BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

"Cuantificación Quimiométrica de Losartán"

Una alternativa empleando espectroscopia UV-VIS.

T E S I S

Para obtener el título de

LICENCIADA EN QUÍMICA

Presenta

María Fernanda Barrientos Carrasco

Director de tesis

Dr. Luis Ángel Aguilar Carrasco

Puebla, Puebla

Julio 2023

Facultad de Ciencias Químicas BUAP

AGRADECIMIENTOS

Mi principal agradecimiento al Dr. Luis Ángel Aguilar Carrasco director de la presente tesis por la paciencia y apoyo recibido a lo largo de este proceso y durante la carrera como maestro y secretario académico. A la Dra. Laura Morales Lara por su apoyo con el laboratorio al darme el equipo y material necesario.

A la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por facilitar las áreas de trabajo y laboratorios para llevar a cabo mi proyecto.

A Noemi Barba y Adrián Nabor por su amistad y apoyo incondicional a lo largo de tantos años, gracias por brindarme palabras de aliento cada que lo necesitaba.

A mis rommies, Gibran y Marlen, por siempre sacarme sonrisas en momentos de estrés y estar en los momentos más difíciles, pero especialmente por darme el empujón a elegirme.

A mis amigos más locos y llenos de vida, Rebeca, Liam, Miguel y Luis, por todo el cariño y aliento que me dan.

A Victoria Cruz Romano por mostrarme que la amistad se construye con cariño y esfuerzo.

A Karen Myrshanel, Estefanía Lizama, Adrián Gustavo, Leonardo Acevedo y Sergio Contreras, agradezco todos los días haber encontrado su amistad.

Gracias a todas las personas que al pasar por mi vida me dejaron una enseñanza que hoy forma parte de mí.

DEDICATORIAS

*A **Dios**, por brindarme fortaleza y resiliencia ante las adversidades de la vida, gracias por las enseñanzas del último año, te amo.*

*A los pilares de mi vida, **mis padres Rubén y Guadalupe**, por el amor y apoyo incondicional, por enseñarme a enfrentar la vida sin miedo e impulsarme a soñar alto. Los amo con el alma.*

*A mis **maestros**, desde primaria hasta universidad, por forjar mi camino académico y profesional.*

*A **Luna,** mi compañera de vida desde hace 15 años y contando, a **Haru,** mi compañero de desvelos y a **Goten,** te amé hasta tu último aliento.*

INDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOS 9
RESUMEN 10
1. INTRODUCCIÓN 11
2. ANTECEDENTES 12
2.1 Origen del Losartán. 12
2.2 Tratamiento con Losartán. 14
2.3 Toxicología del Losartán. 16
2.4 Técnicas de análisis para el estudio de Losartán. 18
2.5 Concepto de Quimiometría. 22
2.6 Tipos de errores. 24
3. JUSTIFICACIÓN 27
4. OBJETIVOS 28
4.1 Objetivo general 28
4.2 Objetivo específicos 28
5. METODOLOGÍA 29
5.1 Equipos 29
5.1.1 Espectrofotómetro UV-VIS 29
5.1.2 Balanza Analítica 29
5.1.3 Ph-metro 30
5.2 Extracción del principio activo 30
5.3 Caracterización 32
6. RESULTADOS 35
6.1 Análisis por promedio, varianza y desviación estándar. 35
6.2 Curvas de absorbancia 39
6.2.1 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 1 39
6.2.2 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 2 41
6.2.3 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 3 43
6.2.4 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 4 45

6.2.5 Curvas de absorbancia por muestra 47
6.3 Regresiones Lineales por muestra 50
6.4 Análisis de varianza ANOVA por muestra 57
6.5 Cálculos de concentración 60
7. CONCLUSIONES 63
8. BIBLIOGRAFÍA 65

INDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Interacciones del Losartán.

Tabla 2.2. Técnicas de análisis.

Tabla 2.3. Costos de técnicas de análisis.

Tabla 2.4. Ventajas y desventajas de la Quimiometría

Tabla 5.1. Rendimiento de extracciones del principio activo

Tabla 5.2. Diluciones para la caracterización.

Tabla 6.1 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 1

Tabla 6.2 Promedio de la desviación estándar de absorbancia por solución para la muestra 1

Tabla 6.3 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 1

Tabla 6.4 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 2

Tabla 6.5 Promedio de la desviación estándar de absorbancia por solución para la muestra 2

Tabla 6.6 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 2

Tabla 6.7 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 3

Tabla 6.8 Promedio de la desviación estándar por solución para la muestra 3

Tabla 6.9 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 3

Tabla 6.10 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 4

Tabla 6.11 Promedio de la desviación estándar de absorbancia por solución para la muestra 4

Tabla 6.12 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 4

Tabla 6.13. Diluciones y absorbancias para la muestra 1

Tabla 6.14. Diluciones y absorbancias para la muestra 2.

Tabla 6.15. Diluciones y absorbancias para la muestra 3.

Tabla 6.16. Diluciones y absorbancias para la muestra 4.

