|  |  |
| --- | --- |
| **VIGENCIA ESTABLECIDA POR:** | **FECHA DE VIGENCIA:** |
|  |  |

1. **AUTORIZACIONES**

* 1. AUTORIZACIÓN LABORATORIOS – PROCAPS

| **AUTORIZACIONES** | NOMBRE: | CARGO: | ÁREA: | FIRMA/ FECHA: |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ELABORADO POR:** |  |  |  |  |
| **REVISADO POR:** |  |  |  |  |

* 1. AUTORIZACIÓN CALIDAD – CUMPLIMIENTO

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **AUTORIZACIONES** | **NOMBRE:** | **CARGO:** | **ÁREA:** | **FIRMA/ FECHA:** |
| **APROBADO POR:** |  |  |  |  |

Tabla de Contenido

[2 INTRODUCCIÓN 3](#_Toc203730143)

[3 ALCANCE 3](#_Toc203730144)

[4 RESPONSABILIDADES 3](#_Toc203730145)

[4.1 COORDINADORES DE CALIDAD I Y II Y/O ANALISTA ENCARGADO (CC I Y II Y/O AN) 3](#_Toc203730146)

[4.2 JEFE DE DESARROLLO ANALÍTICO (JDA) 3](#_Toc203730150)

[4.3 JEFE DE CUMPLIMIENTO O JEFE DE TÉCNICO Y DE CALIDAD 3](#_Toc203730152)

[5 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO 3](#_Toc203730154)

[6 RESUMEN 3](#_Toc203730155)

[6.1 RESUMEN DE RESULTADOS 4](#_Toc203730156)

[7 MATERIALES Y EQUIPOS USADOS 5](#_Toc203730157)

[7.1 DESCRIPCIÓN DE LAS MUESTRAS 5](#_Toc203730158)

[7.2 ESTÁNDARES 5](#_Toc203730159)

[7.3 REACTIVOS 6](#_Toc203730160)

[7.4 MATERIALES 6](#_Toc203730161)

[7.5 EQUIPOS 6](#_Toc203730162)

[8 ANÁLISIS DE RESULTADOS 6](#_Toc203730163)

[8.1 SELECTIVIDAD DEL MÉTODO 7](#_Toc203730164)

[8.2 LINEALIDAD 18](#_Toc203730165)

[8.3 EXACTITUD DEL MÉTODO (RECUPERACIÓN) 22](#_Toc203730166)

[8.4 PRECISIÓN DEL SISTEMA 22](#_Toc203730167)

[8.5 PRECISIÓN DEL MÉTODO (REPETIBILIDAD) 23](#_Toc203730168)

[8.6 PRECISIÓN INTERMEDIA 23](#_Toc203730169)

[8.7 RANGO 24](#_Toc203730170)

[8.8 ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LAS SOLUCIONES 24](#_Toc203730171)

[8.9 ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA FASE MOVIL 25](#_Toc203730172)

[8.10 ROBUSTEZ DEL MÉTODO 26](#_Toc203730173)

[9 CONCLUSIONES GENERALES 27](#_Toc203730174)

[10 RELACIÓN DE OOS Y DESVIACIONES 27](#_Toc203730175)

[11 RELACIÓN DE ANEXOS 28](#_Toc203730176)

[12 DOCUMENTOS RELACIONADOS 28](#_Toc203730177)

[13 HISTÓRICO DE CAMBIOS 28](#_Toc203730178)

1. **INTRODUCCIÓN**

Este reporte presenta la validación del método de valoración por HPLC con detección UV para cuantificar dos principios activos (Activo\_1 y Activo\_2) en el producto terminado, incluyendo selectividad, linealidad, exactitud, precisión (sistema, método e intermedia), rango, estabilidad de soluciones y fase móvil, y robustez, conforme a ICH Q2(R2).

1. **ALCANCE**

Aplica para la validación del método analítico de Valoración del producto terminado Tabletas Recubiertas X-200 y/o productos equivalentes. Código: PRD-TRX-200.

