



**Universidad  
Norbert Wiener**

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA ACADÉMICO DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**Tesis**

Validación de método Espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP  
para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución. Lima 2025

**Para optar el Título Profesional de  
Químico Farmacéutico**

**Presentado por:**

**Autora:** Hoyos Sánchez, Noelia Judith


**Código ORCID:** <https://orcid.org/0009-0000-3123-4596>

**Asesora:** Dra. Andamayo de Castillo, Diana Esmeralda

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3357-3537>

**Lima – Perú**

**2025**

 Universidad Norbert Wiener	<b>DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>		
	<b>CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033</b>	<b>VERSIÓN: 01</b> REVISIÓN: 01	<b>FECHA: 08/11/2022</b>

Yo, NOELIA JUDITH HOYOS SANCHEZ egresado de la Facultad de **Ciencias de la Salud** y Escuela Académica Profesional de **Farmacia y Bioquímica** de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo de investigación “Validación de método Espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución. Lima 2025” Asesorado por el docente: DIANA ESMERALDA ANDAMAYO DE CASTILLO DNI 20078664 ORCID 0000-0003-3357-3537 tiene un índice de similitud de **14 (catorce) %** con código :14912:517804371 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

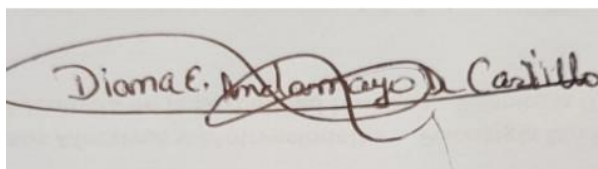
Así mismo:

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



.....  
 Firma de autor 1  
 Noelia Judith Hoyos Sanchez  
 DNI: 70059593

.....  
 Firma de autor 2  
 Nombres y apellidos del Egresado  
 DNI: .....



.....  
 Firma  
 Diana Esmeralda Andamayo de Castillo  
 DNI: 20078664

Lima, 24 de septiembre de 2025.

## **TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN**

**“VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO UV/VIS SEGÚN  
LINEAMIENTOS USP PARA CAPTOPRIL 25 MG A PARTIR DE PERFILES DE  
DISOLUCION, LIMA 2025”**

### **Aprobación de jurado**

Dra. Chávez Flores, Juana Elvira  
Presidente del Jurado

Dr. Oyarce Alvarado, Elmer  
Secretario del Jurado

Mg. Chávez Hidalgo, Elizabeth Liz  
Secretario del Jurado

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis al Creador del Universo por dotarme de nobleza y sabiduría para culminar esta bendita carrera profesional, a mis padres, abuelos, hermana y mis apreciados colaboradores, quienes me apoyaron fervientemente en terminar la presente obra. También se lo dedico a colegas químicos farmacéuticos que sepan valorar su contenido, y deseen cultivarse más en temas de validaciones de medicamento.

*Noelia Judith Hoyos Sánchez*

## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente, doy gracias a Dios por permitirme tener una buena experiencia dentro de mi universidad, gracias a mi Alma mater por permitirme en ser un químico farmacéutico en lo que tanto me apasiona, gracias a cada maestro que hizo parte este proceso integral de formación, que deja como prueba viviente en la historia, esta tesis que perdurará dentro de los conocimientos y desarrollo de las demás generaciones que están por llegar.

Finalmente agradezco a quien te leyendo esto, y revise mi tesis, por permitir a mis experiencias, investigaciones, y conocimiento incurrir dentro de su repertorio de información mental.

*Noelia Judith Hoyos Sánchez*

## INDICE

Dedicatoria .....	iii
Agradecimientos .....	iv
Índice general .....	v
Índice de tablas .....	vi
Índice de figuras .....	vii
Resumen .....	viii
Abstract .....	ix
I. INTRODUCCIÓN .....	10
II. METODOLOGÍA.....	15
III. RESULTADOS .....	30
IV. DISCUSIÓN .....	40
V. CONCLUSIONES .....	49
VI. REFERENCIAS .....	50
VII. ANEXOS .....	55

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Porcentaje de Interferencia de cada medio de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8)..... xxxii

Tabla 2: Prueba t-Student en la Especificidad (pH 1,2; 4,5 y 6,8).....xxxiii

Tabla3:Linealidad del método espectrofotométricoUV/VIS para Captopril (25mg)pH 1,2; 4,5 y 6,8...xxxv

Tabla 4:Precisión del método espectrofotométricoUV/VIS - Captopril (25 mg) pH 1,2; 4,5 y 6,8.....xxxvi

Tabla 5:Exactitud del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg pH 1,2; 4,5 y 6,8...xxxvii

Tabla 6:Robustez del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg pH 1,2; 4,5 y 6,8...xxxviii

Tabla 7. Estabilidad de la solución analítica del método espectrofotométrico UV/VIS.....xxxix

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Figura 1. Especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg – pH 1,2.....xxxi
- Figura 2. Especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg – pH 4,5.....xxxi
- Figura 3. Especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg – pH 6,8.....xxxii
- Figura 4. Linealidad del Sistema del método espectrofotométrico UV/VIS.....xxxiv
- Figura 5. Linealidad del Sistema del método espectrofotométrico UV/VIS.....xxxvii

## RESUMEN

La validación de métodos analíticos es fundamental en la industria farmacéutica para garantizar la calidad y eficacia de los medicamentos. Esta investigación se centra en la validación de un método espectrofotométrico UV/VIS para la cuantificación de captopril en tabletas de 25 mg, siguiendo los lineamientos de la USP. El **objetivo** principal fue validar el método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg apartir de perfiles de disolución, Lima 2025 . **Material y métodos:** se utilizó un diseño pre-experimental y se llevaron a cabo análisis de especificidad, linealidad, precisión, exactitud, robustez y estabilidad. Los **resultados** indicaron que el método presenta una alta especificidad, con interferencias mínimas en longitudes de onda óptimas (220 nm y 217 nm). La linealidad se comprobó en un rango de 5.556 a 33.333 µg/mL, con un coeficiente de correlación de 0.9997. La precisión mediante la repetibilidad y precisión intermedia mostró desviación estándar relativa menor a 2 %, mientras que la exactitud supero a 99 % y menos que 101 % de recuperación promedio. En cuanto a robustez, el método mantuvo DSR menores al 2 % bajo variaciones de longitud de onda y filtro. Sin embargo, se evidenció inestabilidad en pH 6,8 a las 24 horas, lo que requiere un manejo cuidadoso. **Conclusión,** el método espectrofotométrico UV/VIS para la cuantificación de captopril (25 mg) en estudios de perfiles de disolución, fue validado según lineamientos USP-43.

**Palabras Clave:** Captopril, disolución, espectrofotometría ultravioleta, tabletas, validación.

## ABSTRACT (CORREGIR)

The validation of analytical methods is essential in the pharmaceutical industry to ensure the quality and efficacy of medicines. This research focuses on the validation of a UV/VIS spectrophotometric method for the quantification of captopril in 25 mg tablets, following USP guidelines. **The primary objective** was to validate the UV/VIS spectrophotometric method according to USP guidelines for captopril 25 mg from dissolution profiles, Lima 2025. **Materials and methods:** A quasi- experimental design was used, and specificity, linearity, precision, accuracy, robustness, and stability analyses were performed. **The results** indicated that the method exhibits high specificity, with minimal interferences at optimal wavelengths (220 nm and 217 nm). Linearity was verified over a range of 5.556 to 33.333 µg/mL, with a correlation coefficient of 0.9997. Repeatability and intermediate precision showed a relative standard deviation of less than 2 %, while the accuracy exceeded 99 % and less than 101 % average recall. Regarding robustness, the method maintained RSDs of less than 2% under wavelength and filter variations. However, instability was evident at pH 6,8 at 24 hours, requiring careful handling. **Conclusion,** The UV/VIS spectrophotometric method for the quantification of captopril (25 mg) in dissolution profile studies was validated according to USP-43 guidelines.

**Keywords:** Captopril, dissolution, ultraviolet spectrophotometry, tablets, validation.

## I. INTRODUCCIÓN

En el ámbito farmacéutico, la validación de métodos analíticos es un componente esencial, ya que se fundamenta en el cumplimiento de las normativas regulatorias. Este proceso no solo refuerza la calidad y la seguridad de los productos farmacéuticos, sino que también reduce el riesgo de errores y disminuye los costos asociados. Como resultado, se incrementa la confiabilidad de los resultados, garantizando que sean precisos y consistentes (1,2).

La validación se realiza mediante diversos métodos, cada uno con sus propias ventajas. Sin embargo, hay poca información disponible sobre la aplicación de los métodos espectrofotométricos ultravioleta sobre el análisis y la cuantificación de principios activos en ensayos de disolución, principalmente en perfiles de disolución, donde se mide el porcentaje de fármaco disuelto en diferentes intervalos de tiempo y en varios medios de disolución. Estos estudios son cruciales para determinar si un medicamento puede ser considerado equivalente a otro en términos de liberación del principio activo (3,4).

Esta información se fundamenta sobre el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) propuesto por Gordon Amidon y colaboradores en el año 1995, el cual está basado en un fundamento científico robusto para clasificar a los fármacos, teniendo en cuenta parámetros como la solubilidad y la permeabilidad, que están íntimamente relacionados con el proceso de absorción. Su objetivo es establecer correlaciones in vitro-in vivo que permitan reemplazar los ensayos realizados en humanos por pruebas de disolución in vitro, según la clasificación determinada para el fármaco (5), además de reunir ciertos requisitos, como encontrarse en una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. Y que fue adaptado en primer lugar por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)(6).

Y que actualmente es difundido en todo el mundo a través del anexo 7 del informe N° 40 publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7). Además, una vez clasificado el fármaco, es posible sugerir si los perfiles de disolución pueden ser sustitutos de las pruebas in vivo y que puede conseguirse correlacionarse con parámetros asociados con el efecto terapéutico.

En el contexto del tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, el captopril es un fármaco esencial que se utiliza ampliamente. Sin embargo, la variabilidad en

la disolución y la biodisponibilidad de las tabletas de captopril puede influir significativamente en su eficacia terapéutica (8).

A pesar de su importancia clínica, los métodos de análisis disponibles para cuantificar captopril en perfiles de disolución no siempre garantizan resultados consistentes y confiables. La falta de un método validado adecuadamente que permita medir con precisión la concentración de captopril en condiciones de disolución puede llevar a problemas en la formulación y, en última instancia, afectar la terapia del paciente.

Además, el uso de métodos tradicionales de análisis puede ser costoso y poco accesible en laboratorios de control de calidad. Esto resalta la necesidad de un método espectrofotométrico UV/VIS que no solo sea efectivo y económico, sino que también cumpla con los estándares de validación requeridos por las normativas farmacéuticas.

Así mismo, se tienen los siguientes antecedentes internacionales. En el 2020, Acevedo y colaboradores realizaron un estudio biofarmacéutico donde se compararon los perfiles de disolución de ocho marcas genéricas de captopril, siguiendo las especificaciones recomendadas por la Farmacopea de los Estados Unidos 38 para los medios fisiológicos. Además, se comparó el comportamiento biofarmacéutico de cada medicamento en los diferentes medios de estudio. De los hallazgos encontrados, existieron diferencias significativas entre los perfiles de disolución de los medios prequirúrgicos y posquirúrgicos en algunas marcas comercializadas, demostrándose que no existe la bioequivalencia biofarmacéutica (9).

En el año 2021, Prebiana y colaboradores validaron un método de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación y disolución de captopril en comprimidos mucoadhesivos. El análisis se llevó a cabo utilizando un cromatógrafo líquido de alta resolución con una columna LiChrospher® 100 RP-8. La fase móvil consistió en metanol y agua con 0,001 % de ácido fosfórico a pH 2,3, a un caudal de 1,0 ml/min. Se ajustó el detector a 220 nm para el ensayo y a 205 nm para la disolución, con un volumen de inyección de 20 µl. Los métodos fueron validados de acuerdo con la directriz ICH Q2 (R1), mostrando especificidad con interferencias del 0,1 % y 0,0 %, respectivamente. La recuperación media del ensayo fue del 100 % a concentraciones de 35, 50 y 65 ppm, mientras que el método de disolución recuperó el 99 % del fármaco en diferentes concentraciones. Los valores de desviación estándar relativa (DER) para la precisión fueron del 1,5 % y 1,7 %, y los

robustez, del 1,6 % y 2,7 %. Ambos métodos demostraron linealidad, con  $r^2$  de 0,9993 y 0,9992, respectivamente. Los resultados indican que los métodos son válidos para el análisis de tabletas mucoadhesivas de captopril (10).

Nizado y colaboradores en el año 2020, desarrollaron una investigación con el “objetivo de desarrollar pruebas de disolución y eficiencia in vitro de la microencapsulación de captopril variando la composición en polimezcla de poli (ácido D-láctico) y policaprolactona.” Para ello, se realizaron pruebas de disolución con soluciones a pH 1,2 y 7,4. Además, se midieron los fármacos encapsulados y no encapsulados. Las muestras se sumergieron completamente en 900 mL de solución a pH 1,2 durante 3 h, seguidas de una inmersión en tampón de fosfato a pH 7,4 durante 52 h, con agitación a 100 rpm y 37 °C mediante un agitador magnético. El proceso de muestreo del filtrado se realizó de forma continua cada hora, en los intervalos de 1 a 31 h y de 48 a 55. El estudio concluyó que, las microcápsulas de captopril con variaciones en la composición de masa lograron retener los fármacos en su matriz y liberarlos lentamente (11).

Grebenkin y colaboradores en el año 2023, llevaron a cabo una evaluación comparativa de la calidad de varios fabricantes de Captopril en el mercado ruso, enfocándose en los perfiles de disolución y la uniformidad de dosis. Se realizaron pruebas de liberación del fármaco en tres medios diferentes y se analizó mediante espectrofotometría UV/Vis a 212 nm. Se calculó el factor de similitud  $f_2$  y las desviaciones estándar relativas. Para ello, se utilizó un probador DT 827/1000 para los estudios de disolución, realizando 12 réplicas por medio. Los análisis se realizaron con un espectrofotómetro UV y HPLC-UV para la prueba de uniformidad. Los estudios mostraron que la cinética de disolución de algunos medicamentos no era equivalente al fármaco de referencia. En la prueba de uniformidad, se cumplieron los requisitos de la Farmacopea (12).

Además, a nivel nacional, en el año 2011, Saldaña realizó una investigación que tuvo como “objetivo desarrollar y validar un método analítico por espectrometría NIR y calibración multivariable para la cuantificación de captopril en tabletas de 25 mg. Para ello los espectros NIR se programaron en el rango de 4 000 a 10 000  $\text{cm}^{-1}$ .” El método fue desarrollado validado basado en la Norma ASTM E1655 05 y la Farmacopea Americana 32. El método desarrollado demostró buen desempeño y los resultados fueron comparables con el método de referencia HPLC según USP, por lo que los resultados obtenidos permitieron validar el método analítico

propuesto (13).

