|  |  |
| --- | --- |
| **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 4](#_Toc203730143)

[3 ALCANCE 4](#_Toc203730144)

[4 RESPONSABILIDADES 4](#_Toc203730145)

[4.1 COORDINADORES DE CALIDAD I Y II Y/O ANALISTA ENCARGADO (CC I Y II Y/O AN) 4](#_Toc203730146)

[4.1.1 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. 4](#_Toc203730147)

[4.1.2 Revisar toda la información generada por los analistas y/o técnicos de laboratorio. 4](#_Toc203730148)

[4.1.3 Elaborar el reporte de validación. 4](#_Toc203730149)

[4.2 JEFE DE DESARROLLO ANALÍTICO (JDA) 4](#_Toc203730150)

[4.2.1 Revisar el reporte de validación. 4](#_Toc203730151)

[4.3 JEFE DE CUMPLIMIENTO O JEFE DE TÉCNICO Y DE CALIDAD 4](#_Toc203730152)

[4.3.1 Aprobar el reporte de validación. 4](#_Toc203730153)

[5 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO 4](#_Toc203730154)

[6 RESUMEN 4](#_Toc203730155)

[6.1 RESUMEN DE RESULTADOS 5](#_Toc203730156)

[7 MATERIALES Y EQUIPOS USADOS 6](#_Toc203730157)

[7.1 DESCRIPCIÓN DE LAS MUESTRAS 6](#_Toc203730158)

[7.2 ESTÁNDARES 7](#_Toc203730159)

[7.3 REACTIVOS 7](#_Toc203730160)

[7.4 MATERIALES 7](#_Toc203730161)

[7.5 EQUIPOS 7](#_Toc203730162)

[8 ANÁLISIS DE RESULTADOS 8](#_Toc203730163)

[8.1 SELECTIVIDAD DEL MÉTODO 8](#_Toc203730164)

[8.2 LINEALIDAD 20](#_Toc203730165)

[8.3 EXACTITUD DEL MÉTODO (RECUPERACIÓN) 25](#_Toc203730166)

[8.4 PRECISIÓN DEL SISTEMA 26](#_Toc203730167)

[8.5 PRECISIÓN DEL MÉTODO (REPETIBILIDAD) 26](#_Toc203730168)

[8.6 PRECISIÓN INTERMEDIA 27](#_Toc203730169)

[8.7 RANGO 27](#_Toc203730170)

[8.8 ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LAS SOLUCIONES 28](#_Toc203730171)

[8.9 ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA FASE MOVIL 29](#_Toc203730172)

[8.10 ROBUSTEZ DEL MÉTODO 30](#_Toc203730173)

[9 CONCLUSIONES GENERALES 31](#_Toc203730174)

[10 RELACIÓN DE OOS Y DESVIACIONES 31](#_Toc203730175)

[11 RELACIÓN DE ANEXOS 31](#_Toc203730176)

[12 DOCUMENTOS RELACIONADOS 32](#_Toc203730177)

[13 HISTÓRICO DE CAMBIOS 32](#_Toc203730178)

1. **INTRODUCCIÓN**

Este reporte de validación resume los resultados obtenidos durante la validación del método analítico de **{{método\_analitico\_del\_producto}}**. La validación analítica incluyó la evaluación de los parámetros de **{{parámetros\_de\_validacion}}**, en línea con la guía ICH Q2(R2) *“Validación de Procedimientos Analíticos”* y el capítulo general [〈1225〉 *“Validación de Procedimientos Farmacopeicos*](https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-E2C6F9E8-EA71-4B72-A7BA-76ABD5E72964_4_es-ES?source=Search%20Results&highlight=1225)*”* de la farmacopea de los Estados Unidos (USP).

Los resultados obtenidos demuestran el cumplimiento de los criterios de aceptación para cada parámetro evaluado, indicando que el método analítico cumple con **{{parámetros\_de\_validacion}}** para la **{{tipo\_de\_validacion}}** del producto. Específicamente en el **{{rango\_de\_validado}}** de la concentración nominal de trabajo **{{ concentarcion\_de\_activo\_1}}, {{concentarcion\_de\_activo\_2}}**. Adicionalmente, el método analítico demostró ser robusto frente a pequeñas variaciones en los parámetros instrumentales, tales como el **{{experimentos\_robustez}}**, entre otros.

Por otra parte, la solución muestra se mantuvo estable durante **{{tiempo\_condicion\_estabilidad\_muestra}}**, lo cual garantiza un tiempo adecuado para la ejecución del análisis sin comprometer la integridad de los resultados. En consecuencia, el método se considera validado.

1. **ALCANCE**

Aplica para la validación del método analítico de **{{método\_analitico\_del\_producto}}**. **{{código\_del\_producto}}**.