1. **RESPONSABILIDADES**
   1. **COORDINADORES DE CALIDAD I Y II Y/O ANALISTA ENCARGADO (CC I Y II Y/O AN)**
      1. Verificar que, durante el desarrollo de la validación, los analistas y/o técnicos de laboratorio siguieron lo establecido en el protocolo de validación, así como los demás procedimientos que se considere que apliquen.
      2. Revisar toda la información generada por los analistas y/o técnicos de laboratorio.
      3. Elaborar el reporte de validación.
   2. **JEFE DE DESARROLLO ANALÍTICO (JDA)**
      1. Revisar el reporte de validación.
   3. **JEFE DE CUMPLIMIENTO O JEFE DE TÉCNICO Y DE CALIDAD**
      1. Aprobar el reporte de validación.
2. **DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO**

El método analítico utilizado durante la validación se encuentra descrito en el protocolo de validación PV-AN-HPLC-045 Validación de método HPLC para valoración de Activo\_1 y Activo\_2*.*

1. **RESUMEN**

Para la evaluación de los parámetros selectividad, linealidad, exactitud, precisión del sistema, precisión del método, precisión intermedia, rango, estabilidad de soluciones, estabilidad de fase móvil, robustez, se siguió lo establecido en los protocolos de validación PV-AN-HPLC-045.

Con base en los resultados obtenidos, el método analítico cumple con los criterios de aceptación definidos en el protocolo PV-AN-HPLC-045 para todos los parámetros evaluados.

* 1. **RESUMEN DE RESULTADOS**

Ver **Tabla 1**.

Tabla 1 Resumen de resultados

| **No.** | **Parámetro** | **Criterio de aceptación** | **Resultado** | **Cumple**  **(SI/NO)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Selectividad del Método | No deben observarse picos que coeluyan con los analitos de interés ni interferencias > 2% del área a NMT 0.05 AUFS. | No se evidenciaron interferencias en blanco, excipientes ni placebos. | SI |
| 2 | Linealidad | r ≥ 0.999 y r² ≥ 0.998; intercepto (% de ŷ al 100%) entre -2% y 2%; RSD de factores ≤ 2.0%. | |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **R** | | Activo\_1 | 1.000 | | Activo\_2 | 1.000 |   **Diagrama de residuales:** La distribución de los puntos es aleatoria y no refleja tendencia.   |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **RSD Factores de respuesta** | | Activo\_1 | 0.89% | | Activo\_2 | 0.23% | | Cumple criterios de correlación, pendiente e intercepto; distribución de residuales aleatoria. |
| 3 | Exactitud del Método (recuperación) | Recuperación media entre 98.0% y 102.0% con RSD ≤ 2.0% por nivel. | Activo\_1   |  |  | | --- | --- | | **Nivel** | **Recuperación (%)** | | I (50%) | 101.3% | | II (100%) | 99.5% | | III (150%) | 98.2% |   Activo\_2   |  |  | | --- | --- | | **Nivel** | **Recuperación (%)** | | I (50%) | 101.2% | | II (100%) | 101.0% | | III (150%) | 99.3% | | Cumple en los tres niveles 50–150% para ambos activos. |
| 4 | Precisión del Sistema | RSD de áreas ≤ 1.0% (n≥6). | |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **RSD** | | Activo\_1 | 0.2% | | Activo\_2 | 0.3% | | Cumple para ambos activos con RSD 0.5%. |
| 5 | Precisión del Método (repetibilidad) | RSD del % de contenido ≤ 2.0% (n≥6). | |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **RSD** | | Activo\_1 | 0.9% | | Activo\_2 | 0.9% | | Cumple con RSD 1.0% para ambos activos. |
| 6 | Precisión Intermedia | Diferencia entre promedios de analistas/días ≤ 2.0% y RSD combinado ≤ 2.0%. | |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **RSD** | | Activo\_1 | 1.3% | | Activo\_2 | 1.5% | | Cumple; variación entre analistas y días dentro de límites. |
| 7 | Rango (intervalo) | Al menos 50%–150% de la concentración nominal con linealidad, exactitud y precisión aceptables. | El método analítico se considera validado en el rango de 50% - 150% de la concentración nominal de trabajo (Activo\_1: 0.78 mg/mL; Activo\_2: 0.024 mg/mL). | Valido de 50% a 150% de la concentración nominal. |
| 8 | Estabilidad analítica de las soluciones | Diferencia absoluta de promedios (|di|) ≤ 2.0% respecto a t0. | **Solución estándar:** Cumple para 8 días, almacenada en volumétricas a temperatura ambiente, y 5 días en viales HPLC.  **Solución muestra:** Cumple para 7 días, almacenada en volumétricas a temperatura ambiente, y 4 días en viales HPLC.  Ver resultados en las **Tablas 17 – 18.** | Estandar estable 8 días; muestra estable 7 días en las condiciones evaluadas. |
| 9 | Estabilidad analítica de la fase móvil | *Parámetros del sistema dentro de límites por ≥ 5 días; ΔT ≤ 0.2 min; RSD áreas ≤ 2.0%.* | Cumple para 6 días, almacenada en el laboratorio de análisis a temperatura ambiente.  Ver resultados en la **Tabla 19.** | Cumple durante 6 días a temperatura ambiente. |
| 10 | Robustez del método | Cambios pequeños en flujo (±10–15%), temperatura (±2 °C), composición (±6%), e inyección (±10%) no afectan criterios del sistema ni resultados. | Cumple para pequeñas variaciones de Flujo de fase móvil, volumen de inyección, composición de fase móvil y temperatura de la columna.  Ver resultados en la **Tabla 21.** | Cumple en todas las variaciones evaluadas. |