Tabla 6.17 Análisis de varianza ANOVA de absorbancias de las 4 muestras a 256 nm

Tabla 6.18 Análisis de varianza ANOVA de absorbancias de las 4 muestras a 258 nm

Tabla 6.19 Cálculos de predicción de concentraciones a 256 nm

Tabla 6.20 Cálculos de predicción de concentraciones a 258 nm

Tabla 6.21 Análisis de varianza ANOVA de concentraciones de las 4 muestras a 256 nm.

Tabla 6.22 Análisis de varianza ANOVA de concentraciones de las 4 muestras a 258 nm.

INDICE DE IMAGENES

Figura 5.1. Diagrama de flujo extracción del Losartán

Figura 5.2. Diagrama de bloques extracción del Losartán

Figura 5.3. Diagrama de flujo caracterización

Figura 5.4. Diagrama de bloques caracterización

Figura 5.5 Estructura de Losartán

Figura 6.1. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 1

Figura 6.2. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 2

Figura 6.3. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 3

Figura 6.4. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 4

Figura 6.5. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 1

Figura 6.6. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 2

Figura 6.7. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 3

Figura 6.8. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 4

Figura 6.9 Regresiones lineales para la muestra 1 a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm

Figura 6.10 Regresiones lineales para la muestra 2 a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

Figura 6.11 Regresiones lineales para la muestra 3 a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm

Figura 6.12. Tabla de diluciones para la muestra. Regresiones lineales para la muestra P a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

Figura 6.13. Regresiones lineales para la muestra P a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

Concepto	*Definición*
nm	Unidad de medida de longitud de onda del SI, (1 nm = 1.0×10^{-9} m).
R^2	Coeficiente de determinación.
UV – VIS	Ultravioleta – visible.
%T	Porcentaje de transmitancia.
A	Absorbancia.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Enzima ECA	Enzima convertidora de angiotensina.
Excipiente cbp	Abreviatura de cantidad bastante para, una sustancia sin acción farmacológica.
Regresión lineal	Procedimiento estadístico para analizar y describir la relación entre varias variables, modelo matemático para analizar la relación entre una variable dependiente de varias independientes.
ANOVA	Análisis de varianza, método estadístico para evaluar la variabilidad.
Varianza	Medida de dispersión de una serie de datos respecto a su media.
F en ANOVA	Cociente entre dos varianza, F = variación entre las medias de las muestras / variación dentro de las muestras

RESUMEN

La hipertensión es una enfermedad cardiovascular de gran impacto en México, según los últimos datos el INEGI afecta a uno de cada cuatro mexicanos, en un 24.9% a hombres y un 26.1% a mujeres; en Puebla el último año se registraron 52310 casos, en un 73.5% en hombres y 26.5% en mujeres. Ahora bien la cromatografía de líquidos de alta resolución es considerada la técnica analítica determinada para estos estudios, no obstante, el manejo de sus materiales y residuos es complejo dado el uso de solventes orgánicos; con la Espectrofotometría UV – VIS se busca establecer un método basado en análisis quimiométricos de fácil manejo y bajas emisiones residuos. Con el método ya establecido observamos que la mejor absorbancia es a 258 nm, es decir, a esta longitud de onda se obtendrán las mejores predicciones de concentración para el principio activo de Losartán. Las predicciones de concentración se lograron en un rango de 96 a 99%.

Palabras clave: Losartán, Espectrofotometría UV-VIS, Quimiometría,

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión es una enfermedad cardiovascular de gran impacto en México, según los últimos datos el INEGI afecta a uno de cada cuatro mexicanos, en un 24.9% a hombres y un 26.1% a mujeres; y de acuerdo al Sistema de Información en Enfermedades Crónicas en Puebla el último año se registraron 52,310 casos, en un 73.5% en hombres y 26.5% en mujeres; si bien, existe un gran número de fármacos dedicados al tratamiento de esta enfermedad, es cierto que Losartán es uno de los más conocidos y vendidos, por lo que analizar su cuantificación resulta interesante e importante dado su impacto en el tratamiento de dicha enfermedad.

El análisis de fármacos es importante entre otras cosas para evaluar la eficacia, eficiencia y seguridad de los mismos, sin embargo, las técnicas y métodos suelen ser costosos, la cromatografía de líquidos de alta resolución es considerada la técnica analítica determinada para estos estudios, no obstante, el manejo de sus materiales y residuos es complejo dado el uso de solventes orgánicos; por lo que, con el uso de la Espectrofotometría UV – VIS se busca establecer un método basado en análisis quimiométricos de fácil manejo y acceso, con bajas emisiones de residuos, reducción de tiempos y bajos costos.

La Quimiometría como rama de la Química Analítica busca emplear cálculos estadísticos para estudiar la metodología o bien los resultados de una investigación para verificar y mejorar su eficacia; sin embargo, a pesar de la importancia que tienen los análisis estadísticos en las investigaciones y proyectos de desarrollo, la Quimiometría como disciplina es poco conocida y apreciada; lo que nos lleva a un punto primordial del proyecto de investigación, que esta tesis sea un ejemplo de la importancia y vitalidad de los análisis quimiométricos.

