 ()	OTROS CÓDIGO:
AGITADOR DE PERAS DELTA 30 ()	ESTUFA DE SECAO ELEMENT 10 ()	
BÁSCULO MARIETTE 100 ()	SEPIA PERFORADA 100 FORNAGE 80 ()	
BÁSCULO MARIETTE 100 ()	MELATHENOLINE THERCO 93 ()	

REACTIVOS:

DESCRIPCIÓN	MARCA	LOTE	FECHA DE EXPIRA

APTITUD DEL SISTEMA: CUMPLE () NO CUMPLE ()

RESULTADOS DOSAJE:

MUESTRAS	RESULTADO ()	PROMEDIO Y % RSD
M1		PROMEDIO:
		%RSD:
M2		PROMEDIO:
		%RSD:
M3		PROMEDIO:
		%RSD:
PROMEDIO:	%:	%RSD:

CUMPLE () NO CUMPLE ()

RESULTADOS UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN:

Para 10 unidades: AVSL1% (SIENDO L1=15%)
AVP: _____

Para 20 unidades: AVSL1% (SIENDO L1=15%)
Rango: Valor Mínimo (1 - L2% - 0.01M) - Valor Máximo (1 + L2% - 0.01M).
(L2 es a 25.0%)
AVP: _____ RANGO: _____

CUMPLE () NO CUMPLE ()

RESULTADOS IDENTIFICACIÓN:
Especificación: _____

CUMPLE () NO CUMPLE ()

RESULTADOS COMPUESTOS RELACIONADOS:
CUMPLE () NO CUMPLE ()

CONCLUSIÓN FINAL:

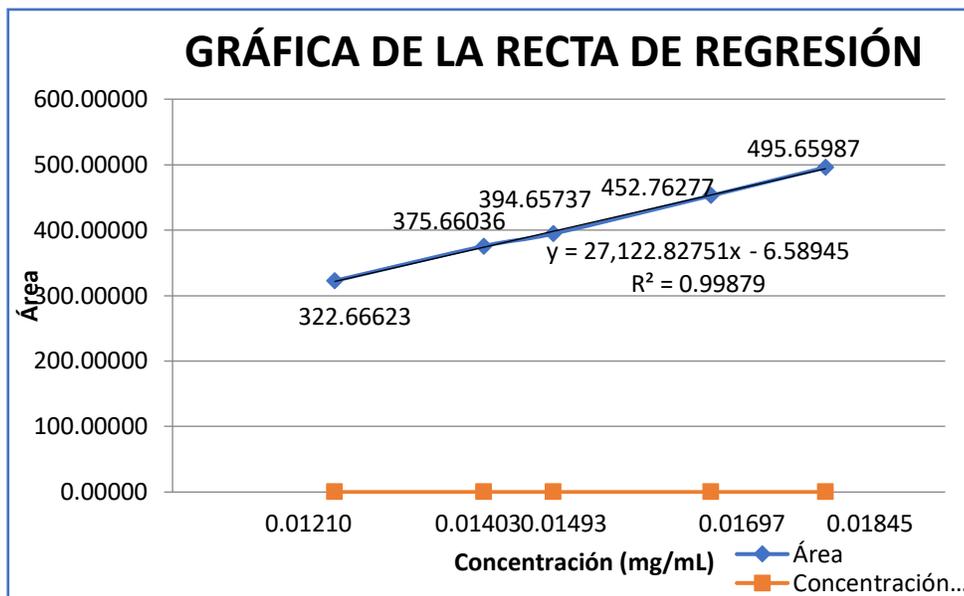
OBSERVACIONES y/o COMENTARIOS:

ANALISTA: _____ JEFE DE SECCIÓN: _____
Fecha de Término: _____ Fecha de Término: _____

Anexo N°10

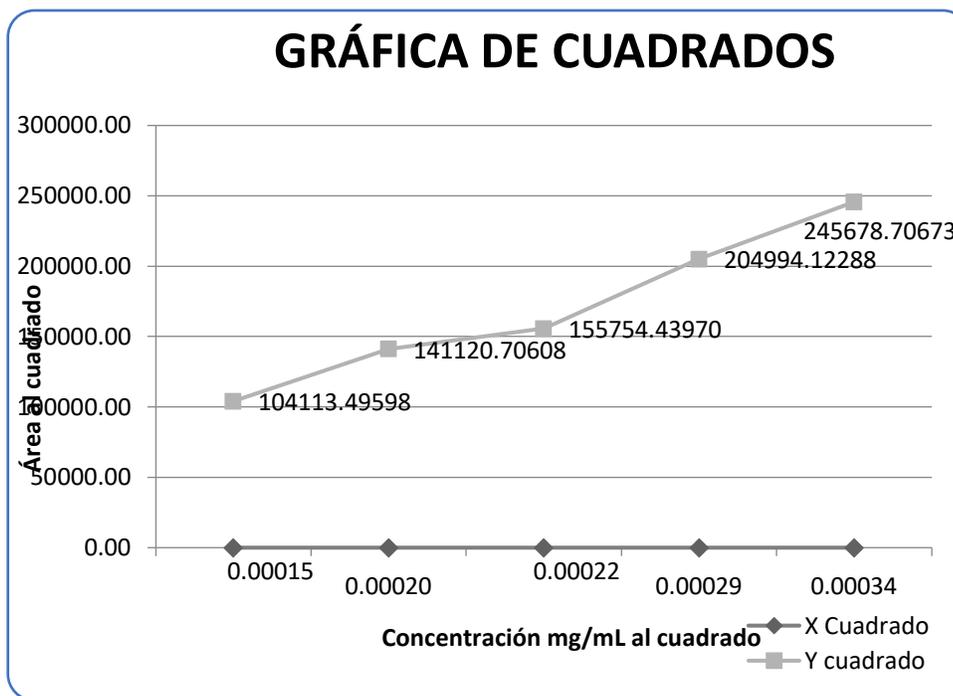
LINEALIDAD DE SISTEMA (1)

