Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Desarrollo y validación de un método analítico para determinar trazas de decanoato de flufenazina por cromatografía líquida de alta resolución

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Kiara Whitney VERA CRUZ

ASESOR

Mg. Denis Alain GARCÍA MAYTA

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Vera K. Desarrollo y validación de un método analítico para determinar trazas de decanoato de flufenazina por cromatografía líquida de alta resolución [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Kiara Whitney Vera Cruz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72955705
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0003-4606-9708
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Denis Alain García Mayta
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10298422
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-6159-4373
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Norma Julia Ramos Cevallos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25469870
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Gustavo Adolfo Ruiz Pacco
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	45942686
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Paul Iván Gutiérrez Elescano

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07506217
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.2.3. Tecnología del medicamento
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Medifarma S.A. (Planta/Sede principal – Laboratorio farmacéutico)
Ubicación geográfica de la investigación	Medifarma S.A. (Planta/Sede principal – Laboratorio farmacéutico) País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima (Cercado de Lima) Urbanización: Cercado / Zona industrial Manzana y lote: No aplica. Calle: Jr, Ecuador 787 Latitud: −12.0494 Longitud: −77.0428
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2022-2026
URL de disciplinas OCDE	Química analítica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.04.07 Métodos de investigación bioquímica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.04 Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR TRAZAS DE DECANOATO DE FLUFENAZINA POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

KIARA WHITNEY VERA CRUZ

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

18 (Dieciocho) Aprobado con mención honrosa

de conformidad con el Art. 14.° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 07 de octubre de 2026.

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos
Presidenta

Mg. Gustavo Adolfo Ruiz Pacco
Miembro

Q.F. Paul Iván Gutiérrez Elescano
Miembro

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Mg. Denis Alain García Mayta en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal R.D. N° 000469-2024-D-FFB/UNMSM y ratificado por el DICTAMEN N° 044-FFB-EPFB-2026 de la tesis cuyo título es **"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR TRAZAS DE DECANOATO DE FLUFENAZINA POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN**", presentado por la bachiller Kiara Whitney Vera Cruz, para optar el título profesional de Químico Farmacéutico(a).

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 11 % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título profesional de Químico Farmacéutico(a).

Lima, 29 de Setiembre del 2026

Atentamente,

Mg. Denis Alain García Mayta
DNI: 10298422
Código: 0A1783
Director de tesis

La vigencia del presente certificado corresponde a un periodo de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

A mi familia,
Fortunata Cruz García, Julio Vera Paredes,
Gustavo Adolfo y Daniela Celina
Por su apoyo constante, amor
incondicional y confianza en mí.
Este logro nos pertenece.

Kiara Whitney Vera Cruz

AGRADECIMIENTOS

Al Mg. Denis Alain García Mayta, Asesor de la presente tesis, por su orientación constante, paciencia y valiosos conocimientos brindados, que hicieron posible el desarrollo de la presente investigación.

Al laboratorio Medifarma-Control de Calidad, por las facilidades otorgadas mediante la provisión de insumos, equipos e información técnica necesarios para el desarrollo de la investigación.

A los miembros del jurado de tesis, por el tiempo dedicado a la revisión, así como por sus observaciones, sugerencias y aportes, los cuales contribuyeron significativamente a fortalecer y mejorar el desarrollo de esta investigación.

A las Q.F. Lorena Lévano Oscorima y Q.F. Kelly Vásquez Quispe, por su valioso apoyo profesional durante el desarrollo de la presente tesis; así como sus aportes en la revisión y fortalecimiento de esta investigación.

A la Q.F. Celia Rojas Bohorquez, por sus enseñanzas brindadas durante la ejecución de la parte experimental de la presente tesis.

A la Bióloga Daniela Celina Vera Cruz, por su contribución con su conocimiento profesional durante el desarrollo de la investigación.

Al Q.F. Ronald Yaro Marcelo, por su apoyo constante y motivación para culminar el desarrollo de esta tesis.

“Cada acción que realizas es un voto a favor del tipo de persona en la que deseas convertirte”

James Clear

DECLARACIONES

La autora declara mantener un vínculo laboral con la empresa en cuyas instalaciones se desarrollaron las actividades experimentales del presente trabajo de investigación. Las actividades fueron desarrolladas bajo criterios de objetividad y transparencia.

Asimismo, declara que el estudio no tuvo financiamiento económico externo y que para su ejecución se contó con la disponibilidad de las instalaciones y recursos institucionales.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
I.1 Planteamiento del problema 1
I.2 Objetivos 3
I.2.1 Objetivo general 3
I.2.2 Objetivos específicos 3
I.3 Importancia y alcance de la investigación 3
I.4 Limitaciones de la investigación 4
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA 6
II.1 Marco teórico 6
II.2 Antecedentes del estudio 13
II.3 Bases teóricas 20
II.4 Glosario de términos 26
III. HIPÓTESIS Y VARIABLES 27
III.1 Hipótesis 27
III.2 Variables 27
III.3 Operacionalización de variables 28
IV. MATERIALES Y MÉTODO 29
IV.1 Área de estudio 29
IV.2 Diseño de investigación 29
IV.3 Población y muestra 29
IV.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información 29
IV.4.1 Materiales y Reactivos 29
IV.4.2 Equipos 30
IV.4.3 Desarrollo del método analítico 30
IV.4.3.1 Determinación de características fisicoquímicas 30
IV.4.3.2 Prueba de solubilidad 31
IV.4.3.3 Elección del tipo de cromatografía, fase móvil y estacionaria 31
IV.4.3.4 Elección del tipo de detector y longitud de onda 32
IV.4.4 Validación del método analítico 32
IV.4.4.1 Precisión instrumental 35
IV.4.4.2 Especificidad 35
IV.4.4.3 Linealidad de sistema 41
IV.4.4.4 Eficiencia de recobro 43

IV.4.4.5 Precisión 44
IV.4.4.6 Estabilidad del residuo 44
IV.4.4.7 Límite de detección y límite de cuantificación 46
IV.4.4.8 Verificación de límite de detección y límite de cuantificación 47
IV.4.4.9 Criterios de aceptación 53
V. RESULTADOS 55
V.1 Desarrollo de método analítico 55
V.1.1 Determinación de características fisicoquímicas 55
V.1.2 Prueba de solubilidad 55
V.1.3 Elección del tipo de cromatografía, fase móvil y fase estacionaria 56
V.1.4 Elección del tipo de detector y longitud de onda 58
V.1.5 Parámetros cromatográficos del método analítico 60
V.2 Validación del método analítico 61
V.2.1 Precisión instrumental 61
V.2.2 Especificidad 61
V.2.3 Linealidad del sistema 66
V.2.4 Eficiencia de recobro 71
V.2.5 Factor de corrección para la concentración de la solución estándar 75
V.2.6 Precisión 76
V.2.7 Estabilidad del residuo 78
V.2.8 Límite de detección y límite de cuantificación 79
V.2.9 Verificación del límite de detección y límite de cuantificación del sistema. 82
V.2.10 Método analítico 85
VI. DISCUSIÓN 87
VII. CONCLUSIONES 107
VIII. RECOMENDACIONES 108
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 109
X. ANEXOS 117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma del proceso de validación 11
Figura 2. Estructura química de decanoato de flufenazina..... 20
Figura 3. Sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)..... 21
Figura 4. Criterios generales para el desarrollo de un método analítico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)..... 24
Figura 5. Plan general de validación del método analítico 34
Figura 6. Preparación del estándar a nivel del LAAR..... 37
Figura 7. Proceso de recuperación al 100 % de ER Decanoato de Flufenazina 40
Figura 8. Preparación de soluciones para linealidad de sistema..... 42
Figura 9. Preparación de soluciones para límite de detección 49
Figura 10. Preparación de soluciones para límite de cuantificación..... 52
Figura 11. Cromatogramas de decanoato de flufenazina (a) Elución en columna C18, (b) Elución en columna C8..... 58
Figura 12. Barrido espectral en el rango ultravioleta de 200 a 400 nm 59
Figura 13. Pureza de pico de Decanoato de flufenazina 60
Figura 14. Solución aptitud de sistema..... 62
Figura 15. Cromatogramas obtenidos para el ensayo de especificidad: (a) diluyente, (b) hisopo, (c) placa metálica, (d) detergente líquido, (e) detergente sólido y (f) estándar de decanoato de flufenazina 63
Figura 16. Cromatogramas de las inyecciones de las soluciones estándar de decanoato de flufenazina en solución al 100 %: (a) Estándar 1 – Inyección 1, (b) Estándar 1 – Inyección 2, (c) Estándar 2 – Inyección 1, (d) Estándar 2 – Inyección 2, (e) Estándar 3 – Inyección 1 y (f) Estándar 3 – Inyección 2 65
Figura 17. Representación gráfica de la recta de regresión para la evaluación de la linealidad del sistema 68
Figura 18. Representación gráfica de la recta de regresión para la eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina. 72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías empleadas para la validación de métodos analíticos 8

Tabla 2. Características consideradas en la validación de procedimientos analíticos 10

Tabla 3. Principales modos de separación en cromatografía líquida. 22

Tabla 4. Matriz de operacionalización de variables 28

Tabla 5. Criterios de aceptación para la recuperación según la concentración del analito 50

Tabla 6. Criterios de aceptación de los parámetros de validación 53

Tabla 7. Características fisicoquímicas de decanoato de flufenazina 55

Tabla 8. Resultado de la prueba de solubilidad 56

Tabla 9. Resultados de precisión instrumental para decanoato de flufenazina 61

Tabla 10. Resultados de recuperación de solución decanoato de flufenazina al 100 % 64

Tabla 11. Datos de concentración y respuesta cromatográfica utilizados para el cálculo de la recta de regresión en la evaluación de la linealidad del sistema. 67

Tabla 12. Resultados de la prueba de Mandel para la evaluación de la linealidad del sistema de decanoato de flufenazina 70

Tabla 13. Resultados de eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina .. 71

Tabla 14. Datos utilizados para la evaluación de la linealidad de la eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina. 71

Tabla 15. Resultados de la prueba de Mandel para la evaluación de la eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina. 75

Tabla 16. Resultados de repetibilidad 76

Tabla 17. Resultados de precisión intermedia para la determinación de decanoato de flufenazina 77

Tabla 18. Estabilidad de las soluciones de muestra conservadas a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas 78

Tabla 19. Estabilidad de las soluciones de muestra conservadas bajo refrigeración durante aproximadamente 48 horas 79

Tabla 20. Respuesta analítica del blanco para determinación del límite de detección 82

Tabla 21. Respuesta analítica de soluciones de decanoato de flufenazina a concentraciones próximas al límite de detección. 83

Tabla 22. Resultados de verificación del límite de cuantificación 84

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Certificado de análisis de estándar secundario Decanoato de flufenazina 117
ANEXO 2. Certificado de estándar primario Decanoato de flufenazina 118
ANEXO 3. Resultados cromatográficos del parámetro precisión instrumental 120
ANEXO 4. Resultados cromatográficos del parámetro de especificidad..... 121
ANEXO 5. Resultados cromatográficos del parámetro linealidad de sistema 124
ANEXO 6. Resultados cromatográficos del parámetro de eficiencia de recobro 125
ANEXO 7. Resultados cromatográficos del parámetro de precisión intermedia 127
ANEXO 8. Resultados cromatográficos del parámetro de la estabilidad de residuo 131
ANEXO 9. Resultados cromatográficos del parámetro de límite detección y límite de cuantificación..... 133

ABREVIATURAS

ANOVA : Análisis de la Varianzas

AOAC : Asociación de Comunidades Analíticas Oficiales

BPL : Buenas Prácticas de Laboratorio

BPM : Buenas Prácticas de Manufactura

DIGEMID : Dirección General de Medicamentos, Insumos y Dispositivos Médicos

FDA : Administración de Alimentos y Medicamentos

HPLC : Cromatografía Líquida de Alta Resolución

ICH : Conferencia Internacional sobre Armonización

ISO : Organización Internacional de Normalización

LAAR : Límite Analítico de Aceptación de Residuo

LC : Límite de cuantificación

LD : Límite de detección

mg : Miligramos

mL : Mililitros

µL : Microlitros

ppm : Partes por millón

OMS : Organización Mundial de la Salud

pH : Potencial de hidrógeno

PVDF : Fluoruro de polivinilideno

RSD : Desviación Estándar Relativa

USP : Farmacopea de los Estados Unidos

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo desarrollar y validar un método analítico para determinar trazas de decanoato de flufenazina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Decanoato de flufenazina es un principio activo líquido viscoso de color amarillo prácticamente insoluble en agua, utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia. El desarrollo del método analítico comprendió la búsqueda bibliográfica del principio activo, seguida del ensayo de solubilidad y la selección de los parámetros cromatográficos; como el tipo de cromatografía, el detector y las fases móvil y estacionaria. Posteriormente, el método fue validado conforme a los criterios establecidos en la guía ICH Q2(R2) y la USP <1225>, evaluándose la precisión instrumental, especificidad, linealidad, eficiencia de recobro, precisión intermedia y límites de detección y de cuantificación. Asimismo, se estableció el límite analítico de aceptación de residuos de limpieza (LAAR) corregido a partir del LAAR teórico proporcionado, considerando la eficiencia de recobro del método. Para este propósito, se prepararon soluciones a diferentes concentraciones de activo, de 50 al 200 %, y se analizaron por HPLC, estos resultados se evaluaron mediante análisis de varianza (ANOVA), con un nivel de confianza del 95 % ($\alpha = 0.05$). Los parámetros evaluados demostraron que el método cumple con los criterios de aceptación establecidos para su validación y es adecuado para el análisis rutinario. La eficiencia de recobro sobre superficies de acero inoxidable fue de 84.7 %, la precisión instrumental de 0.48 % y la precisión intermedia de 5.61 % expresada sobre el porcentaje de recuperación y de 4.02 % sobre la cantidad hallada. Las soluciones fueron estables durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente. A partir de la eficiencia de recobro se estimaron para el método un LD de 0.27 ppm y un LC de 0.82 ppm, mientras que la verificación experimental en solución alcanzó 0.024 ppm para detección y 0.197 ppm para cuantificación. Finalmente, el LAAR corregido se estableció en 1.99 ppm.

Palabras clave: Decanoato de flufenazina, desarrollo, validación, método analítico, HPLC.

ABSTRACT

The aim of this study was to develop and validate an analytical method for the determination of fluphenazine decanoate traces by high-performance liquid chromatography (HPLC). Fluphenazine decanoate is a yellow, viscous active pharmaceutical ingredient that is practically insoluble in water and is used in the treatment of schizophrenia. The analytical method was developed through a literature review of the active ingredient, followed by a solubility study and the selection of chromatographic parameters, including the chromatographic system, detector, and mobile and stationary phases. The method was subsequently validated according to the criteria established in ICH Q2(R2) and USP <1225>, evaluating instrumental precision, specificity, linearity, recovery efficiency, intermediate precision, and the limits of detection and quantification. In addition, the corrected cleaning residue analytical acceptance limit (LAAR) was established from the provided theoretical LAAR, taking into account the recovery efficiency of the method. For this purpose, solutions containing different concentrations of the active ingredient, ranging from 50 to 200 %, were prepared and analyzed by HPLC. The results were evaluated by analysis of variance (ANOVA), using a 95 % confidence level ($\alpha = 0.05$). The evaluated parameters demonstrated that the method met the acceptance criteria established for its validation and was suitable for routine analysis. Recovery efficiency on stainless steel surfaces was 84.7 %, instrumental precision was 0.48 %, and intermediate precision was 5.61 % based on percentage recovery and 4.02 % based on the amount recovered. The solutions remained stable for approximately 48 hours at room temperature. Based on the recovery efficiency, the estimated limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) for the method were 0.27 ppm and 0.82 ppm, respectively, while experimental verification in solution achieved 0.024 ppm for detection and 0.197 ppm for quantification. Finally, the corrected LAAR was established at 1.99 ppm.

Keywords: Fluphenazine decanoate, development, validation, analytical method, high-performance liquid chromatography.

I. INTRODUCCIÓN

I.1 Planteamiento del problema

La manufactura de productos farmacéuticos es uno de los procesos más importantes dentro de la industria farmacéutica que permite garantizar seguridad, eficacia y calidad. Este proceso depende de una gran variedad de factores, siendo de los más importantes, la contaminación directa o cruzada. La contaminación se produce cuando las sustancias físicas, químicas o biológicas provenientes de procesos de fabricación previos con propiedades particulares de potencia y toxicidad se introducen accidentalmente en la producción subsiguiente (1,2).

Un producto farmacéutico contaminado representa una amenaza significativa para la salud de los pacientes, puesto que la administración de un principio activo inapropiado conllevaría efectos no deseados. En consecuencia, resulta de vital importancia asegurar una implementación rigurosa de los procedimientos de limpieza y desinfección de equipos e instalaciones, así como establecer métodos adecuados para demostrar la eficacia de dichos procesos y prevenir la presencia de residuos de principios activos en superficies de fabricación (2,3).

Dentro de los principios activos empleados en la industria farmacéutica se encuentra decanoato de flufenazina, un antipsicótico perteneciente al grupo de las fenotiazinas utilizado principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia. Debido a su actividad farmacológica y a sus características fisicoquímicas, como elevada lipofilia y prácticamente insolubilidad en agua, este compuesto puede presentar dificultades durante los procesos de remoción por limpieza, especialmente cuando se fabrican diferentes productos en una misma instalación. Estas características hacen necesario establecer estrategias analíticas que permitan evaluar la presencia de residuos del principio activo sobre superficies de fabricación y demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza implementados (4,5).

En atención a lo expuesto, se han desarrollado diversas estrategias para abordar este problema, las cuales comprenden enfoques basados en la evaluación de riesgos, establecimiento de límites analíticos aceptables de residuos y aplicación de metodologías analíticas orientadas al control de limpieza de equipos e instalaciones farmacéuticas. Sin embargo, algunas metodologías pueden requerir equipos especializados, mayor complejidad operacional o condiciones analíticas que dificulten su implementación rutinaria (3,6).

La determinación de residuos de principios activos en superficies de fabricación representa un desafío analítico debido a que las concentraciones que deben ser detectados y cuantificados suelen encontrarse en niveles bajos. Además, el método debe ser capaz de diferenciar el analito de posibles interferentes provenientes de los materiales de contacto, agentes de limpieza u otros residuos del proceso productivo. Por ello, los métodos empleados deben demostrar características adecuadas de desempeño, tales como especificidad, precisión, sensibilidad y confiabilidad. Si bien técnicas instrumentales avanzadas pueden proporcionar una mayor capacidad de detección, su aplicación puede estar limitada por requerimientos técnicos y operativos (6,7).

En este contexto, si bien se han reportado métodos analíticos para la determinación de decanoato de flufenazina y otros principios activos asociados, estos han sido desarrollados considerando diferentes matrices y objetivos analíticos. Por ello, resulta necesario desarrollar y validar un método específico para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina en superficies de producción, que contemple las condiciones asociadas al proceso de limpieza y cumpla con los criterios de desempeño analítico requeridos para garantizar resultados confiables (8).

Finalmente, la presente investigación se propuso desarrollar y validar un método analítico para determinar las trazas de decanoato de flufenazina en las superficies de trabajo de las áreas de producción. Para esta

finalidad, se desarrollaron los parámetros de validación requeridos según la USP <1225> e ICH Q2(R2) que incluyen: Precisión instrumental, especificidad, linealidad e intervalo, precisión intermedia, límites de detección y límites de cuantificación (7,8). Un método analítico validado proporcionará seguridad y confiabilidad de los resultados.

Entonces:

¿El método analítico desarrollado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina en las superficies de trabajo de las áreas de producción cumplirá con los parámetros de validación establecidos?

I.2 Objetivos

I.2.1 Objetivo general

Desarrollar y validar un método analítico para determinar trazas de decanoato de flufenazina por cromatografía líquida de alta resolución.

I.2.2 Objetivos específicos

- Establecer el límite analítico de aceptación de residuo corregido en la validación de trazas de decanoato de flufenazina.
- Demostrar la concentración mínima cuantificable y detectable de decanoato de flufenazina.
- Establecer la confiabilidad, precisión y efectividad del método analítico.

I.3 Importancia y alcance de la investigación

La importancia de la presente investigación basada en el desarrollo y validación del método analítico para la determinación de trazas de

decanoato de flufenazina en las superficies de las áreas de producción, puede justificarse desde dos perspectivas.

En primer lugar, permitirá disponer de un método analítico validado y documentado para el control de residuos de decanoato de flufenazina en superficies, contribuyendo al control de la contaminación cruzada durante los procesos de fabricación. El control de los residuos de principios activos constituye un aspecto importante en la industria farmacéutica, debido a su relación con la prevención de la contaminación cruzada entre productos fabricados de manera consecutiva.

En segundo lugar, existen escasos estudios de investigación en este campo; por ende, el presente trabajo puede contribuir como referencia para el desarrollo de futuras investigaciones relacionadas con la determinación y evaluación de residuos de principios activos en superficies de áreas de producción farmacéutica.

I.4 Limitaciones de la investigación

Durante el desarrollo de la presente investigación se identificaron las siguientes limitaciones que representan oportunidades para futuras investigaciones y para la ampliación del alcance analítico del método desarrollado:

- La limitada disponibilidad de antecedentes científicos enfocados específicamente en la determinación de trazas de decanoato de flufenazina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), evidencia la relevancia y aporte innovador de la presente metodología dentro del área analítica farmacéutica.

- El método validado se desarrolló bajo condiciones cromatográficas específicas; sin embargo, futuras investigaciones podrían evaluar su robustez frente a variaciones controladas de las condiciones analíticas, particularmente del pH de la fase móvil,

considerando el carácter básico y las características de ionización del analito. Pequeñas variaciones de pH podrían modificar su grado de ionización y, en consecuencia, influir sobre parámetros cromatográficos como el tiempo de retención y la asimetría del pico. Asimismo, podría evaluarse la aplicación de técnicas de mayor sensibilidad, como la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), con el propósito de optimizar el desempeño analítico y ampliar las posibilidades de aplicación del método.

- La evaluación del posible riesgo de adsorción del analito en la membrana de filtración se realizó con base en antecedentes bibliográficos, considerando el descarte de los primeros 3 mL del filtrado como medida para reducir la posible pérdida del analito por interacción con la membrana. Sin embargo, no se realizó experimentalmente un estudio comparativo de adsorción empleando diferentes tipos de filtros y materiales de membrana. Futuros estudios podrían evaluar de manera sistemática la recuperación del analito después de la filtración mediante la comparación de diferentes membranas y condiciones de filtración, con la finalidad de determinar experimentalmente la posible pérdida por adsorción. Este análisis permitiría complementar el sustento bibliográfico empleado en el presente estudio y aportar evidencia experimental adicional sobre el comportamiento del analito durante la preparación de las muestras, fortaleciendo la confiabilidad del procedimiento analítico.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1 Marco teórico

En el ámbito farmacéutico, la calidad debe garantizarse a lo largo de las distintas etapas que conforman el proceso productivo. Para ello, es necesario establecer controles y procedimientos que permitan verificar el cumplimiento de los requisitos aplicables y contribuir a que los productos obtenidos presenten condiciones adecuadas de calidad para su utilización (9).

Desde el enfoque de gestión, la ISO 9000:2015 señala que la calidad está relacionada con la capacidad de un producto, proceso o servicio para cumplir los requisitos y responder a las necesidades y expectativas, tanto declaradas como implícitas, del cliente (10).

Debido a que los agentes farmacológicos poseen actividad biológica y la capacidad de desencadenar efectos colaterales diversos, la probabilidad de fracaso terapéutico o de toxicidad adversa se magnifica de forma considerable cuando se distribuyen formulaciones deficientes o incorrectamente dosificadas. Con el fin de neutralizar dichos peligros, las operaciones de producción, envasado y comercialización deben someterse de manera estricta a los criterios internacionalmente aceptados bajo el marco de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) (9).

En el Perú, la vigilancia de las condiciones relacionadas con la calidad de los productos farmacéuticos se encuentra vinculada con las disposiciones establecidas por la DIGEMID mediante documentos normativos como los manuales de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Estas disposiciones consideran, además, criterios y lineamientos procedentes de organismos y documentos internacionales de referencia, entre ellos FDA, OMS, AOAC, ICH y las farmacopeas reconocidas en el ámbito farmacéutico (9,11).

En la industria farmacéutica, la validación juega un rol fundamental en el proceso de establecimiento de un procedimiento analítico, ya que gracias

a ello se obtendrá métodos y resultados documentados, confiables y reproducibles que demostrarán el cumplimiento de la finalidad prevista (7,12).

Conforme a las exigencias de las BPM, los estudios de validación deben obedecer a protocolos preestablecidos cuyos resultados y conclusiones se compilen en informes formales debidamente archivados. Asimismo, los procesos validados deben someterse a revisiones periódicas o revalidaciones para certificar que conservan su vigencia operativa a lo largo del tiempo (13).

La normativa distingue tres vertientes principales de validación (9,14):

- Prospectiva: Se ejecuta de forma anticipada durante la fase de diseño del producto e involucra un análisis sistemático de riesgos en cada etapa operativa para identificar puntos críticos (9,14).
- Concurrente: Se lleva a cabo en paralelo con la fabricación rutinaria; resulta de alta utilidad para productos con historial limitado o nuevos productos en sus lotes iniciales (9,14).
- Retrospectiva: Se fundamenta en la recopilación y análisis estadístico de la data histórica disponible de un producto ya comercializado, eximiendo la ejecución de ensayos en tiempo real (9,14)

El desempeño de un método analítico se determina mediante la evaluación de parámetros que permiten establecer su aptitud para el propósito previsto (15). Asimismo, considerando los lineamientos emitidos por organismos internacionales de referencia, como la USP, los procedimientos analíticos pueden clasificarse en diferentes categorías según su finalidad (7,16):

Tabla 1. Categorías empleadas para la validación de métodos analíticos (Adaptado de 7,16).

Categoría I	Comprende procedimientos analíticos orientados a la cuantificación de los componentes principales de materias primas o principios activos, así como de los conservadores presentes en formulaciones farmacéuticas.
Categoría II	Corresponde a procedimientos analíticos empleados para la evaluación de impurezas en materias primas o de productos de degradación generados durante la elaboración o almacenamiento de productos farmacéuticos. Estos procedimientos pueden incluir determinaciones cuantitativas y ensayos de límites.
Categoría III	Comprende procedimientos analíticos destinados a determinar el comportamiento funcional de los productos farmacéuticos, considerando aspectos como la disolución y la liberación del principio activo.
Categoría IV	Incluye procedimientos cualitativos empleados para confirmar la identidad de los productos farmacéuticos.

La validación de un procedimiento analítico requiere valorar diferentes aspectos de su desempeño, cuya aplicación depende del propósito y de las características particulares del método. Estos comprenden criterios como (7,12):

a) **Selectividad:** corresponde a la capacidad del método analítico para determinar de manera inequívoca el analito de interés, aun cuando se encuentre en presencia de otros componentes de la matriz, como excipientes, impurezas o productos de degradación (7,12).
b) **Linealidad y rango:** la linealidad permite establecer si la respuesta obtenida mediante el procedimiento mantiene una relación

proporcional con la concentración del analito dentro de los niveles seleccionados para su evaluación. Por su parte, el rango corresponde al intervalo de concentraciones en el que el método ha demostrado un adecuado desempeño en términos de precisión, exactitud y linealidad (7,12)

c) **Precisión:** Corresponde al grado de proximidad entre los resultados obtenidos mediante mediciones repetidas del mismo procedimiento bajo condiciones previamente establecidas. Su evaluación comprende tres niveles: repetibilidad, asociada a las condiciones intraensayo; precisión intermedia, que considera variaciones intralaboratorio, como analistas, equipos o días; y reproducibilidad, correspondiente a la variabilidad observada entre diferentes laboratorios (7,12).
d) **Exactitud:** expresa el grado de proximidad entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia aceptado convencionalmente (7,12).
e) **Límites de detección y cuantificación:** el límite de detección corresponde a la menor cantidad de analito que puede ser identificada en una muestra, aunque no necesariamente pueda cuantificarse con precisión y exactitud. Por otro lado, el límite de cuantificación representa la menor cantidad de analito que puede determinarse cuantitativamente bajo condiciones que permitan obtener resultados con precisión y exactitud adecuadas (7,12).

La selección de los parámetros de validación debe realizarse de acuerdo con las características y finalidad del ensayo. En la tabla 2 se presenta la correspondencia de estos parámetros según lo establecido en la guía (12,17).

Tabla 2. Características consideradas en la validación de procedimientos analíticos (12,17).

Características de rendimiento analítico	Categoría de ensayo I	Categoría de ensayo II (Cuantitativo)	Categoría de ensayo II (Prueba de Límite)	Categoría de ensayo III	Categoría de ensayo IV
Exactitud	Sí	Sí	*	*	No
Precisión	Sí	Sí	No	Sí	No
Especificidad	Sí	Sí	Sí	*	Sí
Límite de detección	No	No	Sí	*	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No	*	No
Linealidad	Sí	Sí	No	*	No
Rango	Sí	Sí	*	*	No

**Puede ser necesario, según la naturaleza de la prueba específica*

No existe una secuencia única establecida para el desarrollo de un procedimiento analítico, debido a que las etapas de trabajo pueden variar según las características del método. Sin embargo, su desarrollo puede organizarse de manera ordenada en diferentes fases (18,19):

a) **Características de Practicabilidad:** comprenden la evaluación de las condiciones necesarias para llevar a cabo el procedimiento, considerando aspectos relacionados con los recursos disponibles, la exigencia analítica, los requerimientos de la muestra, la duración del análisis y las condiciones de trabajo. Entre estos aspectos se encuentran el nivel de precisión y sensibilidad esperado, la selectividad del método, los costos involucrados, la preparación del personal, la instrumentación empleada y los requisitos de seguridad (18,19).
b) **Características de Idoneidad:** abarcan los estudios preliminares realizados con materiales de referencia y las evaluaciones posteriores en muestras reales, con la finalidad de comprobar el

adecuado funcionamiento del procedimiento durante el análisis (18,19).

c) **Características de Fiabilidad:** corresponden a la evaluación final del procedimiento antes de su aplicación rutinaria y permiten comprobar que el método mantiene de manera consistente los criterios establecidos para su validación. (18,19).

En los casos de métodos analíticos desarrollo por HPLC se recomiendan los pasos generales como muestra la Figura 1 (18,19).

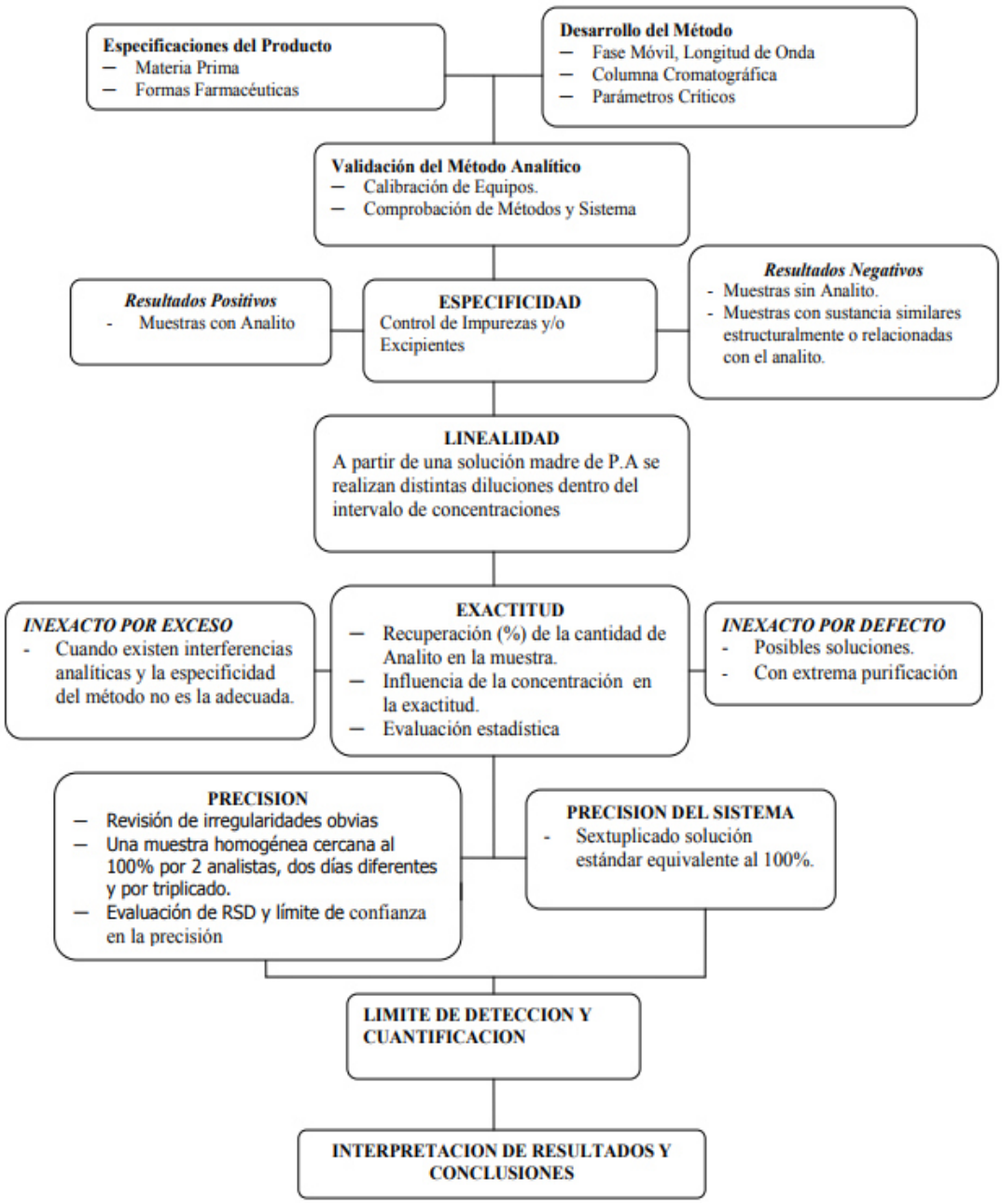


Figura 1. Flujograma del proceso de validación (19)

Los procedimientos de limpieza aplicados a los equipos utilizados en la fabricación farmacéutica tienen como finalidad controlar la transferencia de contaminantes hacia los productos elaborados posteriormente (20). Entre estos pueden encontrarse partículas extrañas, residuos de principios activos, detergentes y contaminantes de origen microbiológico. Por ello, el proceso de limpieza debe reducir su presencia hasta niveles aceptables, contribuyendo a preservar la seguridad, eficacia y calidad de los productos farmacéuticos (20).

Un aspecto fundamental de la validación de limpieza es establecer el nivel de residuo que puede considerarse aceptable una vez ejecutado el procedimiento. Para ello, antes de iniciar el estudio, se debe determinar el analito que será objeto de evaluación y establecer el límite analítico de residuo correspondiente (21). Esta determinación representa una etapa relevante debido a que no existe un valor único aplicable a todos los productos y procesos de fabricación. Por esta razón, el establecimiento del límite debe considerar las características del producto, sus riesgos toxicológicos y farmacológicos, así como las condiciones particulares del proceso de fabricación y limpieza (21).

Los antecedentes de la cromatografía líquida se remontan a comienzos del siglo XX, a partir de los trabajos desarrollados por el botánico ruso Mikhail Tswett. En sus investigaciones, logró separar pigmentos vegetales mediante una columna que contenía carbonato de calcio y un eluyente. La separación de los componentes en diferentes zonas coloreadas dio origen al término cromatografía. Posteriormente, esta técnica experimentó un desarrollo progresivo y dio lugar a nuevas aplicaciones en el campo analítico (22).

Durante la década de 1970, la incorporación de sistemas capaces de trabajar a presiones elevadas permitió ampliar las posibilidades de la cromatografía líquida. El término HPLC fue utilizado por el profesor Csaba Horváth en un trabajo presentado en Pittcon en 1970, en referencia al

empleo de alta presión para generar el flujo de la fase móvil a través de columnas empacadas. Los primeros sistemas trabajaban con presiones cercanas a 500 psi (35 bar); posteriormente, los avances tecnológicos permitieron alcanzar presiones de hasta aproximadamente 6000 psi (400 bar), junto con mejoras en los sistemas de inyección, detección y en las columnas empleadas (23).

En la actualidad, la cromatografía líquida de alta resolución constituye una herramienta de amplia aplicación en química analítica, debido a su capacidad para separar, identificar y cuantificar los componentes presentes en muestras susceptibles de ser analizadas en solución. Su utilización comprende diferentes áreas, entre ellas el análisis de productos farmacéuticos, alimentos, nutracéuticos, cosméticos, muestras ambientales y forenses, así como productos químicos de uso industrial (23).

II.2 Antecedentes del estudio

A continuación, se exponen algunas investigaciones cuyo objetivo es asegurar el establecimiento de una metodología analítica robusta, segura y eficaz, en cumplimiento con las normativas vigentes.

García Díaz, Padrón Yaquis, Mateu López y Albertus Jiménez (2005) desarrollaron una metodología de limpieza para áreas de producción de tabletas de penicilamina y validaron un método analítico mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para determinar residuos del principio activo. El estudio evaluó los parámetros de desempeño del método, como linealidad, especificidad, precisión, exactitud, rango, límite de detección y límite de cuantificación. Los resultados evidenciaron una adecuada linealidad (r^2 = 0.9999), una recuperación promedio de 99.87 %, una precisión con un coeficiente de variación inferior al 2.0 %, un límite de detección y cuantificación de 1 ng y 3 ng, respectivamente. Asimismo, el método de muestreo presentó recuperaciones superiores al 90 % y, tras cinco procedimientos de limpieza, no se detectaron residuos de penicilamina en las superficies evaluadas, concluyendo que la metodología

de limpieza fue efectiva para el control de residuos en las áreas de producción (24).

Valavala, Seelam, Tondepu y Sundaramurthy (2020) evaluaron un procedimiento analítico destinado al control de residuos de dipiridamol en superficies de equipos empleados en la fabricación farmacéutica, como parte de un estudio de validación de limpieza. Para ello, se realizó el muestreo de superficies mediante hisopado, seguido de la extracción del residuo y su cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El método empleó una columna Hypersil BDS C18 de 150 mm × 4.6 mm y 5 µm, con una fase móvil isocrática compuesta por tampón dihidrogenofosfato de potasio pH 7.0 ± 0.05 y metanol (30:70 v/v), a un flujo de 1.5 mL/min, temperatura de 45 °C, longitud de onda de detección de 295 nm y volumen de inyección de 5 µL. La validación incluyó especificidad, linealidad, precisión, exactitud, límite de detección, límite de cuantificación y robustez. El método presentó linealidad en el rango de 0.12 a 20.14 µg/mL con un coeficiente de correlación de 0.997, precisión del sistema con un coeficiente de variación de 0.2 %, límite de detección de 0.041 µg/mL y límite de cuantificación de 0.124 µg/mL. Los resultados de recuperación cumplieron con los criterios de aceptación establecidos, demostrando que el método fue específico, sensible, preciso y exacto para la determinación de residuos de dipiridamol en superficies de equipos farmacéuticos, siendo aplicable en procesos de validación de limpieza y control de contaminación cruzada (25).