En el año 2022, Araujo realizó una investigación que tuvo como “objetivo evaluar la calidad de tabletas de captopril 25 mg que se comercializaban en el mercado peruano. La muestra estuvo conformada por 4 productos multifuente y los ensayos realizados fueron de acuerdo a la USP 42.” Sobre los resultados de la valoración todos los productos se encontraron en el intervalo de 95 % y 99 %, sobre los resultados de la disolución se obtuvieron promedios superiores al 99 % para todos los productos y en la prueba de uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso, los valores de L1 obtenidos fueron menores a 6 para todos los productos. Sobre el análisis de impurezas realizado por IR los espectrogramas no mostraron diferencias entre el producto estándar y multifuentes. Sin embargo, para los análisis por DSC y LC/MS/MS se lograron identificar trazas de captopril disulfuro en los productos A y D. Finalmente la investigación concluyó que las tabletas de captopril 25 mg cumplieron con las pruebas de control de calidad según la USP 42

Por lo tanto, la falta de un método confiable para la cuantificación del captopril en perfiles de disolución plantea un desafío crítico tanto para la industria farmacéutica como para los profesionales de la salud, que dependen de la precisión en la medición para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento, por lo se plantea los siguientes objetivos:

### **Objetivo General:**

Validar el método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.

### **Objetivo Específico**

1. Comprobar la especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.
2. Establecer la linealidad de la respuesta analítica del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.
3. Evaluar la precisión del método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.

4. Verificar la exactitud del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.
5. Analizar la robustez del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.
6. Examinar la estabilidad de las muestras de captopril durante el periodo de análisis, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.

## **II. METODOLOGÍA**

### **2.1 Diseño metodológico**

Esta investigación según su tipo de estudio es aplicada, ya que se enfoca en resolver un problema concreto dentro del campo de la tecnología farmacéutica: la necesidad de un método analítico validado y reproducible para cuantificar la disolución de Captopril. La aplicación práctica de los resultados permite su implementación en laboratorios de control de calidad y estudios de bioequivalencia.

Según su diseño de investigación es pre-experimental, porque implica una intervención estructurada en condiciones controladas de laboratorio, con aplicación directa del método espectrofotométrico UV/VIS a muestras seleccionadas (tabletas de captopril), pero sin grupo control, sin aleatorización y sin manipulación de una variable independiente tradicional. Este tipo de diseño es característico de los estudios de validación analítica, en los cuales se busca evaluar el desempeño y la confiabilidad de un procedimiento bajo normas internacionales como la USP, más que establecer relaciones causales entre variables o comparar grupos experimentales (42).

### **2.2 Materiales:**

#### **Material y Equipos de Laboratorio**

- Balanza Analítica AND HR-250AZ
- Equipo de Disolución SOTAX AT7 smart
- Espectrofotómetro ORION/AQUAMATE UV-Vis
- Agitar magnético IKA – MAG HS10
- Sonicador ultrasonido BRANSON 3510
- Potenciómetro HANNA HI8424
- Micropipeta BRAND
- Sistema de filtración al vacío WELLVAC
- Equipos destilador BOECO

### **Material de escritorio**

- Papel Bond A4
- Lapiceros
- Calculadora científica
- Marcador
- Libreta de apuntes

### **Material Químico**

- Agua destilada
- Ácido Clorhídrico 37%, grado ACS MERCK.
- Ácido acético glacial 99,7%, grado ACS MERCK.
- Acetato de sodio trihidratado, grado ACS MERCK.
- Fosfato potasio monobásico, grado ACS MERCK.
- Hidróxido de sodio, grado ACS MERCK.

### **Material de Bioseguridad**

- Guardapolvo
- Guantes
- Mascarilla
- Gorro quirúrgico

### **Material de Vidrio**

- De uso común en el laboratorio

### **Otros materiales**

- Jeringas estériles descartables
- Filtros Whatman Cuantitativo N° 40, 41 y 42

### 2.3 Población:

La muestra estuvo conformada por 100 tabletas de Captopril 25 mg comercializadas en el Perú.

### 2.4 Muestra:

Para realizar un mejor estudio se consideró la cantidad total de la población referida para analizar cada criterio de la validación y Estándar secundario de captopril.

### 2.5 Muestreo

Muestreo No probabilístico, intencional.

### 2.6 Criterios de inclusión:

Tabletas adquiridas en establecimientos autorizados por la autoridad sanitaria correspondiente y con número de lote y fecha de expiración vigente.

### 2.7 Criterios de exclusión:

Tabletas que se encuentren partidas dentro del blíster.

### 2.8 Variables y definición conceptual y operacional:

En la presente investigación, se estableció la variable independiente como el método espectrofotométrico UV/VIS y la variable dependiente como el desempeño analítico expresado en los parámetros de validación establecidos por la USP-2023.

Y tiene este Esquema:

$$G \rightarrow O_1$$

#### Donde:

**Variable independiente o G:** Método espectrofotométrico UV/VIS para cuantificar captopril (25 mg).

**Variable dependiente o O<sub>1</sub>:** Lineamientos de la USP-2023 para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución : especificidad, linealidad, precisión, exactitud, robustez y estabilidad.

La tabla siguiente muestra la operacionalización de dichas variables, sus dimensiones, indicadores y los criterios de aceptación empleados para su evaluación:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de evaluación
<p><b>Variable independiente:</b></p> <p>Método espectrofotométrico UV/VIS</p>	<p>Procedimiento analítico basado en la absorción de radiación ultravioleta o visible por una sustancia en solución, en función de su concentración, según la ley de Beer-Lambert</p>	<p>Aplicación del método espectrofotométrico UV/VIS para cuantificar captopril (25 mg) en tabletas disueltas en medios con pH 1,2, 4,5 y 6,8, empleando longitudes de onda de 220 y 217 nm.</p>	<p>Condiciones analíticas del método</p>	<p>Longitud de onda (nm): 200 a 300 nm</p> <p>Medio de disolución (pH): 1,2; 4,5 y 6,8</p> <p>Concentración estándar (µg/mL): 27.78</p> <p>Tiempo de lectura (min): 3, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos.</p>	<p>Razón</p>
<p><b>Variable dependiente:</b></p> <p>Según los lineamientos de la USP-2023</p>	<p>Conjunto de características que permiten demostrar que un método produce resultados confiables, exactos y reproducibles, según los lineamientos USP-2023.</p>	<p>Proceso que asegura que el método espectrofotométrico UV/Vis brinda resultados seguros y confiables.</p>	<p><i>Especificidad</i></p>	<p>El tiempo de retención del pico principal de la muestra debe coincidir con el del estándar de DZP.</p>	<p>Nominal</p>
				<p><b>%Interferencia=</b> Ap/As x100</p>	<p>Razón</p>
			<p><i>Exactitud</i></p>	<p><b>%Recuperación=</b> (concentración obtenida/concentración teórica) x 100</p>	<p>Razón</p>
		<p><i>Linealidad</i></p>	$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}) (\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}}$ $R^2 = \frac{b^2 \sum (x - \bar{x})^2}{\sum (y - \bar{y})^2}$	<p>Razón</p>	

$$b = \frac{N \sum xy - \sum x \sum y}{N \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$texp_r = \frac{|r| \sqrt{(n-2)}}{\sqrt{(1-r^2)}}$$

$$f = \frac{y}{x}$$

	$b = \frac{N \sum xy - \sum x \sum y}{N \sum x^2 - (\sum x)^2}$ $texp_r = \frac{ r  \sqrt{(n-2)}}{\sqrt{(1-r^2)}}$ $f = \frac{y}{x}$	
<i>Precisión</i>	$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_p)^2}{n-1}}$ $DSR = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$	Razón
<i>Robustez</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencia absoluta por cambio de filtro:  F1 – Fo </li> <li>• Diferencia absoluta por cambio de longitud de onda:  C1 – Co </li> <li>• Diferencia absoluta por cambio de temperatura:  T1 – To  y  T2-To </li> </ul>	Razón

## 2.9 Procedimientos:

### a. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### Técnica

Se utilizó una técnica analítica cuantitativa como la “espectrofotometría UV/VIS (Ultravioleta/Visible)” cuyo mecanismo consiste en la absorción de radiación electromagnética en la región ultravioleta o visible del espectro (aproximadamente 200 – 300 nm) por parte de una sustancia en solución.

### b. Obtención de la muestra

Para el siguiente la investigación, se utilizó de los siguientes materiales:

#### Estándar secundario de captopril

Se utilizó un estándar secundario de referencia de captopril, de alta pureza.

#### Muestras de tabletas de captopril

Se adquirió 100 de tabletas de captopril 25 mg en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Lima autorizados por la “DIGEMID.” Además, se tomó en cuenta el número de lote y fecha de expiración.

### c. Método Analítico por espectrofotometría UV/VIS

#### Condiciones de Disolución:

- **Equipo:** Disolutor Sotax
- **Aparato:** Paleta (aparato 2).
- **Velocidad de agitación:** 50 rpm
- **Medios de Disolución:** Solución pH 1,2; Solución amortiguadora pH 4,5, Solución amortiguadora pH 6,8.
- **Volumen de medio de disolución:** 900 mL
- **Desgasificación de los medios:** Sí
- **Temperatura de disolución:**  $37,0 \pm 0,5$  °C

#### Condiciones Espectrofotométricas

- **Equipo:** Espectrofotómetro UV/VIS
- **Longitud de Onda:** 220 nm (pH 1,2) y 217 nm (pH 4,5 y 6,8)
- **Soluciones Blanco:** Medios de Disolución a pH fisiológico (pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8).
- **Celda:** Celda de cuarzo con una longitud de paso de 10 mm.

**d. Preparación de Medios de Disolución (22).**

**Solución HCl 0,01 N pH 1,2**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se agregó 8,35 mL de HCl concentrado y posteriormente se llevó a volumen con agua ultrapura, para obtener una concentración de 0,1 N.

**Solución amortiguadora pH 4,5**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se agregó 2,99 g de acetato de sodio trihidratado ( $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) y posteriormente se colocó 14 mL de Ácido Acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) 2 N, finalmente se llevará a volumen con agua destilada.

**Solución amortiguadora pH 6,8**

Se vertió 250 mL de una solución de fosfato monobásico de potasio 0,2 M en un matraz aforado de 1000 mL. A continuación, se añadió 112 mL de solución de hidróxido de sodio 0,2 M. Posteriormente, se completó el volumen con agua destilada desgasificada y se mezcló los componentes utilizando un agitador magnético durante aproximadamente 30 minutos. Finalmente, se midió el pH de la solución con un potenciómetro.

**e. Preparación de la Solución Estándar o Stock**

Se pesó 10 mg de estándar secundario de captopril, luego se agregó una fiola de 10 mL, luego se disolvió la muestra con agua destilada, finalmente se completó el aforo al volumen correspondiente. De esta solución Stock se sacaron alícuotas para preparar las respectivas curvas de calibración en la linealidad y exactitud.

**f. Preparación de Solución placebo**

Se preparó 1 litro de placebo para cada medio de disolución, considerando los excipientes mencionados en el inserto del producto, así mismo la proporción fue determinada por la cantidad media especificada en el handbook de excipientes. Este placebo se diluyó con cada medio de solución.

### **g. Preparación de la curva de calibración**

Se extrajo alícuotas de la solución estándar o stock utilizando una micropipeta ( $\mu\text{L}$ ), posteriormente se agregó a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con cada medio de disolución. Posteriormente, se realizó las lecturas por triplicado en un espectrofotómetro UV, a una longitud de onda de 220 nm (pH 1,2) y 217 nm (pH 4,5 y 6,8).

## **2.10 Recolección de Datos**

### **a. Validación del Método Analítico (1).**

La validación del método analítico se realizó de acuerdo a lo establecido por la Farmacopea Americana, USP-2023, para ello se evaluó las siguientes características desempeño en cada medio de disolución.

#### **a.1. Especificidad (1).**

Se determinó preparando soluciones, según lo mencionado en el punto e y f. Luego se midió las absorbancias en un espectrofotómetro UV realizando un barrido espectral de 200 - 300 nm, al estándar, medio de disolución a los pH fisiológicos (pH 1,2; 4,5; 6,8), placebo y muestra del perfil al 100%. El barrido espectral se realizó por separado y se registró en los espectrogramas. Así mismo se logró determinar que la máxima longitud de onda para el pH 1,2 fue de 220 nm y 217 nm para pH 4,5 y 6,8.

#### **a.2. Linealidad (1).**

Se realizó la linealidad, para lo cual se trabajó con la solución estándar.

A partir de la solución de stock preparada con el estándar secundario de captopril, se prepararán soluciones estándar en seis niveles de concentración: 20 %, 40 % 60 %, 80 % 100 % y 120 %, aforadas con cada medio de disolución. Posteriormente, se realizó lecturas en el espectrofotómetro UV-VIS (por triplicado), a la longitud de onda de 220 nm (pH 1,2) y 217 nm (pH 4,5 y 6,8), las soluciones blanco serán los medios de disolución a pH fisiológico.

Criterio de aceptación: Coeficiente de correlación:  $r \geq 0,98$ , Coeficiente de determinación:  $r^2 \geq 0,98$ , Test de linealidad con DSR Coeficiente de respuesta  $\leq 5\%$

### **a.3. Exactitud (1).**

Para evaluar la exactitud, se realizó un total de nueve mediciones utilizando tres niveles de concentración del analito (nivel inferior, medio y superior). Estos niveles deben estar dentro del rango especificado del 95 % al 105 %. En primer lugar, se elaboró y aplicó la curva de calibración para establecer la linealidad del método. Utilizando la ecuación de la recta, se sustituirán los valores promedio de las absorbancias para calcular la concentración recuperada y, a partir de ahí, se determinará el porcentaje recuperado. A continuación, se calcula el promedio de los porcentajes recuperados, así como la desviación estándar (DS) y el coeficiente de variación porcentual (C.V %). Este último es crucial para verificar si el método cumple con los estándares, ya que debe ser inferior al 2 %. Los porcentajes de recuperación se determinarán mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Recuperación} = (\text{concentración obtenida} / \text{concentración teórica}) \times 100$$

Donde:

XR: Cantidad recuperada

XA: Cantidad añadida

#### Criterio de aceptación:

Los porcentajes recuperados deberán encontrándose entre el rango de 95 - 105 % y el coeficiente de variación porcentual de los porcentajes recuperados a no deberán ser superior al 2 %.

### **a.4. Precisión (1).**

#### **Repetibilidad**

La repetibilidad se determinó a través de 6 determinaciones del nivel del 100% de recuperación, el cual fue a los 15 minutos para el pH 1,2 y 4,5 sin embargo, para el pH 6,8 fue a los 20 minutos. Los datos se obtendrán del análisis de la corrida del perfil de disolución. Este procedimiento se repetirá para los tres medios de disolución a pH fisiológico.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación porcentual de las muestras analizadas no deberá ser superior al 2 %.

### **Precisión intermedia**

Se analizó seis muestras de tabletas de captopril 25 mg disueltos, mediante dos analistas en dos espectrofotómetros UV/Visible diferente. Los ensayos se llevarán a cabo en medios de disolución con pH de 1,2; 4,5 y 6,8.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación porcentual de las muestras analizadas no deberá ser superior al 2 %.

### **a.5. Robustez**

#### ***Prueba de Filtro***

Se colocó seis tabletas de captopril 25 mg en el equipo de disolución. Se tomó en un tubo de ensayo, una alícuota de 10 mL del vaso 1 al 3 a los 15 minutos de la disolución (pH 1,2 y 4,5) y 20 minutos (pH 6,8), posteriormente se filtrará las soluciones mediante filtro cuantitativo Whatman N° 40, N° 41 y N° 42. Este procedimiento se llevó a cabo para cada uno de los medios de disolución con pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta del filtro 41 y los demás filtros, no deberán ser superior al 2 %.

