UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

MODALIDAD: INVESTIGACIÓN

TEMA:

“ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA SOLUBILIDAD A DIFERENTES pH DE LAS TABLETAS DE COZAAR DE 100 MG Y GENÉRICAS COMERCIALIZADAS POR DOS LABORATORIOS DE ECUADOR.”

TRABAJO DE TITULACIÒN PRESENTADO COMO REQUISITO PREVIO PARA OPTAR AL GRADO DE QUÌMICAS FARMACÈUTICAS.

AUTORES:

ANGIE MICHELLE JIMÉNEZ MORALES

EMILIA ADELA VIVAS GUERRERO

TUTOR:

Q.F.: MIGDALIA MIRANDA MARTÍNEZ PhD.

COTUTORA:

Q.F.: PILAR SOLEDISPA CAÑARTE MSc.

GUAYAQUIL-ECUADOR

2018

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Presidencia de la República del Ecuador

Plan Nacional de Ciencia, Tecnología, Innovación y Saberes

SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	"ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA SOLUBILIDAD A DIFERENTES pH DE LAS TABLETAS DE COZAAR DE 100 MG Y LAS GENÉRICAS COMERCIALIZADAS POR DOS LABORATORIOS DE ECUADOR"		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Angie Michelle Jiménez Morales Emilia Adela Vivas Guerrero		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Q.F.: Migdalia Miranda Martínez PhD. (Tutor) Q.F. Pilar Soledispa Cañarte MS.c. (Revisor)		
INSTITUCIÓN:	Universidad de Guayaquil		
UNIDAD/FACULTAD:	Ciencias Química		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	Química y Farmacia		
GRADO OBTENIDO:	Tercer Nivel : Químico y Farmacéutico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	2018	**No. DE PÁGINAS:**	53
ÁREAS TEMÁTICAS:	Investigación : Análisis de los Medicamentos		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Losartán potásico, Solubilidad, Valores de pH, Volumen de buffers		

RESUMEN/ABSTRACT: Los estudios de Bioequivalencia de medicamentos genéricos, responden a una necesidad del sector salud, para garantizar la eficacia y seguridad de estos medicamentos y la salud de los pacientes que lo consumen. En este trabajo, se realizó un estudio de solubilidad de tabletas de losartán 100mg, correspondientes a dos laboratorios nacionales, comparadas con el innovador Cozaar. Se comprobó que los productos evaluados, genérico e innovador, presentaron un comportamiento de baja solubilidad en el buffer de pH 1,2 (ácido clorhídrico o flujo gástrico simulado), sin embargo, fueron solubles en buffer pH 4,5; 6,8 y 7; a diferentes volúmenes de buffer, la disolución >85% se obtuvo entre los 0- 30 minutos. El valor de pH 4,5 y el volumen de 250 ml resultaron los más adecuados para obtener los menores tiempos de solubilidad del producto innovador. Se apreciaron diferencias altamente significativas entre lotes de uno de los laboratorios. No se encontró equivalencia entre los productos genéricos de los laboratorios estudiados y el innovador Cozaar

ADJUNTO PDF:	☐ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	**Teléfono:** 0939554908 0991931973	E-mail: angie07_jimenez@hotmail.es emy-27-1989@outlook.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	**Nombre: Secretaría Ciencias Químicas**	
	Teléfono: (04)2-293680	
	E-mail: www.fcq.ug.edu.ec	

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA

UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil 12 de Marzo del 2018

Sr. MSc, QF Carlos Silva Huilcapi
DIRECTORA DE LA CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
Ciudad.- Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA SOLUBILIDAD A DIFERENTES pH DE LAS TABLETAS DE COZAAR DE 100 MG Y GENÉRICAS COMERCIALIZADAS POR DOS LABORATORIOS DE ECUADOR."** de los estudiante Angie Michelle Jiménez Morales y Emilia Adela Vivas Guerrero indicando ha (n) cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación. Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el (los) estudiante (s) está (n) apto (s) para continuar con el proceso de revisión final. Atentamente

Q.F.: Migdalia Miranda Martínez PhD.
NOMBRE DEL DOCENTE TUTOR
C.I. 0959275181

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA

UNIDAD DE TITULACIÓN

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado MIGDALIA MIRANDA MARTÍNEZ, tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por ANGIE MICHELLE JIMÉNEZ MORALES con Nº 0950153908 y EMILIA ADELA VIVAS GUERRERO con Nº 0930037114, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de QUÍMICO Y FARMACÉUTICO.

Se informa que el trabajo de titulación: "ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA SOLUBILIDAD A DIFERENTES pH DE LAS TABLETAS DE COZAAR DE 100 MG Y GENÉRICAS COMERCIALIZADAS POR DOS LABORATORIOS DE ECUADOR.", ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio (indicar el nombre del programa antiplagio empleado) quedando el **5 %** de coincidencia.

URKUND

Urkund Analysis Result

Analysed Document:	tesis emi A.docx (D35036549)
Submitted:	1/26/2018 4:02:00 AM
Submitted By:	migdalia.mirandam@ug.edu.ec
Significance:	5 %

Sources included in the report:

Tesis-Rendon-Zoleta.docx (D35032681)
ARTICULO DE REVISION.docx (D29598200)
ATENOLOL RAUL JIMENEZ URKUND.docx (D30236656)
Bioequivalencia en farmacologia.docx (D10920411)
http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/agosto.pdf
http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/133587/Bioequivalencia-de-tres-formas-farmaceuticas-comerciales-de-ivermectina-oral-para-equinos.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Instances where selected sources appear:

10

https://secure.urkund.com/view/34491584-891773-673635#DcUxDoAgEATAv1y9MbB3esJXDIUhaiikoTT+XaeZR+4heYsgQQUNdHCFQh36nwpktKu3s9W910NymIKlqM6YZpouHvz9AA==

Q.F.: Migdalia Miranda Martínez PhD.
NOMBRE DEL DOCENTE TUTOR
C.I. 0959275181

URKUND

Urkund Analysis Result

Analysed Document:	tesis emi A.docx (D35036549)
Submitted:	1/26/2018 4:02:00 AM
Submitted By:	migdalia.mirandam@ug.edu.ec
Significance:	5 %

Sources included in the report:

Tesis-Rendon-Zoleta.docx (D35032681)
ARTICULO DE REVISION.docx (D29598200)
ATENOLOL RAUL JIMENEZ URKUND.docx (D30236656)
Bioequivalencia en farmacologia.docx (D10920411)
http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/agosto.pdf
http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/133587/Bioequivalencia-de-tres-formas-farmaceuticas-comerciales-de-ivermectina-oral-para-equinos.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Instances where selected sources appear:

10

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA

UNIDAD DE TITULACIÓN

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS

Yo, con, EMILIA ADELA VIVAS GUERRERO con C.I. Nº 0930037114 y ANGIE MICHELLE JIMÉNEZ MORALES con C.I. Nº 0950153908 , certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **"**ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA SOLUBILIDAD A DIFERENTES pH DE LAS TABLETAS DE COZAAR DE 100 MG Y LAS GENÉRICAS COMERCIALIZADAS POR DOS LABORATORIOS DE ECUADOR**"** son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente.

EMILIA VIVAS GUERRERO
C.I. 0930037114

ANGIE JIMENEZ MORALES
C.I. 095015390-8

*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutor/ a del Trabajo de Titulación, Certifico: Que he asesorado, guiado y revisado el trabajo de titulación en la modalidad de investigación, cuyo título es "ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA SOLUBILIDAD A DIFERENTES pH DE LAS TABLETAS DE COZAAR DE 100 MG Y LAS GENÉRICAS COMERCIALIZADAS POR DOS LABORATORIOS EN ECUADOR", presentado por Emilia Adela Vivas Guerrero con cédula de ciudadanía Nº 0930037114 y Angie Michelle Jiménez Morales con cédula de ciudadanía Nº 0950153908 previo a la obtención del título de Químico y Farmacéutico/a.

Este trabajo ha sido aprobado en su totalidad y se adjunta el informe de Antiplagio del programa URKUND. Lo Certifico.-

FIRMA DEL TUTOR
Q.F.: Migdalia Miranda Martínez PhD.

FIRMA DEL COTUTOR
Q.F. Pilar Soledispa Cañarte MS.c.

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

El Tribunal de Sustentación del Trabajo de Titulación de las Srtas. **Angie Michelle Jiménez Morales y Emilia Adela Vivas Guerrero** después de ser examinado en su presentación, memoria científica y defensa oral, da por aprobado el Trabajo de Titulación.

Fernanda Kolenyak Dos Santos PhD
Presidente - Miembro 1 Del Tribunal

Carolina Santiago Dugarte PhD
Docente - Miembro 2 Del Tribunal

Dra. María Elena Jiménez Msc
Docente - Miembro 3 Del Tribunal

AB. Francisco Palomeque
Secretario General

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA

UNIDAD DE TITULACIÓN

CARTA DE AUTORIA DE TITULACIÓN

Guayaquil, 24 de Enero del 2018

Nosotras, **EMILIA ADELA VIVAS GUERRERO** y **ANGIE MICHELLE JIMÉNEZ MORALES,** autores de este trabajo declaramos ante las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil, que la responsabilidad del contenido de este TRABAJO DE TITULACIÓN, me corresponde a mí exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Declaramos también es de mi autoría, que todo el material escrito, salvo el que está debidamente referenciado en el texto. Además, ratificamos que este trabajo no ha sido parcial ni totalmente presentado para la obtención de un título, ni en una Universidad Nacional, ni una Extranjera.

EMILIA VIVAS GUERRERO

C.I. 0930037114

ANGIE JIMENEZ MORALES

C.I. 095015390-8

GUAYAQUIL, 24 DE ENERO DEL 2018

AGRADECIMIENTO

Le dedicamos los resultados de esta tesis a Dios, por habernos dado la sabiduría para tomar decisiones acertadas durante el proceso de desarrollo del proyecto de titulación, siendo nuestro guía espiritual. A nuestros padres que representan los pilares fundamentales en nuestra vida. Los que día a día nos impulsan a continuar y no desfallecer ante situaciones difíciles que se presenten en nuestros caminos.

A nuestra tutora Q.F.: Migdalia Miranda Martínez PhD. y cotutora Q.F.: Pilar Soledispa Cañarte MSc por su paciencia, conocimientos y apoyo incondicional en el desarrollo de la tesis. Y finalmente gracias a la Facultad de Ciencias Químicas que abre las puertas a los jóvenes como nosotros para prepararnos para el futuro.

ÍNDICE

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN i

CERTIFICADO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN v

CERTIFICADO DEL PORCENTAJE DE SIMILITUD vi

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD iii

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS vii

APROBACIÓN DEL TUTOR.....viii

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL ix

CARTA DE AUTORIA DE TITULACIÓN……VIII

AGRADECIMIENTO……IX

INTRODUCCIÓN.....1

Problema.....3

Hipótesis 4

Objetivos 4

Objetivo General 4

Objetivos Específicos. 4

CAPITULO I. MARCO TEORICO 5

I.1 Medicamentos: genérico y de marca.....5

I.1.1 Bioequivalencia farmacéutica y terapéutica.....8

I.1.2 Sistema de clasificación Biofarmacéuticos 11

I.1.2.1 Solubilidad 12

I.1.2.2 Permeabilidad.....12

I.1.2.3 Disolución 13

I.1.3 Bioexención 14
I.1.3.1 Cuándo se puede realizar una bioexención 14
I.2 Hipertensión Arterial (HTA) 15
I.3 Losartán potásico 18
I.3.1 Acción Farmacológica 19
I.3.2 Farmacocinética 20
CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO 21
II.1. Contexto. Clasificación y Metodología de Trabajo 21
II.1.1 Población, muestra y criterios establecidos 21
II.1.2 Variables y su Operacionalización 22
II.2 Materiales 22
II.2.1 Equipos y Materiales 23
II.2.2 Reactivos y Estándares 23
II.2.2.1 Reactivos 23
II.2.2.2 Estándares 23
II.2 .3 Cristalería 23
II.3 Procedimiento 24
II.4 Preparaciones de soluciones de trabajo (USP 38, 2017) 24
II.4.1 Buffer de Ácido Clorhídrico 1.2 24
II.4.2 Buffer de Acetato 4.5 25
II.4.3 Buffer de Fosfato 6.8 26
CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 27
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 38
IV.1 Conclusiones 38
IV.2 Recomendaciones 39
CAPÍTULO V. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA 40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Sistema de Clasificación Biofarmacéuticos 12
Tabla II. Operacionalización de las Variables 22
Tabla III. Buffer de Ácido Clorhídrico pH 1.2 25
Tabla IV. Buffer de Acetato pH 4.5 25
Tabla V. Buffer de Fosfato pH 6.8 26
Tabla VI. Evaluación visual de la forma de la tableta 27
Tabla VII. Tiempo de solubilidad de las tabletas de losartán potásico Innovadora, a diferentes valores de pH y diferentes volúmenes de disolvente 28
Tabla VIII. Tiempo de solubilidad de tres lotes de las tabletas de losartán potásico producidas por el laboratorio B, a diferentes valores de pH y diferentes volúmenes de disolvente 30
Tabla IX. Tiempo de solubilidad de tres lotes de las tabletas de losartán potásico producidas por el laboratorio C1 a diferentes valores de pH y diferentes volúmenes de disolvente 34
Tabla X. Estudio comparativo de los tiempos de solubilidad de las tabletas genéricas de los dos laboratorios en estudio y la innovadoras Cozaar 36
Tabla XI. Análisis de varianza (Anova 1), para el estudio comparativo de la solubilidad de los genéricos y el innovador 37
Tabla XII. Pruebas de Tukey para analizar las diferencias entre grupos 37

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura 1. Estructura química del Losartán potásico 19
Figura 2. Comportamiento de la solubilidad del lote B1 en los diferentes pH y volúmenes de buffers 31
Figura 3. Comportamiento de la solubilidad del lote B2 en los diferentes pH y volúmenes de buffers 31
Figura 4. Comportamiento de la solubilidad de los lotes B1 y B2 en los diferentes pH y volúmenes de buffers 32
Figura 5. Comportamiento de la solubilidad de los diferentes lotes de las tabletas del laboratorio C a diferentes lotes y volúmenes de pH. 35

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de Cozaar 46
Anexo 2. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de B1 47
Anexo 3. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de B2 48
Anexo 4. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de B1 y B2 49
Anexo 5. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de los lotes C1, C2 y C3 50
Anexo 6. Trabajo en el laboratorio 52

Autores: Angie Jiménez Morales
Emilia Vivas Guerrero

Tutor: Q.F.: Migdalia Miranda Martínez PhD.