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 **{{código\_protocolo\_validacion}} {{nombre\_del\_protocolo\_validacion}}***.*

1. **RESUMEN**

Para la evaluación de los parámetros **{{parámetros\_de\_validacion}}**, se siguió lo establecido en los protocolos de validación **{{código\_protocolo\_validacion}}.**

Los datos analíticos demuestran el cumplimiento de los criterios de aceptación para cada parámetro, tal como se definen en la Sección 5, Tabla 1 del protocolo de validación.

* 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 | Placebos, solventes y/o soluciones no generan picos que interfieran con la cuantificación de los picos principales. | Los solventes, placebos y/o soluciones evaluadas no generan picos de interferencia con los picos de Activo\_1 e Activo\_2, respectivamente. Ver **Tabla 8.** | SI |
| 2 | Linealidad | El Coeficiente de correlación (r) debe ser ≥ 0.998.  **Diagrama de residuales:** La distribución de los puntos debe ser aleatoria y no refleja ninguna tendencia.  La desviación estándar relativa de los factores de respuesta debe ser ≤ 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% | | SI |
| 3 | Exactitud del Método (recuperación) | El porcentaje de recuperación promedio por cada nivel, debe estar entre 98.0% y 102.0% | 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% | | SI |
| 4 | Precisión del Sistema | La desviación estándar relativa (RSD) de la respuesta de área de diez inyecciones replicadas de solución estándar es menor o igual al 2.0%. | |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **RSD** | | Activo\_1 | 0.2% | | Activo\_2 | 0.3% | | SI |
| 5 | Precisión del Método (repetibilidad) | El %RSD obtenido es menor o igual a 2.0%. | |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **RSD** | | Activo\_1 | 0.9% | | Activo\_2 | 0.9% | | SI |
| 6 | Precisión Intermedia | El %RSD obtenido es menor o igual a 2.0%. | |  |  | | --- | --- | | **Activo** | **RSD** | | Activo\_1 | 1.3% | | Activo\_2 | 1.5% | | SI |
| 7 | Rango (intervalo) | Si se cumplen los criterios de aceptación para Linealidad, Exactitud del método (recuperación) y Precisión del método (repetibilidad), se considera que el rango propuesto está validado (50% - 150% de la concentración nominal). | 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). | SI |
| 8 | Estabilidad analítica de las soluciones | La solución estándar y la solución muestra se consideran estables hasta un determinado tiempo de análisis, siempre que el porcentaje de cambio sea menor o igual al 2.0%, o que el porcentaje de similitud se mantenga entre 98.0% y 102.0%, en comparación con los resultados del análisis inicial. | **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.** | SI |
| 9 | Estabilidad analítica de la fase móvil | La fase móvil se considera estable hasta un determinado tiempo de análisis si cumple con cada uno de los siguientes criterios:  El rango de variación del tiempo de retención es ± 3 minutos, en comparación con un análisis inicial.  No deben presentarse picos fantasmas ni división de picos, durante el transcurso del análisis con la Fase Móvil en estudio.  *Cada tiempo de estabilidad evaluado debe cumplir con el test de adecuabilidad del sistema.* | Cumple para 6 días, almacenada en el laboratorio de análisis a temperatura ambiente.  Ver resultados en la **Tabla 19.** | SI |
| 10 | Robustez del método | Las especificaciones del Test de Adecuabilidad Sistema (SST) deben cumplirse en todas las condiciones analizadas.  El porcentaje de cambio |di| obtenido en cada condición evaluada debe ser menor o igual a 2.0%, respecto a la condición nominal. | 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.** | SI |

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)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **{% for mta in muestra\_utilizadas %}**  **{{ mta.nombre }}** | **{{ mta.codigo}}** | **{{ mta.lote}}** | **{{ mta.codigo\_interno\_cim}}** |
| {% endfor %} |  |  |  |

* 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)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for std in estandar\_utilizados %}**  **{{std.nombre}}** | **{{std.fabricante}}** | **{{std.lote}}** | **{{std.numero\_parte}}** | **{{std.codigo\_identificacion}}** | **{{std.concentracion}}** | **{{ std.vencimiento}}** |
| {% endfor %} |  |  |  |  |  |  |

* 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)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for reac in reactivo\_utilizados %}**  **{{reac.nombre}}** | **{{reac.fabricante}}** | **{{reac.lote}}** | **{{reac.numero\_parte}}** | **{{reac.vencimiento}}** |
| **{% endfor %}** |  |  |  |  |

* 1. **MATERIALES**

Ver **Tabla 5.**

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

| **Nombre** | **Fabricante** | **Numero de parte** | **Numero de lote** |
| --- | --- | --- | --- |
| **{% for mate in materiales\_utilizados %}**  **{{mate.nombre}}** | **{{mate.fabricante}}** | **{{mate.numero\_parte}}** | **{{mate.lote}}** |
| **{% endfor %}** |  |  |  |

* 1. **EQUIPOS**

Ver **Tabla 6**.