1. **MATERIALES Y EQUIPOS USADOS**
   1. **DESCRIPCIÓN DE LAS MUESTRAS**

Ver **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Muestras utilizadas durante la validación

| Nombre | Código | Lote | Código interno (CIM) |
| --- | --- | --- | --- |
| Muestra PT Lote A | PT-A-001 | A00124 | CIM-78421 |
| Muestra PT Lote B | PT-B-002 | B00224 | CIM-78422 |
|  |  |  |  |

* 1. **ESTÁNDARES**

Ver **Tabla 3**.

**Tabla 3**. Estándares utilizados durante la validación

| Nombre | Fabricante | Lote | Número de parte o Catálogo | Código de Identificación | Concentración | Fecha de vencimiento  (aa-mm-dd) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Activo\_1 RS | USP | F0H321 | 122345-1 | RS-ACT1 | 1.00 mg/mL | 2026-12-31 |
| Activo\_2 RS | USP | G9K221 | 122346-2 | RS-ACT2 | 0.03 mg/mL | 2026-11-30 |
|  |  |  |  |  |  |  |

* 1. **REACTIVOS**

Ver **Tabla 4.**

**Tabla 4.** Reactivos utilizados durante la validación.

| Nombre | Fabricante | Número de lote | Número de parte | Fecha de vencimiento  (aa-mm-dd) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Acetonitrilo HPLC | JT Baker | ACN2405 | JT-ACN | 2027-05-31 |
| Fosfato Mono/Disódico | Merck | PHOS0924 | MER-PO4 | 2028-01-31 |
|  |  |  |  |  |

* 1. **MATERIALES**

Ver **Tabla 5.**

**Tabla 5.** Materiales utilizados durante la validación

| Nombre | Fabricante | Numero de parte | Numero de lote |
| --- | --- | --- | --- |
| Viales HPLC 2 mL | Agilent | 5182-0714 | VIA0924 |
| Filtros 0.45 µm PVDF | Millex | SLHV033RS | FIL0824 |
|  |  |  |  |

* 1. **EQUIPOS**

Ver **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Equipos utilizados durante la validación

| Equipo | Consecutivo interno | Fabricante | Modelo | Serial | Próxima actividad  (aa\_mm) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| HPLC 1260 | EQ-HPLC-1260-07 | Agilent | 1260 Infinity II | DEAB12345 | 2025\_12 |
| Balanza Analítica | EQ-BAL-204 | Mettler Toledo | XS204 | MTX204778 | 2025\_11 |
|  |  |  |  |  |  |

