

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO**  
**ESCUELA DE POSGRADO**  
**UNIDAD DE POSGRADO EN FARMACIA Y BIOQUIMICA**



**Bioequivalencia *in vitro* de Losartán Potásico contenido en tabletas de 50 mg multifuente comercializados en Perú**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRA EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
MENCIÓN  
FARMACIA CLÍNICA**

**Autora** : Br. Lorenzo Tucto, Flor Cateryn

**Asesor** : Dr. Alva Plasencia, Pedro Marcelo

**TRUJILLO-PERÚ**

**2022**

N° de Registro: \_\_\_\_\_

## JURADO DICTAMINADOR



---

**Dr. Roger Antonio Rengifo Penadillos**

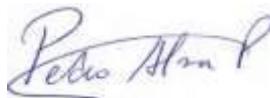
Presidente



---

**Dr. Ericson Félix Castillo Saavedra**

Secretario



---

**Dr. Pedro Marcelo Alva Plasencia**

Asesor

## DEDICATORIA

### A mi esposo

#### ***Andres Michel Salas Huayan... mi amor de mi vida***

*Nuestra relación es el verdadero significado del amor sincero, es la cúspide del compromiso más valioso y la definición de felicidad y unión matrimonial, eres el amor de mi vida, tu amor, tus consejos, tu comprensión, tu apoyo incondicional ha sido una pieza fundamental para concluir esta meta. Gracias por todo mi Rey hermoso, te amo mucho con todo mi ser....*

### A mis Padres

#### ***Marcos Lorenzo Villanera y Erlinda Tucto Santiago***

*Es por ustedes que he llegado hasta donde me encuentro, me siento eternamente agradecida por su sacrificio, por sus sabios consejos, por llenarme de amor y comprensión en todo momento, solo me queda decirles que son mi mayor ejemplo, son mi fortaleza, son mi fuente de inspiración, mis engréidos, son los mejores padres del universo, me siento muy orgulloso de tenerlos en mi vida ¡Gracias por todo!*

## AGRADECIMIENTO

A mi asesor

**Dr. Q.F. Pedro Marcelo Alva Plasencia**

Por su calidad humana y profesional  
por su incondicional apoyo, paciencia, consejos,  
para el desarrollo y culminación  
del presente trabajo de investigación.

BIBLIOTECA DE POSGRADO - UNJ

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN .....	vi
ABSTRACT .....	vii
I. Introducción.....	1
II. Material y Método .....	13
III. Resultados .....	21
IV. Discusión .....	28
V. Conclusiones .....	34
VI. Referencias Bibliográficas.....	36
Anexos.....	41

BIBLIOTECA DE POSGRADO - UNT

## RESUMEN

Desde el año 2018 se estableció la normativa de realizar estudios de intercambiabilidad de medicamentos en nuestro país. Para el cual, se exigen de estudios de bioequivalencia como requisito de los medicamentos genéricos para el registro sanitario. El objetivo de esta investigación es determinar si existe bioequivalencia *in vitro* entre cinco medicamentos multifuentes nacionales que contienen losartán potásico 50 mg en tabletas, con el producto de referencia Cozaar®. Los criterios para el desarrollo de los perfiles de disolución fueron los establecidos por la OMS. La equivalencia fue evaluada comparando las constantes de velocidad de disolución, los parámetros TMD, ED y el factor de similitud  $f_2$ . El modelo que explica mejor el proceso de disolución del medicamento en los medios de disolución pH 1,2 y 6,8 fue Raíz Cúbica y Weibull para el medio disolución pH 4,5. Se encontró que los parámetros de disolución evaluados indican que cuatro productos multifuente (B, C, D, E) no son equivalentes al innovador, si siendo el A. Los  $f_2$  en los tres medios de disolución fueron para el multifuente A (64,76; 99,5; 85,12); para el B (55,63; 22,84; 72,83); para el C (41,36; 28,34; 67,70); para el D (30,26; 38,00; 67,70) y para el E (30,70; 14,38; 46,68). Se concluye que de los cinco productos multifuente solo el A es bioequivalente *in vitro* y por lo tanto intercambiable.

**Palabras clave:** cinética de disolución, losartán potásico, multifuentes.

## ABSTRACT

Since 2018, the regulations for carrying out drug interchangeability studies in our country have been established. The requirement for bioequivalence studies is introduced as a requirement for generic drugs for health registration. The objective of this research is to determine if there is in vitro bioequivalence between five national multisource drugs containing losartan potassium 50 mg in tablets, with the reference product Cozaar®. The criteria for the development of dissolution profiles were those established by the WHO. The equivalence was evaluated by comparing the dissolution rate constants, the parameters TMD, ED and the similarity factor  $f_2$ . The model that best explains the drug dissolution process in the pH 1.2 and 6.8 dissolution media was the Cube Root and Weibull for the pH 4.5 dissolution media. It was found that the dissolution parameters evaluated indicate that four multisource products (B, C, D, E) are not equivalent to the innovator, if it is A. The  $f_2$  in the three dissolution media were for multisource A (64.76, 99.5, 85.12); for B (55.63; 22.84; 72.83); for C (41.36; 28.34; 67.70); for D (30.26; 38.00; 67.70) and for E (30.70; 14.38; 46.68). It is concluded that of the five multisource products, only A is bioequivalent in vitro and therefore interchangeable.

Keywords: dissolution kinetics, losartan potassium, multisources.

## I. INTRODUCCIÓN

El acceso a servicios de salud es esencial para garantizar la calidad de vida de los seres humanos. En el Perú, se busca reducir los costos que se generan para el tratamiento de las enfermedades, siendo una de las opciones la adquisición de medicamentos multifuentes, ya que la alta demanda y el ingreso de nuevos medicamentos al mercado han permitido competir y reducir el valor económico de los fármacos, logrando estandarizar a nivel mundial a precios muy accesibles y cercanos a los de su inversión inicial, reduciendo el costo por parte de los laboratorios fabricantes (1). Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), el 83,3% de la población que tuvieron algún problema de salud acudieron a algún establecimiento público, mientras que el 29,6% con problemas de salud crónica buscó atención médica, por otro lado el 16,1% acudió a una farmacia o botica para solucionar su problema de salud (2). Esto implica que se debe brindar medicamentos de calidad que demuestren eficacia y seguridad en el tratamiento de sus enfermedades (3,4).

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que se realice las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), en parámetros de control de calidad según la Farmacopea para garantizar la calidad de la producción de los medicamentos antes de ser comercializados (5,6).

Por consiguiente, los productos farmacéuticos con los que contamos son medicamentos innovadores y multifuentes. El sector público de nuestro país cuenta con el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) el cual está elaborado a través de un proceso de selección de los medicamentos esenciales que ayuda a establecer prioridades dentro de un sistema sanitario, permitiendo garantizar la atención de los problemas prioritarios de salud de la población (7). En el D.S. 026-2019-SA, aprueba el Reglamento del Decreto de Urgencia N° 007-2019, que declara a los medicamentos,

productos biológicos y dispositivos médicos como parte esencial del derecho a la salud y dispone medidas para garantizar su disponibilidad (8)

No obstante, los medicamentos multifuentes comercializados y los que expende el sector salud, genera preocupación y discrepancia en la población sobre su eficacia y seguridad, debido a que algunos no ejercen su acción farmacológica según la dosificación establecida. En ese sentido, en setiembre del 2018 se estableció el Decreto Supremo N° 024-2018-SA, el cual indica en el art. 10 realizar estudios de intercambiabilidad de medicamentos, en condiciones y prioridades de acuerdo a lo recomendado por la OMS, donde especifica la obligación de estudios de bioequivalencia tanto *in vivo* como *in vitro* con el objetivo de mejorar la inscripción y reinscripción de los medicamentos multifuentes en el registro sanitario, sin embargo aún están pendientes el cumplimiento de estos estudios. (9–11).

La Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) de Latinoamérica, ha estructurado un manual con el objetivo de definir los requerimientos para los estudios de bioequivalencia, basándose los anexos 7° y 8° de la Organización Mundial de la Salud. Este documento esta denominado "Marco para la realización de estudios de equivalencia" se aprobó en la V Conferencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en el 2008. La OMS/OPS, en su "Guía para la implementación de estrategias de los productos farmacéuticos multifuente en países de América Latina y el Caribe describe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos de la OMS y OPS", en cuanto a los estudios de Bioequivalencia en los países de América (12).

La bioequivalencia entre un medicamento multifuente e innovador está determinada por la equivalencia farmacéutica, para ello deben contener el igual principio activo, misma concentración, vía de administración, dosificación e indicación terapéutica. No obstante,

un equivalente terapéutico puede poseer diferentes características como la forma farmacéutica, proceso de liberación, excipientes y envasado, cumpliendo con los estándares de comparación e intercambiabilidad entre ambos (13,14). Por lo tanto, los estudios de bioequivalencia realizan comparaciones sobre la biodisponibilidad, mediante un perfil sistémico demostrando la misma cinética de absorción (15–17). Los criterios que sustentan un estudio de biodisponibilidad son: medicamentos de estrecho margen terapéutico, pruebas que demuestran no ser bioequivalentes, inestabilidad y/o absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal y cuando los excipientes interfieren en la absorción. (18)

La biodisponibilidad es definida por la extensión y velocidad de absorción de un ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) a partir de una dosificación farmacéutica que está disponible en su sitio de acción. Es decir que un fármaco por vía oral debe pasar la circulación sistémica y para ello, debe disolverse y liberarse completamente de la formulación, atravesando la barrera gastrointestinal y hepática sin ser metabolizado. Asimismo, se ve afectada por factores como el mismo individuo (Sexo, peso, edad actividad física, etc.), el principio activo y su la formulación farmacéutica, entre ellos los excipientes) (18).

La forma farmacéutica es un preparado complejo, constituido por uno o más principios activos y excipientes que desarrollan propiedades específicas dentro del medicamento. La capacidad de liberación del principio activo en el organismo es la característica más importante de una forma farmacéutica sólida, permitiendo el cumplimiento del proceso farmacodinámico, mejorando la velocidad de la liberación de la droga y así obtener una óptima respuesta farmacológica (19). Por tal motivo, se debe enfatizar la importancia de las pruebas de disolución *in vitro* de las formas farmacéuticas sólidas, como por ejemplo las tabletas, ya que fundamentalmente evalúa la calidad lote a lote de un medicamento,

orientando el desarrollo de nuevas formulaciones y garantizando la calidad y el rendimiento constante del medicamento. Aunque las tabletas son sometidas a constantes pruebas, como son: la uniformidad del contenido, peso, dureza, friabilidad y la desintegración, cabe resaltar que la prueba de disolución es la que mayor se asocia con la evaluación del rendimiento *in vivo*. Por ello, existe una verdadera necesidad de desarrollar pruebas de disolución de productos farmacéuticos con la finalidad de asegurar las BPM (6). En consecuencia, la disolución es el parámetro fundamental en el proceso liberación, que está vinculado directamente con la absorción, determinando la biodisponibilidad de un fármaco al administrarse por la vía oral, valorando la magnitud y velocidad de absorción del principio activo al llegar al torrente sanguíneo (6,20,21).

La bioequivalencia entre productos farmacéuticos se demuestra empleando métodos *in vivo* e *in vitro* con el objetivo de que sean seguros y eficaces. Los primeros se realizan cuando existen posibles diferencias en la bioequivalencia que puedan resultar un riesgo por la falta de equivalencia terapéutica, por ello se realizan estudios comparativos farmacocinéticos, farmacodinámicos y ensayos clínicos, los cuales resultan ser muy trabajosos y costosos, ya que requieren un gran número de pacientes, suelen ser poco sensibles frente a las diferencias en la formulación y eventualmente son poco éticos. Por otro lado, en los ensayos *in vitro* se realiza la comparación de perfiles de disolución de un producto de referencia, mayormente el innovador, y uno multifuente, lo que puede ser suficiente para establecer la equivalencia en algunos casos (13). Por tal motivo se ha impulsado el avance de los ensayos *in vitro*, que consiste en someter a condiciones semejantes cuando el medicamento se administra por vía oral, con el objetivo de determinar la velocidad de liberación del principio activo del medicamento. Este ensayo *in vitro* es sumamente importante para algunos cambios para la aprobación y cambios posteriores de un medicamento innovador, asegurando la intercambiabilidad (22,23).

Sin embargo, cuando se asegura una correlación *in vitro-in vivo* de un medicamento, la prueba *in vitro* no solo será un parámetro de control de calidad para el desarrollo de la manufactura, sino también permite predecir como el medicamento actuará *in vivo*. En algunos casos se considera a la disolución como un criterio que permite la comercialización de un producto debido a una estrecha relación de los ensayos *in vitro* e *in vivo* (22,24).

Una de las normas establecidas por la Food and Drug Administration (FDA) instauran las pautas en las que un ensayo de perfil de disolución puede ser usado para una bioexención (exención de estudios de bioequivalencia); es decir, la probabilidad de sustituir el ensayo de bioequivalencia por un ensayo *in vitro* de disolución (24).

Bajo las nuevas normas implementadas para asegurar la calidad de medicamentos es necesario realizar estudios constantes para comparar los perfiles de disolución *in vitro* en áreas como investigación, desarrollo y control de calidad de medicamentos; estos ensayos determinan las curvas de porcentaje de disolución versus tiempo, que al compararse con las obtenidas de los productos líderes de seguridad y eficacia demostrada, demuestren su semejanza (22).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) justifica a través de cumplimientos de criterios demostrar la equivalencia a través de estudios de disolución *in vitro*, además que clasifica los ingredientes activos en base de su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal, teniendo en cuenta algunos elementos como la solubilidad, disolución y permeabilidad intestinal que rige la velocidad y cantidad de absorción del ingrediente activo del medicamento terminado (25,26).

Los principios activos se clasifican según la SCB, de la siguiente forma:

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

La SCB tiene una perspectiva para demostrar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para los medicamentos pertenecientes a la clase I, que son altamente solubles y permeables, cumpliendo con otras condiciones: primero, tener una disolución rápida, no menor del 85% de la cantidad declarada, disuelto en 15 min. La Farmacopea estadounidense (USP 42) recomienda el uso del aparato de canastilla (Aparato I) y paleta (Aparato II) a 100 rpm o a 50 rpm con el Aparato II en un volumen de 900 ml, para lo cual se considera los siguientes tres medios: pH 1,2 el cual se logra con HCl 0,1 N, con la finalidad de simular al fluido Gástrico sin enzimas según la USP y pH 4,5; y pH 6,8 con la finalidad de simular el fluido Intestinal según USP sin enzimas. (24–26).