2. ANTECEDENTES

2.1 Origen del Losartán.

El Losartán como medicamento para tratar la hipertensión tiene su origen en 1982 cuando los científicos de DuPont centraron su atención en el Sistema Renina-Angiotensina, si bien, desde 1970 las compañías farmacéuticas ya habían comenzado el estudio de medicamentos enfocados en dicho sistema dado su importancia en la regulación de la presión arterial el desconocimiento para aquella época aún era mucha; así que fue hasta 1982 cuando los científicos de DuPont comenzaron su búsqueda para un medicamento antihipertensivo. (Bhardwaj, 2006).

El Sistema Renina-Aldosterona es el encargado de regular la presión arterial al producir mediante el hígado la proteína angiotensinógeno que es liberada en el torrente sanguíneo; la presión arterial alta ocurre cuando la enzima renina divide a angiotensinógeno para formar angiotensina I (Ang I), la cual es una hormona decapeptídica, posteriormente la enzima convertidora de Angiotensina (ECA) escinde la Ang I para formar Angiotesina II (Ang II), una hormona octapeptídica, esta última es la responsable de provocar la presión arterial alta. (Timmermans et ál., 1995).

Para 1980 ya existía el Captopril como inhibidor de la enzima ECA, y es entonces cuando la industria farmacéutica mostró especial interés en la creación de inhibidores de ambas enzimas. En 1982 DuPont contrató a RI Taber para dirigir la investigación, quien decidió estudiar los compuestos cardiovasculares abandonados por la industria sin embargo comenzó a dispersarse así que decidió centrar su investigación en tres secciones, sistema cardiovascular, sistema nervioso central y antiinflamatorios; y fue Taber quien sugirió que en lugar de apuntar a la inhibición de las enzimas, deberían considerar a un receptor de Ang II, además encontraron la ventaja de que al ser un campo muy poco estudiado podrían crear un fármaco con un mejor mercado, ya que desde 1975 existía el Captopril como inhibidor de ambas enzimas. Poco después se unió JV Duncia a la investigación del sistema cardiovascular enfocado en la creación de un fármaco antagonista receptor de Ang II, Duncia decidió que había más ventajas en los péptidos que en los no péptidos, sin embargo no fue sencillo ya que eran moléculas flexibles que dificultaban el diseño de fármacos, así que

después de casi un año de investigación concluyo que los análogos de fragmentos de Ang II no funcionarían. (Timmermans et al., 1995).

Fue hasta finales de 1982 que la empresa *Takeda Chemical Industries* lanzó dos patentes de derivados de Imidazol que prometían tener la deseada actividad antagonista de la Ang II pero incluían la característica de ser no péptidos, lo que difería de la investigación inicial de Duncia. Inmediatamente DuPont ordenó a DJ Carini sintetizar los compuestos Takeda para verificar sus efectos, el más prometedor fue nombrado S-8307, sin embargo Duncia no abandono su línea de investigación pues *Takeda Chemical Industries* no había mostrado nada concluyente. Poco después, AT Chiu y PC Wong dos farmacólogos fueron los encargados de probar los compuestos Takeda y verificar la unión a los receptores de Ang II así como su actividad antagónica. Los resultados con el compuesto S-8307 fueron decepcionantes pues si bien si existía una unión esta era extremadamente débil, Chiu y Wong continuaron realizando ensayos que lamentablemente llegaban a misma conclusión pero fue gracias a un error por parte de Wong al inyectar un exceso del compuesto Takeda en una rata que logró la selectividad deseada demostrando que el compuesto S-8307 era un antagonista competitivo que reducía la presión arterial en ratas, pero de manera débil y con altas dosis. (Bhardwaj, 2006).

En 1983 Carini comenzó a sintetizar variantes del compuesto S-8307, con pocos resultados favorables ya que la mayoría eran inactivos, poco después Duncia decidió unirse a su trabajo y empezó a sintetizar análogos simples además de emplear el modelado de computadora comparando las estructuras de la Ang II y del S-8307 buscando crear análogos más potentes. Empleando un modelaje tridimensional de ambas moléculas concluyeron que S-8307 carecía de una actividad ácida así que Duncia decidió agregar ácido carboxílico creando así una nueva molécula, la cual nombró como EXP-6155, sin embargo no resultó ser activa vía oral en ratas; decidieron que necesitaban casi todos los aminoácidos de la Ang II por lo que tuvieron ampliar a EXP-6155 para potenciar su actividad; y después de múltiples variables de análogos sin actividad vía oral crearon EXP-7711 pero este aún era demasiado débil como para considerarse fármaco y los científicos tenían un plazo de 6 meses o su investigación seria cancelada, Duncia centró su atención en la sustitución del ácido carboxílico en

diferentes grupos funcionales ácidos pero fue en marzo de 1986 cuando adjunto el tetrazol potenciando su actividad 10 veces obteniendo así el Losartán o DuP-753. (Bhardwaj, 2006).