* 1. **COLUMNA**

Ver **Tabla 7.**

**Tabla 7.** Columna usada durante el análisis

| Descripción | Fabricante | Número de parte | Serial | Número interno |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| C18, 150×4.6 mm, 5 µm | Phenomenex | 00G-4252-E0 | PXN55231 | COL-0193 |
|  |  |  |  |  |

1. **ANÁLISIS DE RESULTADOS**
   1. **SELECTIVIDAD DEL MÉTODO** 
      1. **Resultados**

Ver **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Soluciones evaluadas durante la selectividad

| **Solución y/o solventes** | **¿Presenta interferencia?** | | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |

**Conclusión**

Los solventes, soluciones y/o placebos evaluados no generan picos que interfieran con la identificación y cuantificación de los picos principales de **Activo\_1 y Activo\_2**. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **RPT-SEL-2025-09-16.pdf**.

* 1. **LINEALIDAD** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en las **Tabla 9 – 10.**

**Tabla 9.** Resultados de linealidad para **Activo\_1**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nivel** | **Concentración (mg/mL)** | **Área del Pico** | **Factor de respuesta** |
| 50% | 0.39 | 512345 | 1313705.1282 |
| 80% | 0.6240000000000001 | 825432 | 1322807.6923 |
| 100% | 0.78 | 1032543 | 1323773.0769 |
| 120% | 0.9359999999999999 | 1254789 | 1340586.5385 |
| 150% | 1.17 | 1543210 | 1318982.906 |
|  |  |  |  |
| RSD de los Factores de Respuesta | 0.89% | | |
| Pendiente de la curva (b) | 1324567.0 | | |
| Intercepto (a) | 1500.0 | | |
| Coeficiente de correlación (r) | 0.9996 | | |
| Coeficiente de Determinación (r2) | 0.9992 | | |
| Intercepto como porcentaje de ŷ al 100% | 0.14 | | |
| Criterio de aceptación | r≥0.999; r²≥0.998; |%intercepto|≤2%; RSD factores≤2% | | |
| Conclusión | Cumple | | |

**Tabla 9.** Resultados de linealidad para **Activo\_2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nivel** | **Concentración (mg/mL)** | **Área del Pico** | **Factor de respuesta** |
| 50% | 0.012 | 15234 | 1269500.0 |
| 80% | 0.019200000000000002 | 24321 | 1266718.75 |
| 100% | 0.024 | 30123 | 1255125.0 |
| 120% | 0.0288 | 36045 | 1251562.5 |
| 150% | 0.036000000000000004 | 45120 | 1253333.3333 |
|  |  |  |  |
| RSD de los Factores de Respuesta | 0.23% | | |
| Pendiente de la curva (b) | 1250000.0 | | |
| Intercepto (a) | 500.0 | | |
| Coeficiente de correlación (r) | 0.9998 | | |
| Coeficiente de Determinación (r2) | 0.9996 | | |
| Intercepto como porcentaje de ŷ al 100% | 1.64 | | |
| Criterio de aceptación | r≥0.999; r²≥0.998; |%intercepto|≤2%; RSD factores≤2% | | |
| Conclusión | Cumple | | |

**Gráfico, Gráfico de líneas

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**Figura 13.** Curva de Regresionpara el Activo\_1

**Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**Figura 14.** Diagrama de residuales para el Activo\_1

* + 1. **Conclusión**

Los resultados obtenidos demuestran que el método analítico es lineal en **50%–150%** de la concentración nominal de trabajo **Activo\_1: 0.78 mg/mL; Activo\_2: 0.024 mg/mL**.