En efecto, se considera a un IFA altamente soluble cuando la mayor dosis terapéutica se disuelve en 250 mL o menos en un medio acuoso con un margen de pH entre 1,2 a 6,8, este perfil deber ser determinado a una temperatura de  $37 \pm 1$  °C. Mientras que la permeabilidad es considerada alta cuando la absorción es mayor o igual 85 %, fundamentado en estudios referentes a balance de masas o semejante a la administración intravenosa del producto innovador. Adicionalmente a lo mencionado, se deben comparar los perfiles de similitud usando el factor de similitud ( $f_2$ ) ya que relaciona los perfiles de disolución del innovador y medicamento multifuente, cuando el valor de  $f_2$  es  $> 50$  se considera similares (18).

Además, se propone usar parámetros de disolución, según modelos matemáticos dependientes, independientes y/o análisis estadísticos para comparar y evaluar la equivalencia de los perfiles de disolución entre dos medicamentos. Para caracterizar los perfiles de disolución existen distintos modelos matemáticos, así se consideran como dependientes: Orden cero, Orden uno, Raíz cúbica, Higuchi y Weibull (9,27).

La cinética de “orden cero” explica la liberación de productos farmacéuticos que no se disgregan y que liberan de una manera lenta el principio activo, asumiendo que el área no se ve modificada y que no se obtienen condiciones en el equilibrio. La cinética de “orden uno” describe la absorción y/o eliminación de algunos medicamentos, además describe de manera típica el comportamiento de activos solubles en matrices acuosas, en las que su liberación es relativa al saldo de principio activo. La cinética del modelo de “raíz cúbica” supone que la velocidad de liberación está limitada por la velocidad de disolución de las partículas del medicamento. Este modelo se ha utilizado para describir el perfil de liberación teniendo en cuenta la superficie decreciente de las partículas de fármaco durante la disolución; es decir la ley de raíz cúbica de Hixson-Crowell describe la liberación de sistemas en los que hay un cambio en el área superficial y el diámetro de las partículas o tabletas. El modelo de “Higuchi”, basado en la ley de Fick, especifica la liberación del principio activo como un proceso de difusión, con dependencia del tiempo de la raíz cuadrada. Los medicamentos de liberación modificada pueden usar esta relación para explicar la disolución del fármaco a partir de varios tipos de dosificación farmacéutica (27).

La cinética de “Weibull” es un modelo adaptado y puede aplicarse a una gran cantidad de curvas de disolución. Presenta algunas limitaciones al ser un modelo empírico que no ha sido deducido de ningún modelo cinético. Es decir, no tiene fundamentos cinéticos por ello no podría caracterizar adecuadamente la cinética de disolución de principio activo,

solo podría describirla. Así mismo no se encuentra algún parámetro relacionado con la cuantificación de disolución intrínseca del principio activo. Debido a ello, está limitado su uso para correlaciones *in vivo* e *in vitro* (9,10,27).

En lo que respecta al equipamiento para los estudios de disolución, los métodos más usados en los análisis de perfiles de disolución son de canastilla (Aparato 1) y paleta (Aparato 2), los cuales son sencillos, robustos y están estandarizados. En cuanto al Aparato 1, consiste en un vaso generalmente de plástico transparente sumergido parcialmente en baño de agua, con un eje motriz y una canastilla cilíndrica. En cuanto al Aparato 2, mejor conocido como método de paleta, consiste en un eje rotatorio en el cual se encuentra un aspa, el cual sirve como elemento de agitación del medio, esta aspa se encuentra a una distancia de  $2,5 \pm 0,2$  cm con respecto al fondo del vaso (18).

Por otro lado, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) informó que en Perú hasta agosto del 2017 el 63,9% de la población con un diagnóstico médico de Hipertensión Arterial (HTA), ha recibido o ha comprado medicamentos para controlar la presión alta. Esta elevada prevalencia convierte esta enfermedad crónica no transmisible en un problema de salud pública, que debe tratarse a tiempo para no generar complicaciones en el paciente y por consiguiente su muerte. La HTA, sigue siendo una de las patologías cardiovasculares de gran incidencia en nuestro país afectando en mayor medida a la población adulta. Se ha estimado que la prevalencia de esta enfermedad crónica en países industrializados es de aproximadamente el 20% de la población en general. En Perú, la epidemiología de la HTA ha ido aumentando siendo una preocupación permanente de para el sector salud, por ello la estrategia principal del acceso a medicamentos de buena calidad, eficaces y de bajo coste (24,28,29).

Uno de los tratamientos farmacológicos de atención primaria de la HTA es la administración de tabletas de Losartán Potásico 50 mg, incluido en la Lista Nacional de

Medicamentos Esenciales. Por tanto, debe asegurarse la eficacia y seguridad de los medicamentos multifuentes (30). Siendo una categoría de medicamentos de mayor consumo. Asimismo, el hecho de que el losartán pertenece a la clase III del SCB (baja solubilidad, alta permeabilidad), esta categoría puede ser objeto de bioexención, muestran velocidades de disolución *in vitro* muy rápidas (85% en 15 minutos). Por este motivo, representa un reto para los formuladores, que deben orientar sus esfuerzos a reducir el tiempo de disolución para lograr el mejor resultado terapéutico (13,29).

En el mercado farmacéutico peruano se encuentra el medicamento innovador de losartán con el nombre de COZAAR®, así como un promedio de 19 formulaciones de losartán potásico 50 mg, dentro de ellas 10 son multifuentes comercializados mediante Denominación Común Internacional (DCI) y 9 medicamentos de referencia solo en la región La Libertad (29).

Losartán potásico es un medicamento que se administra por vía oral, fue el primero de una nueva clase de antagonista activo no peptídico del receptor de angiotensina II (tipo AT1) para el tratamiento de la HTA (6,29,31). Actúa inhibiendo de forma competitiva la unión de la angiotensina II al receptor AT1 en diferentes tejidos, incluido las glándulas suprarrenales y el músculo liso vascular. Se ha comprobado que losartán es superior a los antagonistas de los receptores peptídicos y a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) debido a su mayor especificidad, selectividad y tolerabilidad. Asimismo, el metabolito activo del losartán E-3174, posee una mayor potencia que el losartán mismo, actuando como un antagonista de AT1 no competitivo. Esta inhibición de la unión de la angiotensina II a AT1 lleva a bloqueo sus efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona mediados por AT1 y conlleva en una disminución de la resistencia vascular y la presión arterial. La selectividad del losartán es mil veces más para AT1 que para AT2. Debido al bloqueo de la secreción de aldosterona se produce un

aumento la excreción de sodio y agua mientras se genera una disminución a eliminación de potasio, demostrando que losartán tiene eficacia para disminuir la presión arterial (32). El losartán potásico tiene un peso molecular de 461.001, un pKa de 4.1; una solubilidad acuosa de 3.3 mg mL<sup>-1</sup> a pH 7.8, baja permeabilidad y una biodisponibilidad oral muy inestable y baja (aproximadamente 33%), es soluble en agua, alcoholes y ligeramente soluble en solventes orgánicos comunes (6,31). En cuanto a su farmacocinética, losartán tiene una absorción adecuada y por metabolismo del primer paso. En una 1 hora se alcanzan concentraciones máximas medias y de 3 a 4 horas el de su metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas máximas son casi iguales de losartán y su metabolito activo, el área bajo la curva (AUC) del metabolito activo es aproximadamente 4 veces mayor el efecto que el losartán. Cuando se administra con una comida, la absorción disminuye y la C<sub>máx</sub> disminuye. El volumen de distribución es de 4L (sujetos sanos), el 99,7% está unido a proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina. Presenta metabolismo hepático el cual metaboliza a un derivado del ácido 5-carboxílico (E-3174) a través de un intermedio de aldehído (E-3179) principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 y CYP3A4. Se evidencio que el E-3174 es su metabolito activo con una potencia de 10 a 40 veces mayor que su compuesto original. Aproximadamente el 14% de losartán se convierte a E-3174; sin embargo, se encontró que el AUC de E-3174 es de 4 a 8 veces más alto que el losartán y se considera que E-3174 es el principal contribuyente a los efectos farmacológicos de este medicamento. Su eliminación se evidencio tras la administración por vía oral, el 35% de la dosis se recupera en la orina y aproximadamente el 60% en las heces. Después de una dosis intravenosa, el 45% se recupera en la orina y el 50% en las heces. El tiempo de vida media es de 2 horas mientras su metabolito activo tiene una vida media de 6-9 horas (29,31,33,34).

En diversos países, se están buscando alternativas de medicamentos, con el único objetivo de garantizar la eficacia y seguridad durante el tratamiento garantizando su intercambiabilidad, sabiendo por teoría que el medicamento genérico debería poseer las mismas propiedades del innovador. Los estudios de bioequivalencia *in vitro* son herramientas diseñadas para garantizar la calidad y seguridad del medicamento del cual se espera la respuesta farmacológica en beneficio del paciente tanto en eficacia y seguridad (35).

BIBLIOTECA DE POSGRADO - UNT

## OBJETIVOS

### GENERAL

- Determinar si existe bioequivalencia *in vitro* entre cinco medicamentos multifuente nacionales que contienen losartán potásico 50 mg en tabletas, con el producto de referencia.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar los perfiles de disolución de losartán potásico en tabletas de 50 mg de productos multifuente del mercado nacional y del producto de referencia, a pH 1,2; 4,5 y 6,8.
- Identificar el modelo que mejor explique la cinética de disolución en medios pH 1,2; 4,5 y 6,8; mediante el Criterio de Información Akaike (AIC) de losartán potásico en tabletas de 50 mg de productos multifuente del mercado nacional y del producto de referencia.
- Determinar el tiempo medio de disolución en medios pH 1,2; 4,5 y 6,8; (TMD), eficiencia de disolución (ED) y los parámetros relacionados con el mejor modelo cinético de losartán potásico en tabletas de 50 mg de productos multifuente del mercado nacional y del producto de referencia.
- Determinar el factor de similitud ( $f_2$ ) de losartán potásico en tabletas de 50 mg de productos multifuente del mercado nacional y del producto de referencia, en medios pH 1,2; 4,5 y 6,8.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1. MATERIAL

#### 2.1.1. Muestra

La muestra estuvo compuesta por 50 tabletas de cada producto Multifuentes (A, B, C, D y E) e innovador (referencia), que declaran contener 50 mg de Losartán potásico como principio activo de liberación inmediata.

#### 2.1.2. Estándar secundario:

Nombre: Losartán potásico

Fuente: Sigma-Aldrich

#### 2.1.3. Solventes y Reactivos

- Agua destilada
- Metanol grado ACS (del inglés, American Chemical Society) **J.T. Baker.**
- Etanol 96°
- Ácido clorhídrico 37% grado ACS **MERCK.**
- Ácido acético glacial 99,7% grado ACS **MERCK.**
- Acetato de sodio anhidro 99,65% grado ACS **J.T. Baker.**
- Fosfato potásico monobásico 99,63% grado ACS **J.T. Baker.**
- Hidróxido de sodio grado ACS **MERCK.**

#### 2.1.4. Material de laboratorio

- Vasos de Precipitación de 50 y 100 mL.
- Pipetas volumétricas 1, 2 y 5 mL.
- Morteros de porcelana.
- Matraces aforados de 100 mL, 50 mL y 1 L.
- Probeta 500 y 1000 mL.

#### 2.1.5. Equipos de laboratorio

- Balanza analítica. *PESACON*.
- Equipo de disolución. *SOTAX, SMART AT*.
- Espectrofotómetro UV-Visible. *PERKIN ELMER*.

### 2.2. MÉTODO

#### 2.2.1. Selección de muestra

Se obtuvieron tabletas de losartán potásico 50 mg, procedentes de establecimientos farmacéuticos tanto estatal como privados del distrito de Trujillo registrados por la unidad funcional de regulación de medicamentos insumos y drogas (UFREMID), cuya elección se hizo al azar desde un listado de establecimientos proporcionados por la entidad mencionada.

#### 2.2.2. Determinación de los perfiles de disolución

##### Preparación de medios de disolución

Se prepararon medios de disolución siguiendo el procedimiento establecido en

la United States Pharmacopoeia 42 (USP), tal como se describe a continuación (20).

#### **Buffer HCl 0,1 N pH 1,2**

Se utilizó un matraz aforado de 1L, en el cual se colocó 250 mL de KCl 0,2 M, posteriormente se agregaron 425 mL de HCl 0,2 M y se aforó con agua destilada.

#### **Buffer CH<sub>3</sub>COONa pH 4,5**

En una fiola de 1L se añadió 2,99 g de acetato de sodio trihidratado, luego se añadió 14 mL de CH<sub>3</sub>COOH a 2N y se agregó agua destilada a volumen.

#### **Buffer fosfato pH 6,8**

Se trasvaso 250 mL de una solución de fosfato monobásico de potasio 0,2 M a una fiola de 1 L, además se añadieron 22,4 mL de una solución de hidróxido de sodio 0,2 M; luego se aforó con agua destilada a volumen.

### **2.2.3. Preparación de curvas de calibración**

La curva de calibración se realizó con seis niveles de soluciones a partir de una solución madre de estándar secundario de losartán potásico. Para ello, se pesó 5 mg de estándar secundario de losartán potásico, se trasvaso a un matraz aforado de 50 mL y se aforó con medio para obtener una concentración de 0,01 mg/mL, luego se transfirió 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL y se aforó con medio para obtener una concentración de 0,001 mg/mL. A partir de la solución madre se hicieron disoluciones para obtener las concentraciones: 5,6 µg/mL, 11 µg/mL, 22 µg/mL, 34 µg/mL, 45 µg/mL y 56 µg/mL. La solución fue preparada para cada medio de disolución y leída por triplicado en Espectrofotómetro UV-visible a la longitud de onda de 250 nm para los tres medios.

#### 2.2.4. Ensayo de disolución

Los perfiles de disolución se desarrollaron con 12 tabletas de cada formulación multifuente de losartán potásico 50 mg comercializados en Perú (A, B, C, D y E), así como del producto de referencia (innovador) en los tres medios de pH distintos (1,2; 4,5 y 6,8), según las siguientes condiciones: Aparato II, velocidad de rotación de 50 rpm, cantidad de medio de disolución de 900 mL, temperatura del medio de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . De cada vaso se tomó una muestra de 3 mL, a los tiempos de 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, sin reponer el volumen tomado.