En 1989 Losartán es usado por primera vez en humanos y fue patentado en 1992; sin embargo fue hasta 1995 que gracias a la creación de la empresa *DuPont Merck Pharmaceutical Company* que Losartán fue lanzado como el primer antagonista del receptor Ang II y en 1997 la American Chemical Society otorgó a Duncia, Carini, Wong y dos científicos de Merk el premio a la Innovación. Desde 2009 es un medicamento genérico. (Bhardwaj, 2006).

2.2 Tratamiento con Losartán.

Al día de hoy sabemos que el Losartán actúa bloqueando al receptor que provocan la contracción de los vasos sanguíneos permitiendo la correcta circulación de los mismos al relajarlos y ensancharlos facilitando que el corazón bombee sangre en el cuerpo; cabe mencionar que Losartán no bloquea o disminuye la producción de otros receptores hormonales que sean importantes en el sistema cardiovascular. Se emplea en conjunto con otros medicamentos para tratar la presión arterial alta y la hipertrofia ventricular izquierda, hace poco también se descubrió que es eficaz para tratar los problemas renales y la nefropatía diabética de las personas con diabetes tipo 2 que además sufren de hipertensión. Es también usado para prevenir accidentes cerebrovasculares en personas con problemas del corazón, sin embargo se ha encontrado poca eficacia en personas afroamericanas con este tipo de padecimientos. (Sica et ál., 2005).

La dosis y el tratamiento recomendado para los pacientes no difieren significativamente de la edad, el sexo o la raza, sin embargo, debe evitarse durante el embarazo ya que para el segundo y tercer trimestre de embarazo existe una posibilidad de toxicidad fetal grave; ahora bien, la dosis diaria máxima recomendable es de 100 mg; la gran ventaja que existe en Losartán es que protege a los órganos diana (sistema nervioso central, corazón, pulmones riñones e hígado) por lo que se ha generalizado para el tratamiento de la hipertensión en el contexto de las enfermedades de los órganos diana. (s/f-a).

El Losartán es un medicamento de uso oral que puede administrarse con o sin alimentos para casos específicos como:

- Hipertensión en adultos y jóvenes; con una dosis diaria entre 50 y 100 mg, esta puede hacerse en una sola dosis o dividirla en dos. Es posible combinarse con otros antihipertensivos diuréticos. Para pacientes de edad avanzada no difiere significativamente con los pacientes jóvenes.
- Hipertensión en niños y pediátrica; para edades entre 6 y 18 años las dosis diarias también varían entre 50 y 100 mg por día y de igual manera puede suministrarse con otros antihipertensivos. Por otro lado para los pacientes con hipertensión pediátrica con peso corporal entre 20 y 50 kg la dosis recomendada es de 25 y máximo 50 mg por día, si el paciente tiene un peso corporal superior a 50 kg puede llegar a tomar hasta un máximo de 50 mg/día. Las dosis pueden administrarse en una sola toma o bien dividirse en dos.
- Insuficiencia renal; La concentración del Losartán no varía en comparación de pacientes con función renal normal y aquellos con enfermedades renales, incluso su eficacia comprobada en farmacología con AUC es aproximadamente 2 veces superior en aquellos que tienen un tratamiento con hemodiálisis. Con hipertensión y diabetes tipo 2 suele llevarse un tratamiento de 50 mg por día, puede aumentarse pero depende de la respuesta del paciente.
- Insuficiencia hepática; 50 kg la dosis recomendada es de 25 y máximo 50 mg por día para pacientes con cirrosis leve y moderada, se ha visto un incremento de su metabolito activo en pacientes jóvenes; sin embargo Losartán está contraindicado para pacientes con problemas hepáticos graves, tampoco es recomendable para casos pediátricos y adultos mayores con insuficiencia hepática ya que pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad.
- Insuficiencia cardiaca crónica; para pacientes adultos debe empezarse con un tratamiento inicial de 12.5 mg por día y puede incrementarse pero dependerá de la respuesta ante el tratamiento. Es incompatible con medicamentos que sean inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) o aquellos que tengan problemas cardiacos en el ventrículo izquierdo.

En los estudios clínicos a base de Losartán se observó que tras un periodo de tratamiento con una dosis diaria a pacientes con hipertensión leve y moderada redujo de forma significativa la presión arterial, en una mejora del 70 y 80%; sin embargo el efecto comienza a verse

después de aproximadamente 5 horas de la dosis administrada. Además se ha demostrado que no existe un efecto rebote en pacientes que llegan a interrumpir su tratamiento con Losartán, tampoco existen efectos secundarios significativos, sobre todo en aquellos con enfermedades cardiacas.

Generalmente después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes con una dosis diaria de Losartán mostraron una diferencia significativa en el valor basal de la proteinuria, con una reducción aproximada del 36% en comparación del incremento del 1% con el amlodipino y aquellos pacientes con hipertensión grave mostraron una reducción aproximada del 41.5% frente a un incremento del 2.4% con el amlodipino. (Al-Majed et ál, 2015).