RESUMEN

Los estudios de Bioequivalencia de medicamentos genéricos, responden a una necesidad del sector salud, para garantizar la eficacia y seguridad de estos medicamentos y la salud de los pacientes que lo consumen. En este trabajo, se realizó un estudio de solubilidad de tabletas de losartán 100mg, correspondientes a dos laboratorios nacionales, comparadas con el innovador Cozaar. Se comprobó que los productos evaluados, genérico e innovador, presentaron un comportamiento de baja solubilidad en el buffer de pH 1,2 (ácido clorhídrico o flujo gástrico simulado), sin embargo, fueron solubles en buffer pH 4,5; 6,8 y 7; a diferentes volúmenes de buffer, la disolución >85% se obtuvo entre los 0- 30 minutos. El valor de pH 4,5 y el volumen de 250 ml resultaron los más adecuados para obtener los menores tiempos de solubilidad del producto innovador. Se apreciaron diferencias altamente significativas entre lotes de uno de los laboratorios. No se encontró equivalencia entre los productos genéricos de los laboratorios estudiados y el innovador Cozaar

Palabras claves: *Losartán potásico, Solubilidad, Valores de pH, Volumen de buffers*

Author: Angie Jiménez Morales
Emilia Vivas Guerrero

Advisor: Q.F.: Migdalia Miranda Martínez PhD.

ABSTRACT

Bioequivalence studies of generic medicines respond to a need in the health sector to guarantee the efficacy and safety of these medicines and the health of the patients who consume them. In this work, a solubility study of losartan 100 mg tablets, corresponding to two national laboratories, compared with the innovative Cozaar, was carried out. It was found that the products evaluated, generic and innovative, showed a behavior of low solubility in the buffer of pH 1.2 (hydrochloric acid or simulated gastric flow), however, they were soluble in pH 4.5 buffer; 6.8 and 7; at different buffer volumes, the dissolution> 85% was obtained between 0-30 minutes. The pH value 4.5 and the volume of 250 ml were the most suitable to obtain the lowest solubility times of the innovative product. There were highly significant differences between batches of one of the laboratories. No equivalence was found between the generic products of the laboratories studied and the innovative Cozaar

Key words: *Losartán potassium, Solubility, pH values, Volume of buffers*

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos cumplen una función muy importante, en la salud y bienestar de las personas así como también en las finanzas de los países, motivo por el cual se encuentra una gran variedad de éstos destinados al tratamiento de diversas patologías, que son comercializados por diferentes empresas nacionales e internacionales como medicamentos de marcas o como genéricos. Esta diversidad y alta demanda provoca el incumplimiento de ciertas leyes y reglamentos esenciales para la comercialización, el permiso y la vigilancia, producto de lo cual se produce el incremento en los precios de miles de productos de uso cotidiano, que hace que el consumidor busque los menores precios a costa de la calidad del producto (Moraga, 2008; USAID, 2015).

En países con economías en desarrollo la accesibilidad a los medicamentos esenciales se considera por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como uno de los problemas de salud pública de mayor importancia. Estos requieren establecer los listados de medicamentos esenciales, los cuales deben satisfacer las necesidades de atención en salud de la mayoría de la población y estar disponibles en todo momento en las cantidades y formas farmacéuticas requeridas y que se puedan encontrar en el mercado con denominación genérica y/o marcas registradas a un precio accesible (Adegbolagun y col., 2007).

Lamentablemente la fuerte batalla comercial entre medicamentos innovadores y genéricos que ha existido desde hace ya varias décadas en el mercado farmacéutico nacional, ha creado un ambiente de incertidumbre entre médicos y pacientes, que se cuestionan su calidad e intercambiabilidad. (Matiz, y Rodríguez 2014)

En la regulaciones ecuatorianas según la Ley 2000-12, los medicamentos genéricos son los que se registran y emplean con la Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo, propuesta por la Organización Mundial de

la Salud, o en su ausencia con una denominación genérica convencional reconocida internacionalmente, cuya patente de invención haya expirado. Estos medicamentos tendrán los mismos niveles de calidad, seguridad y eficacia requeridos para los de marca. (Vacca y col. 2006)

En Ecuador, al igual que en los demás países en desarrollo, existe la preocupación por la gran demanda que representan los medicamentos para los servicios de salud y han buscado alternativas para tratar de disminuir los costos. Una de las principales alternativas ha sido la producción de genéricos para su comercialización en los sectores de salud tanto públicos como privados, por lo cual éstos deben cumplir con los requisitos necesarios para garantizar su calidad, seguridad y eficacia (Posada y Santos, 2009).

La necesidad de evidenciar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos con respecto a los innovadores (originales) se dio en el mundo avanzado por la década de 1970. La aparición de un nuevo medicamento oral, que posea el mismo principio activo, dosis y forma farmacéutica que un medicamento de referencia, se denomina equivalente farmacéutico (Estévez y col, 2012).

La investigación y aplicación de los ensayos de Bioequivalencia ha permitido indicar la posibilidad de que un principio activo cumpla con la misma actividad farmacológica en un medicamento genérico respecto al innovador y poder definirlos como medicamentos intercambiables y respaldar la eficacia terapéutica del medicamento analizado (Moraga, 2008).

En Ecuador, en el plan obligatorio de salud, y en todas las entidades prestadoras de servicios de salud, los medicamentos se suministran según denominación multifuente (genérica), siendo el fármaco identificado como de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial el losartán potásico, el cual se encuentran en el listado de medicamentos esenciales (Matiz y Rodríguez, 2014)

El losartán potásico representa el primer antihipertensivo de la clase de antagonistas del receptor angiotensina II (AII) y se ha demostrado que es potente y activo por vía oral, selectiva para el subtipo de receptores AT1 y útil en el tratamiento de la hipertensión. Químicamente responde a la fórmula 2-N-butil-4-cloro-1-[(2'-(2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il) metil]-1-H-imidazol-5-metanol. (OPM, 2002)

El Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) es un marco científico para clasificar sustancias farmacéuticas, basado en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, el BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y alcance de la absorción del fármaco: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal teniendo cuatro categorías clase I, Clase II, Clase III, Clase IV. De acuerdo este sistema, el Losartán está clasificado en el grupo III (alta solubilidad vs baja permeabilidad (Van, 2012)

El propósito de este estudio es evaluar la solubilidad del Losartán potásico 100 mg a diferentes pH, comercializados por dos laboratorios farmacéuticos y compararlos con el medicamento innovador que se encuentra disponible en las distribuidoras y las farmacias a nivel nacional, por lo que como problema de investigación se plantea:

Problema

¿Presentarán las tabletas de Losartán potásico de 100 mg comercializadas por dos laboratorios de Ecuador la misma solubilidad a diferentes pH, que el innovador Cozaar?

Hipótesis

Existen diferencias de solubilidad entre las tabletas de Losartán producidas por dos laboratorios farmacéuticos de Ecuador y las tabletas del medicamento innovador Cozaar.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar el comportamiento de la solubilidad de la tableta Cozaar 100 mg diferentes pH y compararlas con las tabletas genéricas producidas por dos laboratorios ecuatorianos.

Objetivos Específicos.

- ✓ Estudiar el comportamiento de la solubilidad de un lote del medicamento innovador Cozaar y de tres lotes de tabletas de Losartán potásico de dos laboratorios farmacéuticos a pH 1,2; 4,5; 6,8 y 7.

- ✓ Realizar el estudio estadístico comparativo de las solubilidades observadas entre lotes de un mismo laboratorio, entre laboratorios y con el innovador

CAPITULO I. MARCO TEORICO

I.1 Medicamentos: genérico y de marca

Un aspecto trascendente en la política sanitaria en muchos países lo constituye el incremento en los costos de los medicamentos, lo cual influye en los presupuestos de los pacientes, de las aseguradoras proveedoras de medicamentos y de los propios sistemas nacionales de salud, por lo que uno de los mecanismos potencialmente capaces de limitar el gasto farmacéutico es la convivencia en el mercado de medicamentos originales o innovadores, protegidos o no por patente, con otros medicamentos llamados multifuente o genéricos, que suelen tener un menor costo que el de los originales durante el periodo de protección de patente o de exclusividad en el mercado (Laosa y col., 2009).

Muchos proveedores de medicamentos han favorecido la presencia en el mercado de los medicamentos genéricos, con el propósito de abaratar los costos sustituyendo a los medicamentos originales, habitualmente más caros, e incluso algunos sistemas públicos de salud han establecido la sustitución por genéricos, en orden de controlar la creciente factura del gasto farmacéutico (Laosa y col., 2009).

Para una mayor comprensión, se hace necesario establecer algunas definiciones:

Medicamentos genéricos: Los productos genéricos pueden comercializarse bajo la Denominación Común Internacional (DCI) o bajo un nombre de marca, en formas de dosificación o potencia diferente a la del innovador. Cuando el término producto genérico se usa, este significa un producto farmacéutico que usualmente se intenta intercambiar con el producto innovador, el cual se produce sin licencia de la compañía innovadora y se comercializa después de expirada la patente u otros derechos de exclusividad (Vacca, 2006; García, 2010; OPS, 2011; AEMG, 2013).

La OMS ha modificado sus definiciones sobre los medicamentos genéricos y desde el año 2006 sugirió la denominación de producto de fuentes intercambiables con el medicamento innovador (Nomedes y Ugalde, 2013).

El costo de este tipo de productos debe ser menor que el medicamento original ya que solo incluye en el coste su desarrollo y comercialización, no teniendo que demostrar la eficacia y seguridad, dado que ha sido bien establecida por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica. De hecho, los fabricantes de estos medicamentos sólo tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el innovador y que se comporta en el organismo de la misma manera, es decir de manera equivalente, lo cual tendrían que demostrar (Laosa y col., 2009)**.**

También se sugiere el término medicamentos intercambiables para referirse a productos equivalentes terapéuticos, pues el término medicamento genérico incluye alternativas que pueden ser equivalentes o no, por lo que la OMS ha establecido especificaciones para el control de medicamentos donde se propone estandarizar los ensayos para la validación de estos (OMS, 2006a; Nomedes y Ugalde, 2013).

Medicamento innovador: Son originales. Desarrollados por los laboratorios farmacéuticos de investigación; tuvieron un proceso de investigación y desarrollo, estudios clínicos, toxicológicos, etc. Detrás de un medicamento innovador hay años de trabajo, infinidad de pruebas y fracasos millonarios (Salud Segura, 2010). Se mencionan los estudios demostrables de bioequivalencia y biodisponibilidad (Rey, 2001).

Bioequivalencia: Es la intercambiabilidad de dos especialidades farmacéuticas que tienen el mismo principio activo y biodisponibilidad equivalente (Delgado, 2016).

Biodisponibilidad: Es la cantidad de fármaco que llega en forma activa a la circulación sistémica y la velocidad a la que accede a esta, es decir, la fracción de medicamento capaz de llegar al lugar de acción (Alvarado, 2016; Delgado 2016).