#### 2.2.5. Preparación de la muestra

De los 3 mL de muestra tomadas en cada tiempo se filtró rápidamente y diluyó 1:1 con su mismo medio. Se realizaron las lecturas de las muestras por triplicado en el espectrofotómetro UV-Visible a una longitud de onda de 250 nm. Las concentraciones fueron determinadas a partir de las curvas estándar previamente elaboradas.

#### 2.2.6. Caracterización de las cinéticas de disolución

La cantidad porcentual de principio activo liberado temporalmente de cada formulación de tabletas fueron evaluados según los modelos: de Orden Cero, de Primer Orden, Higuchi, Raíz Cúbica y Weibull (21).

##### a) Modelo de Orden cero

$$(Q_{\infty} - Q) = -K_0 \cdot (t - t_0) + Q_{\infty}$$

- $Q_{\infty}$ : cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito
- $(Q_{\infty}-Q)$ : fármaco remanente
- $K_0$ : constante de disolución de orden cero
- $t_0$ : periodo de latencia

**b) Modelo de Primer orden**

$$\ln(Q_{\infty} - Q) = \ln Q_{\infty} - K_d \cdot (t - t_0)$$

- $Q_{\infty}$ : cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito
- $(Q_{\infty}-Q)$ : fármaco remanente
- $K_d$ : Constante de velocidad de disolución

**c) Modelo Higuchi**

$$Q = K_d \cdot \sqrt{t - t_0}$$

- $K_d$ : constante de velocidad de disolución
- $Q$ : cantidad de fármaco disuelta al tiempo

**d) Modelo Raíz cúbica**

$$\sqrt[3]{Q_{\infty}} - \sqrt[3]{(Q_{\infty} - Q)} = K_d \cdot (t - t_0)$$

- $Q_{\infty}$ : cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito
- $(Q_{\infty}-Q)$ : fármaco remanente
- $K_d$ : constante de velocidad de disolución

e) **Modelo Weibull**

$$\ln\left(\ln\frac{Q_{\infty}}{Q_{\infty}-Q}\right) = \beta \cdot \ln(t - t_0) - \beta \cdot \ln t_d$$

- $t_d$ : tiempo que tarda en disolverse el 63,2% de la dosis
- $\beta$ : parámetro de forma adimensional
- $Q$ : cantidad de fármaco disuelta al tiempo

Para identificar el mejor ajuste de modelo de cinética, se calculó el criterio de información de Akaike (AIC, del inglés *Akaike Information Criterion*). De la mejor cinética para cada lote y medio de disolución, se determinaron sus constantes de velocidad de disolución (36).

2.2.7. **Caracterización de parámetros modelo independiente:**➤ **Factor de similitud ( $f_2$ )**

El factor de similitud, es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los errores, y es una medida de la semejanza en el porcentaje de disolución entre dos curvas (19,37).

Toma valor cuando los perfiles son idénticos y tienden a cero a medida que se hacen más similares. Así, la OMS, FDA sugieren que dos perfiles de disolución se consideraran similares si el valor de  $f_2$  se sitúa entre 50 y 100.

Donde:

$$f_2 = 50 \cdot \log\left(\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R - T)^2}{n}}}\right) \cdot 100$$

- n: Es el número de puntos de muestreo
- R: Valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia (innovador)
- T: Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba

➤ **Tiempo medio de disolución (TMD min).**

Puede considerarse como una función acumulativa en el sentido estadístico, ya que se calcula a partir de las curvas acumulativas de las cantidades disueltas de fármaco en función al tiempo mediante la ecuación, y es el tiempo promedio de residencia del principio activo en la forma farmacéutica, y tiene la ventaja de evaluar perfiles sin ajustes matemáticos:

Donde:

$$MDT = \frac{\sum [t_i \cdot \Delta Q_i]}{Q_{\infty}}$$

- $t_i$ : tiempo intermedio de los intervalos de tiempos muestreados
- $Q_i$ : incremento de las cantidades de fármaco disuelto
- $Q$ : cantidad máxima disuelta

➤ **Eficiencia de disolución (ED%) (27)**

Se calcula a partir de los valores obtenidos del área bajo la curva (ABC) del perfil de disolución para cada intervalo de tiempo, a través del método de los trapecoides. La ED es expresada en porcentaje y es definida por la siguiente ecuación:

Donde:

$$\mathbf{ED (\%)} = \frac{ABC_0^T}{Q_{100} \cdot T} \times 100$$

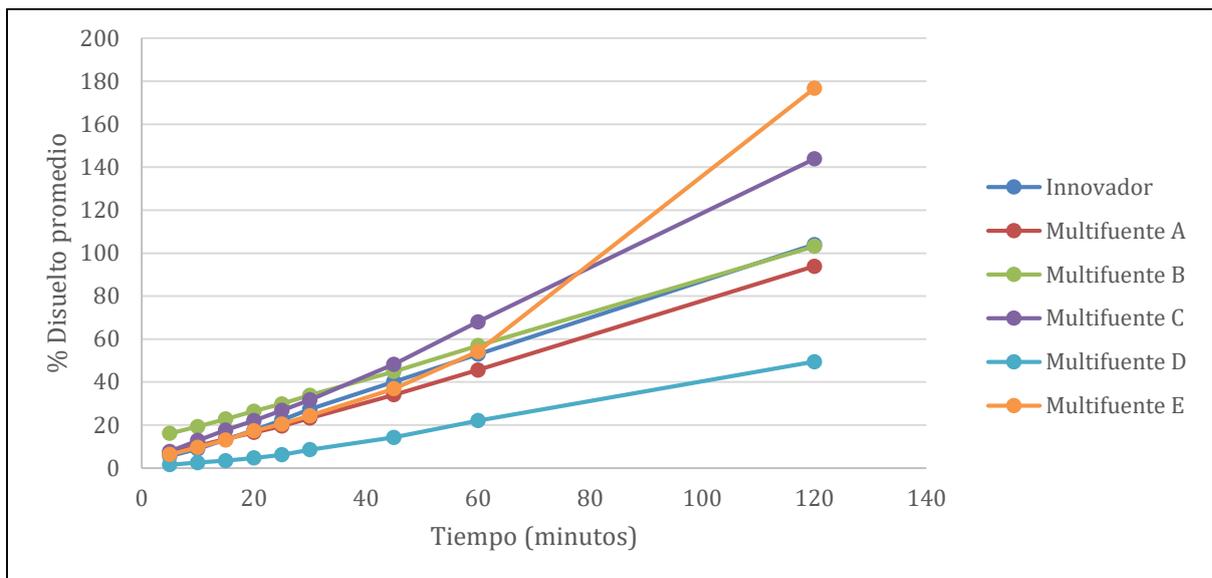
- ABC: área bajo la curva
- Q100.T: área formada por la máxima cantidad disuelta y el último punto muestreada

### 2.2.8. Evaluación de datos

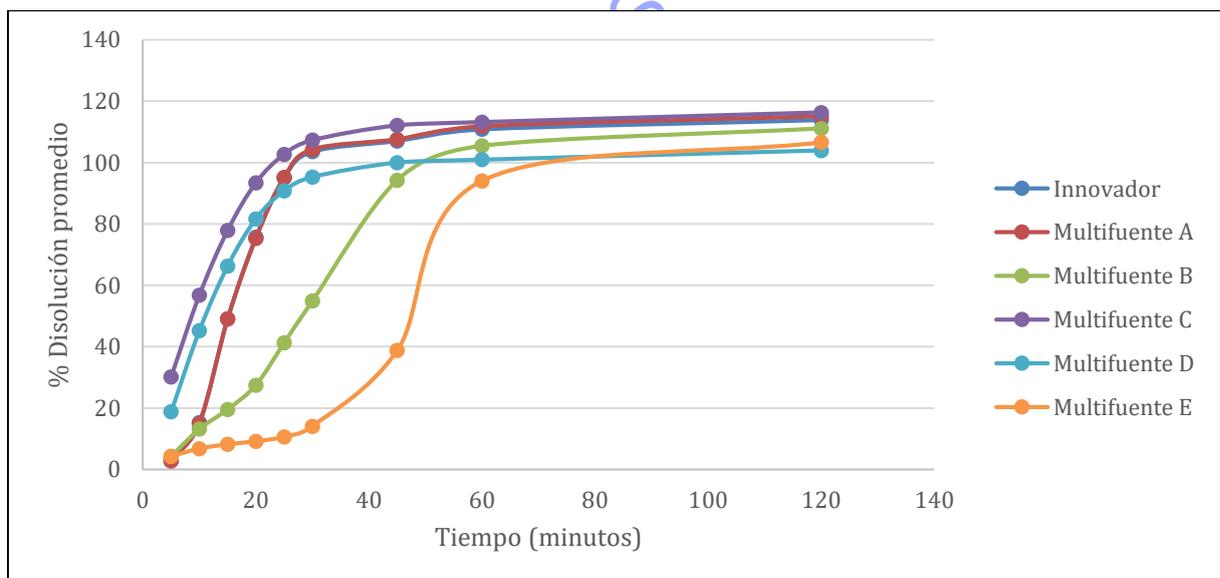
Los porcentajes y cantidades temporales disueltas fueron caracterizados mediante parámetros estadísticos descriptivos, media aritmética y coeficiente de variación porcentual.

Los promedios de los parámetros de disolución para cada formulación y para cada pH fueron sujetos a test estadístico (*t*-student), con un nivel de confianza del 95% ( $\alpha=0,05$ ), previo ensayo de normalidad.

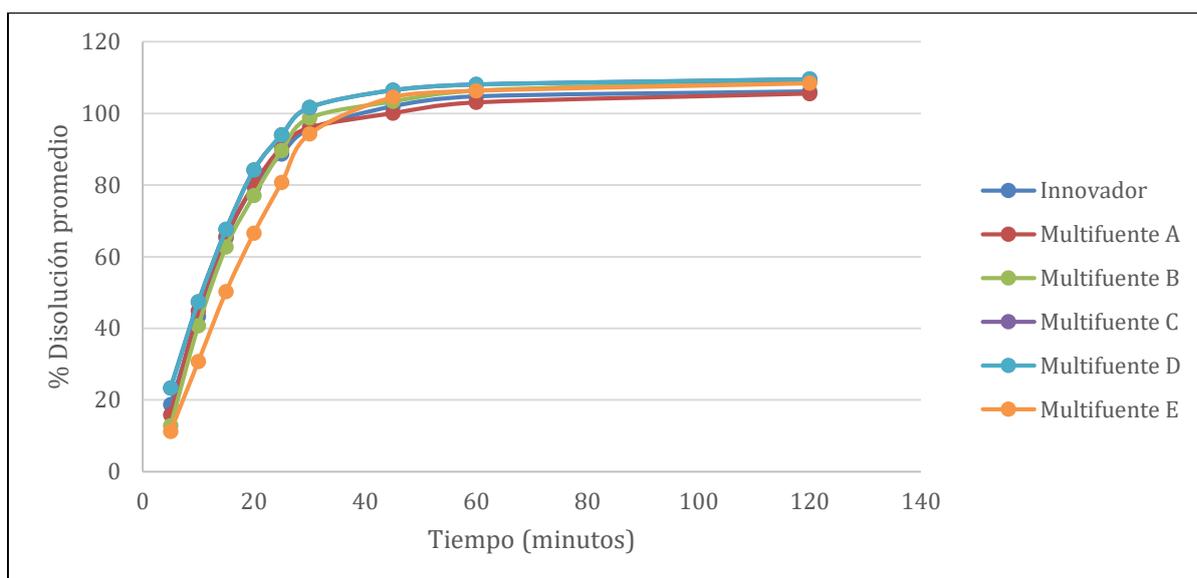
### III. RESULTADOS



**Figura 1.** Perfiles de disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas (n=12) de producto innovador (R), multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 1,2.



**Figura 2.** Perfiles de disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas (n=12) de producto innovador (R), multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 4,5.



**Figura 3.** Perfiles de disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas (n=12) de producto innovador (R), multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 6,8.

**Tabla 1.** Valores de los criterios de información de Akaike (AIC) para diferentes funciones de modelo de la disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas producto innovador (R), multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 1,2.

Función de Modelo	(AIC)					
	R	A	B	C	D	E
Orden cero	5,13	24,79	3,32	23,26	27,78	25,13
Orden uno	-40,69	13,08	-37,78	-21,59	-37,51	-29,05
Higuchi	23,37	51,25	22,53	31,01	35,73	29,06
Raíz cúbica	-47,47 <sup>a</sup>	1,27 <sup>a</sup>	-43,84 <sup>a</sup>	-27,50 <sup>a</sup>	-40,66 <sup>a</sup>	-32,88 <sup>a</sup>
Weibull	-18,32	23,59	-12,56	-11,18	-5,77	-11,23

a: Modelo que explica mejor el fenómeno de disolución para los productos R y multifuente.

**Tabla 2.** Valores de los criterios de información de Akaike (AIC) para diferentes funciones de modelo de la disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas producto innovador (R), multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 4.5.

Función de Modelo	(AIC)					
	R	A	B	C	D	E
Orden cero	24,90	25,77	34,36	15,70	36,13	65,47
Orden uno	2,47	4,18	4,35	-3,87	-12,77	10,65
Higuchi	22,41	22,82	35,35	-2,56	20,68	57,96
Raíz cúbica	-5,97	-4,64	-4,71 <sup>a</sup>	-14,29 <sup>a</sup>	-27,63	2,76 <sup>a</sup>
Weibull	-10,75 <sup>a</sup>	-6,60 <sup>a</sup>	-2,23	-10,50	-39,73 <sup>a</sup>	14,88

a: Modelo que explica mejor el fenómeno de disolución para los productos R y multifuente.

**Tabla 3.** Valores de los criterios de información de Akaike (AIC) para diferentes funciones de modelo de la disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas producto innovador (R), multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 6,8.