#### ***Cambio de longitud de onda***

Se colocó seis tabletas de captopril 25 mg en el equipo de disolución. Se tomó en un tubo de ensayo, una alícuota de 10 mL del vaso 1 al 6 a los 15 minutos de la disolución (pH 1,2 y 4,5) y 20 minutos (pH 6,8). Las muestras fueron leídas a la longitud de onda de 218 nm, 219 nm, 220 nm, 221 nm, 222 nm (pH 1,2) y 215 nm, 216 nm, 217 nm, 218 nm y 219 nm (pH 4,5 y 6,8).

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta obtenida de la muestra a su respectiva longitud de onda 220 nm (pH 1,2) y 217 nm (pH 4,5 y 6,8) con las demás no deberán ser superior al 2%.

#### ***Estabilidad de las soluciones analíticas***

Se colocó seis tabletas de captopril 25 mg en el equipo de disolución. Se tomó en un tubo de ensayo, una alícuota de 10 mL del vaso 1 al 6 a los 15 minutos de la disolución (pH 1,2 y 4,5) y 20 minutos (pH 6,8). Las muestras fueron leídas a la longitud de onda

según lo determinado en la especificidad. Además, se evaluó la estabilidad de las soluciones analíticas a las 0 horas, 12 horas y 24 horas, a temperatura ambiente y en refrigeración (2 – 8°C). Este procedimiento se llevará a cabo para cada uno de los medios de disolución con pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta obtenidas de la muestra a tiempo 0 con las demás no deberán ser superior al 2%.

## 2.11 Análisis de datos.

Los datos recopilados de los parámetros de validación incluyen valores promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación porcentual (CV%), que se analizaron siguiendo los criterios de aceptación descritos en la USP 2023. Los datos de la linealidad se sometieron a un análisis estadístico (ANOVA) de una vía, con un intervalo de confianza del 95 % y prueba t para el parámetro de la exactitud.

### a. Evaluación estadística de la Linealidad

#### • Determinación del coeficiente de correlación (r)

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

Dónde:

x: concentraciones de trabajo de Captopril

y: Respuestas analíticas del método espectrofotométrico (absorbancias)

n: Número de determinaciones realizadas

Criterio de aceptación:  $r > 0,98$

#### • Determinación del coeficiente de determinación ( $r^2$ )

$$R^2 = \frac{b^2 \sum (x - \bar{x})^2}{\sum (y - \bar{y})^2}$$

Dónde:

X: concentraciones de trabajo de Captopril

Y: Respuestas analíticas del método espectrofotométrico (absorbancias)

Criterio de aceptación:  $r > 0,99$

- **Determinación del valor “t” experimental del r**

$$t_{exp,r} = \frac{|r|\sqrt{(n-2)}}{\sqrt{(1-r^2)}}$$

Criterio de aceptación:  $t_{exp} > t_{tabla}$ , para  $n-2$  grados de libertad y probabilidad del 0,05. Se rechaza la hipótesis nula que el valor de  $r=0$

- **Determinación de la pendiente (b)**

Para la determinación del valor de la pendiente (b), se empleará la siguiente fórmula:

$$b = \frac{N \sum xy - \sum x \sum y}{N \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

Donde:

x: concentraciones de trabajo de Captopril

y: Respuestas analíticas del método espectrofotométrico (absorbancias)

- **Determinación del valor “t” experimental de la pendiente**

Para calcular el valor del “t” experimental de la pendiente se utilizará la siguiente fórmula:

$$t_{exp}(b) = \frac{|b|}{S_b}$$

Criterio de aceptación:  $t_{exp} > t_{tabla}$ , para  $n-2$  grados de libertad y probabilidad del 0,05. Se rechaza la hipótesis nula que la pendiente es igual a cero ( $b = 0$ ).

- **Determinación de los intervalos de confianza de la pendiente**

Para la determinación de los intervalos de confianza para la pendiente se empleará la siguiente fórmula:

$$IC(b) = b \pm tS_b$$

Dónde:

IC: Intervalo de confianza

b: pendiente

t: t estadístico (g.l  $n-2$ )

S<sub>b</sub>: Desviación estándar de la pendiente

Criterio de aceptación: Los intervalos de confianza para la pendiente no deberán incluir al cero.

- **Determinación del intercepto (a)**

Para la determinación del valor del intercepto (a), se empleará la siguiente fórmula:

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{N}$$

Dónde:

x: concentraciones de trabajo de Captopril

y: Respuestas analíticas del método espectrofotométrico (absorbancias)

N: Número de determinaciones realizadas

- **Determinación del valor “t” experimental del intercepto**

Para calcular el valor del “t” experimental del intercepto se utilizará la siguiente fórmula:

$$t_{exp}(a) = \frac{|a|}{S_a}$$

Criterio de aceptación:  $t_{exp} < t_{tabla}$ , para n-2 grados de libertad y probabilidad del 0,05. Se rechaza la hipótesis nula que el intercepto es diferente de cero ( $a \neq 0$ ).

- **Determinación de los intervalos de confianza del intercepto**

Para la determinación de los intervalos de confianza del intercepto se empleará la siguiente fórmula:

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{N}$$

Dónde:

IC: Intervalo de confianza

a: intercepto

t: t estadístico (g.l n-2)

Sb: Desviación estándar del intercepto

Criterio de aceptación: Los intervalos de confianza para la pendiente SÍ deberán incluir al cero.

## **b. Evaluación estadística de la robustez**

- **Cambio De Longitud De Onda**

C2 - C0

Donde:

Co: Absorbancia de principio activo disuelto en la longitud de onda principal.

C2: Absorbancia de principio activo disuelto en diferente longitud de onda ( $\pm 2\text{nm}$ ).

• ***Prueba de Filtro:***

**F1 - F2**

Donde:

F1: Filtro cuantitativo Whatman N° 41

F2: Filtro cuantitativo Whatman N° 40

F3: Filtro cuantitativo Whatman N° 42

Criterio de Aceptación

La diferencia absoluta debe tener un valor 2 %, para la prueba de cambio de filtro, cambio de longitud de onda y estabilidad.

**c. Determinación de la estabilidad de la solución analítica**

**T1-T0**

Donde:

T1: Cantidad de principio activo analizado después de almacenarse 24 h y 48 h a temperatura ambiente (25 °C)

T0: Cantidad de principio activo inmediatamente después de la disolución.

**T2-T0**

Donde:

T2: Cantidad de principio activo analizado después de almacenarse 24 h y 48 h en refrigeración (8 °C).

T0: Cantidad de principio activo inmediatamente después de la disolución.

#### d. Contrastación de Hipótesis y pruebas estadísticas

Objetivo específico	Hipótesis nula (H0)	Hipótesis alterna (H1)	Prueba estadística	Datos requeridos / diseño	Criterio de aceptación
<b>Comprobar la especificidad</b>	No hay interferencia significativa entre señal de captopril y placebo/excipientes.	Existe interferencia significativa	t-Student Inspección visual de espectros.	Medidas de absorbancia de estándar, placebo, medio matriz con P.A.	% Interferencia $\leq 2\%$ $p > 0.05$ (no diferencia significativa). Espectros sin interferencia.
<b>Establecer Linealidad</b>	Relación absorbancia/concentración no es lineal.	Relación absorbancia/concentración es lineal.	Regresión lineal simple; t de Student de la regresión	Serie de estándares (Concentraciones, 3 réplicas por punto).	$R^2 \geq 0.99$ ; pendiente significativa ( $p < 0.05$ ).
<b>Evaluar Precisión</b>	La variabilidad intra/intermedia es mayor a la aceptable.	La variabilidad es $\leq$ criterio aceptable.	%RSD; t-student para intermedia (días/analistas).	Muestras nominales: 6 determinaciones intra-día; intermedia: 2 días $\times$ 3 réplicas.	%DSR $\leq 2\%$ ; t-student sin diferencias significativas ( $p > 0.05$ ).
<b>Verificar Exactitud</b>	La recuperación media $\neq 100\%$ o fuera del rango.	La recuperación media $\approx 100\%$ (dentro de rango).	t de Student vs valor teórico; % recuperación; IC 95%.	Recuperación a 20%, 80%, 120%; $\geq 3$ réplicas por nivel.	Recuperación 95–105% IC incluye 100%.
<b>Analizar Robustez</b>	Pequeñas variaciones producen diferencias significativas.	Variaciones no afectan significativamente (método robusto).	ANOVA multifactorial.	Condiciones nominales y alteradas ( $\lambda \pm 2$ nm.), 3 réplicas.	$p > 0.05$ ; RSD $\leq 2\%$
<b>Examinar Estabilidad</b>	No hay cambios significativos con el tiempo.	Hay cambios significativos (degradación/inestabilidad).	t-Student de tiempos cero vs cada cambio.	Mediciones en 12h y 24 3 réplicas por tiempo.	% pérdida $\leq 2\%$

## 2.12 Aspectos éticos

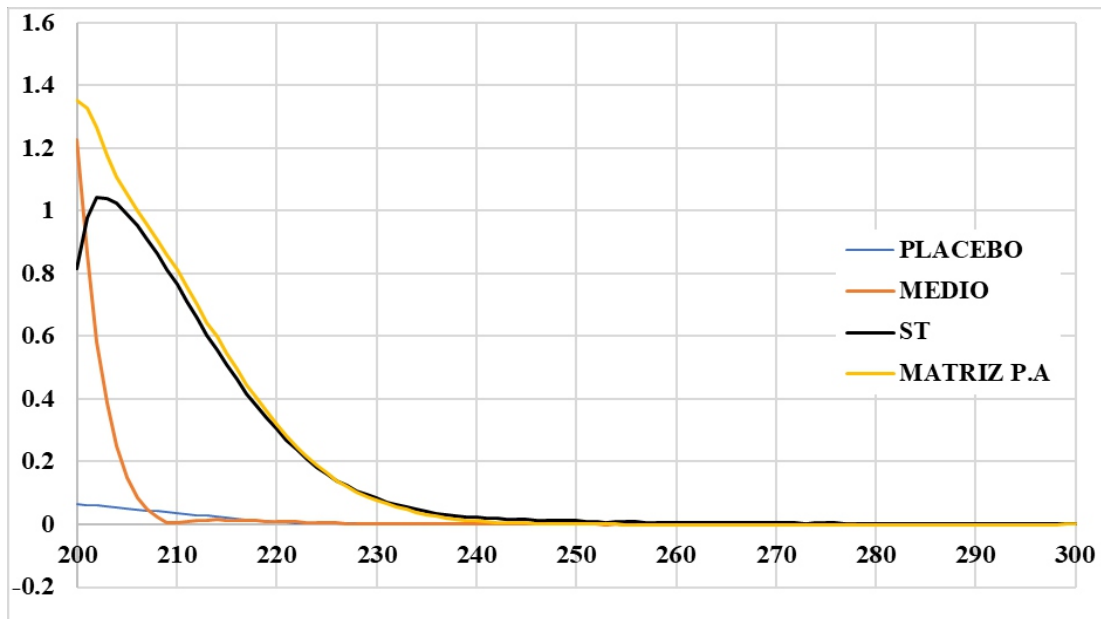
Al llevar a cabo la presente investigación se consideró varios aspectos éticos para garantizar la integridad del estudio. Por lo que, los resultados fueron reportados de manera honesta y precisa, evitando cualquier tipo de manipulación de datos o resultados que puede comprometer la validez del estudio y la confianza en la investigación científica.

Así mismos, este estudio no fue necesario validar los instrumentos de recolección de datos, dado que las hojas de cálculo elaboradas en Microsoft Excel no constituyen herramientas analíticas críticas, sino medios auxiliares para el procesamiento de resultados provenientes del espectrofotómetro UV/VIS.

Conforme a la norma ISO/IEC 17025:2017 (numeral 7.11) y a la guía USP <1058>, las herramientas informáticas no críticas solo requieren verificación funcional para garantizar la exactitud de los cálculos y la trazabilidad de los datos. Por tanto, las planillas fueron verificadas internamente mediante revisión cruzada y comprobación manual de fórmulas, cumpliendo con los principios de integridad y fiabilidad de la información establecida por la FDA 21 CFR Part 11.

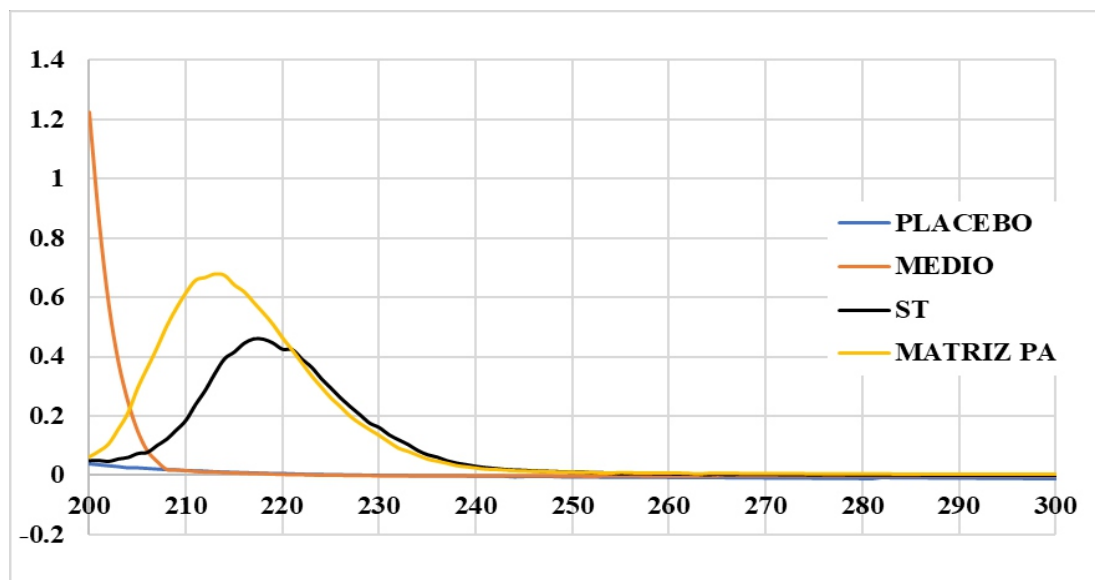
### III. RESULTADOS

#### Resultados de la Especificidad



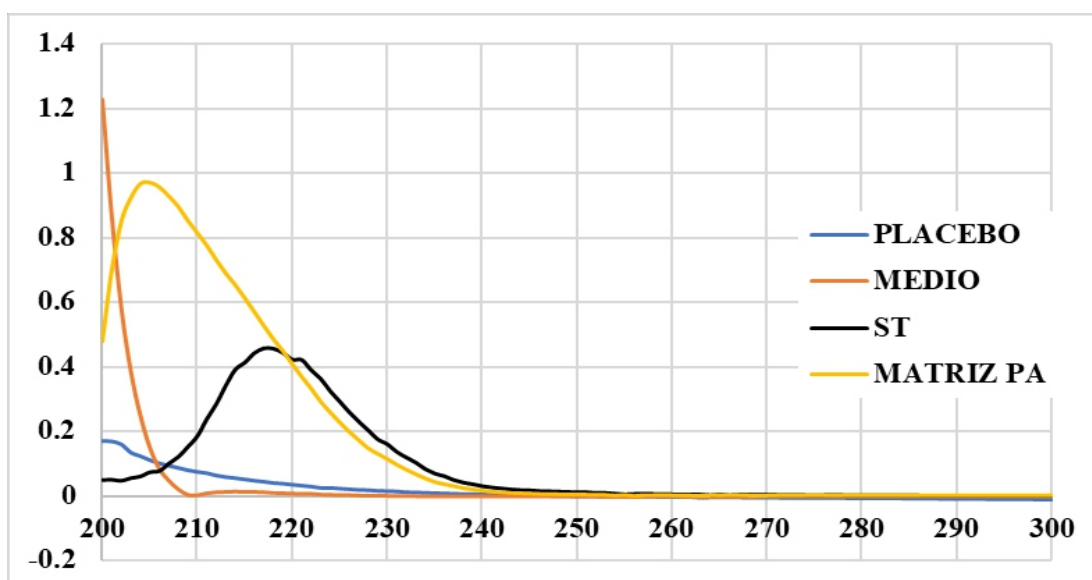
**Figura 1. Especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg – pH 1,2**

*Interpretación:* Se observa que el espectro del estándar (ST) y de la matriz con principio activo (MATRIZ P.A.) presentan un pico máximo de absorción a 220 nm, sin interferencias significativas del placebo ni del medio. Esto confirma que no existen interferencias atribuibles a los excipientes o al medio, garantizando la fiabilidad del método a pH 1,2.