Gráfica 1. Recta de regresión de Linealidad Sistema 1



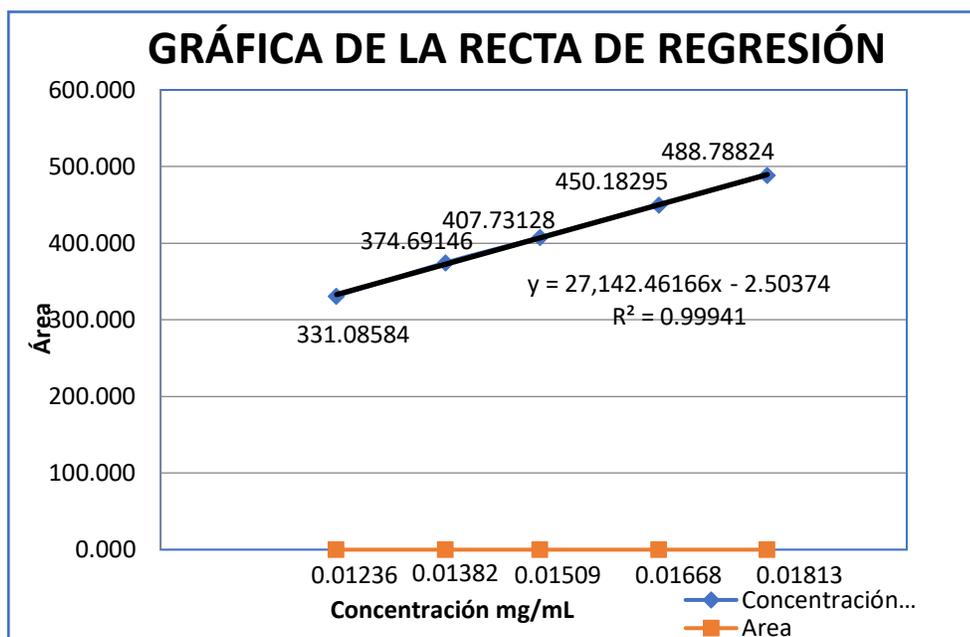
Gráfica

2. Cuadros de Linealidad de Sistema 1

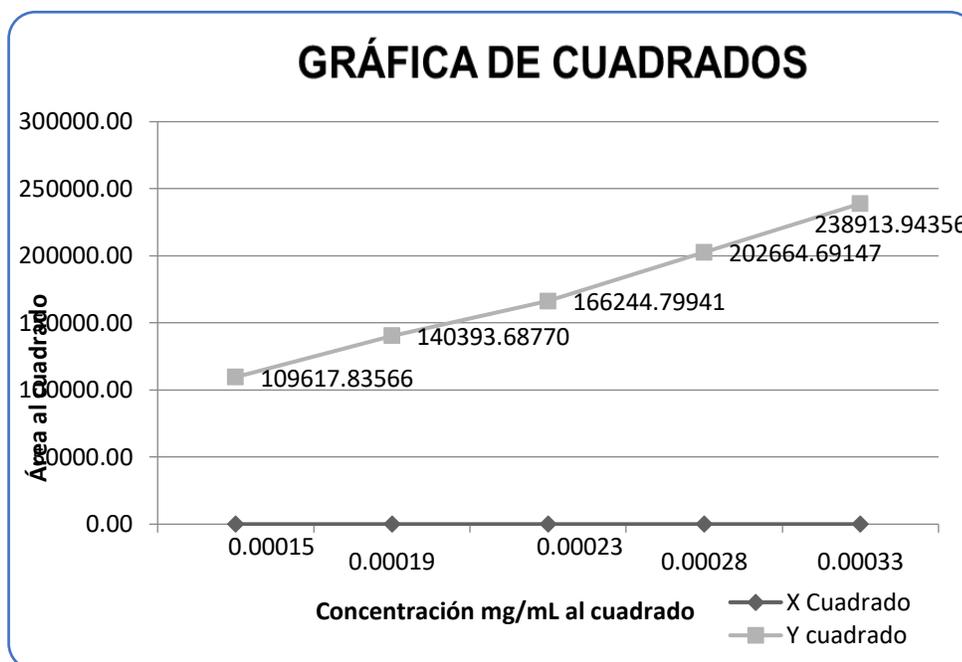


LINEALIDAD DE SISTEMA (2)