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

| **Equipo** | **Consecutivo interno** | **Fabricante** | **Modelo** | **Serial** | **Próxima actividad**  **(aa-mm)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for equi in equipos\_utilizados %}**  **{{equi.nombre}}** | **{{equi.consecutivo}}** | **{{equi.fabricante}}** | **{{equi.modelo}}** | **{{equi.serial}}** | **{{equi.prox-actividad}}** |
| **{% endfor %}** |  |  |  |  |  |

* 1. **COLUMNA**

Ver **Tabla 7.**

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

| **Descripción** | **Fabricante** | **Número de parte** | **Serial** | **Número interno** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for colu in columna\_utilizada %}**  **{{colu.descripcion}}** | **{{colu.fabricante}}** | **{{colu.numero\_parte}}** | **{{colu.serial}}** | **{{colu.numero\_interno}}** |
| **{% endfor %}** |  |  |  |  |

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

Ver **Tabla 8**.

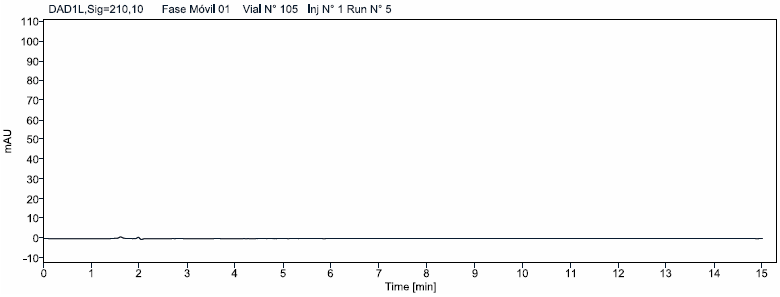
**Tabla 8.** Soluciones evaluadas durante la selectividad

| **Solución y/o solventes** | **¿Presenta interferencia?** | | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for solu in soluciones\_evaluadas %}**  **{{colu.descripcion}}** | No | Figura 1 | Placebos, solventes y/o soluciones no generan picos que interfieran con la cuantificación de los picos principales. | Cumple |
| Agua | No | Figura 2 | Cumple |
| Acetonitrilo | No | Figura 3 | Cumple |
| Solución amortiguadora | No | Figura 4 | Cumple |
| Solución placebo Fill (Sin APIS) | No | Figura 5 | Cumple |
| Solución placebo Fill (Sin Activo\_1) | No | Figura 6 | Cumple |
| Solución placebo Fill (Sin Activo\_2) | No | Figura 7 | Cumple |
| Solución placebo Gelatina Amarilla | No | Figura 8 | Cumple |
| Solución placebo Gelatina Roja | No | Figura 9 | Cumple |
| Solución estándar de Activo\_2 Bitartrato | No | Figura 10 | Cumple |
| Solución muestra | No | Figura 11 | Cumple |
| Solución estándar mixto | No | Figura 12 | Cumple |