2.3 Toxicología del Losartán.

Existen efectos secundarios que puede presentar este fármaco aunque dependerá de la dosis e interacciones que tenga con otros medicamentos o sustancias previamente mencionadas en la tabla 1.1. Por otro lado, también pueden presentarse los casos en que existan: incremento en el riesgo de hiperpotasemia, sales de potasio, así como el aumento del efecto hipotensor; pueden reducir el efecto hipotensor en los corticoides, los estrógenos, la rifampicina, los AINE y la excreción de litio. (Sica et ál., 2005).

En cuanto a la toxicología en humanos los pacientes pueden presentar otros efectos secundarios más comunes y menos graves son: mareo, dolores de cabeza, náuseas, vómitos, diarreas, fatiga, vértigo, y dolor en las articulaciones o músculos. En casos más graves pueden presentar reacciones como: anemia, hipotensión, alteraciones o fallas renales, astenia, hiperpotasemia, aumento de la urea sanguínea, de la creatinina y del potasio séricos; hipoglucemia . En casos extremadamente graves y extraños puede ocurrir una anafilaxia debido a una reacción alergia al Losartán, si llega a existir una combinación con antiinflamatorios no esteroideos en pacientes geriátricos puede ocurrir una insuficiencia renal; en caso de exista una sobredosis en humanos lo más probable es que termine en un caso de hipotensión y taquicardia o bradicardia debido a una estimulación parasimpática. (Adams et ál, 2021).

Los efectos toxicológicos en fetos son bastante estudiados, tales como una vejiga fetal vacía, disfunción renal marcada, insuficiencia respiratoria, contracturas articulares, hipotensión, en

casos más graves puede ocurrir una acidosis tubular renal. Por otro lado, deben considerarse los riesgos ante las siguientes interacciones:

Tabla 2.1. Interacciones del Losartán.

Fármaco	Severidad	Resumen
Enalapril	Mayor	Aumento del riesgo de efectos adversos (hipotensión, síncope, hipercalcemia, alteraciones en la función renal, insuficiencia renal aguda).
Litio	Mayor	Aumento del riesgo de toxicidad por litio (debilidad, temblor, sed excesiva, confusión).
Espironolactona y Amiloride	Moderada	Aumento del riesgo de hiperpotasemia.
Fluconazol	Moderada	Disminución en el metabolismo de Losartán a sus metabolitos activos.
Potasio suplementos	Moderada	Aumento del riesgo de hiperpotasemia.
Rifampicina	Moderada	Reducción de la concentración plasmática de Losartán.
Amitriptilina	Menor	Aumento del riesgo de hipotensión.
Baclofeno	Menor	Aumento del riesgo de hipotensión.
Heparina	Menor	Aumento del riesgo de hiperpotasemia.

Fuente: *Comisión Provincial de Medicamentos Protocolo de uso para Losartán -Comisión Provincial de Medicamentos* Diciembre 2015 Página 9 PROTOCOLO DE USO PARA LOSARTÁN PRESENTACIÓN. (s/f). Gob.ar.

En cuanto a toxicología en animales, se encontró que es cancerígeno en ratas y ratones en dosis máximas, para las hembras tuvieron una incidencia para el cáncer pancreático, mientras que los machos no se afectaron en su fertilidad; por otro lado se mostró que los fetos y neonatos de ratas tuvieron varios efectos adversos, tales como disminución de peso corporal, retraso en el desarrollo físico y toxicidad renal. En caso del Losartán potásico no resultó cancerígeno con las dosis máximas para ratones y ratas de entre 92 y 105 semanas. Para la evaluación durante la lactancia se encontraron altas cifras de mortalidad y disminución en los pesos corporales de las crías, el cual fue solucionado con el destete. También se

encontraron problemas para el desarrollo cardíaco fetal, principalmente la formación de colágenos fibrilares de tipo 1 y 3.

En cuanto a sus efectos ecológicos se ha mostrado que el Losartán se libera en forma de desechos al medio ambiente, si se libera en el aire existirá únicamente en fase de partículas las cuales se eliminaran por deposición húmeda y seca; si se libera en el suelo se espera que exista en forma de cationes, así que suelen absorberse al suelo, especialmente en aquellos con carbono orgánico y arcilla; si se libera en el agua se espera que sea absorbido en forma de sedimentos así existe una estimación de alto potencial de bioconcentración en organismos acuáticos. No existen muchos estudios sobre el efecto genotóxico de Losartán, sin embargo, se ha demostrado que su oxidación parcial avanzada puede generar subproductos que en combinación pueden causar efectos ecotoxicológicos a diferentes niveles. (Adams et al, 2021).

2.4 Técnicas de análisis para el estudio de Losartán.

En la industria farmacéutica existen diferentes técnicas analíticas para el análisis y cuantificación de fármacos y si bien, el HPLC es la más usada se analizaran todas aquellas que funcionen para esos determinados estudios. En la tabla 2.2 se muestra una comparativa de beneficios, limitaciones, rendimiento y disponibilidad entre diferentes técnicas analíticas, por otro lado, en la tabla 2.3 se presenta una comparativa de costos entre dichas técnicas.

Tabla 2.2. Técnicas de análisis.