Función de Modelo	(AIC)					
	R	A	B	C	D	E
Orden cero	34,81	36,31	34,17	23,55	18,34	22,86
Orden uno	-7,72	-8,00	6,41	-5,60	0,15	-0,81
Higuchi	18,31	34,82	14,91	6,42	9,34	9,15
Raíz cúbica	-33,76 <sup>a</sup>	-42,81 <sup>a</sup>	-11,33 <sup>a</sup>	-20,16 <sup>a</sup>	-10,55 <sup>a</sup>	-12,90
Weibull	-28,31	-23,46	-10,78	-14,83	-9,99	-14,15 <sup>a</sup>

a: Modelo que explica mejor el fenómeno de disolución para los productos R y multifuente.

**Tabla 4.** Comparación de las Constantes de velocidad de disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 1,2.

PRODUCTO	Constantes de Disolución modelo Raíz cúbica ( $\text{mg}^{1/3}/\text{min}$ )					
	R	A	B	C	D	E
	0,014	0,011	0,013	0,019	0,006	0,020
C.V.%	3,88	16,60	20,41	15,92	6,79	78,75
g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p<0,05^a$	$p>0,05^b$	$p>0,05^b$	$p<0,05^a$

a: diferencia significativa.      b: diferencia no significativa.      C.V.%: Coeficiente de variación porcentual

**Tabla 5.** Comparación de los tiempos de disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 4,5.

PRODUCTO	Tiempos Disolución modelo función Weibull (min)					
	R	A	B	C	D	E
	17,43	17,55	34,60	10,73	14,25	71,43
C.V.%	5,23	5,39	12,46	9,47	8,74	3,82
g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$

a: diferencia significativa.      b: diferencia no significativa.      C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 6.** Comparación de las Constantes de velocidad de disolución de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 6,8.

PRODUCTO	Constantes de Disolución modelo Raíz cúbica ( $\text{mg}^{1/3}/\text{min}$ )					
	R	A	B	C	D	E
	0,086	0,092	0,095	0,099	0,108	0,084
C.V.%	25,85	32,46	16,28	9,04	26,28	10,24
g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p>0,05^b$	$p>0,05^b$	$p>0,05^b$	$p>0,05^b$

a: diferencia significativa.      b: diferencia no significativa.      C.V.%: Coeficiente de variación porcentual

**Tabla 7.** Comparación de los Tiempos medios de disolución (TMD) de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 1,2.

PRODUCTO	TMD (min)					
	R	A	B	C	D	E
	59,25	60,24	53,96	62,01	65,35	71,21
C.V.%	1,18	2,91	4,36	1,90	3,17	5,20
g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$

a: diferencia significativa. b: diferencia no significativa. C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 8.** Comparación de las eficiencias de disolución (ED% 120 min) de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 1,2.

PRODUCTO	ED %					
	R	A	B	C	D	E
	50,63	49,80	55,03	48,33	45,54	40,66
C.V.%	1,15	2,93	3,56	2,03	3,79	7,60
g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$

a: diferencia significativa. b: diferencia no significativa. C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 9.** Comparación de los Tiempos medios de disolución (TMD) de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 4,5.

PRODUCTO	TMD (min)					
	R	A	B	C	D	E
	19,83	19,93	32,01	14,32	15,42	48,30
C.V.%	6,07	5,68	6,56	2,84	2,91	0,52
g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$	$p<0,05^a$

a: diferencia significativa. b: diferencia no significativa. C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 10.** Comparación de las eficiencias de disolución (ED% 120 min) de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 4,5.

PRODUCTO	ED %					
	R	A	B	C	D	E
	83,48	83,21	73,32	88,07	87,14	59,75
C.V.%	1,20	1,08	2,39	0,38	0,43	0,35
	g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p < 0,05^a$	$p < 0,05^a$	$p < 0,05^a$

a: diferencia significativa. b: diferencia no significativa. C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 11.** Comparación de los Tiempos medios de disolución (TMD) de Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 6,8.

PRODUCTO	TMD (min)					
	R	A	B	C	D	E
	15,64	15,98	17,30	14,68	15,79	19,01
C.V.%	12,25	13,16	5,82	9,86	12,31	3,90
	g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p < 0,05^a$	$p>0,05^b$	$p>0,05^b$

a: diferencia significativa. b: diferencia no significativa. C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 12.** Comparación de las eficiencias de disolución (ED% 120 min) Losartán potásico 50 mg en tabletas de producto innovador (R) y multifuente A, B, C, D y E; en medio pH 6,8.

PRODUCTO	ED %					
	R	A	B	C	D	E
	86,97	86,69	85,55	87,77	86,84	84,16
C.V.%	1,84	2,02	0,99	1,37	1,86	0,73
	g.l.=22; $\alpha=0,05$		$p>0,05^b$	$p < 0,05^a$	$p>0,05^b$	$p>0,05^b$

a: diferencia significativa. b: diferencia no significativa. C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 13.** Valores del factor de similitud ( $f_2$ ) de los medicamentos multifuente A, B, C, D y E versus el innovador para los diferentes pH.

Medicamentos	Factor de similitud $f_2$		
	HCl, pH 1.2	Buffer acetato, pH 4.5	Buffer fosfato, pH 6.8
Multifuente A	64,76	99,50	85,12
Multifuente B	55,63	22,84	72,83
Multifuente C	41,36	28,34	67,70
Multifuente D	30,26	38,00	67,70
Multifuente E	30,70	14,38	46,68

Fuente: Datos experimentales

#### IV. DISCUSIÓN

Toda tableta tiene que vencer muchos obstáculos a nivel tecnológico y biológico para la liberación del IFA como la desintegración y disolución. La disolución *in vitro* es la prueba físico-química más usada para la estimación de la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica, evalúa la variabilidad inter-lote en cuanto a características de liberación y en algunos casos puede ser una opción para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos. De ahí que se realiza la presente investigación en la que se busca comparar los perfiles de medicamentos multifuente (A, B, C, D y E) con el medicamento innovador (R) en tabletas losartán potásico de 50 mg (38).

En la figura 1, se presentan los perfiles temporales de disolución de tabletas Losartán potásico 50 mg a pH 1,2; donde se observa una mayor disolución del multifuente E y C, los perfiles más semejantes al innovador son los del multifuente A y B. El multifuente D fue el que presentó menor velocidad de disolución. Se debe destacar que, el coeficiente de variación (C.V.%) de los seis productos resultó ser menor al 20% en todos los tiempos (5,10,15,20,25,30,45,60 y 120 minutos), con excepción del multifuente D que fue mayor a 20% (36,87 y 28,66 %) en los minutos 5 y 10 de iniciado el ensayo. Con lo que se puede inferir una liberación inicial un poco variable. En el medio de disolución pH 1,2 losartán potásico posee una solubilidad moderada en soluciones acuosas, es posible que la presencia de iones H<sup>+</sup> aportados por el medio pueden interactuar con la molécula y por lo tanto en cierto modo mejorar la solubilidad (39).

En la figura 2, se presentan los perfiles temporales de disolución de tabletas Losartán potásico 50 mg a pH 4,5; donde se observa una mayor disolución del multifuente C y el perfil más semejante al innovador es el del multifuente A. El multifuente B y E

presentan menores porcentajes de disolución en los primeros tiempos. A los 30 minutos de la disolución se evidencia un porcentaje disuelto mayor al 90 % para el medicamento innovador y los multifuente A, C, y D. En este medio, el coeficiente de variación (C.V.%) de los seis productos fue menor al 20% en todos los tiempos (5,10,15,20,25,30,45,60 y 120 minutos).

En la figura 3, se presentan los perfiles temporales de disolución de tabletas Losartán potásico 50 mg a pH 6,8; donde se observa que los perfiles de disolución de todos los productos multifuente son semejantes al innovador, en el caso del multifuente E hay una pequeña diferencia en los primeros tiempos. A los 30 minutos de la disolución hay una cantidad disuelta mayor al 90% para todos los medicamentos. Se debe agregar que el coeficiente de variación (C.V.%) de los seis productos es menor al 20% en todos los tiempos (5,10,15,20,25,30,45,60 y 120 minutos) como en el caso anterior.

Estos resultados nos llevan a predecir una mejor solubilidad del medicamento innovador y multifuente en el medio de disolución pH 6,8, esto podría deberse a la presencia principalmente de moléculas de losartán aniónicas en la muestra. En un estudio de perfiles de disolución de losartán potásico en el medio de disolución pH 6,8 y agua destilada realizado en Turquía se puede evidenciar que al igual que los resultados obtenidos el producto innovador y los multifuente presentaban un porcentaje disuelto mayor a 90% a los 30 minutos (31).

Estas variaciones entre los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente frente al innovador pueden deberse a la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, desintegración y la degradación. Además, cabe precisar que al pertenecer a diferentes laboratorios los

excipientes que acompañan al principio activo y la calidad de estos podría influenciar directamente la disolución del principio activo en el medio (38).

Se parametrizó las curvas de disolución/tiempo con la finalidad de una confiable interpretación del proceso de disolución. Para ello se emplearon los métodos dependientes o independientes de modelos matemáticos. Dentro de los modelos cinéticos dependientes tenemos: Orden cero Orden cero (liberación acumulativa de fármaco frente al tiempo), Orden uno (%Log acumulativo de fármaco restante versus tiempo), Raíz cúbica de Hixson-Crowell (%Raíz cúbica del fármaco restante en la matriz en función del tiempo), Higuchi (Acumulativo de liberación de fármaco versus raíz cuadrada de tiempo), y Weibull (cantidad disuelta de fármaco frente al tiempo de registro), este último no posee un fondo fisicoquímico a diferencia de los demás (40).

Se hizo la elección del modelo cinético de mejor ajuste en base al valor más bajo del criterio de información de Akaike. El AIC corresponde a una medida de la calidad relativa de los modelos matemáticos para un conjunto de datos dado, su importancia radica en que permitirá la selección de modelos en base a la máxima verosimilitud esperada de un modelo determinado (27).

En las tablas 1,2 y 3 se presentan los valores de AIC para las para las diferentes funciones de modelo de disolución de Losartán potásico en los tres medios de disolución. Una vez analizados los datos se determina el modelo mejor explica el fenómeno de disolución para los medios pH 1,2 y 6,8 es Raíz Cúbica. En el medio pH 4,5 se obtuvieron 3 valores para Raíz Cúbica y 3 para Weibull, entre ellos el medicamento innovador, por lo tanto, se determinó como mejor cinética Weibull ya que era el segundo modelo cinético que tenía el menor valor de AIC.

En el modelo de raíz cúbica consideran formas farmacéuticas solidas como tabletas, en los cuales la disolución ocurre en planos paralelos a la superficie del fármaco si las dimensiones de la tableta disminuyen proporcionalmente, de tal manera que la forma geométrica inicial no varía. Por otro lado, el modelo de Weibull puede ser aplicada a casi todos los tipos de curvas de disolución y expresa la fracción acumulada del fármaco en solución a un tiempo determinado (27).

En la tabla 4,5,6 se comparan las constantes de disolución en base al modelo elegido por cada medio de disolución. Los multifuente A, C, D presentan una diferencia no significativa con respecto al medicamento innovador en el medio pH 1,2. En el medio pH 4,5 solo el multifuente A posee una diferencia no significativa, por el contrario, en el medio pH 6,8 todos los productos multifuente poseen una diferencia no significativa respecto al medicamento innovador.

Con los datos de disolución de los medicamentos en estudio, y con el objetivo de analizar la información de la liberación *in vitro* de Losartán potásico en los 3 medios, se calcularon los parámetros modelo-independiente: tiempo medio de disolución (TMD) y eficiencia de la disolución (ED). El TMD puede considerarse como una función acumulativa dado que, se calcula a partir de las curvas acumulativas de las cantidades disueltas de fármaco en función al tiempo. la ED está definida como el área bajo la curva de la disolución a cierto tiempo, expresada como el porcentaje del área del rectángulo describiendo el 100% de la disolución al mismo tiempo, está relacionado con la cantidad real del fármaco disuelto en un medio, de esta forma puede ser un mejor pronóstico de los resultados *in vivo* (27,40).

En las tablas 7 y 8, se determinó el TMD y ED% respectivamente del medicamento innovador y los multifuente A, B, C, D y E en el medio de disolución pH 1,2. El

multifunte A fue el único en presentar una diferencia no significativa respecto al innovador; lo que indicaría una semejanza entre ambas muestras. El mayor valor obtenido de TMD fue 71,21 minutos del multifunte E y el menor valor fue 53,96 minutos del multifunte B. En el caso de ED% el mayor valor fue 55,03 % del multifunte B y el menor 45,54% del multifunte D.

El multifunte A presentó una diferencia no significativa respecto al innovador para los valores de TMD y ED% en el en el medio de disolución pH 4,5 como se presenta en las tablas 9 y 10. El mayor valor obtenido de TMD fue 48,30 minutos del multifunte E y el menor valor fue 14,32 minutos del multifunte C. En el caso de ED % el mayor valor fue 88,07 % del multifunte C y el menor 59,75% del multifunte E.

En el medio de disolución pH 6.8 los multifunte A, C y D presentaron una diferencia no significativa respecto al innovador como se evidencia en las tablas 11 y 12, lo que indica una semejanza entre ambas muestras. El mayor valor obtenido de TMD fue 19,01 minutos del multifunte E y el menor valor fue 14,68 minutos del multifunte C. En el caso de ED% el mayor valor fue 87,77 % del multifunte C y el menor 84,16% del multifunte E.

Los valores obtenidos de TMD y ED% no son suficientes para inferir similitud entre los medicamentos, es por ello que incluimos como criterio de evaluación al  $f_2$ , el cual es un parámetro matemático por las guías internacionales, este es independiente del modelo cinético de la disolución. El factor  $f_2$  es una transformación de la raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%). Un valor  $f_2 > 50$  indica un perfil de disolución lo suficientemente similar como para que no se necesiten más estudios *in vivo* (29).