**Figura 2. Especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg – pH 4,5**

*Interpretación:* El estándar y la matriz con principio activo muestran un pico máximo definido a 217 nm, mientras que las curvas del placebo y del medio no presentan absorción relevante en esa región. Esto confirma que no existen interferencias atribuibles a los excipientes o al medio, garantizando la fiabilidad del método a pH 4,5.



**Figura 3. Especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg – pH 6,8**  
 Interpretación: A pH 6,8, el estándar y la matriz con principio activo mantienen un máximo de absorción a 217 nm, con mínima respuesta del placebo y del medio. Esto confirma que no existen interferencias atribuibles a los excipientes o al medio, garantizando la fiabilidad del método a pH 6,8.

**Tabla 1. Porcentaje de Interferencia de cada medio de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8)**

Muestra	% de Interferencia			Criterio Aceptable
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	
<b>ESTANDAR</b>	--	--	--	
<b>PLACEBO</b>	1,987 %	1,965 %	1,962 %	% Interferencia $\leq$ 2%
<b>MEDIO</b>	1,987 %	1,747 %	1,890 %	
<b>MATRIZ CON P.A.</b>	1,676 %	1,829 %	1,915 %	

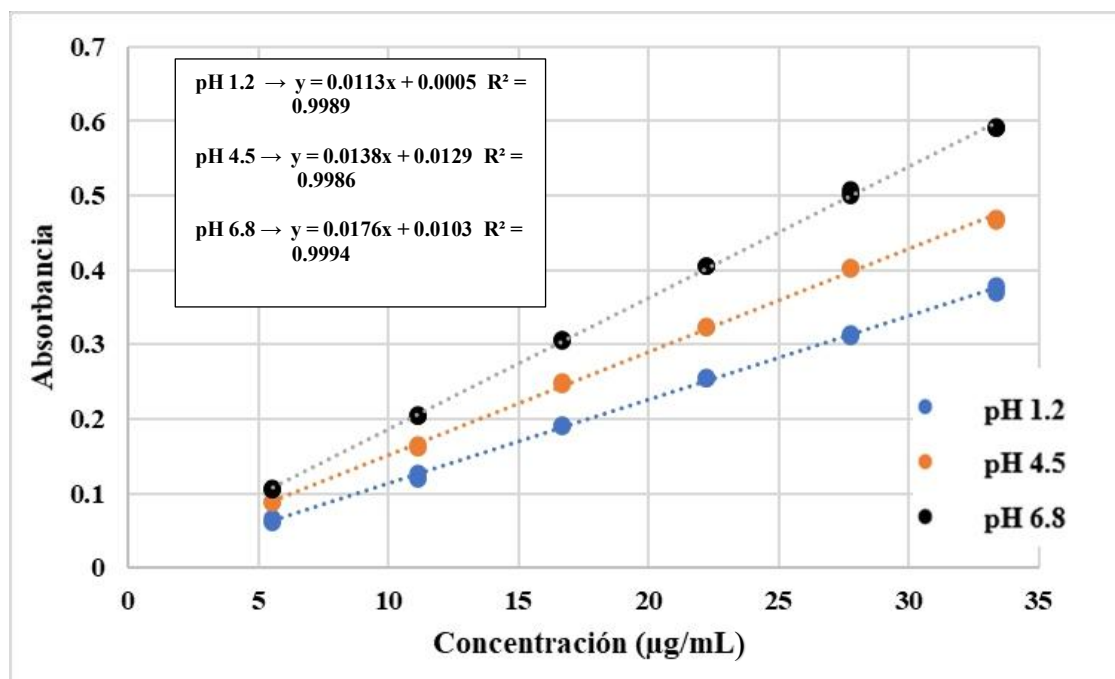
Interpretación: Se puede observar que en todas las muestras y medios de disolución tienen una interferencia menor que 2 %, lo cual confirma que no existen interferencias atribuibles a los excipientes o al medio, garantizando la fiabilidad del método.

**Tabla 2. Prueba t-Student en la Especificidad (pH 1,2; 4,5 y 6,8)**

<b>Prueba t-Student para contrastar la hipótesis</b>			
<b>Hipótesis</b>	<b>Valor t crit.</b>	<b>Valor t exp.</b>	<b>Valor p</b>
<b>pH 1,2</b>			
Si $t_{exp} > t_{crit}$ ó $p \leq 0,05$ Se rechaza la $H_0$	4,30265273	-96,9948452296	0,0606276
Si $t_{exp} \leq t_{crit}$ ó $p > 0,05$ No se rechaza la $H_0$			
<b>Decisión:</b> No se rechaza la $H_0$ , por lo tanto, no hay interferencias			
<b>pH 4,5</b>			
Si $t_{exp} > t_{crit}$ ó $p \leq 0,05$ Se rechaza la $H_0$	4,30265273	-29,44486373	0,06151411
Si $t_{exp} \leq t_{crit}$ ó $p > 0,05$ No se rechaza la $H_0$			
<b>Decisión:</b> No se rechaza la $H_0$ , por lo tanto, no hay interferencias			
<b>pH 6,8</b>			
Si $t_{exp} > t_{crit}$ ó $p \leq 0,05$ Se rechaza la $H_0$	4,30265273	-34,000000	0,0863931
Si $t_{exp} \leq t_{crit}$ ó $p > 0,05$ No rechaza la $H_0$			
<b>Decisión:</b> No se rechaza la $H_0$ , por lo tanto, no hay interferencias			

*Interpretación: Se demuestra mediante la prueba t-Student que en todos los medios de disolución, el p experimental es menor que el p de la tabla por lo tanto no hay diferencias significativas entre el estándar y la matriz con P.A.*

## Resultados de la Linealidad



**Figura 4. Linealidad del Sistema del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg pH 1,2; 4,5 y 6,8**

*Interpretación:* La gráfica muestra una relación lineal directa entre la concentración de captopril y la absorbancia en los tres medios de disolución (pH 1,2, 4,5 y 6,8), con coeficientes de determinación ( $R^2$ ) mayores a 0.998, lo que confirma la linealidad del método en el rango evaluado (5,556–33,333 µg/mL). Las pendientes distintas reflejan ligeras variaciones de sensibilidad según el pH, siendo mayor en pH 6,8, lo que sugiere mayor respuesta analítica en medio neutro. En conjunto, los datos evidencian que la absorbancia es proporcional a la concentración, cumpliendo con los criterios de aceptación de la USP-2023 para la validación de métodos espectrofotométricos.

**Tabla 3. Linealidad del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril (25 mg) pH 1,2; 4,5 y 6,8**

<b>Criterio Aceptable</b>	<b>pH 1,2</b>	<b>pH 4,5</b>	<b>pH 6,8</b>	<b>Resultado/ Decisión</b>
Rango	5,556 a 33,333 µg/mL	5,556 a 33,333 µg/mL	5,556 a 33,333 µg/mL	Conforme
Coefficiente de correlación $r > 0,99$	0,999692554	0,99931555	0,999692554	Se acepta la H1 (Absorbancia/concentración es lineal)
Coefficiente de determinación $r^2 > 0,99$	0,9989	0,9986	0,9994	Se acepta la H1 (Absorbancia/concentración es lineal)
Test estadístico de $r$ $t_{exp} > 2,119905299$	121,3814913	108,0565334	161,2726342	Conforme
Factor Respuesta (relación Absorbancia/concentración), RSD $\leq 5\%$	2,445 %	3,943 %	2,279 %	Se acepta la H1 (Absorbancia/concentración es lineal)
Intervalo de confianza de <b>b</b> : Pendiente no incluye a cero (Límites no incluye a cero)	0,01108 a 0,01148	0,01357 a 0,01412	0,01739 a 0,01786	Conforme
Intervalo de confianza de <b>a</b> : Intercepto incluye a cero (Límites deben incluir al cero)	-0,003728335 a 0,004795002	-0,005663309 a 0,031529976	-0,00132 a 0,03657	Conforme
Homogeneidad de concentraciones $t_{exp} < 0,616$	0,034862283	0,077507326	0,547697368	Conforme

*Interpretación: La tabla demuestra que el método espectrofotométrico UV/Vis para cuantificar captopril en perfiles de disolución es lineal en el rango de 5,556–33,333 µg/mL para los tres medios (pH 1,2; 4,5 y 6,8). Los coeficientes de correlación ( $r > 0.999$ ) y  $r^2 > 0.99$  confirman una relación directa y consistente entre concentración y absorbancia. Los valores de  $t$  calculado  $> t$  tabulado, el RSD  $< 5\%$ , y la homogeneidad de varianzas  $< 0,616$  indican precisión, ausencia de sesgos y cumplimiento de los criterios de aceptación, validando así la linealidad y confiabilidad del método analítico.*

## Resultados de la Precisión

**Tabla 4. Precisión del método espectrofotométrico UV/VIS - Captopril (25 mg) pH 1,2; 4,5 y 6,8**

Prueba	Criterio aceptable	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	Resultado / Decisión
Repetibilidad (Intramedida)	DSR $\leq$ 2%	1,726 %	1,656 %	0,465 %	Se acepta la H1. (Variabilidad es $\leq$ criterio aceptable)
Precisión Intermedia (Intermedida)	Analista 1 DSR $\leq$ 2%	0,735 %	1,543 %	0,541 %	Conforme
	t-Student p > 0.05	<b>Valor p</b> 0,082	<b>Valor p</b> 0,835	<b>Valor p</b> 0,903	Se acepta la H1. (Variabilidad es $\leq$ criterio aceptable)
	Analista 2 DSR $\leq$ 2%	0,626 %	1,028 %	0,608 %	Conforme
	t-Student p > 0.05	<b>Valor p</b> 0,076	<b>Valor p</b> 0,681	<b>Valor p</b> 0,910	Se acepta la H1. (Variabilidad es $\leq$ criterio aceptable)
	Día 1 DSR $\leq$ 2%	0,695 %	1,511 %	0,524 %	Conforme
	t-Student p > 0.05	<b>Valor p</b> 0,171	<b>Valor p</b> 0,228	<b>Valor p</b> 0,901	Se acepta la H1. (Variabilidad es $\leq$ criterio aceptable)
	Día 2 DSR $\leq$ 2%	0,761 %	1,116 %	0,623 %	Conforme
	t-Student p > 0.05	<b>Valor p</b> 0,073	<b>Valor p</b> 0,742	<b>Valor p</b> 0,876	Se acepta la H1. (Variabilidad es $\leq$ criterio aceptable)

*Nota: Lecturas del minuto 15 con liberación del 100% a más (pH 1,2 y 4,5) y minutos 30 en pH 6,8.*

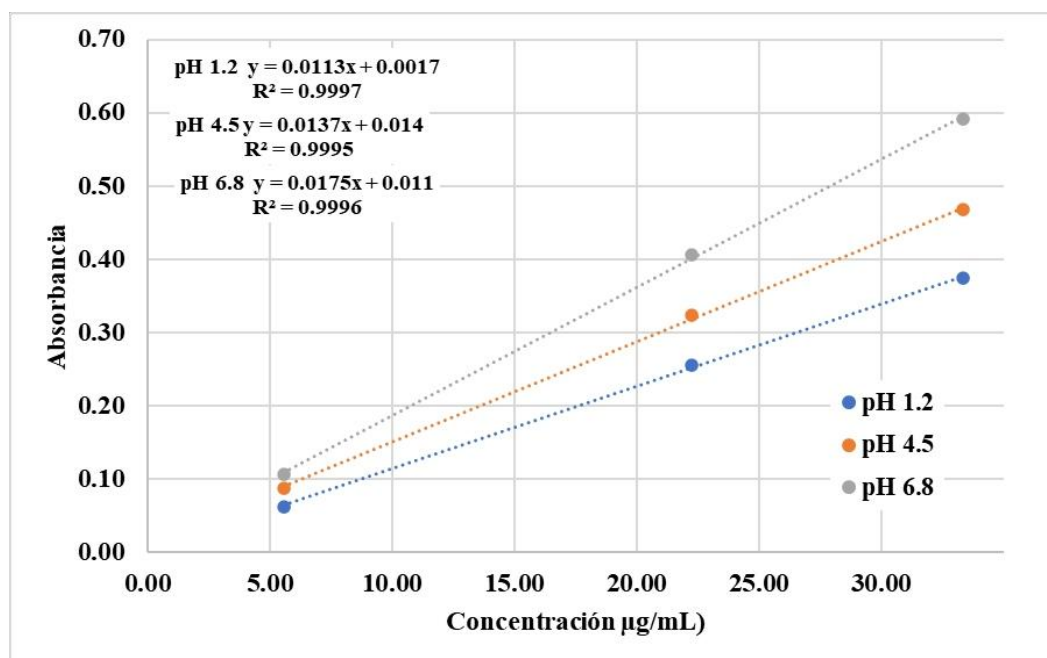
*Interpretación: La tabla evidencia que el método espectrofotométrico UV/Vis para captopril presenta alta precisión y reproducibilidad, con DSR < 2 % en todos los medios (pH 1,2; 4,5 y 6,8), tanto en repetibilidad como en precisión intermedia (entre analistas y días). Los valores de p > 0,05 en las pruebas t de Student confirman que no existen diferencias significativas entre analistas ni días de análisis. En conjunto, estos resultados demuestran que la variabilidad del método es mínima y cumple con los criterios de precisión establecidos por la USP-2023, garantizando la confiabilidad de las mediciones*

## Resultados de la Exactitud

**Tabla 5. Exactitud del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg pH 1,2; 4,5 y 6,8**

Pruebas	Criterio de aceptación	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	Resultado
% Recuperación promedio	95 % - 105 %	99,4 %	99,6 %	99,9 %	Conforme
Desviación Estándar Relativa	$DSR \leq 2\%$	1,075 %	1,700 %	1,673 %	Conforme
t-Student	$p > 0,05$	0,815	0,442	0,510	Se acepta la H1 La recuperación media $\approx 100\%$
I.C. 95% (I) de b	Debe incluir al 100%	98,894 %	97,400 %	97,470 %	Se acepta la H1 La recuperación media $\approx 100\%$
I.C. 95% (S) de b		101,327 %	101,248 %	101,255 %	

*Interpretación:* Se evidencia que las recuperaciones promedio está dentro del rango aceptable (95–105 %). La DSR fue menor al 2 %. Las pruebas t-Student ( $p > 0,05$ ) confirman que no hay diferencia significativa respecto al 100 % teórico. Los intervalos de confianza incluyen el 100 %, evidenciando que la recuperación media equivale al valor esperado, por lo tanto, el método demuestra exactitud adecuada en todas las condiciones evaluadas.