Kumar, Sangeetha y Balakrishna (2011) desarrollaron y validaron un método analítico por cromatografía líquida de ultra alta resolución (UPLC) para la determinación de residuos de clorhidrato de duloxetina en superficies de equipos utilizados en la fabricación farmacéutica, aplicado al control de validación de limpieza. La metodología consistió en la toma de muestras mediante hisopado de superficies de acero inoxidable, vidrio y sílica, utilizando una solución extractora de metanol: agua (90:10 v/v), seguida de la cuantificación del residuo mediante UPLC con detección UV. El método empleó una columna Acquity UPLC HSS T3 de 100 mm × 2.1 mm y 1.8 µm, con una fase móvil isocrática compuesta por tampón

dihidrogenofosfato de potasio 0.01 M ajustado a pH 3.0 con ácido ortofosfórico y acetonitrilo en proporción 60:40 (v/v), con un flujo de 0.4 mL/min, temperatura de columna de 40 °C, longitud de onda de detección de 230 nm y volumen de inyección de 5 µL. La validación del método incluyó la evaluación de los parámetros oficiales según la normativa. El método presentó linealidad en el rango de 0.02 a 5.0 µg/mL, con un coeficiente de correlación de 0.999; la precisión presentó valores de desviación estándar relativa inferiores al 1.5 %, la recuperación fue superior al 80 % en los niveles evaluados, y el límite de detección fue de 0.006 µg/mL y cuantificación de 0.02 µg/mL. Los autores concluyeron que el método desarrollado fue específico, preciso, exacto, sensible y robusto para la determinación de residuos de duloxetina en superficies de equipos farmacéuticos, siendo adecuado para su aplicabilidad en programas de validación de limpieza y control de contaminación cruzada (26).

Nozal, Bernal, Toribio, Martín y Diez (2002) desarrollaron un método mediante HPLC destinado a determinar residuos de succinato de sumatriptán en superficies utilizadas durante la fabricación de productos farmacéuticos. El estudio estuvo orientado a la validación del procedimiento de limpieza. La metodología incluyó el muestreo de las superficies mediante dos hisopos de algodón humedecidos con agua, seguido de la extracción del analito y su análisis cromatográfico. La separación se realizó utilizando una columna C18, con una fase móvil compuesta por fosfato monobásico de amonio 0.05 M y acetonitrilo (84:16 v/v), a una temperatura de 25 °C y detección por absorción ultravioleta a 228 nm. Durante la validación se evaluaron la especificidad, linealidad, sensibilidad y la eficiencia del procedimiento de recuperación por hisopado. El método mostró un intervalo lineal de 0.009 a 14 µg/mL y un límite de detección de 3 ng/mL. La recuperación promedio fue de 88.5 % en superficies de vinilo, 94.2 % en vidrio y 95.2 % en acero inoxidable, con coeficientes de variación de 5.5 %, 2.3 % y 2.2 %, respectivamente. Asimismo, no se observaron interferencias provenientes de los hisopos ni del diluyente empleado, evidenciando la especificidad del método. Los autores demostraron que el procedimiento de muestreo por hisopado proporcionó una recuperación

reproducible en diferentes tipos de superficies, permitiendo la cuantificación confiable de residuos de succinato de sumatriptán en procesos de fabricación farmacéutica (27).

Arayne, Sultana, Sajid y Ali (2008) desarrollaron y validaron un método analítico mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (RP-HPLC) para la determinación de residuos de ofloxacino en superficies de equipos utilizados en la fabricación farmacéutica, con fines de validación de limpieza. La metodología consistió en el muestreo de superficies mediante hisopado con algodón, seguido de la extracción y cuantificación del residuo de ofloxacino. El método cromatográfico empleó una columna LiChrospher 100 RP-18 (Merck) de 250 mm × 4.0 mm x 5.0 µm. La fase móvil estuvo compuesta por una solución acuosa de lauril sulfato de sodio al 0.024 %, acetonitrilo y ácido acético glacial en proporción 500:480:20 (v/v), con un flujo de 1.5 mL/min, temperatura de columna de 35 °C y detección a 294 nm. El método presentó linealidad en el rango de 2 a 2000 ng/mL, con un coeficiente de correlación de aproximadamente 0.99998. La cuantificación fue posible hasta concentraciones de 0.55 ng/mL y la recuperación promedio del analito en placas de acero inoxidable fue cercana al 85 %. Asimismo, los valores de recuperación obtenidos durante tres ensayos consecutivos de limpieza se mantuvieron por debajo de los límites de aceptación calculados de 437 µg/cm^2 (criterio de 10 ppm) y 116 µg/cm^2 (criterio del 0.1 % de la dosis), demostrando la eficacia del procedimiento de limpieza. De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores señalaron que el procedimiento presentó sensibilidad, precisión y reproducibilidad en la determinación de residuos de ofloxacino sobre superficies de equipos farmacéuticos, por lo que consideraron viable su aplicación en el control de la limpieza (28).

Rubashvili, Karukhnishvili, Loria y Dvali (2015) estuvieron enfocados en la evaluación de residuos de meloxicam sobre superficies de acero inoxidable pertenecientes a equipos empleados en la fabricación farmacéutica. Para ello, los autores desarrollaron y validaron un procedimiento de muestreo mediante hisopo basado en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), orientados a comprobar la eficacia de la limpieza. El método

cromatográfico empleó una columna Luna C18(2) (150 mm × 4.6 mm × 5 µm), con elución isocrática utilizando como fase móvil una mezcla de tampón fosfato de amonio dibásico (pH 7.0) y metanol: 2-propanol en una proporción de 63:37 (v/v), a un flujo de 0.8 mL/min, temperatura de columna de 40 °C y detección a 254 nm. Durante la validación se evaluaron los parámetros de especificidad, linealidad, precisión, robustez, límite de detección y límite de cuantificación. Los resultados demostraron ausencia de interferencias del diluyente y del hisopo, una adecuada linealidad en el intervalo de 0.11 a 88 µg/mL (r^2 = 1.0000), una recuperación del procedimiento de muestreo superior al 90 %, estabilidad de las soluciones durante 24 horas, un límite de detección de 0.014 µg/mL y un límite de cuantificación de 0.11 µg/mL, demostrándose adecuado para la validación (29).

Vásquez, Miranda y Otero (2016) validaron un método analítico destinado a determinar trazas de detergente durante las actividades de limpieza de un recinto utilizado para el fraccionamiento de yoduro de sodio (^{131}I) en solución oral. El método consistió en el muestreo por enjuague utilizando agua del último enjuague del recinto y la determinación del detergente residual Tego al 2 % mediante análisis de conductividad y pH. Los resultados demostraron una adecuada linealidad en el intervalo de 0.02 a 0.06 mg/mL, un límite de detección de 2.82 µg/mL, un límite de cuantificación de 9.45 µg/mL y un intervalo de trabajo conforme. El análisis de las muestras correspondientes al último enjuague no evidenció presencia de trazas de detergente, por lo que se cumplieron los criterios de aceptación establecidos. Estos resultados respaldaron la adecuación del proceso de limpieza y permitieron validar el método analítico bajo las condiciones evaluadas (30).

Rico, Merchán, Cuevas y Márquez (2010) estuvieron orientados a la determinación de trazas de polisacárido B residual en vesículas de membrana externa de Neisseria meningitidis. Para este fin, los autores desarrollaron y validaron un método basado en cromatografía líquida detección por fluorescencia (HPLC-FL), empleando una columna de fase reversa C18. El método se basó en la separación cromatográfica del

polisacárido B y su detección mediante fluorescencia, permitiendo su cuantificación específica en un rango de trabajo de 0.1 a 5 µg/mL. La validación demostró adecuada linealidad (r^2 = 0.9998), precisión con coeficientes de variación inferiores al 5 % en repetibilidad y precisión intermedia, y exactitud con porcentajes de recuperación entre 96.16 % y 97.97 %. Asimismo, el método presentó adecuada especificidad y cumplió con los criterios establecidos para la determinación de trazas mediante HPLC, evidenciando su aplicabilidad para el control analítico de residuos en productos biológicos (31).

Myneni et al. (2025) desarrollaron y validaron un método por cromatografía líquida en fase reversa (RP-HPLC UV) con capacidad indicadora de estabilidad para la cuantificación de clorhidrato de flufenazina en tabletas. El método empleó una fase móvil constituida por tampón fosfato 0.02 M ajustado a pH 3.0 con ácido ortofosfórico, metanol y acetonitrilo en proporción 500:300:200 (v/v/v), con detección ultravioleta a 254 nm. Asimismo, se realizaron estudios de degradación forzada bajo diferentes condiciones de estrés conforme a las directrices de la ICH para evaluar la especificidad del método. La validación demostró linealidad en el intervalo de 2.5 a 120 µg/mL, con un coeficiente de correlación superior a 0.999 y una exactitud mayor al 97 %. Los autores reportaron que el método fue específico, preciso y exacto para la cuantificación de clorhidrato de flufenazina en tabletas, constituyendo un antecedente relevante sobre el comportamiento cromatográfico y la validación analítica del principio activo mediante HPLC-UV (32).

Hurtado (2022) desarrolló y validó un método analítico por HPLC para la valoración de butoconazol nitrato 100 mg en óvulos, empleando una columna de fase reversa L1 (125 mm × 4 mm × 5 µm), con una temperatura de columna de 40 °C, flujo de 1.5 mL/min y detección a una longitud de onda de 225 nm. El método consistió en la preparación de una muestra conformada por 20 óvulos reducidos a partículas finas, seguida de la separación cromatográfica y cuantificación del principio activo utilizando una fase móvil compuesta por metanol grado HPLC y solución amortiguadora fosfato pH 3.0 en proporción 65:35 (v/v). La validación fue

realizada conforme a los criterios establecidos en la USP 42, evaluando linealidad, exactitud y precisión. La linealidad del sistema, evaluada en concentraciones de 50 %, 75 %, 100 %, 125 % y 150 %, presentó un coeficiente de correlación de 0.9997, mientras que la linealidad del método, evaluada entre 80 % y 120 % de la concentración final (0.1 mg/mL), presentó un coeficiente de correlación de 0.9981. La exactitud presentó un valor del test G de Cochran de 0.653. En cuanto a la precisión, la precisión instrumental presentó un coeficiente de variación de 0.791 %, la repetibilidad un coeficiente de variación de 0.872 % y la precisión intermedia entre analistas un coeficiente de variación de 0.298 %. Los resultados demostraron que el método HPLC cumplió con los criterios de aceptación para los parámetros de validación evaluados, evidenciando su aplicabilidad para la valoración cuantitativa de butoconazol nitrato en óvulos farmacéuticos (33).

Márquez Serna (2015) realizó un estudio de validación de un método analítico para la cuantificación de haloperidol en plasma y su aplicación clínica. De acuerdo con la Lista Modelo de los Medicamentos Esenciales de la OMS, los medicamentos esenciales para los trastornos psicóticos incluyen clorpromazina, flufenazina (decanoato o enantato) y haloperidol. Para la extracción del haloperidol de plasma se empleó éter isopropílico. La separación cromatográfica se realizó mediante una columna de fase reversa Eclipse XDB-C18 (Agilent) de 100 mm × 2.1 mm, con tamaño de partícula de 3.5 µm, empleando como precolumna Hypersil ODS C18 (Thermo Scientific) de 10 mm × 4 mm, con tamaño de partícula de 5 µm. La fase móvil estuvo constituida por acetonitrilo: acetato de amonio 5 mM pH 6.0 (90:10 v/v). La detección se realizó mediante espectrometría de masas en tándem (QTrap), con ionización por electrospray. El método fue validado de acuerdo con los criterios establecidos por la NOM-177-SSA-2013. Se concluyó que el método desarrollado fue sensible, preciso, exacto y confiable para la cuantificación de haloperidol en plasma, evidenciando su aplicabilidad en la práctica clínica (34).

II.3 Bases teóricas

Decanoato de flufenazina

Decanoato de flufenazina es un fármaco antipsicótico que actúa como antagonista de los receptores dopaminérgicos y que, de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS, pertenece a la clase II, caracterizada por una baja solubilidad y una alta permeabilidad) (35,36), siendo utilizada principalmente en el tratamiento de trastornos psicóticos como la esquizofrenia. Actúa principalmente mediante el antagonismo de los receptores postsinápticos de dopamina D2 en las vías neuronales mesolímbicas, nigroestriatales y tuberoinfundibulares. El bloqueo de estos receptores en la vía mesolímbica contribuye al control de los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones, delirios y habla desorganizada. Asimismo, al igual que la mayoría de los fármacos antipsicóticos, flufenazina presenta una actividad antagonista significativa sobre los receptores muscarínicos M1 como en los receptores de histamina H1 (37).

Decanoato de flufenazina ($C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$) es un líquido viscoso de color amarillo prácticamente insoluble en agua, muy soluble en etanol, cloruro de metileno y metanol. Es un derivado fenotiazínico trifluorometilado y está designado como 4-(3-(2-(trifluorometil)-10-fenotiazinil) propil-1-piperazina) etil decanoato. Entre sus características fisicoquímicas se encuentran un peso molecular de 591.77100, un punto de fusión de 30-32 °C, una densidad de 1.149 g/cm^3 (38,39) y un XLogP3 de 9.0 (47). Su fórmula estructural es:

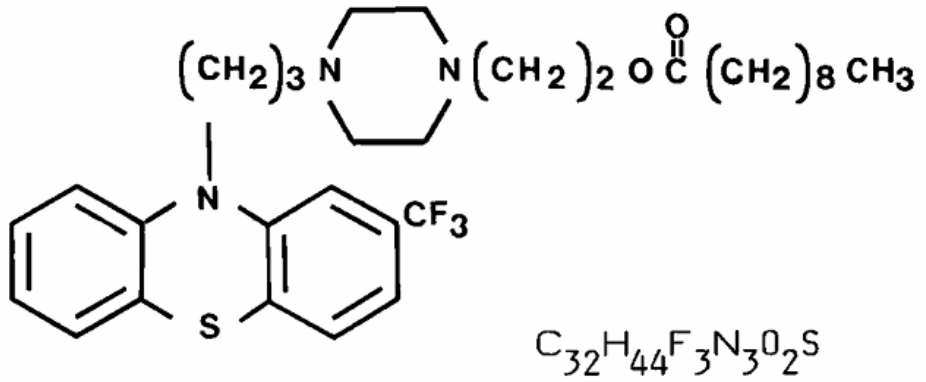


Figura 2. Estructura química de decanoato de flufenazina (38).

Cromatografía líquida de alta resolución

La cromatografía líquida de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) constituye una herramienta analítica de uso frecuente en la industria farmacéutica. Su aplicación comprende el análisis de principios activos, impurezas, productos de degradación y residuos presentes en distintas matrices, tanto para su identificación y cuantificación como para actividades relacionadas con el control de calidad. Asimismo, sus características de resolución, sensibilidad y reproducibilidad permiten emplearla en el desarrollo y validación de procedimientos analíticos, incluidos aquellos destinados a estudios de limpieza (40,41).

El análisis mediante HPLC requiere la interacción de varios componentes, entre ellos se encuentran el reservorio de fase móvil, el sistema de bombeo, el inyector, la columna cromatográfica, el detector y el sistema de adquisición de datos. El funcionamiento conjunto de estos elementos permite obtener la separación cromatográfica y registrar la respuesta correspondiente a los analitos de interés (40,42).

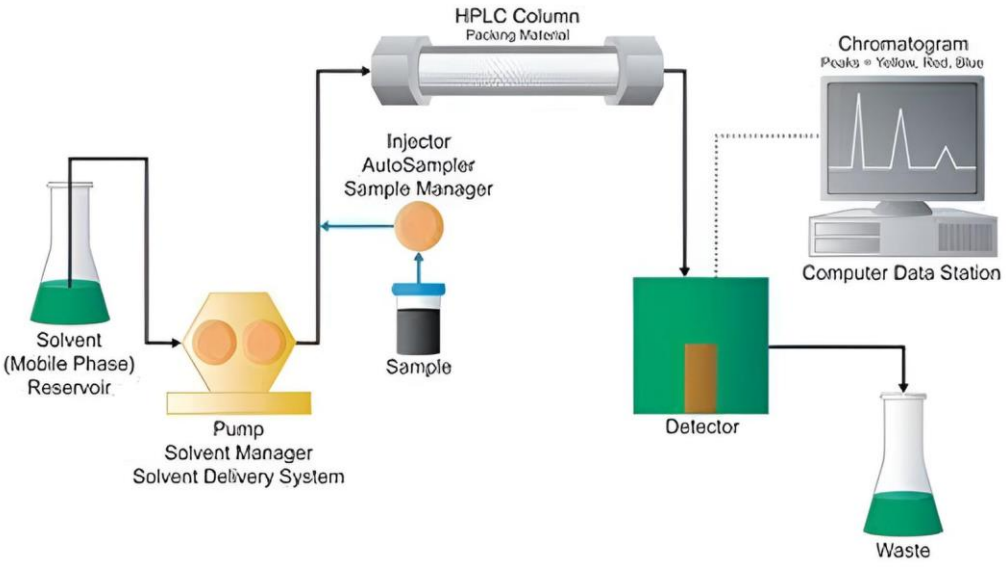


Figura 3. Sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (43)

- **Fundamento de la HPLC**

La separación cromatográfica en HPLC se fundamenta en la distribución diferencial de los componentes de una muestra entre una fase móvil líquida y una fase estacionaria contenida en una columna cromatográfica. Cada analito interacciona en distinta medida con ambas fases según sus propiedades fisicoquímicas, originando diferencias en el tiempo de retención que permiten su separación e identificación. La eficiencia del proceso depende de factores como la composición de la fase móvil, la naturaleza de la fase estacionaria, el flujo, la temperatura y las características propias del analito (40,42).

- **Modo de Separación**

La cromatografía líquida comprende diferentes modos de separación, entre los que destacan la cromatografía en fase normal, la cromatografía en fase reversa, la cromatografía de intercambio iónico y la cromatografía de exclusión por tamaño. La selección del modo cromatográfico depende principalmente de las propiedades fisicoquímicas del analito y del objetivo del análisis. En el análisis farmacéutico, la cromatografía en fase reversa constituye la modalidad de mayor aplicación debido a su versatilidad y capacidad para separar compuestos con un amplio rango de polaridades (40,41).

Tabla 3. Principales modos de separación en cromatografía líquida (40,41).

Modo cromatográfico	Fase estacionaria	Fase móvil	Aplicación principal
Fase normal	Polar	Apolar	Compuestos polares y de baja a moderada hidrofobicidad.
Fase reversa	Apolar	Polar	Compuestos apolares o moderadamente polares, especialmente moléculas orgánicas de carácter hidrofóbico.
Intercambio iónico	Grupos cargados	Solución amortiguadora	Compuestos ionizables, como aminoácidos, proteínas, péptidos e iones inorgánicos.
Exclusión por tamaño	Material poroso	Solución amortiguadora	Macromoléculas separadas según su tamaño molecular, como proteínas, polisacáridos y polímeros.

- **Cromatografía líquida en fase reversa**

La cromatografía líquida en fase reversa (RP-HPLC) emplea una fase estacionaria de naturaleza apolar, generalmente constituida por sílice modificada con cadenas alquilo como octadecilsilano (C18) u octilsilano (C8), y una fase móvil relativamente polar compuesta por agua o soluciones amortiguadoras mezcladas con solventes orgánicos, como metanol o acetonitrilo. La separación se produce principalmente por interacciones hidrofóbicas entre los analitos y la fase estacionaria, de manera que los compuestos de mayor lipofilia presentan una mayor retención cromatográfica (40,41).

Debido a su versatilidad, elevada reproducibilidad y compatibilidad con detectores UV, la RP-HPLC constituye el modo de separación más empleado para el desarrollo de métodos analíticos destinados al control de calidad de medicamentos, estudios de estabilidad y validación de limpieza en la industria farmacéutica (42,43).

Desarrollo de métodos cromatográficos

El desarrollo de un método cromatográfico corresponde al proceso sistemático mediante el cual se establecen y optimizan las condiciones analíticas necesarias para obtener un procedimiento capaz de separar, identificar y cuantificar un analito de forma confiable y reproducible, de acuerdo con el propósito previsto. Este proceso debe sustentarse en el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del analito y en la evaluación de las variables cromatográficas que influyen sobre la separación, con el objetivo de obtener un método robusto, selectivo y apto para su posterior validación (8,12).

De acuerdo con la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI), el desarrollo de un método cromatográfico comprende la selección racional del modo cromatográfico, la fase estacionaria, la composición de la fase móvil, el pH y la fuerza iónica del tampón cuando corresponda, el tipo de elución (isocrática o en gradiente), el flujo de la fase móvil, la temperatura de la columna, el volumen de inyección y el sistema de

detección. La adecuada combinación de estos parámetros permite optimizar la separación cromatográfica y garantizar un desempeño analítico adecuado (12).

Durante la optimización del método deben buscarse condiciones que proporcionen una respuesta analítica confiable, caracterizada por una adecuada selectividad, ausencia de interferencias en el tiempo de retención del analito, buena simetría del pico cromatográfico, eficiencia de la columna, estabilidad de la línea base y un tiempo de análisis compatible con la finalidad del procedimiento. Estos criterios constituyen la base para demostrar la idoneidad del sistema antes de iniciar la validación del método analítico (8,7).

En consecuencia, el desarrollo de un método cromatográfico no consiste únicamente en seleccionar las condiciones instrumentales de análisis, sino en optimizar de manera sistemática todas las variables que influyen sobre el comportamiento cromatográfico del analito, con el propósito de obtener un método analítico que cumpla los requisitos de desempeño exigidos para su aplicación en el control de calidad farmacéutico (12,7).

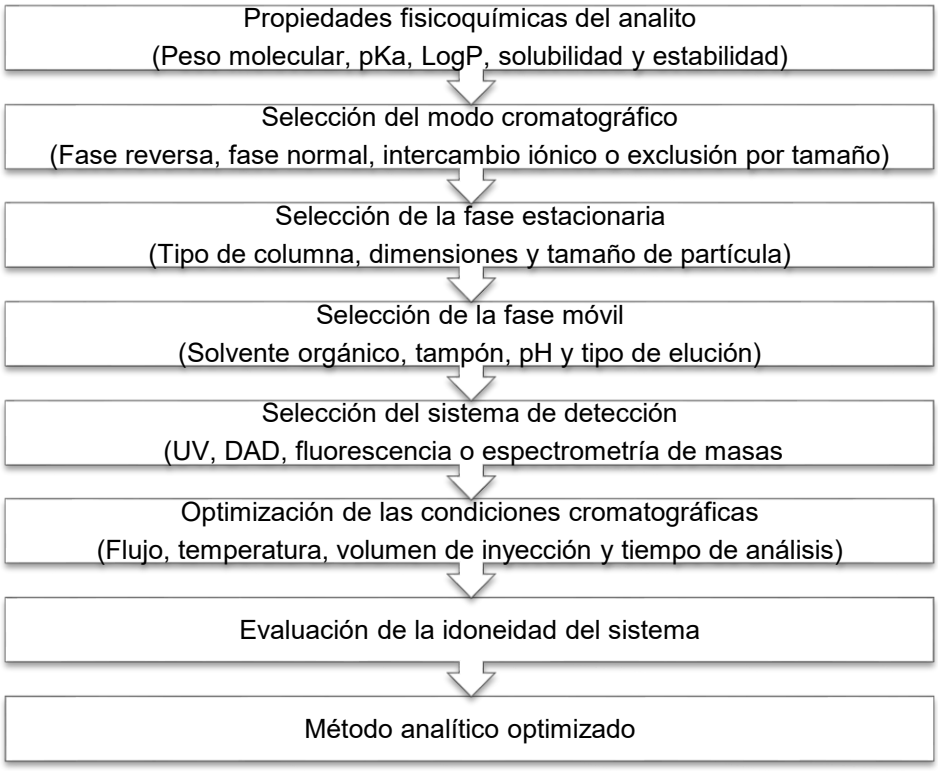


Figura 4. Criterios generales para el desarrollo de un método analítico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Elaboración propia)

Validación de métodos analíticos

La validación permite sustentar, mediante resultados documentados, que un procedimiento analítico presenta las características de desempeño requeridas para cumplir con el propósito para el cual ha sido establecido. Su finalidad es establecer, mediante estudios experimentales, que el método posee un desempeño apropiado para proporcionar resultados confiables durante el análisis de muestras farmacéuticas (8).

Los estudios de validación comprenden la evaluación de parámetros de desempeño previamente definidos, cuya selección depende de la finalidad del procedimiento analítico. De acuerdo con la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI), los principales parámetros de validación corresponden a la especificidad, linealidad, exactitud, precisión, límite de detección, límite de cuantificación, intervalo de trabajo y robustez, los cuales permiten demostrar la capacidad del método para cumplir con los requisitos analíticos establecidos (12).

De acuerdo con la USP, la validación se aplica una vez que el procedimiento analítico ha sido desarrollado y optimizado. Para su ejecución, se establece previamente un protocolo en el que se especifican los estudios que serán realizados, los criterios de aceptación y el tratamiento de los resultados, de manera que pueda demostrarse la aptitud del procedimiento para el uso previsto (7).

En consecuencia, la validación constituye la etapa final del desarrollo de un método analítico, ya que proporciona la evidencia científica necesaria para demostrar que el procedimiento desarrollado puede emplearse de forma confiable en el análisis rutinario de muestras farmacéuticas.

II.4 Glosario de términos

Cromatografía Líquida de Alta Resolución: Técnica cromatográfica en la que los componentes de una muestra se separan mediante su distribución entre una fase estacionaria y una fase móvil, utilizando una fase móvil líquida que circula a través de una columna bajo presión (42).

Desarrollo del método analítico: Proceso de desarrollo y optimización de un procedimiento analítico adecuado para el propósito previsto, mediante un enfoque científico y basado en el riesgo (44).

Fase estacionaria: Fase del sistema cromatográfico que permanece estacionaria durante el proceso de separación y con la cual se distribuyen los componentes de la muestra (42).

Fase móvil: Fase del sistema cromatográfico que se desplaza durante el proceso de separación y transporta los componentes de la muestra a través de la fase estacionaria (42).

Sistema de clasificación biofarmacéutica: Sistema que clasifica los fármacos según su solubilidad en agua y permeabilidad a través de membranas biológicas (45).

Método analítico: Procedimiento utilizado para realizar una medición analítica con el propósito de determinar una propiedad o característica de una sustancia o producto (8).

Residuo farmacéutico: Sustancia o material que permanece en las superficies del equipo después de la limpieza y cuyos niveles deben ser cuantificados para verificar que se encuentran dentro de los límites aceptables establecidos (46).

Validación del método analítico: Evaluación de las características de desempeño de un procedimiento analítico para establecer que este cumple con las condiciones requeridas para el propósito previsto (8).

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1 Hipótesis

El método analítico desarrollado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina en las superficies de trabajo de las áreas de producción cumple con los criterios de aceptación establecidos para los parámetros de validación analítica (especificidad, linealidad, precisión, precisión intermedia, eficiencia de recobro, límite de detección y límite de cuantificación).

III.2 Variables

- **Variable independiente:** Método analítico desarrollado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina.

- **Variable dependiente**: Desempeño analítico del método, evaluado mediante los parámetros de validación (especificidad, linealidad, precisión, precisión intermedia, eficiencia de recobro, límite de detección y límite de cuantificación).

III.3 Operacionalización de variables

A continuación, la Tabla 4 presenta de manera detallada la operacionalización de las variables establecidas para la presente investigación:

Tabla 4. Matriz de operacionalización de variables (Elaboración propia)

	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIONES	DEFINICIÓN	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO
VARIABLE INDEPENDIENTE	Método analítico desarrollado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina	Cualitativa nominal	Condiciones del método analítico	Procedimiento analítico desarrollado para la determinación de decanoato de flufenazina en superficies de trabajo mediante cromatografía líquida de alta resolución.	Condiciones cromatográficas del método analítico establecido.	No aplica	Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC)
VARIABLE DEPENDIENTE	Desempeño analítico del método	Mixta (Cuantitativa y cualitativa)	Especificidad Linealidad Precisión Precisión intermedia Eficiencia de recobro Límite de detección Límite de cuantificación	Características de desempeño del método analítico evaluadas mediante los parámetros establecidos para demostrar su adecuación para la aplicación analítica prevista	Presencia/ausencia de interferencias Coeficiente de determinación (r^2), pendiente e intercepto RSD de las áreas de las inyecciones RSD entre resultados de diferentes analistas Porcentaje de recobro Concentración correspondiente al límite de detección Concentración correspondiente al límite de cuantificación	No aplica No aplica % % % ppm ppm	

IV. MATERIALES Y MÉTODO

IV.1 Área de estudio

Laboratorio de Control de Calidad

IV.2 Diseño de investigación

Experimental, prospectivo, de desarrollo y validación de método analítico, in vitro.

IV.3 Población y muestra

Para esta investigación de naturaleza analítica, la población de estudio corresponde a las soluciones evaluadas en el sistema HPLC, estableciéndose como unidad de análisis cada preparación individual de estándar. El número de preparaciones y determinaciones instrumentales se ejecutó mediante réplicas (duplicadas y triplicadas) según la exigencia metodológicas para cada parámetro, analizándose éstas como única vez.

IV.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

En esta sección se detallan los equipos, materiales y reactivos utilizados en el desarrollo y validación del método analítico para determinar trazas de decanoato de flufenazina.

IV.4.1 Materiales y Reactivos

Los materiales y reactivos utilizados fueron: Decanoato de flufenazina ER (lote: MP00019789-Potencia 99.2 %) trazado con Decanoato de flufenazina (lote: R02100) (Certificado de análisis en Anexo 1 y Anexo 2), acetato de amonio (Merck, Alemania), detergente líquido (lauril éter sulfato de sodio y nonil fenol etoxilado) (Cía. Química Industrial Moreno E.I.R.L., lote: 00000000016799, pH: 8.7 y concentración de limpieza:

13.33 %), detergente en polvo Deter 400 E (Neo Deter del Perú S.A.C., lote: 00000000016784, pH: 11.8 y concentración de limpieza: 1 %), metanol grado HPLC (Merck, Alemania), acetonitrilo grado HPLC (Merck, Alemania) y columna cromatográfica Zorbax Eclipse XDB-C8 (L7, octilsilano) de dimensiones 30 mm x 4.6 mm x 3.5 µm (Agilent, Estados Unidos).

IV.4.2 Equipos

Se utilizaron equipos como: balanza analítica (Mettler Toledo, China), balanza analítica (Sartorius, Alemania), equipo ultrasonido (Fisher Scientific, Estados Unidos), equipo para agua ultrapura Milli-Q Reference (Merck, Alemania), micropipeta automática 20-200 µL (Brand, Alemania) y cromatógrafo líquido de alta resolución (Agilent, Estados Unidos). Los equipos e instrumentos se encontraban calificados y/o calibrados conforme a norma y según su aplicación.

IV.4.3 Desarrollo del método analítico

Se realizó el desarrollo del método analítico considerando la evaluación de las características fisicoquímicas de decanoato de flufenazina, la prueba de solubilidad y la selección del tipo de cromatografía, fase estacionaria, fase móvil, tipo de detector y longitud de onda. A partir de los ensayos realizados, se seleccionaron las condiciones cromatográficas que posteriormente fueron empleadas en la validación del método analítico. El procedimiento metodológico se realizó de la siguiente manera:

IV.4.3.1 Determinación de características fisicoquímicas

Las características fisicoquímicas como peso molecular, estructura química, solubilidad, logaritmo de partición (Log P) y la constante de disociación ácida (pKa) del principio activo decanoato de flufenazina, se recopiló a partir de la información proporcionado por Clarke en el capítulo “Fluphenazine decanoate” complementando con la disponible

en la base de datos PubChem, correspondiente al registro CID 3388, Fluphenazine Decanoate, del National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (Estados Unidos) (38,47,48).

IV.4.3.2 Prueba de solubilidad

La prueba de solubilidad de decanoato de flufenazina se realizó tomando como referencia la escala de solubilidad relativa descrita en el capítulo general 5.30 “Description and Solubility” de la USP 43-NF 38 (49). Debido a la naturaleza física del analito, el procedimiento consistió en colocar 5 mL de la sustancia en cada tubo de ensayo. Manteniendo cada tubo bajo agitación constante, se adicionó gradualmente agua, metanol y acetonitrilo, registrándose el volumen de solvente requerido para obtener una solución homogénea en cada caso. La relación entre el volumen de solvente requerido y el volumen de decanoato de flufenazina empleado se utilizó para establecer las partes de solvente por parte de soluto y clasificar la solubilidad relativa de acuerdo con la escala descrita en la USP 43-NF 38. La elección de los solventes se realizó en función de la información bibliográfica disponible sobre la solubilidad de decanoato de flufenazina y su empleo en cromatografía líquida de alta resolución.

IV.4.3.3 Elección del tipo de cromatografía, fase móvil y estacionaria

La elección del tipo de cromatografía, fase móvil y fase estacionaria se realizó en función al peso molecular, solubilidad y el valor de LogP del principio activo. Debido a la naturaleza lipofílica del analito, se seleccionó la cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, evaluándose diferentes fases estacionarias y composiciones de fase móvil mediante la comparación de las fases estacionarias L1 (Octadecilsilano) Zorbax Eclipse XDB-C18, 150 mm × 4.6 mm × 3.5

µm, y L7 (Octilsilano) Zorbax Eclipse XDB-C8, 30 mm × 4.6 mm × 3.5 µm (Agilent Technologies), así como de las fases móviles constituidas por acetonitrilo, metanol y tampón acetato de amonio 0.05 M, en proporciones 40:30:30 y 40:40:20, respectivamente. Los ensayos cromatográficos se realizaron bajo un sistema de elución isocrático, empleando un flujo de 1.5 mL/min y una temperatura de columna de 35 °C.

IV.4.3.4 Elección del tipo de detector y longitud de onda

La elección del tipo de detector se realizó considerando la estructura química del principio activo y sus características. Se evaluó la presencia de grupos cromóforos, tales como enlaces doble carbono-carbono (C=C), enlaces dobles nitrógeno-nitrógeno (N=N), enlaces carbono-azufre (C-S), grupos sustractores de electrones que generen deslocalización de enlaces y/o anillos aromáticos, entre otros.

Posteriormente, se determinó la longitud de onda de acuerdo con el método descrito por Kagga, Ghanukota, Bhagavatula, Rambabu y Mogili (50), mediante un análisis de barrido espectral en el rango ultravioleta de 200 a 400 nm utilizando un detector de arreglo de diodos (DAD). De manera complementaria, se evaluó la pureza espectral del pico cromatográfico mediante la comparación de los espectros correspondientes al inicio y al final del pico integrado.

IV.4.4 Validación del método analítico

La validación para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina se realizó conforme a la Guía ICH Q2(R2) “Validación de Procedimientos Analíticos” (8), en un intervalo de concentración entre el 50 % y el 200 % del límite analítico de aceptación de residuo (LAAR), establecido en 2.334 ppm. Dicho valor fue proporcionado por la empresa farmacéutica donde se desarrolló el estudio, de acuerdo con su procedimiento interno de validación de procesos de limpieza, el cual establece el límite máximo

permisible de residuos mediante la evaluación de tres criterios (10 ppm, dosis terapéutica y dosis toxicológica) (6,51), adoptando el valor más restrictivo para posteriormente convertirlo en el LAAR aplicable al muestreo por hisopado.

Las actividades experimentales se llevaron a cabo bajo condiciones ambientales controladas, registrándose una temperatura promedio de 22 °C y una humedad relativa de 50 %, monitoreadas mediante un termohigrómetro calibrado.

La concentración nominal teórica obtenida fue 2.334 ppm de decanoato de flufenazina, valor utilizado como referencia para el LAAR teórico. Este valor corresponde a la concentración nominal y no incluye la corrección por potencia del estándar. A diferencia, las concentraciones de las soluciones preparadas experimentalmente durante la validación se calcularon considerando la masa realmente pesada, los factores de dilución correspondientes y la potencia del estándar de referencia indicada en el certificado de análisis del lote utilizado.

El proceso de validación se planificó mediante la evaluación secuencial de los parámetros analíticos establecidos. La Figura 5 resume el plan general de validación, mientras que en los apartados siguientes se describen los procedimientos empleados para la evaluación de cada parámetro.

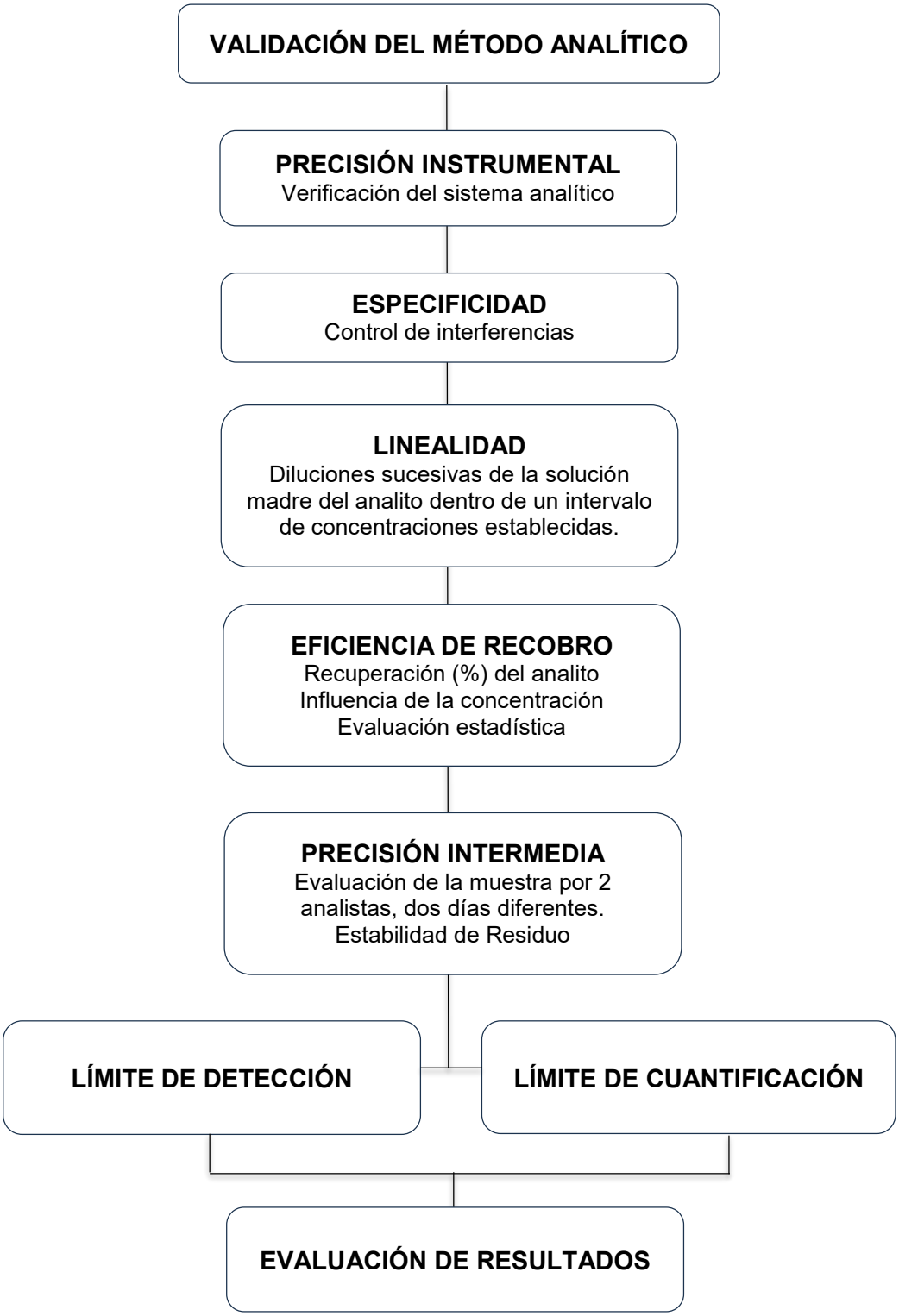


Figura 5. Plan general de validación del método analítico (Elaboración propia).