Interfaz de usuario gráfica

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**a**



**b**

**Figura 1.** Fase móvil, a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**a**

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**b**

**Figura 2.** Agua, a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**a**

Gráfico, Histograma

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**b**

**Figura 3.** Acetonitrilo, a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

**Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**a**

**Interfaz de usuario gráfica, Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

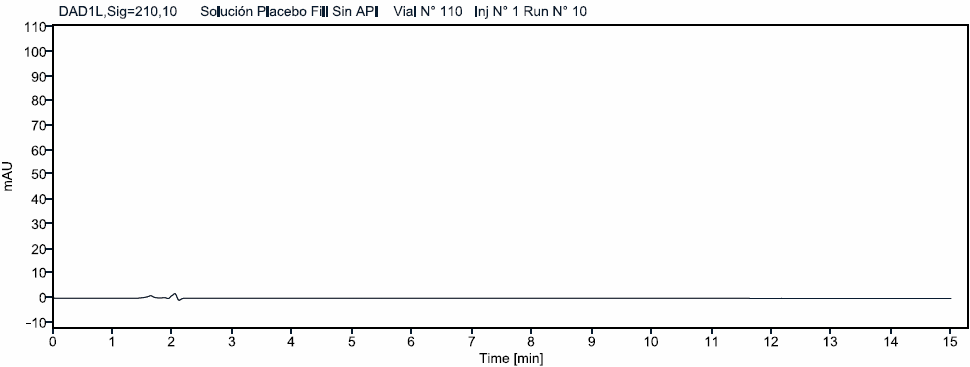
**b**

**Figura 4.** Solución amortiguadora, a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**a**



**b**

**Figura 5.** Solución placebo Fill (Sin APIS), a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

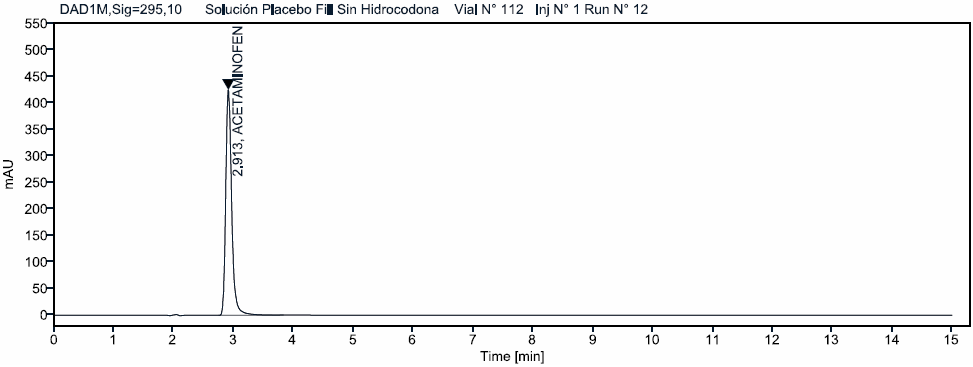
**a**

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**b**

**Figura 6.** Solución placebo Fill (Sin Activo\_1), a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.



**a**

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**b**

**Figura 7.** Solución placebo Fill (Sin Activo\_2), a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

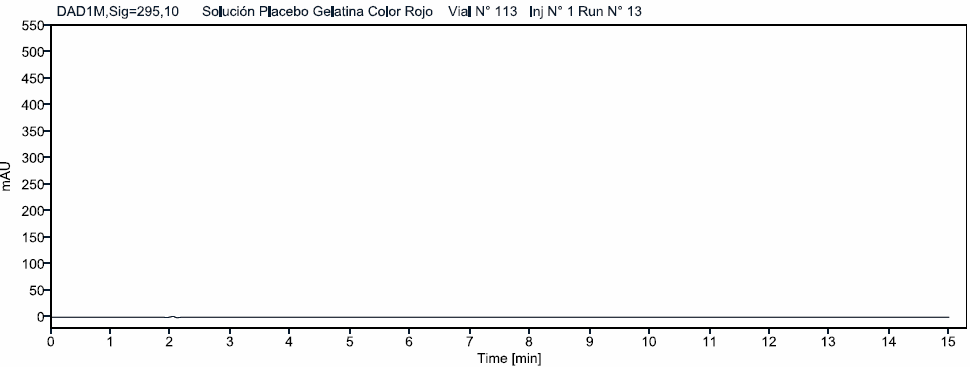
**a**

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**b**

**Figura 8.** Solución placebo Gelatina Amarilla, a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.



**a**

Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**b**

**Figura 9.** Solución placebo Gelatina Roja, a) señal a 295 nm, b)señal a 210 nm.

Interfaz de usuario gráfica, Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**a**

Imagen que contiene Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

**b**

**Figura 10.** Solución estándar de Activo\_2 Bitartrato, a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

**Interfaz de usuario gráfica, Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**a**

**Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**b**

**Figura 11.** Solución muestra, a) señal a 295 nm, b) señal a 210 nm.

**Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**a**

**Imagen que contiene Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**b**

**Figura 12.** Solución estándar mixto, a) señal a 295 nm, b)señal a 210 nm.

* + 1. **Conclusión**

Los solventes, soluciones y/o placebos evaluados no generan picos que interfieran con la identificación y cuantificación de los picos principales de **{{activos\_validados}}**. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **{{reporte\_selectividad}}.**

* 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 de {{activos}}** | **Factor de respuesta** |
| --- | --- | --- | --- |
| **{% for linea in linealidad\_sistema %}{% for r in linea.replicas %}{{ linea.nivel }}** | **{{ r.concentracion|round(4) }}** | **{{ r.area\_pico }}** | **{{ r.factor\_respuesta|default((r.area\_pico / r.concentracion))|round(4) }}** |
| **{% endfor %}** |  |  |  |
| RSD de los Factores de Respuesta | **{{RSD\_linealidad}}** | | |
| Pendiente de la curva (b) | **{{pendiente}}** | | |
| Intercepto (a) | **{{intercepto}}** | | |
| Coeficiente de correlación (r) | **{{coeficiente\_correlacion}}** | | |
| Coeficiente de Determinación (r2) | **{{coeficiente\_determinacion}}** | | |
| Intercepto como porcentaje de al 100% | **{{Porcentaje\_intercepto}}** | | |
| **Criterio de aceptación** | El Coeficiente de correlación (r) debe ser ≥ 0.998.  **Diagrama de residuales:** La distribución de los puntos debe ser aleatoria y no refleja ninguna tendencia.  La desviación estándar relativa de los factores de respuesta debe ser ≤ 2.0%. | | |
| **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