**Figura 5. Linealidad del Sistema del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg pH 1,2; 4,5 y 6,8**

*Interpretación:* Se evidencia una excelente linealidad entre la absorbancia y la concentración de captopril en los tres medios de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8), con coeficientes de correlación ( $R^2 \geq 0,9995$ ) que confirman una relación directamente proporcional.

## Resultados de la Robustez

**Tabla 6. Robustez del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg  
pH 1,2; 4,5 y 6,8**

<b>ROBUSTEZ</b>					
<b>Cambio de longitud de onda</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>pH 1,2</b>	<b>pH 4,5</b>	<b>pH 6,8</b>	<b>Resultado / Decisión</b>
215 nm	DSR $\leq$ 2%	--	1,4 %	3,7 %	Conforme
216 nm		--	<b>1,5 %</b>	<b>0,8 %</b>	Conforme
217 nm		--	<b>0 %</b>	<b>0 %</b>	--
218 nm		11,2 %	<b>1,5 %</b>	<b>1,1 %</b>	Conforme (pH 4,5 y 6,8) No Conforme (pH 1,2)
219 nm		<b>1,9 %</b>	2,4 %	4,0 %	Conforme (pH 1,2) No Conforme (pH 4,5 y 6,8)
220 nm		<b>0 %</b>	--	--	--
221 nm		<b>1,4 %</b>	--	--	Conforme
222 nm		9,3 %	--	--	No Conforme
Anova		p > 0.05	0.94	0.54	0.10
<b>Cambio de filtro</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>pH 1,2</b>	<b>pH 4,5</b>	<b>pH 6,8</b>	<b>Resultado / Decisión</b>
Filtro 40	DSR < 2%	1.0 %	1.9 %	0.7 %	Conforme
Filtro 41		0 %	0 %	0 %	Conforme
Filtro 42		1,2 %	1.4 %	1.3 %	Conforme
Anova	p > 0.05	0.34	0.11	0.52	Se acepta la H0 Cambiar a filtro N° 40, 41 o 42 no afectan significativamente

*Interpretación: La tabla indica que el método es robusto frente a variaciones de longitud de onda ( $\pm 1$  nm), así mismo mantiene su robustez global dado con un  $p > 0,05$ , es decir, no hay diferencias significativas si cambiamos la absorbancia. En relación a los filtros, el método es robusto si cambiamos a filtro 40 o 42.*

**Tabla 7. Estabilidad de la solución analítica del método espectrofotométrico UV/VIS para Captopril 25 mg – pH 1,2; 4,5 y 6,8**

<b>ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN ANALÍTICA</b>					
<b>Criterio de Aceptación</b>	<b>pH 1,2</b>	<b>pH 4,5</b>	<b>pH 6,8</b>	<b>Resultado</b>	
<b>Refrigeración (8°C)</b>					
12 horas	DSR < 2 %	1,1 %	1,6 %	0,5 %	Conforme
24 horas	DSR < 2 %	3,6 %	1,4 %	4,9 %	Conforme pH 4,5 No conforme pH 1,2 y pH 6,8
<b>Temperatura ambiente (25 a 30 °C)</b>					
12 horas	DSR < 2 %	1,5 %	1,5 %	2,1 %	Conforme pH 1,2 y 4,5 No conforme pH 6,8
24 horas	DSR < 2 %	3,5 %	3,0 %	5,63 %	No conforme
Anova	p > 0,05	0,82	0,24	0,23	Se acepta la H0 No hay cambios significativos con el tiempo de 12 h refrigerado

*Interpretación: La tabla indica que la solución es estable para los tres medios de disolución, mientras estas se conserven refrigeradas por 12 h, excepto pH 4,5 que es estable hasta por 24 h. Sin embargo, sólo las muestras del pH 1,2 y 4,5 son estables a temperatura ambiente por 12 h.*

#### IV. DISCUSION

El análisis espectrofotométrico de la especificidad, mostró que en pH 1,2, la absorbancia del medio y placebo interfiere significativamente en la zona de 200–205 nm, mientras que en 220 nm (Figura 1), el estándar de captopril conserva una señal adecuada y las interferencias son considerablemente menores lo cual es resultado principal deseado. En otros estudios, aunque muchos métodos UV emplean lecturas directas entre 207 y 227 nm, frecuentemente se opta por desplazarse hacia 220 nm para minimizar interferencias del medio, especialmente en medios ácidos o complejos (24, 25). Esta estrategia nos permite maximizar la especificidad y la precisión del perfil de disolución en condiciones gastrointestinales, evitando el sesgo que provocaría una longitud de onda con alta interferencia del medio. En los medios tampón (pH 4,5 y 6,8), el pico espectral del estándar se mantuvo alto cerca de 215–220 nm, mientras que el medio de disolución y placebo ya mostraban absorbancias reducidas, lo que justificó la selección de 217 nm para validar el método (Figura 2 y 3). La literatura presenta métodos UV de captopril en diferentes condiciones, algunos incluso usan 213 nm o 227 nm según la matriz, y otros desarrollan métodos simultáneos multicomponente (como ecuaciones simultáneas a 213 nm para captopril) (26). Esto sustenta que la elección de 217 nm en medios tamponados permite un balance adecuado entre sensibilidad y especificidad. La elección demuestra rigor experimental al adecuar la longitud de onda a las condiciones de cada medio, en lugar de aplicar una  $\lambda$  única para todas las condiciones. El enfoque diferencial para cada medio (220 nm en pH 1,2 frente a 217 nm en pH 4,5/6,8) también se justifica desde la química del captopril. Su absorción UV varía con la protonación del tiol y carboxilo, lo que puede causar desplazamientos de la  $\lambda$  máxima, de modo que validar específicamente en cada medio prioriza la medición de la especie predominante. En estudios clásicos se describe que el pico máximo de captopril se ubica cerca de 200 nm, como muestran Brittain & Kadin (200 nm) y métodos multicomponente utilizan 213 nm en ácido, lo que confirma que el desplazamiento de la  $\lambda$  es real según pH (24). Esta elección metodológica mejora la robustez y redundancia en la precisión analítica de los perfiles de disolución, al cuantificar lo que realmente se libera bajo cada condición.

Comparando con técnicas más avanzadas, como UHPLC-UV, se observa que métodos automáticos de control emplean 220 nm para detección de captopril (resultado principal). Un método UHPLC reciente validado siguiendo ICH y USP utilizó la detección en 220 nm con excelentes características analíticas (27). Esto muestra que nuestra elección no solo es válida para espectrofotometría directa, sino que también es consistente con estándares

cromatográficos modernos. Esta correspondencia refuerza la confiabilidad de la longitud de onda elegida y respalda la validez de los resultados, aunque se utilice una técnica más directa y accesible como la UV-Vis. Así mismo, el porcentaje de interferencia es menor al 2%, tanto del placebo como el medio en relación con el estándar, el placebo en relación con la matriz cargada de P.A. también tiene valores menores a 2% en todos los medios de disolución (Tabla 1). Así mismo, los resultados fueron contrastados estadísticamente usando t-Student, teniendo como resultado total que no hay interferencias (Tabla 2).

En relación a la Linealidad, en el medio ácido (pH 1,2), el método espectrofotométrico UV/VIS mostró una linealidad excelente en el rango de 5.556 a 33.333  $\mu\text{g/mL}$ , con un coeficiente de correlación de  $r = 0.9997$  y  $R^2 = 0.9989$ ; además, el factor de respuesta presentó un RSD de 2.445%, muy por debajo del 5% aceptado por guías internacionales (Tabla 3), confirmando la precisión y reproducibilidad del método. Resultados similares fueron reportados por (28), quienes validaron un método espectrofotométrico para captopril y obtuvieron valores de linealidad con  $R^2$  superiores a 0.998 en rangos comparables. De manera consistente, Karakosta *et al.* (2021) al desarrollar un sensor automatizado para disolución de captopril también reportaron coeficientes de correlación cercanos a 0.999 en sus validaciones. La apreciación crítica es que la solidez estadística alcanzada en este trabajo para pH 1,2 asegura confiabilidad, pero sería recomendable contrastar con técnicas cromatográficas (HPLC-UV) para descartar posibles interferencias del medio ácido en la región de 220 nm (29).

En el tampón acetato pH 4,5, el método también cumplió los criterios de validación, con un coeficiente de correlación de  $r = 0.9993$ ,  $R^2 = 0.9986$  y un factor de respuesta con RSD de 3.943%. Aunque este valor es mayor que en el medio ácido, se mantiene dentro del límite de aceptación ( $\leq 5\%$ ), lo que confirma la fiabilidad del método. Estudios previos como el de Len *et al.* (2021), quienes evaluaron la liberación de captopril desde matrices de sílica, encontraron también curvas de calibración lineales en la región UV con  $R^2$  superiores a 0.998, confirmando la consistencia del comportamiento analítico en pH intermedio. Si bien los resultados son conformes, la mayor dispersión relativa (3.9%) frente a otros medios sugiere que este pH es más sensible a pequeñas variaciones experimentales, lo que obliga a extremar el control de condiciones instrumentales y de preparación de muestras, esto podría reducirse si más adelante otros investigadores validan usando HPLC (30).

En el medio tampón fosfato pH 6,8, se alcanzó la mejor linealidad, con un coeficiente de correlación de  $r = 0.9997$ ,  $R^2 = 0.9994$  y un factor de respuesta con RSD de solo 2.279%.

Esto confirma que en condiciones que simulan el ambiente intestinal, el método mantiene una respuesta analítica altamente confiable y precisa. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Karakosta *et al.* (2021), donde el método automatizado para captopril mostró robustez y excelente linealidad en matrices acuosas, así como con Dawood y Ali (2022), quienes validaron métodos con resultados equivalentes en pH fisiológico. Los resultados en este medio son los más sólidos del estudio, reforzando que la elección de 217 nm en pH 6,8 es adecuada; así mismo complementaremos estos resultados con la robustez (variación de  $\lambda \pm 2$  nm) para consolidar la validez del método en escenarios de mayor variabilidad experimental (28-29).

Así mismo, la contrastación estadística, muestra que el coeficiente de correlación y determinación son mayores a 0.99, así como el factor respuesta es menor a 5% todo ello, ocasiona que se acepte la hipótesis alterna, comprobando que el método es lineal.

Referente a la Precisión y exactitud (Tabla 4 y 5), se debe tener en cuenta que la precisión fue tomando los datos de las 6 tabletas disueltas en la prueba de perfil de disolución, considerando como valor a calcular el tiempo donde el porcentaje disuelto fue del 100%, el cual fue 15 minutos para medio de disolución pH 1,2 y 4,5 y 30 minutos para pH 6.8. Es así, que en el medio ácido (pH 1,2), el método espectrofotométrico UV/VIS presentó una repetibilidad con DSR de 1.726% y la precisión intermedia menor al 2% tanto inter-analistas e inter-día, mientras que la exactitud mostró una recuperación promedio de 99.4%, una DSR de 1.075 %. Resultados similares han sido reportados por Dawood y Ali (2022), quienes validaron un método espectrofotométrico para captopril con recuperaciones en el rango 98–102% y desviaciones relativas menores al 2% en formulaciones farmacéuticas (28). Asimismo, Karakosta *et al.* (2021) al desarrollar un sensor automatizado para estudios de disolución obtuvieron precisión intra e interdía dentro de 2%, confirmando la robustez del análisis (29). La apreciación crítica es que, si bien los valores cumplen con lo establecido en USP e ICH, la cercanía del DSR a 2% sugiere que en medio ácido existe mayor variabilidad experimental, lo cual obliga a un control riguroso de parámetros como tiempo de lectura y estabilidad del captopril en condiciones ácidas.

En el medio tampón acetato (pH 4,5), el método alcanzó una repetibilidad con DSR de 1.656% y una precisión intermedia fue menor a 2% tanto inter-analista como inter-día, además la exactitud mostró recuperación promedio de 99.6% con DSR de 1.700 %. En comparación, Murtaza *et al.* (2019) validaron un método UV simultáneo para amlodipino y

captopril, con captopril detectado a 213 nm, logrando exactitud del 99 % y repetibilidad de hasta 9 % RSD. Aunque el RSD en su método fue mayor, la capacidad para determinar ambos fármacos simultáneamente es útil; sin embargo, demuestra que nuestro método, con menor variabilidad, ofrece mayor precisión al enfocarse solo en captopril dentro de matrices de disolución (26). En comparación con los resultados en pH 1,2, se evidencia una menor variabilidad y mayor estabilidad del analito en este medio. La apreciación crítica es que el desempeño superior en pH 4,5 demuestra que este entorno favorece la reproducibilidad analítica, aunque debe considerarse que la ligera diferencia en DSR entre repetibilidad e intermedia podría atribuirse a la estabilidad química mejorada en condiciones menos ácidas.

En el medio tampón fosfato (pH 6,8), el método mostró la mejor precisión y exactitud, con DSR de 0.465% en repetibilidad, 0.473% en precisión intermedia, y una exactitud de 99.9% con DSR de 1.673%. Esto se alinea con el enfoque presentado por Karakosta *et al.* (2021), quienes desarrollaron un método automatizado basado en zone fluidics con detección a 340 nm, alcanzando perfiles de error total compatibles con pruebas de disolución de captopril. Aunque su método alcanza excelente selectividad, requiere equipamiento más complejo, lo que resalta que nuestro enfoque UV-Vis directo es más accesible y suficientemente robusto en condiciones fisiológicas (29). Se observa un excelente desempeño en pH 6,8 resalta la idoneidad de la  $\lambda$  seleccionada (217 nm) y la alta estabilidad del captopril en condiciones neutras, lo que convierte a este medio en el más confiable para interpretar perfiles de disolución sin influencia significativa de interferencias.

Además, se realizó la contratación de la hipótesis. Para la precisión se realizó la prueba t-Student para el porcentaje disuelto en el tiempo donde se liberará el 100% del p.a. Para el pH 1,2 el valor p es  $> 0.05$  tanto para inter-analista e inter-día, los mismos resultados se repiten en el medio pH 4,5 y 6,8, esto implica que se aprueba la hipótesis alterna donde se indica que las variabilidades del método son aceptables por tal es preciso. Así mismos, a la exactitud se contrastó usando también t-Student para la concentración teórica vs la recuperada, obteniendo un p mayor  $> 0.05$  para el porcentaje de recuperación en todos los medios de disolución pH 4,5 y 6,8, además de tener con un Intervalo de confianza que incluye al 100%. Adicionalmente en la figura 4 se muestran las ecuaciones de la recta para las tres concentraciones 20%, 80% y 120% con un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) mayores a 0.99, lo que corrobora la linealidad en la exactitud.