Técnica	**Beneficios**	**Limitaciones**	**Rendimiento**	**Disponibilidad**
Método titrimétrico	Procedimiento simple evita los disolventes orgánicos, poco riesgo para el operador, tratamiento de residuos simple. Bajo costo	Procedimiento lento y con poca reproducibilidad.	Estudio de recuperación en muestras de aproximadamente 99%	Fácil acceso a materiales y equipo
Espectrofotometría UV-VIS	Alta sensibilidad, selectividad aceptable, precisión y reproducibles. Método rápido y económico.	Pueden existir interferencias de los excipientes absorbentes.	Valores medios del 99.6% y una pureza del 98%	Fácil acceso a materiales y equipo
HPLC	Método con buena precisión y recuperación; es repetible y selectivo	Método lento y de alto costo, comúnmente usado para el control de calidad. Difícil manejo de residuos	Porcentaje de recuperación cercanas al 80%	Dificil acceso a materiales y equipo pues no es un equipo común en laboratorios de investigación.

Colorimetría	Rápidos, reproducibles y económicos	Es necesario un segundo método para verificar los resultados, así que el método encarece bastante	Porcentaje de recuperación de 98.96%	Fácil acceso a materiales y equipo
Métodos electroquímicos	Método sensible, reproducible y con corriente estable. Bajo costo	No es viable para soluciones ácidas	Desviación estándar de 100.1%	Fácil acceso a materiales y equipo. Pero el manejo puede volverse complicado

Fuente: Elaboración propia MFBC (2022).

Tabla 2.3. Costos de técnicas de análisis.

Técnica	**Costo (equipo)**	**Costo (materiales)**	**Costo (tiempo/ minuto)**	**Costo (mano de obra/ minuto)**	**Costo (calibración y mantenimiento)**	**COSTO TOTAL**
Método titrimétrico	$3,378.89	$870	$1.71	$1.041	$4,586.40	Oscila entre los $8,200 y $9,000
Espectrofotometría UV-VIS	$50,570	$1500	$2.27	$1.041	$6,914.60	Oscila entre los $55,000 y $60,000
HPLC	$520,000	$2,080	$3.24	$1.041	$60,503.50	Oscila entre los $520,000 y 550,000
Colorimetría	$12,000	$750	$0.94	$1.041	$1,200	Oscila entre $12,000 y $14,000
Métodos electroquímicos	$25,000	$1,900	$1.19	$1.041	$2,837	Oscila entre $27,000 y $30,000

Fuente: Elaboración propia MFBC (2022)

2.5 Concepto de Quimiometría.

La interpretación de datos es fundamental cuando se lleva a cabo una investigación o un experimento científico, los resultados de un proceso químico se han actualizado y mejorando con el paso del tiempo; hoy en día gracias al avance tecnológico se logra obtener una gran cantidad de datos en un corto periodo de tiempo, sin embargo, eso también afecta el análisis e interpretación de los mismos ya que dificulta el proceso y es precisamente el papel de la quimiometría encontrar métodos que simplifiquen y agilicen el estudio, interpretación y correcto acomodo de los datos de un proceso. (Fernández, 2011).

La Química Analítica tiene el objetivo de optimizar cada fase de un proceso químico para obtener la mayor cantidad de información e incrementar el conocimiento de un análisis químico; desde 1970 grupos analíticos comenzaron a trabajar en métodos analíticos y estadísticos que hoy en día son descritos como métodos quimiométricos, los cuales buscaban almacenar e interpretar una mayor cantidad de datos analíticos a una elevada velocidad, esto debido al avance tecnológico; sin embargo, el término quimiometría fue introducido en 1972 por el sueco Svante Wold y el estadounidense Bruce R. Kowalski. (Héberger, 2008).

En los años siguientes al primer concepto de esta disciplina se realizaron diferentes conferencias tal es el caso de la *Computer-Based Analytics (COMPANA), Computer-Based Analytical Chemistry (COBAC) y la Chemometrics in Analytical Chemistry (CAC)*, en 1974 se forma la *Sociedad Internacional de Quimiometría (ICS).* Posteriormente en 1975 algunas revistas de divulgación científica designaron apartados especiales para artículos sobre quimiometría siendo el Dr. Kowalski el primero en publicar su artículo con el título "*Chemometric*" y poco después se crearon revistas de quimiometría como la *Journal of Chemometrics* publicada por Wiley y la *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* publicada por Elsevier. Fue hasta 1975 que la ICS propuso una primera descripción de esta disciplina:

> "*la disciplina química que utiliza métodos matemáticos y estadísticos, a) para diseñar o seleccionar procedimientos de medición y experimentos óptimos, y b) para proporcionar la máxima información química mediante el análisis de datos químicos. "* (Fernández, 2011).

La Quimiometría como rama de la Química Analítica busca resumir el concepto de la medida en química pues ésta siempre ha sido fundamental en su empleo; así que se podría definir como una disciplina interdisciplinar metrológica que busca reunir conocimientos matemáticos, estadísticos y químicos a datos experimentales para extraer la mayor cantidad de información posible logrando separar la información útil y desechando la innecesaria o aquella poco relevante para finalmente compartir una correcta y puntual interpretación.