**Tabla 10.** Resultados de linealidad para Activo\_2

| **Nivel** | **Concentración (mg/mL)** | **Área del Pico de {{activos}}** | **Factor de respuesta** |
| --- | --- | --- | --- |
| **{% for linea in linealidad\_sistema %}{% for r in linea.replicas %}{{ linea.nivel }}** | **{{ r.concentracion|round(4) }}** | **{{ r.area\_pico }}** | **{{ r.factor\_respuesta|default((r.area\_pico / r.concentracion))|round(4) }}** |
| **{% endfor %}** |  |  |  |
| RSD de los Factores de Respuesta | **{{RSD\_linealidad}}** | | |
| Pendiente de la curva (b) | **{{pendiente}}** | | |
| Intercepto (a) | **{{intercepto}}** | | |
| Coeficiente de correlación (r) | **{{coeficiente\_correlacion}}** | | |
| Coeficiente de Determinación (r2) | **{{coeficiente\_determinacion}}** | | |
| Intercepto como porcentaje de al 100% | **{{Porcentaje\_intercepto}}** | | |
| **Criterio de aceptación** | El Coeficiente de correlación (r) debe ser ≥ 0.998.  **Diagrama de residuales:** La distribución de los puntos debe ser aleatoria y no refleja ninguna tendencia.  La desviación estándar relativa de los factores de respuesta debe ser ≤ 2.0%. | | |
| **Conclusión** | Cumple | | |

**Gráfico, Gráfico de líneas

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**Figura 15.** Curva de Regresionpara Activo\_2

**Gráfico, Gráfico de dispersión

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

**Figura 16.** Diagrama de residuales para Activo\_2

* + 1. **Conclusión**

Los resultados obtenidos demuestran que el método analítico es lineal en **{{rango\_de\_validado}}** de la concentración nominal de trabajo **{{concentarcion\_de\_activos}}**.

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

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **{{reporte\_linealidad}}.**

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

Ver resultados en las **Tablas 11 – 12.**

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

| **Nivel** | **Recuperación de {{activos}} (%)** | **Recuperación promedio (%)** | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for exact in exactitude\_del\_metodo %}{% for r in exact.replicas %}{{ exact.nivel }}** | **{{ r.recuperacion|round(2) }}** | **r.recuperacion\_promedio|round(1) }}** | El porcentaje de recuperación promedio por cada nivel, debe estar entre 98.0% y 102.0% | Cumple |
|  |  |  |  |  |

**Tabla 12.** Resultados de recuperación para Activo\_2

| **Nivel** | **Recuperación de {{activos}} (%)** | **Recuperación promedio (%)** | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for exact in exactitude\_del\_metodo %}{% for r in exact.replicas %}{{ exact.nivel }}** | **{{ r.recuperacion|round(2) }}** | **r.recuperacion\_promedio|round(1) }}** | El porcentaje de recuperación promedio por cada nivel, debe estar entre 98.0% y 102.0% | Cumple |
|  |  |  |  |  |

* + 1. **Conclusión**

Los resultados indican que la recuperación de **{{activos}}** a diferentes niveles está dentro del límite aceptable, por lo que el método es exacto. Parámetro validado.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **{{reporte\_exactitud}}.**

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

Ver resultados en la **Tabla 13.**

**Tabla 13.** Resultados de precisión instrumental

| **Réplica** | **Área del pico de {{activos}}** | **Área del pico de {{activos}}** | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for prec in precisión\_instrumental %}**  **{{prec.replica}}** | **{{prec.area\_pico\_1}}** | {{prec.area\_pico\_2}} | La desviación estándar relativa (RSD) de la respuesta de área de diez inyecciones replicadas de solución estándar es menor o igual 2.0% | Cumple |
| **RSD (%)** | {{prec.RSD\_precision\_pico\_1}} | {{prec.RSD\_precision\_pico\_1}} |  |  |

**{% endfor %}**

* + 1. **Conclusión**

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

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **{{reporte\_precision\_instrumental}}.**

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

Ver resultados en la **Tabla 14.**

**Tabla 14.** Resultados de repetibilidad

| **Réplica** | **Activo\_1 (%)** | **Activo\_2 (%)** | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **{% for rep in precisión\_metodo %}**  **{{rep.replica}}** | **{{rep.porcentaje\_pico\_1}}** | {{rep.porcentaje\_pico\_2}} | El %RSD obtenido es menor o igual a 2.0%. | Cumple |
| **RSD (%)** | {{rep.RSD\_precision\_pico\_1}} | {{rep.RSD\_precision\_pico\_1}} |  |  |

* + 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 **{{reporte\_precision\_metodo}}.**

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

Ver resultados en la **Tabla 15.**

**Tabla 15.** Resultados de precisión intermedia

| **Réplica** | **Activo\_1 (%)** | | **Activo\_2 (%)** | | **Criterio de aceptación** | **Conclusión** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AN1:D1:E1** | **AN2:D2:E2** | **AN1:D1:E1** | **AN2:D2:E2** |
| **{% for precint in precisión\_intermedia %}**  **{{precint.replica}}** | {{precint.A1D1E1\_pico\_1}} | {{precint.A2D2E2\_pico\_1}} | {{precint.A1D1E1\_pico\_2}} | {{precint.A2D2E2\_pico\_2}} | El %RSD obtenido es menor o igual a 2.0%. | Cumple |
| **RSD (%)** | {{precint.RSD\_precision\_pico\_1}} | | {{precint.RSD\_precision\_pico\_1}} | |  |  |
| *AN1:D1:E1: Analista 1, Dáa 1, Equipo 1.*  *AN2:D2:E2: Analista 2, Día 2, Equipo 2.* | | | | | | |