Al discutir robustez por cambios a la longitud de onda +/- 2 nm (220 nm para pH 1,2 y 217 nm para pH 4,5 y 6,8 ambas elegidas en la especificidad, detallado anteriormente). Se puede observar (Tabla 6) las DSR de los diferentes cambios de longitud de onda, frente al patrón supera ampliamente el 2 % en 218 nm (20,9 %), y 222 nm (9.3 %); mientras que 218 nm y 219 nm la variabilidad es menor que 2%. Para filtros, cualquiera puede usarse ya que presentan una variabilidad menor al 2%. En conjunto, el método es robusto a variaciones de  $\lambda$  más allá de +/- 1 nm, y sí es robusto al cambio de filtro 40. Estos hallazgos se alinean con reportes recientes en métodos UV de disolución que muestran que, aun con variaciones de  $\pm 2$  nm, la RSD o la diferencia absoluta puede exceder 2 % si la  $\lambda$  se ubica en una región de alta pendiente, y que la validación debe incluir filtros alternativos (40/41/42) aceptables solo si no introducen > 2 % de sesgo. Por ejemplo, Saldaña-Bobadilla *et al.* (2024) evidenciaron que cambios de  $\pm 2$  nm pueden disparar la variabilidad; además, su criterio de aceptación para interferencia por filtro fue  $\leq 2$  % (31). Dado que a pH 1,2 el espectro del captopril y/o del medio es particularmente sensible a  $\lambda$ , cualquier deriva instrumental debe controlarse con OQ bajo USP <857> (exactitud de  $\lambda \pm 1$  nm) y con verificación periódica; además, se recomienda bloquear el uso de filtro 42 en esta matriz (32)

En el medio pH 4,5, el método mostró mayor tolerancia. Cambiar la  $\lambda$  a 215 nm (1.4 %), 216 nm (1,5 %) o 218 nm (1.5 %) mantiene diferencias < 2 %; sin embargo, 219 nm (2.4 %) ya no cumple. Para filtros, Whatman 40, 41 o 42 cumplen el criterio, por lo que el método es robusto frente a estos cambios siempre que se mantenga la  $\lambda$  a  $217 \pm 1$  nm. Esta conducta concuerda con literatura reciente en métodos UV para disolución de fármacos hidrosolubles, donde los filtros 40/41/42 suelen ser aceptables si la recuperación relativa no difiere > 2 % del patrón, y donde la selección de  $\lambda$  cercana al máximo local del analito minimiza la sensibilidad a pequeñas derivas. Pérez-Chauca *et al.* (2022) validaron disolución UV con filtros 41 y 42 aceptables bajo el mismo umbral (33). A pH 4,5, la ventana operativa efectiva es  $217 \pm 1$  nm; fuera de ella, la interferencia crece. Se recomienda documentar en el procedimiento que 219 nm no es aceptable y listar 40/41/42 como filtros calificados con re-verificación por lote de filtro cuando cambie el proveedor (control de cambios).

Para el medio 6,8, la  $\lambda = 215$  nm (3.7 %) y 219 nm (4.0 %) no cumplen; en cambio, 216–218 nm ( $\leq 1.5$  %) son aceptables. Para filtros, Whatman 40, 41 y 42 cumplen con la variabilidad menor a 2%. El método es, por tanto, robusto a  $\lambda$  en  $217 \pm 1$  nm y robusto al uso

filtro 40, 41 o 42.

Estos resultados son consistentes con estudios actuales donde la aceptación  $\leq 2\%$  para filtros es práctica común y donde la exactitud de  $\lambda$  debe ser controlada para evitar sesgos sistemáticos en medio fosfato. Además, hay amplia evidencia de que la  $\lambda$  de trabajo para captopril y formas sólidas cercanas a 212–220 nm depende del medio y de interferencias excipientes; de ahí la necesidad de fijar 217 nm y documentar la no intercambiabilidad con 219 nm en este buffer (32-33).

En resumen, los datos muestran que pequeños cambios en la longitud de onda y en el filtro pueden introducir diferencias absolutas de absorbancia que superan el umbral de robustez  $DSR \leq 2\%$  respecto al patrón (220 nm para pH 1,2; 217 nm para pH 4,5 y 6,8) y con filtro 41 como condición base. Para el factor “filtro”, todos los papeles Whatman mantiene diferencias  $\leq 2\%$  en los tres medios. Estos resultados son coherentes con guías que recomiendan demostrar robustez frente a pequeñas variaciones intencionales de condiciones críticas y con estudios de disolución UV recientes que establecen  $\leq 2\%$  de diferencia absoluta como umbral práctico para aceptar cambios de  $\lambda$  y de filtro (35). Se confirma que, los criterios de  $DSR \leq 2\%$  y su comparación vs. el patrón por diferencia absoluta está alineados con prácticas contemporáneas de validación en UV para ensayos de disolución, y con el enfoque de robustez de ICH Q2 (R2) (35), que pide evidenciar la resistencia del método ante variaciones deliberadas de parámetros críticos. El control metrológico de  $\lambda$ , absorbancia y luz parásita bajo USP <857> respalda que las diferencias observadas provienen de la condición analítica ( $\lambda$ /filtro) y no del instrumento. En conclusión, el método es robusto solo dentro de ventanas muy estrechas alrededor de la  $\lambda$  patrón y con selección de filtro adecuada; por tanto, controlar la exactitud de  $\lambda$  (32) y estandarizar el filtro (41 o 40) debe considerarse parte del estado de control del procedimiento. La sensibilidad observada a  $\pm 1-2$  nm en matrices ácidas es esperable cuando el analito y/o el medio presentan espectros con pendientes elevadas cerca de la  $\lambda$  de trabajo.

Finalmente, en la tabla 7, se evidencia los resultados de la estabilidad. La solución a pH 1,2 a 12 h refrigerada (8 °C) tiene una diferencia absoluta porcentual de 1.5 % ( $\leq 2\%$ , conforme). A 24 h refrigerada: 3.5 % (no conforme). A 12 h a temperatura ambiente: 1.1 % (conforme). A 24 h a temperatura ambiente: 3.6 % (no conforme). Esto muestra que a pH 1,2 la solución tolera 12 horas tanto en frío como a temperatura ambiente ( $DSR < 2\%$ ), pero no 24 horas —bajo ambas condiciones la DSR supera 2 %. Esto se debe a que Captopril es una molécula que contiene un grupo tiol ( $-SH$ ) susceptible a oxidación formando disulfuro (captopril disulfide), reacción que aumenta con el tiempo y la temperatura; además, su comportamiento ácido-base ( $pK_a$  principal cerca de  $\sim 3.9$ ; valores reportados  $pK_{a1} \approx 3.9$ ,

$pK_{a2} \approx 10.0$ ) hace que a pH 1,2 la especie esté mayoritariamente en su forma protonada, que suele mostrar mayor estabilidad frente a la hidrólisis y oxidación relativa que en pH más altos. Revisiones farmacéuticas describen  $pK_{a} \approx 3.9-4.0$  para captopril (esto explica por qué medios muy ácidos tienden a preservar mejor la molécula) (36). Informes recientes confirman que captopril muestra mejor estabilidad en medios ácidos ( $pH < \sim 3.5$ ) y que la degradación aumenta con tiempo y temperatura; por ejemplo, revisiones y monografías de formulación y guías de preparación extemporánea recomiendan refrigeración para prolongar la vida útil (22). Otros trabajos sobre formulaciones líquidas pediátricas y estudios de  $t_{90}$  reportan que la vida útil en agua o buffers puede caer drásticamente a temperaturas ambiente y tras  $>12-24$  h sin estabilizante (37). En pH 1,2, aunque la acidez relativa favorece estabilidad frente a degradación química, el tiempo es el factor crítico: 12 h es aceptable, 24 h no. Si el laboratorio requiere remuestreos o análisis diferidos, debe usarse refrigeración inmediata y/o añadir medidas estabilizantes (ej. antioxidantes tipo ascorbato a concentraciones validadas) y documentar el efecto en un estudio formal de estabilidad.

A pH 4,5, se observa que a las 12 h refrigerada tiene un 1.6 % (conforme); 24 h refrigerada 1.4 % (conforme); 12 h ambiente 1.5 % (conforme) y 24 h ambiente 3.0 % (no conforme). Aquí pH 4,5 muestra comportamiento intermedio: refrigeración mantiene la DSR  $\leq 2$  % hasta 24 h, pero a temperatura ambiente la estabilidad falla a 24 h. Observación particular: la refrigeración parece tener un efecto protector particularmente claro en este medio. El fundamento es que a pH 4,5 la fracción ionizada de captopril aumenta ( $pK_{a} \sim 3.9$ ), por lo que existe mayor proporción de la forma aniónica frente a la protonada; la forma aniónica puede presentar mayor reactividad frente a procesos como oxidación o reacciones secundarias con excipientes disueltos en el medio. Sin embargo, la reducción de la energía térmica en refrigeración ralentiza reacciones dependientes de temperatura (cinética), lo que explica por qué la condición refrigerada conserva la DSR  $\leq 2$  % incluso a 24 h. Varias publicaciones que evaluaron soluciones acuosas de captopril o formularon soluciones extemporáneas reportan que agregar antioxidantes o trabajar refrigerado extiende significativamente la estabilidad (36). En comparación con literatura de los últimos 10 años, trabajos sobre formulaciones líquidas y guías farmacéuticas publicadas en la última década muestran resultados análogos: pH moderado (3–5) puede tolerar almacenamiento refrigerado prolongado, pero a temperatura ambiente la degradación aumenta con el tiempo. Por ejemplo, artículos de formulación documentan que la refrigeración prolonga  $t_{90}$  y que la protección antioxidante es eficaz (38-39). En resumen, para pH 4,5 tu método analítico puede

considerar refrigeración como condición avalada para ensayos retardados ( $\leq 24$  h). No obstante, dado que a temperatura ambiente a 24 h la DSR supera 2 %, el SOP debe exigir refrigeración si el análisis no se realiza en las primeras 12 h, o bien validar específicamente la adición de un agente estabilizante y su impacto en la señal UV.

Finalmente, a pH 6,8 a las 12 h refrigerada el resultado es 0.5 % (conforme); 24 h refrigerada 4.9 % (no conforme); 12 h ambiente 2.1 % (no conforme); 24 h ambiente 5.63 % (no conforme). En pH 6,8 la pérdida de conformidad es más pronunciada: solo 12 h en refrigeración se aproxima al criterio, mientras que 12 h a temperatura ambiente ya es no conforme. Esto indica que en medio neutro-alcalino la molécula es mucho más inestable frente a tiempo y temperatura. El fundamento se debe a que pH 6,8 (muy por encima del  $pK_a \approx 3.9$ ), captopril existe mayoritariamente en su forma aniónica y el grupo tiol es más proclive a oxidarse en presencia de oxígeno o trazas metálicas, formando disulfuro y otros productos. Además, procesos de degradación basados en reacciones nucleofílicas o descomposición pueden acelerarse al aumentar el pH. La literatura confirma que la degradación de captopril aumenta con la alcalinidad del medio y con la temperatura, y que la oxidación a disulfuro puede ocurrir en horas a condiciones ambiente si no se aplican medidas preventivas (inertización, antioxidantes, oscuridad, refrigeración) (40). Múltiples informes y guías de formulación de la última década señalan que captopril es menos estable en pH neutro/á ligeramente alcalino y que la vida útil en solución sin estabilizantes es corta; la práctica de formular y conservar a pH ácido o refrigerar las soluciones es recurrente (38). Estos trabajos a menudo recomiendan proteger contra la oxidación (antioxidantes, recubrimiento de recipientes, envases ámbar) para mantener la estabilidad (38, 41). Por tanto, la solución a pH 6,8 representa la condición más vulnerable: no es aceptable almacenar soluciones analíticas a 12 h a temperatura ambiente ni 24 h siquiera refrigeradas. Para análisis en este medio se requiere: (i) preparar la muestra inmediatamente antes del análisis o (ii) validar en un futuro una estrategia de estabilización (ej. ascorbato o EDTA) incluyendo la demostración de que el estabilizante no interfiere con la determinación UV y que la DSR queda  $< 2$  % durante el tiempo requerido.

Adicionalmente, tanto en la robustez como estabilidad se realizó análisis para contrastar la hipótesis mediante ANOVA, corroborando los resultados anteriormente mencionados con  $p$  mayor a 0.05, comparando con el patrón (tabla 6 y 7).

Luego de lo expuesto, se evidencian que el método validado no solo cumple con los lineamientos de la USP-2023, sino que también es relevante para su aplicación práctica en el análisis de captopril, asegurando la calidad y eficacia de los medicamentos.

## V. CONCLUSIONES

- La validación del método espectrofotométrico UV/VIS para la cuantificación de captopril en tabletas de 25 mg, realizado según los lineamientos de la USP, confirman que el método validado cumple con los criterios de precisión, exactitud, linealidad, sensibilidad y especificidad.
- Se determinó que el método espectrofotométrico UV/VIS presenta una alta especificidad para la cuantificación de captopril, con un barrido espectral que mostró interferencias mínimas en la longitud de onda de 220 nm (pH 1,2) y 217 nm (pH 4,5 y 6,8). Las absorbancias de placebo y medio de disolución fueron significativamente menores, validando la capacidad del método para discriminar el analito de otras sustancias.
- La linealidad del método fue confirmada en el rango de 5.556 a 33.333  $\mu\text{g/mL}$ , con un coeficiente de correlación ( $r$ ) y coeficiente de determinación ( $r^2$ ) mayor a 0.998 para todos los medios de disolución. Estos resultados indican que el método es altamente confiable en la medición de concentraciones de captopril, cumpliendo así con los criterios de la USP.
- La precisión del método se evaluó mediante repetibilidad y precisión intermedia. Se obtuvieron desviación estándar relativa por debajo de lo aceptado del 2% tanto para repetibilidad y Precisión intermedia (inter-analista e inter-día). Esto demuestra que el método ofrece resultados consistentes en múltiples análisis.
- La exactitud fue evaluada mediante la recuperación promedio, en todos los medios de disolución, estos valores se encuentran dentro del rango aceptable de 95-105%, lo que valida la capacidad del método para medir correctamente la concentración de captopril.
- El análisis de robustez mostró que el método es robusto frente a variaciones en la longitud de onda y tipo de filtro, manteniendo DSR menores al 2% en condiciones controladas.
- La estabilidad de las soluciones analíticas se evaluó a diferentes pH y condiciones de almacenamiento. Se observó que a pH 1,2, la solución se mantuvo estable a 12 horas en refrigeración, con una diferencia porcentual de 1.1%, y en pH 4,5, la estabilidad se mantuvo adecuada hasta 24 horas en refrigeración y hasta 12 h a temperatura ambiental. Sin embargo, a pH 6,8 sólo es estable a 12 h refrigerada.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USP 42. The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeial: Validation of Pharmacopeial Procedure. 2019.
2. Instituto Nacional de Metrología de Colombia. Validación de Métodos en Análisis Químico Cuantitativo [Internet]. Colombia; 2023. 1-100 p. Disponible en: [https://hub.unido.org/sites/default/files/publications/Validacion\\_de\\_metodos\\_en\\_analisis\\_quimico\\_cuantitativo\\_compressed.pdf](https://hub.unido.org/sites/default/files/publications/Validacion_de_metodos_en_analisis_quimico_cuantitativo_compressed.pdf)
3. FDA. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Internet]. FDA; 2018 [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
4. Alvarado Y, Salazar A, Pineda N, Villanueva H, Cáceres E. Estudio de la biodisponibilidad relativa de una formulación multifuente de sulfametoxazol respecto al medicamento referente. Horizonte Médico (Lima). julio de 2016; 16(3):12-9.
5. Baena Y, Ponce D' León. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo*. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2008; 37(1):18-32.
6. U. S. Department of Health and Human Services. FDA Guidance for Industry: Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System - ECA Academy [Internet]. 2017 [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/fda-guidance-for-industry-waiver-of-in-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-for-immediate-release-solid-oral-dosage-form>
7. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-first report, Annex 6, Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [Internet]. 2017 [citado 5 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs-1003>
8. Araujo A. Análisis de calidad de captopril en tabletas de 25 mg comercializadas en el mercado peruano [Internet]. [Trujillo]: Universidad Nacional de Trujillo; 2022 [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/787adeda-bed1->