IV.4.4.1 Precisión instrumental

La precisión instrumental se evaluó mediante seis inyecciones consecutivas de una solución del estándar de decanoato de flufenazina. Se determinó la desviación estándar relativa (RSD) de las áreas y de los tiempos de retención obtenidos. El criterio de aceptación fue una RSD ≤ 2 %.

IV.4.4.2 Especificidad

Como evaluación previa del comportamiento cromatográfico, se realizó una inyección de aptitud del sistema que contenía decanoato de flufenazina y flufenazina clorhidrato, con la finalidad de determinar sus tiempos de retención. La aptitud se preparó a una concentración final de 0.10 mg/mL de decanoato de flufenazina y 0.08 mg/mL de flufenazina clorhidrato.

Tratamiento previo del kit de muestreo y procedimiento de muestreo por hisopado

Previamente a la ejecución de los ensayos de validación que involucraron el empleo del kit de muestreo, se realizó el acondicionamiento de los materiales que lo conformaron.

Hisopos: Los dispositivos de muestreo fueron sumergidos en un frasco contenedor con acetonitrilo, hasta cubrir completamente la cabeza del hisopo, y sometidos a ultrasonido durante 10 minutos. El procedimiento se realizó en cuatro ciclos consecutivos, descartando el acetonitrilo utilizado y empleando acetonitrilo nuevo en cada ciclo. Al finalizar, los hisopos fueron retirados y conservados en un frasco contenedor con acetonitrilo nuevo, cerrado herméticamente, hasta su utilización.

Placas de acero inoxidable: Las placas de acero inoxidable fueron previamente acondicionadas mediante lavado con una solución de detergente líquido a la concentración empleada en el proceso de

limpieza (13.33 %). La superficie se enjuagó tres veces consecutivas con agua ultrapura Milli-Q para eliminar los residuos de detergente. Finalizado el último enjuague, las placas se dejaron secar completamente antes de su utilización en los ensayos de validación.

Frascos de muestreo: Los frascos de muestreo se acondicionaron mediante la adición exacta de 5 mL de acetonitrilo, se cerraron herméticamente y se conservaron hasta su utilización como recipientes para la extracción de las muestras obtenidas mediante el procedimiento de hisopado.

Procedimiento de muestreo por hisopado: Para la toma de muestra, el hisopo previamente acondicionado se retiró del frasco contenedor con acetonitrilo y se eliminó el exceso de solvente retenido en la cabeza del hisopo, evitando su secado. A continuación, se realizó el muestreo de la superficie delimitada de la placa de acero inoxidable mediante cuatro pasadas consecutivas, efectuadas en dirección horizontal, vertical, diagonal derecha y diagonal izquierda, respectivamente, cubriendo la totalidad del área delimitada. Concluido el muestreo, el hisopo se introdujo en el frasco de muestreo previamente acondicionado, conteniendo 5 mL de acetonitrilo, para la posterior extracción del analito de acuerdo con el procedimiento establecido.

Determinación de posibles interferentes en la respuesta analítica del residuo

Se analizaron los posibles interferentes como el solvente de muestreo, hisopo, placa de acero inoxidable y residuos de detergente. Los cromatogramas no deben presentar ninguna respuesta analítica característica del residuo de interés, lo que indicaría que los materiales y los reactivos usados no interfieren con el análisis del analito.

Preparación del estándar a nivel del LAAR teórico

Se pesó aproximadamente 24.31 mg de ER Decanoato de flufenazina directamente en una fiola de 50 mL previamente tarada en la balanza analítica, utilizando una jeringa de precisión. Una vez estabilizada la lectura, se registró la masa obtenida mediante impresión. Se adicionó 20 mL de acetonitrilo enjuagando las paredes de la fiola y se sometió a sonicación durante 5 minutos. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Luego, se midió exactamente 3.0 mL de la solución anterior y se transfirió a una fiola de 50 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Seguidamente, se midió exactamente 2.0 mL de la solución anterior y se transfirió a una fiola de 25 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. La concentración nominal teórica obtenida fue 2.334 ppm de decanoato de flufenazina, valor utilizado como referencia para el LAAR teórico. Finalmente, esta solución se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado (Figura 6).

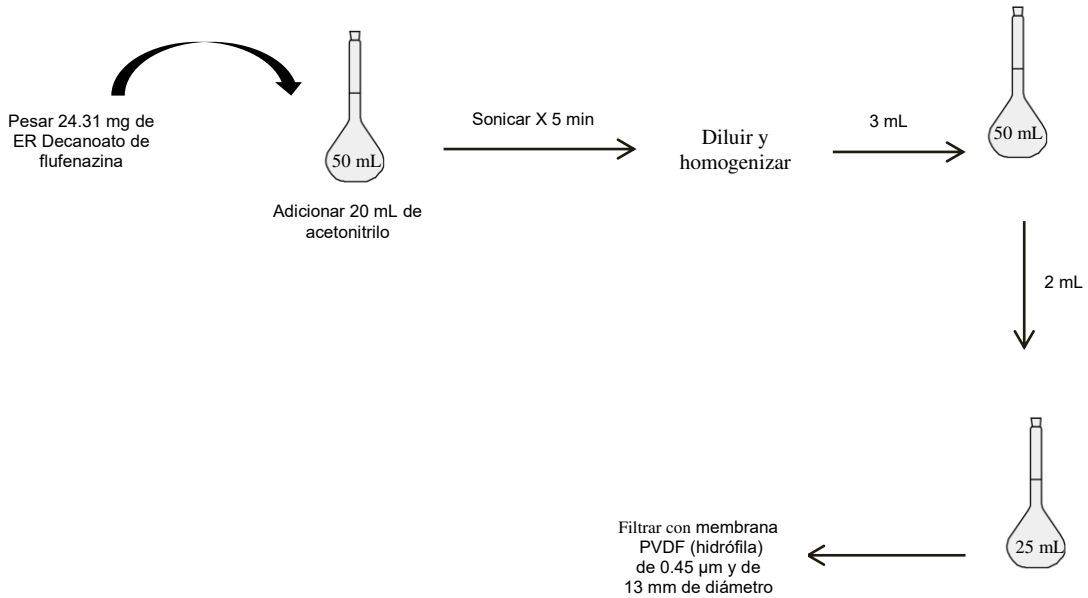


Figura 6. Preparación del estándar a nivel del LAAR (Elaboración propia)

Solvente de muestreo

El acetonitrilo se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado. Esta evaluación se realizó por triplicado.

Solvente de muestreo + Hisopo

Los hisopos fueron sumergidos en acetonitrilo y sometidos a ultrasonido durante 10 minutos. Finalmente, se retiró los hisopos y se filtró la solución por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado. Esta evaluación se realizó por triplicado.

Solvente de muestreo, hisopo y placa acero inoxidable

Se hisopó la placa de acero inoxidable y luego se colocaron los hisopos dentro del frasco de muestreo que contenía acetonitrilo. Finalmente se sometió a ultrasonido por 10 minutos y se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado. Esta evaluación se realizó por triplicado.

Solvente de muestreo y detergente

Se preparó una solución 1 ppm de detergente sólido y líquido.
Para el detergente líquido; se midió 5.0 µL y se transfirieron a una fiola de 100 mL, se diluyó a volumen con agua purificada, homogeneizándola. Seguidamente, se midió exactamente 2.0 mL de esta solución y se transfirió a una fiola de 100 mL, se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Finalmente, se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado.

Para el detergente sólido; se pesó 33.40 mg de este y se transfirieron a fiola de 500 mL, se disolvió y diluyó a volumen con agua purificada, homogeneizándola. Seguidamente, se midió exactamente 3.0 mL de esta solución y se transfirió a una fiola de 200 mL, se diluyó a volumen

con acetonitrilo, homogeneizándola. Finalmente, esta solución se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado.

Recuperación al 100 %

Se pesó aproximadamente 24.31 mg de ER Decanoato de flufenazina directamente en una fiola de 50 mL previamente tarada en la balanza analítica, utilizando una jeringa de precisión. Una vez estabilizada la lectura, se registró la masa obtenida mediante impresión. Se adicionó 20 mL de acetonitrilo enjuagando las paredes de la fiola y se sometió a sonicación durante 5 minutos. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Luego, se midió 6.0 mL de esta solución y se transfirió a una fiola de 25 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Seguidamente, se midió exactamente 0.1 mL de la solución anterior y se transfirió a una placa de acero inoxidable en una dimensión de 3 cm x 3 cm, ocupando el total de la superficie (área total de la placa 10 cm x 10 cm). Se esperó la evaporación completa del solvente para proceder con el hisopado del área de muestreo. A continuación, se introdujo el hisopo en el frasco de muestreo y se sometió a sonicación por 10 minutos. Finalmente, se filtró la solución por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado. Esta evaluación se realizó por triplicado (Figura 7).

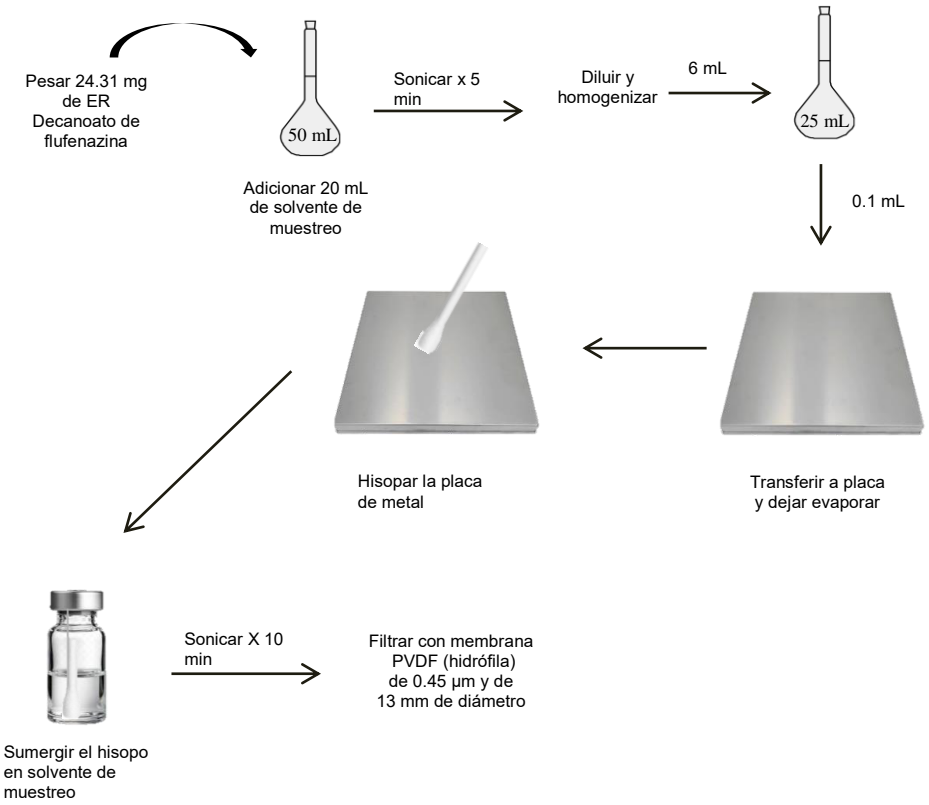


Figura 7. Proceso de recuperación al 100 % de ER Decanoato de Flufenazina (Elaboración propia)

Se calculó el porcentaje de recuperación de decanoato de flufenazina de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\%\, Recuperación = \frac{X_H \times 100}{X_A}$$

Donde:

X_H : Cantidad hallada

X_A : Cantidad añadida

$$Decanoato\ de\ Flufenazina\ (ppm) Añadida = \frac{W_{PA}}{50} \times \frac{6}{25} \times Pot\ St \times \frac{Vol.\,Dilución}{5} \times 1000$$

Donde:

W_{PA} : Peso de Decanoato de Flufenazina en mg

Pot St : Potencia tal cual de Decanoato de Flufenazina

Vol. Dilución : Volumen de dilución en mL

1000 : Factor de conversión a ppm

IV.4.4.3 Linealidad de sistema

Intervalos de trabajo

Para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina, el intervalo de trabajo fue del 50 % al 200 % de la concentración hallada según el Límite Analítico de Aceptación de Residuo (LAAR) teórico.

La linealidad del sistema se evaluó mediante el análisis de la recta de regresión obtenida a partir de los resultados experimentales.

Cálculo de la Recta de Regresión
Ecuación de la Recta : $y = b_1 x + b_0$

Linealidad

Se prepararon soluciones por triplicado empleando concentraciones equivalentes al 50 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 % y 200 % del nivel nominal establecido para el ensayo.

Preparación de la solución madre:

Se pesó aproximadamente 24.31 mg de ER Decanoato de flufenazina directamente en una fiola de 50 mL previamente tarada en la balanza analítica, utilizando una jeringa de precisión. Una vez estabilizada la lectura, se registró la masa obtenida mediante impresión. Se adicionó 20 mL de acetonitrilo enjuagando las paredes de la fiola y se sometió a sonicación durante 5 minutos. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Luego, se midió 3.0 mL de esta solución y se transfirió a una fiola de 100 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Esta evaluación se realizó por triplicado. De cada solución madre, se midió exactamente 2, 3, 4, 5, 6 y 8 mL y se transfirió individualmente a fiolas de 25 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Finalmente, se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado (Figura 8).

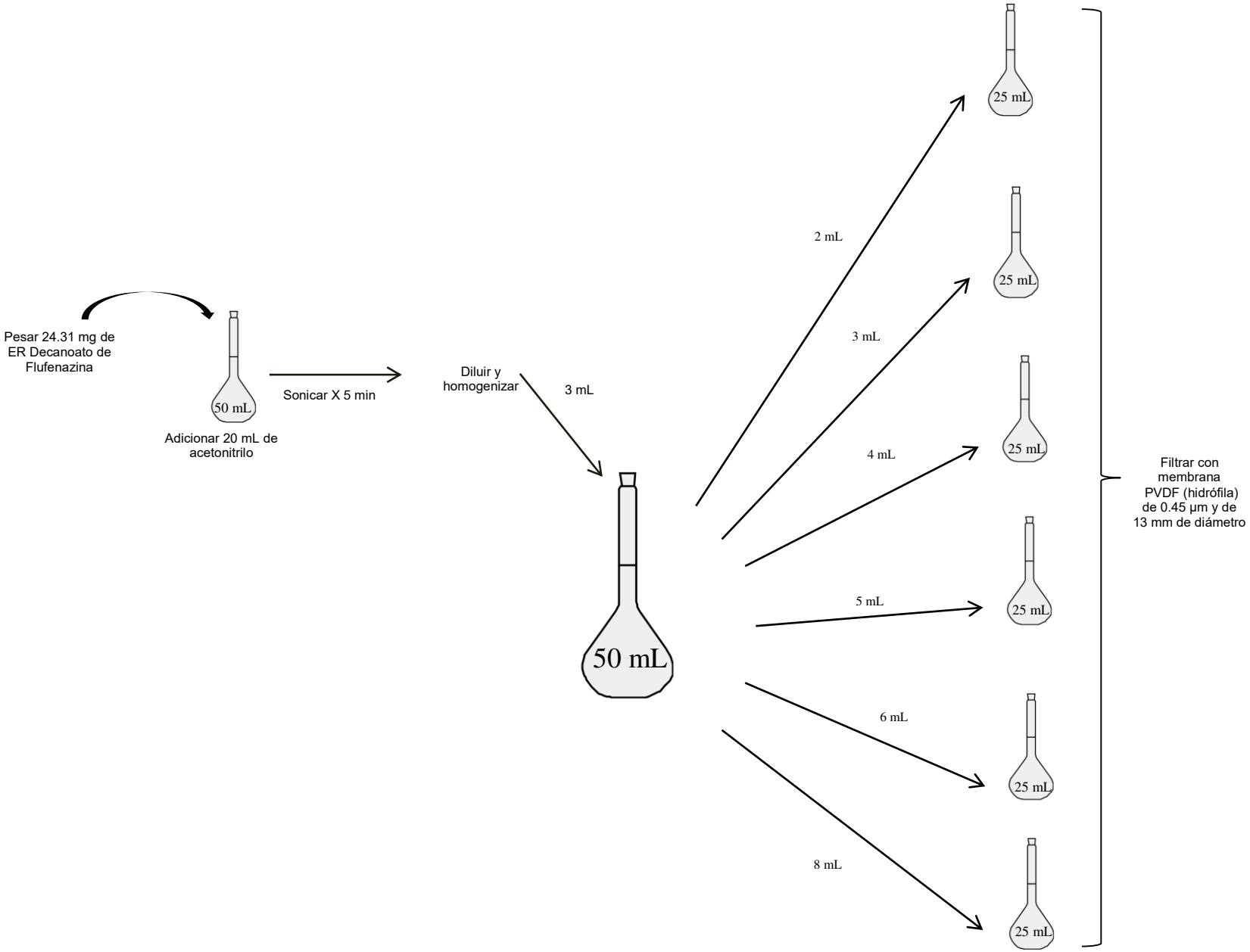


Figura 8. Preparación de soluciones para linealidad de sistema (Elaboración propia)

IV.4.4.4 Eficiencia de recobro

Intervalos de trabajo

Para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina, el intervalo de trabajo fue del 50 % al 200 % de la concentración hallada según el Límite Analítico de Aceptación de Residuo (LAAR) teórico.

Eficiencia de Recobro

Se seleccionó tres niveles de residuo: 50 %, 100 % y 200 %, y se preparó cada nivel por triplicado. A continuación, se adicionaron 0.1 mL de cada concentración sobre placas de acero inoxidable delimitando un área de 3 cm x 3 cm dentro de la superficie de la placa. Posteriormente, se continuó con el proceso de hisopado y se procedió a la determinación de decanoato de flufenazina de acuerdo con lo establecido. Los resultados se expresaron mediante la relación entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada. Una vez obtenidos estos valores, se ajustó la concentración de la solución estándar para su aplicación rutinaria. Finalmente, se calculó el porcentaje de recuperación de decanoato de flufenazina de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\%\, Recuperación = \frac{X_H \times 100}{X_A}$$

Donde:

X_H : Cantidad hallada

X_A : Cantidad añadida

$$Decanoato\ de\ flufenazina\ (ppm) Añadida = \frac{W_{PA}}{50} \times \frac{6}{25} \times Pot\ St \times \frac{Vol.\,Dilución}{5} \times 1000$$

Donde:

W_{PA} : Peso de decanoato de flufenazina en mg

Pot St : Potencia tal cual de decanoato de flufenazina

Vol. Dilución : Volumen de dilución en mL

1000 : Factor de conversión a ppm

IV.4.4.5 Precisión

Repetibilidad:

Para evaluar la repetibilidad del método se realizaron nueve determinaciones independientes de decanoato de flufenazina, distribuidas en los niveles de 50 %, 100 % y 200 % de la concentración evaluada, con tres réplicas independientes por nivel. Para cada réplica se realizó una pesada independiente del estándar, seguida del procedimiento de dilución y análisis establecido. Las determinaciones fueron efectuadas por el mismo analista, durante el mismo día, utilizando el mismo equipo, procedimiento analítico y condiciones cromatográficas. Cada solución analítica fue inyectada por duplicado. La repetibilidad se evaluó mediante el cálculo de la desviación estándar relativa (RSD) de los porcentajes de recuperación obtenidos en cada nivel de concentración.

Precisión intermedia:

Se determinó bajo condiciones de variabilidad intralaboratorio, considerando diferentes analistas y equipos en días alternos, de acuerdo con el procedimiento analítico previamente establecido. Los resultados obtenidos fueron empleados para determinar la variabilidad del método. La precisión intermedia se expresó mediante la desviación estándar (S) y la desviación estándar relativa (RSD).

IV.4.4.6 Estabilidad del residuo

La estabilidad de la respuesta analítica se evaluó mediante la comparación de la media aritmética de la determinación inicial con la media aritmética obtenida después de cada condición de almacenamiento. Para cada condición se calculó la diferencia absoluta, considerando como criterio de aceptación, según lo establecido por CIPAM, un valor $|d_i| \leq 2$ (52). Para el estudio de estabilidad de residuo,

se utilizaron los viales provenientes del estudio de precisión intermedia correspondiente al analista 1, día 1.

En el estudio de estabilidad de residuo se utilizó una preparación independiente, realizada a partir de 30.00 mg de decanoato de flufenazina y sometida a las diluciones establecidas en el procedimiento experimental, obteniéndose una concentración nominal de 1.920 ppm. Este nivel se encuentra próximo a la concentración de trabajo utilizada en el método, aproximadamente 2 ppm, por lo que resulta representativo para evaluar la estabilidad de la solución estándar empleada como referencia frente a las muestras analizadas. La diferencia respecto a la concentración nominal del estándar de rutina (1,9904 ppm) se debe a la masa utilizada en cada preparación y no modifica el propósito del estudio de estabilidad ni el criterio aplicado para su evaluación.

Preparación de la solución estándar:

Se pesó aproximadamente 30.00 mg de ER Decanoato de flufenazina directamente en una fiola de 50 mL previamente tarada en la balanza analítica, utilizando una jeringa de precisión. Una vez estabilizada la lectura, se registró la masa obtenida mediante impresión. Se adicionó 20 mL de acetonitrilo enjuagando las paredes de la fiola y se sometió a sonicación durante 5 minutos. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Luego, se midió exactamente 2.0 mL de la solución anterior y se transfirió a una fiola de 50 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. De esta solución, se midió exactamente 2.0 mL de la solución anterior y se transfirió a una fiola de 25 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Finalmente, se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado.

Tratamiento y conservación de solución muestras:

Las soluciones obtenidas al término del estudio de precisión intermedia se conservaron durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente y bajo refrigeración. Transcurrido este periodo, fueron

analizadas mediante HPLC-UV. Cada solución fue inyectada por duplicado.

IV.4.4.7 Límite de detección y límite de cuantificación

Estimación del Límite de Detección

El límite de detección se estimó con los resultados de la curva de linealidad obtenida en el análisis de eficiencia de recobro.

Límite de detección con la desviación estándar de regresión:

$$LD = \frac{3.3\ x\ S_{\frac{y}{x}}}{b_1}$$

Límite de detección con la desviación estándar de la ordenada al origen:

$$LD = \frac{3.3\ x\ S_{b_o}}{b_1}$$

Donde:

LD	:	Límite de detección
$S_{\frac{y}{x}}$	:	La desviación estándar de regresión
S_{b_o}	:	La desviación estándar de la ordenada al origen
b_1	:	Pendiente

Estimación del Límite de Cuantificación

El límite de cuantificación se estimó con los resultados de la curva de linealidad obtenida en el análisis de eficiencia de recobro.

Límite de cuantificación con la desviación estándar de regresión

$$LC = \frac{10\ x\ S_{\frac{y}{x}}}{b_1}$$

Límite de cuantificación con la desviación estándar de la ordenada al origen:

$$LC = \frac{10\ x\ S_{b_o}}{b_1}$$

Donde:

LC	:	Límite de cuantificación
$S_{\frac{y}{x}}$	:	La desviación estándar de regresión
S_{b_o}	:	La desviación estándar de la ordenada al origen
b_1	:	Pendiente

IV.4.4.8 Verificación de límite de detección y límite de cuantificación

Verificación del Límite de Detección

La verificación del límite de detección se realizó mediante el método de ruido, de acuerdo con la guía CIPAM (52), mediante la evaluación de la respuesta analítica de tres muestras blanco y de muestras de decanoato de flufenazina preparadas por triplicado a diferentes concentraciones. Se consideró como límite de detección la menor concentración del residuo que generó una respuesta analítica promedio inmediatamente superior a la respuesta analítica promedio del blanco, utilizando una relación de 3:1 respecto a dicha respuesta.

Preparación de la solución madre:

Se pesó aproximadamente 30.00 mg de ER Decanoato de flufenazina directamente en una fiola de 50 mL previamente tarada en la balanza analítica, utilizando una jeringa de precisión. Una vez estabilizada la lectura, se registró la masa obtenida mediante impresión. Se adicionó 20 mL de acetonitrilo enjuagando las paredes de la fiola y se sometió a sonicación durante 5 minutos. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Luego, se midió exactamente 3.0 mL de la solución anterior y se transfirió a una fiola de 50 mL. Se diluyó a volumen con

acetonitrilo, homogeneizándola. Finalmente, se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado. Esta evaluación se realizó por triplicado.

Preparación de la solución muestra:

De cada solución madre, se midió exactamente 2.0 mL, se transfirió a una fiola de 25 mL y se diluyó a volumen con acetonitrilo. De esta solución, se midió exactamente 0.081 mL, 0.095 mL, 0.128 mL, 0.162 mL y 0.195 mL y se transfirió a fiola de 10 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola.

Adicionalmente, de cada solución madre se midió exactamente 2.0 mL y se transfirió a una fiola de 5 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. De esta solución, se midió exactamente 0.047 mL y se transfirió a fiola de 10 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Finalmente, se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado (Figura 9). Asimismo, se realizaron inyecciones de las muestras blanco.

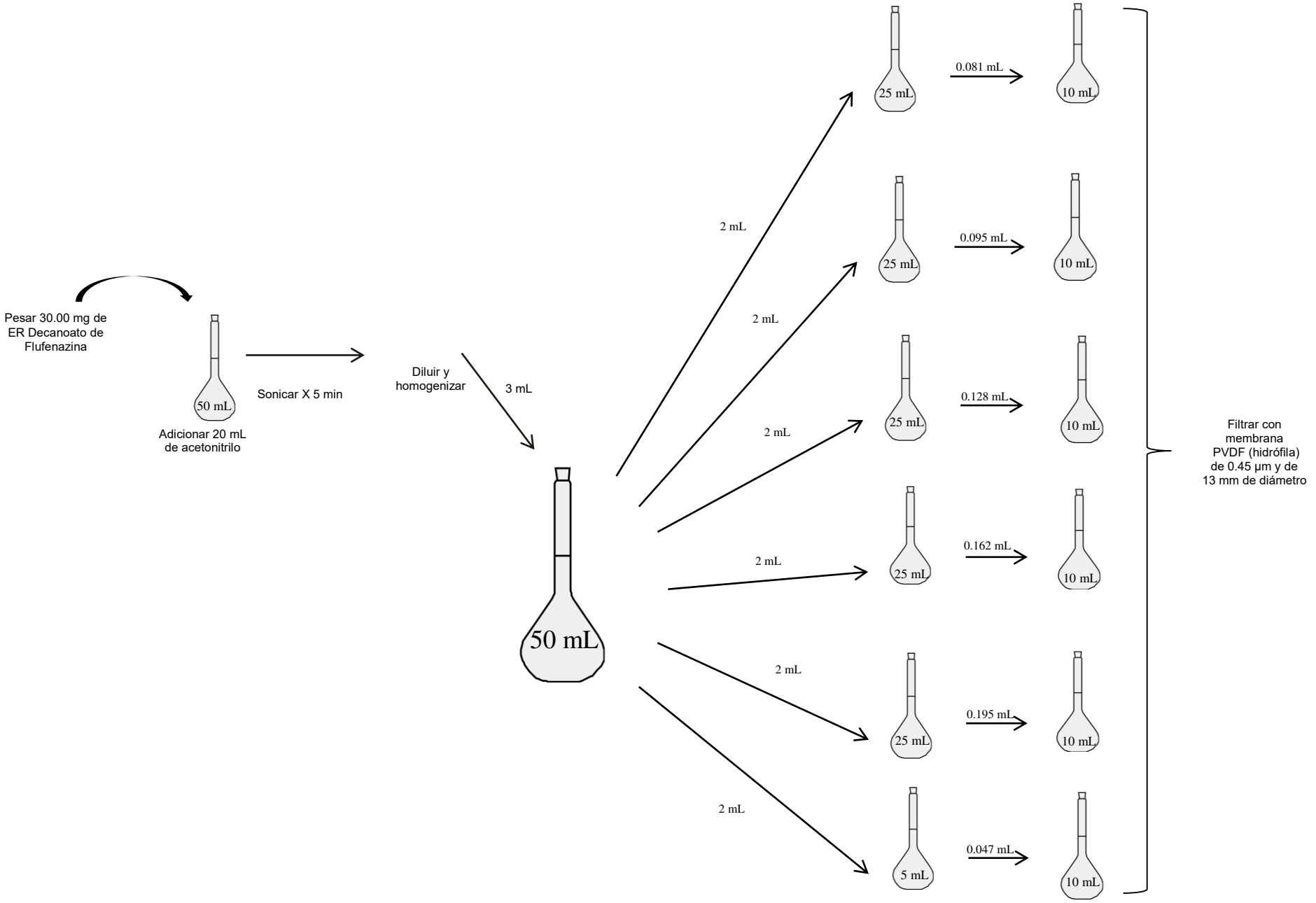


Figura 9. Preparación de soluciones para límite de detección (Elaboración propia)

Verificación del Límite de Cuantificación

La verificación se realizó mediante el experimental de cálculo descrito por AEFI, basado en el método eurachem (12), a través de una serie de diluciones con concentraciones decrecientes de decanoato de flufenazina, analizadas mediante seis determinaciones consecutivas por concentración. La precisión se evaluó mediante el coeficiente de variación (RSD), considerando como criterio de aceptación un valor ≤ 10 % en el límite de cuantificación. La exactitud se evaluó mediante el porcentaje de recuperación, considerándose aceptable cuando la recuperación media se encontró dentro del intervalo establecido de acuerdo con la concentración del analito. Los criterios de recuperación empleados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Criterios de aceptación para la recuperación según la concentración del analito (12)

% Concentración del analito	Unidades	% Recuperación aceptable
100	100 %	98 – 102
> 10	10 %	98 – 102
> 1	1 %	97 – 103
> 0.1	0.1 %	95 – 105
0.01	100 ppm	90 – 107
0.001	10 ppm	80 – 110
0.0001	1 ppm	80 – 110
0.00001	100 ppb	80 – 110
0.000001	10 ppb	60 – 115
0.0000001	1 ppb	40 - 120

Preparación de la solución madre:

Se pesó aproximadamente 30.00 mg de ER Decanoato de flufenazina directamente en una fiola de 50 mL previamente tarada en la balanza analítica, utilizando una jeringa de precisión. Una vez estabilizada la lectura, se registró la masa obtenida mediante impresión. Se adicionó 20 mL de acetonitrilo enjuagando las paredes de la fiola y se sometió a

sonicación durante 5 minutos. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Luego, se midió exactamente 2.0 mL de la solución anterior y se transfirió a una fiola de 50 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola.

Preparación de la muestra:

De esta solución madre, se midió exactamente 0.081 mL, 0.120 mL, 0.162 mL y 0.184 mL y se transfirió a fiola de 10 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Adicionalmente, se midió exactamente 0.070 mL y 2.0 mL de la solución madre y se transfirió a fiola de 25 mL. Se diluyó a volumen con acetonitrilo, homogeneizándola. Finalmente, se filtró por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado (Figura 10). Asimismo, se realizaron inyecciones de las muestras blanco.

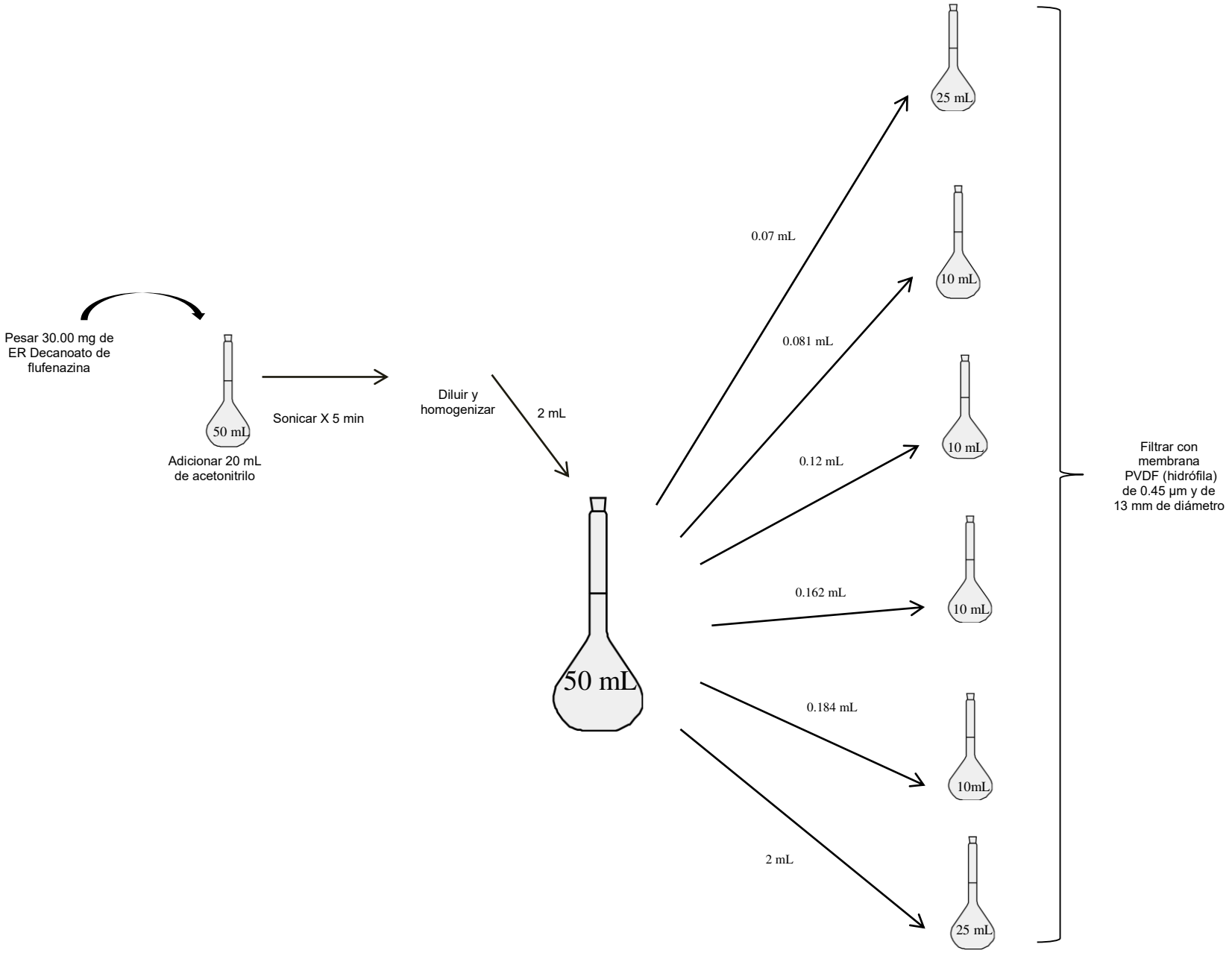


Figura 10. Preparación de soluciones para límite de cuantificación (Elaboración propia)

IV.4.4.9 Criterios de aceptación

Los parámetros de validación del método analítico fueron evaluados considerando los principios establecidos en la Guía Armonizada ICH Q2(R2) *Validación de Procedimientos Analíticos* (8). Los criterios de aceptación específicos para cada parámetro fueron establecidos con base en las recomendaciones descritas en la *Guía de Validación de Métodos Analíticos: Limpieza de Equipos* de la Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM) (52), considerando la finalidad del método desarrollado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina. Los criterios establecidos para la evaluación de cada parámetro de validación se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Criterios de aceptación de los parámetros de validación (52,7,8,67)

Parámetro de validación	Ensayo	Especificación
Precisión instrumental	Desviación estándar relativa	RSD ≤ 2 %
Especificidad	Interferencia debido a materiales y solventes de remoción.	Ausencia
Linealidad de sistema	Ecuación de la recta	$y = b_1x + b_0$
	Coeficiente de determinación (r^2)	Mayor a 0.980
	Intervalo de confianza para la pendiente	El intervalo de confianza no debe incluir el cero
	Prueba de Mandel	Fcal ≤ Ftabla
Eficiencia de recobro	Ecuación de la recta	$y = b_1x + b_0$
	Coeficiente de determinación (r^2)	Mayor a 0.980

	Intervalo de confianza para la pendiente	El intervalo de confianza no debe incluir el cero
	Prueba de Mandel	Fcal ≤ Ftabla
	Coeficiente de variación de regresión	< 8 %
	Promedio de recuperación	Un porcentaje de recuperación > al 80 % se considera bueno; >50 % razonable y <50 % cuestionable.
Repetibilidad	Desviación estándar relativa del porcentaje de recuperación	RSD < 8 %
Precisión intermedia	Desviación estándar relativa	RSD < 8 %
Estabilidad de residuo	Diferencia absoluta respecto del valor inicia	|di| ≤ 2 %
Pureza de pico	Factor de pureza espectral	≥ 995
Aptitud de sistema	Desviación estándar relativa de la respuesta del estándar	RSD ≤ 2 %
	Resolución entre picos	≥ 2.0
	Simetría del pico	No mayor a 2.0
Límite de Detección	Estimación	LD < LAAR
	Verificación	Respuesta analítica del residuo ≥ 3:1 respecto de la respuesta del blanco
Límite de Cuantificación	Estimación	LC < LAAR
	Verificación	RSD respecto al valor referencial ≤ 10 %
Rango de trabajo	Porcentaje	50 % - 200 %

V. RESULTADOS

En esta sección se procedimiento aplicado al análisis de trazas de decanoato de flufenazina y se presentan los resultados correspondientes a la evaluación de los parámetros establecidos para su validación.

V.1 Desarrollo de método analítico

V.1.1 Determinación de características fisicoquímicas

Decanoato de flufenazina ($C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$) es un líquido viscoso de color amarillo, cuyo nombre químico es 4-(3-(2-(trifluorometil)-10-fenotiazinil) propil-1-piperazina) etil decanoato (Figura 2). Las características fisicoquímicas del principio activo se detallan en la Tabla 7 (38,47,48).

Tabla 7. Características fisicoquímicas de decanoato de flufenazina

Característica fisicoquímica	Valor	Referencia Bibliográfica
Fórmula molecular	$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$	(38)
Peso molecular	591.8	(38)
Punto de fusión	30 °C – 32 °C	(38)
Densidad	1.149 g/cm^3	(47)
XLogP3	9.0	(47)
pka	pKa_1 = 7.85 (básico) pKa_2 = 3.85 (básico) pKa_3 = 2.72 (básico)	(48)
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en metanol y etanol.	(38)

V.1.2 Prueba de solubilidad

La prueba de solubilidad mostró que decanoato de flufenazina no presentó formación de una solución homogénea con agua al adicionar progresivamente el solvente hasta un volumen de 50 mL. En contraste, se obtuvo una solución homogénea con 4 mL de metanol y 4 mL de

acetonitrilo, empleando 5 mL de decanoato de flufenazina como volumen inicial. Estos valores correspondieron a 0.8 partes de solvente por parte de soluto, en ambos casos, por lo que ambos solventes se clasificaron como muy solubles de acuerdo con la escala de solubilidad relativa descrita en la USP 43-NF 38.

Tabla 8. Resultado de la prueba de solubilidad

Solvente	Volumen de Decanoato de Flufenazina (mL)	Volumen de solvente evaluado/ requerido (mL)	Partes de solvente/parte de soluto	Clasificación USP
Agua	5.0	50.0*	No determinada	No se observó solubilización
Metanol	5.0	4.0	0.8	Muy soluble
Acetonitrilo	5.0	4.0	0.8	Muy soluble

* Volumen máximo evaluado sin observar formación de una solución homogénea.