**{% endfor %}**

* + 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 **{{reporte\_precision\_intermedia}}.**

* 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:

**{{ concentarcion\_de\_activo\_1}} {{rango\_de\_validado}}**

**{{ concentarcion\_de\_activo\_2}} {{rango\_de\_validado}}**

* 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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Compuesto** | **Parámetro** | **Tiempo cero** | **Tiempo 1 / 4 días** | | **Tiempo 2 / 5 días** | | **Tiempo 3 / 8 días** | |
| **Condición 1** | **Condición 2** | **Condición 1** | **Condición 2** | **Condición 1** | **Condición 2** |
| {{activo\_1}} | Área promedio | {{área\_std\_act\_1\_T0}} | {{área\_std\_act\_1\_T1C1}} | {{área\_std\_act\_1\_T1C2}} | {{área\_std\_act\_1\_T2C1}} | {{área\_std\_act\_1\_T2C2}} | {{área\_std\_act\_1\_T3C1}} | {{área\_std\_act\_1\_T3C2}} |
| di (%) | No aplica | {{área\_std\_act\_1\_T1C1 - área\_std\_act\_1\_T0}} | {{área\_std\_act\_1\_T1C2 - área\_std\_act\_1\_T0}} | {{área\_std\_act\_1\_T2C1 - área\_std\_act\_1\_T0}} | {{área\_std\_act\_1\_T2C2 - área\_std\_act\_1\_T0}} | {{área\_std\_act\_1\_T3C1 - área\_std\_act\_1\_T0}} | {{área\_std\_act\_1\_T3C3 - área\_std\_act\_1\_T0}} |
| {{activo\_2}} | Área promedio | {{área\_std\_act\_2\_T0}} | {{área\_std\_act\_2\_T1C1}} | {{área\_activo\_2\_T1C2}} | {{área\_activo\_2\_T2C1}} | {{área\_activo\_2\_T2C2}} | {{área\_activo\_2\_T3C1}} | {{área\_activo\_2\_T3C2}} |
| di (%) | No aplica | {{área\_std\_act\_2\_T1C1 - área\_std\_act\_2\_T0}} | {{área\_std\_act\_2\_T1C2 - área\_std\_act\_2\_T0}} | {{área\_std\_act\_2\_T2C1 - área\_std\_act\_2\_T0}} | {{área\_std\_act\_2\_T2C2 - área\_std\_act\_2\_T0}} | {{área\_std\_act\_2\_T3C1 - área\_std\_act\_2\_T0}} | {{área\_std\_actstd\_2\_T3C3 - área\_std\_act\_2\_T0}} |
| **Criterio de aceptación** | | La solución estándar y la solución muestra se consideran estables hasta un determinado tiempo de análisis, siempre que el porcentaje de cambio sea menor o igual al 2.0%, o que el porcentaje de similitud se mantenga entre 98.0% y 102.0%, en comparación con los resultados del análisis inicial. | | | | | | |
| **Conclusión** | | No aplica | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | No Cumple |
| *di: porcentaje de similitud.* | | | | | | | | |