La Unión Europea (UE) ha establecido que un producto farmacéutico genérico o multifuente, es un producto medicinal que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancia activa, la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y cuya bioequivalencia haya sido demostrada por estudios de biodisponibilidad adecuados, (MSCE, 2004; MSCE, 2006)

En Ecuador existe desconfianza en el uso de los medicamentos genéricos, lo que ha originado una gran disputa de la intercambiabilidad de estos con los medicamentos innovadores, es por ello que los laboratorios farmacéuticos nacionales y extranjeros que comercializan los medicamentos en el país están prestando mucho interés para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, mediante técnicas analíticas confiables y estudios de Bioequivalencia (BE) y así promover la confianza de los pacientes, en el uso de equivalentes farmacéuticos como son los medicamentos copia y genéricos lo que aumentaría la producción nacional (Guerrero, 2013).

La intercambiabilidad de un medicamento genérico con un innovador está basado en el criterio de bioequivalencia, de ahí la importancia de estos estudios, los cuales permiten poder disponer de medicamentos seguros y eficaces. Por esta razón, muchos organismos internacionales como la Food and Drug Administratión (FDA), The United States Pharmacopeia (USP), International Conference on Harmonisation (ICH), La Organización Mundial de Salud (OMS) y muchos otros, han señalado la necesidad de que los países implementen gradualmente los estudios de Bioequivalencia para garantizar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos sobre todo en países en vías de desarrollo como Ecuador (Guerrero, 2013).

I.1.1 Bioequivalencia farmacéutica y terapéutica

Se considera el término equivalentes farmacéuticos si dos medicamentos contienen cantidades iguales del mismo principio activo, y, se hace referencia a alternativas farmacéuticas si cada uno de los medicamentos posee en su composición un principio activo idéntico al del otro, aunque no contenga la misma cantidad y formulación (Inalbon, y col, 2016).

Se considera equivalente terapéutico a dos especialidades medicinales que, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos y luego de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos, luego de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinamia, clínicos o *in-vitro*) (Inalbon, y col, 2016).

El término Bioequivalencia es utilizado en farmacocinética para evaluar comparativamente la equivalencia terapéutica *in vivo* entre dos formulaciones de un medicamento que contiene el mismo principio activo o fármaco. Para que dos medicamentos sean bioequivalentes deben ser equivalentes farmacéuticos (igual dosis y forma farmacéutica) y su biodisponibilidad debe ser similar en concentración y velocidad, para que sus efectos, en términos de eficacia y seguridad, sean los mismos. (Doménech y col., 2008).

La *Food and Drug Administration* (FDA), ha definido la bioequivalencia como ("…) la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y cantidad a la que el principio activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción del fármaco cuando es administrado a la misma dosis molar en condiciones similares y en un estudio diseñado adecuadamente (…").

Para poder comprender el comportamiento terapéutico de los Equivalentes Farmacéuticos Genéricos (EFG), se hace necesario conocer el concepto de bioequivalencia ya que un EFG se define como la especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición, cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales, que otra especialidad de referencia cuyo perfil de eficacia y seguridad

esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico y que ha demostrado equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de Bioequivalencia.

Las distintas formas farmacéuticas de un mismo principio activo deben ser evaluadas de forma totalmente independiente, realizando estudios de bioequivalencia distintos para cada una de ellas. En cambio, dentro de una misma forma farmacéutica, cuando existan diferentes dosis de principio activo se puede realizar un solo estudio de bioequivalencia con una de las formulaciones, que suele ser la de la mayor cantidad en principio activo (Doménech y col., 2008).

Se plantea que el medicamento genérico tiene un 20% de variabilidad en la absorción del fármaco: de cualquier fármaco. La biodisponibilidad de cualquier principio activo varía entre los diferentes individuos e incluso a veces entre los diferentes lotes de un mismo medicamento aunque sea de marca (CDER, 2003).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), planteó que los estudios de bioequivalencia no son usados exclusivamente para los genéricos, sino también por las compañías innovadoras cuando quieren comercializar una nueva forma farmacéutica de sus medicamentos ya aprobados.

La bioequivalencia es una metodología con sólidos fundamentos científicos basada en el principio de que ("…) los efectos sistémicos que ocasionan la entrada del medicamento en el organismo. Si se garantiza que el medicamento genérico no sólo tiene la misma cantidad de principio activo, sino que genera una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo idéntica a la del innovador, sus efectos sistémicos son los mismos (..."). (Talevi y col., 2016)

Para demostrar la bioequivalencia se puede recurrir a 3 tipos de ensayos (Ramírez, 2014; del Pozo y col., 2014; Calla, y col, 2016):

1. Ensayos *in vivo* llevados a cabo habitualmente en voluntarios sanos para determinar la concentración de principio activo y/o metabolitos activos en sangre, plasma, suero u orina, evaluados en función del tiempo con un ensayo clínico comparativo que demuestre la bioequivalencia con una especialidad de referencia.
2. Ensayos *in vivo* en los que un efecto farmacológico apropiado del principio activo y de sus metabolitos activos es evaluado en función del tiempo y este efecto puede cuantificarse con suficiente precisión, sensibilidad y reproducibilidad.
3. Ensayos *in vitro* comparativos que aseguren una correlación con la biodisponibilidad *in vivo*: exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (bioexención).

Los perfiles farmacocinéticos de las especialidades comparadas son determinados habitualmente por los ensayos clínicos *in vivo*, y las agencias reguladoras establecen unos requerimientos oficiales para la realización de estos ensayos de bioequivalencia. El parámetro farmacocinético evaluado para establecer la biodisponibilidad en magnitud es el área bajo la curva de concentraciones de fármaco en plasma-tiempo (ABC) y para la biodisponibilidad en velocidad, la concentración máxima (Cmax) y el tiempo necesario para alcanzarla (tmax) (Doménech y col., 2008).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) propone, como criterio para la toma de decisión de bioequivalencia, la determinación del intervalo de confianza del 90% (nivel de significación ,α=0,05) de cada uno de los parámetros farmacocinéticos evaluados (ABC, Cmax y tmax) en la formulación que pretende demostrar bioequivalencia y su inclusión en el intervalo del 80-120% de los correspondientes al medicamento de referencia (este intervalo corresponde al 80-125%, cuando los datos son logaritmo transformados) (Doménech y col., 2008).

La FDA utiliza para la toma de decisión un ensayo en el que se evalúa si el límite inferior del intervalo de confianza es igual o superior a 0,8 por un lado, y/o

si el límite superior de dicho intervalo es igual o inferior a 1,25. El nivel de significación, α, es también de 0,05 (del Pozo y col., 2014).

La UE recomienda, además, la determinación del intervalo de confianza al 90% para el parámetro tmax, mediante un método no paramétrico. Las agencias reguladoras consideran este intervalo del ± 20 % aceptable desde el punto de vista clínico para la mayoría de los medicamentos (del Pozo y col., 2014; Talevi y col., 2016).

I.1.2 Sistema de clasificación Biofarmacéuticos

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), es un marco científico de referencia que permite clasificar los principios activos con base a su solubilidad acuosa y a su permeabilidad intestinal. Cuando se tiene en cuenta el perfil de disolución de la forma farmacéutica, el SCB toma en consideración tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata o convencional, ellos son: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. (CECIF, 2009)

El verdadero sentido de esta clasificación es el entendimiento de que la disolución de la forma farmacéutica depende considerablemente de la solubilidad del principio activo y que la absorción en el tracto gastrointestinal es dependiente de las propiedades de permeabilidad del principio activo. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el SCB como herramienta de desarrollo de fármacos para ayudar a justificar las solicitudes de bioexención. El SCB clasifica los principios activos en cuatro grupos de acuerdo con sus propiedades de solubilidad y permeabilidad. (CECIF, 2009, Talevi y col. 2016). La clasificación se presenta en la tabla I.

Tabla I. Sistema de Clasificación Biofarmacéuticos

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Fuente**:** (CECIF, 2009)

I.1.2.1 Solubilidad

Un fármaco se considera altamente soluble cuando la mayor concentración es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7,5. (CECIF, 2009; Pérez, 2013)

Si un principio activo se encuentra en forma de comprimidos de 500 mg, 850 mg y 1000 mg, se considera altamente soluble cuando la mayor concentración del mismo (1000 mg), es soluble en 250 mL o menos, en un medio acuoso con valores de pH comprendidos entre 1-6,8 (ISP,2007)

I.1.2.2 Permeabilidad

Se considera que los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90 %, ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente. (CECIF, 2009)

Las características de permeabilidad se basan indirectamente en la medida de absorción (fracción de la dosis absorbida, no en la biodisponibilidad sistémica) de un principio activo en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. Como alternativa, se pueden utilizar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en el hombre (p. ej., métodos de cultivo de células epiteliales in vitro) (ISP, 2007)

Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que el principio activo es altamente permeable cuando se establece que la fracción absorbida de la dosis administrada en seres humanos es del 90 % o más, basándose en una determinación de balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia intravenosa (ISP, 2007; Inalbon, y col, 2016).

I.1.2.3 Disolución

Se considera que un producto medicamentoso de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85 % de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios:

0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; tampón de pH 4,5; y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas (OPS, 2005; OMS, 2006b)

Hay evidencia que sugieren que algunas de las diferencias observadas in vivo entre la velocidad y la cuantía de la absorción de un principio activo en dos productos farmacéuticos orales sólidos (equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas) se pueden atribuir a las diferencias en la cinética de liberación-disolución del fármaco *in vivo* (ISP, 2007).

Sin embargo, cuando la liberación-disolución *in vivo* es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el principio activo tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco dependan de la liberación-disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. (ISP, 2007)

I.1.3 Bioexención

Un estudio de bioexención es la alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* propuesto por Amidon y col., (1995), por medio de la demostración de equivalencia terapéutica in vitro para un grupo de fármacos que cumplen los requisitos señalados por el SCB. La prueba consiste en el estudio comparativo de los perfiles de disolución *in vitro* entre el producto farmacéutico similar y el producto farmacéutico innovador pudiendo además, utilizar la correlación *in vitro/in vivo* para indicar el desempeño de productos farmacéuticos similares en situaciones particulares (Saavedra, 2011).

En la práctica este método presenta ventajas sobre los estudios *in vivo*, como su menor variabilidad, facilidad de control y mayores probabilidades de detectar diferencias entre dos productos farmacéuticos, si es que existen. Además, no utiliza humanos para el estudio, hecho que elimina la posibilidad de efectos tóxicos en los voluntarios por reacciones adversas a medicamentos (RAM). También es más rápido y menos costoso (Neal y col, 2003).

I.1.3.1 Cuándo se puede realizar una bioexención

Se opta por realizar la Bioexención a un fármaco cuando: (Calla, y col, 2016)

- ✓ Su principio activo pertenece a los grupos I o III del sistema de Clasificación Biofarmacéuticos.
- ✓ El principio activo no presenta un estrecho margen terapéutico
- ✓ No posee excipientes que alteren el proceso de absorción del medicamento.

I.2 Hipertensión Arterial (HTA)

La hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Afecta a mil millones de personas en el mundo y anualmente cobra la vida de nueve millones (OMS, 2013)

Su reciente inclusión dentro del Plan de Acción Mundial 2013-2020, presentado por la OMS, busca trazar la ruta que permita a los países prevenirla y controlarla mediante estrategias fundamentales como el acceso a medicamentos de buena calidad, eficaces y de bajo coste (OMS, 2013).

Esta patología está distribuida en todas las regiones del mundo, atendiendo a múltiples factores de índole económica, social, cultural ambiental y étnica. La prevalencia ha ido en aumento; se estima que 691 millones de personas a nivel mundial, la padecen. Se estima que de los 15 millones de personas fallecidas por enfermedades circulatorias, 7,2 millones presentaban Enfermedades Coronarias y 4,6 millones Enfermedad Vascular Encefálica; en ambas, la Hipertensión Arterial está presente (Suárez, 2012).

La frecuencia de la HTA aumenta con la edad, y después de los 50 años el 50 % de la población la padece. Su etiología es desconocida en el 95 % de los casos, y es considerada como esencial o primaria, el restante 5 % se asocia a causas secundarias. (Suárez, 2012)

Numerosos estudios han demostrado su asociación con otras afecciones como la obesidad, los individuos con inactividad física; Diabetes Mellitus de larga duración, el incremento de la ingestión de alcohol, el tabaquismo, la gota, y la hiperuricemia (Benet y col., 2010).

La prevalencia estimada en el Ecuador estaba en 1996, alrededor de los 2 millones de hipertensos, sin embargo, el informe de dispensarizados arrojo que sólo el 8,8 % de la población adulta estaba bajo método de control activo, muy

lejos de la prevalencia demostrada; por lo que era de suponer que una gran cantidad de hipertensos no están detectados, muchos no tratados y similar cuantía no controlados. La OMS estima que una disminución de 2 mm de Hg en la presión arterial media de la población, produce una reducción de 6 % en la mortalidad anual por accidentes cerebro vascular, el 4 % para las cardiovasculares y un 3 % para todas las causas asociadas. (Suárez, 2012)

Los antihipertensivos son un grupo de medicamentos utilizados para normalizar una tensión arterial anormalmente alta. (Pillou, 2013)

Un medicamento antihipertensivo va a depender de varios factores como: el tipo y la causa de la hipertensión arterial, la eficacia del medicamento, la buena tolerancia al medicamento, las ventajas y factores de riesgo asociados. (Vialfa, 2016).