V.1.3 Elección del tipo de cromatografía, fase móvil y fase estacionaria

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa fue seleccionada para la determinación de decanoato de flufenazina, debido a que su peso molecular, inferior a 2000 daltons, lo hace adecuado para este tipo de técnica. En este tipo de cromatografía, la fase móvil compuesta por la mezcla de acetonitrilo, metanol y tampón de acetato de amonio 0.05 M en proporciones 40:40:20 ofreció mejor resolución.

Además, el valor de LogP > 1 indicó que decanoato de flufenazina es un compuesto predominantemente apolar, lo que sugiere que su interacción con la fase estacionaria debe ser débil para lograr una separación eficiente. Por ende, la elección de una fase estacionaria apolar o de baja polaridad fue fundamental. Las fases estacionarias

apolares más utilizadas incluyen las columnas C18 (octadecilsilano) y C8 (octilsilano).

En la Figura 11 se presentan los cromatogramas de decanoato de flufenazina empleando las columnas cromatográficas C18 L1 (Octadecilsilano) Zorbax Eclipse XDB-C18, 150 mm × 4.6 mm × 3.5 µm, (Figura 11a) y C8 L7 (Octilsilano) Zorbax Eclipse XDB-C8, 30 mm × 4.6 mm × 3.5 µm (Agilent Technologies) (Figura 11b). La evaluación comparativa del desempeño cromatográfico mostró diferencias en la interacción del analito con ambas fases estacionarias. La columna C18 presentó un mayor tiempo de retención (T.R. = 12.470 min), asociado a una mayor interacción hidrofóbica del analito con la fase estacionaria, mientras que la columna C8 permitió reducir el tiempo de retención (T.R. = 5.278 min), favoreciendo un análisis cromatográfico más rápido.

Asimismo, se evaluaron parámetros cromatográficos como el factor de asimetría, observándose valores de 1.3 para la columna C18 y de 1.2 para la columna C8, evidenciando una mejor simetría del pico del analito utilizando la columna C8. En cuanto a la eficiencia cromatográfica, el número de platos teóricos obtenido para ambas columnas permitió evaluar la capacidad de la fase estacionaria para minimizar la dispersión de la banda cromatográfica. La columna C8 presentó aproximadamente 3640 platos teóricos, mientras que C18 presentó aproximadamente 4400 platos teóricos. Si bien un mayor número de platos teóricos se asocia con una mayor eficiencia cromatográfica, la comparación directa de este parámetro entre ambas columnas presenta limitaciones, debido a que depende, entre otros factores, de la longitud de la columna. Por ello, la selección de la fase estacionaria se fundamentó en una evaluación conjunta del desempeño cromatográfico, considerando principalmente el tiempo de retención, la simetría del pico y la ausencia de interferencias.

Aunque ambas fases estacionarias permitieron obtener un pico definido y sin interferencias, la columna C8 presentó un desempeño cromatográfico más favorable para el objetivo del método, debido al

menor tiempo de retención, adecuada simetría del pico y respuesta cromatográfica satisfactoria. Considerando que el método fue desarrollado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina, se seleccionó la columna C8 L7 (Octilsilano) Zorbax Eclipse XDB-C8, 30 mm × 4.6 mm × 3.5 µm como fase estacionaria de trabajo, debido a que permitió reducir el tiempo de análisis y el consumo de fase móvil, manteniendo un comportamiento cromatográfico adecuado para la determinación del analito.

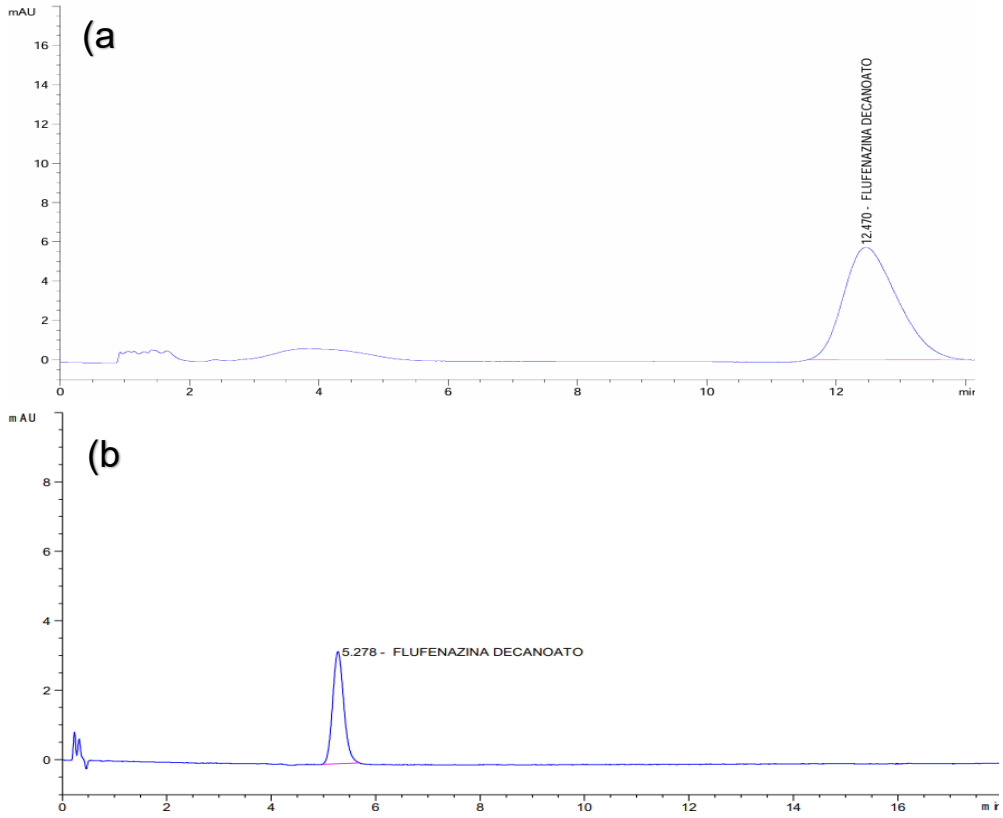


Figura 11. Cromatogramas de decanoato de flufenazina (a) Elución en columna C18, (b) Elución en columna C8.

V.1.4 Elección del tipo de detector y longitud de onda

Decanoato de flufenazina en su estructura química (ver Figura 2) presenta un anillo heterocíclico que contiene azufre (S) y otros grupos funcionales como un anillo aromático, enlaces carbono-azufre (C-S), enlaces dobles y grupos que deslocalizan electrones, como el flúor, así

como enlaces carbono-nitrógeno (C-N). Estos grupos funcionales poseen una mayor capacidad de absorción de luz en el rango UV-Visible, lo que hace que este tipo de detector sea adecuado para identificar y cuantificar el analito.

En la Figura 12 se presenta el espectro de absorción obtenido mediante un detector de arreglo de diodos (DAD), utilizado para el barrido espectral del analito en el rango ultravioleta de 200 a 400 nm. El análisis permitió identificar una máxima absorción a 254 nm, longitud de onda seleccionada para la detección del analito durante el análisis cromatográfico mediante HPLC-UV. Asimismo, el barrido DAD permitió evaluar la pureza espectral del pico cromatográfico correspondiente al analito. Se obtuvo un purity factor de 999.645, superior al threshold de 995.000 establecido por el sistema, considerando los espectros correspondientes al inicio y final del pico integrado (4.9 – 5.9 min). Estos resultados indicaron ausencia de evidencia de diferencias espectrales significativas dentro del pico evaluado bajo las condiciones del análisis (Figura 13).

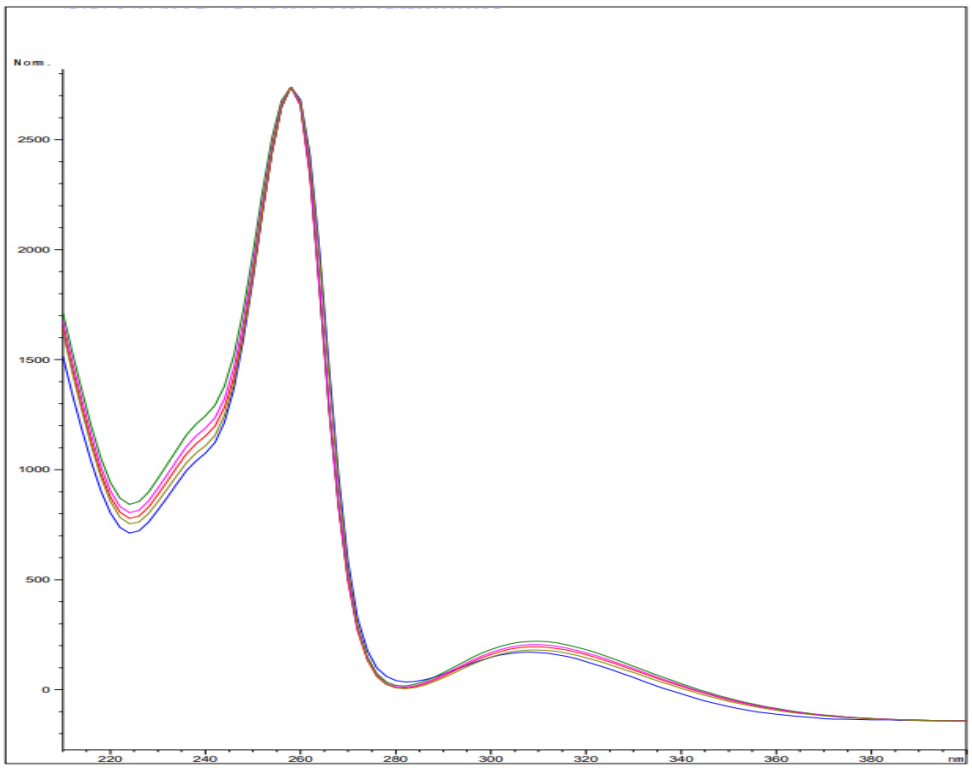


Figura 12. Barrido espectral en el rango ultravioleta de 200 a 400 nm

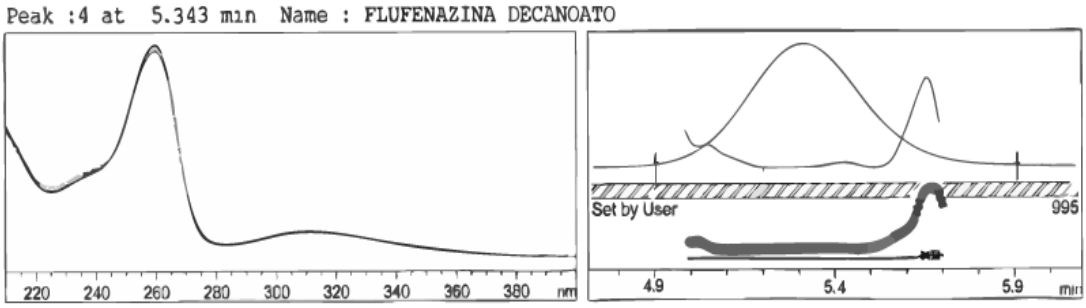


Figura 13. Pureza de pico de Decanoato de flufenazina

V.1.5 Parámetros cromatográficos del método analítico

Los resultados obtenidos constituyeron la base para el desarrollo del método analítico propuesto, el cual permitió llevar a cabo los ensayos de validación y establecer el límite analítico de aceptación de residuos corregido de limpieza para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina.

Sistema Cromatográfico

Método: Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
Sistema de elución: Isocrático
Fase Móvil: Metanol: Acetonitrilo: Solución acetato de amonio 0.05 M (40:40:20)
Detector: Ultravioleta (UV)
Longitud de onda: 254 nm
Columna: L7 (Octilsilano), 30 mm x 4.6 mm x 3.5 µm (Zorbax Eclipse XDB C8)
Velocidad de flujo: 1.5 mL/minuto
Volumen de inyección: 10 µL
Temperatura: 35 °C
Tiempo de corrida: 10 minutos

Solvente de muestreo: Acetonitrilo

Solución Diluyente: Acetonitrilo

Vial de Lavado: Acetonitrilo (“Injection with needle wash”)

V.2 Validación del método analítico

V.2.1 Precisión instrumental

La precisión de las mediciones presentó valores de desviación estándar relativa de 0.48 % para las áreas y de 0.23 % para los tiempos de retención. En la Tabla 9 se presentan los valores cromatográficos correspondientes.

Tabla 9. Resultados de precisión instrumental para decanoato de flufenazina

Inyección estándar Decanoato de flufenazina	Tiempo de retención (minutos)	Área
1	5.263	47.53503
2	5.278	47.77039
3	5.254	47.39204
4	5.274	47.06665
5	5.250	47.47136
6	5.252	47.42834
Promedio	**5.262**	**47.44397**
RSD	**0.23 %**	**0.48 %**

V.2.2 Especificidad

En la Figura 14 se presenta el cromatograma correspondiente a la prueba de aptitud del sistema, realizada como evaluación previa del comportamiento cromatográfico de los componentes de interés. Se observaron dos señales cromatográficas diferenciadas, correspondientes a flufenazina y decanoato de flufenazina. Decanoato de flufenazina presentó un tiempo de retención de 5.225 min, mientras que la flufenazina presentó un tiempo de retención de 1.675 min,

obteniéndose un tiempo de retención relativo de 0.32 para la flufenazina respecto a decanoato de flufenazina y una resolución mayor a 3. Ambos componentes presentaron señales cromatográficas diferenciadas bajo las condiciones evaluadas.

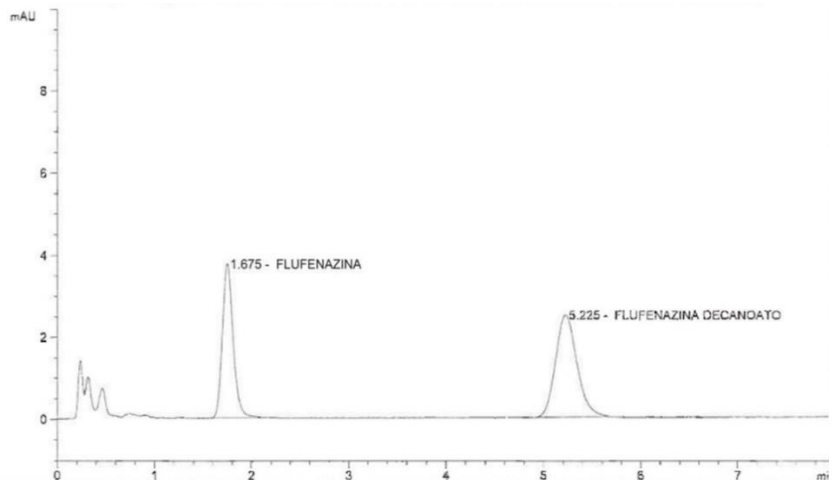


Figura 14. Solución aptitud de sistema

Para la evaluación de la especificidad, se analizaron el solvente de muestreo, el hisopo, la placa metálica y los detergentes utilizados en el procedimiento. La Figura 15 muestra que en los análisis realizados no se evidenciaron picos atribuibles a estos componentes en el tiempo de retención correspondiente a decanoato de flufenazina, evidenciándose ausencia de interferencias cromatográficas bajo las condiciones evaluadas.

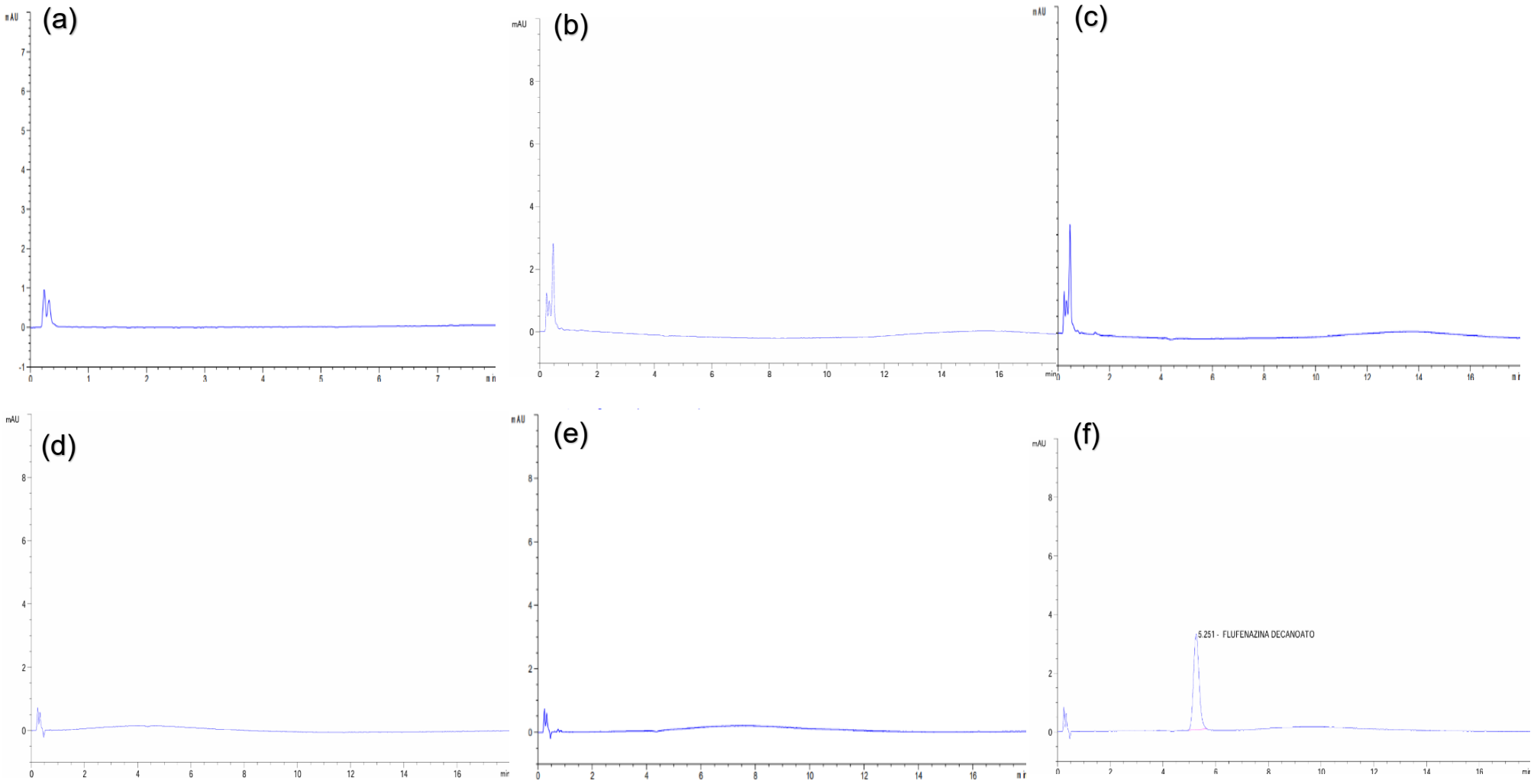


Figura 15. Cromatogramas obtenidos para el ensayo de especificidad: (a) diluyente, (b) hisopo, (c) placa metálica, (d) detergente líquido, (e) detergente sólido y (f) estándar de decanoato de flufenazina

Como parte de la evaluación de especificidad, se determinó la recuperación de decanoato de flufenazina al nivel del 100 % de la concentración de trabajo, con la finalidad de verificar el comportamiento del analito frente al procedimiento de muestreo en presencia de los componentes evaluados durante este ensayo.

Los pesos del estándar empleados en las tres preparaciones fueron de 22.39 mg, 24.34 mg y 24.38 mg. La recuperación obtenida fue de 83.6 %, con una desviación estándar relativa (RSD) de 4.4 %. La Tabla 10 presenta los resultados obtenidos y los cromatogramas correspondientes se muestran en la Figura 16.

Tabla 10. Resultados de recuperación de solución decanoato de flufenazina al 100 %

Muestra	Decanoato de flufenazina				Porcentaje de recuperación (%)
	Peso de estándar (mg)	Cantidad añadida (ppm)	Cantidad hallada (ppm)	Cantidad hallada promedio (ppm)	
1	22.39	2.132	1.86204 1.86247	1.862	87.3
2	24.34	2.318	1.93151 1.93193	1.932	83.3
3	24.38	2.322	1.86009 1.85854	1.859	80.1

Número de Datos	:	3
Porcentaje de recuperación	:	83.6 %
RSD	:	4.4 %

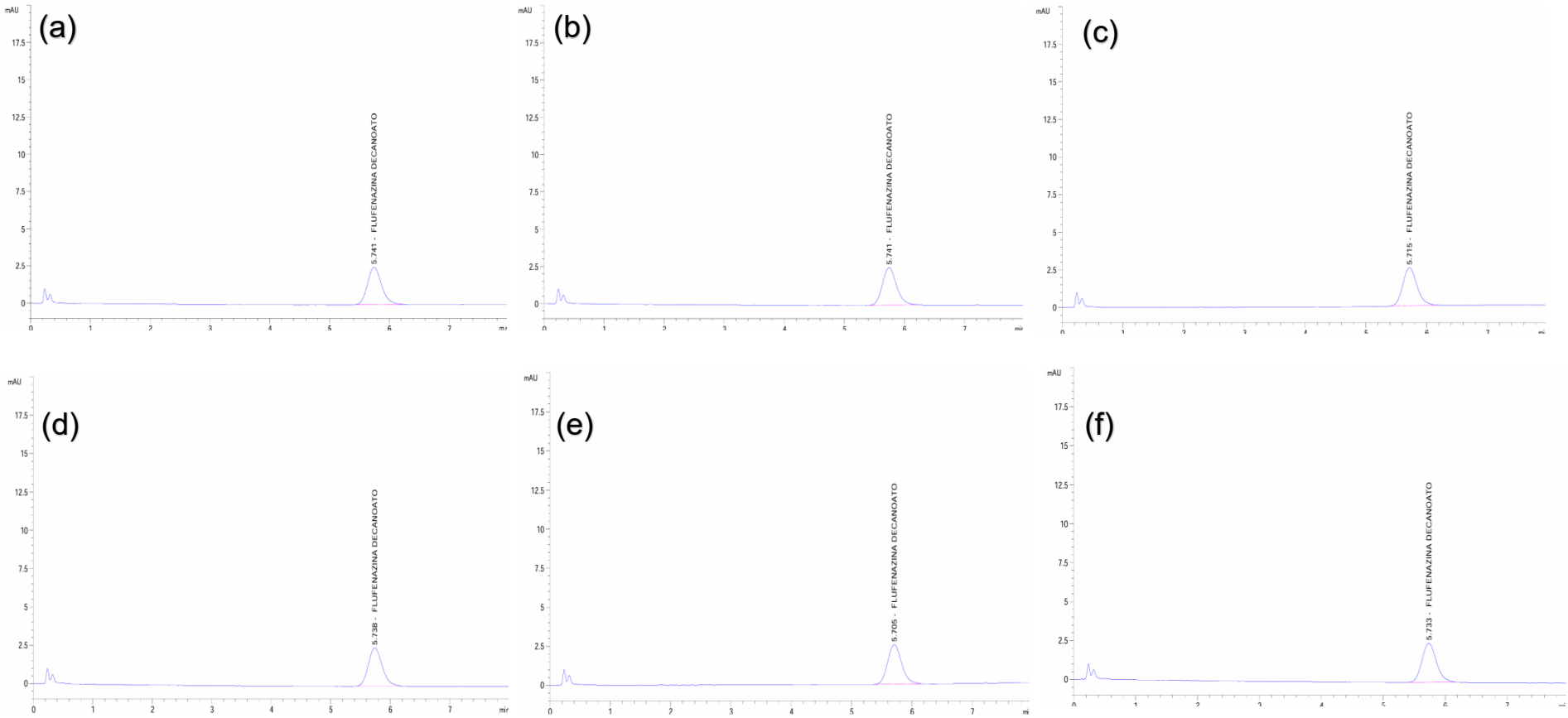


Figura 16. Cromatogramas de las inyecciones de las soluciones estándar de decanoato de flufenazina en solución al 100 %: (a) Estándar 1 – Inyección 1, (b) Estándar 1 – Inyección 2, (c) Estándar 2 – Inyección 1, (d) Estándar 2 – Inyección 2, (e) Estándar 3 – Inyección 1 y (f) Estándar 3 – Inyección 2

V.2.3 Linealidad del sistema

La evaluación de la linealidad evidenció una relación proporcional entre la concentración de decanoato de flufenazina y la respuesta obtenida mediante HPLC. Asimismo, los resultados derivados del ajuste de la curva de calibración y de la ecuación de regresión indicaron un comportamiento lineal dentro del intervalo de concentraciones evaluado.

Se pesaron tres stocks: 25.04 mg, 22.07 mg y 22.70 mg.

Tabla 11. Datos de concentración y respuesta cromatográfica utilizados para el cálculo de la recta de regresión en la evaluación de la linealidad del sistema.

Conc.	Dato (n)	Conc. (mg/mL)	X (ppm)	y	xy	x^2	y^2
50 %	1	0.0012	1.1923	22.4905	26.8155	1.4216	0 505.8226
	2	0.0011	1.0842	20.7529	22.5006	1.1755	0 430.6812
	3	0.0011	1.0809	20.7904	22.4720	1.1683	0 432.2407
75 %	1	0.0018	1.7885	33.1369	59.2640	3.1986	1 098.0571
	2	0.0016	1.6263	30.5547	49.6919	2.6449	0 933.5906
	3	0.0016	1.6213	31.0824	50.3946	2.6287	0 966.1147
100 %	1	0.0024	2.3846	44.5301	106.1869	5.6864	1 982.9311
	2	0.0022	2.1684	41.0612	89.0384	4.7021	1 686.0221
	3	0.0022	2.1618	41.3408	89.3692	4.6732	1 709.0630
125 %	1	0.0030	2.9808	55.6169	165.7807	8.8849	3 093.2373
	2	0.0027	2.7105	52.2275	141.5649	7.3470	2 727.7149
	3	0.0027	2.7022	51.8103	140.0021	7.3019	2 684.3025
150 %	1	0.0036	3.5769	67.3998	241.0831	12.7943	4 542.7270
	2	0.0033	3.2526	62.1415	202.1245	10.5797	3 861.5648
	3	0.0033	3.2426	62.1208	201.4361	10.5148	3 858.9969
200 %	1	0.0048	4.7692	89.7117	427.8549	22.7454	8 048.1963
	2	0.0044	4.3369	82.5362	357.9484	18.8084	6 812.2251
	3	0.0044	4.3235	82.7722	357.8683	18.6929	6 851.2371
SUMA	**18**	**--**	**47.0037**	**892.0768**	**2751.3960**	**144.9688**	**52 224.7251**

Regresión lineal:

Ecuación de la recta. Pendiente y ordenada en el origen

b_1 = 18.9811

b_0 = -0.0059

Ecuación obtenida:

$$y = 18.9811x - 0.0059$$

Coeficiente de determinación (r^2):

Criterio de aceptación: r^2 > 0.980

$$r^2 = \frac{[n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]^2}{[n(\sum x^2) - (\sum x)^2][n(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

r^2 = 0.9993

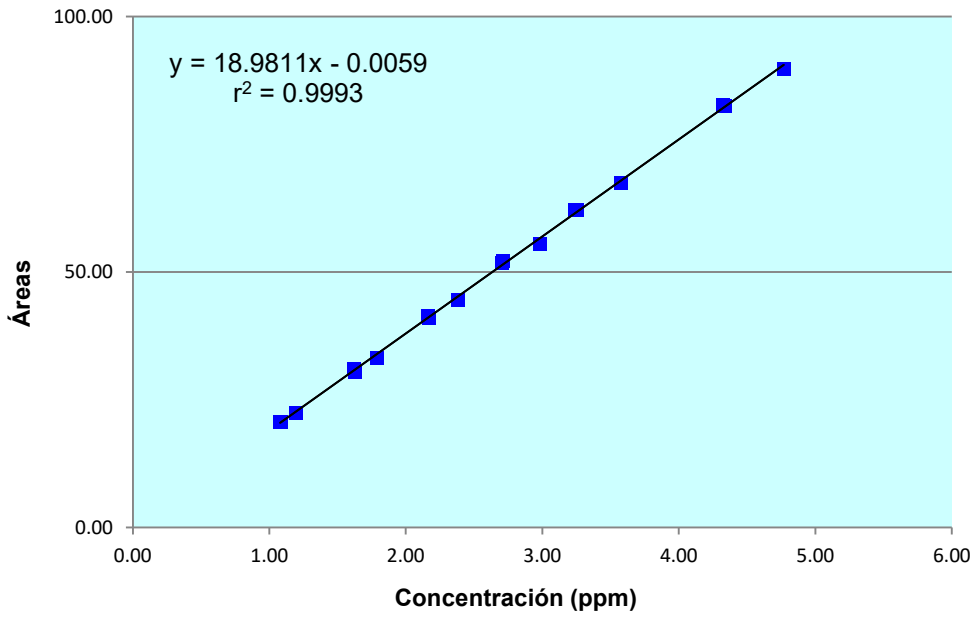


Figura 17. Representación gráfica de la recta de regresión para la evaluación de la linealidad del sistema

Intervalo de confianza para la pendiente:

$$S_{\frac{y}{x}} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1(\sum xy) - b_0(\sum y)}{n-2}}$$

$$S_{\frac{y}{x}} = 0.578594$$

$$S_{b_1} = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b_1} = 0.122724$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm (t_{n-2,0.975}) S_{b_1}$$
$$IC(\beta_1) = 18.981137 \pm 0.260174$$
$$IC(\beta_1) = 18.720962 - 19.2413108$$

De acuerdo con los resultados obtenidos, el intervalo de confianza de la pendiente no incluye el valor cero, evidenciando una relación lineal estadísticamente significativa entre la concentración de decanoato de flufenazina y la respuesta analítica.

Intervalo de confianza para la ordenada al origen:

$$S_{b_0} = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{\sum x^2}{n\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right)}}$$

$$S_{b_0} = 0.348441$$

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm (t_{n-2,0.975}) S_{b_0}$$
$$IC(\beta_0) = -0.0059 \pm 0.73869$$
$$IC(\beta_0) = -0.7445 - 0.7328$$

El intervalo de confianza del intercepto incluyó el valor cero, indicando que el intercepto no presentó una diferencia estadísticamente significativa respecto de cero al nivel de confianza del 95 %.

Evaluación estadística de la linealidad:

La linealidad estadística se evaluó mediante la prueba de Mandel.

$$DS = SC_{residual,lineal} - SC_{residual,cuadrático}$$

$$F_{cal} = \frac{DS}{S^2_{\frac{y}{x},cuadrático}} \text{ , con } 1 \text{ y } n-3 \text{ grado de libertad}$$

Criterio de aceptación:

Si F(cal) ≤ F(tablas), el modelo lineal es estadísticamente apropiado

Si F(cal) > F(tablas), el modelo lineal no es estadísticamente apropiado.

Tabla 12. Resultados de la prueba de Mandel para la evaluación de la linealidad del sistema de decanoato de flufenazina

	Grados de libertad	Suma de cuadrados residual	S(y/x)	S^2(y/x)
Lineal (y = 18.9811x – 0.0059)	16	5.3613	0.5789	0.3351
Cuadrático: (y = -0.0341x^2 + 19.1731x – 0.2323)	15	5.3302	0.5961	0.3553
Diferencia (DS)	1	0.0310	---	---

F calculado	0.087
F tabulado F(1; 15; 0.95)	4.543

Los resultados mostraron que el Fcal (0.087) fue menor que el Ftablas (4.543), indicando que no se evidenció una falta de ajuste significativa y que el modelo lineal fue estadísticamente apropiado.

V.2.4 Eficiencia de recobro

La eficiencia de recobro se evaluó mediante tres preparaciones de solución de estándar, para las cuales se pesaron 25.04 mg, 22.07 mg y 22.70 mg (Tablas 13 y 14). El recobro presentó un valor promedio de 84.7 % con una desviación estándar relativa de 4.5 %, cumpliendo con el criterio establecido de un recobro mayor al 80 %.

Tabla 13. Resultados de eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina

Muestra		Decanoato de flufenazina (ppm)		Recuperación (%)
		Añadida	Hallada	
50 %	1	1.19230	1.035	86.8
	2	1.08422	0.921	84.9
	3	1.08088	0.900	83.3
100 %	1	2.38461	1.908	80.0
	2	2.16843	1.773	81.8
	3	2.16177	1.732	80.1
200 %	1	4.76922	4.084	85.6
	2	4.33687	3.889	89.7
	3	4.32353	3.909	90.4

Tabla 14. Datos utilizados para la evaluación de la linealidad de la eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina.

Conc.	Dato (n)	Cantidad Añadida (x)	Cantidad recuperada (y)	x^2	y^2	xy
50 %	1	1.1923	1.0350	1.4216	1.0712	1.2340
	2	1.0842	0.9205	1.1755	0.8473	0.9980
	3	1.0809	0.9002	1.1683	0.8104	0.9730
100 %	1	2.3846	1.9084	5.6864	3.6420	4.5508
	2	2.1684	1.7730	4.7021	3.1435	3.8446
	3	2.1618	1.7319	4.6732	2.9994	3.7439
200 %	1	4.7692	4.0837	22.7454	16.6767	19.4761
	2	4.3369	3.8894	18.8084	15.1272	16.8677
	3	4.3235	3.9091	18.6929	15.2810	16.9011
SUMA	**9**	**23.5018**	**20.1511**	**79.0739**	**59.5987**	**68.5893**

Regresión lineal:

Ecuación de la recta. Pendiente y ordenada en el origen

b_1 = 0.9020

b_0 = -0.1164

Ecuación obtenida:

$$y = 0.9020x - 0.1164$$

Coeficiente de determinación (r^2):

Criterio de aceptación: r^2 > 0.980

$$r^2 = \frac{[n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]^2}{[n(\sum x^2) - (\sum x)^2][n(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

r^2 = 0.9947

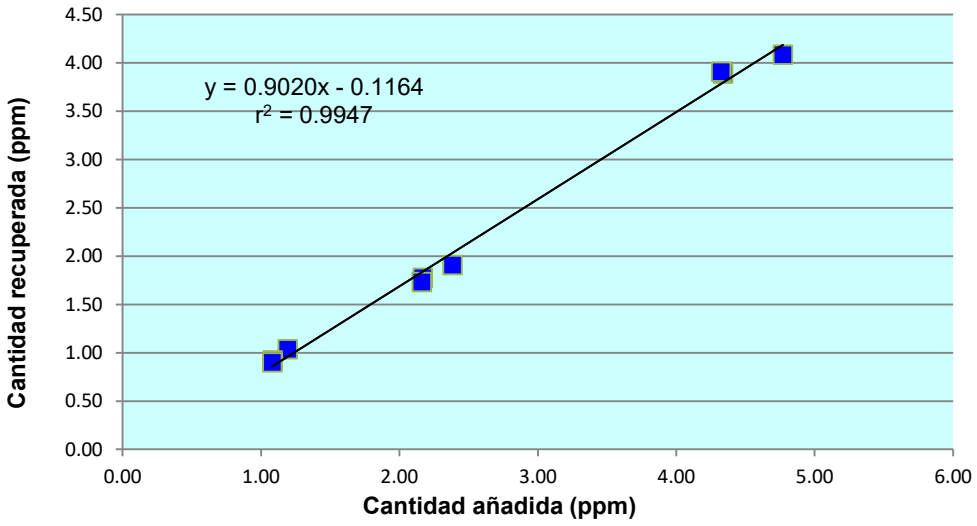


Figura 18. Representación gráfica de la recta de regresión para la eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina.

Evaluación del sesgo proporcional:

$$S_{\frac{y}{x}} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1(\sum xy) - b_0(\sum y)}{n-2}}$$

$$S_{\frac{y}{x}} = 0.104584$$

$$S_{b_1} = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b_1} = 0.024856$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm (t_{n-2,0.975}) S_{b_1}$$
$$IC(\beta_1) = 0.9020 \pm 0.0588$$
$$IC(\beta_1) = 0.8432 - 0.9607$$

Para la evaluación de la eficiencia de recobro:

$$H_0 : \beta_1 = 1 \ (ausencia\ de\ sesgo\ proporcional)$$

Debido a que el intervalo de confianza para la pendiente no incluye el valor de uno, se rechaza la hipótesis nula $(H_0 : \beta_1 = 1)$, evidenciándose un sesgo proporcional estadísticamente significativo. Asimismo, al encontrarse el intervalo completamente por debajo de 1, se observó una recuperación proporcionalmente inferior a la cantidad añadida.

Evaluación del sesgo constante:

$$S_{b_0} = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{\sum x^2}{n\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right)}}$$

$$S_{b_0} = 0.07368$$

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm (t_{n-2,0.975}) S_{b_0}$$
$$IC(\beta_0) = -0.1164 \pm 0.1742$$
$$IC(\beta_0) = -0.2905 - 0.0579$$

Para la evaluación de la eficiencia de recobro:

$$H_0 : \beta_0 = 0 \ (ausencia\ de\ sesgo\ constante)$$

Debido a que el intervalo de confianza para la ordenada al origen incluye el valor de cero, no se rechaza la hipótesis nula ($H_0 : \beta_0 = 0$), indicando la ausencia de un sesgo constante significativo.

La presencia de un sesgo proporcional sin sesgo constante justifica la aplicación de la ecuación de regresión obtenida para la corrección del límite analítico de aceptación de residuos de decanoato de flufenazina.

Coeficiente de variación de regresión:

El resultado obtenido para el coeficiente de variación fue de 4.67 % inferior al 8 % establecido según criterio de aceptación, lo que demuestra que el modelo lineal es apropiado.

Criterio de aceptación:

El $CV_{y/x}$ no debe ser mayor al 8 %

$$CV_{\frac{y}{x}} = \frac{S_{\frac{y}{x}}}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV_{\frac{y}{x}} = 4.67\ \%$$

Evaluación estadística de la linealidad:

La linealidad estadística se evaluó mediante la prueba de Mandel.

$$DS = SC_{residual,lineal} - SC_{residual,cuadrático}$$

$$F_{cal} = \frac{DS}{S^2_{\frac{y}{x},cuadrático}}\ , con\ 1\ y\ n-3\ grado\ de\ libertad$$

Criterio de aceptación:

Si F(cal) ≤ F(tablas), el modelo lineal es estadísticamente apropiado

Si F(cal) > F(tablas), el modelo lineal no es estadísticamente apropiado.

Tabla 15. Resultados de la prueba de Mandel para la evaluación de la eficiencia de recobro de decanoato de flufenazina.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados residual	S(y/x)	S^2(y/x)
Lineal (y = 0.9020x – 0.1164)	7	0.0766	0.1046	0.01094
Cuadrático: ($y = 0.0381x^2 + 0.6818x + 0.1244$)	6	0.0567	0.0972	0.00946
Diferencia (DS)	1	0.0199	---	---

F calculado	2.116
F tabulado F(1; 6; 0.95)	5.987

Los resultados mostraron que el Fcal (2.116) fue menor que el Ftablas (5.987), indicando que no se evidenció una falta de ajuste significativa y que el modelo lineal fue estadísticamente apropiado.

V.2.5 Factor de corrección para la concentración de la solución estándar

Considerando que el análisis de la curva de eficiencia de recobro evidenció la presencia de un sesgo proporcional estadísticamente significativo, sin evidencia de sesgo constante, se realizó la corrección del límite analítico de aceptación de residuos de decanoato de flufenazina mediante la sustitución del valor teórico del límite analítico de aceptación de residuo (LAAR = 2.334 µg/mL) en la ecuación de regresión obtenida durante el estudio de eficiencia de recobro.