En la tabla 13, se presentan los resultados del factor  $f_2$  para todos los productos multifuente en los tres medios de disolución. Un valor  $f_2$  entre 50 y 100 es indicativo de similitud de las curvas de disolución. Se determina un límite de 50, ya que corresponde a una diferencia media del 10% en todos los puntos de la curva y no tendría una relevancia *in vivo*. El multifuente A presenta valores de  $f_2$  superiores a 50 en los tres medios de disolución, el multifuente B cumple para el medio pH 1,2 y pH 6,8. El multifuente C y D tienen un valor del  $f_2$  dentro del rango establecido ( $f_2 \geq 50-100$ ) para el medio pH 6,8. Por el contrario, el multifuente E no cumple con lo especificado para ningún medio de disolución. Estos resultados revelan una diferencia entre el factor de similitud en los tres medios de disolución, de allí la importancia de evaluar los perfiles de disolución en los medios (37). Los porcentajes promedios temporales disueltos para cada producto, así como el coeficiente de variación (C.V. %), son mostrados en lo anexo 2 donde se evidencia que los valores de C.V. % son menores en el primer tiempo a 20 %, y los siguientes menores al 10%; con excepción destacada del multifuente D, que tiene una alta variabilidad, fenómeno que impacta en la decisión de inferir no similitud, pues los  $f_2$  son menores de 50.

## V. CONCLUSIONES

- El modelo que mejor explica la cinética de disolución de Losartán potásico tabletas de 50 mg a pH 1,2 y 6,8 es Raíz cubica y a pH 4,5 es Weibull.
- La constante de disolución según el modelo elegido por cada medio de disolución. Los multifuente A, C, D presentan una diferencia no significativa con respecto al medicamento innovador en el medio pH 1,2, mientras que, medio pH 4,5 solo el multifuente A posee una diferencia no significativa, por el contrario, en el medio pH 6,8 todos los productos multifuente poseen una diferencia no significativa respecto al medicamento innovador.
- Los valores de TMD y ED% del multifuente A fueron semejantes a los del producto innovador en los tres medios de disolución, no teniendo el mismo comportamiento los demás multifuentes.
- El mayor valor de TMD en el medio de disolución pH 1,2 fue 71,21 minutos del multifuente E y el menor valor fue 53,96 minutos del multifuente B. En el caso de ED% el mayor valor fue 55,03 % del multifuente B y el menor 45,54% del multifuente D.
- El mayor valor obtenido de TMD en el medio de disolución pH 4,5 fue 48,30 minutos del multifuente E y el menor valor fue 14,32 minutos del multifuente C. En el caso de ED% el mayor valor fue 88,07 % del multifuente C y el menor 59,75% del multifuente E.
- El mayor valor obtenido de TMD en el medio de disolución pH 6,8 fue 19,01 minutos del multifuente E y el menor valor fue 14,68 minutos del multifuente C. En el caso de ED% el mayor valor fue 87,77 % del multifuente C y el menor 84,16% del multifuente E.

- El factor de similitud de losartán potásico 50mg tabletas del producto Multifuente A estuvo dentro del rango establecido en los tres medios de disolución, a diferencia de los demás multifuentes que no lo estuvieron.

BIBLIOTECA DE POSGRADO - UNT

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gracia Vásquez S, Hernández Benites M, Nájera Martínez B. Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para control de diabetes. Cienc UANL. 2004;7(2).
2. Instituto Nacional de Estadística e Informática. El 83,3% de la población del país accedió a un seguro de salud en el IV trimestre del 2021. 2022.
3. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. Rev Panam Salud Pública. 2008;23(1):59–67.
4. Armijo J. Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Farmacol Humana. 2003;41–79.
5. Juárez Eyzaguirre J. Revista DIAGNOSTICO [Internet]. 43. 2004 [cited 2022 May 27]. Available from: <http://www.fihu.org.pe/revista/numeros/2004/jul-set04/191-192.html>
6. Bonfilio R, Mendonça TF, Pereira GR, De Araújo MB, Tarley CRT. Losartan potassium dissolution test for drug release evaluation in pharmaceutical capsules using hplc and uv spectrophotometry. Quim Nova. 2010;33(2):377–83.
7. Dongo V. Ley N.º 29459-Ley De Los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2009;26(4):517–46.
8. Ministerio de salud. Reglamento del Decreto de Urgencia N° 007-2019, Decreto de Urgencia que declara a los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos. 2019.
9. Navarro G, Cabral P. Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril Resumen Application of dependent and independent models for Introducción. Rev

- Colomb Cienc Quim Farm. 2009;38(1):19–30.
10. Redondo L. Estudios de bioequivalencia in vitro de formulaciones genéricas. Universidad Complutense; 2015.
  11. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N° 024-2018. 2018. p. 16.
  12. Organización Panamericana de la Salud. 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. Serie técnica: medicamentos esenciales, políticas farmacéuticas. 2011.
  13. Matiz GE, Trujillo M, Pérez DA, Baena Y. Evaluación de la intercambiabilidad in vitro de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano. Biomedica. 2018;38(4):486–95.
  14. Yu A, Sun D, Li B V., Yu LX. FDA Bioequivalence standards. Vol. 13, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. 2014. 1–27 p.
  15. Report F. WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. In: World Health Organization technical report series. 2006. p. 1–210.
  16. González CPV, Fitzgerald JF, Bermúdez JAZ. 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 Publica/Pan Am J Public Heal. 2006;20(5):314–23.
  17. Farmacéutica LAR. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia ( in vivo e in vitro ), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. 2005;
  18. Sebastian Alberto Veliz Arroyo RMKP. Estudio De Los Perfiles De Disolución De Las Tablet De Losartan 100 Mg Elaborado Por Un Laboratorio De Ecuador. Universidad De Guayaquil. 2017. p. 1–84.
  19. Edison Cid Cárcamo. Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos.

- Universidad de Chile; 1992. 349 p.
20. Vila Jato JL. Formas Farmacéuticas. José Luis Vila Jato [Internet]. Síntesis. Vol. II. Madrid; 2001 [cited 2021 Aug 11]. Available from: <https://es.slideshare.net/marcovinicioroblesaguilar/formas-farmacuticas-jos-luis-vila-jato>
  21. ANMAT. Recomendaciones técnicas para estudios de bioequivalencia. 1999; Available from: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion\\_ANMAT\\_3185-1999.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_3185-1999.pdf)
  22. Services H. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Vol. 3, Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica. 1977.
  23. Yong-won K. Bioequivalence of Losartan TM Tablet to Cozzar TM Tablet (Losartan Kalium 50 mg). Vol. 36, Journal of Korean Pharmaceutical Sciences. 2006. p. 131–6.
  24. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. | FDA [Internet]. [cited 2021 Aug 11]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
  25. Organización Mundial de la Salud. Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. 1996.
  26. Task BCS, Midha KK, Shah VP, Amidon G, Barends D, Dressman J, et al. World Health Organization Organisation Mondiale De La Sante Multisource ( Generic ) Pharmaceutical Products : Guidelines on Registration Requirements To Establish

- Interchangeability. In Vitro. 2005;
27. Costa P, Sousa M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2001 May [cited 2021 Aug 11];123–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098701000951>
  28. Ruiz-Alejos A, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en Perú: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(4):521–9.
  29. Matiz GE, Cevallos E. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* [Internet]. 214AD;43(2):217–33. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v43n2/v43n2a01.pdf>
  30. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Enfermedades transmisibles y no transmisibles Perú 2018. Vol. 53, Perú Enfermedades no transmisibles y transmisibles, 2018. 2018.
  31. Gündoğan M, Çomoğlu T, Gönül N. Comparison of the quality and in vitro dissolution profiles of commercial losartan potassium film tablets. *Turkish J Pharm Sci*. 2008;5(2):75–88.
  32. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995–1003.
  33. JP H, DP J, TM H, RD C, BL L, TK C, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* [Internet]. 2006 Apr 7 [cited 2021 Aug 12];312(5770):117–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601194/>

34. Losartan | C22H23ClN6O - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Losartan>
35. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence. FDA Guid. 2002;(July):1–24.
36. Akaike H. A New Look at the Statistical Model Identification. IEEE Trans Automat Contr. 1974;19(6):716–23.
37. Jung Cook H, de Anda Jáuregui G, Rubio Carrasco K, Mayet Cruz L. Comparison of dissolution profiles. Impact of criteria of different regulatory agencies on f2 calculation. Rev Mex Ciencias Farm. 2012;43(3):67–71.
38. Molavi F, Hamishehkar H, Nokhodchi A. Impact of tablet shape on drug dissolution rate through immediate released tablets. Adv Pharm Bull [Internet]. 2020;10(4):656–61. Available from: <https://doi.org/10.34172/apb.2020.079>
39. de Souza JB, de Souza J, de Castro LML, Siqueira MF, Savedra RML, Silva-Barcellos NM. Evaluation of the losartan solubility in the biowaiver context by shake-flask method and intrinsic dissolution. Pharm Dev Technol [Internet]. 2019;24(3):283–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10837450.2018.1472610>
40. Decana P, Angel M, Huamán V, Alfaro CR. Evaluación y comparación de los perfiles de disolución de tabletas de valsartan 160 mg genérico comercializadas en el Perú con las tabletas del laboratorio innovador. 2014;

# ANEXOS

BIBLIOTECA DE POSGRADO - UNT

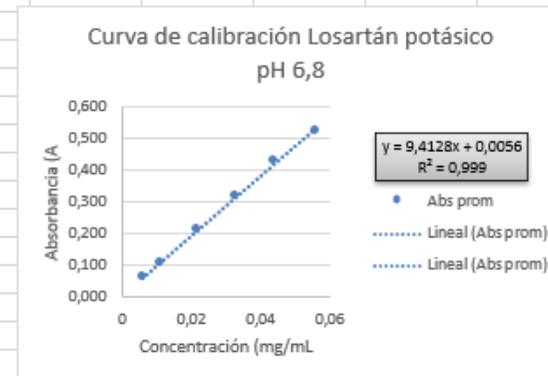
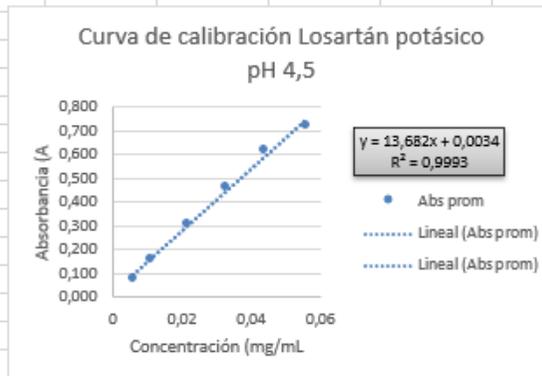
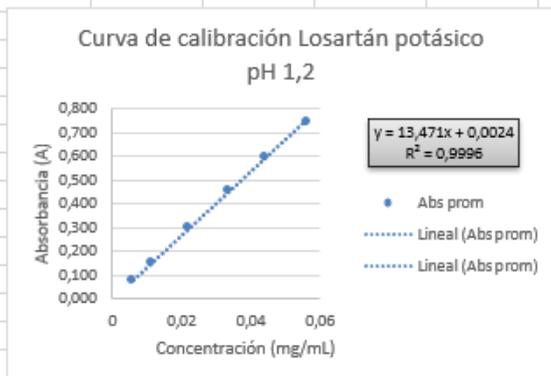
**ANEXO 1:**

Curva de calibración para determinar los porcentajes de disolución de Losartán potásico en tabletas de 50mg de producto innovador y multifuente, en medio HCl 0,1N pH 1,2, buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8.

pH 1,2	
cc (mg/mL)	Abs prom
0,006	0,074
0,011	0,148
0,022	0,298
0,033	0,452
0,044	0,591
0,056	0,743

pH 4,5	
cc (mg/mL)	Abs prom
0,006	0,079
0,011	0,155
0,022	0,309
0,033	0,462
0,044	0,617
0,056	0,719

pH 4,5	
cc (mg/mL)	Abs prom
0,006	0,064
0,011	0,106
0,022	0,210
0,033	0,316
0,044	0,430
0,056	0,526



**ANEXO 2:**

Porcentajes de disolución y los coeficientes de variación de las tabletas de Losartán potásico 50 mg de producto innovador (R) y multifuente (A, B, C, D y E). En medios HCl 0,1N pH 1,2, buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8.

- Innovador:

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 1,2												Promedio Total	DESV. EST	C.V. %
	COZAAR 1	COZAAR 2	COZAAR 3	COZAAR 4	COZAAR 5	COZAAR 6	COZAAR 7	COZAAR 8	COZAAR 9	COZAAR 10	COZAAR 11	COZAAR 12			
5	5,666	4,997	5,532	5,398	5,265	5,265	5,933	5,666	5,131	6,467	5,398	5,666	5,532	0,395	7,136
10	8,802	8,393	9,067	8,532	8,263	8,664	10,007	9,871	8,128	9,612	8,264	8,802	8,867	0,644	7,265
15	14,110	11,560	13,043	13,169	12,897	13,704	14,140	13,588	12,360	14,262	12,364	14,110	13,276	0,864	6,510
20	18,943	15,295	16,928	16,922	16,915	18,532	19,761	17,346	16,238	18,027	16,376	18,943	17,519	1,327	7,573
25	23,294	21,610	20,990	20,449	22,847	22,879	24,790	23,683	20,292	21,566	22,302	23,294	22,333	1,378	6,172
30	28,762	26,258	25,630	25,485	28,310	28,342	29,739	28,354	24,925	26,613	27,759	28,762	27,412	1,560	5,693
45	41,238	38,439	39,407	38,726	40,915	40,813	41,290	40,557	38,694	39,867	40,358	41,238	40,128	1,070	2,667
60	55,055	50,088	52,269	50,912	54,195	54,625	53,504	52,229	51,549	52,065	53,631	55,055	52,931	1,653	3,123
120	107,107	100,616	104,158	101,449	104,501	102,665	104,336	102,780	103,430	102,614	106,604	107,107	103,947	2,130	2,049

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 4,5												Promedio Total	DESV. EST	C.V. %
	COZAAR 1	COZAAR 2	COZAAR 3	COZAAR 4	COZAAR 5	COZAAR 6	COZAAR 7	COZAAR 8	COZAAR 9	COZAAR 10	COZAAR 11	COZAAR 12			
5	3,153	2,886	3,019	3,286	2,886	3,554	2,485	2,485	2,351	3,153	2,752	3,019	2,919	0,356	12,207
10	13,875	17,212	13,072	13,476	15,342	17,219	16,673	13,600	14,133	16,012	15,206	17,213	15,253	1,594	10,450
15	47,293	51,469	41,939	49,962	53,318	52,812	49,588	39,268	47,154	46,649	56,789	52,806	49,087	4,973	10,131
20	73,336	77,024	70,193	79,107	81,299	78,382	77,794	69,629	69,054	72,684	81,201	78,376	75,673	4,469	5,906
25	90,583	97,250	93,150	92,812	98,634	98,623	98,029	92,580	91,863	89,924	98,535	98,617	95,050	3,507	3,690
30	98,799	104,338	105,137	100,785	103,466	105,726	105,126	104,561	107,309	98,133	103,365	105,720	103,539	2,858	2,760
45	105,632	106,555	105,897	103,230	109,012	107,958	107,352	105,314	106,890	104,957	113,719	107,952	107,039	2,622	2,450
60	111,464	108,387	110,262	109,167	113,276	109,805	109,193	109,674	113,538	110,782	114,563	109,799	110,826	1,973	1,781
120	110,407	110,898	114,134	113,693	115,976	114,202	113,584	113,540	116,511	109,717	121,284	112,326	113,856	3,122	2,742