Gráfica 3. Recta de regresión de Linealidad de Sistema 2

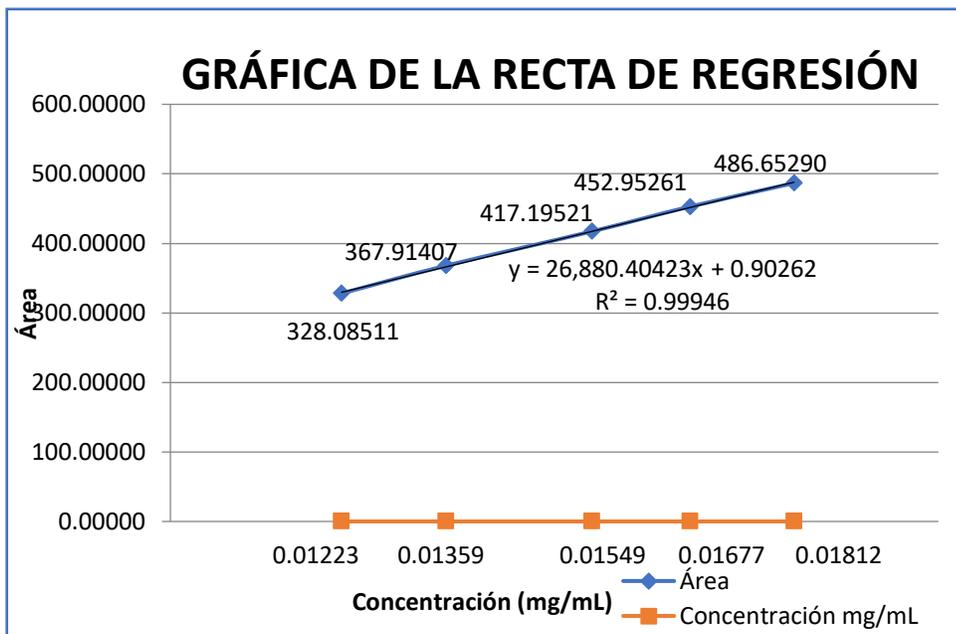


Gráfica 4. Cuadros de Linealidad de Sistema 2

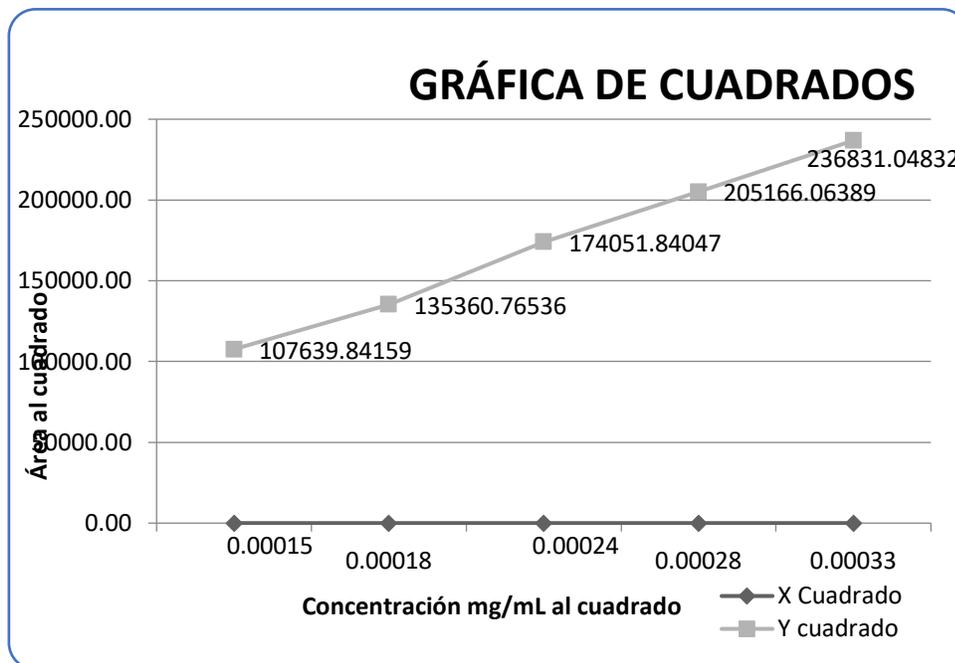


LINEALIDAD DE SISTEMA (3)

Gráfica 5. Recta de regresión de Linealidad de Sistema 3

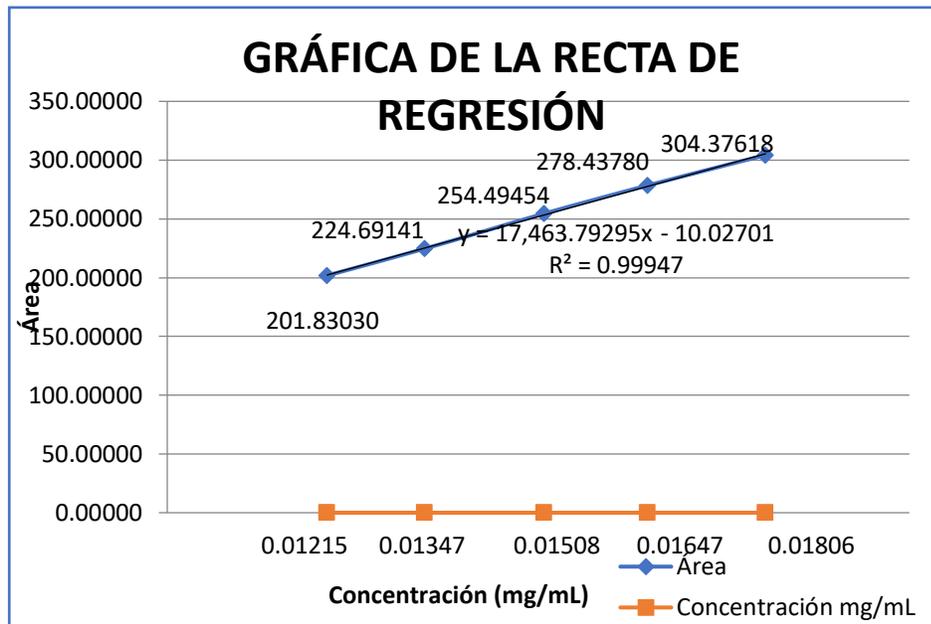


Gráfica 6: Cuadros de Linealidad de Sistema 3

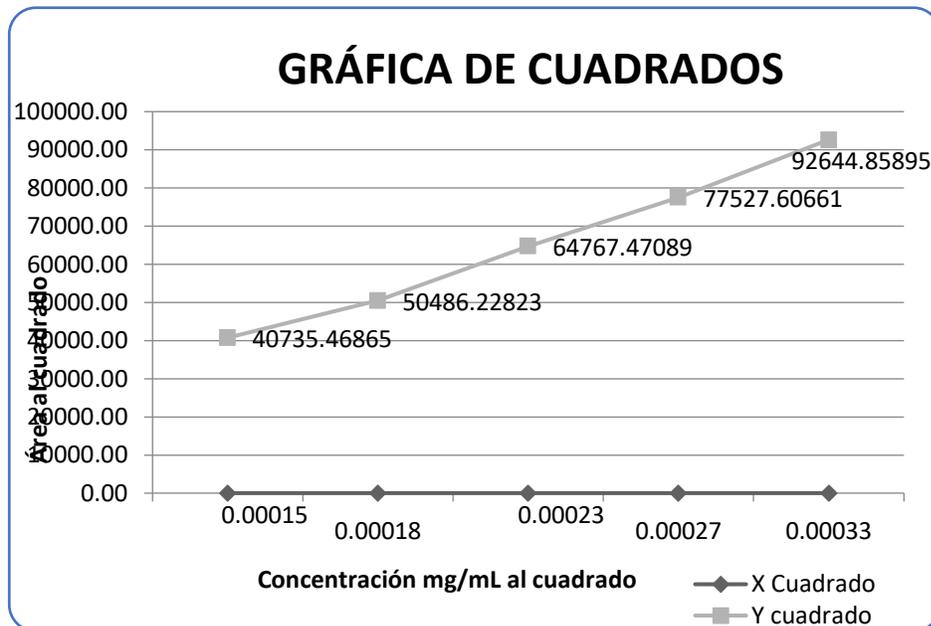


LINEALIDAD DE MÉTODO (1)