Ecuación obtenida:

$$y = 0.9020\ (x) - 0.1164$$
$$y = 0.9020\ (2.334) - 0.1164$$

$$y = 1.99$$

Por lo tanto, se estableció un límite analítico de aceptación de residuos corregido de 1.99 µg/mL (1.99 ppm). En consecuencia, todo valor reportado de contenido de residuo superior a 1.99 ppm, determinado mediante el método analítico propuesto, será considerado como incumplimiento del criterio de aceptación establecido.

V.2.6 Precisión

Repetibilidad:

La repetibilidad presentó valores de desviación estándar relativa (RSD) de 2.08 %, 1.23 % y 2.94 % para los niveles de concentración del 50 %, 100 % y 200 %, respectivamente. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Resultados de repetibilidad

Nivel de concentración	n	Promedio de recuperación (%)	Desviación estándar (%)	Desviación estándar relativa (%)
50 %	3	85.00	1.77	2.08
100 %	3	80.63	0.99	1.23
200 %	3	88.57	2.60	2.94

Precisión intermedia:

La precisión intermedia presentó un RSD de 5.61 % para el porcentaje de recuperación y de 4.02 % para la cantidad hallada de decanoato de flufenazina, expresada en ppm. Ambos valores cumplieron con el criterio de aceptación establecido (RSD < 8 %), evidenciando la precisión del método analítico (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados de precisión intermedia para la determinación de decanoato de flufenazina

Muestra N°			Decanoato de flufenazina			
			Peso (mg)	Cantidad añadida (ppm)	Cantidad hallada (ppm)	Porcentaje de Recuperación (%)
DIA 1	ANALISTA 1	M1	26.29	2.504	2.119	84.6
		M2	26.22	2.497	2.081	83.3
		M3	25.91	2.467	2.113	85.7
	ANALISTA 2	M1	26.52	2.526	2.094	82.9
		M2	25.93	2.469	2.078	84.2
		M3	26.71	2.544	2.297	90.3
DIA 2	ANALISTA 1	M1	25.55	2.433	2.253	92.6
		M2	25.09	2.389	2.333	97.7
		M3	25.04	2.385	2.246	94.2
	ANALISTA 2	M1	24.80	2.362	2.218	93.9
		M2	25.20	2.400	2.210	92.1
		M3	25.40	2.419	2.202	91.0

DÍA 1: Equipo HPLC 1200 VWD

DÍA 2: Equipo HPLC 1260 VWD

El cálculo para RSD sobre porcentaje de recuperación (%):

Número de Datos	:	12
Media	:	89.38 %
S	:	5.012
RSD	:	5.61 %

El cálculo para RSD sobre cantidad hallada (ppm):

Número de Datos	:	12
Media	:	2.1870 ppm
S	:	0.0878
RSD	:	4.02 %

Evaluación estadística de los factores asociados a la precisión intermedia

La evaluación estadística de los factores asociados a la precisión intermedia mostró una diferencia significativa entre las recuperaciones medias del día 1 (85.17 %), correspondiente al equipo HPLC 1200 VWD, y del día 2 (93.58 %), correspondiente al equipo HPLC 1260 VWD ($t = -5.772$; $p = 0.0002$).

El análisis de varianza de dos factores mostró un efecto significativo del factor día/equipo sobre los resultados de recuperación ($F = 32.70$; $p = 0.0004$), mientras que el factor analista ($F = 0.18$; $p = 0.686$) y la interacción día por analista ($F = 1.64$; $p = 0.237$) no presentaron efectos estadísticamente significativos.

V.2.7 Estabilidad del residuo

Para la determinación inicial, la media aritmética de la recuperación fue de 84.53 %. Después de aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente, la recuperación media fue de 85.67 %, obteniéndose una diferencia absoluta de 1.14 %, valor que cumplió con el criterio de aceptación establecido para métodos cromatográficos ($|d_i| \leq 2$).

Bajo condiciones de refrigeración, la recuperación media después de aproximadamente 48 horas fue de 97.00 %, con una diferencia absoluta de 12.47 % respecto de la determinación inicial, superando el límite establecido ($|d_i| \leq 2$).

Tabla 18. Estabilidad de las soluciones de muestra conservadas a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas

Muestra	Cantidad añadida (ppm)	Tiempo 0 horas		Tiempo 48 horas			
		Cantidad hallada (ppm)	Recuperación (%)	Inyección 1 (ppm)	Inyección 2 (ppm)	Promedio (ppm)	Recuperación (%)
M1	2.50365	2.119	84.6	2.16398	2.16923	2.167	86.5
M2	2.49698	2.081	83.3	2.10402	2.11252	2.108	84.4
M3	2.46746	2.113	85.7	2.12844	2.11966	2.124	86.1
Promedio	---	2.104	84.5	---	---	2.133	85.7

Tabla 19. Estabilidad de las soluciones de muestra conservadas bajo refrigeración durante aproximadamente 48 horas

Muestra	Cantidad añadida (ppm)	Tiempo 0 horas		Tiempo 48 horas			
		Cantidad hallada (ppm)	Recuperación (%)	Inyección 1 (ppm)	Inyección 2 (ppm)	Promedio (ppm)	Recuperación (%)
M1	2.50365	2.119	84.6	2.38978	2.37681	2.383	95.2
M2	2.49698	2.081	83.3	2.81685	2.80927	2.813	112.7
M3	2.46746	2.113	85.7	2.04252	2.06001	2.051	83.1
Promedio	---	2.104	84.5	---	---	2.416	97.0

Durante la secuencia analítica, los estándares control presentaron valores de 98.7 %, 100.2 % y 99.9 %, correspondientes a las determinaciones realizadas antes y después de la inyección de las muestras.

V.2.8 Límite de detección y límite de cuantificación

El límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LC) se estimaron a partir de la curva de eficiencia de recobro (Figura 18), considerando dos enfoques estadísticos basados en la desviación estándar de la regresión $S(y/x)$ y la desviación estándar de la ordenada al origen $S(b_0)$. Como criterio de selección, se adoptó el menor valor obtenido para cada parámetro. De acuerdo con este criterio, se obtuvo un LD estimado de 0.27 ppm y un LC estimado de 0.82 ppm para decanoato de flufenazina, evidenciando la sensibilidad del método analítico.

Parámetros de la regresión utilizados para la estimación:

Para a estimación del límite de detección y del límite de cuantificación se utilizó la ecuación de regresión obtenida en el estudio de eficiencia de recobro:

$$y = 0.9020x - 0.1164$$

Donde la pendiente fue b_1 = 0.9020. Asimismo, se consideraron la desviación estándar de la regresión $S_{\frac{y}{x}} = 0.104584$ y la desviación estándar de la ordenada al origen $S_{b_0} = 0.07368$.

Estimación del Límite de Detección (LD):

El límite de detección se estimó utilizando dos enfoques estadísticos: a partir de la desviación estándar de la regresión y mediante la desviación estándar de la ordenada al origen.

El cálculo basado en la desviación estándar de la regresión se realizó mediante la siguiente expresión:

$$LD = \frac{3.3 \times S_{(y/x)}}{b_1}$$

Reemplazando:

$$LD = \frac{3.3 \times 0.104584}{0.9020}$$

$$LD = 0.383\ ppm$$

Asimismo, el límite de detección calculado mediante la desviación estándar de la ordenada al origen fue:

$$LD = \frac{3.3 \times S_{(b_0)}}{b_1}$$

Reemplazando:

$$LD = \frac{3.3 \times 0.07368}{0.9020}$$

$$LD = 0.270\ ppm$$

Considerando ambos resultados, se estableció el límite de detección teórico en 0.27 ppm. Este valor evidencia la adecuada sensibilidad del método analítico de trazas de decanoato de flufenazina.

Estimación del Límite de Cuantificación (LC):

El límite de cuantificación se estimó mediante los mismos enfoques estadísticos empleados para el límite de detección.
El cálculo basado en la desviación estándar de la regresión se realizó mediante:

$$LC = \frac{10 \times S_{(y/x)}}{b_1}$$

Reemplazando:

$$LC = \frac{10 \times 0.104584}{0.9020}$$

$$LC = 1.159\ ppm$$

Asimismo, el límite de cuantificación calculado mediante la desviación estándar de la ordenada al origen fue:

$$LC = \frac{10 \times S_{(b_0)}}{b_1}$$

Reemplazando:

$$LC = \frac{10 \times 0.07368}{0.9020}$$

$$LC = 0.817\ ppm$$

Considerando ambos resultados, se estableció el límite de cuantificación teórico en 0.82 ppm. El límite de cuantificación obtenido representa el 41.2 % del límite analítico de aceptación de residuo corregido (LAAR):

$$\frac{0.82}{1.99} \times 100 = 41.2\%$$

Considerando el criterio de aceptación:

$$LC < 50\%\ LAAR$$

$$0.82\ ppm < 0.995\ ppm$$

Se cumple el criterio establecido, confirmando la adecuación del método analítico para la cuantificación de trazas de decanoato de flufenazina.

V.2.9 Verificación del límite de detección y límite de cuantificación del sistema.

Verificación del Límite de Detección (LD):

La verificación experimental del límite de detección mediante el método de ruido, de acuerdo con la guía de CIPAM, permitió establecer una respuesta mínima detectable de 0.03813 mAU, correspondiente a tres veces la respuesta analítica promedio del blanco. La concentración más baja evaluada, de 0.024 ppm presentó una respuesta promedio de 0.0472 mAU, superior al criterio establecido, demostrando la capacidad del método para detectar decanoato de flufenazina a dicha concentración.

Tabla 20. Respuesta analítica del blanco para determinación del límite de detección

Muestra	Señal analítica (PtoP) mAU	Promedio Señal Analítica (PtoP) mAU
Blanco 1	0.01597	0.01388
	0.01179	
Blanco 2	0.01486	0.01321
	0.01155	
Blanco 3	0.00968	0.01104
	0.01240	
Señal analítica promedio del blanco		0.01271

A partir del promedio de la señal analítica del blanco, se determinó la respuesta mínima detectable:

$$Rpta.mínima\ detectable = 3 \times Señal\ analítica\ promedio\ del\ blanco$$

$$Rpta.mínima\ detectable = 3 \times 0.01271$$

$$Rpta.mínima\ detectable = 0.03813$$

Para evaluar la respuesta del analito en concentraciones próximas al nivel de detección, se prepararon soluciones de decanoato de flufenazina entre 0.024 y 0.069 ppm, cuyos resultados se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21. Respuesta analítica de soluciones de decanoato de flufenazina a concentraciones próximas al límite de detección.

Concentración ppm	M1 (PtoP) mAU	M2 (PtoP) mAU	M3 (PtoP) mAU	Respuesta analítica Promedio (PtoP) mAU
0.024	0.04383	0.05124	0.04787	0.0472
	0.04478	0.04769	0.04754	
0.028	0.06721	0.05937	0.06098	0.0623
	0.06484	0.06098	0.06057	
0.037	0.06860	0.06824	0.06561	0.0662
	0.06098	0.07080	0.06276	
0.047	0.06373	0.07216	0.07068	0.0714
	0.07409	0.07321	0.07470	
0.057	0.08812	0.08127	0.08460	0.0854
	0.08599	0.08607	0.08661	
0.069	0.12520	0.09678	0.10080	0.1091
	0.12550	0.10130	0.10480	

La concentración de 0.024 ppm presentó una respuesta superior al criterio establecido de 0.03813 mAU, por lo que se consideró detectable bajo las condiciones evaluadas. La verificación experimental del límite de detección demostró que el método presentó capacidad de detección a una concentración de 0.024 ppm.

Verificación del Límite de Cuantificación (LC):

La verificación experimental del límite de cuantificación permitió establecer que el método presenta capacidad para cuantificar decanoato de flufenazina a una concentración de 0.197 ppm, con una recuperación de 102.14 % y un RSD de 2.67 %, valores que cumplen los criterios de aceptación establecidos para la evaluación.

Para la verificación del límite de cuantificación se evaluaron soluciones de decanoato de flufenazina en concentraciones comprendidas entre 0.068 y 1.945 ppm. Se tomó la respuesta analítica de 1.945 ppm como referencia correspondiente al 100 %, a partir de la cual se determinaron las respuestas relativas de los demás niveles evaluados. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22. Resultados de verificación del límite de cuantificación

Solución muestra	**Concentración (ppm)**					
	1.945	**0.447**	**0.394**	**0.292**	**0.197**	**0.068**
Áreas	37.21346	8.47952	7.43883	5.77353	4.02962	1.70165
	37.31800	8.60398	7.34682	5.56730	3.92605	1.52699
	37.11020	8.69598	7.30590	5.47879	3.82260	1.49449
	37.39355	8.47792	7.50293	5.67229	3.85497	1.55815
	37.56006	8.32629	7.62313	5.56765	3.78675	1.65135
	37.31654	8.70734	7.71851	5.67184	3.74484	1.55018
Promedio	37.31864	8.54851	7.48935	5.62190	3.86081	1.58047
Desviación	0.15	0.15	0.16	0.10	0.10	0.08
RSD (%)	0.41	1.73	2.13	1.86	2.67	5.01
Recuperación (%)	100.00	99.67	99.07	100.34	102.14	121.14

El cálculo para la concentración de 0.197 ppm se realizó de la siguiente manera:

$$R\ (\%) = (\mathrm{C(ref)}\ /\ \mathrm{C(i)})\ \times\ (\bar{\mathrm{A}}\mathrm{(i)}\ /\ \bar{\mathrm{A}}\mathrm{(ref)})\ \times\ 100$$

$$R(\%) = \frac{1.945}{0.197} \times \frac{3.86081}{37.31864} \times 100$$

$$R(\%) = 102.14\ \%$$

La concentración de 0.068 ppm presentó una recuperación de 121.14 %, por encima del intervalo de aceptación. La verificación experimental del límite de cuantificación demostró que el método presentó resultados aceptables de exactitud y precisión a una concentración de 0.197 ppm.

Los valores obtenidos mediante verificación experimental corresponden al desempeño del sistema instrumental, dado que las soluciones evaluadas se prepararon por dilución del estándar en acetonitrilo, sin incluir las etapas de depósito sobre superficie, hisopado y desorción. Por ello no resultan directamente comparables con los límites estimados a partir de la curva de eficiencia de recobro, que sí incorporan la totalidad del procedimiento analítico. En consecuencia, los límites aplicables al método completo son los estimados de 0.27 y 0.82 ppm, mientras que los valores verificados de 0.024 y 0.197 ppm acreditan que la respuesta instrumental no constituye el factor limitante de la sensibilidad del procedimiento.

V.2.10 Método analítico

Los resultados experimentales previos constituyeron la base para el desarrollo integral del método analítico presentado a continuación, en el cual se emplea la concentración del límite analítico de aceptación de residuos de limpieza corregido para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina.

Sistema Cromatográfico

Método: Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
Sistema de elución: Isocrático
Fase Móvil: Metanol: Acetonitrilo: Solución acetato de amonio 0.05 M (40:40:20)
Detector: Ultravioleta (UV)
Longitud de onda: 254 nm

Columna: L7 (Octilsilano), 30 mm x 4.6 mm x 3.5 µm (Zorbax Eclipse XDB C8)
Velocidad de flujo: 1.5 mL/minuto
Volumen de inyección: 10 µL
Temperatura: 35 °C
Tiempo de corrida: 10 minutos
Solvente de muestreo: Acetonitrilo
Solución Diluyente: Acetonitrilo
Vial de Lavado: Acetonitrilo ("Injection with needle wash")

Aptitud de sistema

Desviación estándar relativa : No más de 2.0 % entre inyecciones repetidas en la solución estándar.
Factor de asimetría : No mayor a 2.0

Preparación del estándar

Pesar aproximadamente 31.10 mg de ER Decanoato de Flufenazina, transferir a fiola de 50 mL, adicional 20 mL de acetonitrilo, disolver y diluir a volumen con acetonitrilo homogenizándolo. Medir 2.0 mL de esta solución, transferir a una fiola de 50 mL y diluir a volumen con acetonitrilo homogenizándolo. Medir 2.0 mL de esta solución, transferir a una fiola de 25 mL y diluir a volumen con acetonitrilo homogenizándolo. Filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado e inyectar (Concentración aproximada 1.99 ppm de Decanoato de flufenazina).

Preparación del blanco

Es el solvente de muestreo. Filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado e inyectar.

Preparación de muestra

Sonicar en el equipo ultrasonido durante 10 minutos el frasco de muestreo que contiene el hisopo usado previamente en el hisopado de la muestra. Transcurrido el tiempo, retirar el hisopo y filtrar la solución por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 13 mm de diámetro, descartándose los primeros 3 mL del filtrado e inyectar.

Proceso analítico

Inyectar blanco, estándar y muestras según lo descrito en el sistema cromatográfico.

Especificación

La concentración de decanoato de flufenazina en la muestra deberá ser menor a 1.99 ppm, valor establecido como límite de aceptación y ajustado de acuerdo con la eficiencia de recobro del método.

Vigencia de la solución de muestra

Analizar dentro de las 48 horas siguientes a la desorción. Conservar a temperatura ambiente herméticamente cerrado. No refrigerar.

VI. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio respaldan la aceptación de la hipótesis planteada, al demostrarse que el método analítico desarrollado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina en superficies de trabajo de las áreas de producción cumple adecuadamente con los parámetros de validación requeridos. La técnica basada en cromatografía líquida de alta resolución con detección UV evidenció un desempeño analítico consistente, mostrando confiabilidad, precisión y efectividad, en concordancia con los criterios establecidos por la guía internacionales ICH (7,8).

El desarrollo de un método analítico requiere, como punto de partida, una comprensión adecuada de las características fisicoquímicas del analito, dado que estas influyen directamente en su comportamiento cromatográfico. Decanoato de flufenazina es un antipsicótico de elevada lipofilicidad, con un valor de log P reportado cercano a 7.94, y presenta una solubilidad prácticamente nula en agua, siendo muy soluble en solventes orgánicos como etanol, metanol y acetonitrilo. Estas propiedades han sido descritas en compendios farmacéuticos especializados como Sweetman y Clarke (4,38). A partir de estas características fisicoquímicas, puede considerarse que la elevada lipofilicidad del analito constituye un factor relevante para su comportamiento en sistemas cromatográficos de fase reversa y, por tanto, para el desarrollo de las condiciones de separación.

En concordancia con lo anterior, el desarrollo del método consideró los principios generales de la cromatografía líquida de fase reversa, en la cual las propiedades del analito y las condiciones del sistema cromatográfico pueden influir en su comportamiento durante la separación. Snyder, Kirkland y Dolan describen los fundamentos y variables que intervienen en la separación mediante cromatografía líquida, incluyendo la influencia de las características del analito y de las condiciones cromatográficas sobre su comportamiento de retención y separación (40). Estos fundamentos fueron considerados como base para el desarrollo metodológico propuesto.

Los resultados de la prueba de solubilidad realizada en el presente estudio confirmaron que decanoato de flufenazina presentó muy baja solubilidad en agua y fue muy soluble en metanol y acetonitrilo, requiriéndose 0.8 partes de solvente para disolver una parte de soluto. De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, una sustancia se clasifica como muy soluble cuando requiere menos de una parte de solvente para disolver una parte de soluto; por tanto, los resultados obtenidos para metanol y acetonitrilo se encuentran dentro de esta categoría descriptiva (49). Estos hallazgos son concordantes con las características de solubilidad descritas para decanoato de flufenazina por Sweetman y Clarke (4,38). La elevada solubilidad observada en ambos solventes permitió considerarlos como alternativas para la preparación de las

soluciones analíticas. A partir de estos resultados, y de las condiciones evaluadas durante el desarrollo del método, se seleccionó posteriormente el acetonitrilo como solvente de muestreo.

Durante el desarrollo del método se evaluó el desempeño de una columna C18 (L1) en comparación con una columna C8 (L7). Kagga, Ghanukota, Bhagavatula, Rambabu y Mogili desarrollaron un método por HPLC con detección UV para flufenazina clorhidrato utilizando una columna C18 de 250 × 4.6 mm, mientras que Walash y Wahba emplearon una columna C18 de 150 × 4.6 mm para la determinación de flufenazina clorhidrato (50,53). Estos antecedentes aportaron información sobre el empleo de fases estacionarias C18 para la separación cromatográfica de flufenazina y constituyeron un punto de referencia para la evaluación de la fase estacionaria durante el desarrollo del presente método. Debido a las diferencias entre la forma clorhidrato estudiada en estos trabajos y decanoato de flufenazina analizada, el comportamiento de las fases estacionarias fue evaluado experimentalmente.

En el presente estudio, la evaluación de la columna C18 mostró una mayor retención de la decanoato de flufenazina en comparación con la obtenida posteriormente con la columna C8. Este comportamiento puede interpretarse considerando las características de lipofilicidad del analito y las diferencias entre ambas fases estacionarias. las interacciones entre el analito, la fase estacionaria y la fase móvil determinan, en conjunto, su comportamiento de retención y separación (40). Por tanto, la mayor retención observada experimentalmente con la columna C18 constituye un resultado compatible con las características del analito y con las diferencias de selectividad entre las fases estacionarias evaluadas, aunque esta interpretación corresponde a las condiciones experimentales del presente estudio.

La comparación con el método desarrollado por Walash y Wahba debe interpretarse considerando que dicho trabajo empleó flufenazina clorhidrato, una columna C18 de 150 × 4.6 mm y una fase móvil constituida por buffer fosfato 0.03 M y acetonitrilo en proporción 40:60 (v/v), con un flujo de 1.0 mL/min (53). Estos autores reportaron un tiempo de retención cercano a 5.2

minutos, mientras que en el presente estudio se obtuvo un tiempo de retención de 5.3 minutos con decanoato de flufenazina. La similitud entre ambos valores resulta de interés como referencia del comportamiento cromatográfico de compuestos relacionados; sin embargo, no implica equivalencia entre ambos métodos, debido a las diferencias en la forma química del analito, la fase estacionaria y las demás condiciones cromatográficas empleadas. De este modo, el antecedente permitió disponer de un punto de comparación para interpretar el tiempo de retención obtenido experimentalmente en el presente estudio.

En este contexto, la selección de la columna Zorbax Eclipse XDB-C8 (L7), de 30 × 4.6 mm y 3.5 µm, permitió obtener un tiempo de retención de 5.3 minutos y una forma de pico adecuada bajo las condiciones establecidas. La elección de esta fase estacionaria se sustentó principalmente en el comportamiento observado durante la evaluación experimental, ya que permitió reducir la retención obtenida con la columna C18 y alcanzar un tiempo de análisis compatible con el objetivo del método. De acuerdo con la información técnica del fabricante, esta familia de columnas incorpora tecnología eXtra Dense Bonding (XDB) y doble endcapping, características destinadas a controlar interacciones secundarias con la superficie de sílica y favorecer el desempeño de la fase estacionaria. Estas características constituyeron información complementaria para la selección de la columna (54).

Una vez seleccionada la fase estacionaria, se evaluó la composición de la fase móvil. La fase finalmente establecida estuvo constituida por metanol, acetonitrilo y solución de acetato de amonio 0.05 M en proporción 40:40:20. La selección de esta composición se relacionó con los principios de la cromatografía líquida en fase reversa, en la cual la composición de la fase móvil constituye una variable que influye en la retención y selectividad de los analitos. Snyder, Kirkland y Dolan describen estos aspectos dentro de los fundamentos de la separación cromatográfica y del desarrollo de métodos mediante HPLC (40). Estos principios proporcionaron un fundamento para considerar la composición de la fase móvil como una variable relevante

durante el desarrollo del método, cuya influencia fue evaluada experimentalmente para decanoato de flufenazina.

Como antecedentes específicos, Walash y Wahba emplearon una fase móvil constituida por buffer fosfato 0.03 M y acetonitrilo en proporción 40:60 (v/v) para la determinación de flufenazina clorhidrato, mientras que Kagga, Ghanukota, Bhagavatula, Rambabu y Mogili utilizaron agua y acetonitrilo en proporción 40:60 (v/v) para el mismo principio activo (53, 50). Estos trabajos proporcionaron referencias sobre el empleo de sistemas con una proporción importante de solvente orgánico para la separación de flufenazina en fase reversa y sirvieron como antecedente para la evaluación de la composición de la fase móvil en el presente estudio.

La fase móvil ternaria seleccionada permitió obtener un comportamiento cromatográfico adecuado de decanoato de flufenazina, evidenciado por un factor de asimetría de 1.2. La influencia de la composición de la fase móvil sobre la retención y la forma de los picos constituye uno de los aspectos considerados en el desarrollo de métodos de cromatografía líquida (40). En este sentido, Sobczak et al. evaluaron un análogo estructural de flufenazina y observaron que el incremento del contenido de acetonitrilo produjo una disminución del tiempo de retención y modificaciones favorables en la forma del pico; asimismo, observaron que la variación del pH de la fase móvil modificó el comportamiento de retención y la cola del pico (55). Estos resultados aportaron un fundamento para considerar la proporción de los componentes orgánicos y las condiciones de la fase acuosa como variables relevantes durante el desarrollo del método. En el presente estudio, la utilización de una fase móvil con 80% (v/v) de solventes orgánicos permitió obtener, bajo las condiciones evaluadas, una retención adecuada y una forma de pico satisfactoria, expresada mediante un factor de asimetría de 1.2.

La fase acuosa estuvo constituida por una solución de acetato de amonio 0.05 M, cuyo pH de preparación se encontró entre 6.8 y 7.0. El pH constituye una variable relevante durante el desarrollo de métodos cromatográficos, particularmente por su relación con las características ácido-base del analito y su comportamiento durante la separación. Blessy, Patel, Prajapati y

Agrawal (56) señalan que el conocimiento de propiedades fisicoquímicas como el pKa, el log P y la solubilidad constituye una base para el desarrollo de métodos HPLC y que el pH de la fase móvil puede ser considerado dentro de la optimización de las condiciones cromatográficas. En este sentido, Walash y Wahba (53) emplearon una fase móvil ajustada a pH 4.0 para la determinación de flufenazina clorhidrato, mientras que Sobczak et al. (55) observaron que la modificación del pH afectó el tiempo de elución y la forma del pico de un análogo estructural de flufenazina. Estas diferencias entre los sistemas descritos en la literatura y el empleado en el presente estudio ponen de manifiesto que las condiciones de la fase móvil deben evaluarse de acuerdo con las características del analito y del sistema cromatográfico, siendo uno de los factores importantes a evaluarse en un análisis de robustez.

La selección de la longitud de onda de detección se realizó a partir del comportamiento espectral de decanoato de flufenazina. En el presente estudio, el barrido espectral realizado mediante detector de arreglo de diodos (DAD) permitió identificar la región de máxima absorción del analito alrededor de 254 nm, por lo que se estableció esta longitud de onda para la detección durante el desarrollo del método. Este resultado es concordante con lo reportado por Hashem y Jira, (57) quienes emplearon detección UV a 254 nm para la determinación de flufenazina mediante HPLC en formulaciones farmacéuticas. Asimismo, la Farmacopea de los Estados Unidos (49) establece una longitud de onda de detección de 254 nm para el procedimiento cromatográfico de decanoato de flufenazina, constituyendo este antecedente un referente compendial para la selección de la longitud de onda. En contraste, Walash y Wahba utilizaron una longitud de onda de 248 nm para la determinación de flufenazina clorhidrato en presencia de productos de degradación (53). La diferencia observada entre las longitudes de onda empleadas en los antecedentes puede relacionarse con las características particulares de cada procedimiento y con la forma química del principio activo analizado. En conjunto, estos antecedentes respaldaron la evaluación espectral realizada en el presente estudio, en la cual la selección de 254 nm

se estableció experimentalmente a partir de la respuesta espectral de decanoato de flufenazina bajo las condiciones evaluadas.

En relación con el límite de aceptación de residuo utilizado como referencia para la validación del método, los criterios tradicionalmente empleados para establecer límites de residuos incluyen el límite de 10 ppm y el criterio basado en la dosis terapéutica, entre otros (6). Estos enfoques han evolucionado hacia una evaluación sustentada en el riesgo para la salud. En este contexto, la Agencia Europea de Medicamentos propone el uso de límites de exposición basados en la salud (HBEL) como herramienta para la identificación y evaluación del riesgo asociado a la exposición a principios activos durante la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas (58). Asimismo, PIC/S establece que los límites de aceptación utilizados en la validación de limpieza deben estar adecuadamente justificados y ser prácticos, alcanzables y verificables (59).

En el presente estudio, el límite de aceptación de residuo fue establecido previamente al proceso de validación, de acuerdo con el procedimiento interno de la empresa farmacéutica donde se desarrolló el estudio. Dicho procedimiento considera la evaluación de los criterios aplicables al proceso de limpieza, obteniéndose un límite teórico de aceptación de residuo de 2.334 ppm para el decanoato de flufenazina. Este valor fue utilizado como referencia para evaluar la capacidad del método analítico desarrollado para determinar trazas del principio activo asociadas al proceso de limpieza.

Durante el proceso de validación del método analítico, los parámetros evaluados cumplieron satisfactoriamente con las especificaciones establecidas. El método presentó un comportamiento lineal adecuado dentro del intervalo de concentraciones evaluado, obteniéndose la ecuación de regresión $y = 18.9811x – 0.0059$ y un coeficiente de determinación (r^2) de 0.9993, evidenciando una adecuada relación entre la concentración de decanoato de flufenazina y la respuesta analítica. Según la guía ICH Q2(R2), la evaluación de la linealidad permite determinar si las respuestas obtenidas mediante un procedimiento analítico mantienen una relación proporcional con las concentraciones del analito a lo largo de un intervalo previamente definido

(8). En el presente estudio, la linealidad fue respaldada además por el intervalo de confianza de la pendiente (18.720962–19.2413108), el cual confirmó que esta fue significativamente diferente de cero, y por la prueba de falta de ajuste (Fcal ≤ Ftab), evidenciando que el modelo de regresión lineal describió adecuadamente la relación entre la concentración de decanoato de flufenazina y la respuesta cromatográfica.

La comparación con antecedentes bibliográficos permitió observar concordancia entre los resultados del presente estudio y los obtenidos por Valavala, Seelam, Tondepu y Sundaramurthy (25) en la validación de un método HPLC destinado a la determinación de residuos de dipiridamol. En dicho trabajo se obtuvo un coeficiente de determinación (r^2) de 0.997 y la ecuación de regresión y = 11622.7x + 2686.68. Estos parámetros respaldaron la existencia de una relación lineal entre la concentración del analito y la respuesta instrumental. De manera similar, Kagga, Ghanukota, Bhagavatula, Rambabu y Mogili (50) reportaron una ecuación de regresión y = 90198x − 23917 y un coeficiente de determinación (r^2) de 0,9993 para la cuantificación de flufenazina mediante HPLC, valor coincidente con el obtenido en el presente estudio. Las diferencias observadas entre las ecuaciones de regresión pueden atribuirse a las condiciones cromatográficas particulares y a la escala de respuesta utilizada en cada procedimiento. No obstante, los valores elevados de los coeficientes de determinación respaldan un comportamiento lineal satisfactorio entre la concentración del analito y la respuesta instrumental en los intervalos evaluados.

La precisión del método, evaluada mediante precisión instrumental y precisión intermedia, mostró una variabilidad reducida de la respuesta analítica bajo las condiciones evaluadas. En la precisión instrumental se obtuvo un RSD de 0.48 % para las áreas cromatográficas, lo que evidencia una baja variabilidad de la respuesta del sistema frente a inyecciones repetidas. Ravisankar, Navya, Pravallika y Sri describen la precisión como un parámetro de la validación analítica que permite evaluar el grado de concordancia entre los resultados obtenidos mediante mediciones repetidas bajo condiciones establecidas, y señalan la desviación estándar relativa

como una medida utilizada para expresar la variabilidad de los resultados. En concordancia con este enfoque, el RSD de 0.48 % obtenido en el presente estudio refleja una baja variabilidad de la respuesta instrumental bajo las condiciones evaluadas (60).

Como antecedente relacionado con el principio activo, Thummar, Ghava, Mistry, Vachhani y Sheth reportaron valores de precisión intradía e interdía de 0.5390 % y 0.9307 %, respectivamente, durante la validación de un método cromatográfico para flufenazina clorhidrato. El RSD de 0.48 % obtenido en la precisión instrumental del presente estudio fue numéricamente inferior a ambos valores reportados. No obstante, esta comparación debe interpretarse considerando que el estudio evaluó precisión intradía e interdía, mientras que el valor obtenido en el presente estudio corresponde específicamente a la precisión instrumental; por tanto, los valores no representan exactamente la misma condición de precisión (61).

La precisión intermedia presentó un RSD de 5.61 % para el porcentaje de recuperación y de 4.02 % para la cantidad hallada de decanoato de flufenazina. Ambos valores fueron inferiores al criterio de aceptación establecido de < 8 %, por lo que la variabilidad observada se consideró aceptable bajo las condiciones evaluadas (52). Los valores obtenidos fueron superiores al RSD de 0.48 % correspondiente a la precisión instrumental, lo cual es consistente con el hecho de que la precisión intermedia incorpora variaciones adicionales asociadas a las condiciones de ejecución del procedimiento dentro del laboratorio. En comparación con los valores de precisión intradía e interdía reportados por Thummar, Ghava, Mistry, Vachhani y Sheth para flufenazina clorhidrato, los valores obtenidos en la precisión intermedia del presente estudio fueron mayores. Sin embargo, esta comparación debe interpretarse con cautela debido a las diferencias entre los procedimientos analíticos, las formas químicas del analito y las condiciones experimentales empleadas (61).

La evaluación estadística permitió complementar esta comparación al evidenciar que las recuperaciones obtenidas en las condiciones correspondientes al primer y segundo día presentaron una diferencia

significativa, y que el factor día/equipo mostró un efecto significativo sobre la recuperación ($F = 32.70$; $p = 0.0004$). En contraste, el factor analista no presentó un efecto estadísticamente significativo sobre la recuperación ($F = 0.18$; $p = 0.686$), al igual que la interacción día/analista ($F = 1.64$; $p = 0.237$). Este comportamiento indica que la mayor variabilidad observada en la precisión intermedia estuvo relacionada con las condiciones asociadas al día y equipo evaluados, mientras que no se evidenció un efecto estadísticamente significativo atribuible al analista. Sin embargo, debido a que ambos factores fueron modificados conjuntamente, no es posible atribuir la diferencia exclusivamente al equipo o al día. En conjunto, aunque el método presentó una variabilidad intermedia mayor que la precisión instrumental y superior a la reportada por los autores mencionados anteriormente, el RSD permaneció dentro del criterio establecido, evidenciando un desempeño aceptable del procedimiento bajo las condiciones de precisión intermedia evaluadas.

La eficiencia de recobro del método, evaluada mediante el porcentaje de recuperación, presentó un valor promedio de 84.7 %. Este resultado fue inferior al reportado en estudios de cuantificación de flufenazina en matrices farmacéuticas homogéneas mediante HPLC. En este sentido, Thummar, Ghava, Mistry, Vachhani y Sheth reportaron porcentajes de recuperación entre 99.54 % y 100.13 % durante la validación de un método cromatográfico para la determinación de flufenazina clorhidrato (61). La diferencia observada respecto al presente estudio puede interpretarse considerando las características de las matrices y de los procedimientos evaluados, debido a que la determinación en formulaciones farmacéuticas se realiza sobre una matriz homogénea, mientras que un estudio de validación de limpieza requiere recuperar el residuo depositado sobre una superficie sólida mediante un procedimiento de muestreo por hisopado. Este último incorpora etapas adicionales que pueden influir en la recuperación del analito, entre ellas la extracción desde la superficie y las características del material sobre el cual se encuentra depositado el residuo.

En el contexto específico de validación de limpieza, Valavala, Seelam, Tondepu y Sundaramurthy reportaron un porcentaje de recuperación de 98.9

% para dipiridamol mediante un método HPLC aplicado a la determinación de residuos sobre superficies de equipos farmacéuticos utilizando muestreo por hisopado, demostrando la capacidad del procedimiento para recuperar cantidades conocidas del analito añadido. Aunque el valor obtenido en el presente estudio (84.7 %) fue inferior al reportado por dichos autores, se encuentra dentro de los rangos esperados para procedimientos de recuperación de residuos (25).

La recuperación obtenida para decanoato de flufenazina fue de 84.7 %. Después de aproximadamente 48 horas de conservación a temperatura ambiente, la recuperación promedio fue de 85.7 %, frente a 84.5 % en el análisis inicial, lo que representa una variación de 1.2 puntos porcentuales. Esta diferencia reducida demuestra que la respuesta analítica se mantuvo estable durante el periodo evaluado. Valavala, Seelam, Tondepu y Sundaramurthy evaluaron la estabilidad de soluciones estándar y de muestra obtenidas mediante muestreo por hisopado, conservadas a temperatura ambiente durante 1 y 2 días, y concluyeron que las soluciones permanecieron estables durante 2 días. Los autores no reportaron porcentajes individuales de recuperación para cada tiempo, por lo que la comparación se establece respecto a la conclusión de estabilidad (25).

De manera más específica, Sajid, Arayne y Sultana evaluaron la estabilidad de muestras obtenidas mediante hisopado de una superficie de acero inoxidable durante 1, 24 y 48 horas a temperatura ambiente, obteniendo recuperaciones de 107.50 %, 110.25 % y 91.25 %, respectivamente. Los autores consideraron que las muestras mantenían su estabilidad cuando los resultados se encontraban dentro del intervalo de 100 ± 10 % respecto de una solución estándar recién preparada. Aunque los valores obtenidos por estos autores presentaron una mayor variación durante el periodo evaluado, sus resultados permanecieron dentro del criterio establecido (62).

Bajo refrigeración, la recuperación promedio aumentó de 84.5 % a 97.0 % después de aproximadamente 48 horas, con resultados individuales de 95.2 %, 112.7 % y 83.1 %. La dispersión de estos resultados fue mayor que la observada a temperatura ambiente, lo que indica un comportamiento menos

homogéneo de la respuesta analítica bajo esta condición. Por ello, la refrigeración no mostró un comportamiento consistente durante el periodo evaluado y no se consideró una condición favorable para la conservación de las soluciones de muestra. Los estándares control presentaron resultados de 98.7 %, 100.2 % y 99.9 %, sin variaciones importantes respecto al valor esperado, por lo que no se evidenció una alteración general de la respuesta cromatográfica que explique por sí sola el incremento observado en las muestras refrigeradas. En consecuencia, la conservación a temperatura ambiente mostró el comportamiento más consistente durante aproximadamente 48 horas, mientras que la condición refrigerada presentó una mayor variabilidad de los resultados.

Otro factor que puede influir en la recuperación del analito es la filtración de las soluciones mediante membranas de PVDF. Carlson y Thompson demostraron, mediante la comparación de soluciones filtradas y no filtradas, que la adsorción sobre las membranas puede generar pérdidas cuantificables y que su magnitud depende del analito y de las condiciones de filtración. Por su parte, Smith, George, Nadler y Joshi observaron, utilizando membranas de PVDF hidrofílico, recuperaciones de 96 %, 98 %, 98 % y 100 % al analizar los primeros 1, 2, 3 y 4 mL de filtrado, respectivamente. Este comportamiento sugiere que la interacción inicial del analito con la membrana puede influir en la recuperación y que este efecto puede disminuir conforme aumenta el volumen filtrado. En relación con ello, durante la preparación de las soluciones analizadas se descartaron los primeros 3 mL de filtrado, como medida orientada a reducir la posible influencia de la interacción inicial con la membrana (63,64).