**Tabla 18.** Resultados de estabilidad de la solución muestra

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Compuesto** | **Parámetro** | **Tiempo cero** | **Tiempo 1 / {{días\_1}}** | | **Tiempo 2 / {{días\_2}}** | | **Tiempo 3 / {{días\_3}}** | |
| **Condición 1** | **Condición 2** | **Condición 1** | **Condición 2** | **Condición 1** | **Condición 2** |
| {{activo\_1}} | Área promedio | {{área\_mta\_act\_1\_T0}} | {{área\_mta\_act\_1\_T1C1}} | {{área\_mta\_act\_1\_T1C2}} | {{área\_mta\_act\_1\_T2C1}} | {{área\_mta\_act\_1\_T2C2}} | {{área\_mta\_act\_1\_T3C1}} | {{área\_mta\_act\_1\_T3C2}} |
| di (%) | No aplica | {{área\_mta\_act\_1\_T1C1 - área\_mta\_act\_1\_T0}} | {{área\_mta\_1\_T1C2 - área\_mta\_act\_1\_T0}} | {{área\_mta\_1\_T2C1 - área\_mta\_act\_1\_T0}} | {{área\_mta\_1\_T2C2 - área\_mta\_act\_1\_T0}} | {{área\_mta\_1\_T3C1 - área\_mta\_act\_1\_T0}} | {{área\_mta\_1\_T3C3 - área\_mta\_act\_1\_T0}} |
| {{activo\_2}} | Área promedio | {{área\_mta\_act\_2\_T0}} | {{área\_mta\_act\_2\_T1C1}} | {{área\_mta\_act\_2\_T1C2}} | {{área\_mta\_act\_2\_T2C1}} | {{área\_mta\_act\_2\_T2C2}} | {{área\_mta\_act\_2\_T3C1}} | {{área\_mta\_act\_2\_T3C2}} |
| di (%) | No aplica | {{área\_mta\_act\_2\_T1C1 - área\_mta\_act\_2\_T0}} | {{área\_mta\_2\_T1C2 - área\_mta\_act\_2\_T0}} | {{área\_mta\_2\_T2C1 - área\_mta\_act\_2\_T0}} | {{área\_mta\_2\_T2C2 - área\_mta\_act\_2\_T0}} | {{área\_mta\_2\_T3C1 - área\_mta\_act\_2\_T0}} | {{área\_mta\_2\_T3C3 - área\_mta\_act\_2\_T0}} |
| **Criterio de aceptación** | | La solución estándar y la solución muestra se consideran estables hasta un determinado tiempo de análisis, siempre que el porcentaje de cambio sea menor o igual al 2.0%, o que el porcentaje de similitud se mantenga entre 98.0% y 102.0%, en comparación con los resultados del análisis inicial. | | | | | | |
| **Conclusión** | | No aplica | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | No Cumple |
| *di: porcentaje de similitud.* | | | | | | | | |

* + 1. **Conclusión**

De acuerdo con los resultados obtenidos, las solucion estándar se considera estable por **{{tiempo\_maximo\_almacenada\_std\_1}} {{condición\_almacenamiento\_std\_1}},** y **{{tiempo\_maximo\_almacenada\_std\_2}}**  **{{condición\_almacenamiento\_std\_2}}.**

La solución muestra se considera **{{tiempo\_maximo\_almacenada\_mta\_1}} {{condición\_almacenamiento\_mta\_1}},** y **{{tiempo\_maximo\_almacenada\_mta\_2}}**  **{{condición\_almacenamiento\_mta\_2}}.**.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en **{{reporte\_establidad\_soluciones}}.**

* 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** | **Tiempo inicial** | | **Tiempo 1/ día 2** | | **Tiempo 2 / día 6.** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pico de {{activo\_1}}** | **Pico de {{activo\_2}}** | **Pico de {{activo\_1}}** | **Pico de {{activo\_2}}** | **Pico de {{activo\_1}}** | **Pico de {{activo\_2}}** |
| **Replica 1** | {{Tr\_std\_rep\_1\_T0\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_1\_T0\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_1\_T1\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_1\_T1\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_1\_T2\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_1\_T2\_activo\_2}} |
| **Replica 2** | {{Tr\_std\_rep\_2\_T0\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_2\_T0\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_2\_T1\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_2\_T1\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_2\_T2\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_2\_T2\_activo\_2}} |
| **Replica 3** | {{Tr\_std\_rep\_3\_T0\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_3\_T0\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_3\_T1\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_3\_T1\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_3\_T2\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_3\_T2\_activo\_2}} |
| **Replica 4** | {{Tr\_std\_rep\_4\_T0\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_4\_T0\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_4\_T1\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_4\_T1\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_4\_T2\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_4\_T2\_activo\_2}} |
| **Replica 5** | {{Tr\_std\_rep\_5\_T0\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_5\_T0\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_5\_T1\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_5\_T1\_activo\_2}} | {{Tr\_std\_rep\_5\_T2\_activo\_1}} | {{Tr\_std\_rep\_5\_T2\_activo\_2}} |
| **RSD de las áreas (%)** | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0.2 |
| **Asimetría** | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| **Resolución** | 18.1 | | 18.1 | | 18.8 | |
| **Exactitud (%)** | 100.1 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 99.9 | 99.8 |
| **Tiempo de retención (minutos)** | 3.094 | 6.191 | 3.084 | 6.173 | 3.093 | 6.51 |
| **ΔT (minutos)** | No aplica. | | 0.01 | 0.018 | 0.001 | 0.319 |
| **Criterio de aceptación** | La fase móvil se considera estable hasta un determinado tiempo de análisis si cumple con cada uno de los siguientes criterios:  El rango de variación del tiempo de retención es ± 3 minutos, en comparación con un análisis inicial.  No deben presentarse picos fantasmas ni división de picos, durante el transcurso del análisis con la Fase Móvil en estudio.  *Cada tiempo de estabilidad evaluado debe cumplir con el test de adecuabilidad del sistema.*   * El valor de RSD (Relative Standard Deviation) entre las cinco áreas obtenidas para el pico de Activo\_1 e Activo\_2 Bitartrato debe ser menor o igual a 2.0%. * El Factor de asimetría (USP Tailing) para el pico de Activo\_2 Bitartrato debe ser menor o igual a 1.6. * La resolución entre los picos de Activo\_2 Bitartrato y Activo\_1 es no menor de 5.0. * El Factor de Exactitud debe estar entre 98.0% y 102.0% | | | | | |
| **Conclusión** | Cumple | | Cumple | | Cumple | |
| *ΔT (minutos): variación del tiempo de retención.* | | | | | | |

* + 1. **Conclusión**

De acuerdo con los resultados obtenidos, la fase móvil se considera estable durante 6 días, almacenada en el laboratorio de análisis a temperatura ambiente.