Gráfica 1. Recta de regresión de Linealidad de Método 1

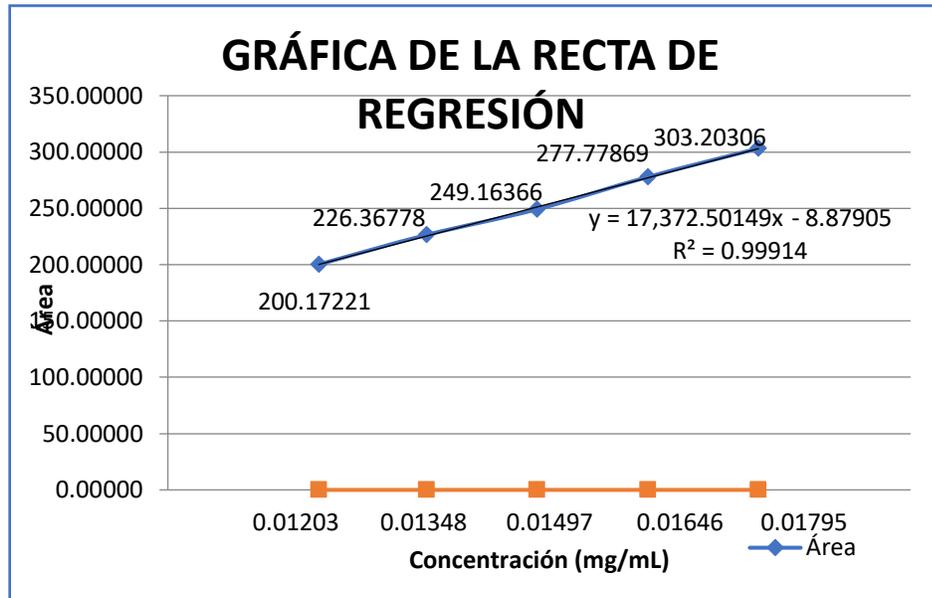


Gráfica 2. Recta de regresión de Linealidad de Método 1

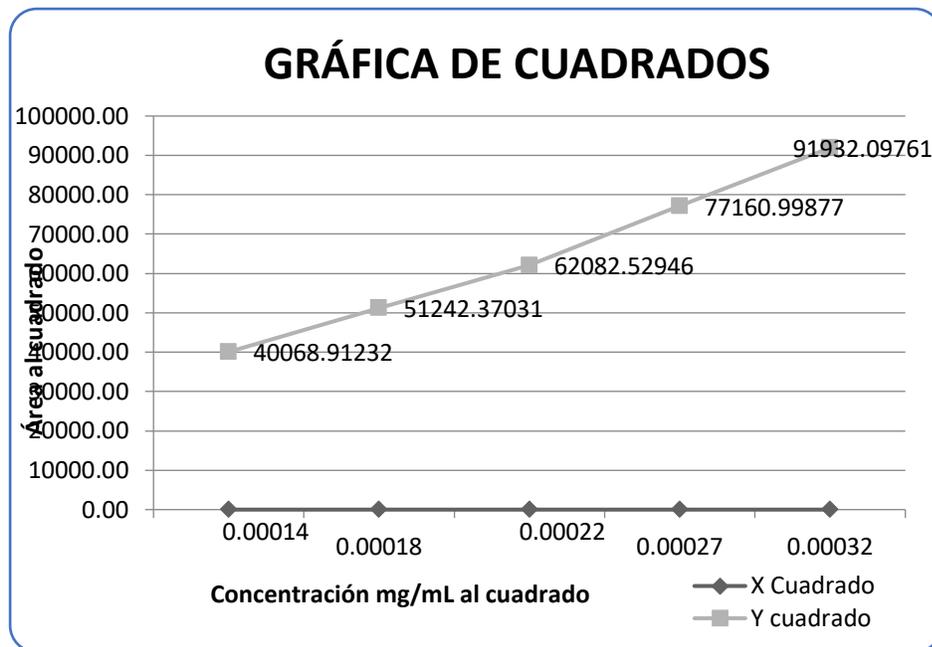


LINEALIDAD DE MÉTODO (2)