4326-b31b-9ea9e5f314ec

9. Acevedo L, Zambrano J, Camargo J, Amador A. Perfil de disolución de captopril simulando condiciones prequirúrgica y posquirúrgica de cirugías bariátrica en Colombia. *Rev Cubana Farm.* 2020; 53(1):1-17.
10. Prebiana R, Damayanti, O., Agustin, Y. D., Lukitaningsih, E., & Bestari, A. N. Validation of a high-performance liquid chromatographic method for the assay and dissolution of captopril in mucoadhesive tablet formulation. (2021). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(2), 066-074.
11. Nizado N, Ashilah G, Budianto E. In vitro efficiency and dissolution test from captopril microencapsulation by varying composition in polyblend poly (D-lactic acid) and polycaprolactone. *AIP Publishing.*2020. <https://doi.org/10.1063/5.0008192>
12. Grebenkin D, Ryabova A, Kuramshina A, Kislyakov I, Zhukova E. Dissolution Profile Study and Uniformity of Dosage Units Test for Various Manufacturers of "Captopril" Drugs from the Russian Market. *Drug Development and Registration.* 2023. 12(1): 131-141.
13. Saldaña Calderón LA. Desarrollo y validación del método analítico por espectrometría NIR y calibración multivariable para la cuantificación de captopril en tabletas 25mg". 2011 [citado 13 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14414/2463>
14. DrugBank Online [Internet]. 2024 [citado 18 de noviembre de 2024]. Captopril. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01197>
15. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics | FDA [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/analytical-procedures-and-methods-validation-drugs-and-biologics>
16. Q2 (R2) Validation of Analytical Procedures | FDA [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q2r2-validation-analytical-procedures>
17. International Conference on Harmonisation. ICH Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [Internet]. 2005. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>
18. Chavan S, Desai D. Analytical method validation: A brief review. *World Journal of Advanced Research and Reviews.* 2022; 16(02):389-402.
19. Castañeda-Alarcón M, García-Montoya E, Rodríguez-Calzado J, Flores-Rodríguez M, Grande-Ortiz M, Moreno-Exebio L. *SciELO - Salud Pública - Evaluación comparativa de*

- perfiles de disolución del medicamento genérico lamivudina tableta 150 mg comercializado en Perú frente al innovador Epivir Evaluación comparativa de perfiles de disolución del medicamento genérico lamivudina tableta 150 mg comercializado en Perú frente al innovador Epivir [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2024.v41n1/69-75/es/>
20. Definición de fármaco - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/farmaco>
  21. Definición de medicamento - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/medicamento>
  22. USP-2023. The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeial: Disolución intrínseca aparente-Procedimiento de pruebas de disolución para disco rotatorio y disco estacionario. 2023.
  23. USP 42. The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeial: Solutions. 2019.
  24. BRITAIN, Harry G.; KADIN, Harold. Ultraviolet (UV) absorption and circular dichroism (CD) spectra of captopril. *Pharmaceutical research*, 1990, vol. 7, no 10, p. 1082-1085. <https://doi.org/10.1023/A:1015907620546>
  25. UKEssays. UV Spectrophotometric Method: Captopril and Lisinopril [Internet]. November 2018. [Accessed 3 September 2025]; Available from: <https://www.ukessays.com/essays/biology/uv-spectrophotometric-method-of-captopril-biology-essay.php?vref=1>.
  26. MURTAZA, Ghulam, et al. A novel UV-spectrophotometric method for simultaneous estimation of amlodipine and captopril. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2019, vol. 52, no 11, p. 952-958. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01932-1>
  27. ZAMMIT, Glenn; CASSAR, Ralph; PACE, Mark. Quantification of captopril using ultra high performance liquid chromatography. *arXiv preprint arXiv: 2107.09724*, 2021. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2107.09724>
  28. DAWOOD, Noor H.; ALI, Nashwan H. Spectrophotometric Determination of Captopril in Pharmaceutical Formulations based on Ion-Pair Reaction with the Red Congo. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 2022, vol. 13. Doi:10.47750/pnr.2022.13.S07.006
  29. Karakosta, Theano D.; Tzanavaras, Paraskevas D.; ZACHARIS, Constantinos K.

- Development and validation of an automated zone fluidics-based sensor for in vitro dissolution studies of captopril using total error concept. *Molecules*, 2021, vol. 26, no 4, p. 824. <https://doi.org/10.3390/molecules26040824>
30. LEN, Adél, et al. Physicochemical characterization and drug release properties of methyl-substituted silica xerogels made using sol–gel process. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no 17, p. 9197. <https://doi.org/10.3390/ijms22179197>
31. Saldaña-Bobadilla, Vanessa, et al. Development and validation of a UV spectrophotometric method for biowaiver studies in pyrazinamide tablets. *J Pharm Pharmacogn Res*, 2024, vol. 12, no 3, p. 539-547. DOI: [https://doi.org/10.56499/jppres23.1846\\_12.3.539](https://doi.org/10.56499/jppres23.1846_12.3.539)
32. Agilent Technologies. UV-Vis spectrophotometry solution for the pharmaceutical industry: confidence in compliance with USP chapter <857> using the Agilent Cary 60 UV-Vis spectrophotometer. White Paper. Santa Clara (CA): Agilent Technologies; 2023 Dec. 20 p. Report No.: 5994-6869EN. Disponible en: <https://www.agilent.com/cs/library/whitepaper/public/wp-usp857-instrument-quali-cary-60-5994-6869en-agilent.pdf>
33. Perez-Chauca, Enma; Alva-Plasencia, Pedro M.; Ferraz, Humberto Gomes.  
Development and validation of ultraviolet spectrophotometric methods for lamivudine and zidovudine quantification in dissolution test. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 2022, vol. 10, no 5, p. 847-856. DOI: [https://doi.org/10.56499/jppres22.1433\\_10.5.847](https://doi.org/10.56499/jppres22.1433_10.5.847)
34. GENG, Yuhao; WILLIAMS, Gareth R. Developing and scaling up captopril-loaded electrospun ethyl cellulose fibers for sustained-release floating drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, vol. 648, p. 123557. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123557>
35. Guideline, I. H. T. Validation of analytical procedures Q2 (R2). *ICH: Geneva, Switzerland*, 2022, vol. 1. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q2%28R2%29\\_Guideline\\_2023\\_1130.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf)
36. Ghasemi, Nahid; NIAZI, Ali. Determination of captopril in pharmaceutical preparation and biological fluids using two-and three-way chemometrics methods. *Chinese Chemical Letters*, 2007, vol. 18, no 4, p. 427-430. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.02.019>
37. Alipour, S; Mohammadi, A; Ahmadi, F. Captopril fast disintegrating tablets for children: formulation and quality control by HPLC. *Trends in Pharmaceutical Sciences and*

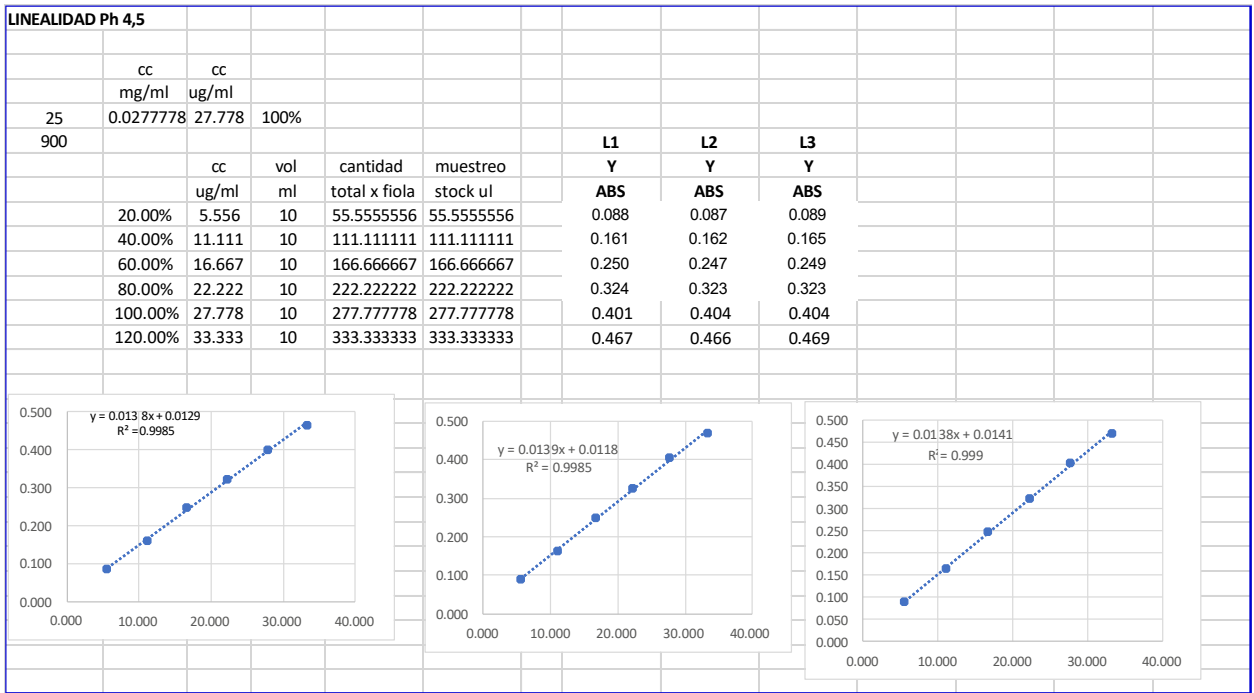
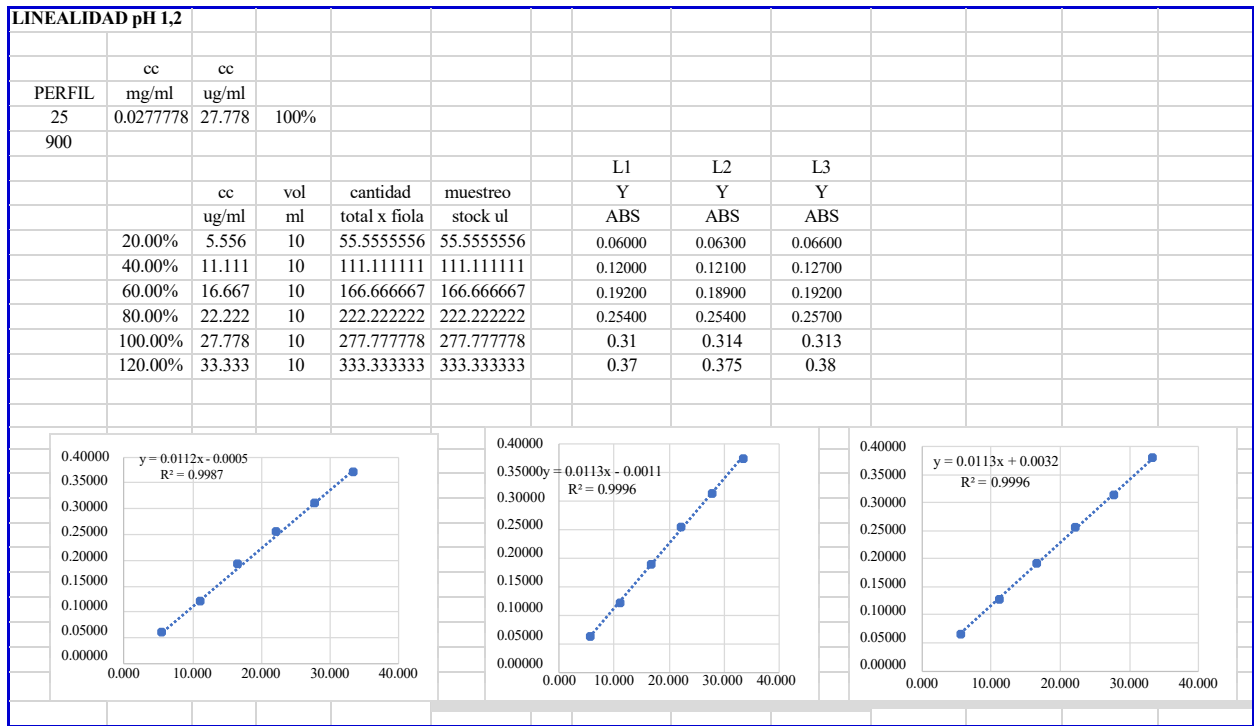
- Technologies, 2017, vol. 3, no 3, p. 161-168. Disponible en: [https://tips.sums.ac.ir/article\\_42230.html](https://tips.sums.ac.ir/article_42230.html)
38. Nilesh, M., Sudarshan, R. Formulation and Evaluation of Sustained Release Tablet of Captopril using Cross-Linked Alginate. *Int. J. of Pharm. Sci.*, 2024, Vol 2, Issue 7, 2054-2064. Disponible en: <https://www.ijpsjournal.com/article/Formulation-And-Evaluation-Of-Sustained-Release-Tablet-Of-Captoprilusing-CrossLinked-Alginate>
39. P. Sharma, V. Jain y S. Jain. Fabricación, optimización y evaluación del sistema de administración de fármacos cronotrópicos de captopril. *IJPSR*, 2020, 25, 859. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(4).2203-10
40. CHEN, David; CHEN, Huilan; KU, Hao. Degradation rates of captopril in aqueous medium through buffer-catalysis oxidation. *Drug development and industrial pharmacy*, 1995, vol. 21, no 7, p. 781-792. <https://doi.org/10.3109/03639049509026643>
41. YE, Amanda. Captopril 1 mg/mL Oral Solution. *US Pharm*, 2024, vol. 49, no 2, p. 59-60. Disponible en: <https://www.uspharmacist.com/article/captopril-1-mg-ml-oral-solution>
42. Hernández-Sampieri R, Mendoza Torres C. Metodología de la investigación. 7ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2022.