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 6,8												Promedio Total	DESV. EST	C.V. %
	COZAAR 1	COZAAR 2	COZAAR 3	COZAAR 4	COZAAR 5	COZAAR 6	COZAAR 7	COZAAR 8	COZAAR 9	COZAAR 10	COZAAR 11	COZAAR 12			
5	19,839	17,887	19,229	18,131	19,351	16,910	18,741	18,375	18,619	18,863	19,595	18,985	18,710	0,810	4,327
10	43,485	40,901	47,016	41,148	46,042	40,402	42,375	41,394	46,400	42,376	46,288	42,011	43,320	2,444	5,641
15	64,221	62,584	59,617	72,106	71,930	57,566	63,098	63,083	58,993	70,542	66,079	72,980	65,233	5,456	8,364
20	79,572	76,576	74,673	87,181	87,002	72,600	78,437	77,080	74,042	82,914	78,035	88,063	79,681	5,379	6,750
25	86,672	83,643	83,182	97,171	96,990	81,087	85,525	84,153	82,544	93,955	90,485	98,064	88,623	6,365	7,182
30	95,431	91,027	91,170	101,777	101,593	89,053	94,271	91,542	90,526	101,331	96,481	102,679	95,573	5,092	5,328
45	102,329	97,388	105,464	101,179	105,141	97,468	104,939	101,570	104,813	99,997	101,316	102,091	101,975	2,791	2,737
60	106,369	101,130	107,467	104,348	107,866	100,237	107,667	104,748	106,809	102,788	105,343	102,219	104,749	2,641	2,521
120	106,541	101,490	110,094	104,983	108,295	104,371	108,099	105,392	109,429	106,944	105,503	102,585	106,144	2,619	2,467

## - Multifuente A:

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 1,2														
	GENFAR 1	GENFAR 2	GENFAR 3	GENFAR 4	GENFAR 5	GENFAR 6	GENFAR 7	GENFAR 8	GENFAR 9	GENFAR 10	GENFAR 11	GENFAR 12	PROM. GEN	DESV. EST	C.V. %
5	7,403	6,334	7,135	7,002	7,670	6,601	7,670	7,670	6,334	6,334	6,467	7,269	6,991	0,554	7,921
10	11,226	9,878	9,486	8,817	11,363	9,347	11,229	10,561	10,145	10,145	9,612	10,957	10,231	0,840	8,212
15	14,156	12,793	13,065	12,388	15,764	12,924	14,427	13,885	13,465	13,465	12,525	13,885	13,562	0,948	6,987
20	16,584	15,206	15,481	14,796	19,813	16,942	17,926	16,977	15,885	15,885	16,003	17,378	16,573	1,374	8,291
25	19,973	18,580	17,121	17,765	22,570	21,404	21,063	19,703	17,930	17,930	19,386	20,776	19,517	1,701	8,718
30	22,731	21,323	21,450	22,102	27,093	27,251	25,035	22,858	21,066	21,066	22,672	24,077	23,227	2,200	9,470
45	31,798	30,375	30,504	31,163	40,351	42,517	34,529	35,000	33,188	33,188	32,274	33,694	34,048	3,775	11,088
60	42,836	41,398	41,529	42,196	51,752	57,685	45,063	46,877	45,045	45,045	43,051	44,487	45,580	4,745	10,409
120	84,062	82,609	89,288	89,963	95,082	112,841	92,327	100,709	98,857	98,857	90,427	91,878	93,908	8,176	8,706

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 4,5														
	GENFAR 1	GENFAR 2	GENFAR 3	GENFAR 4	GENFAR 5	GENFAR 6	GENFAR 7	GENFAR 8	GENFAR 9	GENFAR 10	GENFAR 11	GENFAR 12	PROM. GEN	DESV. EST	C.V. %
5	2,886	2,351	2,752	3,019	2,618	2,485	3,153	3,153	3,019	3,019	3,286	2,351	2,841	0,324	11,401
10	13,605	16,672	12,802	13,206	15,071	16,139	17,348	13,207	14,809	14,809	15,747	16,004	14,951	1,490	9,968
15	47,020	50,923	41,666	49,689	53,045	51,720	50,271	39,938	47,837	47,837	57,335	51,583	49,072	4,750	9,679
20	73,060	76,471	69,917	78,831	81,022	77,277	78,484	70,307	69,744	69,744	81,753	77,139	75,313	4,536	6,023
25	90,304	96,692	92,871	92,532	98,355	97,507	98,727	93,266	92,561	92,561	99,093	97,367	95,153	3,074	3,231
30	98,517	103,774	104,855	100,503	103,184	104,598	105,831	105,254	108,014	108,014	103,929	104,457	104,244	2,709	2,599
45	105,346	105,984	105,612	102,945	113,536	106,818	108,065	106,015	107,603	107,603	114,289	106,675	107,541	3,268	3,038
60	111,176	107,810	109,974	108,879	117,050	108,653	109,914	110,383	115,594	115,594	117,811	108,509	111,779	3,655	3,270
120	110,115	110,316	113,843	113,402	121,128	113,038	114,312	114,256	118,590	118,590	121,897	111,022	115,042	4,059	3,529

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 6,8														
	GENFAR 1	GENFAR 2	GENFAR 3	GENFAR 4	GENFAR 5	GENFAR 6	GENFAR 7	GENFAR 8	GENFAR 9	GENFAR 10	GENFAR 11	GENFAR 12	PROM. GEN	DESV. EST	C.V. %
5	12,518	14,104	14,470	12,884	17,887	17,521	18,131	16,544	19,107	15,080	13,494	18,253	15,833	2,335	14,749
10	41,085	42,689	42,937	41,333	50,052	48,461	42,246	40,764	49,333	45,018	43,414	50,910	44,854	3,782	8,432
15	65,944	67,565	65,620	63,998	70,373	68,765	61,016	53,661	71,110	64,430	62,808	72,705	65,666	5,160	7,857
20	75,703	77,342	77,327	75,688	92,869	91,244	79,260	77,558	81,780	75,147	73,508	83,392	80,068	6,253	7,810
25	90,447	92,104	85,622	83,966	99,873	98,229	86,845	85,125	98,542	83,662	82,005	100,172	90,549	6,981	7,709
30	99,372	99,827	93,394	91,719	101,091	99,429	95,119	93,381	101,942	87,629	85,955	103,590	96,037	5,723	5,959
45	101,435	87,863	99,538	97,968	103,046	101,367	103,478	101,723	104,396	97,735	96,042	106,062	100,054	4,831	4,829
60	100,707	102,231	101,596	99,886	104,404	102,707	105,824	104,050	105,283	102,457	100,746	106,967	103,071	2,234	2,168
120	101,914	103,578	103,424	101,696	106,379	104,664	109,163	107,372	107,025	107,102	105,374	108,727	105,535	2,505	2,374

## - Multifuente B:

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 1,2													PROM. MED	DESV. EST	C.V. %
	MEDROCK 1	MEDROCK 2	MEDROCK 3	MEDROCK 4	MEDROCK 5	MEDROCK 6	MEDROCK 7	MEDROCK 8	MEDROCK 9	MEDROCK 10	MEDROCK 11	MEDROCK 12				
5	16,489	15,153	16,222	16,890	17,023	15,687	16,355	15,687	15,019	16,355	15,553	16,890	16,110	0,681	4,227	
10	20,413	19,062	17,337	18,013	19,885	18,534	21,080	20,404	17,992	19,343	18,799	20,151	19,251	1,159	6,022	
15	23,445	22,079	21,002	21,685	23,578	22,213	25,589	24,906	21,397	22,763	21,813	23,179	22,804	1,403	6,153	
20	25,974	24,593	23,505	24,195	27,713	26,332	31,349	30,658	24,572	25,953	25,393	26,774	26,418	2,444	9,253	
25	29,465	28,069	26,568	27,266	32,292	30,896	34,499	33,801	27,380	28,776	28,878	30,274	29,847	2,584	8,656	
30	32,325	30,914	31,000	31,705	38,257	36,846	38,483	37,778	30,618	32,029	32,267	33,678	33,825	3,093	9,145	
45	41,495	40,069	40,156	40,869	53,640	52,214	49,325	48,612	42,843	44,269	41,971	43,397	44,905	4,790	10,667	
60	52,636	51,195	51,284	52,005	68,926	67,485	61,087	60,367	54,803	56,245	52,852	54,293	56,931	6,182	10,859	
120	93,966	92,510	99,147	99,875	110,839	112,055	104,647	103,919	108,719	110,175	100,331	101,787	103,164	6,437	6,239	

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 4,5													PROM. MED	DESV. EST	C.V. %
	MEDROCK 1	MEDROCK 2	MEDROCK 3	MEDROCK 4	MEDROCK 5	MEDROCK 6	MEDROCK 7	MEDROCK 8	MEDROCK 9	MEDROCK 10	MEDROCK 11	MEDROCK 12				
5	3,954	4,756	3,687	3,687	4,899	3,954	4,088	4,355	4,756	4,756	4,889	3,821	4,299	0,485	11,278	
10	12,014	15,897	11,343	13,614	14,295	11,079	14,019	13,755	12,824	14,026	12,959	12,279	13,175	1,372	10,412	
15	17,224	22,619	18,015	21,513	21,801	16,812	21,923	20,186	17,776	20,728	18,179	18,027	19,567	2,097	10,718	
20	26,231	27,679	24,493	29,366	32,196	25,682	29,781	27,624	26,923	28,172	26,663	25,039	27,487	2,180	7,931	
25	41,751	38,271	35,585	43,585	51,522	35,852	44,003	40,086	38,977	48,388	39,516	37,473	41,251	4,896	11,868	
30	57,309	50,048	58,956	61,968	63,448	48,405	62,391	55,892	42,748	56,940	44,896	55,922	54,910	6,883	12,534	
45	69,700	85,200	97,951	100,060	97,547	104,781	100,487	100,462	99,460	101,386	75,982	98,089	94,259	11,110	11,787	
60	101,330	98,837	108,260	109,188	101,034	108,757	109,620	109,061	106,714	109,728	100,070	102,655	105,438	4,265	4,045	
120	109,801	106,610	111,731	113,602	108,560	113,036	114,038	112,139	113,241	112,678	106,658	111,272	111,114	2,616	2,354	

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 6,8													PROM. MED	DESV. EST	C.V. %
	MEDROCK 1	MEDROCK 2	MEDROCK 3	MEDROCK 4	MEDROCK 5	MEDROCK 6	MEDROCK 7	MEDROCK 8	MEDROCK 9	MEDROCK 10	MEDROCK 11	MEDROCK 12				
5	10,322	12,762	10,444	10,932	14,592	14,592	12,152	16,056	10,566	11,786	12,762	16,422	12,782	2,169	16,972	
10	39,475	41,942	36,792	40,580	49,893	47,453	38,153	36,854	40,332	37,905	41,942	37,224	40,712	4,170	10,243	
15	63,095	65,590	57,454	63,602	75,947	73,480	61,149	56,663	63,108	60,654	54,853	57,037	62,719	6,504	10,371	
20	82,096	84,618	73,342	78,216	87,892	85,397	75,735	69,247	77,716	75,235	65,709	69,625	77,069	6,975	9,050	
25	88,860	91,409	89,160	88,231	96,913	94,391	85,722	94,900	87,969	85,460	76,925	95,283	89,602	5,545	6,188	
30	95,571	98,147	99,414	103,231	100,904	98,355	100,695	100,461	102,357	99,821	85,090	100,847	98,741	4,745	4,805	
45	101,496	104,100	101,602	108,023	105,054	102,477	105,459	101,074	107,261	104,697	97,367	101,465	103,339	2,995	2,898	
60	104,673	107,305	106,124	109,565	108,144	105,539	106,974	105,223	109,039	106,448	101,845	105,618	106,375	2,083	1,958	
120	108,244	110,904	107,883	111,604	111,870	109,238	108,985	107,947	111,194	108,575	105,756	108,346	109,212	1,835	1,680	

- Multifuente C:

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 1,2												PROM.PER	DESV. EST	C.V.%
	PERUFAR 1	PERUFAR 2	PERUFAR 3	PERUFAR 4	PERUFAR 5	PERUFAR 6	PERUFAR 7	PERUFAR 8	PERUFAR 9	PERUFAR 10	PERUFAR 11	PERUFAR 12			
5	8,472	9,006	6,334	7,002	7,269	8,338	8,204	9,273	6,868	7,670	6,734	7,002	7,681	0,958	12,467
10	12,842	13,649	11,348	11,623	11,759	12,573	14,175	14,988	12,556	13,634	11,620	12,825	12,799	1,135	8,871
15	18,462	19,546	16,551	17,096	15,898	16,453	18,875	19,430	17,105	17,660	16,826	17,911	17,651	1,205	6,829
20	23,075	23,904	20,743	21,695	19,815	20,911	24,027	24,588	20,902	21,463	21,154	21,984	22,022	1,521	6,905
25	28,140	28,710	25,915	26,477	24,442	25,416	29,236	30,070	25,274	25,975	25,529	26,636	26,818	1,786	6,659
30	33,927	34,771	30,075	30,375	28,319	28,902	35,035	36,146	29,694	30,001	31,021	31,872	31,678	2,634	8,316
45	52,873	53,992	45,638	46,876	43,728	44,318	53,993	54,848	44,450	45,028	46,327	46,920	48,249	4,325	8,964
60	76,172	76,769	63,913	65,031	61,180	61,776	78,774	75,496	62,711	63,696	64,743	65,877	68,012	6,663	9,797
120	167,344	167,947	133,568	134,432	131,473	132,476	150,599	150,892	136,896	137,491	141,222	142,234	143,881	12,803	8,898