El método es lineal dentro del rango aceptable. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **RPT-LIN-2025-09-16.pdf.**

* 1. **EXACTITUD DEL MÉTODO (RECUPERACIÓN)** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en las **siguientes tablas.**

**Tabla 11.** Resultados de recuperación para **Activo\_1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nivel** | **Recuperación de Activo\_1 (%)** | **Recuperación promedio (%)** | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| I (50%) | 101.3 | 101.3 | 98–102% por nivel; RSD≤2% | Cumple |
| II (100%) | 99.5 | 99.5 | 98–102% por nivel; RSD≤2% | Cumple |
| III (150%) | 98.2 | 98.2 | 98–102% por nivel; RSD≤2% | Cumple |
|  |  |  |

**Tabla 11.** Resultados de recuperación para **Activo\_2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nivel** | **Recuperación de Activo\_2 (%)** | **Recuperación promedio (%)** | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| I (50%) | 101.2 | 101.2 | 98–102% por nivel; RSD≤2% | Cumple |
| II (100%) | 101.0 | 101.0 | 98–102% por nivel; RSD≤2% | Cumple |
| III (150%) | 99.3 | 99.3 | 98–102% por nivel; RSD≤2% | Cumple |
|  |  |  |

* + 1. **Conclusión**

Los resultados indican que la recuperación de **Activo\_1 y Activo\_2** a diferentes niveles está dentro del límite aceptable, por lo que el método es exacto. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **RPT-EXA-2025-09-16.pdf.**

* 1. **PRECISIÓN DEL SISTEMA** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en la **Tabla 13.**

**Tabla 13.** Resultados de precisión instrumental

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Replica** | **Area del pico deActivo\_1** (área) | **Criterio de aceptacion** | **Conclusion** |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 1 | 301200 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 2 | 302400 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 3 | 303600 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 4 | 304800 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 5 | 306000 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 6 | 307200 |
|  |  |
| RSD (%) | 0.2 |

**Tabla 13.** Resultados de precisión instrumental

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Replica** | **Area del pico deActivo\_2** (área) | **Criterio de aceptacion** | **Conclusion** |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 1 | 25100 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 2 | 25200 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 3 | 25300 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 4 | 25400 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 5 | 25500 |
|  |  | RSD áreas ≤ 1.0% (n=6) | Cumple |
| 6 | 25600 |
|  |  |
| RSD (%) | 0.3 |

* + 1. **Conclusión**

La precisión del sistema está dentro del límite aceptable. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **RPT-PS-2025-09-16.pdf.**

* 1. **PRECISIÓN DEL MÉTODO (REPETIBILIDAD)** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en la **Tabla 14.**

**Tabla 14.** Resultados de repetibilidad **Activo\_1**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Replica** | **Activo\_1** (%) | **Criterio de aceptacion** | **Conclusion** |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 1 | 100.47 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 2 | 100.15 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 3 | 99.89 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 4 | 100.15 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 5 | 100.11 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 6 | 100.42 |
|  |  |
| RSD (%) | 0.9 |

**Tabla 14.** Resultados de repetibilidad **Activo\_2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Replica** | **Activo\_2** (%) | **Criterio de aceptacion** | **Conclusion** |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 1 | 100.02 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 2 | 100.71 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 3 | 100.46 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 4 | 100.69 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 5 | 100.36 |
|  |  | RSD ≤ 2.0% (n=6) | Cumple |
| 6 | 99.26 |
|  |  |
| RSD (%) | 0.9 |

* + 1. **Conclusión**

De acuerdo con los resultados obtenidos, la Precisión del Método está dentro del límite aceptable. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **RPT-PM-2025-09-16.pdf.**

* 1. **PRECISIÓN INTERMEDIA** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en la **Tabla 15.**

**Tabla 15.** Resultados de precisión intermedia de **Activo\_1**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Replica | AN1:D1:E1 (%) | AN2:D2:E2 (%) | | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 1 | 99.2 | 100.33 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 2 | 100.85 | 99.35 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 3 | 100.67 | 99.76 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 4 | 100.63 | 100.99 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 5 | 101.15 | 99.6 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 6 | 100.86 | 100.77 | |
|  |  |  | |
| RSD (%) | 1.4 | | |
| **Promedio (%)** | 100.6 | | 101.1 |
| **(%) Diferencia** | 0.5 | | |