Gráfica 3. Recta de regresión de Linealidad de Método 2

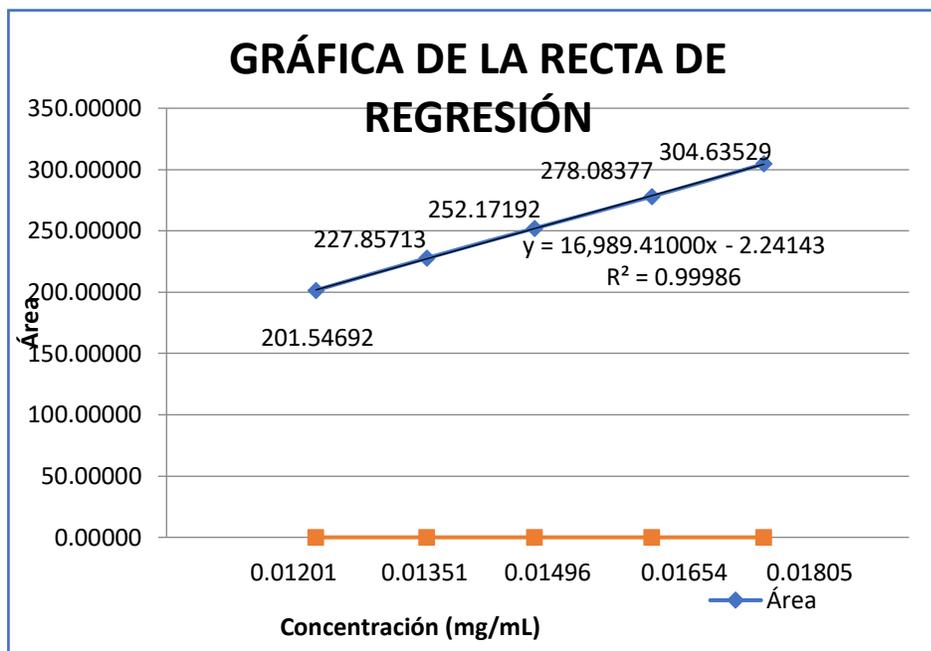


Gráfica 4. Cuadrados de Linealidad de Método 2

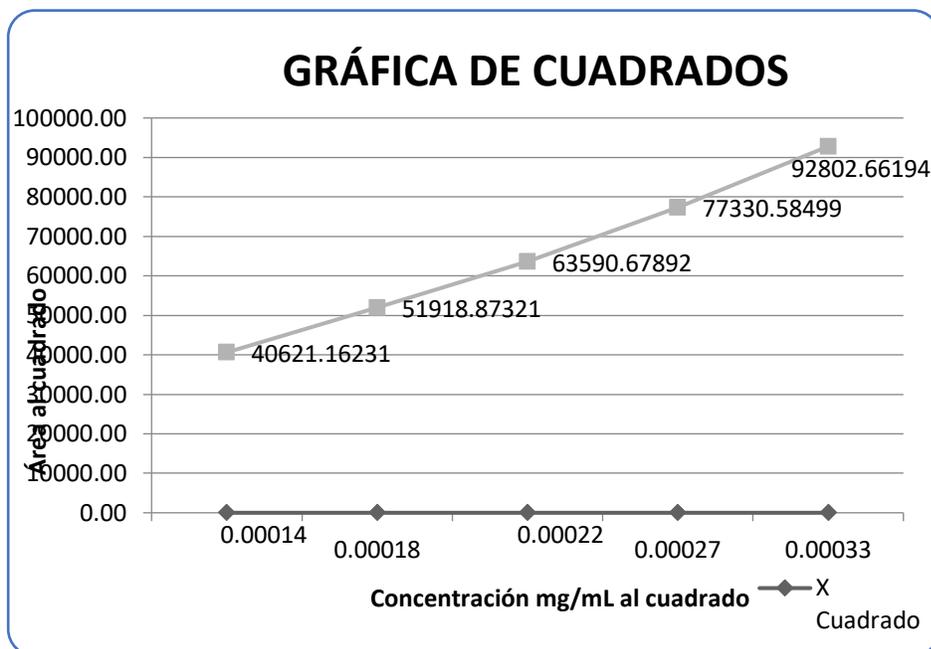


LINEALIDAD DE MÉTODO (3)

Gráfica 5. Recta de regresión de Linealidad de Método 3



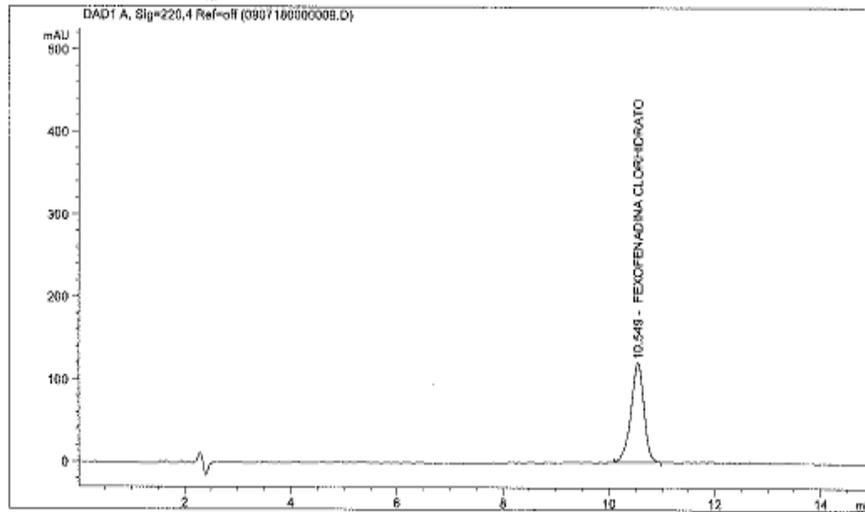
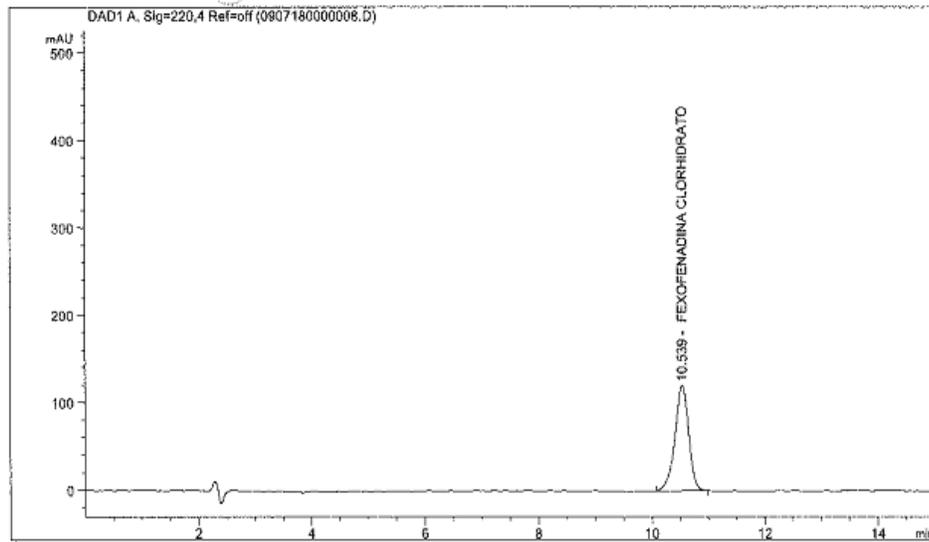
Gráfica 6. Cuadrados de Linealidad de Método 3