Hay cinco clases principales de medicamentos utilizados en todo el mundo para el control de la HTA: los diuréticos, los bloqueadores β-adrenérgicos, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los antagonistas de angiotensina II (OMS, 1999; Martin, 2015).

- Los **diuréticos** también se denominan píldoras de agua. Ayudan a los riñones a eliminar algo de sal (sodio) del cuerpo. Como resultado, los vasos sanguíneos no tienen que contener tanto líquido y su presión arterial baja.
- Los **betabloqueadores** hacen que el corazón palpite a una tasa más lenta y con menos fuerza.
- Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (también llamados inhibidores (IECA) relajan los vasos sanguíneos, lo cual reduce su presión arterial.
- Los **bloqueadores de los receptores de angiotensina II** (también llamados BRA) funcionan más o menos de la misma manera que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

- Los **bloqueadores de los canales del calcio** relajan los vasos sanguíneos al impedir que el calcio entre en las células.

Los medicamentos para la presión arterial que no se usan con tanta frecuencia incluyen (Martin, 2015):

- Los **bloqueadores alfa** ayudan a relajar los vasos sanguíneos, lo cual reduce su presión arterial.
- Los **fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central** le dan una señal al cerebro y al sistema nervioso para relajar sus vasos sanguíneos.
- Los **vasodilatadores** le dan una señal a los músculos en las paredes de los vasos sanguíneos para que se relajen.
- Los **inhibidores de renina**, un tipo de medicamento más nuevo para tratar la hipertensión arterial, actúan reduciendo la cantidad de precursores de angiotensina, relajando por ende los vasos sanguíneos.

Para la valoración del tratamiento farmacológico antihipertensivo en función de patologías crónicas y de un grado de control de la HTA se establecen estudios en los que se aplica historiales clínicos; para la evaluación del tratamiento antihipertensivo se puede establecer tres niveles de adecuación (adecuado, intermedio y no adecuado) basándose en el protocolo de hipertensión arterial de 1999 de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, teniendo en cuenta la patología concomitante en cada paciente. (Pérez et al., 2002)

No hay evidencia suficientemente sólida para afirmar la existencia de diferencias sustanciales en el efecto hipotensor de las diversas clases, pero sí existe respecto de sus efectos colaterales. Por lo que en su elección se debe considerar también que sólo los diuréticos y los β-bloqueadores han tenido el tiempo suficiente para demostrar sus beneficios sobre la morbimortalidad y los

otros grupos, aún están en estudio, aunque se emplean con mucha frecuencia (OMS, 1999).

No obstante estas recomendaciones, en el Ecuador, el fármaco identificado como de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial es el losartán de potásico, el cual se encuentra en el listado de medicamentos esenciales del plan obligatorio de salud, y todas las entidades prestadoras de salud, lo suministran según denominación multifuente (genérica), debido a los resultados obtenidos con su aplicación. (Matiz y Rodríguez, 2014)

I.3 Losartán potásico

El Losartán potásico es un potente compuesto sintético, que contienen no menos de 95,0 % y no más de 105,0 % de la cantidad declarada de Losartán potásico ($C_{22}H_{22}ClKN_6$). Se administra por vía oral en forma de tabletas. (USP 38, 2017)

Representa el primer antihipertensivo de la clase de antagonistas del receptor AII que se aprobó con la patente 5.138.069 en los EE.UU. Se ha demostrado que losartán es un antagonista potente y activo por vía oral, selectiva para el subtipo de receptores AT1 y útil en el tratamiento de la hipertensión. (OPM, 2002)

El nombre genérico del Losartán potásico es: 2-n-butil-4-cloro-1-[(2'-(2H-tetrazol-5-il)-1,1'- bifenil-4-il) metil]-1-H-imidazol-5-metanol. Se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial de COZAAR en dosis de 25 mg y 50 mg y con el nombre comercial de HYZAAR en forma de combinación con hidroclorotiazida en dosis de 50 mg de Losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Su fórmula química se presenta en la figura 1. (OPM, 2002)

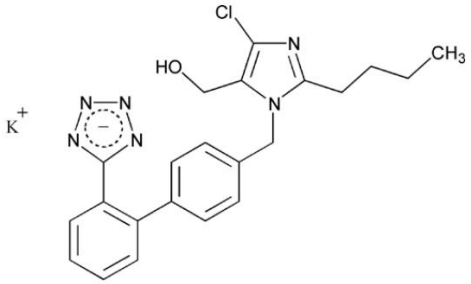


Figura 1. Estructura química del Losartán potásico

Fuente: OPM, (2002)

I.3.1 Acción Farmacológica

Losartán potásico, se une a los receptores AT1 como su metabolito ácido carboxílico activo, bloqueando todas las acciones relevantes de la angiotensina II, no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular, danto el efecto de reducción sobre la presión. (Unifarm, 2003)

La angiotensina II, es un potente vasoconstrictor, es la hormona activa primaria del sistema renina-angiotensina que se une al receptor AT1 que se encuentra en muchos tejidos (por ej., músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) y desencadena varios efectos biológicos, entre ellos vasoconstricción y liberación de aldosterona. Además de estimular la proliferación de células de músculo liso. (Unifarm, 2003)

Este vasoconstrictor se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, Kininasa II). Es el principal agente vasopresor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estímulo y aumento de la síntesis de aldosterona, estímulo cardiaco, y reabsorción renal de sodio. (Pérez, 2007)

I.3.2 Farmacocinética

Este compuesto muestra una biodisponibilidad oral de alrededor de 33 % y se absorbe con rapidez (concentraciones plasmáticas máximas en una hora). Tiene una vida media breve (unas dos horas). (Unifarm, 2003)

La eficacia de un régimen de dosificación de una vez al día se explica por el hecho de que alrededor de 14 % de una dosis oral de losartán en seres humanos se convierte en un metabolito del ácido 5-carboxílico, denominado EXP-3174, antagonista no competitivo de los receptores AT1, 10 a 40 veces más potente que el losartán, y tiene vida media mucho más prolongada (seis a nueve horas) que dicho medicamento. Este último no debe considerarse como un **profármaco** porque el bloqueo del receptor AT1 después de una dosis de losartán, las concentraciones plasmáticas máximas medias de este último (a una hora) y de EXP-3174 (a tres horas) son de alrededor de 198 y 462 ng/mL, respectivamente. (Unifarm 2003)

Alrededor de 4 % y 7 % de una dosis de losartán aparece sin cambios en orina y como EXP-3174. La dosis de losartán debe reducirse en pacientes con deterioro hepático. Ni este último ni el EXP-3174 cruzan de manera importante la barrera hematoencefálica. Losartán potásico es metabolizado por las enzimas del citocromo P450. Parte de él se convierte en un metabolito ácido carboxílico activo que es el responsable de antagonizar a los receptores de angiotensina II. La vida media terminal de losartán es de 6 horas y de su metabolito de 3 - 5 horas. (Unifarm 2003).

CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO

II.1. Contexto. Clasificación y Metodología de Trabajo

El trabajo se realizó en el laboratorio de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil. El tipo de Investigación será experimental, de laboratorio, correlacional. Se seguirá un método empírico experimental.

El estudio de solubilidad se realizó de acuerdo a lo planteado por la EMA. Se estudiaron tres lotes de losartán potásico producidos por dos laboratorios ecuatorianos y un lote del innovador Cozaar. Se evaluó para cada uno de los lotes de cada genérico y para el innovador, la solubilidad en los siguientes pH: 1,2; 4,5 y 6,8. Los ensayos se realizaron en diferentes volúmenes de las soluciones bufferadas (150 mL, 200 mL y 250 mL), por duplicado.

II.1.1 Población, muestra y criterios establecidos

La población estará constituida por tres lotes de las tabletas de Losartán producidas y/o comercializadas por dos laboratorios en Ecuador. La muestra es finita y está en función de los requerimientos de la técnica de análisis empleada, con tres repeticiones en cada caso.

Criterio de inclusión: tabletas que no estén en fecha de caducidad, que pertenezcan a los laboratorios en estudio y a los lotes seleccionados.

Criterios de exclusión: tabletas caducadas, de lotes diferentes a los estudiados y de otros laboratorios.

II.1.2 Variables y su Operacionalización

- ✓ **Variable dependiente:** Solubilidad

- ✓ **Variable independiente:** Valores de pH

- ✓ **Variable interviniente:** Excipientes empleados; Laboratorio productor

Tabla II. Operacionalización de las Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	UNIDAD
SOLUBILIDAD (Dependiente)	Mayor dosis del medicamento que se disuelve en 250 mL o menos de la solución de pH determinado	Cantidad que se solubiliza en 30 minutos como máximo	mg/mL
pH DEL DISOLVENTE (Independiente)	Coeficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución acuosa.	< 7 ácido 7 = neutro > 7 básico	Valor de pH al que ocurre la disolución
EXCIPIENTES EMPLEADOS (Interviniente)	Si la formulación contiene diferentes excipientes o muy diferentes cantidades de los mismos, estos pueden influir en la solubilidad	Concentración y tipo	g, kg
	Diferentes laboratorios productores de genéricos	Comercializan en Ecuador.	

Fuente: Autora

II.2 Materiales

Para este estudio se empleó un lote de tabletas de Losartán potásico 100 mg innovador (Cozaar) el cual se marcó con la letra A y tres lotes de Losartán potásico genérico de dos laboratorios farmacéuticos diferentes que se rotularon con las letras B y C, los diferentes lotes se marcaron con el subíndice 1, 2 y 3, para cada laboratorio.

II.2.1 Equipos y Materiales

Equipos

- Plato agitador calentador estándar Labomersa
- Balanza analítica marca Mettler Toledo AL 204
- pH metro-digital – dph-2
- Cronometro
- Pera de goma o Aspirador de pipeta

II.2.2 Reactivos y Estándares

II.2.2.1 Reactivos

- Ácido Acético J.T. Baker , Nº de lote2504, pureza 100,0%
- Ácido clorhídrico J.T. Baker, Nº de lote P49C00, pureza 36.5-38%
- Agua destilada distribuidor Domínguez
- Potassium chloride J.T. Baker, Nº de lote 630372, pureza 99.9%
- Potassium phosphate J.T. Baker, Nº de lote 623104, pureza 99.0%
- Sodium hydroxide Fisher chemical, Nº de lote 124515, pureza 97-98%
- Sodium acetate, anhydrous J.T. Baker, Nº de lote G06C05, pureza 99.9%

II.2.2.2 Estándares

- Losartán potásico 100 mg

II.2 .3 Cristalería

- Probeta 500 ml
- Vaso de precipitación 800 ml
- Embudo de vidrio
- Matraz volumétrico clase A c/ tapón vidrio 2000 ml
- Pipeta volumétrica 10 ml

II.3 Procedimiento

El método más común para determinar la solubilidad se conoce como método del frasco agitado (o shake – flask), el cual consiste en colocar la tableta en el medio a ensayar, todo en un recipiente de vidrio con tapa, en agitación a 37 ± 1 °C durante el tiempo necesario para lograr la disolución.

Se analizó paralelamente por duplicado la solubilidad de los comprimidos de cada lote de los multifuente frente el innovador del mercado, para poder establecer la relación entre estos parámetros.

Basada en la clasificación biofarmacéutica de la FDA: Clase III (Alta solubilidad y limitada absorción donde se va obtener una disolución muy rápida >85% en 15 min o rápida >85% en 30 minutos.

II.4 Preparaciones de soluciones de trabajo (USP 38, 2017)

II.4.1 Buffer de Ácido Clorhídrico 1.2

Solución de Cloruro de potasio

Pesar 14,91 g de KCl se llevan a un volumen de 1000 ml.

Solución de HCl 0.2M

Se Pipetean 16,6 ml de HCl y se llevan a un volumen de 1000 ml.

Una vez obtenida las soluciones de Cloruro de potasio y Ácido clorhídrico, se procede a colocar 500 ml de la solución de cloruro de potasio y 850 ml de la

solución de ácido clorhídrico 0.2 M, en un matraz aforado de 2000 ml después enrazar con agua destilada. (USP 38, 2017)

Tabla III. Buffer de Ácido Clorhídrico pH 1.2

SOLUCIÓN	A	500 ml de la solución de Cloruro de potasio.	**Matraz aforado 2000 ml**
	B	850 ml de la solución de HCl 0,2 M	

Fuente: Autora

II.4.2 Buffer de Acetato 4.5

Solución de Acetato de sodio trihidratado

Pesar 2.99 g $NaC_2H_30_2 * 3H_2O$ y llevar a un volumen de 1000 ml.