No obstante, la recuperación de 84.7 % no puede atribuirse específicamente a una posible adsorción de decanoato de flufenazina en la membrana de PVDF, debido a que no se realizó una comparación independiente de la respuesta del analito antes y después de la filtración. Tanto las soluciones estándar como las de muestra fueron sometidas al mismo tratamiento de filtración antes del análisis cromatográfico, lo que permitió mantener condiciones equivalentes para la comparación de sus respuestas. Sin

embargo, este procedimiento no permite cuantificar de manera independiente una eventual retención del analito en la membrana. Por ello, la adsorción sobre el PVDF debe considerarse como un factor potencial que podría influir en la recuperación, pero no es posible establecer su contribución específica a partir de los resultados obtenidos.

El muestreo por hisopado se realizó sobre superficies de acero inoxidable, debido a su representatividad entre los materiales de contacto presentes en las áreas de producción. Hofer y Pack observaron que el acero inoxidable constituía aproximadamente el 95 % del área de las superficies de contacto con el producto en el entorno de manufactura evaluado, por lo que emplearon acero inoxidable 316L como superficie representativa para la evaluación de la recuperación mediante muestreo por hisopado (65). Esta selección resulta pertinente para el procedimiento desarrollado, considerando que la recuperación del residuo puede verse influenciada no solo por las características del analito, sino también por las características de la superficie sobre la cual se encuentra depositado. En este sentido, Sadrzadeh et al. evaluaron diferentes materiales de superficie y observaron que el tipo de superficie, junto con otras variables relacionadas con el procedimiento de muestreo, puede modificar la recuperación obtenida mediante hisopado; en particular, reportaron recuperaciones diferentes según el material de superficie evaluado (66). Por ello, la determinación de la recuperación de decanoato de flufenazina sobre acero inoxidable permitió valorar el desempeño del procedimiento de muestreo en una superficie representativa de las condiciones de contacto presentes durante el proceso productivo.

La recuperación obtenida puede interpretarse además considerando los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud en el Reporte Técnico No. 1019, Anexo 3, sobre buenas prácticas de manufactura y validación, cuyo Apéndice 3 aborda la validación de la limpieza. En relación con el muestreo, se establece que debe existir evidencia de que las muestras son recuperadas adecuadamente; como referencia, una recuperación superior al 80 % se considera buena, superior al 50 % razonable y menor al 50 % cuestionable (67). En consecuencia, la recuperación de 84.7 % obtenida

para decanoato de flufenazina se encuentra dentro del intervalo considerado como buena recuperación, lo que demuestra que el procedimiento de muestreo por hisopado permitió recuperar una proporción adecuada del analito depositado sobre la superficie de acero inoxidable bajo las condiciones evaluadas.

La comparación de las características fisicoquímicas de la flufenazina y la decanoato de flufenazina aporta elementos para valorar la dificultad potencial de remoción del residuo durante la limpieza. PubChem reporta para la flufenazina un peso molecular de 437.5 g/mol y un XLogP3 de 4.4, mientras que para decanoato de flufenazina reporta un peso molecular de 591.8 g/mol y un XLogP3 de 9,0 (47,66). Asimismo, para la flufenazina se ha documentado una solubilidad acuosa de aproximadamente 31.1 mg/L a 37 °C, mientras que las fuentes farmacéuticas consultadas describen a decanoato de flufenazina como prácticamente insoluble en agua y soluble en solventes orgánicos (4,38,68). En términos comparativos, estos datos muestran una mayor lipofilicidad y menor solubilidad acuosa para el decanoato, características que pueden dificultar su remoción cuando el proceso de limpieza involucra medios acuosos. Esta consideración es relevante porque la FDA establece que la solubilidad y la dificultad de limpieza constituyen factores que deben considerarse en la evaluación de los residuos durante la validación de limpieza (3). Por ello, las características del decanoato permiten considerarlo potencialmente más desfavorable para su remoción que la flufenazina, aunque esta diferencia fisicoquímica no es suficiente por sí sola para demostrar que constituye el peor caso absoluto, ya que dicha selección debe considerar integralmente los factores de riesgo de los productos y procesos involucrados.

La consideración de una posible transformación del decanoato durante las condiciones de limpieza llevó a verificar experimentalmente la diferenciación cromatográfica entre decanoato de flufenazina y flufenazina. Para ello, la prueba de aptitud del sistema se realizó mediante la inyección conjunta de ambos compuestos, obteniéndose una resolución superior a 3, lo que demostró una adecuada separación entre sus respuestas cromatográficas.

Esta condición permitió evaluar posteriormente la posible presencia de flufenazina sin confundirla con la señal correspondiente al decanoato. En las soluciones evaluadas durante el estudio no se observó una señal correspondiente a flufenazina, por lo que no se evidenció formación detectable de este compuesto bajo las condiciones experimentales evaluadas. Este resultado adquiere relevancia al considerar la posibilidad de transformación del éster durante el proceso de limpieza; sin embargo, no permite afirmar que el decanoato sea completamente resistente a la hidrólisis ni excluir la formación de otros productos de degradación. Thummar, Ghava, Mistry, Vachhani y Sheth demostraron que la flufenazina clorhidrato puede generar productos de degradación bajo condiciones oxidativas y fotolíticas, aunque dichas condiciones fueron diferentes de las empleadas en este estudio y correspondieron a otra forma química del principio activo (61). Por tanto, este antecedente permite contextualizar la posibilidad de transformación de la flufenazina, pero no demuestra que la flufenazina decanoato se hidrolice en presencia de los detergentes utilizados en este trabajo.

La especificidad se realizó mediante la evaluación de las soluciones de los detergentes, la placa de acero inoxidable y los materiales empleados durante el muestreo por hisopado. No se observaron señales interferentes en el tiempo de retención correspondiente a decanoato de flufenazina. Este resultado es comparable con lo descrito por Arayne, Sultana, Sajid y Ali, quienes evaluaron un método HPLC para la determinación de residuos de ofloxacino sobre superficies de equipos de fabricación farmacéutica e incluyeron la evaluación del material de hisopo y otros componentes asociados al procedimiento, sin observar interferencias que afectaran la determinación del analito (28). A diferencia de dicho estudio, en el presente trabajo también se evaluaron específicamente los detergentes utilizados en el proceso de limpieza. En conjunto, la adecuada separación obtenida en la prueba de aptitud, la ausencia de una señal detectable de flufenazina y la ausencia de interferencias provenientes de los componentes evaluados respaldan la especificidad del procedimiento para la determinación de decanoato de flufenazina bajo las condiciones estudiadas. Asimismo, los

resultados aportan sustento experimental para considerar al decanoato como compuesto de interés en el control de residuos.

Finalmente, los límites de detección y cuantificación fueron inicialmente estimados a partir de los parámetros de la curva de calibración para eficiencia de recobro, obteniéndose valores de 0.27 ppm y 0.82 ppm, respectivamente. Para establecer inicialmente la sensibilidad del procedimiento, se calcularon los límites de detección y cuantificación a partir de los parámetros de la curva de calibración y de la variabilidad de la respuesta, siguiendo las recomendaciones de la ICH Q2(R2). Los resultados obtenidos mediante este cálculo fueron posteriormente corroborados a través de pruebas experimentales realizadas en los niveles correspondientes (8).

Los límites de detección y cuantificación inicialmente estimados fueron de 0.27 y 0.82 ppm, respectivamente, ambos inferiores al límite analítico de aceptación de residuo corregido (LAAR = 1.99 ppm). Para el análisis experimental del límite de detección, la guía CIPAM establece que el método destinado al control de residuos debe presentar una sensibilidad suficiente para detectar el analito a concentraciones inferiores al límite de aceptación establecido para la limpieza (52). En este sentido, la verificación experimental realizada mediante el método de ruido demostró una capacidad de detección superior a la inicialmente estimada: la concentración de 0.024 ppm presentó una respuesta promedio de 0.0472 mAU, superior al criterio establecido de 0.03813 mAU. Este valor fue inferior a los límites de detección reportados por Thummar KN, Ghava DJ, Mistry, Vachhani y Sheth para flufenazina clorhidrato (0.12 µg/mL) y por Dubey et al. para residuos de nabumetona mediante HPLC-DAD (0.05 µg/mL) (61,69). Asimismo, Ashour y Kattan, reportan valores de LD de 0.31 µg/mL y LC de 1.04 µg/mL (70). La menor concentración detectable alcanzada en este estudio evidencia una capacidad de detección adecuada del sistema para trabajar a niveles de residuo inferiores al LAAR, aspecto especialmente relevante para el propósito de control de limpieza.

En relación con el límite de cuantificación, la monografía de la AEFI describe el método Eurachem como procedimiento experimental para proporcionar

resultados con un desempeño analítico adecuado a bajas concentraciones, considerando particularmente la precisión y la exactitud del método (12). Bajo este enfoque, aunque el valor inicialmente estimado fue de 0.82 ppm, la evaluación experimental permitió demostrar cuantificación a una concentración inferior. La concentración de 0.068 ppm presentó una recuperación de 121.00 %, por encima del intervalo de aceptación, mientras que 0.197 ppm presentó una recuperación de 102.18 % y un RSD de 2.67 %, cumpliendo los criterios establecidos de una variación de 10% de recuperación. Por ello, 0.197 ppm correspondió a la menor concentración evaluada que demostró un desempeño cuantitativo aceptable en verificación a nivel del sistema. Este resultado fue cercano al límite de cuantificación de 0.16 µg/mL reportado por Dubey et al. para la determinación de residuos de nabumetona mediante HPLC-DAD y menor que el valor de 0.37 µg/mL comunicado por Thummar KN, Ghava DJ, Mistry, Vachhani y Sheth para flufenazina clorhidrato (69,61). La comparación muestra que el nivel de cuantificación alcanzado se encuentra dentro del orden de magnitud observado en otros procedimientos cromatográficos y que, además, fue comprobado mediante criterios experimentales.

La diferencia entre los valores inicialmente estimados y los establecidos mediante verificación experimental constituye un resultado relevante de la validación. El LD estimado de 0.27 ppm fue complementado por la demostración experimental de detección a 0.024 ppm, mientras que el LC estimado de 0.82 ppm fue superado mediante la demostración de una cuantificación aceptable a 0.197 ppm; sin embargo, los valores obtenidos mediante verificación experimental corresponden al desempeño del sistema instrumental, dado que las soluciones evaluadas se prepararon por dilución del estándar en acetonitrilo, sin incluir las etapas de depósito sobre superficie, hisopado y desorción, por ello no resultan directamente comparables con los límites estimados a partir de la curva de eficiencia de recobro, que sí incorporan la totalidad del procedimiento analítico. En consecuencia, los límites aplicables al método completo son los estimados de 0.27 y 0.82 ppm, mientras que los valores verificados de 0.024 y 0.197 ppm acreditan que la respuesta instrumental no constituye el factor limitante de la sensibilidad del

procedimiento. De acuerdo con CIPAM y AEFI, la utilidad de estos parámetros debe interpretarse en función del propósito analítico y del desempeño demostrado a bajas concentraciones (52,12). En el presente método, ambos valores experimentales se encuentran por debajo del LAAR de 1.99 ppm: la concentración detectable de 0.024 ppm representa aproximadamente el 1.2 % del LAAR y la concentración cuantificable de 0.197 ppm corresponde aproximadamente al 9.9 %, así como en estimación la concentración detectable de 0.27 ppm representa aproximadamente el 13.6 % del LAAR y la concentración cuantificable de 0.82 ppm corresponde aproximadamente al 41.2 %.

Si bien los resultados obtenidos permiten caracterizar el desempeño analítico satisfactorio del método desarrollado, es importante considerar ciertos aspectos metodológicos que delimitan el alcance del presente estudio y que, sin afectar la validez de los resultados, podrían ser abordados en investigaciones posteriores. En el presente trabajo no se realizó el estudio de robustez del procedimiento analítico. Esta evaluación está orientada a determinar el efecto que producen pequeñas modificaciones deliberadas de las condiciones operativas sobre el desempeño del método, considerando variables como la composición de la fase móvil, el pH, el flujo, la longitud de onda y la temperatura de la columna. Según la ICH Q2(R2), la robustez puede estudiarse durante el desarrollo del procedimiento para establecer cuáles de estas variables tienen potencial influencia sobre la respuesta analítica. En el presente estudio, la evaluación de especificidad, linealidad, exactitud, precisión y límites de detección y cuantificación permitió caracterizar el método de acuerdo con su finalidad prevista. Por ello, la evaluación formal de la robustez podrá considerarse en estudios posteriores, particularmente si se requiere ampliar el alcance del procedimiento para su aplicación bajo diferentes condiciones operativas o en otros entornos analítico (8).

Dentro del sistema de control de calidad de la industria farmacéutica, los procedimientos analíticos empleados para verificar la limpieza requieren una adecuada validación. Mediante esta evaluación es posible determinar la presencia de residuos de principios activos en los equipos y superficies

utilizados durante la fabricación (49). En este contexto, el desarrollo de procedimientos analíticos para la determinación de residuos permite generar resultados que pueden ser utilizados para evaluar los procesos de limpieza. La Farmacopea de los Estados Unidos establece que los procedimientos analíticos empleados en la industria farmacéutica deben demostrar su aptitud mediante una validación documentada de sus características de desempeño, de acuerdo con la finalidad prevista del método (49). Asimismo, la guía ICH Q2(R2) establece los principios para la validación de procedimientos analíticos mediante la evaluación de características de desempeño como especificidad, linealidad, exactitud, precisión y límites de detección y cuantificación, según corresponda a la finalidad del procedimiento (8). En el contexto de la validación de limpieza, organismos como la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Food and Drug Administration (FDA) establecen recomendaciones para la evaluación documentada de los procesos de limpieza y la determinación de residuos de principios activos, con el propósito de controlar el riesgo de contaminación cruzada (1,3). En concordancia con estos lineamientos, diversos estudios han empleado métodos cromatográficos para la determinación de residuos farmacéuticos en superficies de equipos de producción. Bhatt desarrolló y validó un método RP-HPLC para la determinación de residuos de un fármaco hormonal en superficies de equipos farmacéuticos. De manera similar, otros autores han empleado métodos HPLC para la determinación de residuos de principios activos en equipos de manufactura farmacéutica, empleando sus características de desempeño como criterio para evaluar su aplicación en procesos de validación de limpieza (70).

Un aspecto relevante del método desarrollado es su aplicabilidad para el análisis rutinario en laboratorios de control de calidad. El procedimiento emplea condiciones cromatográficas sencillas, elución isocrática y reactivos de uso habitual en laboratorios farmacéuticos, sin requerir etapas complejas de preparación de muestra ni instrumentación altamente especializada. Estas características favorecen su implementación como procedimiento de rutina para la verificación de residuos de decanoato de flufenazina en procesos de

validación de limpieza, manteniendo un desempeño analítico adecuado para el propósito establecido.

En conjunto, la comparación sistemática de los resultados obtenidos con los reportados en la literatura científica demuestra que el método desarrollado se encuentra científicamente sustentado, presenta un desempeño analítico comparable al de otros métodos validados para flufenazina y resulta adecuado para su aplicación en programas de control de limpieza en la industria farmacéutica.

Finalmente, es importante destacar que el desarrollo de métodos analíticos para control de limpieza no solo responde a exigencias regulatorias, sino que constituye una herramienta fundamental para la protección de la salud pública. El control de los residuos de principios activos de elevada potencia presentes en las superficies de trabajo permite reducir el riesgo de transferencia entre productos y contribuir al cumplimiento de los criterios de calidad establecidos para el producto terminado (72). De acuerdo con lo señalado por el autor Manish Pathodiya, la potencia del principio activo, las etapas de procesamiento del producto y los equipos utilizados en el proceso de producción son un fundamento científico para estimar y gestionar el riesgo de contaminación cruzada (72). En este sentido, el método desarrollado aporta evidencia científica sólida que respalda su uso en programas de limpieza validada dentro de la industria farmacéutica.

Por estas razones, el proceso de validación permitió establecer el valor de residuo aceptable de decanoato de flufenazina en las superficies de producción en la industria farmacéutica, constituyendo un parámetro crítico dentro de los programas de control de contaminación cruzada. En este sentido, las guías regulatorias internacionales establecen que la validación de los procedimientos de limpieza permite demostrar que los niveles de residuos de principios activos presentes en los equipos de fabricación se reducen hasta valores previamente definidos como aceptables desde el punto de vista toxicológico y de calidad del producto. Asimismo, aunque no es posible garantizar la eliminación absoluta de residuos en los equipos de producción, sí es factible asegurar que estos se encuentren dentro de límites

científicamente justificados y puedan ser correctamente identificados y cuantificados mediante métodos analíticos validados. En concordancia con ello, las Buenas Prácticas de Manufactura establecen que los fabricantes deben validar sus procedimientos de limpieza con el fin de prevenir la contaminación cruzada y garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los lotes subsecuentes de medicamentos, conforme a lo descrito en las guías de validación de limpieza de la Food and Drug Administration y de la World Health Organization (1,3).

VII. CONCLUSIONES

a) Se estableció un límite analítico de aceptación de residuos de limpieza de 1.99 ppm para decanoato de flufenazina, determinado mediante la corrección del límite de aceptación de residuo teórico (LAAR = 2.334 ppm) proporcionado por la empresa farmacéutica, considerando la ecuación derivada del estudio de eficiencia de recobro. Este valor permitió definir el criterio analítico para la evaluación de residuos de decanoato de flufenazina en programas de validación de limpieza farmacéutica.

b) Se demostró que el método analítico desarrollado posee una adecuada capacidad para la detección y cuantificación de trazas de decanoato de flufenazina. A partir de la curva de eficiencia de recobro se estimaron, para el método completo, un límite de detección de 0.27 ppm y un límite de cuantificación de 0.82 ppm, equivalentes al 13.6 % y al 41.2 % del límite analítico de aceptación de residuos corregido. La verificación experimental efectuada sobre soluciones de estándar demostró, a nivel del sistema instrumental, capacidad de detección a 0.024 ppm y desempeño cuantitativo aceptable a 0.197 ppm, con una recuperación relativa de 102.03 % y una desviación estándar relativa de 2.67 %. Todos los valores obtenidos resultaron inferiores al límite corregido de 1.99 ppm, evidenciando una sensibilidad adecuada para la aplicación prevista del método.

c) Se estableció la confiabilidad, precisión y efectividad del método analítico mediante el análisis de los parámetros de validación definidos para este estudio. La precisión del método fue demostrada mediante los resultados obtenidos en la precisión intermedia (RSD = 5.61 % y 4.02 %) y precisión instrumental (RSD = 0.48 %), mientras que la especificidad, linealidad (r^2 = 0.9993) y eficiencia de recobro (84.7 %) evidenciaron un desempeño analítico adecuado para la determinación de trazas de decanoato de flufenazina en estudios de validación de limpieza farmacéutica.

VIII.RECOMENDACIONES

En investigaciones posteriores, se recomienda complementar la validación del método con estudios de robustez y reproducibilidad interlaboratorios. Asimismo, sería conveniente efectuar ensayos de degradación forzada que permitan determinar si el procedimiento posee la capacidad necesaria para ser utilizado como método indicativo de estabilidad. Asimismo, sería de interés explorar la aplicación del método en matrices biológicas, como plasma o suero, lo cual permitiría evaluar su desempeño en muestras de mayor complejidad analítica.

Adicionalmente, se recomienda evaluar de manera sistemática la etapa de filtración de las muestras, considerando diferentes materiales y características de membrana, con el propósito de determinar su posible influencia sobre la recuperación del decanoato de flufenazina. Esta evaluación permitiría establecer las condiciones de filtración más adecuadas y reducir posibles pérdidas del analito por adsorción a la membrana, contribuyendo a mejorar la reproducibilidad y confiabilidad del procedimiento analítico.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. WHO Technical Report Series No. 986, Annex 2. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PE 009. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2023.
3. U.S. Food and Drug Administration. Guide to Inspection of Validation of Cleaning Processes. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration; 1993.
4. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
5. Dollery C, editor. Therapeutic Drugs. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
6. Fourman GL, Mullen MV. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. Pharm Technol. 1993;17(4):54-60.
7. United States Pharmacopeial Convention. USP 43–NF 38. General Chapter <1225>: Validation of Compendial Procedures. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2020.
8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures. Geneva: International Council for Harmonisation; 2023.
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Lima: Ministerio de Salud; 2018.
10. International Organization for Standardization. Quality management systems—Fundamentals and vocabulary. ISO 9000:2015. Geneva: International Organization for Standardization; 2015.
11. Cornelio Bello JR, Azaña Sulca YP. Desarrollo y validación de una técnica analítica por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) para cuantificar clonixinato de lisina 125 mg y pargeverina clorhidrato 10 mg en tabletas recubiertas [tesis de licenciatura en Internet]. Lima: Universidad

Nacional Mayor de San Marcos; 2007 [citado 2024 nov 15]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/65d4a163-1f29-4e02-926c-71486ac58ac3

12. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de métodos analíticos. Madrid: Gráficas Gispert; 2001.
13. Ministerio de Salud y Deportes. Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED). Normas de Buenas Prácticas de Manufactura. La Paz: Ministerio de Salud y Deportes; 1997.
14. Álvarez Muñoz CF. Validación del proceso de manufactura de una forma farmacéutica en suspensión en Laboratorios Remo S.A.S [tesis de licenciatura en Internet]. Bogotá: Fundación Universidad de América; 2018 [citado 2024 nov 29]. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.11839/6837
15. Capcha Espinoza HP, Llanos Rebaza GP. Desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación de dexametasona y clotrimazol en crema, por HPLC y análisis de productos comercializados en el Perú [tesis de licenciatura en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007 [citado 2024 nov 12]. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/3095
16. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud N.° 147-MINSA/2019/DIGEMID: Norma Técnica de Salud que regula la información mínima que debe contener el documento de validación de técnicas analíticas propias. Lima: Ministerio de Salud; 2019.
17. Pan American Health Organization. WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2010.
18. Pérez Cáceres F, Leyva Minaya EE. Desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación por HPLC de clenbuterol clorhidrato en solución oral-gotas, y análisis comparativo de productos comercializados en el Perú [tesis de licenciatura en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009 [citado 2024 dic 10]. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/1606
19. Acosta Castillo LE, Ramírez Huayhuas F. Desarrollo y validación prospectiva del método de análisis de valoración de glimipiride 2

mg/rosiglitazona 4 mg tabletas recubiertas por cromatografía líquida de alta performance [tesis de licenciatura en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007 [citado 2024 dic 24]. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/2254

20. Teca Barrientos JR. Validación de los procedimientos de limpieza de una máquina comprimidora y una encapsuladora en el área de fabricación en una planta productora farmacéutica [tesis de grado en Internet]. Valdivia: Universidad Austral de Chile; 2013 [citado 2025 ene 7]. Disponible en: http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2013/fct255v/doc/fct255v.pdf
21. López Marzo AM, Pierre Marzo RA. Establecimiento del límite aceptable para el residuo de limpieza en los equipos de producción de la industria farmacéutica. Rev Cubana Farm. 2005;39(3).
22. Romero A, Escalada JP, Bregliani M, Pajares A. Utilización de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) para determinar consumo de sustrato. Inform Cient Tecnol UNPA. 2016;8(2):52-59. doi:10.22305/ict-unpa.v8i2.172.
23. Waters Corporation. Beginner's guide to liquid chromatography [Internet]. Milford (MA): Waters Corporation; [citado 2025 jul 11]. Disponible en: https://www.waters.com/nextgen/us/en/education/primers/beginner-s-guide-to-liquid-chromatography.html
24. García Díaz N, Padrón Yaquis AS, Mateu López L, Albertus Jiménez I. Desarrollo y validación de una metodología para la limpieza de áreas de producción de tabletas de penicilamina. Rev Cubana Farm. 2005;39(1).
25. Valavala S, Seelam N, Tondepu S, Sundaramurthy V. Cleaning method validation for estimation of dipyridamole residue on the surface of drug product manufacturing equipment using swab sampling and by high performance liquid chromatographic technique. Turk J Pharm Sci. 2020;17(2):182-189. doi:10.4274/tjps.galenos.2019.70446.
26. Kumar N, Sangeetha D, Balakrishna P. Development and validation of a UPLC method for the determination of duloxetine hydrochloride residues on pharmaceutical manufacturing equipment surfaces. Pharm Methods. 2011;2(3):161-166. doi:10.4103/2229-4708.90355.
27. Nozal MJ, Bernal JL, Toribio L, Martín MT, Diez FJ. Development and validation of an LC assay for sumatriptan succinate residues on surfaces

in the manufacture of pharmaceuticals. J Pharm Biomed Anal. 2002;30(2):285-291. doi:10.1016/S0731-7085(02)00336-9.

28. Arayne MS, Sultana N, Sajid SS, Ali S. Cleaning validation of ofloxacin on pharmaceutical manufacturing equipment and validation of desired HPLC method. PDA J Pharm Sci Technol. 2008;62(5):353-361.
29. Rubashvili I, Karukhnishvili N, Loria K, Dvali N. Validation of swab sampling and HPLC methods for determination of meloxicam residues on pharmaceutical manufacturing equipment surfaces for cleaning validation. Turk J Pharm Sci. 2015;12(3):287-298. doi:10.5505/tjps.2015.43531.
30. Vásquez M, Miranda J, Otero M. Validación de un método analítico para la determinación de trazas de detergente en el proceso de limpieza de un recinto de fraccionamiento de ioduro de sodio I-131 solución oral. Inf Cient Tecnol. 2016;16(1):29-35.
31. Rico J, Merchán Y, Cuevas M, Márquez J. Validación de un método de determinación del polisacárido B residual en vesículas de membrana externa de Neisseria meningitidis. Vaccimonitor. 2010;19(2):18-23.
32. Myneni RK, Divadari H, Kasa S, Kamireddy T, Sambu P, Lankalapalli PK, et al. Stability-indicating RP-HPLC method development and validation for the quantification of fluphenazine tablets in solid oral dosage form. Biomed Chromatogr. 2025;39(3):e6088. doi:10.1002/bmc.6088.
33. Hurtado G. Validación de un método analítico por HPLC para butoconazol nitrato óvulos [tesis]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2022 [citado 2025 ago 18]. Disponible en: https://repositorio.unitru.edu.pe/server/api/core/bitstreams/69ecf412-b6c0-48c7-98cf-38da74f8f1c0/content
34. Márquez Serna ML. Validación de un método analítico para la cuantificación de haloperidol en plasma y su aplicación clínica [tesis de maestría]. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco; 2015 [citado 2025 ago 11]. Disponible en: https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/bitstream/123456789/2327/1/181414.pdf
35. Khan M, et al. A practical guide to prescribing long-acting injectable medications. Int Arch Clin Pharmacol. 2024;9:033. doi:10.23937/2572-3987.1510033.

36. Wu C, Liu Y, He Z, Sun J. Insight into the development of dissolution media for BCS class II drugs: a review from quality control and prediction of in vivo performance perspectives. Curr Drug Deliv. 2016;13(7):1004-1020. doi:10.2174/1567201813666160104130212.
37. Siragusa S, Bistas KG, Saadabadi A. Fluphenazine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2025 sep 18]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459194/
38. Clarke G. Fluphenazine decanoate. In: Florey K, editor. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 9. New York: Academic Press; 1980. p. 275-294. doi:10.1016/S0099-5428(08)60144-6.
39. Wakschem. Fluphenazine decanoate CAS 5002-47-1 [Internet]. Ningbo: Ningbo Gino Chemical Co., Ltd.; [citado 2025 sep 11]. Disponible en: https://www.wakschem.com/?product/cas-5002-47-1
40. Snyder LR, Kirkland JJ, Dolan JW. Introduction to modern liquid chromatography [Internet]. 3rd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2010 [citado 2026 ene 20]. Disponible en: https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/introduction_to_modern_liquid_chromatography.pdfLR
41. Kazakevich Y, Lobrutto R. HPLC for Pharmaceutical Scientists. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2007.
42. United States Pharmacopeial Convention. USP 43–NF 38. General Chapter <621>: Chromatography. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2020.
43. Waters Corporation. How Does High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Work? [Internet]. Milford (MA): Waters Corporation; [citado 2026 jul 22]. Disponible en: https://www.waters.com/nextgen/us/en/education/primers/beginner-s-guide-to-liquid-chromatography/how-does-high-performance-liquid-chromatography-work.html
44. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q14: analytical procedure development. Geneva: ICH; 2023.
45. Baena Y, Ponce D'León LF. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de

biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. Rev Colomb Cienc Quim Farm. 2008;37(1):18-32.

46. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q7: Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients. CPMP/ICH/4106/00. Geneva: ICH; 2000.
47. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3388, Fluphenazine Decanoate [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado 2025 sep 20]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3388
48. DrugCentral. Fluphenazine decanoate [Internet]. DrugCentral Database; [citado 2026 jul 18]. Disponible en : https://drugcentral.org/drugcard/1213
49. United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia 43–National Formulary 38 (USP 43–NF 38). Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2020.
50. Kagga B, Ghanukota S, Bhagavatula H, Rambabu D, Mogili S. Method development and validation for fluphenazine in bulk and pharmaceutical dosage form using high performance liquid chromatography–ultraviolet detection. Biosci Biotechnol Res Commun. 2024;17(1):19-24. doi:10.21786/bbrc/17.1.4.
51. ASTM International. ASTM E3106-18: Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation. West Conshohocken (PA): ASTM International; 2018. doi:10.1520/E3106-18.
52. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de validación de métodos analíticos: limpieza de equipos. Monografía técnica N.° 22. 1a ed. México, D.F.: Ediciones y Gráficos Eón; 2004.
53. Walash MI, Wahba MEK. A validated liquid chromatographic method for the determination of fluphenazine hydrochloride in the presence of its degradation products: application to degradation kinetics. Anal Methods. 2014;6(17):6727-6734. doi:10.1039/C4AY00438D.
54. Agilent Technologies. Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C8 Rapid Resolution threaded column: data sheet [Internet]. Santa Clara (CA): Agilent Technologies; [citado 2026 jul 23]. Disponible en: https://www.agilent.com/cs/library/specifications/public/820116-006.pdf

55. Sobczak A, Teżyk A, Szyndlarewicz J, Ziarniak J, Świątek P, Malinka W. New fluphenazine analogue with antimutagenic and anti-multidrug resistance activity—degradation profile and stability-indicating method. Med Chem Res. 2017;26(10):2443-2451. doi:10.1007/s00044-017-1944-4.
56. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs: a review. J Pharm Anal. 2014;4(3):159-165. doi:10.1016/j.jpha.2013.09.003
57. Hashem H, Jira T. Simultaneous HPLC-determination of nortriptyline and fluphenazine in one minute using monolithic stationary phase. J Liq Chromatogr Relat Technol. 2013;36(6):770-780. doi:10.1080/10826076.2012.673213.
58. European Medicines Agency. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities [Internet]. London: European Medicines Agency; 2014 [citado 2026 sep 11]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities_en.pdf
59. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation. PI 006-3 [Internet]. Geneva: PIC/S; 2007 [citado 2026 sep 11]. Disponible en: https://picscheme.org/docview/3447
60. Ravisankar P, Navya CN, Pravallika D, Sri DN. A review on step-by-step analytical method validation. J Pharm Anal. 2015;5(1):1-8. doi: 10.1016/j.jpha.2015.01.002.
61. Thummar KN, Ghava DJ, Mistry A, Vachhani A, Sheth NR. Forced degradation behaviour of fluphenazine hydrochloride by LC and characterization of its oxidative degradation product by LC-MS/MS. Sci Pharm. 2015;83(2):297-309. doi:10.3797/scipharm.1411-04.
62. Sajid SS, Arayne MS, Sultana N. Validation of cleaning of pharmaceutical manufacturing equipment, illustrated by determination of cephradine residues. Anal Methods. 2010;2:397-401. doi:10.1039/B9AY00278B.

63. Carlson M, Thompson RD. Analyte loss due to membrane filter adsorption as determined by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr Sci. 2000;38(2):77-83. doi:10.1093/chromsci/38.2.77.
64. Smith JL, George J, Nadler T, Joshi V. Filters in dissolution testing: evaluation and selection. Dissolution Technol. 2020;27(4):6-13. doi:10.14227/DT270420P6.
65. Hofer JD, Pack BW. A risk-management approach to cleaning-assay validation. *Pharm Technol*. 2010 Jun 2.
66. Sadrzadeh S, et al. Evaluation of swab and rinse sampling procedures and recovery rate determination in cleaning validation considering various surfaces, amount and nature of the residues and contaminants. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(4).
67. World Health Organization. Good manufacturing practices: guidelines on validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World Health Organization; 2019. Annex 3. Technical Report Series No. 1019.
68. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3372, Fluphenazine [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado 2026 ago 11]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluphenazine
69. Dubey N, Dubey N, Mandhanya M, Jain DK. Cleaning level acceptance criteria and HPLC-DAD method validation for the determination of nabumetone residues on manufacturing equipment using swab sampling. J Pharm Anal. 2012;2(6):478-483. doi:10.1016/j.jpha.2012.04.003.
70. Ashour S, Kattan N. Simultaneous determination of nortriptyline hydrochloride and fluphenazine hydrochloride in microgram quantities from low dosage forms by liquid chromatography-UV detection. J Pharm Anal. 2012;2(6):437-442. doi:10.1016/j.jpha.2012.05.004.
71. Bhatt S. Validated RP-HPLC method for the sensitive determination of potent hormonal drug residues in support of cleaning validation in pharmaceutical manufacturing equipment surfaces. Int J Sci Technol. 2025;16(1). doi:10.71097/IJSAT.v16.i1.1381.
72. Pathodiya M. Cross-contamination risk assessment using FMEA tool. J Drug Deliv Ther. 2024;14(9):164-167. doi:10.22270/jddt.v14i9.6765

X. ANEXOS

ANEXO 1. Certificado de análisis de estándar secundario Decanoato de flufenazina

N° LOTE: MP00019789

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE ESTÁNDAR SECUNDARIO

NOMBRE: DECANOATO DE FLUFENAZINA

PROVEEDOR: ASENCE PHARMA PRIVATE LIMITED	**FECHA ANÁLISIS:**	**NOVIEMBRE 202**
N° LOTE DE PROVEEDOR: 16K16N13	**FECHA REEVALUACIÓN:**	**NOVIEMBRE 2018**
N° LOTE DE ESTÁNDAR PRIMARIO: R02100 (*)	**FECHA DE EXPIRA:**	**SETIEMBRE 2021**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN :	Líquido viscoso de color amarillo pálido o sólido de color amarillo.	Líquido viscoso de color amarillo pálido.
IDENTIFICACIÓN :		
Absorción en el Infrarrojo (IR)	El espectro de absorción de la Solución muestra presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una Solución estándar.	Positivo
Cromatografía en capa delgada (CCD)	El valor Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar.	Positivo
PÉRDIDA POR SECADO:	No más de 1.0%	0.1%
DOSAJE :		
DECANOATO DE FLUFENAZINA S/S	98.0% - 102.0%	99.3%
DECANOATO DE FLUFENAZINA T/C	97.0% - 102.0%	99.2%

NORMA TÉCNICA

USP 39 – NF 34

(*) Estándar USP de Fluphenazine Decanoate Dihydrochloride

LEYENDA: S/S= Con respecto a la Sustancia Seca; T/C= Con respecto a la Sustancia Tal Cual

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

CONSERVAR EN ENVASE BIEN CERRADO. RESISTENTES A LA LUZ. PROTEGER DEL CALOR Y DE LA HUMEDAD. MANTENER A TEMPERATURA ENTRE 15 °C A 25°C.

OBSERVACIONES: ---

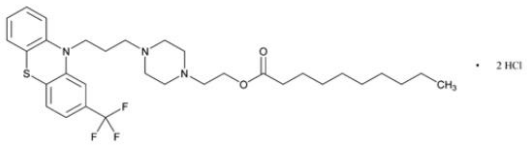
ANEXO 2. Certificado de estándar primario Decanoato de flufenazina

Certificate

FLUPHENAZINE DECANOATE DIHYDROCHLORIDE

(Decanoic acid, 2-[4-[3-[2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10yl]propyl]- 1-piperazinyl]ethyl ester, hydrochloride (1:2))

USP Catalog No.:	1280803
USP Lot No.:	R02100



CAS No. 2376-65-0
Molecular Formula $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S.2HCl$
Molecular Weight 664.69

Copyright 2014 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

Certificate Date: 23Oct2014
USP Template No. CERT1_4-02
Effective June 05 , 2014

U.S. Pharmacopeial Convention

LABEL TEXT



FLUPHENAZINE DECANOATE DIHYDROCHLORIDE 300 mg

Danger! Fatal if swallowed. Causes damage to organs (heart). Causes damage to organs (nervous system) through prolonged or repeated exposure.

Do not dry. For quantitative applications, use a value of 0.993 mg of fluphenazine decanoate dihydrochloride per mg of material on the as is basis. Keep container tightly closed. Protect from light.
USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
CAT No.1280803 Material mfd. in Netherlands

Wash thoroughly after handling. If swallowed: Immediately call a poison center/ doctor. Rinse mouth. If exposed: Call a poison center/doctor. Store locked up.
Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Teri L. Toth
Quality Assurance

Calculation Value
If a value is not provided on the label or accompanying documentation and the Reference Standard has a quantitative USP compendial application, a value of 100.0% is used. The purity value is not applicable for qualitative uses. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration
Current lots are identified in the current USP Catalog. In some cases, the previous lot may still be considered valid for use. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date."
It is the responsibility of each user to determine that this lot is current or valid when used. For the most up-to-date information, please refer to the USP Store at www.usp.org.

Instructions for Use
Follow the instructions on the label of the USP Reference Standard and in the appropriate USP documentary standard(s).