Conceptualizar la quimiometría resulta sencillo ya que se sustenta en modelos matemáticos simples pues en primera instancia solo se requiere conocer los datos de entrada y los valores de salida, exceptuando los casos de datos multivariables, sin embargo, es fundamental conocer lo que ocurre durante el proceso químico y dentro del equipo empleado para poder maximizar la información brindada en el experimento.

Tabla 2.4. Ventajas y desventajas de la Quimiometría

VENTAJAS	DEVENTAJAS
Es una manera de obtener información con una gran cantidad de datos de manera rápida.	Es una disciplina que requiere cambio de enfoque dependiendo si es de una sola variable o multivariable.
Permite extraer información con alta calidad con una poca cantidad de datos.	Es fundamental una buena interpretación de los datos obtenidos pues cualquier persona con una computadora podría generar datos numéricos pero sin interpretación resultan inservibles.
Proporciona una manera de resolución clara en la discriminación de datos con menor importancia	Cuando se empleas soluciones matemáticas complejas deben existir pautas exactas de lo contrario es fácil llegar a una mala interpretación.
Promete crear métodos de análisis con una buena calidad a menor costo ya que requiere un bajo capital para su empleo.	Pueden resultar en investigaciones tediosas debido lo interdisciplinaria que es esta disciplina.
Promete mejorar la calidad de la medición.	Si bien se ha logrado encontrar mejores prácticas a procesos químicos algunos

	resultan poco útiles debido a los estándares requeridos.
Mejora el funcionamiento de procesos existentes	

Fuente: Ariadne, E. (2019, marzo 22). *Chemometrics defined*. SlideServe. https://www.slideserve.com/ellie/chemometrics-defined-powerpoint-ppt-presentation

Hoy en día la Quimiometría se utiliza para gestionar la producción de semiconductores, fármacos como la aspirina y en el sector de bebidas alcohólicas, realizar controles de dopaje en eventos deportivos, determinar la composición del maquillaje de las antiguas culturas egipcias, investigar las causas de la destrucción de documentos escritos por la antigua tinta gala, localizar depósitos de oro en Suecia, evaluar y controlar el estado de los bosques, diagnosticar y evaluar las primeras etapas en enfermedades cono la artritis y el cáncer, investigar los compuestos orgánicos en cometas, estudiar y determinar cómo afecta una dieta a la capacidad mental, detectar medicamentos falsificados y conocer el origen de los vinos, aceites y pigmentos.

2.6 Tipos de errores.

Como sabemos la Química Analítica es una ciencia cuantitativa así que para alguien de esta rama es esencial describir la cantidad para lo cual la Quimiometría como disciplina se ha encargado de crear diversos métodos por lo que estos estudios juegan un papel fundamental y primordial en cualquier laboratorio analítico; sin embargo, debemos conocer que dentro de estos métodos y estudios cuantitativos habrán errores que también se deben reconocer y estimar; sabemos que cualquier medida lleva consigo un riesgo de incertidumbre llamado error experimental dado que un resultado cuantitativo jamás puede expresarse con una certeza total solo con un mayor o menor nivel de confianza; siendo este un principio general para todas las áreas de resultados números experimentales y no exclusivo de la Química Analítica. (Miller et ál, 2002)

Hasta ahora se han reconocido tres tipos de errores: groseros o accidentales, aleatorios y sistemáticos. Los errores *accidentales* son fácilmente reconocibles pues son aquellos con tal importancia que al encontrarse en un experimento este debe terminarse inmediatamente y

empezar nuevamente, ejemplos de estos seria la caída accidental de un reactivo fundamental para el experimento o descubrir una contaminación del mismo, si bien, estos son errores posibles en cualquier centro de investigación o laboratorio científico son fácilmente reconocibles. (Miller et al, 2002).

Por otro lado los *errores aleatorios* también llamados errores indeterminados son aquellos originados debido al poco control de las variables, tiene probabilidad de un resultado positivo o negativo, es usual que esté presente y difícilmente corregible, ejemplos de este error es cuando en un experimento diferentes personas dan lectura a un instrumento, es probable que sus lecturas varíen dando como resultado valores distintos, incluso cuando una sola persona hace las lecturas del experimento esta puede tener grandes variaciones entre sus datos; por lo que este error tiende afectar la precisión y reproducibilidad de un experimento ya que al diferir individualmente los valores unos de otros estos caen a ambos lados de la media; por otro lado un error aleatorio puede ser positivo o negativo, un ejemplo de esto es el ruido en un instrumento ya que este puede dar fluctuaciones positivas y negativas. Si bien estos errores no pueden eliminarse por completo es posible disminuirlos. (Miller et al, 2002).