Solución de Ácido acético

Pipetear 3.24 ml de ácido acético y llevar a un volumen de 1000 ml.

Una vez obtenida las soluciones de Acetato de sodio trihidratado y Ácido acético, se procede a colocar 100 ml de la solución de acetato de sodio trihidratado más 28 ml de la solución de ácido acético, en un matraz aforado de 2000 ml, después enrazar con agua destilada. (USP 38, 2017)

Tabla IV. Buffer de Acetato pH 4.5

SOLUCIÓN	A	100 ml de la solución de Acetato de sodio trihidratado	**Matraz aforado 2000 ml**
	B	28 ml de la solución de Ácido acético	

Fuente: Autora

II.4.3 Buffer de Fosfato 6.8

Solución de Fosfato de potasio

Pesar 27, 22 g KPO_4H y llevar a un volumen de 1000 ml.

Solución de Hidróxido de sodio 0.2N

Pipetear 22,4 ml NaOH y llevar a un volumen de 1000 ml

Una vez obtenida las soluciones de Fosfato de potasio e hidróxido de sodio 0,2 N, se procede a colocar 500 ml Fosfato de potasio más 224 ml hidróxido de sodio 0.2 N, en un matraz aforado de 2000 ml después enrazar con agua destilada. (USP 38, 2017)

Tabla V. Buffer de Fosfato pH 6.8

SOLUCIÓN	E	500 ml Fosfato de potasio	**Matraz aforado 2000 ml**
	F	224 ml hidróxido de sodio 0.2 N	

Fuente: Autora

Agua Destilada (pH neutro)

Se utilizó Agua desgasificada como se indica en la USP 38, 2017.

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Antes de efectuar el estudio de solubilidad, se realizó el análisis organoléptico (color y apariencia) de las tabletas de los diferentes laboratorios.

Respecto a la apariencia, todas las tabletas, tanto genéricas como innovadoras, eran de color blanco, con superficie brillante.

Con relación a la forma, existían variaciones entre éstas, las cuales se señalan en la tabla VI

Tabla VI. Evaluación visual de la forma de la tableta

Producto	Observaciones
Innovador (A)	Comprimidos recubiertos, de forma de lagrima, poseen número de 960 grabado en una cara y lisos en la otra cara
Genéricas (B)	Comprimidos recubiertos, de forma de lágrima grabado con el nombre comercial una cara y la otra lisa.
Genéricas (C)	Comprimidos recubiertos de forma circular con una ranura en la parte central de una cara y la otra lisa.

Fuente: Autora

El análisis de las tabletas de losartán potásico 100 mg, se comenzó con el análisis del innovador (Cozaar). De éste se estudió un lote y en él se analizaron los tiempos de solubilidad a diferentes valores de pH y volúmenes de *buffers*. Los resultados se presentan en la tabla VII.

Como se observa, las tabletas no se solubilizaron en ninguno de los volúmenes estudiados para el pH 1,2.

El menor tiempo de disolución (21,77 min), se obtuvo para un valor de pH 4,5 con un volumen de *buffers* de 250 ml.

Tabla VII. Tiempo de solubilidad de las tabletas de losartán potásico Innovadora, a diferentes valores de pH y diferentes volúmenes de disolvente

Valor pH	COZAAR (A)			Parámetros Estadísticos
	150 ml	200 ml	250 ml	
1,2	>30	>30	>30	X
	-	-	-	S
	-	-	-	CV
4,5	23,75	22,49	21,77	X
	0,459	0,007	0,997	S
	0,105	0,000	0,497	CV
6,8	25,85	28,78	25,68	X
	2,001	1,004	0,565	S
	2,002	0,504	0,16	CV
7,0	25,24	25,565	23,33	X
	1,329	2,057	1,739	S
	0,883	2,117	1,512	CV

Fuente: Autora

El análisis de varianza ANOVA 1 realizado (anexo 1), arrojó que el valor obtenido para la F de Fisher era superior (5,22779239), que la probabilidad para el valor F (3,22958261), indicativo de diferencias significativas. Al realizar la prueba de Tukey (anexo 1), se obtuvo que:

- Para el pH 4,5 en un volumen de 200 ml existían diferencias significativas del tiempo de solubilidad con el valor del tiempo a pH 6,8 en el mismo volumen.
- Para el pH 4,5 en un volumen de 250 ml existían diferencias significativas del tiempo de solubilidad con el valor del tiempo pH 6,8 en un volumen de 200 ml.
- Para el valor de pH 6,8 en un volumen de 200 ml existían diferencias significativas del tiempo de solubilidad con el valor del tiempo a pH 7 en un volumen de 250 ml

El tiempo de solubilidad según EMA estuvo entre 15 y 30 min, por lo que se considera rápida solubilidad.

Teniendo en cuenta que el menor tiempo de solubilidad se obtuvo para el valor de pH 4,5 en un volumen de 250 ml, se tomó este de referencia para compararlo con los valores obtenidos en los genéricos objetos de estudio.

El análisis de la solubilidad de las tabletas de losartán potásico 100 mg, se continuó con el laboratorio B. De este laboratorio, solamente pudieron estudiarse dos lotes, ya que durante el tiempo de estudio no se encontró en el mercado otra producción.

Los resultados del tiempo de solubilidad a diferentes pH y volúmenes de los *buffers*, se presenta en la tabla VIII, donde se reflejan los valores medios, las desviaciones estándar y los coeficientes de variación.

Tabla VIII. Tiempo de solubilidad de tres lotes de las tabletas de losartán potásico producidas por el laboratorio B, a diferentes valores de pH y diferentes volúmenes de disolvente

Valor pH	LOTE 1 (B_1)			LOTE 2 (B_2)			Parámetros Estadísticos
	150 ml	200 ml	250 ml	150 ml	200 ml	250 ml	
1,2	>30	>30	>30	>30	>30	>30	X
	-	-	-	-	-	-	S
	-	-	-	-	-	-	CV
4,5	9,44	8,98	9,06	9,18	9,03	8,24	X
	0,070	0,678	0,091	0,049	0,763	1,230	S
	0,005	0,460	0,008	0,002	0,583	1,513	CV
6,8	10,08	11,6	8,835	11,82	8,79	8,79	X
	0,692	0,692	2,057	2,269	0,374	0,374	S
	0,480	0,480	4,234	5,152	0,140	0,140	CV
7,0	8,75	9,8	9,41	10,11	8,85	9,12	X
	0,353	0,325	0,205	0,162	0,502	1,527	S
	0,125	0,105	0,042	0,026	0,252	2,332	CV

Fuente: Autora

Se volvió a constatar que a valores de pH 1,2; las tabletas no se solubilizan en ninguno de los volúmenes ensayados.

Se observó también que la disolución total ocurría antes de los 15 min por lo que a diferencia de las innovadoras, se considera muy rápida.

Por otra parte se constató que a pH 4,5 y 6,8, el lote 2 del genérico B presentaba tiempos de solubilidad menor a mayor volumen del medio, no así a pH 7; mientras que el lote 1 esa tendencia sólo se apreció a pH 6,8.

Entre los dos lotes estudiados, se apreciaron algunas diferencias matemáticas el tiempo de solubilidad, aunque en todos los casos se cumplió con lo establecido por la EMA para fármacos de Clase III.

En las figura 2 y 3, se presenta el comportamiento de los lotes B_1 y B_2 a diferentes pH y volúmenes de *buffer*.

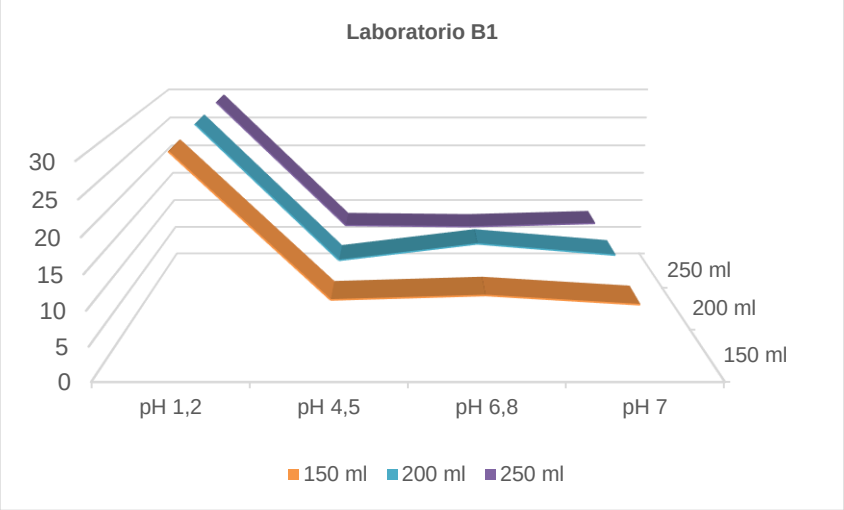


Figura 2. Comportamiento de la solubilidad del lote B_1 en los diferentes pH y volúmenes de *buffers*

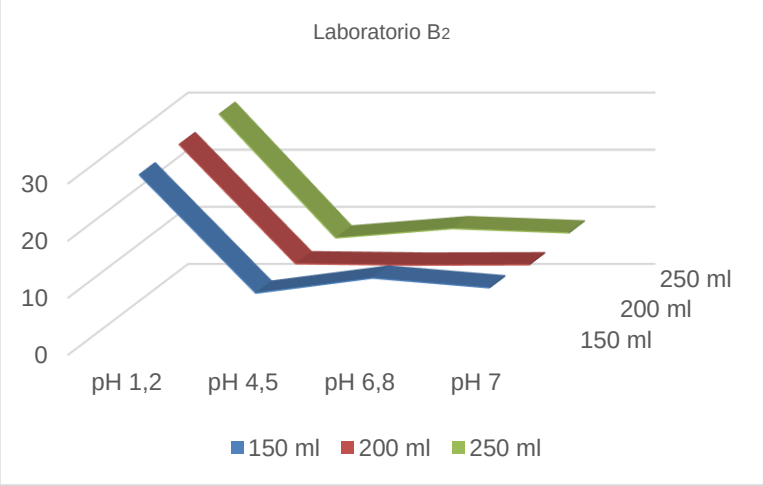


Figura 3. Comportamiento de la solubilidad del lote B_2 en los diferentes pH y volúmenes de *buffers*

En la figura 4, se graficó la comparación entre los dos lotes del laboratorio B, donde se pueden apreciar algunas diferencias entre éstos.

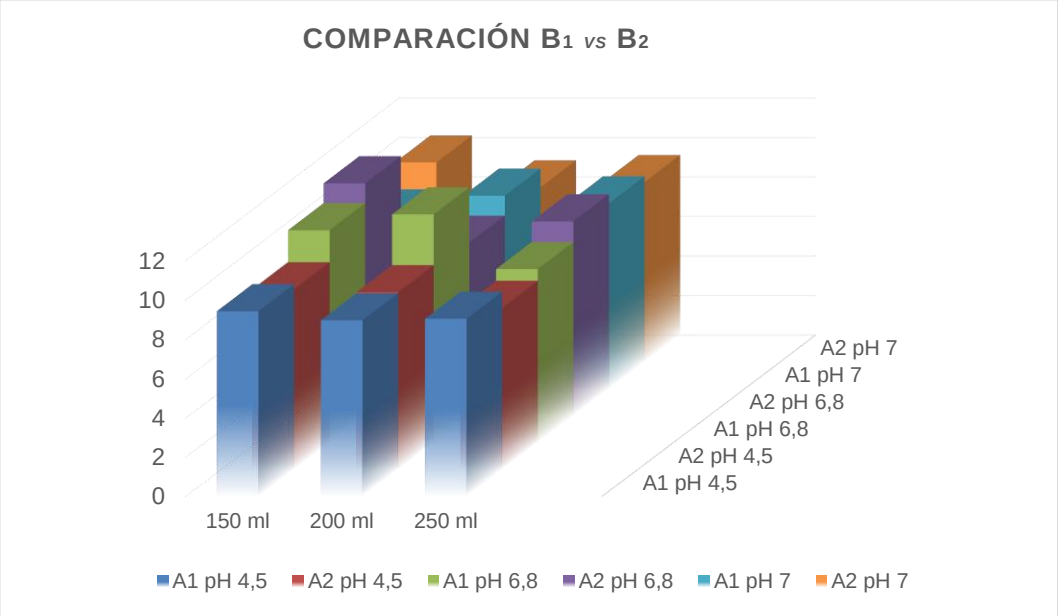


Figura 4. Comportamiento de la solubilidad de los lotes B1 y B2 en los diferentes pH y volúmenes de *buffers*

No obstante estas diferencias observadas, se realizó el análisis de varianza (ANOVA 1), para comparar los resultados obtenidos para cada lote y entre los lotes estudiados.