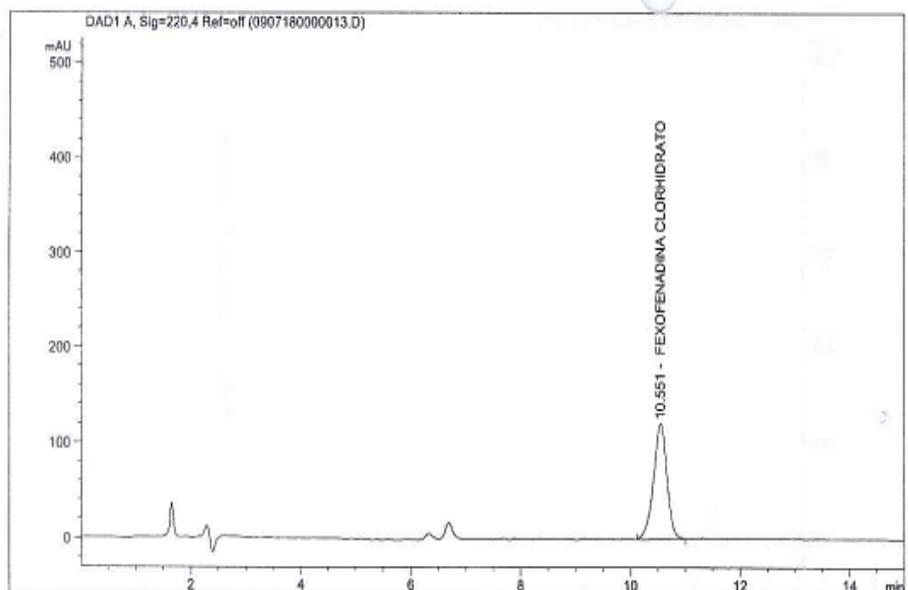
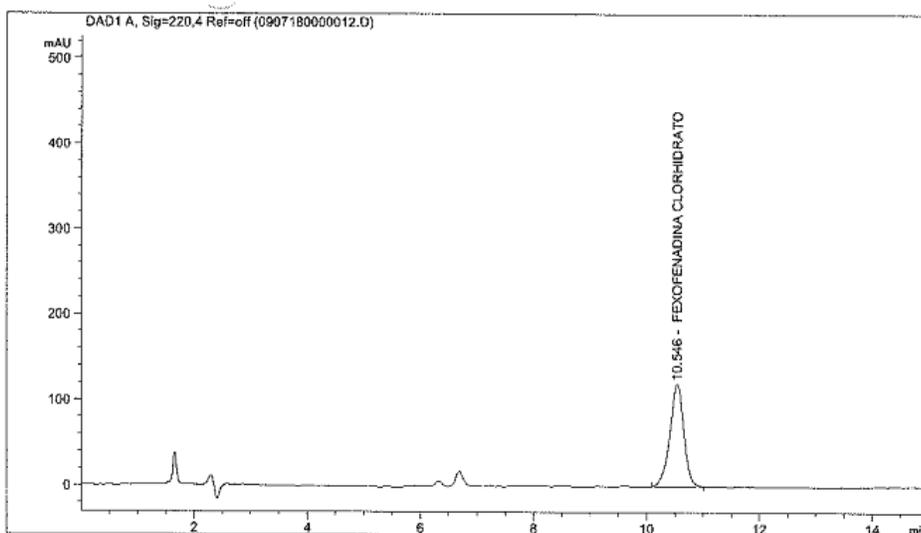
Anexo N°11

CROMATOGRAMAS

Cromatograma 1. Estándar: 100%

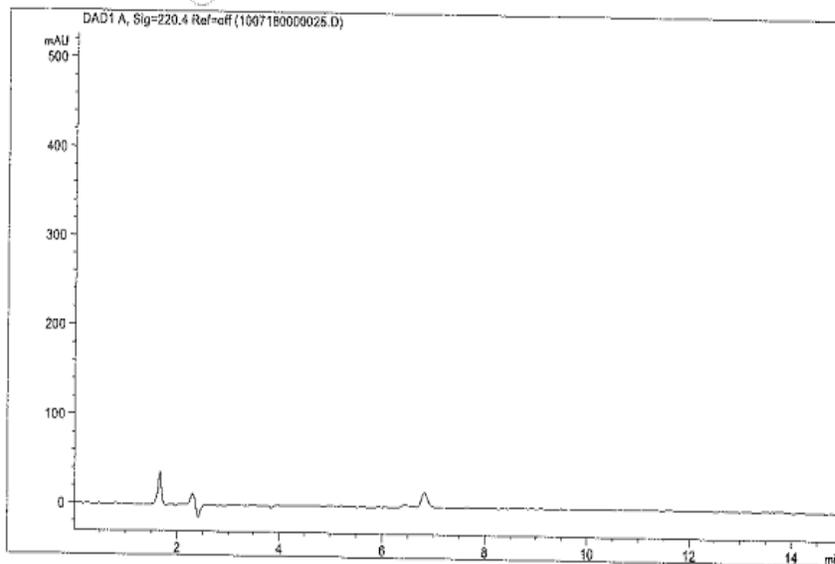
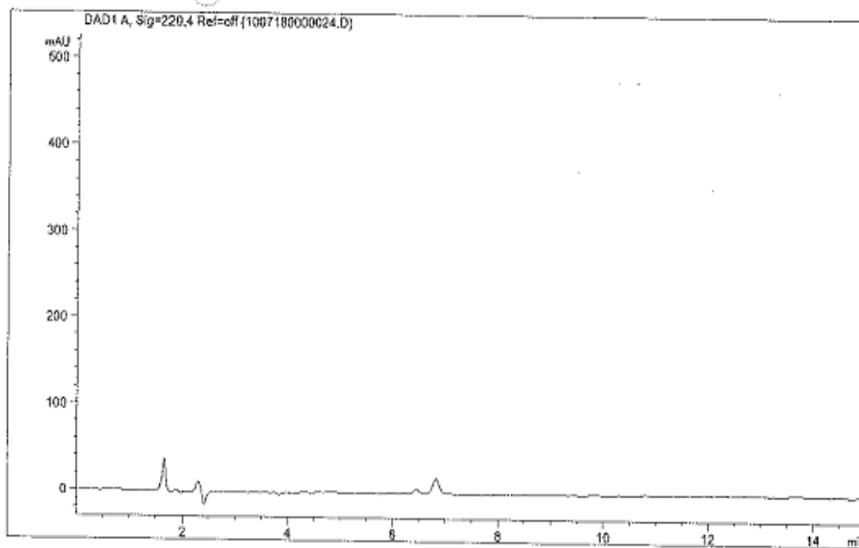