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 4,5												PROM.PER	DESV. EST	C.V.%
	PERUFAR 1	PERUFAR 2	PERUFAR 3	PERUFAR 4	PERUFAR 5	PERUFAR 6	PERUFAR 7	PERUFAR 8	PERUFAR 9	PERUFAR 10	PERUFAR 11	PERUFAR 12			
5	29,604	33,344	35,214	34,012	30,539	27,466	28,669	28,134	29,336	28,669	30,138	26,932	30,171	2,661	8,819
10	52,910	63,773	65,664	64,448	57,463	54,222	51,965	51,959	56,247	55,438	53,450	53,682	56,768	5,025	8,852
15	72,733	85,320	87,231	86,002	81,344	74,996	71,777	72,039	79,447	76,225	73,280	74,449	77,904	5,761	7,395
20	89,300	99,487	101,420	100,178	94,534	91,321	88,334	88,865	94,352	92,563	89,853	90,769	93,415	4,642	4,970
25	102,173	102,452	104,405	103,149	104,257	102,880	101,196	99,195	103,406	104,136	102,731	102,322	102,692	1,451	1,413
30	107,969	104,372	106,347	105,077	107,536	109,218	106,981	104,424	107,878	110,487	108,533	108,653	107,290	1,926	1,796
45	110,882	111,381	113,377	112,094	112,579	113,748	109,884	109,836	111,991	115,031	111,453	113,178	112,120	1,561	1,392
60	111,548	112,717	114,734	113,437	113,395	114,713	110,540	111,160	113,736	116,010	112,125	114,137	113,188	1,628	1,438
120	114,350	116,997	119,036	117,725	115,547	117,817	113,331	113,023	116,828	119,127	114,932	117,234	116,329	2,072	1,781

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 6,8												PROM.PER	DESV. EST	C.V.%
	PERUFAR 1	PERUFAR 2	PERUFAR 3	PERUFAR 4	PERUFAR 5	PERUFAR 6	PERUFAR 7	PERUFAR 8	PERUFAR 9	PERUFAR 10	PERUFAR 11	PERUFAR 12			
5	21,425	23,255	21,547	23,377	22,157	23,987	26,305	24,475	20,815	22,645	25,939	24,109	23,336	1,732	7,422
10	46,675	48,525	47,164	49,015	45,463	47,313	52,829	50,979	43,618	45,468	46,481	44,630	47,347	2,646	5,589
15	65,860	67,731	67,819	69,690	64,390	66,261	73,791	71,920	63,745	65,616	68,103	66,233	67,596	2,977	4,403
20	84,035	85,927	84,186	86,077	79,987	81,879	90,101	88,210	79,945	81,836	85,205	83,314	84,225	3,105	3,687
25	95,699	97,611	95,363	97,274	89,165	91,077	96,828	94,916	91,563	93,475	93,587	91,675	94,019	2,714	2,887
30	100,409	102,342	100,435	102,368	96,487	98,420	105,453	103,520	102,329	104,262	103,031	101,099	101,680	2,496	2,455
45	104,799	106,752	104,703	106,656	100,956	102,909	107,090	105,137	110,647	112,600	108,914	106,961	106,510	3,198	3,002
60	107,034	109,008	105,472	107,446	103,027	105,001	110,811	108,837	110,265	112,239	110,096	108,122	108,113	2,668	2,468
120	110,505	112,500	109,047	111,042	103,649	105,644	110,539	108,544	113,041	115,036	108,720	106,725	109,583	3,235	2,952

BIBLI

## - Multifuente D:

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 1,2														
	FARMIN 1	FARMIN 2	FARMIN 3	FARMIN 4	FARMIN 5	FARMIN 6	FARMIN 7	FARMIN 8	FARMIN 9	FARMIN 10	FARMIN 11	FARMIN 12	PROM.FAR	DESV. EST	C.V. %
5	2,726	1,657	1,149	1,657	2,325	1,256	1,363	1,363	1,122	0,989	2,058	0,855	1,543	0,569	36,867
10	3,825	2,744	1,830	2,744	3,553	2,473	2,340	2,180	1,937	1,668	3,150	1,666	2,509	0,719	28,659
15	4,536	3,576	2,492	3,443	3,994	2,901	3,007	3,273	3,027	2,755	3,986	3,422	3,368	0,588	17,466
20	5,654	5,487	3,735	4,550	5,107	4,002	4,110	4,779	4,530	4,656	5,901	3,326	4,653	0,788	16,927
25	6,518	6,750	4,458	6,350	6,232	6,064	5,518	6,034	5,783	6,579	7,168	6,035	6,124	0,687	11,213
30	9,396	10,298	7,981	8,277	8,438	7,320	8,117	8,907	8,653	9,057	8,851	7,305	8,550	0,848	9,923
45	15,645	15,757	11,544	14,515	14,811	13,681	13,792	14,751	14,494	13,166	16,163	12,463	14,232	1,375	9,662
60	23,569	23,147	19,689	22,426	22,992	21,850	19,718	23,734	23,474	20,126	23,558	20,218	22,042	1,646	7,466
120	48,551	56,275	50,508	47,396	48,101	46,947	47,036	50,589	50,327	48,678	48,674	49,973	49,421	2,526	5,111

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 4,5														
	FARMIN 1	FARMIN 2	FARMIN 3	FARMIN 4	FARMIN 5	FARMIN 6	FARMIN 7	FARMIN 8	FARMIN 9	FARMIN 10	FARMIN 11	FARMIN 12	PROM.FAR	DESV. EST	C.V. %
5	18,248	21,989	23,859	22,657	19,184	16,111	17,313	16,779	17,981	17,313	18,783	15,577	18,816	2,661	14,142
10	41,429	52,291	54,182	52,967	45,981	42,741	40,483	40,477	44,766	43,957	41,969	42,201	45,287	5,025	11,097
15	61,125	73,712	75,623	74,394	69,736	63,388	60,170	60,431	67,839	64,617	61,672	62,841	66,296	5,761	8,690
20	77,565	87,752	89,685	88,443	82,799	79,586	76,599	77,130	82,617	80,828	78,118	79,034	81,680	4,642	5,684
25	90,311	90,589	92,543	91,287	92,394	91,018	89,334	87,333	91,544	92,274	90,869	90,459	90,829	1,451	1,597
30	95,979	92,381	94,356	93,087	95,545	97,227	94,991	92,433	95,888	98,497	96,543	96,663	95,299	1,926	2,022
45	98,764	99,263	101,259	99,975	100,460	101,629	97,766	97,718	99,872	102,912	99,334	101,059	100,001	1,561	1,561
60	99,301	100,469	102,487	101,190	101,148	102,466	98,293	98,912	101,489	103,762	99,877	101,889	100,940	1,628	1,613
120	101,974	104,621	106,659	105,349	103,171	105,440	100,954	100,647	104,451	106,751	102,556	104,858	103,952	2,072	1,993

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 6,8														
	FARMIN 1	FARMIN 2	FARMIN 3	FARMIN 4	FARMIN 5	FARMIN 6	FARMIN 7	FARMIN 8	FARMIN 9	FARMIN 10	FARMIN 11	FARMIN 12	PROM.FAR	DESV. EST	C.V. %
5	21,425	23,255	21,547	23,377	22,157	23,987	26,305	24,475	20,815	22,645	25,939	24,109	23,336	1,732	7,422
10	46,675	48,525	47,164	49,015	45,463	47,313	52,829	50,979	43,618	45,468	46,481	44,630	47,347	2,646	5,589
15	65,860	67,731	67,819	69,690	64,390	66,261	73,791	71,920	63,745	65,616	68,103	66,233	67,596	2,977	4,403
20	84,035	85,927	84,186	86,077	79,987	81,879	90,101	88,210	79,945	81,836	85,205	83,314	84,225	3,105	3,687
25	95,699	97,611	95,363	97,274	89,165	91,077	96,828	94,916	91,563	93,475	93,587	91,675	94,019	2,714	2,887
30	100,409	102,342	100,435	102,368	96,487	98,420	105,453	103,520	102,329	104,262	103,031	101,099	101,680	2,496	2,455
45	104,799	106,752	104,703	106,656	100,956	102,909	107,090	105,137	110,647	112,600	108,914	106,961	106,510	3,198	3,002
60	107,034	109,008	105,472	107,446	103,027	105,001	110,811	108,837	110,265	112,239	110,096	108,122	108,113	2,668	2,468
120	110,505	112,500	109,047	111,042	103,649	105,644	110,539	108,544	113,041	115,036	108,720	106,725	109,583	3,235	2,952

BIBL

- Multifuente E:

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 1,2														PROM.INDU	DESV. EST	C.V. %
	INDUQUIM 1	INDUQUIM 2	INDUQUIM 3	INDUQUIM 4	INDUQUIM 5	INDUQUIM 6	INDUQUIM 7	INDUQUIM 8	INDUQUIM 9	INDUQUIM 10	INDUQUIM 11	INDUQUIM 12					
5	6,601	6,066	6,734	7,002	5,933	5,666	6,334	6,734	6,200	6,334	5,666	6,467	6,311	0,426	6,746		
10	9,881	8,673	10,417	10,153	9,740	9,470	10,145	9,348	9,520	10,145	8,267	9,880	9,637	0,636	6,602		
15	14,133	11,708	13,873	14,675	12,921	12,648	13,331	12,391	12,988	13,331	11,298	13,196	13,041	0,961	7,366		
20	18,297	15,579	18,435	18,845	17,473	17,197	17,887	16,269	17,185	17,887	15,164	17,484	17,309	1,130	6,526		
25	20,770	18,423	21,712	21,057	21,006	20,727	21,425	19,121	20,915	21,425	18,004	20,883	20,456	1,229	6,008		
30	25,408	20,896	26,360	26,365	24,978	24,696	25,402	21,602	25,109	25,402	20,473	25,655	24,362	2,105	8,640		
45	39,048	31,280	39,075	39,883	37,813	37,527	38,240	31,993	39,370	38,240	30,852	39,433	36,896	3,409	9,239		
60	57,651	43,383	57,946	58,228	56,937	56,649	57,369	44,104	60,895	57,369	42,951	57,105	54,216	6,568	12,114		
120	227,721	108,401	192,075	228,170	217,913	164,173	218,350	109,130	169,291	191,626	107,964	185,345	176,680	46,109	26,097		

Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 4,5														PROM.INDU	DESV. EST	C.V. %
	INDUQUIM 1	INDUQUIM 2	INDUQUIM 3	INDUQUIM 4	INDUQUIM 5	INDUQUIM 6	INDUQUIM 7	INDUQUIM 8	INDUQUIM 9	INDUQUIM 10	INDUQUIM 11	INDUQUIM 12					
5	3,687	4,889	4,489	3,554	4,221	4,622	4,355	4,221	4,889	3,954	4,889	3,821	4,299	0,475	11,042		
10	5,866	6,012	8,413	7,066	6,005	6,277	6,541	6,406	7,081	7,472	7,081	7,336	6,796	0,750	11,038		
15	6,866	7,014	9,441	9,149	8,209	8,751	7,548	7,412	8,095	9,558	8,095	8,353	8,207	0,898	10,938		
20	8,411	8,160	10,347	10,051	9,368	9,916	8,166	8,696	8,718	10,465	8,718	8,979	9,166	0,837	9,133		
25	11,041	11,188	10,994	10,963	10,273	10,559	11,729	10,261	9,615	11,382	9,615	9,879	10,625	0,700	6,588		
30	13,300	14,784	12,584	11,884	13,858	14,816	15,331	13,846	15,865	13,376	15,865	13,460	14,081	1,266	8,990		
45	38,294	39,795	37,435	35,525	38,858	39,692	40,347	38,846	40,887	35,965	40,887	38,456	38,749	1,755	4,528		
60	93,627	95,145	92,491	90,827	94,198	94,774	95,704	94,186	96,250	91,272	96,250	93,791	94,043	1,783	1,896		
120	106,170	107,705	104,886	103,338	106,747	107,196	108,269	106,735	108,822	103,787	108,822	106,335	106,568	1,809	1,698		

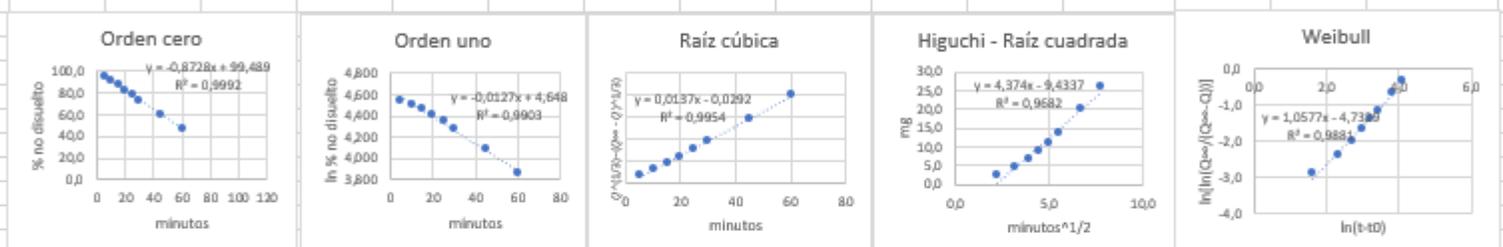
Tiempo (min)	Valores % disuelto en pH 6,8														PROM.INDU	DESV. EST	C.V. %
	INDUQUIM 1	INDUQUIM 2	INDUQUIM 3	INDUQUIM 4	INDUQUIM 5	INDUQUIM 6	INDUQUIM 7	INDUQUIM 8	INDUQUIM 9	INDUQUIM 10	INDUQUIM 11	INDUQUIM 12					
5	8,492	10,688	14,470	12,274	9,956	8,980	10,200	12,396	9,590	11,786	13,982	11,908	11,227	1,895	16,884		
10	27,742	29,962	33,054	30,834	31,174	28,967	30,323	32,543	30,072	32,293	34,513	27,170	30,721	2,165	7,047		
15	47,937	50,182	56,725	54,480	48,724	46,492	46,155	48,400	50,904	53,149	55,394	44,796	50,278	3,894	7,746		
20	63,354	65,624	72,361	70,091	66,223	63,967	61,429	63,699	66,597	68,867	71,136	65,180	66,544	3,395	5,102		
25	77,598	79,892	83,409	81,114	82,084	79,803	77,725	80,019	81,242	83,537	85,831	76,272	80,710	2,765	3,426		
30	95,412	97,731	97,015	94,696	98,606	96,301	92,735	95,054	90,566	92,875	95,194	84,677	94,238	3,760	3,990		
45	101,343	103,687	104,667	102,323	104,815	102,485	106,321	108,665	103,629	105,972	108,316	102,443	104,555	2,372	2,269		
60	104,770	107,138	107,761	105,392	107,059	104,704	105,535	107,903	104,396	106,765	109,134	105,761	106,360	1,489	1,400		
120	106,153	108,547	111,370	108,976	107,612	105,232	109,000	111,394	106,384	108,778	111,171	106,425	108,420	2,132	1,966		

BIBLI

### ANEXO 3:

Procedimiento akaike para determinar mejor modelo de cinética de las tabletas de Losartán potásico 50mg. Ejemplo: Producto innovador a pH 1,2.