Para el lote 1 (B_1), el análisis de varianza arrojó (anexo 2), que no existían diferencias significativas entre ninguno de los volúmenes estudiados, ni entre los pH de los *buffers*, con un valor F de 2,38102642 y un valor crítico para F de 3,22958261.

Para el lote 2 (B_2) el análisis de varianza no arrojó la existencia de diferencias significativas entre los diferentes volúmenes y pH con un valor F de 1,42413191 y un valor crítico para F de 3,22958261 (anexo 3).

El análisis de varianza entre los lotes B_1 y B_2, no arrojo diferencias significativas (anexo 4); aunque es de señalar, que el menor valor de tiempo de solubilidad (8,24) se obtuvo para el lote B_2 en el pH 4,5 y 250 ml de *buffers*.

Para el medicamento del laboratorio C, se estudiaron 3 lotes y los resultados para el tiempo de solubilidad a los diferentes valores de pH y volumen de *buffers*, se presentan en la tabla IX.

Para este laboratorio se observó también que las tabletas no se disolvían a valores de pH 1,2, en ninguno de los volúmenes de los *buffers* estudiados.

Los tiempos de disolución para los lotes C_1 y C_2, a valores de pH 4,5; 6,8 y 7, estuvieron entre los 15 a 30 minutos, es decir, una disolución rápida, sin embargo para el lote C_3, los valores fueron menores que 15, indicativo de una diferencia marcada entre los lotes del mismo laboratorio y entre los lotes C_1 y C_2, con respecto al B_1 y B_2.

En la figura 5, se expone el comportamiento de los tres lotes de este laboratorio.

Tabla IX. Tiempo de solubilidad de tres lotes de las tabletas de losartán potásico producidas por el laboratorio C1 a diferentes valores de pH y diferentes volúmenes de disolvente

Valor pH	LOTE 1 (C_1)			LOTE 2 (C_2)			LOTE 3 (C_3)			Parámetros Estadísticos
	150 ml	200 ml	250 ml	150 ml	200 ml	250 ml	150 ml	200 ml	250 ml	
1,2	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	X
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CV
4,5	23,64	19,805	21,3	24,655	27,70	21,26	13,27	11,37	12,085	X
	0,551	0,332	2,489	0,869	1,909	0,296	0,035	0,296	0,106	S
	0,152	0,055	3,097	0,378	1,946	0,044	0,000	0,0441	0,01125	CV
6,8	20,56	19,53	20,29	25,38	25,06	23,11	14,25	14,91	14,325	X
	0	0	0,106	0	0	1,265	1,640	0,806	0,346	S
	0	0	0,005625	0	0	0,801	1,345	0,324	0,060	CV
7,0	20,47	19,42	19,38	25,23	24,75	23,76	13,82	14,78	14,61	X
	0,014	0,049	0,042	0,084	0,367	0,516	0,947	0,820	0,848	S
	0,00	0,001	0,000	0,003	0,067	0,133	0,448	0,336	0,36	CV

Fuente: Autora

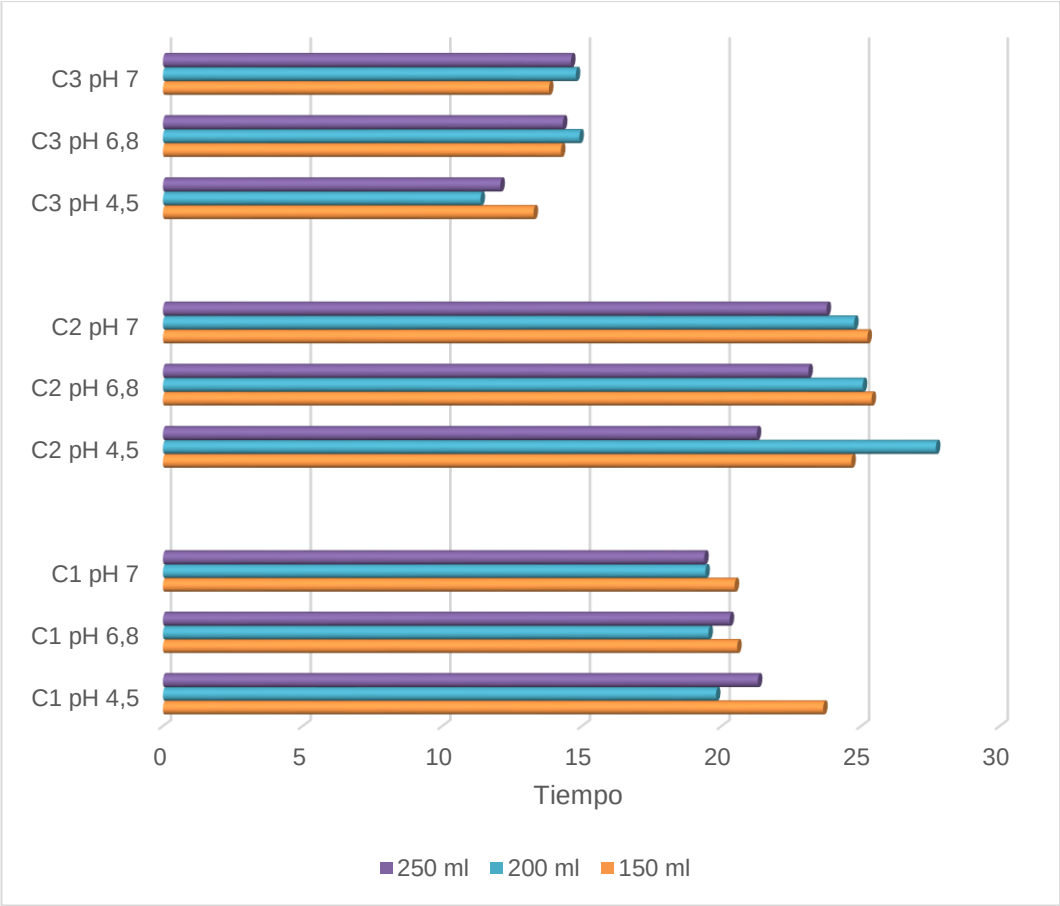


Figura 5. Comportamiento de la solubilidad de los diferentes lotes de las tabletas del laboratorio C a diferentes lotes y volúmenes de pH.

En la figura se observa, que a valor de pH 4,5 el lote C_1 tuvo el mayor tiempo de solubilidad en el volumen de 150 ml; mientras que el lote dos lo tuvo a los 200 ml; siendo éstas los mayores tiempos obtenidos para estos lotes. En el lote C_3 se obtuvieron los menores tiempos de solubilidad, siendo el menor de todos los ensayos el de pH 4,5 y 200 ml.

El análisis de varianza (anexo 5) mostró que existían diferencias significativas entre los tres lotes. En la prueba de Tukey se observó que para un mismo valor de pH existían diferencias entre los tiempos de solubilidad y los volúmenes de *buffers*, al igual que para valores diferentes de pH, lo que demuestra que no hay similitud entre los lotes estudiados.

Finalmente se comparó el mejor tiempo de solubilidad del innovador Cozaar, con los mejores obtenidos para los laboratorios y lotes estudiados y los resultados se presentan en la tabla X,

Tabla X. Estudio comparativo de los tiempos de solubilidad de las tabletas genéricas de los dos laboratorios en estudio y la innovadoras Cozaar

Valor pH	LOTE B_2	LOTE C_3	Cozaar	Parámetro estadísticos
	250 ml	200 ml	250 ml	
4,5	8,24	11,37	21,77	X
	1,230	0,296	0,997	S
	1,513	0,0441	0,497	CV

Fuente: Autora

Como aspecto importante a analizar es que en todos los casos el valor de pH en el que se obtuvieron los mejores tiempos en cada caso fue el de 4,5 y el volumen de *buffer* fue, con excepción del genérico C de 250 ml, como es recomendado por la EMA. No obstante se aprecian a simple inspección, diferencias en los tiempos obtenidos, por lo cual se realizó el análisis de varianza de los tres grupos.

Del análisis de varianza se pudo comprobar que existían diferencias significativas con un valor de F muy superior a su valor crítico y una probabilidad de 0,001, menor que 0,05.

La prueba de Tukey demostró que las diferencias existían entre los tres grupos estudiados (tablas XI y XII).

Tabla XI. Análisis de varianza (ANOVA 1), para el estudio comparativo de la solubilidad de los genéricos y el innovador

Tabla XI. Análisis de varianza (ANOVA 1), para el estudio comparativo de la solubilidad de los genéricos y el innovador

RESUMEN

Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Columna 1	2	16,5	8,25	1,5488
Columna 2	2	22,74	11,37	0,0882
Columna 3	2	43,55	21,775	0,99405

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	200,616033	2	100,308017	114,374128	0,00147285	9,5520945
Dentro de los grupos	2,63105	3	0,87701667			
Total	203,247083	5				

Tabla XII. Pruebas de Tukey para analizar las diferencias entre grupos

	A	**B**	**C**
A		-3,12	-13,525
B			-10,405
C			

HSD	2,25951786
Qα	5,91
MSE	0,29233889
n	2

Los resultados de este trabajo, no son comparables a los obtenidos por Matiz y Rodríguez, (2014), ya que en el trabajo realizado por ellos, sólo se empleó el agua desionizada como disolvente para los estudios de disolución.

CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

IV.1 Conclusiones

Los resultados de este trabajo permitieron arribar a las siguientes conclusiones:

- Los productos farmacéutico evaluados, losartán potásico genérico e innovador, tuvieron un comportamiento de baja solubilidad en el *buffer* de pH 1,2 (ácido clorhídrico o flujo gástrico simulado), no se observó disolución rápida de no menos del 85% dentro 15 – 30 min.

- Los productos evaluados fueron solubles en *buffer* pH 4,5; 6,8 y 7; a diferentes volúmenes de *buffer*, la disolución >85% se obtuvo entre los 0- 30 minutos.

- El valor de pH 4,5 y el volumen de 250 ml resultaron los más adecuados para obtener los menores tiempos de solubilidad del producto innovador.

- Se apreciaron diferencias altamente significativas entre lotes del producto genérico del laboratorio C, mientras que los diferentes lotes del laboratorio B, no la mostraron.

- No se encontró equivalencia entre los productos genéricos de los laboratorios estudiados y el innovador Cozaar.

IV.2 Recomendaciones

- Corroborar a través de los estudios físico-químicos y los ensayos de disolución la equivalencia de los genéricos estudiados y el medicamento innovador.

- Informar a la industria sobre los resultados obtenidos con vistas a que mejoren sus procesos de producción.

CAPÍTULO V. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Adegbolagun O, Olalade O, Osumah S. (2007). Comparative evaluation of the biopharmaceutical and chemical equivalence of some commercially available brands of ciprofloxacin hydrochloride tablets. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. Vol. 6 (3):737-745.

- AEMG. Asociación Española de Medicamentos Genéricos. (2013). Definiciones. Disponible en URL: http://www.aeseg.es/es/definiciones-medicamentos-genericos

- Alvarado A, Salazar A, Pineda N, Villanueva H, Cáceres E. (2016). Estudio de la biodisponibilidad relativa de una formulación multifuente de sulfametoxazol respecto al medicamento. Horiz. Med. vol.16 no.3 Lima jul./set.

- Benet M., Morejón A., Espinosa AD., Landrove OO., Peraza D. Orduñez PO. (2010). Factores de Riesgo para Enfermedades Crónicas en Cienfuegos, Cuba Resultados preliminares de CARMEN II. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos ISSN: 1727-897X Medisur; 8(2)

- Calla Y, Copete C (2016) Universidad de Guayaquil Facultad de Ciencias Químicas, Estudio de la bioequivalencia in vitro de las tabletas de ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del Ecuador, mediante el empleo de los perfiles de disolución. Disponible en http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/17941/1/BCIEQ-T-0158%20Calle%20Bayas%20Judie%20Nathaly%20%20%20Copete%20Valencia%20Carlos%20Enrique.pdf

- CDER. Center for Drug Evaluation and Research (2003). Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. United States Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf

- CECIF Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica. (2009) Bioexenciones y estudios de bioequivalencia In Vitro: La nueva ley de ciencia y tecnología confirma el compromiso del gobierno colombiano por el fortalecimiento productivo y competitivo del sector productivo, PBX. 57 4 377 8584. Itagüí. Antioquia – Colombia

- Del Pozo Rodríguez, A, Isla Ruíz, A, Rodríguez Gascón, A, Solinís Aspiazu, MÁ. (2014). Biofarmacia y Farmacocinética. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Disponible en: https://ocw.ehu.eus/mod/page/view.php?id=775

- Delgado, ABC. (2016). Medicamentos genéricos, genéricos intercambiables, innovadores y el efecto terapéutico según la OMS y la legislación peruana. In Crescendo. Ciencias de la Salud. 3(1): 183-189. Disponible en: http://revistas.uladech.edu.pe/index.php/increscendo-salud/article/view/1191/1033.

- Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. (2008). Biofarmacia y farmacocinética. Vol. II, Biofarmacia. Madrid, Ed. Síntesis. Pág: 49-65.

- Estévez, F., Parillo. S., y Cedrés M. (2012). Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Revista Médica de Uruguay, 28 (3), 165-167. Recuperado el 30 de Noviembre del 2017, disponible http://www.rmu.org.uy/revista/2012v3/art2.pdf

- García Arieta A., Hernández García C. Avendaño Sola C. (2010) del Sistema Nacional de Salud. Volumen 34, Nº 3/2010, Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos, Recuperado 17 de noviembre del 2017 disponible https://www.aemps.gob.es/publicaciones/articulo/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf

- Guerrero Segura, F. F. (2013). Determinación de la Intercambiabilidad Terapéutica de cápsulas de Fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan. (Tesis para optar por el Título Profesional de Químico 39 - Farmacéutico). Universidad Central del Ecuador. Recuperado el 6 de noviembre del 2017, disponible http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1881/1/T-UCE- 0008-26.pdf

- Inalbon, Marcela. Muñoz, Romina. Sallietti, Verónica.(2016), Universidad Católica de Córdova,Facultad Ciencias Quimicas , "ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO DE COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL 500 MG COMERCIALIZADOS EN CÓRDOBA, ARGENTINA" obtenido 6 de diciembre 2017, disponible http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/1337/2/TF_Inalbon_Sallieti_Mu%C3%B1oz_Rev%2002.pdf

- ISP (Instituto de Salud Pública de Chile), (2007): Dpto de Control Nacional/Subdepto. de Seguridad/ Sección de Biofarmacia Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales, Disponible file:///C:/Users/mercy%20arreaga/Downloads/guia_tec_g_biof02.pdf

- Laosa Olga, Guerra Pedro, José López - Luis Durán, Mosquera Beatriz, Frías Jesús. (2009) Estudios de bioequivalencia: La necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2009; 26(4): 553-62.

- Martin, L. (2015).Medicamentos antihipertensivos. A.D.A.M. Editorial tema. Obtenido de https:medlineplus.gov/spanish/ency7article7007484.htm. Consultado el 25 de Noviembre del 2017.

- Matiz German, Rodríguez Erika (2014) Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán National University of Colombia Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 43(2), 217-233

- Moraga Frías, M. F. (2008). Estudio preliminar de bioequivalencia "in vitro" de comprimidos genéricos de clorfenamina maleato comercializados en Chile. (Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico) consultado 30 de noviembre 2017 disponiblehttp://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2008/qf-moraga_mf/pdfAmont/qf-moraga_mf.pdf

- MSCN. España, Ministerio de Sanidad y Consumo (2004). Plan estratégico de política farmacéutica para el sistema nacional de salud español. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.aeds.org/img/aeds/files/documents_information/15/inf_plan_estrateg.pdf

- MSCE España, Ministerio de Sanidad y Consumo (2006). Garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, Ley 29/2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf

- Nehal A. Kasim, Marc Whitehouse, Chandrasekharan Ramachandran, Marival Bermejo, Hans Lennerna, Ajaz S. Hussain, Hans E. Junginger, Salomon A. Stavchansky, Kamal K. Midha, Vinod P. Shah, and Gordon L. Amidon.(2003) Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Molecular Pharmaceutics vol. 1, No. 1

- Nomedes, N. Ugalde, A. (2013).Políticas sobre medicamentos multiorigen en América Latina: encuesta de 10 países. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: http://www. who.int/bulletin/volumes/ 83/1/homedes0105abstract/es/

- OMS. Organización Mundial de la Salud. (1999). Directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH). Obtenido de https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1908

- OMS. Organización Mundial de la Salud. (2006a). World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva: (WHO Technical Report Series N.º 937). Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_937_eng.pdf

- OMS. Organización Mundial de la Salud (2006b). Informe 40. Guía para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos.

- OMS. Organización Mundial de la Salud, (2013). "Información general sobre la hipertensión en el mundo". Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. WHO/DCO/WHD/2013.2. Ginebra (Suiza). Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/es/

- OPM Oficina y Patentes Marcas ,2002 MERCK & CO., INC. Chen, Tzyy-Show H.; Grossman, William; Iskandarani, Bassel; Kramer, Kenneth A. y Sweet, Charles S 12 de octubre 2017 disponible http://www.espatentes.com/pdf/2175437_t3.pdf

- OPS Organización Panamericana de la salud (2005). Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación Farmacéutica. República Dominicana.

- OPS Organización Panamericana de la salud (2005). Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación Farmacéutica. República Dominicana.

- OPS. Organización Panamericana de la Salud. (2011). Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso: a medicamentos. Washington (DC): La Organización. Documento 3 de la Serie Técnica de medicamentos esenciales, Políticas Farmacéuticas. OPS. Disponible en URL: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf

- Pérez García, M., Fernández Álvarez, R., Gayoso Díaz, P., & Martínez Vidal, A. (2002). Valoración del tratamiento farmacológico antihipertensivo en un centro de salud en función de las patologías crónicas asociadas y grado de control de la HTA. Atención Primaria, 29(9), 540–546. Obtenido de https://doi.org/10.1016/S0212-6567(02)70634-3. Consultado el 9 de Febrero del 2017

- Pérez M, Ramírez G, Pérez M, Estrepo P. (2007). Formación Científica Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal, Validación del método analítico para la determinación de valsartán en Plasma humano por HPLC/UV con adición de estándar

empleando losartán como estándar interno obtenido 6 de diciembre del 2017,disponible http://www.redalyc.org/html/283/28/338103

- Pérez Guzmán, M. R. (2013). Estudio de Bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéuticas perorales multifuente de liberación inmediata con Metformina como principio activo. (Tesis para optar al grado de Magister en 42 Ciencias Farmacéuticas). Universidad Nacional de Colombia. Recuperado el 19 de NOVIEMBRE del 2017, de http://www.bdigital.unal.edu.co/11201/1/tesismaestriamilenaperez.pdf

- Pillou, JF. (2013). Antihipertensivos. Obtenido de http://salud.ccm.net/faq/12598-antihipertensivo-definicion. Consultado el 17 de Enero del 2017.

- Posada Ventura, W. A. y Santos Cruz, P. A. (2009). Elaboración del perfil de disolución de tabletas que contienen Tamoxifeno 20 mg (como citrato), de un producto genérico Nacional con relación al producto innovador. (Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia). Universidad de el Salvador. Recuperado el 30 de noviembre del 2017, DISPONIBLE http://ri.ues.edu.sv/2829/1/TESIS%20ELABORACI%C3%93N%20%20DEL%20PERFIL%20DE%20DISOLUCI%C3%93N%20DE%20TABLETAS%20QUE%20CONTIENEN%20%20TAMOXIFENO%2020%20mg%20%28COMO %20CIT.pdf

- Ramírez Gavidia J,(2014), ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO FACULTAD DE CIENCIAS ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA, “ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA in vitro DE ANTICONVULSIVANTES EN FÁRMACOS COMERCIALES Y GENÉRICOS CON CARBAMAZEPINA” 12 DE NOVIEMBRE DEL 2017,Disponible http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/3795/1/56T00487%20UDCTFC.pdf

- Rey M. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. Farmacia Profesional 2001;15: 88-93. Disponible en: http://www.elsevierciencia.com/es/revista/farmacia-profesional-3/articulo/bioequivalencia-biodisponibilidad-efg-algunas-consideraciones-13021207

- Saavedra S Iturriaga V.Ávila M. Quiñones S.(2011) Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos obtenido 29 de noviembre del 2017, disponiblehttp://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf?sequence=1

- Salud Segura. (2010). Medicamento Innovador. San José, Costa Rica. Disponible en: http://www.safe-medicines.com/Home.aspx?lnkDetalleID=2

- Suárez M, 2012. UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS: TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAGISTER EN SALUD PÚBLICA. Consultado 30 de octubre 2017

- Talevi A, Quiroga P y Ruiz ME. (2016). Procesos biofarmacéuticos Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. Primera edición, ISBN 978-950-34-1312-8

- Unifarm (2003). Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Tomo I. Editorial McGraw Disponible http://grupounipharm.com/media/File/unilam-50-mg.pdf

- USAID. (2015). Agencia de los Estados Unidos para el desarrollo Internacional. Revisión de la lista de medicamentos de alto costo del Programa de Enfermedades Protegidas de República Dominicana y programación para la compra en el 2015. 30 de noviembre del 2017 Disponible en: https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1868/USAIDFY2015AFR_508a.pdf
- USP 38 NF 35. United State Pharmacopoeia. 2017.

- Vacca González CP, Fitzgerald JF, Bermúdez JAZ, (2006) Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. Rev Panam Salud Pública. 2006;20(5):314–23 consultado 30 de Noviembre 2017 , disponible https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v20n5/04.pdf

- Van Arnum, P. (2012). Pharmaceutical Technology. Afrontando los retos de la solubilidad. Primera plana: estrategias de solubilidad. Revista farmacéutica-pharmaceutical technology en español, 10 (2), pp. 1. Recuperado el 30 de noviembre del2017,disponiblehttp://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/596.afrontando_los_retos_d e_la_solubilidad

- Vialfa, C. (2016). Uso de los Antihipertensivos. Obtenido de http://salud.ccm.net/faq/3431-medicamentos-antihipertensivos-hipertension-arterial#q=uso+de+los+antihipertensivos&cur=1&url=%2F. Consultado el 17 de Enero del 2017.

ANEXOS

Anexo 1. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de Cozaar

RESUMEN

Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Columna 1	2	47,51	23,755	0,21125
Columna 2	2	44,99	22,495	5E-05
Columna 3	2	43,55	21,775	0,99405
Columna 4	2	51,71	25,855	4,00445
Columna 5	2	57,56	28,78	1,0082
Columna 6	2	51,36	25,68	0,32
Columna 7	2	50,48	25,24	1,7672
Columna 8	2	51,13	25,565	4,23405
Columna 9	2	46,66	23,33	3,0258

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	72,3296444	8	9,04120556	5,22779239	0,01159817	3,22958261
Dentro de los grupos	15,56505	9	1,72945			
Total	87,8946944	17				

Prueba de Tukey

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A		1,26	1,98	-2,1	-5,025	-1,925	-1,485	-1,81	0,425
B			0,72	-3,36	-6,285	-3,185	-2,745	-3,07	-0,835
C				-4,08	-7,005	-3,905	-3,465	-3,79	-1,555
D					-2,925	0,175	0,615	0,29	2,525
E						3,1	3,54	3,215	5,45
F							0,44	0,115	2,35
G								-0,325	1,91
H									2,235
I									

HSD	5,207
Qα	5,6
MSE	1,72945
n	2

Anexo 2. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de B1

RESUMEN

Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Columna 1	2	18,88	9,44	0,005
Columna 2	2	17,96	8,98	0,4608
Columna 3	2	18,13	9,065	0,00845
Columna 4	2	20,16	10,08	0,4802
Columna 5	2	23,2	11,6	0,4802
Columna 6	2	17,67	8,835	4,23405
Columna 7	2	17,5	8,75	0,125
Columna 8	2	19,6	9,8	0,1058
Columna 9	2	18,83	9,415	0,04205

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	12,5751	8	1,5718875	2,38102642	0,10906219	3,22958261
Dentro de los grupos	5,94155	9	0,66017222			
Total	18,51665	17				

Anexo 3. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de B2

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Columna 1	2	18,37	9,185	0,00245
Columna 2	2	18,06	9,03	0,5832
Columna 3	2	16,48	8,24	1,5138
Columna 4	2	23,65	11,825	5,15205
Columna 5	2	17,59	8,795	0,14045
Columna 6	2	19,75	9,875	4,00445
Columna 7	2	20,23	10,115	0,02645
Columna 8	2	17,71	8,855	0,25205
Columna 9	2	18,24	9,12	2,3328

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	17,732277	8	2,21653472	1,424131	0,303719	3,229582
Dentro de los grupos	14,0077	9	1,55641111			
Total	31,739977	17				

Anexo 4. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de B1 y B2

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Columna 1	2	18,88	9,44	0,005
Columna 2	2	17,96	8,98	0,4608
Columna 3	2	18,13	9,065	0,00845
Columna 4	2	20,16	10,08	0,4802
Columna 5	2	23,2	11,6	0,4802
Columna 6	2	17,67	8,835	4,23405
Columna 7	2	17,5	8,75	0,125
Columna 8	2	19,6	9,8	0,1058
Columna 9	2	18,83	9,415	0,04205
Columna 10	2	18,37	9,185	0,00245
Columna 11	2	18,06	9,03	0,5832
Columna 12	2	16,48	8,24	1,5138
Columna 13	2	23,65	11,825	5,15205
Columna 14	2	17,59	8,795	0,14045
Columna 15	2	19,75	9,875	4,00445
Columna 16	2	20,23	10,115	0,02645
Columna 17	2	17,71	8,855	0,25205
Columna 18	2	18,24	9,12	2,3328