Non-Monograph Use
The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE
USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABLE QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2014 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

ANEXO 3. Resultados cromatográficos del parámetro precisión instrumental

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000034.D
Sample Name: ST

Extended Performance Report

Instrument: HPLC 1200-2

Module	Type	Firmware rev.	Serial number
1100/1200 Quaternary Pump	G1311A	A.06.10 [005]	DE62957585
1100/1200 Column Thermostat	G1316A	A.06.10 [004]	DE63070622
1200 Variable Wavelength Detector	G1314B	A.06.13 [001]	DE71362664
1100/1200 Thermostatted Autosampler	G1329A	A.06.50 [003]	DE64768658

Software Revision: Rev. B.04.03-SP2 [108] Copyright © Agilent Technologies

Column Description : Zorbax Eclipse XDB-C8
Serial# : USGDF01036
Product# : FLUFENAZINA DECANOATO Batch# : B13146
Diameter : 4.6 mm Length : 30.0 mm
Particle size : 3.5 µm Void volume : 60.0 %
Injections : 59
Maximum Pressure : 400.0 bar Maximum pH : 9.0
Minimum pH : 2.0
Maximum Temperature: 60.0 °C
Comment : TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO

Analysis method:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05
Name: VTAFLUZI.M

Sample information for Location: Vial 16

Sample Name: ST Multiplier: 1000.00
Injection#: 1 Dilution: 1.00
Injection volume: 10.0 µl

Acquisition information:

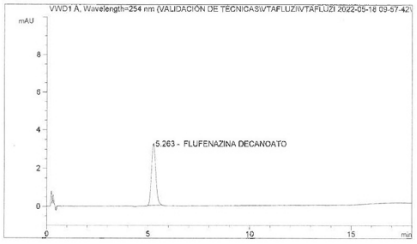
Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Date/Time: 18/05/2022 08:04:23 p.m.
Data file:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05
Name: KV2Y180000034.D
Method file:
Path: C:\Chem32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05
Name: VTAFLUZI.M

Flow: 1.500 ml/min
Pressure at start: 46 bar Pressure at end: 46 bar
Left Temp. at start: 35.0°C Left Temp. at end: 35.0 °C
Right Temp. at start: 35.0°C Right Temp. at end: 35.0 °C

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000034.D
Sample Name: ST

Solvents: PMP1 , Solvent AGUA
PMP1 , Solvent METANOL
PMP1 , Solvent ACETONITRILO
PMP1 , Solvent FASE MOVIL

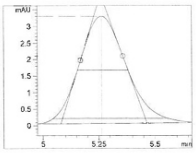
Signal description: VWD1 A, Wavelength=254 nm



Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000034.D
Sample Name: ST

Compound# 1: FLUFENAZINA DECANOATO
Amount [%]: 2.54187

Peak description [min]:
Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm
RetTime: 5.26267 k': 25.38876
Height: 3.23663 Area: 47.53503
Start: 4.98107 End: 5.65699
Skew: 0.33185 Excess: 0.14765
Width at half height: 0.22811
5 sigma: 0.52173
tangent: 0.38532
tailing: 0.50717
Symmetry: 0.85481
USP Tailing: 1.18750
Integration type: BB
Time increment [msec]: 291.20000
Data points: 247



Statistical moments (BB peak detection): Efficiency: Plates per ..
column meter
M0: 47.13582
M1: 5.277738 Tangent method: 2983 99424
M2: 0.010015 Halfwidth method: 2947 98232
M3: 0.000333 5 sigma method: 2542 84735
M4: 0.000316 Statistical: 2781 92709

Relationship to preceeding peak: Selectivity: -
Resolution Tangent method: - 5 sigma method: -
Halfwidth method: - Statistical method: -

Sequence File C:\CHEM32\...CIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\
Sequence Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Operator: K. VERA/C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.M

Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	16	1	18/05/2022 08:04:23 p.m.	KV2Y180000034.D	ST
2	16	1	18/05/2022 08:22:41 p.m.	KV2Y180000035.D	ST
3	16	1	18/05/2022 08:40:59 p.m.	KV2Y180000036.D	ST
4	16	1	18/05/2022 08:59:16 p.m.	KV2Y180000037.D	ST
5	16	1	18/05/2022 09:17:33 p.m.	KV2Y180000038.D	ST
6	16	1	18/05/2022 09:35:51 p.m.	KV2Y180000039.D	ST

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
1	BB	5.263	2.53700e-3	47.53503	3.23663	0.2281	0.85
2	BB	5.278	2.54327e-3	47.77039	3.22945	0.2279	0.86
3	BB	5.254	2.52773e-3	47.39204	3.24860	0.2255	0.86
4	BB	5.274	2.51698e-3	47.06665	3.20498	0.2296	0.85
5	BB	5.250	2.53830e-3	47.47136	3.24346	0.2261	0.85
6	BB	5.252	2.53616e-3	47.42834	3.23382	0.2264	0.86
Mean:		5.262	2.53324e-3	47.44397	3.23282	0.2273	0.86
S.D.:		0.012	9.41822e-6	2.28428e-1	1.52591e-2	1.52e-3	5e-3
RSD :		0.229	3.71786e-1	4.81470e-1	4.72207e-1	0.6695	0.56
95% CI:		0.013	9.88382e-6	2.39721e-1	1.60135e-2	1.60e-3	5e-3

ANEXO 4. Resultados cromatográficos del parámetro de especificidad

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000003.D
Sample Name: BLANCO-1

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area [%]	Amount	Grp	Name
5.253		-	-	-		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

Area Percent Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Area %	Name
1	5.253		0.0000	0.00000	0.0000	FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

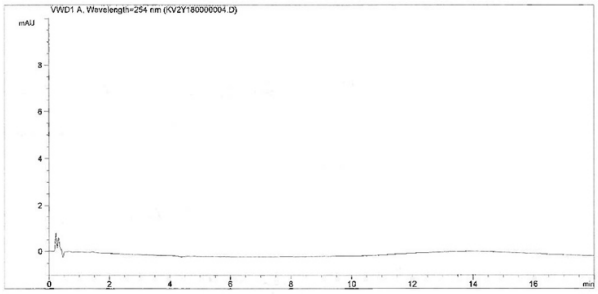
1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000004.D
Sample Name: BLANCO-1

Acq. Operator : K.VERA/C.ROJAS B. Seq. Line : 4
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 1
Injection Date : 18/05/2022 10:55:28 a.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M
Last changed : 18/05/2022 10:07:58 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B. (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 19/05/2022 03:47:52 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSILANO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000011.D
Sample Name: BLANCO + HISOPO-2

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area [%]	Amount	Grp	Name
5.253		-	-	-		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

Area Percent Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Area %	Name
1	5.253		0.0000	0.00000	0.0000	FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

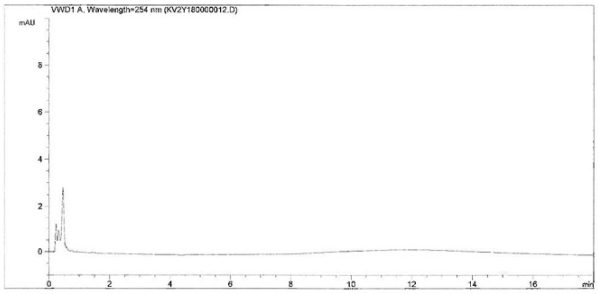
1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000012.D
Sample Name: BLANCO + HISOPO-2

Acq. Operator : K.VERA/C.ROJAS B. Seq. Line : 12
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 5
Injection Date : 18/05/2022 01:21:48 p.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M
Last changed : 18/05/2022 10:07:58 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B. (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 19/05/2022 03:47:52 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSILANO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000015.D
Sample Name: BLANCO + HISOPO + PLACA-1

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area	Amount [%]	Grp	Name
5.253		-	-	-		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

Area Percent Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Area %	Name
1	5.253		0.0000	0.00000	0.0000	FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

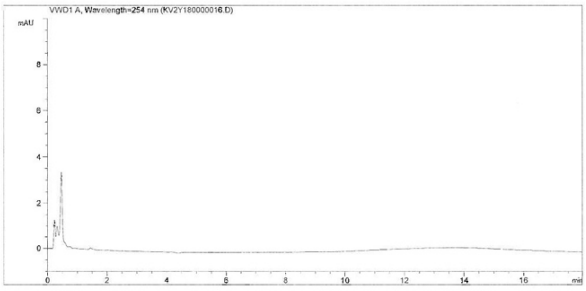
1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000016.D
Sample Name: BLANCO + HISOPO + PLACA-1

Acq. Operator : K.VERA/C.ROJAS B. Seq. Line : 16
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 7
Injection Date : 18/05/2022 02:35:00 p.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.M
Last changed : 18/05/2022 10:07:58 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B. (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 19/05/2022 03:47:52 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALENO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000021.D
Sample Name: DET LIQUIDO 1

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area	Amount [%]	Grp	Name
5.253		-	-	-		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

Area Percent Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Area %	Name
1	5.253		0.0000	0.00000	0.0000	FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

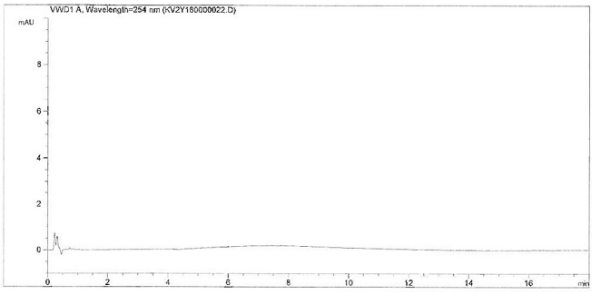
1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000022.D
Sample Name: DET LIQUIDO 1

Acq. Operator : K.VERA/C.ROJAS B. Seq. Line : 22
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 10
Injection Date : 18/05/2022 04:24:48 p.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.M
Last changed : 18/05/2022 10:07:58 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B. (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 19/05/2022 03:47:52 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000027.D
Sample Name: DET SOLIDO 1

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area	Amount [%]	Grp	Name
5.253		-	-	-		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

Area Percent Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Area %	Name
1	5.253		0.0000	0.00000	0.0000	FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 0.00000

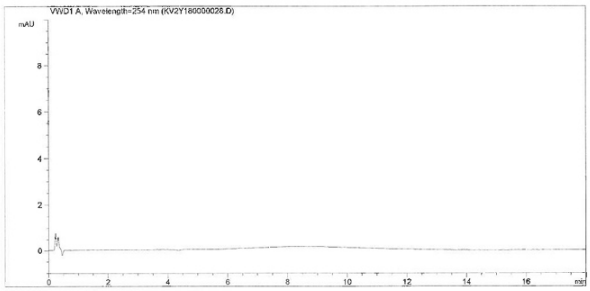
1 Warnings or Errors :

Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000028.D
Sample Name: DET SOLIDO 1

Acq. Operator : K.VERA/C.ROJAS B. Seq. Line : 28
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 13
Injection Date : 18/05/2022 06:14:35 p.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M
Last changed : 18/05/2022 10:07:58 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B. (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 19/05/2022 03:47:52 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 01:55:08 p.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000035.D
Sample Name: ST

RetTime [min]	Lvl Sig	Amount [%]	Area	Amt/Area	Ref Grp	Name
5.278	1 1	2.53700e-3	47.77039	5.31082e-5		FLUFENAZINA DECANOATO

Rel. Reference Window : 5.000 %
Abs. Reference Window : 0.500 min
Rel. Non-ref. Window : 5.000 %
Abs. Non-ref. Window : 0.500 min
Uncalibrated Peaks : not reported
Partial Calibration : Yes, identified peaks are recalibrated
Correct All Ret. Times: No, only for identified peaks

Curve Type : Linear
Origin : Included
Weight : Equal

External Standard Report (after recalibration)

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 03:48:46 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

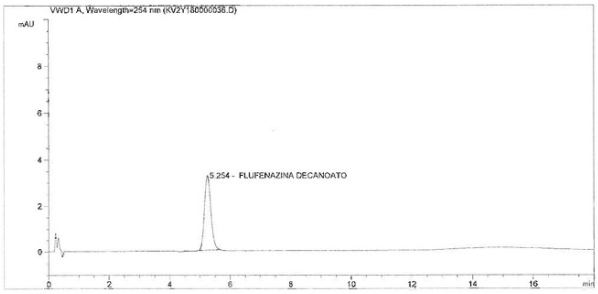
RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area	Amount [%]	Grp	Name
5.278	BB	47.77039	5.31082e-5	2.53700e-3		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 2.53700e-3

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...N DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42\KV2Y180000036.D
Sample Name: ST

Acq. Operator : K.VERA/C.ROJAS B. Seq. Line : 36
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 16
Injection Date : 18/05/2022 08:40:59 p.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M
Last changed : 18/05/2022 10:07:58 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B. (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI 2022-05-18 09-57-42 \VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 19/05/2022 03:48:48 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B. (recalibrated in sequence after loading)
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



Calibration Table (after recalibration)

Calib. Data Modified : Thursday, 19 19e May 19e 2022 03:48:48 p.m.

Level 1 calibrated: Average Response Factors of all calibrations,
Floating Average of Retention Times, New 75%

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

ANEXO 5. Resultados cromatográficos del parámetro linealidad de sistema

Sequence File C:\CHEM32\...CNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI-LSER.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI-LSER.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\
Sequence Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Operator: K.VERA/C.ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M

Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	2	1	20/05/2022 03:20:20 p.m.	KV2Y200000003.D	BLANCO
2	2	1	20/05/2022 03:28:58 p.m.	KV2Y200000004.D	BLANCO
8	21	1	20/05/2022 09:31:01 p.m.	KV2Y200000046.D	LS-50%-1
9	21	1	20/05/2022 09:39:37 p.m.	KV2Y200000047.D	LS-50%-1
10	22	1	20/05/2022 09:48:12 p.m.	KV2Y200000048.D	LS-50%-2
11	22	1	20/05/2022 09:56:55 p.m.	KV2Y200000049.D	LS-50%-2
12	23	1	20/05/2022 10:05:33 p.m.	KV2Y200000050.D	LS-50%-3
13	23	1	20/05/2022 10:14:08 p.m.	KV2Y200000051.D	LS-50%-3
14	24	1	20/05/2022 10:22:51 p.m.	KV2Y200000052.D	LS-75%-1
15	24	1	20/05/2022 10:31:28 p.m.	KV2Y200000053.D	LS-75%-1
16	25	1	20/05/2022 10:40:09 p.m.	KV2Y200000054.D	LS-75%-2
17	25	1	20/05/2022 10:48:53 p.m.	KV2Y200000055.D	LS-75%-2
18	26	1	20/05/2022 10:57:33 p.m.	KV2Y200000056.D	LS-75%-3
19	26	1	20/05/2022 11:06:18 p.m.	KV2Y200000057.D	LS-75%-3
20	27	1	20/05/2022 11:15:02 p.m.	KV2Y200000058.D	LS-100%-1
21	27	1	20/05/2022 11:23:42 p.m.	KV2Y200000059.D	LS-100%-1
22	28	1	20/05/2022 11:32:23 p.m.	KV2Y200000060.D	LS-100%-2
23	28	1	20/05/2022 11:41:04 p.m.	KV2Y200000061.D	LS-100%-2
24	29	1	20/05/2022 11:49:49 p.m.	KV2Y200000062.D	LS-100%-3
25	29	1	20/05/2022 11:58:37 p.m.	KV2Y200000063.D	LS-100%-3
26	30	1	21/05/2022 12:07:22 a.m.	KV2Y200000064.D	LS-125%-1
27	30	1	21/05/2022 12:16:08 a.m.	KV2Y200000065.D	LS-125%-1
28	31	1	21/05/2022 12:24:42 a.m.	KV2Y200000066.D	LS-125%-2
29	31	1	21/05/2022 12:33:18 a.m.	KV2Y200000067.D	LS-125%-2
30	32	1	21/05/2022 12:41:56 a.m.	KV2Y200000068.D	LS-125%-3
31	32	1	21/05/2022 12:50:34 a.m.	KV2Y200000069.D	LS-125%-3
32	33	1	21/05/2022 12:59:14 a.m.	KV2Y200000070.D	LS-150%-1
33	33	1	21/05/2022 01:07:55 a.m.	KV2Y200000071.D	LS-150%-1
34	34	1	21/05/2022 01:16:36 a.m.	KV2Y200000072.D	LS-150%-2
35	34	1	21/05/2022 01:25:16 a.m.	KV2Y200000073.D	LS-150%-2
36	35	1	21/05/2022 01:33:57 a.m.	KV2Y200000074.D	LS-150%-3
37	35	1	21/05/2022 01:42:40 a.m.	KV2Y200000075.D	LS-150%-3
38	36	1	21/05/2022 01:51:21 a.m.	KV2Y200000076.D	LS-200%-1
39	36	1	21/05/2022 01:59:59 a.m.	KV2Y200000077.D	LS-200%-1
40	37	1	21/05/2022 02:08:41 a.m.	KV2Y200000078.D	LS-200%-2
41	37	1	21/05/2022 02:17:25 a.m.	KV2Y200000079.D	LS-200%-2
42	38	1	21/05/2022 02:26:08 a.m.	KV2Y200000080.D	LS-200%-3
43	38	1	21/05/2022 02:34:55 a.m.	KV2Y200000081.D	LS-200%-3

Sequence File C:\CHEM32\...CNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI-LSER.S

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ppm]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
8	BB	5.672	1.19728e-3	22.58747	1.41770	0.2470	0.85
9	BB	5.673	1.18700e-3	22.39353	1.40668	0.2454	0.86
10	BB	5.697	1.10812e-3	20.90535	1.28999	0.2517	0.85
11	BB	5.683	1.09196e-3	20.60037	1.29280	0.2427	0.85
12	BB	5.673	1.09774e-3	20.70950	1.30107	0.2512	0.86
13	BB	5.672	1.10632e-3	20.87130	1.30931	0.2500	0.85
14	BB	5.657	1.75062e-3	33.02644	2.09079	0.2440	0.86
15	BB	5.676	1.76233e-3	33.24745	2.08066	0.2447	0.84
16	BB	5.699	1.62740e-3	30.70342	1.90484	0.2477	0.86
17	BB	5.671	1.61172e-3	30.40601	1.91230	0.2437	0.85
18	BB	5.670	1.64550e-3	31.04338	1.95254	0.2437	0.86
19	BB	5.670	1.64964e-3	31.12139	1.94596	0.2463	0.85
20	BB	5.667	2.35596e-3	44.44653	2.79247	0.2454	0.85
21	BB	5.666	2.36482e-3	44.61370	2.78935	0.2507	0.83
22	BB	5.658	2.17794e-3	41.08813	2.57704	0.2457	0.85
23	BB	5.695	2.17509e-3	41.03427	2.53535	0.2500	0.85
24	BB	5.685	2.18845e-3	41.28637	2.56255	0.2506	0.83
25	BB	5.676	2.19422e-3	41.39526	2.56828	0.2506	0.84
26	BB	5.667	2.94419e-3	55.54380	3.47690	0.2446	0.84
27	BB	5.667	2.95193e-3	55.68996	3.47470	0.2467	0.84
28	BB	5.663	2.77465e-3	52.34546	3.26784	0.2495	0.85
29	BB	5.656	2.76215e-3	52.10960	3.26117	0.2461	0.85
30	BB	5.675	2.72429e-3	51.39533	3.19191	0.2505	0.83
31	BB	5.687	2.76828e-3	52.22518	3.20437	0.2513	0.84
32	BB	5.674	3.57075e-3	67.36421	4.16954	0.2496	0.84
33	BB	5.673	3.57451e-3	67.43530	4.15856	0.2503	0.83
34	BB	5.663	3.29252e-3	62.11526	3.86933	0.2470	0.84
35	BB	5.664	3.29530e-3	62.16772	3.85906	0.2506	0.83
36	BB	5.659	3.30516e-3	62.35381	3.87333	0.2475	0.83
37	BB	5.655	3.28046e-3	61.88784	3.86483	0.2480	0.83
38	BB	5.652	4.73469e-3	89.32266	5.57472	0.2466	0.84
39	BB	5.657	4.77594e-3	90.10082	5.57103	0.2498	0.83
40	BB	5.659	4.38598e-3	82.74415	5.12266	0.2481	0.83
41	BB	5.657	4.36394e-3	82.32826	5.11615	0.2503	0.83
42	BB	5.657	4.39234e-3	82.86405	5.14590	0.2476	0.83
43	BB	5.660	4.38260e-3	82.68035	5.11859	0.2511	0.83
Mean:		5.670	2.62700e-3	49.55982	3.08473	0.2480	0.84
S.D.:		0.012	1.13433e-3	21.39972	1.32225	2.61e-3	0.01
RSD :		0.213	43.17958	43.17958	42.86434	1.0545	1.31
95% CI:		4.08e-3	3.83801e-4	7.24062	4.47385e-1	8.85e-4	4e-3

Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000006.D
Sample Name: STD-1

Extended Performance Report

Instrument: HPLC 1200-2

Module	Type	Firmware rev.	Serial number
1100/1200 Quaternary Pump	G1311A	A.06.10 [005]	DE62957585
1100/1200 Column Thermostat	G1316A	A.06.10 [004]	DE63070622
1200 Variable Wavelength Detector	G1314B	A.06.13 [001]	DE71362664
1100/1200 Thermostatted Autosampler	G1329A	A.06.50 [003]	DE64768658

Software Revision: Rev. B.04.03-SP2 [108] Copyright © Agilent Technologies

Column Description : Zorbax Eclipse XDB-C8
Serial# : USGDF01036
Product# : FLUFENAZINA DECANOATO Batch# : 813146
Diameter : 4.6 mm Length : 30.0 mm
Particle size : 3.5 µm Void volume : 60.0 %
Injections : 233
Maximum Pressure : 400.0 bar Maximum pH : 9.0
Minimum pH : 2.0
Maximum Temperature: 60.0 °C
Comment : TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO

Analysis method:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 20
Name: VTAFLUZI.M

Sample information for Location: Vial 3

Sample Name: STD-1 Multiplier: 1.00
Injection#: 1 Dilution: 1.00
Injection volume: 10.0 µl

Acquisition information:

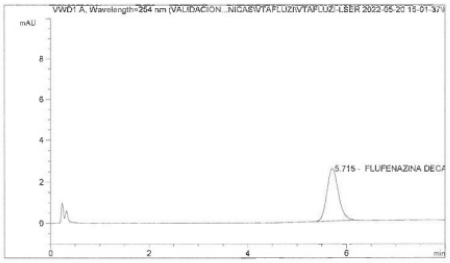
Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Date/Time: 20/05/2022 03:46:15 p.m.
Data file:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 20
Name: KV2Y200000006.D
Method file:
Path: C:\Chem32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 20
Name: VTAFLUZI.M

Flow: 1.500 ml/min
Pressure at start: 47 bar Pressure at end: 46 bar
Left Temp. at start: 35.0°C Left Temp. at end: 35.0 °C
Right Temp. at start: 35.0°C Right Temp. at end: 35.0 °C

Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000006.D
Sample Name: STD-1

Solvents: PMP1 , Solvent AGUA
PMP1 , Solvent METANOL
PMP1 , Solvent ACETONITRILO
PMP1 , Solvent FASE MOVIL

Signal description: VWD1 A, Wavelength=254 nm



ANEXO 6. Resultados cromatográficos del parámetro de eficiencia de recobro

Sequence File C:\CHEM32\...CNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI-LSER.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI-LSER.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\
Sequence Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Operator: K.VERA/C.ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M

Run #	Location #	Inj	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	2	1	20/05/2022 03:20:20 p.m.	KV2Y200000003.D	BLANCO
2	2	1	20/05/2022 03:28:58 p.m.	KV2Y200000004.D	BLANCO
8	5	1	20/05/2022 04:46:22 p.m.	KV2Y200000013.D	ER-50%-1
9	5	1	20/05/2022 04:55:04 p.m.	KV2Y200000014.D	ER-50%-1
10	6	1	20/05/2022 05:03:45 p.m.	KV2Y200000015.D	ER-50%-2
11	6	1	20/05/2022 05:12:23 p.m.	KV2Y200000016.D	ER-50%-2
12	7	1	20/05/2022 05:21:02 p.m.	KV2Y200000017.D	ER-50%-3
13	7	1	20/05/2022 05:29:41 p.m.	KV2Y200000018.D	ER-50%-3
14	9	1	20/05/2022 05:55:39 p.m.	KV2Y200000021.D	ER-100%-1
15	9	1	20/05/2022 06:04:18 p.m.	KV2Y200000022.D	ER-100%-1
16	10	1	20/05/2022 06:12:58 p.m.	KV2Y200000023.D	ER-100%-2
17	10	1	20/05/2022 06:21:42 p.m.	KV2Y200000024.D	ER-100%-2
18	11	1	20/05/2022 06:30:14 p.m.	KV2Y200000025.D	ER-100%-3
19	11	1	20/05/2022 06:38:51 p.m.	KV2Y200000026.D	ER-100%-3
20	13	1	20/05/2022 07:04:38 p.m.	KV2Y200000029.D	ER-200%-1
21	13	1	20/05/2022 07:13:15 p.m.	KV2Y200000030.D	ER-200%-1
22	14	1	20/05/2022 07:21:53 p.m.	KV2Y200000031.D	ER-200%-2
23	14	1	20/05/2022 07:30:27 p.m.	KV2Y200000032.D	ER-200%-2
24	15	1	20/05/2022 07:39:07 p.m.	KV2Y200000033.D	ER-200%-3
25	15	1	20/05/2022 07:47:40 p.m.	KV2Y200000034.D	ER-200%-3

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

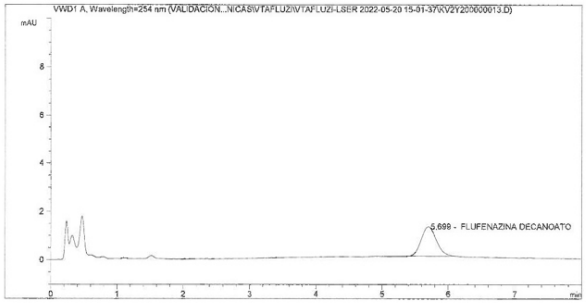
Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ppm]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
8	BB	5.699	1.03941	19.60915	1.22580	0.2463	0.84
9	BB	5.723	1.03052	19.44137	1.20318	0.2511	0.83
10	BB	5.699	9.17394e-1	17.30718	1.08872	0.2437	0.83
11	BB	5.695	9.23636e-1	17.42492	1.09087	0.2461	0.84
12	BB	5.725	9.08531e-1	17.13996	1.06033	0.2497	0.84
13	BB	5.710	8.91912e-1	16.82645	1.05224	0.2433	0.84
14	BB	5.679	1.91534	36.13398	2.25577	0.2451	0.85
15	BB	5.689	1.90145	35.87196	2.23898	0.2481	0.87
16	BB	5.692	1.77579	33.50130	2.08490	0.2486	0.84
17	BB	5.681	1.77018	33.39545	2.08777	0.2449	0.86
18	BB	5.672	1.73584	32.74770	2.05745	0.2454	0.85
19	BB	5.673	1.72794	32.59861	2.05352	0.2449	0.85
20	BB	5.676	4.08407	77.04836	4.79634	0.2471	0.84
21	BB	5.668	4.08336	77.03497	4.79977	0.2469	0.83
22	BB	5.686	3.89259	73.43604	4.52397	0.2491	0.83
23	BB	5.694	3.88615	73.31455	4.51380	0.2492	0.83
24	BB	5.686	3.90276	73.62784	4.55417	0.2512	0.84
25	BB	5.674	3.91542	73.86667	4.58542	0.2491	0.83

Sequence File C:\CHEM32\...CNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI-LSER.S

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ppm]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
Mean:		5.690	2.23902	42.24036	2.62628	0.2472	0.84
S.D.:		0.017	1.30520	24.62339	1.52068	2.42e-3	0.01
RSD :		0.292	58.29350	58.29350	57.90261	0.9784	1.25
95% CI:		8.27e-3	6.49061e-1	12.24492	7.56218e-1	1.20e-3	5e-3

Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000013.D
Sample Name: ER-50%-1

Acq. Operator : K.VERA/C.ROJAS B. Seq. Line : 13
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 5
Injection Date : 20/05/2022 04:46:22 p.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M
Last changed : 20/05/2022 04:28:51 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 23/05/2022 10:19:44 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Monday, 23 23e May 23e 2022 10:19:44 a.m.
Multiplier : 1.000e3
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

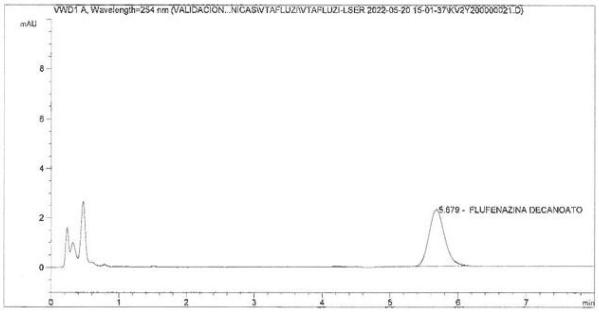
Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000013.D
Sample Name: ER-50%-1

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area	Amount [ppm]	Grp	Name
5.699	BB	19.60915	5.30066e-5	1.03941		FLUFENAZINA DECANOATO
Totals :				1.03941		

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000021.D
Sample Name: ER-100%-1

Acq. Operator	: K.VERA/C.ROJAS B.	Seq. Line	: 21
Acq. Instrument	: HPLC 1200-2	Location	: Vial 9
Injection Date	: 20/05/2022 05:55:39 p.m.	Inj	: 1
		Inj Volume	: 10.0 µl
Acq. Method	: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M		
Last changed	: 20/05/2022 04:28:51 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.		
Analysis Method	: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M (Sequence Method)		
Last changed	: 23/05/2022 10:19:44 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B.		
Method Info	: VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um ZORBAX ECLIPSE XDB-C8 FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)		



External Standard Report

Sorted By	:	Signal
Calib. Data Modified	:	Monday, 23 23e May 23e 2022 10:19:44 a.m.
Multiplier	:	1.000e3
Dilution	:	1.0000

Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000021.D
Sample Name: ER-100%-1

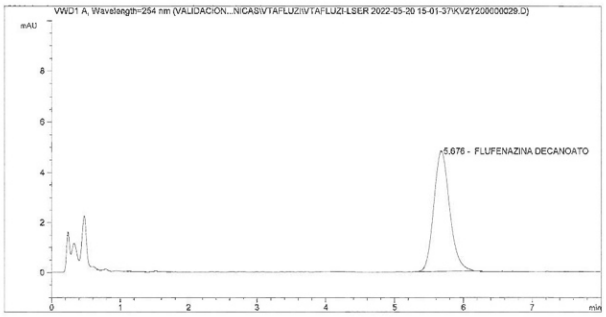
RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area	Amount [ppm]	Grp	Name
5.679	BB	36.13398	5.30066e-5	1.91534		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 1.91534

*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000029.D
Sample Name: ER-200%-1

Acq. Operator	: K.VERA/C.ROJAS B.	Seq. Line	: 29
Acq. Instrument	: HPLC 1200-2	Location	: Vial 13
Injection Date	: 20/05/2022 07:04:38 p.m.	Inj	: 1
		Inj Volume	: 10.0 µl
Acq. Method	: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M		
Last changed	: 20/05/2022 04:28:51 p.m. by K.VERA/C.ROJAS B.		
Analysis Method	: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\VTAFLUZI.M (Sequence Method)		
Last changed	: 23/05/2022 10:19:44 a.m. by K.VERA/C.ROJAS B.		
Method Info	: VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um ZORBAX ECLIPSE XDB-C8 FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)		



External Standard Report

Sorted By	:	Signal
Calib. Data Modified	:	Monday, 23 23e May 23e 2022 10:19:44 a.m.
Multiplier	:	1.000e3
Dilution	:	1.0000

Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Data File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-LSER 2022-05-20 15-01-37\KV2Y200000029.D
Sample Name: ER-200%-1

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area	Amount [ppm]	Grp	Name
5.676	BB	77.04836	5.30066e-5	4.08407		FLUFENAZINA DECANOATO

Totals : 4.08407

*** End of Report ***

ANEXO 7. Resultados cromatográficos del parámetro de precisión intermedia

ANALISTA 1 – DÍA 1 (HPLC-1200)

Data File C:\CHEM32\... TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\KV2Y230000005.D
Sample Name: STD-1

E x t e n d e d P e r f o r m a n c e R e p o r t

Instrument: HPLC 1200-2

Module	Type	Firmware rev.	Serial number
1100/1200 Quaternary Pump	G1311A	A.06.10 [005]	DE62957585
1100/1200 Column Thermostat	G1316A	A.06.10 [004]	DE63070622
1200 Variable Wavelength Detector	G1314B	A.06.13 [001]	DE71362664
1100/1200 Thermostatted Autosampler	G1329A	A.06.50 [003]	DE64768658

Software Revision: Rev. B.04.03-SP2 [108] Copyright © Agilent Technologies

Column Description : Zorbax Eclipse XDB-C8
Serial# : USGDF01036
Product# : FLUFENAZINA DECANOATO Batch# : B13146
Diameter : 4.6 mm Length : 30.0 mm
Particle size : 3.5 µm Void volume : 60.0 %
Injections : 361
Maximum Pressure : 400.0 bar Maximum pH : 9.0
Minimum pH : 2.0
Maximum Temperature: 60.0 °C
Comment : TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO

Analysis method:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 202
Name: VTAFLUZI.M

Sample information for Location: Vial 43

Sample Name: STD-1 Multiplier: 1.00
Injection#: 1 Dilution: 1.00
Injection volume: 10.0 µl

Acquisition information:

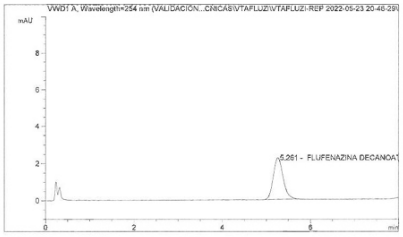
Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Date/Time: 23/05/2022 09:22:21 p.m.
Data file:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 202
Name: KV2Y230000005.D
Method file:
Path: C:\Chem32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 202
Name: VTAFLUZI.M

Flow: 1.500 ml/min
Pressure at start: 46 bar Pressure at end: 46 bar
Left Temp. at start: 35.0°C Left Temp. at end: 35.0 °C
Right Temp. at start: 35.0°C Right Temp. at end: 35.0 °C

Data File C:\CHEM32\... TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\KV2Y230000005.D
Sample Name: STD-1

Solvents: PMP1 , Solvent AGUA
PMP1 , Solvent METANOL
PMP1 , Solvent ACETONITRILO
PMP1 , Solvent FASE MOVIL

Signal description: VWD1 A, Wavelength=254 nm



Sequence File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S

S t a t i s t i c R e p o r t

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\
Sequence Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI.M

Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	42	1	23/05/2022 08:56:29 p.m.	KV2Y230000002.D	BLANCO
2	42	1	23/05/2022 09:05:10 p.m.	KV2Y230000003.D	BLANCO
8	45	1	23/05/2022 10:31:06 p.m.	KV2Y230000013.D	ER-100%-1
9	45	1	23/05/2022 10:39:43 p.m.	KV2Y230000014.D	ER-100%-1
10	46	1	23/05/2022 10:48:20 p.m.	KV2Y230000015.D	ER-100%-2
11	46	1	23/05/2022 10:56:57 p.m.	KV2Y230000016.D	ER-100%-2
12	47	1	23/05/2022 11:05:35 p.m.	KV2Y230000017.D	ER-100%-3
13	47	1	23/05/2022 11:14:11 p.m.	KV2Y230000018.D	ER-100%-3

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
8	BB	5.251	2.12144	38.98895	2.54163	0.2401	0.84
9	BB	5.259	2.11563	38.88223	2.52680	0.2349	0.83
10	BB	5.252	2.08863	38.38606	2.49210	0.2365	0.82
11	BB	5.243	2.07343	38.10666	2.49301	0.2366	0.83
12	BB	5.258	2.10695	38.72265	2.49987	0.2360	0.84
13	BB	5.258	2.11935	38.95060	2.50400	0.2412	0.83
Mean:		5.253	2.10424	38.67286	2.50957	0.2375	0.83
S.D.:		6.19e-3	1.92558e-2	3.53894e-1	2.01453e-2	2.51e-3	6e-3
RSD :		0.118	9.15098e-1	9.15098e-1	8.02740e-1	1.0546	0.76
95% CI:		6.50e-3	2.02077e-2	3.71389e-1	2.11412e-2	2.63e-3	7e-3

Sequence File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S

S a m p l e S u m m a r y

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\
Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.LOG
Sequence start: 23/05/2022 08:56:29 p.m.
Sequence Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI.M

Run #	Location	Inj #	Sample Name	Sample Amt [%]	Multip.* Dilution	File name	Cal	Cmp #	Page #
1	42	1	BLANCO	-	1.000e3	KV2Y230000002.D		0	-
2	42	1	BLANCO	-	1.000e3	KV2Y230000003.D		0	-
3	43	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000005.D	*	1	-
4	43	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000006.D	*	1	-
5	43	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000007.D	*	1	-
6	43	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000008.D	*	1	-
7	43	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000009.D	*	1	-
8	45	1	ER-100%-1	-	1.000e3	KV2Y230000013.D		1	-
9	45	1	ER-100%-1	-	1.000e3	KV2Y230000014.D		1	-
10	46	1	ER-100%-2	-	1.000e3	KV2Y230000015.D		1	-
11	46	1	ER-100%-2	-	1.000e3	KV2Y230000016.D		1	-
12	47	1	ER-100%-3	-	1.000e3	KV2Y230000017.D		1	-
13	47	1	ER-100%-3	-	1.000e3	KV2Y230000018.D		1	-

ANALISTA 2 – DÍA 1 (HPLC-1200)

Data File C:\CHEM32\... TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\KV2Y230000024.D
Sample Name: STD-1

Extended Performance Report

Instrument: HPLC 1200-2

Module	Type	Firmware rev.	Serial number
1100/1200 Quaternary Pump	G1311A	A.06.10 [005]	DE62957585
1100/1200 Column Thermostat	G1316A	A.06.10 [004]	DE63070622
1200 Variable Wavelength Detector	G1314B	A.06.13 [001]	DE71362664
1100/1200 Thermostatted Autosampler	G1329A	A.06.50 [003]	DE64768658

Software Revision: Rev. B.04.03-SP2 [108] Copyright © Agilent Technologies

Column Description : Zorbax Eclipse XDB-C8
Serial# : USGDF01036
Product# : FLUFENAZINA DECANOATO Batch# : B13146
Diameter : 4.6 mm Length : 30.0 mm
Particle size : 3.5 um Void volume : 60.0 %
Injections : 380
Maximum Pressure : 400.0 bar Maximum pH : 9.0
Minimum pH : 2.0
Maximum Temperature: 60.0 °C
Comment : TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO

Analysis method:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 202
Name: VTAFLUZI.M

Sample information for Location: Vial 51

Sample Name: STD-1 Multiplier: 1.00
Injection#: 1 Dilution: 1.00
Injection volume: 10.0 µl

Acquisition information:

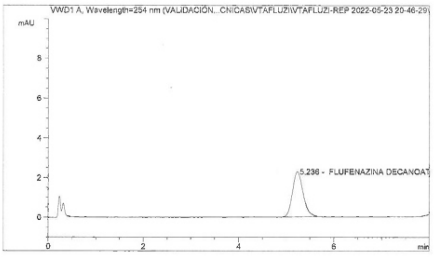
Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Date/Time: 24/05/2022 12:05:53 a.m.
Data file:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 202
Name: KV2Y230000024.D
Method file:
Path: C:\Chem32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 202
Name: VTAFLUZI.M

Flow: 1.500 ml/min
Pressure at start: 46 bar Pressure at end: 46 bar
Left Temp. at start: 35.0°C Left Temp. at end: 35.0 °C
Right Temp. at start: 35.0°C Right Temp. at end: 35.0 °C

Solvents: PMP1 , Solvent AGUA
PMP1 , Solvent METANOL
PMP1 , Solvent ACETONITRILO
PMP1 , Solvent FASE MOVIL

Data File C:\CHEM32\... TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\KV2Y230000024.D
Sample Name: STD-1

Signal description: VWD1 A, Wavelength=254 nm



Sequence File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\
Sequence Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Operator: J. CIEZA

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI.M

Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	42	1	23/05/2022 08:56:29 p.m.	KV2Y230000002.D	BLANCO
2	42	1	23/05/2022 09:05:10 p.m.	KV2Y230000003.D	BLANCO
8	53	1	24/05/2022 01:14:43 a.m.	KV2Y230000032.D	ER-100%-1
9	53	1	24/05/2022 01:23:28 a.m.	KV2Y230000033.D	ER-100%-1
10	54	1	24/05/2022 01:32:06 a.m.	KV2Y230000034.D	ER-100%-2
11	54	1	24/05/2022 01:40:49 a.m.	KV2Y230000035.D	ER-100%-2
12	55	1	24/05/2022 01:49:27 a.m.	KV2Y230000036.D	ER-100%-3
13	55	1	24/05/2022 01:58:05 a.m.	KV2Y230000037.D	ER-100%-3