**Tabla 15.** Resultados de precisión intermedia de **Activo\_2**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Replica | AN1:D1:E1 (%) | AN2:D2:E2 (%) | | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 1 | 99.96 | 99.41 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 2 | 99.49 | 98.74 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 3 | 100.64 | 100.61 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 4 | 101.09 | 98.92 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 5 | 100.78 | 98.86 | |
|  |  |  | | Δpromedios ≤ 2.0%; RSD combinado ≤ 2.0% | Cumple |
| 6 | 100.91 | 101.07 | |
|  |  |  | |
| RSD (%) | 1.5 | | |
| **Promedio (%)** | 99.8 | | 100.4 |
| **(%) Diferencia** | 0.6 | | |

* + 1. **Conclusión**

De acuerdo con los resultados obtenidos, la Precisión Intermedia del Método está dentro del límite aceptable. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **RPT-PI-2025-09-16.pdf.**

* 1. **RANGO** 
     1. **Conclusión**

Dado que los parámetros de Linealidad, Exactitud del Método y Precisión del método cumplen los criterios de aceptación establecidos, se concluye que el método presenta adecuada linealidad, exactitud, y precisión en el siguiente rango de concentración:

* 1. **ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LAS SOLUCIONES** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en las **Tablas 16 – 18.**

**Tabla 16.** Condiciones de almacenamiento

|  |  |
| --- | --- |
| **Condición 1** | Soluciones en volumétricas, almacenadas en el laboratorio a temperatura ambiente. |
| **Condición 2** | Soluciones en viales, almacenados en el Automuestreador del equipo temperatura ambiente. |

**Tabla 17.** Resultados de estabilidad de la solución estándar de **Activo\_1**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Condición de estabilidad** | **Tiempo de estabilidad** | **Réplica** | **Áreas** | **Promedio de Áreas** | **|di| (%)** | conclusion |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Condición 1 | t0 |  |  | 301000.0 | 0.0 | Referencia |
| 1 | 301000 |
|  |  | 301000.0 | 0.0 | Referencia |
| 2 | 302000 |
|  |  | 301000.0 | 0.0 | Referencia |
| 3 | 303000 |
|  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Condición 1 | Día 8 |  |  | 301250.0 | 0.08 | Cumple |
| 1 | 301750 |
|  |  | 301250.0 | 0.08 | Cumple |
| 2 | 302700 |
|  |  | 301250.0 | 0.08 | Cumple |
| 3 | 303650 |
|  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Criterio de aceptación** | │di│ ≤ 2.0% respecto a t0 | | | | | |

**Tabla 17.** Resultados de estabilidad de la solución estándar de **Activo\_2**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Condición de estabilidad** | **Tiempo de estabilidad** | **Réplica** | **Áreas** | **Promedio de Áreas** | **|di| (%)** | conclusion |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Condición 2 | t0 |  |  | 25120.0 | 0.0 | Referencia |
| 1 | 25120 |
|  |  | 25120.0 | 0.0 | Referencia |
| 2 | 25240 |
|  |  | 25120.0 | 0.0 | Referencia |
| 3 | 25360 |
|  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Condición 2 | Día 5 |  |  | 25100.0 | 0.08 | Cumple |
| 1 | 25105 |
|  |  | 25100.0 | 0.08 | Cumple |
| 2 | 25230 |
|  |  | 25100.0 | 0.08 | Cumple |
| 3 | 25355 |
|  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Criterio de aceptación** | │di│ ≤ 2.0% respecto a t0 | | | | | |

**Tabla 18.** Resultados de estabilidad de la solución estándar de **Muestra Activo\_1**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Condición de estabilidad** | **Tiempo de estabilidad** | **Réplica** | **Áreas** | **Promedio de Áreas** | **|di| (%)** | conclusion |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Condición 1 | t0 |  |  | 299100.0 | 0.0 | Referencia |
| 1 | 299100 |
|  |  | 299100.0 | 0.0 | Referencia |
| 2 | 300200 |
|  |  | 299100.0 | 0.0 | Referencia |
| 3 | 301300 |
|  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Condición 1 | Día 7 |  |  | 299100.0 | 0.0 | Cumple |
| 1 | 299020 |
|  |  | 299100.0 | 0.0 | Cumple |
| 2 | 300140 |
|  |  | 299100.0 | 0.0 | Cumple |
| 3 | 301260 |
|  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Criterio de aceptación** | │di│ ≤ 2.0% respecto a t0 | | | | | |