* + 1. **Referencia analítica**

HT004/ 25-02029 ID-VAL.

HT004/ 25-02030 ID-VAL.

HT004/ 25-02031 ID-VAL.

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

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

**Tabla 20.** Condiciones de robustezevaluadas

| **No. Experimentos** | **Factores evaluados** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Temperatura de la columna (°C)** | **Flujo (mL/min)** | **Volumen de inyección (μL)** | **Fase móvil**  **(Solución amortiguadora: ACN)** |
| Nominal | 25.0 | 1.5 | 20 | 85:15 |
| Experimento 1  (composición de Fase Móvil) | 25.0 | 1.5 | 20 | 90:10 |
| Experimento 2  (composición de Fase Móvil) | 25.0 | 1.5 | 20 | 80:20 |
| Experimento 3 (Temperatura baja) | 23.0 | 1.5 | 20 | 85:15 |
| Experimento 4 (Temperatura alta) | 27.0 | 1.5 | 20 | 85:15 |
| Experimento 5 (Flujo bajo) | 25.0 | 1.3 | 20 | 85:15 |
| Experimento 6 (Flujo alto) | 25.0 | 1.7 | 20 | 85:15 |
| Experimento 7 (Volumen de inyección) | 25.0 | 1.5 | 18 | 85:15 |
| Experimento 8 (Volumen de inyección) | 25.0 | 1.5 | 22 | 85:15 |
| *ACN: Acetonitrilo.* | | | | |

**Tabla 21.** Resultados de los experimentos de robustez

| **Compuesto** | **Parámetro** | **Nominal** | **Exp. 1** | **Exp. 2** | **Exp. 3** | **Exp. 4** | **Exp. 5** | **Exp. 6** | **Exp. 7** | **Exp. 8** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Contenido promedio (%) | 100.90 | 101.14 | 101.83 | 100.98 | 100.94 | 100.95 | 100.76 | 100.79 | 100.73 |
| |di|(%) | No aplica | 0.2 | 0.9 | 0.1 | 0 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0.2 |
| Activo\_2 | Contenido promedio (%) | 99.31 | 100.51 | 100.39 | 99.31 | 99.34 | 99.51 | 98.77 | 97.69 | 99.55 |
| |di|(%) | No aplica | 1.2 | 1.1 | 0 | 0 | 0.2 | 0.5 | 1.6 | 1.2 |
| **Criterio de aceptación** | | Las especificaciones del Test de Adecuabilidad Sistema (SST) deben cumplirse en todas las condiciones analizadas.  El porcentaje de cambio |di| obtenido en cada condición evaluada debe ser menor o igual a 2.0%, respecto a la condición nominal. | | | | | | | | |
| **Conclusión** | | No aplica | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple |
| *di: porcentaje de cambio. Exp.: Experimento.* | | | | | | | | | | |

* + 1. **Conclusión**

El método es robusto para ± 13.33% de variación en el caudal de la fase móvil, ± 2 °C variación en la temperatura del horno de la columna, ± 5.88% de variación absoluta de la fase orgánica (Acetonitrilo) en composición de la fase móvil, ± 5.88% de variación absoluta de la fase inorgánica (solución amortiguadora) en composición de la fase móvil, ± 10% de variación en volumen de inyección.

* + 1. **Referencia analítica**

Ver reporte en Lims, Proyecto VAL 264-1, Sample ID: 640767.

Ver reporte en Lims, Proyecto VAL 264-2, Sample ID: 640776.

1. **CONCLUSIONES GENERALES**
2. **RELACIÓN DE OOS Y DESVIACIONES**

Ninguna.

1. **RELACIÓN DE ANEXOS**

| **ANEXOS** | **DESCRIPCIÓN** |
| --- | --- |
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |

1. **DOCUMENTOS RELACIONADOS**

| **CÓDIGO** | **DESCRIPCIÓN** |
| --- | --- |
| PRO-I&D-0404 |  |

1. **HISTÓRICO DE CAMBIOS**

| **CÓDIGO** | **VERSIÓN** | **FECHA DE MODIFICACIÓN** | **DESCRIPCIÓN** |
| --- | --- | --- | --- |
| REP-I&D-0710 | 00 | No aplica. Primera versión del documento. | |