Cromatograma 2: Muestra

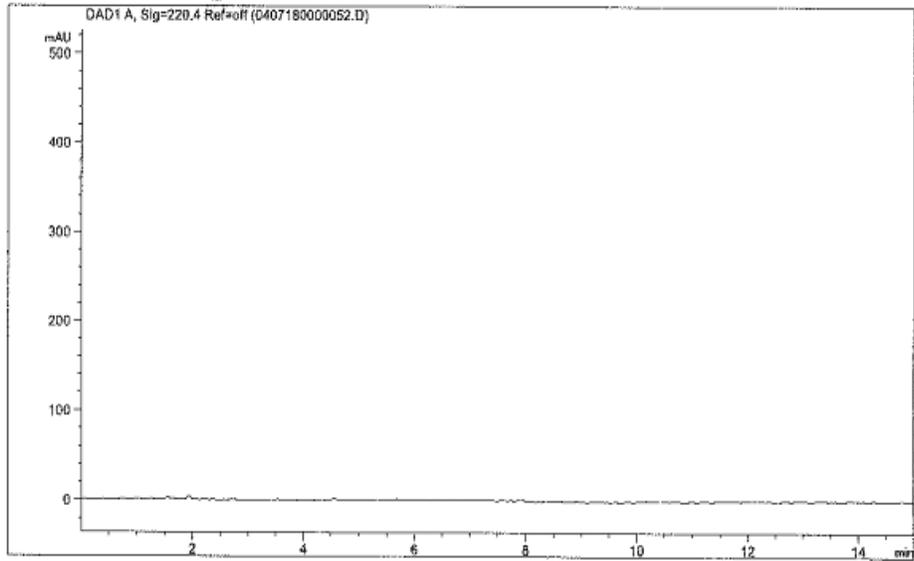


El tiempo de retención promedio de la validación para el pico de Fexofenadina Clorhidrato es 10,7 minutos.