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	30,40244	17	1,78837925	1,6136	0,161465	2,2325456
Dentro de los grupos	19,94925	18	1,10829167			
Total	50,35169	35				

Anexo 5. Análisis de varianza del estudio de solubilidad de los lotes C1, C2 y C3

RESUMEN

Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Columna 1	2	47,28	23,64	0,3042
Columna 2	2	49,31	24,655	0,75645
Columna 3	2	26,55	13,275	0,00125
Columna 4	2	39,61	19,805	0,11045
Columna 5	2	55,41	27,705	3,89205
Columna 6	2	22,74	11,37	0,0882
Columna 7	2	42,6	21,3	6,1952
Columna 8	2	42,52	21,26	0,0882
Columna 9	2	24,17	12,085	0,01125
Columna 10	2	41,12	20,56	0
Columna 11	2	50,56	25,28	0
Columna 12	2	28,5	14,25	2,6912
Columna 13	2	39,06	19,53	0
Columna 14	2	50,12	25,06	0
Columna 15	2	29,82	14,91	0,6498
Columna 16	2	40,59	20,295	0,01125
Columna 17	2	46,23	23,115	1,60205
Columna 18	2	28,65	14,325	0,12005
Columna 19	2	40,94	20,47	0,0002
Columna 20	2	50,46	25,23	0,0072
Columna 21	2	27,64	13,82	0,8978
Columna 22	2	38,85	19,425	0,00245
Columna 23	2	54,5	27,25	10,0352
Columna 24	2	29,56	14,78	0,6728
Columna 25	2	38,76	19,38	0,0018
Columna 26	2	47,53	23,765	0,26645
Columna 27	2	29,22	14,61	0,72

ANÁLISIS DE VARIANZA

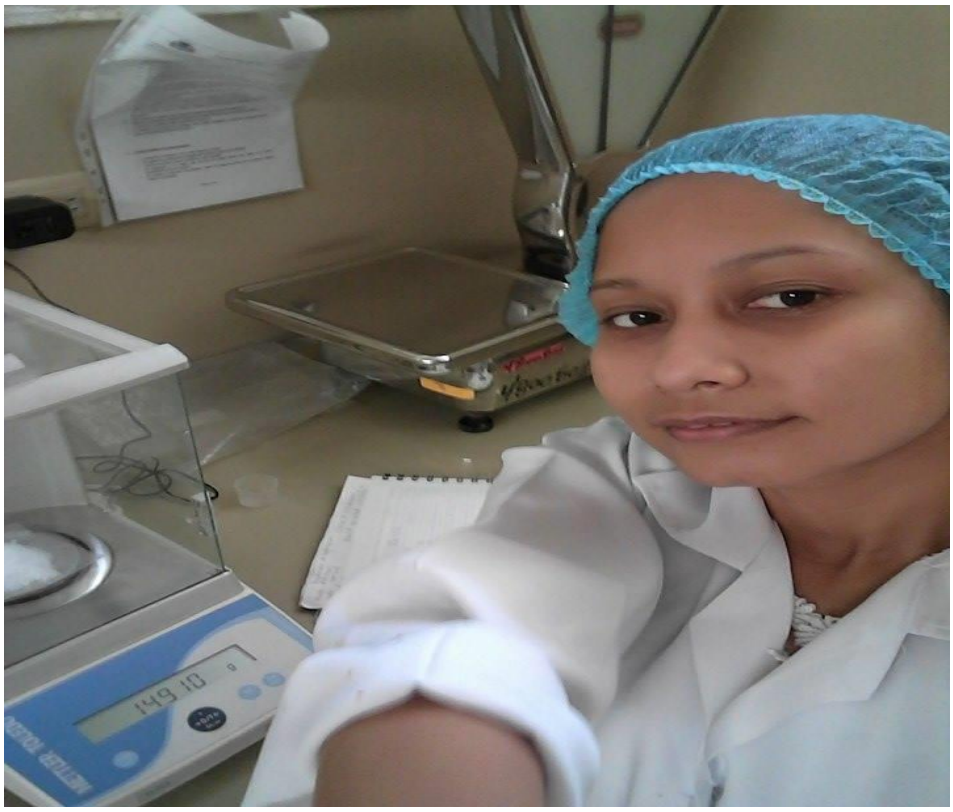
Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	1243,10523	26	47,8117397	44,3225686	3,9453E-16	1,91262196
Dentro de los grupos	29,1255	27	1,07872222			
Total	1272,23073	53				

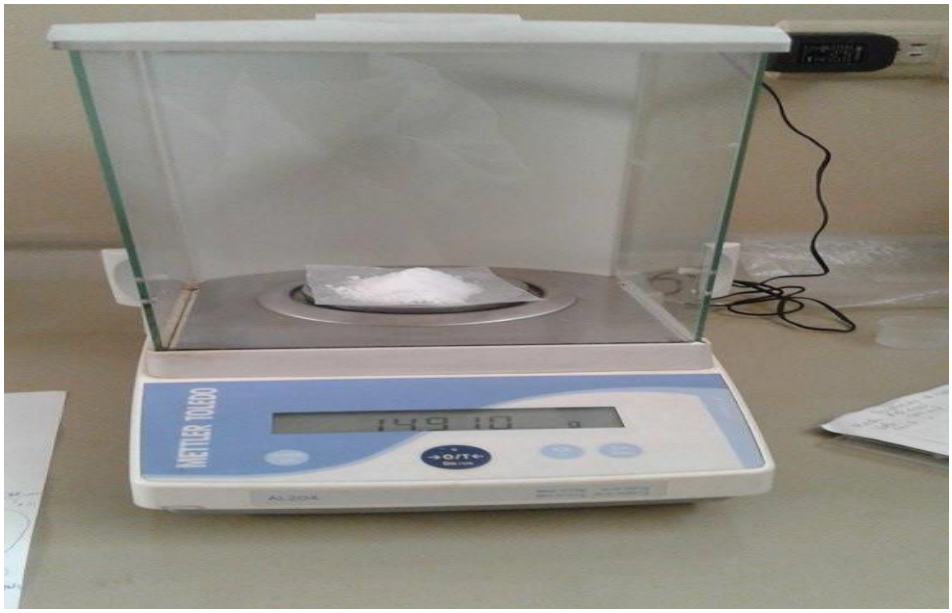
HSD= 4,02457823; Qα=5,48; MSE=1,07872222 ; n = 2

Anexo 5 cont.…

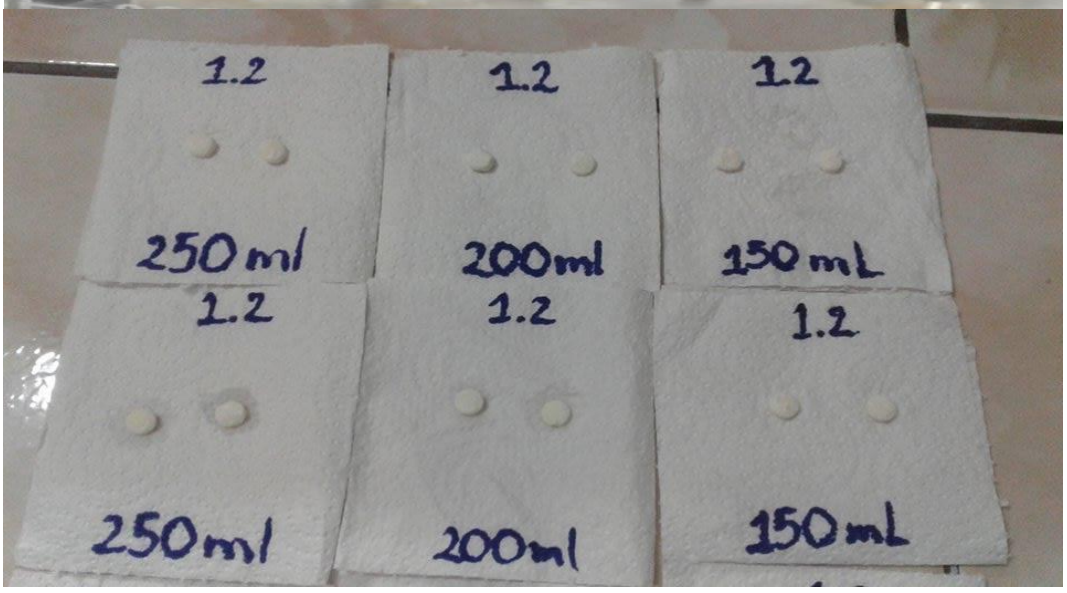
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z	aa
a		-1,0	10,3	3,83	-4,0	12,2	2,34	2,38	11,5	3,08	-1,6	9,39	4,11	-1,4	8,73	3,34	0,52	9,31	3,17	-1,5	9,82	4,21	-3,6	8,86	4,26	-0,1	9,03
b			11,3	4,85	-3,0	13,2	3,35	3,39	12,5	4,09	-0,6	10,4	5,12	-0,4	9,74	4,36	1,54	10,3	4,18	-0,5	10,8	5,23	-2,5	9,87	5,27	0,89	10,0
c				-6,5	-14,	1,90	-8,0	-7,9	1,19	-7,2	-12,	-0,9	-6,2	-11,	-1,6	-7,0	-9,8	-1,0	-7,1	-11,	-0,5	-6,1	-13,	-1,5	-6,1	-10,	-1,3
d					-7,9	8,43	-1,4	-1,4	7,72	-0,7	-5,4	5,55	0,27	-5,2	4,89	-0,4	-3,3	5,48	-0,6	-5,4	5,98	0,38	-7,4	5,0	0,42	-3,9	5,19
e						16,3	6,40	27,7	15,6	7,14	2,42	13,4	8,17	2,64	12,7	7,41	4,59	13,3	7,23	2,47	13,8	8,28	0,45	12,9	8,32	3,94	13,0
f							-9,9	-9,8	-0,7	-9,1	-25,	-2,8	-8,1	-13,	11,3	-8,9	-11,	-2,9	-9,1	-13,	-2,4	-8,0	-15,	-3,4	-8,0	-12,	-3,2
g								0,04	9,21	0,74	-3,9	7,05	1,77	-3,7	6,39	1,00	-1,8	6,97	0,83	-3,9	7,48	1,87	-5,9	6,52	1,92	-2,4	6,69
h									9,17	0,7	-4,0	7,01	1,73	-3,8	6,35	0,96	-1,8	6,93	0,79	-3,9	7,44	1,83	-5,9	6,48	1,88	-2,5	6,65
i										-8,4	-13,	-2,1	-7,4	-12,	-2,8	-8,2	-11,	-2,2	-8,3	-13,	-1,7	-7,3	-15,	-2,6	-7	-11,	-2,5
j											-4,7	6,31	1,03	-4,5	5,65	0,26	-2,5	6,23	0,09	-4,6	6,74	1,13	-6,6	5,78	1,18	-3,2	5,95
k												11,0	5,75	0,22	10,3	4,98	2,16	10,9	4,81	0,05	11,4	5,85	-1,9	10,5	5,9	1,51	10,6
l													-5,2	-10,	-0,6	-6,0	-8,8	-0,0	-6,2	-10,	0,43	-5,1	-13	-0,5	-5,1	-9,5	-0,3
m														-5,5	4,62	-0,7	-3,5	5,20	-0,9	-5,7	5,71	0,10	-7,7	4,75	0,15	-4,2	4,92
n															10,1	4,76	1,94	10,7	4,59	-0,1	11,2	5,63	-2,1	10,2	5,68	1,29	10,4
o																-5,3	-8,2	0,58	-5,6	-10,	1,09	-4,5	-12,	0,13	-4,4	-8,8	0,3
p																	-2,8	5,97	-0,1	-4,9	0,87	0,87	-6,9	5,51	0,91	-3,4	5,68
q																		8,79	2,64	-2,5	9,29	3,69	-4,1	8,33	3,73	-0,6	8,50
r																			-6,1	-10,	0,50	-5,1	-12,	-0,4	-5,0	-9,4	-0,2
s																				-4,7	6,65	1,04	-6,7	5,69	1,09	-3,2	5,86
t																					11,4	5,80	-2,0	10,4	5,85	1,46	10,6
u																						-5,6	-13,	-0,9	-5,5	-9,9	-0,7
v																							-7,8	4,64	0,04	-4,3	4,81
w																								12,4	7,87	3,48	12,6
x																									-10,	-8,9	0,17
y																										-4,3	4,77
z																											9,15
aa																											

Anexo 6. Trabajo en el laboratorio





600
400
200


1.2
250 ml
1.2
200ml
1.2
150 mL
1.2
250ml
1.2
200ml
1.2
150mL