## ANEXOS

### Anexo 1. Prueba t para medias de dos muestras emparejadas en la Especificidad

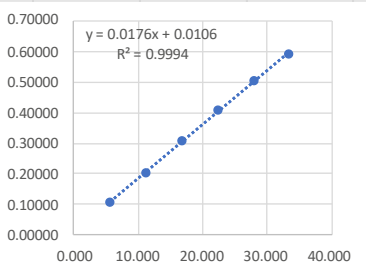
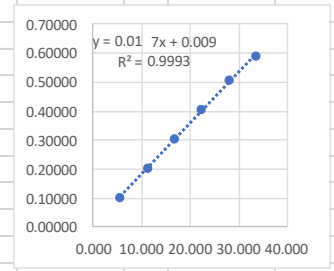
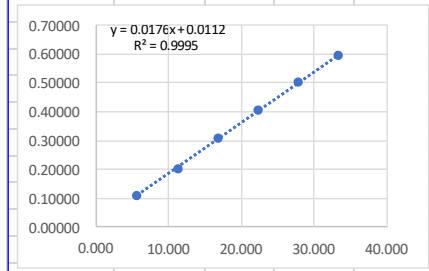
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas pH 1,2		
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	0.302	0.358
Varianza	0.000001	0.000001
Observaciones	3	3
Coefficiente de correlación de Pearson	0.5	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	2	
Estadístico t	-96.99484522	
P(T<=t) una cola	5.31378E-05	
Valor crítico de t (una cola)	2.91998558	
P(T<=t) dos colas	0.060627557	
Valor crítico de t (dos colas)	4.30265273	
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas pH 4,5		
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	0.458	0.492
Varianza	0.000001	0.000001
Observaciones	3	3
Coefficiente de correlación de Pearson	-1	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	2	
Estadístico t	-29.44486373	
P(T<=t) una cola	0.000575705	
Valor crítico de t (una cola)	2.91998558	
P(T<=t) dos colas	0.061514109	
Valor crítico de t (dos colas)	4.30265273	
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas pH 6,8		
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	0.458666667	0.47
Varianza	3.33333E-07	0.000001
Observaciones	3	3
Coefficiente de correlación de Pearson	0.866025404	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	2	
Estadístico t	-34	
P(T<=t) una cola	0.000431966	
Valor crítico de t (una cola)	2.91998558	
P(T<=t) dos colas	0.086393105	
Valor crítico de t (dos colas)	4.30265273	

## Anexo 2. Datos de la Linealidad



**LINEALIDAD Ph 6,8**

	cc mg/ml	cc ug/ml										
25	0.0277778	27.778	100%									
900												
		cc	vol	cantidad	muestreo	L1	L2	L3				
		ug/ml	ml	total x fiola	stock ul	Y	Y	Y				
						ABS	ABS	ABS				
	20.00%	5.556	10	55.5555556	55.5555556	0.10700	0.10500	0.10600				
	40.00%	11.111	10	111.1111111	111.1111111	0.20300	0.20500	0.20400				
	60.00%	16.667	10	166.6666667	166.6666667	0.30700	0.30500	0.30700				
	80.00%	22.222	10	222.2222222	222.2222222	0.40600	0.40600	0.40600				
	100.00%	27.778	10	277.7777778	277.7777778	0.501	0.508	0.504				
	120.00%	33.333	10	333.3333333	333.3333333	0.591	0.592	0.591				



### Anexo 3. Datos de la Precisión

#### Precisión pH 1,2

Analista 1			Analista 2		
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	Variable 1	Variable 2		Variable 1	Variable 2
Media	106.460177	107.362832	Media	106.300885	105.663717
Varianza	0.55484376	0.31463701	Varianza	0.46349753	0.26050591
Observaciones	6	6	Observaciones	6	6
Coefficiente de correlación de Pearson	0.63158412		Coefficiente de correlación de Pearson	0.92494937	
Diferencia hipotética de las medias	0		Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5		Grados de libertad	5	
Estadístico t	-3.78245036		Estadístico t	2.47722558	
P(T<=t) una cola	0.00642877		P(T<=t) una cola	0.00138248	
Valor crítico de t (una cola)	2.01504837		Valor crítico de t (una cola)	2.01504837	
P(T<=t) dos colas	0.08285753		P(T<=t) dos colas	0.07649603	
Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184		Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184	

Día 1			Día 2		
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	Variable 1	Variable 2		Variable 1	Variable 2
Media	106.460177	105.663717	Media	106.300885	107.362832
Varianza	0.55484376	0.26050591	Varianza	0.46349753	0.31463701
Observaciones	6	6	Observaciones	6	6
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.8898826		Coefficiente de correlación de Pearson	-0.71760137	
Diferencia hipotética de las medias	0		Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5		Grados de libertad	5	
Estadístico t	1.59719141		Estadístico t	-2.25876976	
P(T<=t) una cola	0.0855566		P(T<=t) una cola	0.03673243	
Valor crítico de t (una cola)	2.01504837		Valor crítico de t (una cola)	2.01504837	
P(T<=t) dos colas	0.17111321		P(T<=t) dos colas	0.07346486	
Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184		Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184	

#### Precisión pH 4,5

Analista 1			Analista 2		
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	Variable 1	Variable 2		Variable 1	Variable 2
Media	104.504348	104.330435	Media	104.0695652	103.93913
Varianza	3.39584121	2.2979206	Varianza	0.637429112	1.86918715
Observaciones	6	6	Observaciones	6	6
Coefficiente de correlación de Pearson	0.3386261		Coefficiente de correlación de Pearson	0.901930272	
Diferencia hipotética de las medias	0		Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5		Grados de libertad	5	
Estadístico t	0.21847814		Estadístico t	0.43574467	
P(T<=t) una cola	0.41784702		P(T<=t) una cola	0.340596009	
Valor crítico de t (una cola)	2.01504837		Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.83569404		P(T<=t) dos colas	0.681192017	
Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184		Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Día 1			Día 2		
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	Variable 1	Variable 2		Variable 1	Variable 2
Media	104.504348	103.93913	Media	104.0695652	104.330435
Varianza	3.39584121	1.86918715	Varianza	0.637429112	2.2979206
Observaciones	6	6	Observaciones	6	6
Coefficiente de correlación de Pearson	0.84275501		Coefficiente de correlación de Pearson	-0.181808361	
Diferencia hipotética de las medias	0		Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5		Grados de libertad	5	
Estadístico t	1.37184544		Estadístico t	-0.347804172	
P(T<=t) una cola	0.11423229		P(T<=t) una cola	0.371075316	
Valor crítico de t (una cola)	2.01504837		Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.22846457		P(T<=t) dos colas	0.742150632	
Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184		Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

## Precisión pH 6,8

Analista 1			Analista 2		
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	Variable 1	Variable 2		Variable 1	Variable 2
Media	93.3136364	93.3136364	Media	93.2795455	93.2795455
Varianza	0.17990702	0.38073347	Varianza	0.36260331	0.34586777
Observaciones	6	6	Observaciones	6	6
Coefficiente de correlación de Pearson	0.75135111		Coefficiente de correlación de Pearson	0.4095631	
Diferencia hipotética de las medias	0		Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5		Grados de libertad	5	
Estadístico t	7.0908E-14		Estadístico t	-1.7938E-14	
P(T<=t) una cola	0.5		P(T<=t) una cola	0.5	
Valor crítico de t (una cola)	2.01504837		Valor crítico de t (una cola)	2.01504837	
P(T<=t) dos colas	0.90352147		P(T<=t) dos colas	0.91046876	
Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184		Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184	

Día 1			Día 2		
Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	Variable 1	Variable 2		Variable 1	Variable 2
Media	93.3136364	93.2795455	Media	93.2795455	93.3136364
Varianza	0.17990702	0.34586777	Varianza	0.36260331	0.38073347
Observaciones	6	6	Observaciones	6	6
Coefficiente de correlación de Pearson	0.23481649		Coefficiente de correlación de Pearson	0.65310236	
Diferencia hipotética de las medias	0		Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5		Grados de libertad	5	
Estadístico t	0.13063249		Estadístico t	-0.16439899	
P(T<=t) una cola	0.45057959		P(T<=t) una cola	0.43792821	
Valor crítico de t (una cola)	2.01504837		Valor crítico de t (una cola)	2.01504837	
P(T<=t) dos colas	0.90115918		P(T<=t) dos colas	0.87585641	
Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184		Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184	

#### Anexo 4. Evidencia de la Ejecución

*Figura 5. Preparación de la Linealidad*



*Figura 6. Filtración de las muestras del disolvente Sotax*



*Figura 7. Pesando los excipientes para preparar el placebo*



*Figura 8. Ejecutando el perfil de disolución*



*Figura 9. Manejo del disolutor Sotax*



**Anexo 5. Matriz de consistencia**

TÍTULO	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	HIPÓTESIS	OBJETIVOS	VARIABLES	DIMENSIONES / CATEGORÍAS	METODOLOGÍA
<p>“Validación de un método Espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.”</p>	<p><b>PROBLEMA GENERAL</b> ¿El método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.”</p> <p><b>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>¿Se podrá comprobar la especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.”?</li> <li>¿Se podrá establecer la linealidad de la respuesta analítica del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.?</li> <li>¿Se podrá evaluar la precisión del método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles</li> </ol>	<p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b> El método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.</p> <p><b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS (DEJAR IGUAL)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se podrá comprobar la especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS, según los lineamientos de la USP-2023</li> <li>Se podrá establecer la linealidad de la respuesta analítica del método espectrofotométrico UV/VIS, según los lineamientos de la USP-2023</li> <li>Se podrá evaluar la precisión del método espectrofotométrico UV/VIS mediante los ensayos de repetibilidad y precisión intermedia, según los lineamientos de la USP-2023</li> <li>Se podrá verificar la exactitud del método</li> </ol>	<p><b>OBJETIVO GENERAL</b> Validar el método espectrofotométrico UV/VIS según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.</p> <p><b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS (CORREGIR SEGÚN EL TRABAJO)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Comprobar la especificidad del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.</li> <li>Establecer la linealidad de la respuesta analítica del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.</li> <li>Evaluar la precisión del método espectrofotométrico UV/VIS mediante los</li> </ol>	<p>Variable independiente o G: Método espectrofotométrico UV/VIS para cuantificar captopril (25 mg). Variable dependiente o O<sub>1</sub>: Desempeño analítico según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025. : especificidad, linealidad, precisión, exactitud, robustez y estabilidad.</p>	<p>Longitud de onda (nm): 200 a 300 nm</p> <p>Medio de disolución (pH): 1,2; 4,5 y 6,8</p> <p>Concentración estándar (µg/mL): 27.78</p> <p>Tiempo de lectura (min): 3, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos.</p> <p>Linealidad</p> <p>Exactitud</p> <p>Precisión</p> <p>Especificidad</p> <p>Robustez</p> <p>Límites de Detección y Cuantificación</p>	<p><b>Tipo de Investigación:</b> Aplicada</p> <p><b>Según su enfoque:</b> Cuantitativo</p> <p><b>Según su naturaleza:</b> Descriptiva</p> <p><b>Según su alcance temporal:</b> Prospectivo</p> <p><b>Método:</b> Deductivo.</p> <p><b>Diseño:</b> Pre-Experimental</p>

	<p>de disolución, Lima 2025. 4. ¿Se podrá verificar la exactitud del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.? 6. ¿Se podrá examinar la estabilidad de las muestra de captopril durante el periodo de análisis según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025?</p>	<p>espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025. 5. Se podrá analizar la robustez del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025. 6. Se podrá examinar la estabilidad de las muestra de captopril durante el periodo de análisis según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.</p>	<p>ensayos de repetibilidad y precisión intermedia, según según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025. . 4. Verificar la exactitud del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025. 5. Analizar la robustez del método espectrofotométrico UV/VIS, según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025 6. Examinar la estabilidad de las muestra de captopril durante el periodo de análisis según lineamientos USP para captopril 25 mg a partir de perfiles de disolución, Lima 2025.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

Anexo 6. Instrumentos.

(No corresponde por naturaleza de la investigación).

## **CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Lima, 24 de julio del 2025.

Autor Responsable:  
**Noelia Judith Hoyos Sanchez**

**Exp. N°: 0926-2025**

Es grato expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que el Comité Institucional de Ética e Integridad Científica de la Universidad Privada Norbert Wiener (CIEIC-UPNW) evaluó y **APROBÓ** el siguiente proyecto de investigación:

Proyecto Titulado: "VALIDACIÓN DE METODO ESPECTROFOTOMETRICO UV/VIS SEGUN LINEAMIENTOS USP PARA CAPTOPRIL 25 MG S PARTIR DE PERFILES DE DISOLUCION. LIMA 2025" Versión Nro. 1, con fecha 12/07/2025.

El cual tiene como Autor(es) a:  
**Noelia Judith Hoyos Sanchez**

La **APROBACIÓN** comprende el cumplimiento de las buenas prácticas éticas, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo de investigación y la confidencialidad de los datos, entre otros.

El investigador deberá considerar los siguientes puntos detallados a continuación:

- La **vigencia** de la aprobación es **24 meses** a partir de la emisión de este documento.
- Toda **enmienda** deberá presentarse al CIEIC-UPNW; el proyecto no podrá ejecutarse sin su aprobación previa.
- La constancia de aprobación por el CIEIC **no garantiza la aceptación** por parte de las **instituciones** donde pretende ejecutar el trabajo de investigación.

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,


Mg. Angelica Karina Minaya Galarreta  
Presidenta  
Comité Institucional de Ética e Integridad Científica  
Universidad Privada Norbert Wiener

Anexo 8. Formato de consentimiento informado (No corresponde por naturaleza de la investigación).

Anexo 9. Carta de aceptación de la institución donde se realizó la investigación.



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

Yo, Frizzi Judith Ganoza Gasco

Docente del departamento de Farmacotécnica, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, Con DNI N.º 41294266, y código docente 6306.

Autorizó a:

Doña Noelia Judith Hoyos Sánchez a:

- Realizar su investigación en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- Usar los equipos, materiales de vidrio y reactivos relacionados con la investigación
- Periodo: desde el 08 de agosto al 28 de agosto del 2025.

Y para que conste, firmo la presente.

Atte.

Fecha, 05 de agosto de 2025

.....  
Frizzi Judith Ganoza Gasco  
QUÍMICA FARMACEUTICA  
COFP 13597

**DNI N° 41294266**

# Hoyos\_Noelia\_Bachiller\_Asesoría\_2025.docx

 Universidad Wiener

## Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::14912:517804371

Fecha de entrega

24 oct 2025, 4:12 p.m. GMT-5

Fecha de descarga

24 oct 2025, 4:15 p.m. GMT-5

Nombre del archivo

Hoyos\_Noelia\_Bachiller\_Asesoría\_2025.docx

Tamaño del archivo

809.1 KB

55 páginas

12.959 palabras

71.480 caracteres




## 14% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

### Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

### Fuentes principales

- 10%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 10%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

### Marcas de integridad

#### N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## Fuentes principales

- 10% Fuentes de Internet
- 2% Publicaciones
- 10% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2024-10-01	2%
2	Internet	dspace.unitrु.edu.pe	2%
3	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2025-06-25	1%
4	Internet	dspace.unitrु.edu.pe:8080	<1%
5	Trabajos entregados	Universidad Andina del Cuzco on 2019-02-07	<1%
6	Internet	hdl.handle.net	<1%
7	Internet	dsplayer.es	<1%
8	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
9	Internet	www.coursehero.com	<1%
10	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2024-12-22	<1%
11	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2025-10-22	<1%




# 14% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

## Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

## Fuentes principales

- 10%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 10%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Marcas de integridad

### N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## Fuentes principales

- 10% Fuentes de Internet
- 2% Publicaciones
- 10% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2024-10-01	2%
2	Internet	dspace.unitru.edu.pe	2%
3	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2025-06-25	1%
4	Internet	dspace.unitru.edu.pe:8080	<1%
5	Trabajos entregados	Universidad Andina del Cusco on 2019-02-07	<1%
6	Internet	hdl.handle.net	<1%
7	Internet	docplayer.es	<1%
8	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
9	Internet	www.coursehero.com	<1%
10	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2024-12-23	<1%
11	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Trujillo on 2025-10-22	<1%