* + 1. **Conclusión**

Las soluciones de muestra se consideran estables por 7 días en las condiciones evaluadas.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **RPT-ES-STD-2025-09-16.pdf.**

Ver reporte en **RPT-ES-MTA-2025-09-16.pdf.**

* 1. **ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA FASE MOVIL** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en las **Tabla 19.**

**Tabla 19.** Resultados de estabilidad analítica de la fase móvil /Solución estándar de **Activo\_1**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parámetros Test de Adecuabilidad del Sistema** | | | | | | | |
| **t0** | | | | | | | |
| **Réplica** | **Áreas System** | **Tiempo de Retención** | **USP Tailing** | **Resolucion** | | **Exactitud(%)** | |
| 1 | 300900 | 5.2 | 1.1 | 2.5 | | 100.2 | |
| 2 | 301800 | 5.2 | 1.1 | 2.5 | | 100.2 | |
| 3 | 302700 | 5.2 | 1.1 | 2.5 | | 100.2 | |
|  |  |  |  |  | |  | |
| **Promedio** | 301200.0 | 5.2 | 1.1 | 1.1 | |  | |
| **RSD (%)** | 0.4 |  |  |  | |  | |
| **ΔT (minutos** |  |  |  |  | |  | |
| **Criterio de aceptación** | RSD áreas ≤2.0%; ΔT≤0.2 min | | | | | | |
| **Conclusión** | Cumple |  |  | |  | |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parámetros Test de Adecuabilidad del Sistema** | | | | | | | |
| **Día 6** | | | | | | | |
| **Réplica** | **Áreas System** | **Tiempo de Retención** | **USP Tailing** | **Resolucion** | | **Exactitud(%)** | |
| 1 | 300720 | 5.23 | 1.12 | 2.4 | | 99.8 | |
| 2 | 301640 | 5.24 | 1.12 | 2.4 | | 99.8 | |
| 3 | 302560 | 5.25 | 1.12 | 2.4 | | 99.8 | |
|  |  |  |  |  | |  | |
| **Promedio** | 301000.0 | 5.24 | 1.12 | 1.12 | |  | |
| **RSD (%)** | 0.6 |  |  |  | |  | |
| **ΔT (minutos** |  |  |  |  | |  | |
| **Criterio de aceptación** | RSD áreas ≤2.0%; ΔT≤0.2 min | | | | | | |
| **Conclusión** | Cumple |  |  | |  | |  |

* + 1. **Conclusión**

Se mantiene la adecuabilidad del sistema por 6 días a temperatura ambiente.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en RPT-EFM-2025-09-16.pdf

* 1. **ROBUSTEZ DEL MÉTODO** 
     1. **Resultados**

Ver resultados en las **Tablas 20 – 21.**

**Tabla 20.** Condiciones de robustezevaluadas

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Factores evaluados** | | | |
| **No. Experimentos** | **Temperatura de la columna (°C)** | **Flujo (mL/min)** | **Volumen de inyección (μL)** | **Fase móvil** |
|  |  |  |  |  |
| EXP-01 | 28 | 0.9 | 18 | 55:45 ACN:Buffer |
|  |  |  |  |  |
| EXP-02 | 30 | 1.0 | 20 | 50:50 ACN:Buffer |
|  |  |  |  |  |
| EXP-03 | 32 | 1.1 | 22 | 45:55 ACN:Buffer |
|  |  |  |  |  |

**Tabla 21.** Resultados de los experimentos de robustez para **Activo\_1**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Experimento** | **Réplica** | **Valores aproximados (%)** | **Promedio (%)** | **Diferencia (%)** | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
|  |  |  |  |  |  |  |
| EXP-01 | 1 | 99.8 | 100.1 | 0.3 | Parámetros del sistema dentro de límites; diferencias ≤ 2.0% | Cumple |
| Parámetros del sistema dentro de límites; diferencias ≤ 2.0% |  |  |  |  |  |  |