TABLETA PROMEDIO		COZAAR													
Tiempo (min)	TIEMPO min <sup>-1</sup>	Abs.	CC. mg/mL	Cant. mg	mg Alicuota	Total (mg)	% Disuelto	% NO dis.	LN % no dis.	Q <sub>s</sub> -Q	Q <sup>1/3</sup> = -(Q <sub>s</sub> -Q) <sup>1/3</sup>	ln(t-t <sub>g</sub> )	Q <sub>s</sub> / (Q <sub>s</sub> -Q)	ln[ln(Q <sub>s</sub> / (Q <sub>s</sub> -Q))]	
5	2,2361	0,038667	0,0030	2,7437	0,000	2,7437	5,4873	94,5127	4,549	47,2563	0,0687	1,6094	1,0581	-2,8746	
10	3,1623	0,063833	0,0049	4,4251	0,030	4,4555	8,9111	91,0889	4,512	45,5445	0,1129	2,3026	1,0978	-2,3716	
15	3,8730	0,09485	0,0072	6,4973	0,080	6,5771	13,1542	86,8458	4,464	43,4229	0,1692	2,7081	1,1515	-1,9587	
20	4,4721	0,126	0,0095	8,5784	0,152	8,7309	17,4618	82,5382	4,413	41,2691	0,2283	2,9957	1,2116	-1,6507	
25	5,0000	0,161	0,0121	10,9168	0,249	11,1656	22,3311	77,6689	4,352	38,8344	0,2976	3,2189	1,2875	-1,3755	
30	5,4772	0,196833	0,0148	13,3108	0,372	13,6825	27,3650	72,6350	4,285	36,3175	0,3724	3,4012	1,3767	-1,1403	
45	6,7082	0,289167	0,0216	19,4796	0,522	20,0017	40,0035	59,9965	4,094	29,9983	0,5769	3,8067	1,6668	-0,6716	
60	7,7460	0,380667	0,0284	25,5928	0,743	26,3357	52,6715	47,3285	3,857	23,6643	0,8130	4,0943	2,1129	-0,2903	
120	10,9545	0,757333	0,0564	50,7579	1,034	51,7921	103,5841	-3,5841	#¡NUM!	-1,7921	4,8987	4,7875	-27,9010	#¡NUM!	



AIC orden cero					AIC orden uno				
nuevas	X No Dis.	Corregido	Difer. Resid.	Cuad. Difer.	nuevas	LN X No Dis.	Corregido	Difer. Resid.	Cuad. Difer.
5	94,5127	95,125	-0,612343	0,374964	5	4,549	4,5845	-0,0357662	0,001279
10	91,0889	90,761	0,327907	0,107523	10	4,512	4,521	-0,009164	8,4E-05
15	86,8458	86,397	0,448785	0,201408	15	4,464	4,4575	0,00663396	4,4E-05
20	82,5382	82,033	0,505157	0,255184	20	4,413	4,394	0,0192607	0,000371
25	77,6689	77,669	-0,000113	1,28E-08	25	4,352	4,3305	0,02195475	0,000482
30	72,6350	73,305	-0,67005	0,448967	30	4,285	4,267	0,01844621	0,00034
45	59,9965	60,213	-0,216473	0,046861	45	4,094	4,0765	0,01778667	0,000316
60	47,3285	47,121	0,207548	0,043076	60	3,857	3,886	-0,0288863	0,000834
<b>Suma de cuadrados residuales (SSQ). n = 1,477983</b>					<b>Suma de cuadrados residuales (SSQ). n = 0,003751</b>				
0,390678					-5,585667				
<b>5,12542</b>					<b>-40,685338</b>				
n =	8	<b>AIC = n*LnSSQ+2P</b>			n =	8	<b>AIC = n*LnSSQ+2P</b>		
P =	1				P =	2			

Continuación de imagen anterior..

AIC modelo Higuichi				
min <sup>1/2</sup>	...t. bi..	Corregido	Difer. Resid.	Cuad. Difer.
2,236068	2,7437	0,346861	2,39681	5,744699
3,162278	4,4555	4,398102	0,057444	0,0033
3,872983	6,5771	7,506729	-0,929622	0,864196
4,472136	8,7309	10,12742	-1,396501	1,950216
5	11,1656	12,4363	-1,270743	1,614789
5,477226	13,6825	14,52368	-0,84116	0,70755
6,708204	20,0017	19,90798	0,093753	0,00879
7,745967	26,3357	24,44716	1,888568	3,566688
<b>suma de cuadrados residuales (SSQ). n</b>				<b>14,46023</b>
				<b>2,671402</b>
				<b>23,3712</b>

**N de SSQ**  
**VALOR P - 1**  
 (Valor P representa el número de parámetros estimados que son, para un modelo relacional, igual a la suma de los grados más uno.)

n = 8  
 P = 1  
 $y = 1,0577x - 4,7329$   
**AIC = n\*LnSSQ+2P**

AIC modelo Weibull				
ln(t-t <sub>0</sub> )	ln((t-t <sub>0</sub> )/t <sub>0</sub> - ln(t-t <sub>0</sub> ))	Corregido	Difer. Resid.	Cuad. Difer.
1,609438	-2,8746	-3,030598	0,155957	0,024323
2,302585	-2,3716	-2,297456	-0,074113	0,005493
2,70805	-1,9587	-1,868595	-0,090143	0,008126
2,995732	-1,6507	-1,564314	-0,086417	0,007468
3,218876	-1,3755	-1,328295	-0,047196	0,002227
3,401197	-1,1403	-1,135454	-0,004844	2,35E-05
3,806662	-0,6716	-0,706593	0,034979	0,001224
4,094345	-0,2903	-0,402312	0,112035	0,012552
<b>suma de cuadrados residuales (SSQ). n</b>				<b>0,061436</b>
				<b>-2,789767</b>
				<b>-18,318</b>

**N de SSQ**  
**VALOR P - 1**  
 (Valor P representa el número de parámetros estimados que son, para un modelo relacional, igual a la suma de los grados más uno.)

n = 8  
 P = 2  
**AIC = n\*LnSSQ+2P**

- 1 AIC orden cero 5,12542
- 2 AIC orden uno -40,685
- 3 AIC modelo Higuichi 23,3712
- 4 AIC modelo Raíz Cúbica -47,469
- 5 AIC modelo Weibull -18,318

AIC modelo Raíz Cúbica				
min <sup>1/2</sup>	Q <sup>1/3</sup> <sub>a</sub> - (Q <sub>a</sub> - t)	Corregido	Difer. Resid.	Cuad. Difer.
5	0,0687	0,0393	0,02935671	0,000862
10	0,1129	0,1078	0,00505075	2,55E-05
15	0,1692	0,1763	-0,0071141	5,06E-05
20	0,2283	0,2448	-0,0165127	0,000273
25	0,2976	0,3133	-0,0156745	0,000246
30	0,3724	0,3818	-0,0093737	8,79E-05
45	0,5769	0,5873	-0,010441	0,000109
60	0,8130	0,7928	0,02024558	0,00041
<b>suma de cuadrados residuales (SSQ). n</b>				<b>0,002063</b>
				<b>-6,183564</b>
				<b>-47,468512</b>

**N de SSQ**  
**VALOR P - 1**  
 (Valor P representa el número de parámetros estimados que son, para un modelo relacional, igual a la suma de los grados más uno.)

n = 8  
 P = 1  
**AIC = n\*LnSSQ+2P**

BIBL

**ANEXO 4:**

Cálculo realizado para obtener el TMD y ED% de las tabletas de Losartán potásico 50mg. Ejemplo: Producto innovador a pH 1,2.

Tiempo (min)	(mg) total	$t_i$	$\Delta Q_i$	$t_i \cdot \Delta Q_i$	MDT (min)	Area (ABC)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		8,0840
5	3,2336	2,5000	3,2336	8,0840	59,1442	20,0995
10	4,8062	7,5000	1,5726	11,7942		29,8427
15	7,1309	12,5000	2,3247	29,0591		40,3611
20	9,0135	17,5000	1,8826	32,9462		49,4916
25	10,7831	22,5000	1,7695	39,8145		60,2244
30	13,3067	27,5000	2,5236	69,3987		249,2994
45	19,9333	37,5000	6,6266	248,4971		344,7434
60	26,0325	52,5000	6,0993	320,2117		2320,1901
120	51,3071	90,0000	25,2746	2274,7158		
<b>TOTAL</b>	<b><math>Q_{\infty}</math></b>		<b><math>\Sigma [t_i \cdot \Delta Q_i]</math></b>	<b>3034,5213</b>		

$TMD = \frac{\sum [t_i \Delta Q_i]}{Q_{\infty}}$	$ED(\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_{100} \cdot T} \times 100$
--	---

<b>ABC de 0 a T</b>	<b>3122,3361</b>
<b><math>Q_{100} \cdot T</math></b>	<b>6156,8574</b>
<b>ED%(120) =</b>	<b>50,713147</b>

**ANEXO 6:**

Cálculo realizado para obtener el factor de similitud (f2) de las tabletas de Losartán potásico 50 mg. Ejemplo: Comparación entre producto de innovador (R) y multifuente (A), a pH 6,8.

Minutos	MARCA	MULTIFUENTE	(R-T)	(R-T) <sup>2</sup>	C.V.%		
	Disolución G	Disolución G.2			COZAAR	GENFAR	
	COZAAR	GENFAR					
5	18,710093	15,83271199	2,8773809	8,2793207	4,3	14,7	
10	43,319799	44,85361169	-1,5338123	2,3525803	5,6	8,4	
15	65,233352	65,66620307	-0,4328515	0,1873604	8,4	7,9	
20	79,681351	80,06836994	-0,3870185	0,1497833	6,8	7,8	
25	88,622579	90,54932901	-1,9267498	3,712365	7,2	7,7	
30	95,57325	96,03731038	-0,4640606	0,2153523	5,3	6,0	
45	101,97456	100,0543273	1,9202289	3,6872791	2,7	4,8	
60	104,74939	103,071493	1,6778938	2,8153276	2,5	2,2	
120	106,14386	105,5347971	0,6090651	0,3709603	2,5	2,4	
				14,68141	Σ (R-T) <sup>2</sup>		
				3,9362819	(Σ/5)+1		
				1,9840065	RAIZ(Σ/5)+1		
				50,40306	RAIZ(Σ/5)+1*100		
				1,7024569	RAIZ(Σ/7)+1*100,10}		
				<b>f2 =</b>	<b>85,12</b>		
				<b>Considerando 5 periodos</b>			

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

## DECLARACIÓN JURADA

Los autores suscritos en el presente documento DECLARAMOS BAJO JURAMENTO que somos los autores responsables legales de la calidad y originalidad del contenido del proyecto de investigación científica, así como, del informe de la investigación científica realizado.

**TITULO: Bioequivalencia *in vitro* de Losartán Potásico contenido en tabletas de 50 mg multifuente comercializados en Perú**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTIFICA INFORME DE INVESTIGACIÓN CIENTIFICA  
 PROYECTO DE INVESTIGACIÓN ( ) TRABAJO DE INVESTIGACIÓN (PREGRADO) ( )

PREGRADO

PROYECTO DE TESIS PREGRADO ( ) TESIS PREGRADO ( )

PROYECTO DE TESIS MAESTRIA ( ) TESIS MAESTRÍA (X)

PROYECTO DE TESIS DOCTORADO ( ) TESIS DOCTORADO ( )

El equipo investigador integrado por:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	CONDICIÓN (NOMBRADO, CONTRATADO, MERITO, estudiante, OTROS)	CÓDIGO docente Número de matrícula del estudiante	Autor coautor asesor
1	LORENZO TUCTO FLOR CATERYN	Posgrado	ESTUDIANTE	808031418	Autora
2	ALVA PLASENCIA PEDRO MARCELO	Posgrado	NOMBRADO	2161	Asesor

FIRMA

DNI: 47564756

FIRMA ASESOR

DNI: 18036605

**Código ORCID (ASESOR): 0000-0002-0009-7143**



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
EN REPOSITORIO DIGITAL RENATI – SUNEDU**

Trujillo, 11 de julio de 2022

Los autores suscritos del INFORME DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

**Titulado: Bioequivalencia *in vitro* de Losartán Potásico contenido en tabletas de 50 mg  
multifuyente comercializados en Perú**
**AUTORIZAMOS SU PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL,  
REPOSITORIO RENATI – SUNEDU, ALICIA-CONCYTEC, CON EL SIGUIENTE TIPO  
DE ACCESO:**
A. Acceso abierto: B. Acceso restringido  (datos del autor y resumen del trabajo)C. No autorizo su publicación 

Si eligió la opción restringido o No autoriza su publicación sírvase justificar

ESTUDIANTE DE PREGRADO: TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TESIS ESTUDIANTE DE POSGRADO: TESIS MAESTRIA TESIS DOCTORAL 

DOCENTE:

INFORME DE INVESTIGACIÓN OTROS 

El equipo investigador integrado por:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	CONDICIÓN (NOMBRADO, CONTRATADO, MERITO, estudiante, OTROS)	CÓDIGO docente Número de matrícula del estudiante	Autor coautor asesor
1	LORENZO TUCTO FLOR CATERYN	Posgrado	Estudiante	808031418	Autora
2	ALVA PLASENCIA PEDRO MARCELO	Posgrado	Nombrado	2161	Asesor

FIRMA

DNI: 47564756

FIRMA

DNI: 18036605

**Código ORCID (ASESOR): 0000-0002-0009-7143**