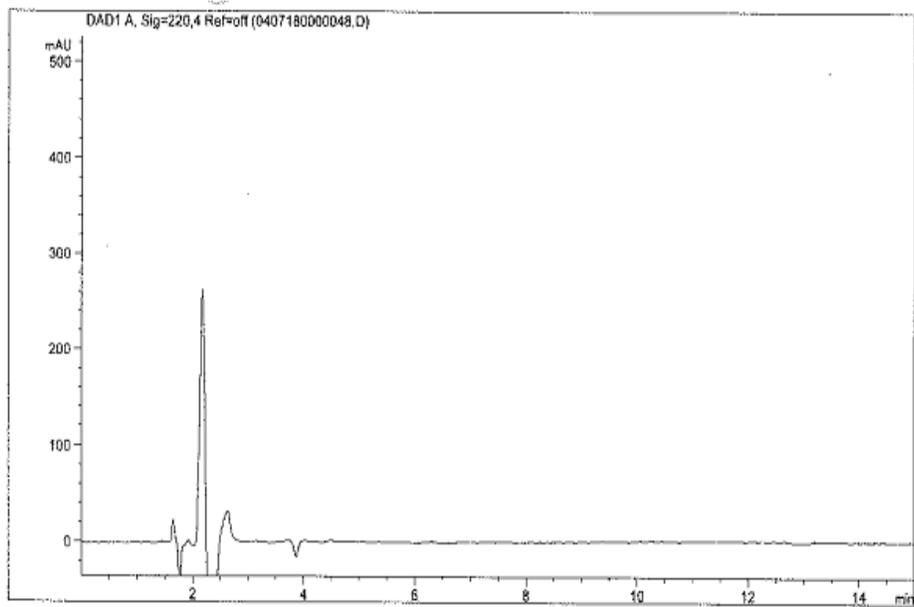
Cromatograma 3.Placebo



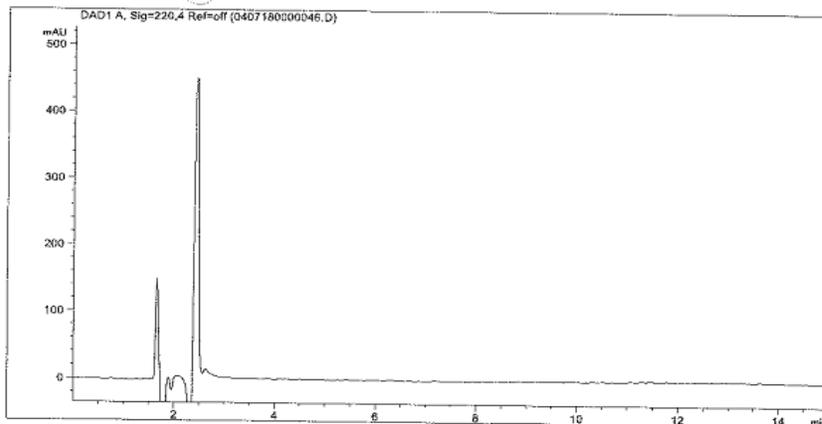
Cromatograma 4.Fase Móvil



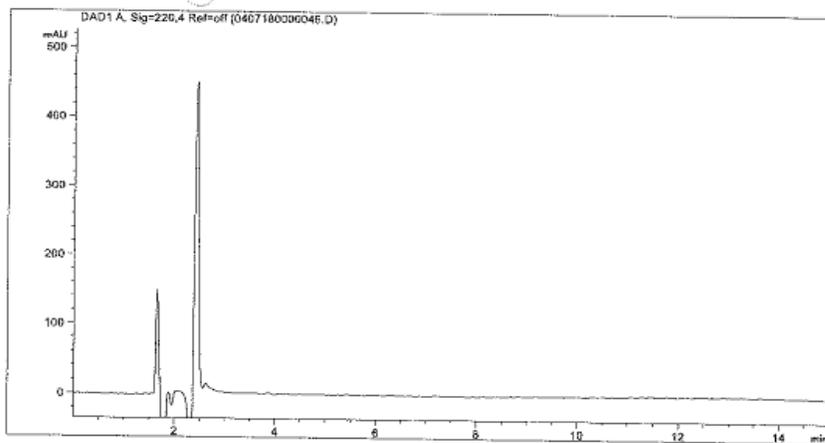
Cromatograma 5.Diluyente



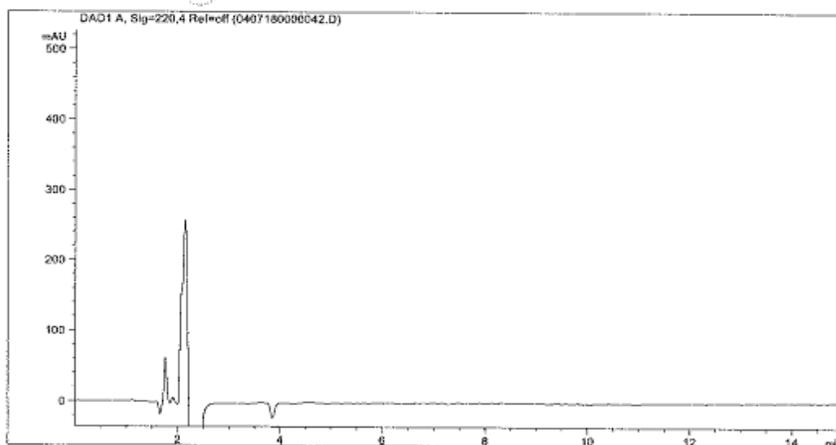
Cromatograma 6.Solución A



Cromatograma 7.Solución B



Cromatograma 8.Acetonitrilo



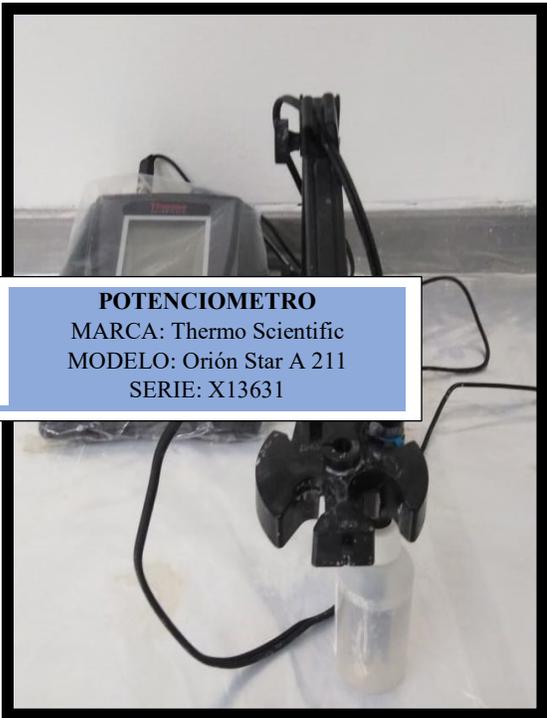
Anexo N°10

FOTOGRAFIAS DE EQUIPOS UTILIZADOS PARA LA VALIDACIÓN





BAÑO ULTRASONIDO
MARCA: Branson
MODELO: 8510
SERIE: EPC04131360G



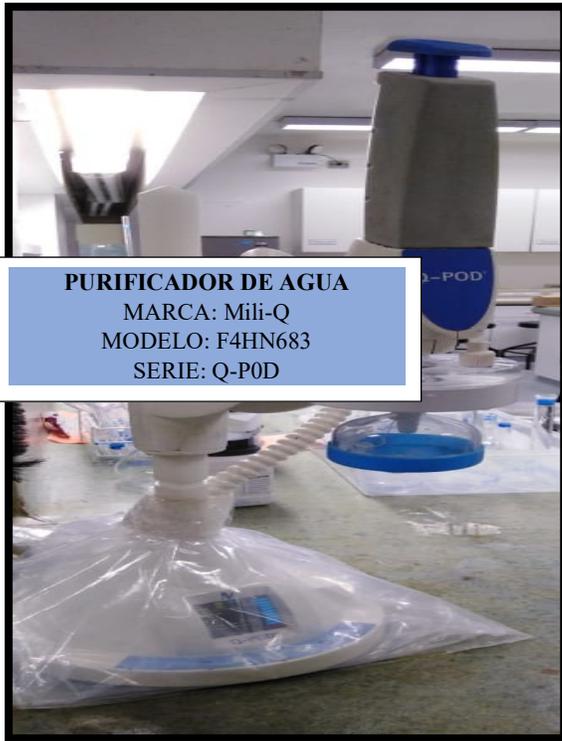
POTENCIOMETRO
MARCA: Thermo Scientific
MODELO: Ori3n Star A 211
SERIE: X13631



AGITADOR MAGNETICO
MARCA: VELP
MODELO: ARE (F20530162)
SERIE: 36840



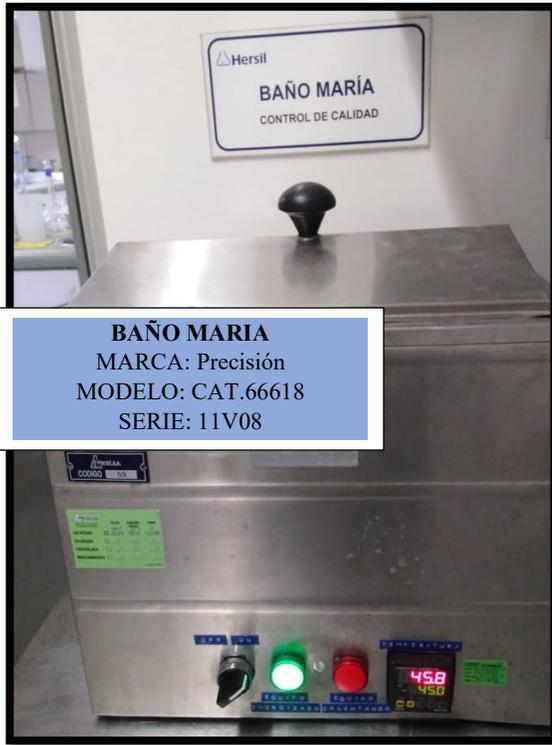
AGITADOR MAGNETICO
MARCA: JEIO-TECH
MODELO: MS-53M
SERIE: R050488



PURIFICADOR DE AGUA
MARCA: Mili-Q
MODELO: F4HN683
SERIE: Q-POD



LÁMPARA UV
MARCA: Cole Parmer
MODELO: KH-09815-51
SERIE: 9815



BAÑO MARÍA
MARCA: Precisión
MODELO: CAT.66618
SERIE: 11V08



**CROMATOGRAFIA
LIQUIDA DE ALTA
RESOLUCION (H.P.L.C)**
MARCA: Agilent