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
8	BB	5.225	2.09845	38.11859	2.48958	0.2325	0.83
9	BB	5.245	2.08937	37.95367	2.45404	0.2416	0.82
10	BB	5.251	2.09338	38.02660	2.43882	0.2387	0.82
11	BB	5.242	2.06301	37.47485	2.44485	0.2371	0.84
12	BB	5.230	2.29331	41.65826	2.73004	0.2363	0.83
13	BB	5.224	2.30038	41.78674	2.73482	0.2350	0.82
Mean:		5.236	2.15632	39.16978	2.54869	0.2369	0.83
S.D.:		0.011	1.09562e-1	1.99021	1.43416e-1	3.11e-3	7e-3
RSD :		0.215	5.08098	5.08098	5.62703	1.3132	0.81
95% CI:		0.012	1.14978e-1	2.08859	1.50506e-1	3.26e-3	7e-3

Sequence File C:\CHEM32\...TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\
Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI-REP.LOG
Sequence start: 23/05/2022 08:56:29 p.m.
Sequence Operator: K.VERA/C.ROJAS B.
Operator: J. CIEZA

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-REP 2022-05-23 20-46-29\VTAFLUZI.M

Run #	Location	Inj #	Sample Name	Sample Amt [%]	Multip.* Dilution	File name	Cal	Cal #	Cmp	Page #
1	42	1	BLANCO	-	1.000e3	KV2Y230000002.D		0		-
2	42	1	BLANCO	-	1.000e3	KV2Y230000003.D		0		-
3	51	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000024.D	*	1		-
4	51	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000025.D	*	1		-
5	51	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000026.D	*	1		-
6	51	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000027.D	*	1		-
7	51	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y230000028.D	*	1		-
8	53	1	ER-100%-1	-	1.000e3	KV2Y230000032.D		1		-
9	53	1	ER-100%-1	-	1.000e3	KV2Y230000033.D		1		-
10	54	1	ER-100%-2	-	1.000e3	KV2Y230000034.D		1		-
11	54	1	ER-100%-2	-	1.000e3	KV2Y230000035.D		1		-
12	55	1	ER-100%-3	-	1.000e3	KV2Y230000036.D		1		-
13	55	1	ER-100%-3	-	1.000e3	KV2Y230000037.D		1		-

ANALISTA 1 – DÍA 2 (HPLC-1260)

SEQUENCE SUMMARY REPORT

LABORATORIO MEDIFARMA
CONTROL DE CALIDAD

Medifarma

Statistic Report

Result Set Path: /TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO/Results/2022-06-02 11-48-30-05-00.rslt
Method Name: *TTFLUDEC.pmx
Operator: Joselyne Cieza Injection Volume (µl): 10,0
Sequence Name: 2022-06-02 11-48-30-05-00
Calibration Curve Last Modified Date: 6/6/2022 3:56:31 PM
Method Description:

STANDARD

Signal: VWD1A,Wavelength=254 nm

Run #	Vial	Inj #	Injection Acquired Date	File Name	Sample Name	Compound Name
2	1	1	6/2/2022 11:59:45 AM	JC2J02-002.dx	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato
3	1	1	6/2/2022 12:08:08 PM	JC2J02-003.dx	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato
4	1	1	6/2/2022 12:18:30 PM	JC2J02-004.dx	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato
5	1	1	6/2/2022 12:27:53 PM	JC2J02-005.dx	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato
6	1	1	6/2/2022 12:37:17 PM	JC2J02-006.dx	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato

Name: Flufenazina Decanoato

Run #	Type	RT	Area	Amount	Unit	Tailing Factor	Plates USP	Capacity Factor	Height	Symmetry
2	BB	5.01	24.28732	0.0021167	mg	1.08225	3298.01	4.013	1.8	1.130
3	BB	5.01	24.26473	0.0021167	mg	1.08333	3300.91	4.009	1.8	1.119
4	BB	5.01	24.26269	0.0021167	mg	1.09343	3285.30	4.006	1.8	1.141
5	BB	5.00	24.35452	0.0021167	mg	1.08555	3272.53	4.004	1.8	1.139
6	BB	5.00	24.27261	0.0021167	mg	1.07507	3282.47	4.005	1.8	1.114
	Mean	5.01	24.29			1.08393	3287.84	4.008	1.83	
	Std.Dev.	0.00	0.04			0.00661	11.66	0.004	0.00	
	%RSD	0.08	0.16			0.60981	0.35	0.090	0.11	

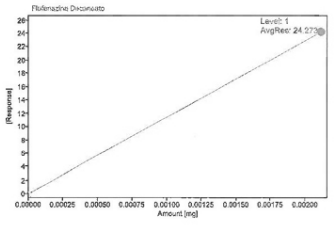
SEQUENCE SUMMARY REPORT

LABORATORIO MEDIFARMA
CONTROL DE CALIDAD

Medifarma

Calibration Update: 6/6/2022 3:56:31 PM

Compound: Flufenazina Decanoato
Signal: VWD1A
Exp. RT: 5.037
Determ. Coeff.: 1.000000
Residual:
RF RSD%:
Formula: y = ax + b
a: 1.146720e+004
b: 0.000000e+000
c: 0.00000
d:



SAMPLE

Signal: VWD1A,Wavelength=254 nm

Run #	Vial	Inj #	Injection Acquired Date	File Name	Sample Name	Compound Name
21	3	1	6/2/2022 3:00:44 PM	JC2J02-021.dx	PI-M1-A1	Flufenazina Decanoato
22	3	1	6/2/2022 3:10:11 PM	JC2J02-022.dx	PI-M1-A1	Flufenazina Decanoato
23	4	1	6/2/2022 3:19:40 PM	JC2J02-023.dx	PI-M2-A1	Flufenazina Decanoato
24	4	1	6/2/2022 3:29:08 PM	JC2J02-024.dx	PI-M2-A1	Flufenazina Decanoato
25	5	1	6/2/2022 3:38:37 PM	JC2J02-025.dx	PI-M3-A1	Flufenazina Decanoato
26	5	1	6/2/2022 3:48:05 PM	JC2J02-026.dx	PI-M3-A1	Flufenazina Decanoato

Name: Flufenazina Decanoato

Run #	Type	RT	Area	Concentration	Unit	Height	Width
21	BB	5.00	25.78481	2.2485715	mg	1.94	0.878
22	BB	5.00	25.88358	2.2571846	mg	1.94	0.920
23	BB	4.99	26.69860	2.3282586	mg	2.02	0.798
24	BB	4.99	26.81348	2.3382772	mg	2.02	0.916

SEQUENCE SUMMARY REPORT

LABORATORIO MEDIFARMA
CONTROL DE CALIDAD

Medifarma

Run #	Type	RT	Area	Concentration	Unit	Height	Width
25	BB	4.99	25.81480	2.2511863	mg	1.94	0.845
26	BB	4.99	25.70322	2.2414559	mg	1.94	0.780
	Mean	4.99	26.12	2.27749		1.97	0.856
	Std.Dev.	0.00	0.50	0.04362		0.04	0.059
	%RSD	0.04	1.92	1.91506		1.99	6.895

Sample Summary

Run #	Vial	Inj #	Sample Name	Compound Name	Multipliers	Level	File Name
2	1	1	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-002.dx
3	1	1	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-003.dx
4	1	1	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-004.dx
5	1	1	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-005.dx
6	1	1	PI-ST-A1	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-006.dx
21	3	1	PI-M1-A1	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-021.dx
22	3	1	PI-M1-A1	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-022.dx
23	4	1	PI-M2-A1	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-023.dx
24	4	1	PI-M2-A1	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-024.dx
25	5	1	PI-M3-A1	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-025.dx
26	5	1	PI-M3-A1	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-026.dx

ANALISTA 2 – DÍA 2 (HPLC-1260)

SEQUENCE SUMMARY REPORT

LABORATORIO MEDIFARMA
CONTROL DE CALIDAD

Medifarma

Statistic Report

Result Set Path: /TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO/Results/2022-06-02 11-48-30-05-00.rslt
Method Name: *TTFLUDEC.pmx
Operator: Joselyne Cieza Injection Volume (µl): 10.0
Sequence Name: 2022-06-02 11-48-30-05-00
Calibration Curve Last Modified Date: 6/3/2022 3:13:45 PM
Method Description

STANDARD

Signal: VWD1A,Wavelength=254 nm

Run #	Vial	Inj #	Injection Acquired Date	File Name	Sample Name	Compound Name
28	6	1	6/2/2022 4:07:01 PM	JC2J02-029.dx	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato
29	6	1	6/2/2022 4:16:31 PM	JC2J02-030.dx	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato
30	6	1	6/2/2022 4:26:00 PM	JC2J02-031.dx	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato
31	6	1	6/2/2022 4:35:29 PM	JC2J02-032.dx	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato
32	6	1	6/2/2022 4:44:59 PM	JC2J02-033.dx	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato

Name: Flufenazina Decanoato

Run #	Type	RT	Area	Amount	Unit	Tailing Factor	Plates USP	Capacity Factor	Height	Symmetry
28	BB	4.99	24.57793	0.0021205	ppm	1.08458	3288.44	3.991	1.8	1.134
29	BB	4.99	24.33313	0.0021205	ppm	1.07678	3299.00	3.991	1.8	1.114
30	BB	4.99	24.34444	0.0021205	ppm	1.09482	3281.55	3.986	1.8	1.141
31	BB	4.99	24.48424	0.0021205	ppm	1.09129	3284.38	3.989	1.8	1.127
32	BB	4.99	24.45993	0.0021205	ppm	1.08277	3287.34	3.989	1.8	1.130
	Mean	4.99	24.44			1.08605	3288.14	3.989	1.84	
	Std.Dev.	0.00	0.10			0.00713	6.64	0.002	0.00	
	%RSD	0.04	0.42			0.65618	0.20	0.053	0.17	

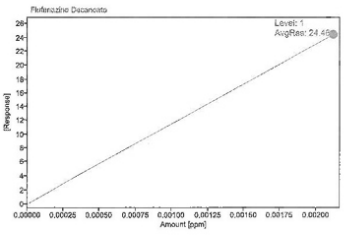
SEQUENCE SUMMARY REPORT

LABORATORIO MEDIFARMA
CONTROL DE CALIDAD

Medifarma

Calibration Update: **6/3/2022 3:13:45 PM**

Compound: Flufenazina Decanoato
Signal: VWD1A
Exp. RT: 5.037
Determ. Coeff.: 1.000000
Residual:
RF RSD%:
Formula: y = ax + b
a: 1.153498e+004
b: -3.014003e-015
c: 0.00000
d:



SAMPLE

Signal: VWD1A,Wavelength=254 nm

Run #	Vial	Inj #	Injection Acquired Date	File Name	Sample Name	Compound Name
35	8	1	6/2/2022 5:13:30 PM	JC2J02-036.dx	PI-M1-A2	Flufenazina Decanoato
36	8	1	6/2/2022 5:23:03 PM	JC2J02-037.dx	PI-M1-A2	Flufenazina Decanoato
37	9	1	6/2/2022 5:32:36 PM	JC2J02-038.dx	PI-M2-A2	Flufenazina Decanoato
38	9	1	6/2/2022 5:42:08 PM	JC2J02-039.dx	PI-M2-A2	Flufenazina Decanoato
39	10	1	6/2/2022 5:51:42 PM	JC2J02-040.dx	PI-M3-A2	Flufenazina Decanoato
40	10	1	6/2/2022 6:01:16 PM	JC2J02-041.dx	PI-M3-A2	Flufenazina Decanoato

Name: Flufenazina Decanoato

Run #	Type	RT	Area	Concentration	Unit	Height	Width
35	BB	4.99	25.46341	2.2074947	ppm	1.93	0.783
36	BB	4.99	25.70606	2.2285305	ppm	1.93	0.928
37	BB	4.99	25.34794	2.1974836	ppm	1.92	0.865
38	BB	4.99	25.63761	2.2225962	ppm	1.93	1.000

SEQUENCE SUMMARY REPORT

LABORATORIO MEDIFARMA
CONTROL DE CALIDAD

Medifarma

Run #	Type	RT	Area	Concentration	Unit	Height	Width
39	BB	4.99	25.40516	2.2024442	ppm	1.91	0.860
40	BB	4.99	25.40579	2.2024993	ppm	1.91	0.832
	Mean	4.99	25.49	2.21017		1.92	0.881
	Std.Dev.	0.00	0.14	0.01248		0.01	0.076
	%RSD	0.02	0.56	0.56444		0.46	8.585

Sample Summary

Run #	Vial	Inj #	Sample Name	Compound Name	Multipliers	Level	File Name
28	6	1	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-029.dx
29	6	1	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-030.dx
30	6	1	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-031.dx
31	6	1	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-032.dx
32	6	1	PI-ST-A2	Flufenazina Decanoato	1	1	JC2J02-033.dx
35	8	1	PI-M1-A2	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-036.dx
36	8	1	PI-M1-A2	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-037.dx
37	9	1	PI-M2-A2	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-038.dx
38	9	1	PI-M2-A2	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-039.dx
39	10	1	PI-M3-A2	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-040.dx
40	10	1	PI-M3-A2	Flufenazina Decanoato	1000		JC2J02-041.dx

ANEXO 8. Resultados cromatográficos del parámetro de la estabilidad de residuo

Sequence File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\
Sequence Operator: K.VERA/C. ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M

Run #	Location #	Inj	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	1	1	25/05/2022 04:23:57 p.m.	KV2Y250000002.D	BLANCO
2	1	1	25/05/2022 04:32:26 p.m.	KV2Y250000003.D	BLANCO
8	6	1	25/05/2022 05:58:20 p.m.	KV2Y250000013.D	ER-100%-1 T/AMBI
9	6	1	25/05/2022 06:06:56 p.m.	KV2Y250000014.D	ER-100%-1 T/AMBI
10	7	1	25/05/2022 06:15:36 p.m.	KV2Y250000015.D	ER-100%-2 T/AMBI
11	7	1	25/05/2022 06:24:15 p.m.	KV2Y250000016.D	ER-100%-2 T/AMBI
12	8	1	25/05/2022 06:32:55 p.m.	KV2Y250000017.D	ER-100%-3 T/AMBI
13	8	1	25/05/2022 06:41:31 p.m.	KV2Y250000018.D	ER-100%-3 T/AMBI
14	9	1	25/05/2022 06:50:13 p.m.	KV2Y250000019.D	ER-100%-1 T/REFR
15	9	1	25/05/2022 06:58:57 p.m.	KV2Y250000020.D	ER-100%-1 T/REFR
16	10	1	25/05/2022 07:07:40 p.m.	KV2Y250000021.D	ER-100%-2 T/REFR
17	10	1	25/05/2022 07:16:20 p.m.	KV2Y250000022.D	ER-100%-2 T/REFR
18	11	1	25/05/2022 07:24:58 p.m.	KV2Y250000023.D	ER-100%-3 T/REFR
19	11	1	25/05/2022 07:33:30 p.m.	KV2Y250000024.D	ER-100%-3 T/REFR

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
8	BB	5.257	2.16398	40.86530	2.64183	0.2373	0.83
9	BB	5.248	2.16923	40.96433	2.65519	0.2353	0.82
10	BB	5.260	2.10402	39.73291	2.57201	0.2399	0.84
11	BB	5.244	2.11252	39.89351	2.59200	0.2363	0.84
12	BB	5.255	2.12844	40.19396	2.60133	0.2400	0.83
13	BB	5.259	2.11966	40.02830	2.60009	0.2364	0.83
14	BB	5.248	2.38978	45.12937	2.90640	0.2379	0.83
15	BB	5.277	2.37681	44.88431	2.86751	0.2409	0.84
16	BB	5.268	2.81685	53.19419	3.38935	0.2428	0.82
17	BB	5.264	2.80927	53.05106	3.39233	0.2407	0.81
18	BB	5.267	2.04252	38.57157	2.48802	0.2406	0.83
19	BB	5.275	2.06001	38.90189	2.47413	0.2402	0.83
Mean:		5.260	2.27442	42.95089	2.76502	0.2390	0.83
S.D.:		0.011	2.74293e-1	5.17983	3.19596e-1	2.30e-3	7e-3
RSD :		0.203	12.05988	12.05988	11.55857	0.9607	0.87
95% CI:		6.79e-3	1.74277e-1	3.29110	2.03062e-1	1.46e-3	5e-3

Sequence File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\
Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.LOG
Sequence start: 25/05/2022 04:23:57 p.m.
Sequence Operator: K.VERA/C. ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M

Run #	Location #	Inj #	Sample Name	Sample Amt [%]	Multip.* Dilution	File name	Cal	Cal #	Page #
1	1	1	BLANCO	-	1.0000	KV2Y250000002.D		0	-
2	1	1	BLANCO	-	1.0000	KV2Y250000003.D		0	-
3	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000005.D	*	1	-
4	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000006.D	*	1	-
5	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000007.D	*	1	-
6	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000008.D	*	1	-
7	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000009.D	*	1	-
8	6	1	ER-100%-1 T/AMBI	-	1.000e3	KV2Y250000013.D		1	-
9	6	1	ER-100%-1 T/AMBI	-	1.000e3	KV2Y250000014.D		1	-
10	7	1	ER-100%-2 T/AMBI	-	1.000e3	KV2Y250000015.D		1	-
11	7	1	ER-100%-2 T/AMBI	-	1.000e3	KV2Y250000016.D		1	-
12	8	1	ER-100%-3 T/AMBI	-	1.000e3	KV2Y250000017.D		1	-
13	8	1	ER-100%-3 T/AMBI	-	1.000e3	KV2Y250000018.D		1	-
14	9	1	ER-100%-1 T/REFR	-	1.000e3	KV2Y250000019.D		1	-
15	9	1	ER-100%-1 T/REFR	-	1.000e3	KV2Y250000020.D		1	-
16	10	1	ER-100%-2 T/REFR	-	1.000e3	KV2Y250000021.D		1	-
17	10	1	ER-100%-2 T/REFR	-	1.000e3	KV2Y250000022.D		1	-
18	11	1	ER-100%-3 T/REFR	-	1.000e3	KV2Y250000023.D		1	-
19	11	1	ER-100%-3 T/REFR	-	1.000e3	KV2Y250000024.D		1	-

XXXXXX XX XXXXXX
XX XX XX XX XX
XX XX XX XX
XX XXXXXX
XX XX XX XX
XX XX XX XX
XX XX XX XX
XXXXXX XXXXXX XX

SEQUENCE

SUMMARY

REPORT

Sequence File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\
Sequence Operator: K.VERA/C. ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M

Run #	Location #	Inj	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	4	1	25/05/2022 04:49:38 p.m.	KV2Y250000005.D	STD-1
2	4	1	25/05/2022 04:58:10 p.m.	KV2Y250000006.D	STD-1
3	4	1	25/05/2022 05:06:45 p.m.	KV2Y250000007.D	STD-1
4	4	1	25/05/2022 05:15:21 p.m.	KV2Y250000008.D	STD-1
5	4	1	25/05/2022 05:23:59 p.m.	KV2Y250000009.D	STD-1

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
1	BB	5.270	1.94530e-3	36.66810	2.37127	0.2386	0.84
2	BB	5.273	1.94430e-3	36.63044	2.36260	0.2391	0.83
3	BB	5.272	1.95248e-3	36.85250	2.36937	0.2397	0.83
4	BB	5.261	1.94600e-3	36.73452	2.38696	0.2349	0.83
5	BB	5.256	1.94831e-3	36.79247	2.38467	0.2368	0.83
Mean:		5.266	1.94728e-3	36.73560	2.37497	0.2378	0.83
S.D.:		7.46e-3	3.26079e-6	9.01600e-2	1.04369e-2	1.98e-3	3e-3
RSD :		0.142	1.67454e-1	2.45430e-1	4.39454e-1	0.8320	0.39
95% CI:		9.26e-3	4.04880e-6	1.11948e-1	1.29591e-2	2.46e-3	4e-3

Sequence File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S

S t a t i s t i c R e p o r t

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\
Sequence Operator: K.VERA/C. ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M

Run #	Location #	Inj	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	5	1	25/05/2022 05:41:07 p.m.	KV2Y250000011.D	ST CONTROL
7	5	1	25/05/2022 05:49:42 p.m.	KV2Y250000012.D	ST CONTROL
8	5	1	25/05/2022 07:42:07 p.m.	KV2Y250000025.D	ST CONTROL

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	5.267	98.71563	36.12124	2.33845	0.2385	0.84
7	BB	5.266	100.22828	36.67474	2.35160	0.2416	0.82
8	BB	5.285	99.87298	36.54473	2.31473	0.2424	0.84
Mean:		5.273	99.60563	36.44690	2.33493	0.2408	0.83
S.D.:		0.011	7.90971e-1	2.89426e-1	1.86834e-2	2.11e-3	0.01
RSD :		0.201	7.94103e-1	7.94103e-1	8.00171e-1	0.8753	1.48
95% CI:		0.026	1.96488	7.18974e-1	4.64121e-2	5.24e-3	0.03

Sequence File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S

S a m p l e S u m m a r y

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\
Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.LOG
Sequence start: 25/05/2022 04:49:38 p.m.
Sequence Operator: K.VERA/C. ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M

Run #	Location #	Inj #	Sample Name	Sample Amt [%]	Multip.* Dilution	File name	Cal	Cal # Cmp	Page #
1	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000005.D	*	1	-
2	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000006.D	*	1	-
3	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000007.D	*	1	-
4	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000008.D	*	1	-
5	4	1	STD-1	-	1.0000	KV2Y250000009.D	*	1	-
6	5	1	ST CONTROL	-	5.161e4	KV2Y250000011.D		1	-
7	5	1	ST CONTROL	-	5.161e4	KV2Y250000012.D		1	-
8	5	1	ST CONTROL	-	5.161e4	KV2Y250000025.D		1	-

Data File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\KV2Y250000005.D
Sample Name: STD-1

E x t e n d e d P e r f o r m a n c e R e p o r t

Instrument: HPLC 1200-2

Module	Type	Firmware rev.	Serial number
1100/1200 Quaternary Pump	G1311A	A.06.10 [005]	DE62957585
1100/1200 Column Thermostat	G1316A	A.06.10 [004]	DE63070622
1200 Variable Wavelength Detector	G1314B	A.06.13 [001]	DE71362664
1100/1200 Thermostatted Autosampler	G1329A	A.06.50 [003]	DE64768658

Software Revision: Rev. B.04.03-SP2 [108] Copyright © Agilent Technologies

Column Description : Zorbax Eclipse XDB-C8
Serial# : USGDF01036
Product# : FLUFENAZINA DECANOATO Batch# : B13146
Diameter : 4.6 mm Length : 30.0 mm
Particle size : 3.5 µm Void volume : 60.0 %
Injections : 402
Maximum Pressure : 400.0 bar Maximum pH : 9.0
Minimum pH : 2.0
Maximum Temperature: 60.0 °C
Comment : TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO

Analysis method:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022
Name: VTAFLUZI.M

Sample information for Location: Vial 4

Sample Name: STD-1 Multiplier: 1.00
Injection#: 1 Dilution: 1.00
Injection volume: 10.0 µl

Acquisition information:

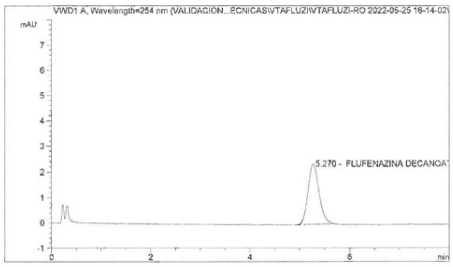
Operator: K.VERA/C. ROJAS B.
Date/Time: 25/05/2022 04:49:38 p.m.
Data file:
Path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022
Name: KV2Y250000005.D
Method file:
Path: C:\Chem32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022
Name: VTAFLUZI.M

Flow: 1.500 ml/min
Pressure at start: 46 bar Pressure at end: 46 bar
Left Temp. at start: 35.0°C Left Temp. at end: 35.0 °C
Right Temp. at start: 35.0°C Right Temp. at end: 35.0 °C

Data File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\KV2Y250000005.D
Sample Name: STD-1

Solvents: PMP1 , Solvent AGUA
PMP1 , Solvent METANOL
PMP1 , Solvent ACETONITRILO
PMP1 , Solvent FASE MOVIL

Signal description: VWD1 A, Wavelength=254 nm



ANEXO 9. Resultados cromatográficos del parámetro de límite detección y límite de cuantificación

Data File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\KV2Y250000009.D
Sample Name: STD-1

Calibration Table (after recalibration)

Calib. Data Modified : Friday, 27 27e May 27e 2022 02:31:27 p.m.

Level 1 calibrated: Average Response Factors of all calibrations,
Floating Average of Retention Times, New 75%

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

RetTime [min]	Lvl	Amount [%]	Area	Amt/Area	Ref Grp	Name
5.258	1	1 1.94530e-3	37.28878	5.21685e-5		FLUFENAZINA DECANOATO

Rel. Reference Window : 5.000 %
Abs. Reference Window : 0.500 min
Rel. Non-ref. Window : 5.000 %
Abs. Non-ref. Window : 0.500 min
Uncalibrated Peaks : not reported
Partial Calibration : Yes, identified peaks are recalibrated
Correct All Ret. Times: No, only for identified peaks

Curve Type : Linear
Origin : Included
Weight : Equal

External Standard Report with Performance and Noise (after recalibration)

Calib. Data Modified : Friday, 27 27e May 27e 2022 02:31:27 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Noise determination:

Time range from [min]	to [min]	Noise (6*SD) [mAU]	Noise (PtoP) [mAU]	Noise (ASTM) [mAU]	Wander [mAU]	Drift [mAU /h]
4.800	6.000	4.4740	2.6450	6.355e-2	2.3551	-34.073

RetTime [min]	k'	Sig	Amount [%]	Symm.	Width [min]	Plates	Signal Name /Noise	
5.256	25.35	1	1.94636e-3	0.82	0.2402	2652	-	FLUFENAZINA DECANOATO

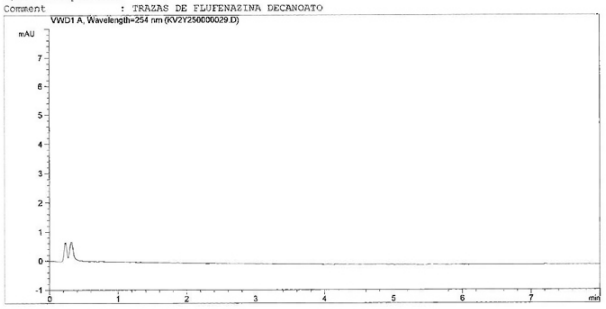
*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\KV2Y250000029.D
Sample Name: BLANCO-1

Acq. Operator : K.VERA/C. ROJAS B. Seq. Line : 29
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 1
Injection Date : 25/05/2022 08:16:22 p.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M
Last changed : 25/05/2022 05:32:11 p.m. by K.VERA/C. ROJAS B.
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 27/05/2022 02:31:27 p.m. by K. VERA / C. ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)

Column(s)

Column Description : Zorbax Eclipse XDB-C8
Serial# : USGDF01036
Product# : FLUFENAZINA DECANOATO Batch# : B13146
Diameter : 4.6 mm Length : 30.0 mm
Particle size : 3.5 µm Void volume : 60.0 %
Injections : 426
Maximum Pressure : 400.0 bar Maximum pH : 9.0
Minimum pH : 2.0
Maximum Temperature: 60.0 °C
Comment : TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO



Data File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\KV2Y250000034.D
Sample Name: BLANCO-3

External Standard Report with Performance and Noise

Calib. Data Modified : Friday, 27 27e May 27e 2022 02:31:27 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Noise determination:

Time range from [min]	to [min]	Noise (6*SD) [mAU]	Noise (PtoP) [mAU]	Noise (ASTM) [mAU]	Wander [mAU]	Drift [mAU /h]
4.800	6.000	1.305e-2	1.240e-2	3.662e-3	6.499e-3	5.590e-2

RetTime [min]	k'	Sig	Amount [%]	Symm.	Width [min]	Plates	Signal Name /Noise	
5.258	-	1	not f	0.00	-	-	-	FLUFENAZINA DECANOATO

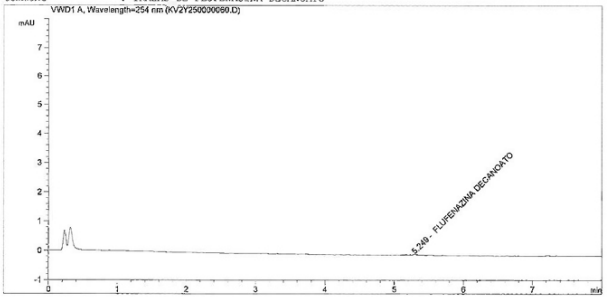
*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\KV2Y250000060.D
Sample Name: LD-0.024 ppm-1

Acq. Operator : K.VERA/C. ROJAS B. Seq. Line : 51
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 30
Injection Date : 26/05/2022 12:44:22 a.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M
Last changed : 25/05/2022 05:32:11 p.m. by K.VERA/C. ROJAS B.
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 27/05/2022 02:31:27 p.m. by K. VERA / C. ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)

Column(s)

Column Description : Zorbax Eclipse XDB-C8
Serial# : USGDF01036
Product# : FLUFENAZINA DECANOATO Batch# : B13146
Diameter : 4.6 mm Length : 30.0 mm
Particle size : 3.5 µm Void volume : 60.0 %
Injections : 457
Maximum Pressure : 400.0 bar Maximum pH : 9.0
Minimum pH : 2.0
Maximum Temperature: 60.0 °C
Comment : TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO



Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI-RO.S
Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\
Sequence Operator: K.VERA/C. ROJAS B.
Operator: K. VERA / C. ROJAS B.

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M

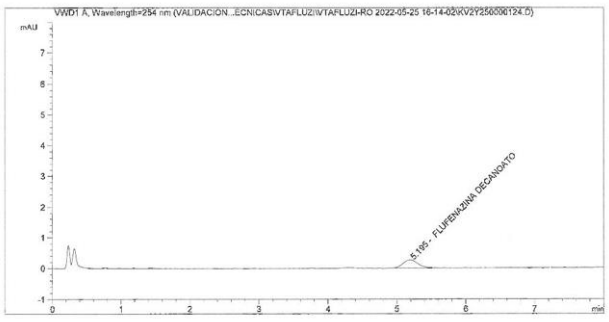
Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	1	1	25/05/2022 04:23:57 p.m.	KV2Y250000002.D	BLANCO
2	1	1	25/05/2022 04:32:26 p.m.	KV2Y250000003.D	BLANCO
8	4	1	25/05/2022 09:16:37 p.m.	KV2Y250000036.D	STD-1.95 ppm
9	4	1	25/05/2022 09:25:14 p.m.	KV2Y250000037.D	STD-1.95 ppm
10	4	1	25/05/2022 09:33:54 p.m.	KV2Y250000038.D	STD-1.95 ppm
11	4	1	25/05/2022 09:42:31 p.m.	KV2Y250000039.D	STD-1.95 ppm
12	4	1	25/05/2022 09:51:09 p.m.	KV2Y250000040.D	STD-1.95 ppm
13	4	1	25/05/2022 09:59:47 p.m.	KV2Y250000041.D	STD-1.95 ppm
14	45	1	26/05/2022 06:14:27 a.m.	KV2Y250000098.D	LC-0.07 ppm-1
15	45	2	26/05/2022 06:23:08 a.m.	KV2Y250000099.D	LC-0.07 ppm-1
16	45	3	26/05/2022 06:31:48 a.m.	KV2Y250000100.D	LC-0.07 ppm-1
17	45	4	26/05/2022 06:40:31 a.m.	KV2Y250000101.D	LC-0.07 ppm-1
18	45	5	26/05/2022 06:49:15 a.m.	KV2Y250000102.D	LC-0.07 ppm-1
19	45	6	26/05/2022 06:57:54 a.m.	KV2Y250000103.D	LC-0.07 ppm-1
20	52	1	26/05/2022 10:00:21 a.m.	KV2Y250000124.D	LC-0.20 ppm
21	52	2	26/05/2022 10:08:56 a.m.	KV2Y250000125.D	LC-0.20 ppm
22	52	3	26/05/2022 10:17:39 a.m.	KV2Y250000126.D	LC-0.20 ppm
23	52	4	26/05/2022 10:26:17 a.m.	KV2Y250000127.D	LC-0.20 ppm
24	52	5	26/05/2022 10:34:53 a.m.	KV2Y250000128.D	LC-0.20 ppm
25	52	6	26/05/2022 10:43:32 a.m.	KV2Y250000129.D	LC-0.20 ppm
26	53	1	26/05/2022 10:52:09 a.m.	KV2Y250000130.D	LC-0.29 ppm
27	53	2	26/05/2022 11:00:46 a.m.	KV2Y250000131.D	LC-0.29 ppm
28	53	3	26/05/2022 11:09:24 a.m.	KV2Y250000132.D	LC-0.29 ppm
29	53	4	26/05/2022 11:18:01 a.m.	KV2Y250000133.D	LC-0.29 ppm
30	53	5	26/05/2022 11:26:42 a.m.	KV2Y250000134.D	LC-0.29 ppm
31	53	6	26/05/2022 11:35:19 a.m.	KV2Y250000135.D	LC-0.29 ppm
32	54	1	26/05/2022 11:44:00 a.m.	KV2Y250000136.D	LC-0.39 ppm
33	54	2	26/05/2022 11:52:41 a.m.	KV2Y250000137.D	LC-0.39 ppm
34	54	3	26/05/2022 12:01:19 p.m.	KV2Y250000138.D	LC-0.39 ppm
35	54	4	26/05/2022 12:11:03 p.m.	KV2Y250000139.D	LC-0.39 ppm
36	54	5	26/05/2022 12:22:25 p.m.	KV2Y250000140.D	LC-0.39 ppm
37	54	6	26/05/2022 12:31:03 p.m.	KV2Y250000141.D	LC-0.39 ppm
38	55	1	26/05/2022 12:39:44 p.m.	KV2Y250000142.D	LC-0.45 ppm
39	55	2	26/05/2022 12:48:23 p.m.	KV2Y250000143.D	LC-0.45 ppm
40	55	3	26/05/2022 12:57:04 p.m.	KV2Y250000144.D	LC-0.45 ppm
41	55	4	26/05/2022 01:05:45 p.m.	KV2Y250000145.D	LC-0.45 ppm
42	55	5	26/05/2022 01:14:28 p.m.	KV2Y250000146.D	LC-0.45 ppm
43	55	6	26/05/2022 01:23:07 p.m.	KV2Y250000147.D	LC-0.45 ppm

Compound: FLUFENAZINA DECANOATO (Signal: VWD1 A, Wavelength=254 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU *s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
8	BB	5.233	1.94137e-3	37.21346	2.41273	0.2353	0.83
9	BB	5.235	1.94682e-3	37.31800	2.40613	0.2377	0.82
10	BB	5.252	1.93598e-3	37.11020	2.37991	0.2387	0.83
11	BB	5.242	1.95077e-3	37.39355	2.40187	0.2384	0.83
12	BB	5.229	1.95945e-3	37.56006	2.41892	0.2379	0.80
13	BB	5.230	1.94675e-3	37.31654	2.41453	0.2356	0.82
14	BB	5.185	8.87728e-5	1.70165	1.10497e-1	0.2044	0.62
15	BB	5.189	7.96610e-5	1.52699	1.05427e-1	0.2068	0.68
16	BB	5.200	7.79655e-5	1.49449	1.07035e-1	0.1804	0.84
17	BB	5.198	8.12866e-5	1.55815	1.06467e-1	0.1795	0.72
18	BB	5.220	8.61482e-5	1.65135	1.03875e-1	0.2015	1.06
19	BB	5.195	8.08704e-5	1.55018	1.03967e-1	0.2074	0.72
20	BB	5.195	2.10219e-4	4.02962	2.61985e-1	0.2202	0.88
21	BV	5.180	2.04816e-4	3.92605	2.62565e-1	0.2254	0.80
22	BB	5.180	1.99419e-4	3.82260	2.55874e-1	0.2238	0.87
23	BB	5.196	2.01108e-4	3.85497	2.60843e-1	0.2030	0.83
24	BB	5.182	1.97549e-4	3.78675	2.54637e-1	0.2245	0.82
25	BB	5.195	1.95368e-4	3.74494	2.55775e-1	0.2101	0.86
26	BB	5.185	3.01196e-4	5.77353	3.76667e-1	0.2240	0.77
27	BB	5.180	2.90438e-4	5.56730	3.69755e-1	0.2281	0.82
28	BB	5.190	2.85820e-4	5.47879	3.66737e-1	0.2296	0.77
29	BB	5.190	2.95915e-4	5.67229	3.74217e-1	0.2176	0.83
30	BB	5.207	2.90456e-4	5.56765	3.70908e-1	0.2261	0.84
31	BV	5.200	2.95891e-4	5.67184	3.73439e-1	0.2267	0.92
32	BB	5.194	3.88072e-4	7.43883	4.91122e-1	0.2277	0.89
33	BB	5.191	3.83273e-4	7.34682	4.87802e-1	0.2267	0.84
34	BB	5.188	3.81138e-4	7.30590	4.91620e-1	0.2272	0.86
35	BB	5.190	3.91417e-4	7.50293	4.94879e-1	0.2351	0.86
36	BB	5.214	3.97687e-4	7.62313	4.94894e-1	0.2394	0.82
37	BB	5.193	4.02663e-4	7.71851	5.00327e-1	0.2324	0.84
38	BB	5.208	4.42364e-4	8.47952	5.61445e-1	0.2374	0.85
39	BB	5.195	4.48857e-4	8.60398	5.68764e-1	0.2333	0.85
40	BV	5.200	4.53656e-4	8.69598	5.64858e-1	0.2320	0.84
41	BB	5.186	4.42280e-4	8.47792	5.64533e-1	0.2262	0.83
42	BB	5.190	4.34370e-4	8.32629	5.58659e-1	0.2292	0.84
43	BB	5.192	4.54249e-4	8.70734	5.65829e-1	0.2320	0.82
Mean:		5.201	5.60113e-4	10.73661	6.99986e-1	0.2234	0.83
S.D.:		0.019	6.40496e-4	12.27744	7.88389e-1	0.0152	0.07
RSD :		0.362	114.35112	114.35112	112.62921	6.7840	9.48
95% CI:		6.38e-3	2.16712e-4	4.15409	2.66752e-1	5.13e-3	0.02

Data File C:\CHEM32\...E TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\KV2Y250000124.D
Sample Name: LC-0.20 ppm

Acq. Operator : K.VERA/C. ROJAS B. Seq. Line : 73
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 Location : Vial 52
Injection Date : 26/05/2022 10:00:21 a.m. Inj : 1
Inj Volume : 10.0 µl
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M
Last changed : 25/05/2022 05:32:11 p.m. by K.VERA/C. ROJAS B.
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\VALIDACIÓN DE TÉCNICAS\VTAFLUZI\VTAFLUZI-RO 2022-05-25 16-14-02\VTAFLUZI.M (Sequence Method)
Last changed : 27/05/2022 02:43:40 p.m. by K. VERA / C. ROJAS B.
Method Info : VALIDACIÓN DE TECNICAS ANALÍTICAS
DETERMINACION DE TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
ENSAYO:TRAZAS DE FLUFENAZINA DECANOATO
COLUMNA: L7 (OCTILSINALNO) 4.6 X 30 mm, 3.5 um
ZORBAX ECLIPSE XDB-C8
FASE: METANOL: ACN:ACETATO DE AMONIO 0.05M (40:40:20)



External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Friday, 27 27e May 27e 2022 02:43:40 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

RetTime [min]	Type	Area mAU *s	Amt/Area [%]	Amount [%]	Grp	Name
5.195	BB	4.02962	5.21685e-5	2.10219e-4		FLUFENAZINA DECANOATO
Totals :				2.10219e-4		

*** End of Report ***