Por ultimo tenemos los *errores sistemáticos* los cuales son aquellos donde la media de un conjunto de datos difiere del valor aceptado, este también es llamado error determinado, existe tres causas por las que ocurra este error, primero por una persona debido al mal manejo de un equipo o bien, error en el seguimiento del método; la segunda causa es por el proceso debido a un fallo en el diseño del experimento y la última causa es por el equipo cuando esté presente fallas. Bajo las mismas condiciones este error se repite incluso si se reinicia el experimento; los errores sistemáticos provocan que los datos y resultados estén equivocados bajo la misma dirección, aunque en un determinado experimento pueden existir varias fuentes de error, ya sean positivas o negativas, por lo que este error es denominado como el sesgo de la medida. Algunas vías para detectar estos problemas son:

- Analizar muestras de blanco, ya que si se observa un valor distinto a cero sabremos que el método o proceso tiene errores significativos.
- Variar en el uso de métodos para el análisis de un analito ya que encontraremos el error de un más de ellos.

- Analizar el equipo empleado en distintos laboratorios, usando el mismo método, equipo y personal de trabajo.
- Estudiar muestras certificadas con una composición conocida.

(Miller et al, 2002).

Corregir los errores en un experimento puede resultar complejo y tedioso especialmente los errores sistemáticos los cuales son imposibles de detectar a simple vista de los resultados; encontrarlos es difícil debido al origen que pueden tener cada uno, ya sean aleatorios o sistemáticos. Ahora bien hablando estadísticamente podemos concluir que la precisión y reproducibilidad de un experimento pueden describir a un error aleatorio mientras que un error sistemático está dada por el sesgo y la proximidad al valor verdadero, o bien, la exactitud de un experimento engloba a ambos de tipos de error.

3. JUSTIFICACIÓN

Desde el 2012 la hipertensión en México es una de las principales causas de enfermedad en México por lo mismo existen muchos tratamientos y medicamentos para su control, tal es el caso del Losartán. A su vez encontramos muchos métodos para el análisis de fármacos, sin embargo, existen ventajas y desventajas en los mismos.

Durante años la cromatografía de líquidos de alta resolución ha sido la técnica analítica establecida para el análisis de fármacos, dada su buena precisión, repetitividad y selectividad en la metodología, sin embargo tiene las desventajas de ser lenta, con muy altos costos y difícil manejo de residuos, además de no contar con un fácil accesos a materiales y equipos; por lo que resulta primordial buscar nuevos métodos que solucionen las problemáticas de la técnica previamente mencionadas. Con el uso de la Espectrofotometría UV-Vis se busca evaluar un método basado en análisis quimiométricos, gracias a la alta sensibilidad, selectividad, precisión y reproducibilidad de la técnica; además de su rapidez y bajos costos, por otro lado se soluciona la problemática del manejo de residuos orgánicos.

La Quimiometría es una rama de la Química Analítica que busca emplear cálculos estadísticos para evaluar metodologías, para verificar y mejorar su eficacia y eficiencia. Sin embargo; pese a su importancia en las investigaciones, la Quimiometría como disciplina tiene poca visibilidad por lo que con esta investigación se busca mostrar su vitalidad como ciencia.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar un método basado en Espectrofotometría UV-Vis para la cuantificación quimiométrica del principio activo de Losartán en diferentes marcas comerciales.

4.2 Objetivo específicos

- Extraer el principio activo de Losartán en las diferentes marcas comerciales seleccionadas.
- Cuantificar el principio activo de Losartán utilizando la metodología evaluada.
- Determinar las predicciones de concentración para el principio activo de Losartán empleando la metodología.
- Determinar la muestra con las mejores predicciones con base en los análisis quimiométricos.
- Mostrar los beneficios en el uso de métodos estadísticos para brindar visibilidad a la Quimiometría como disciplina.

5. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio cuasi-experimental en donde seleccionaron 3 marcas comerciales genéricas y 1 de patente del medicamento "Losartán". A cada una se le designaron un número de muestra.

- Muestra 1: Losartán Laboratorios ULTRA (venta sin exclusividad) a un precio público de entre $39.90 hasta $74.00
- Muestra 2: Losartán Laboratorios ULTRA, marca PHARMAlife (venta exclusiva en Farmacias Guadalajara S.A de C.V) a un precio público de $31.03
- Muestra 3: Losartán Laboratorios Maver de México S.A de C.V (venta exclusiva en Farmacias del Ahorro) a un precio público de $193.00
- Muestra 4: Losartán Laboratorios Liomont S.A de C.V, Lodestar como nombre comercial (venta sin exclusividad) a un precio público de $524.02

5.1 Equipos

5.1.1 Espectrofotómetro UV-VIS

El modelo GENESYS^{TM}10 tiene un rango de barrido de 190 a 1100 nm con velocidades de barrido de 200 hasta 1000 nm/min, el ancho de banda espectral es de 5nm, precisión de ±1.0 nm, con un rango fotométrico de 0,3 a 125% T; -0,1 a 3,0 A; ± 9999 C; cuenta con una interfaz en paralelo para brindar resultados en texto y gráficos en formatos HP PCL. Está equipado con una fuente de xenón con vida útil de hasta 5 años, tiene un soporte para cubeta de 1 posición, teclado de membrana, un haz óptico dividido con sistema óptico y con un almacenamiento de hasta 80 conjuntos de parámetros de ensayo. Tiene un peso de 8.6 kg y unas dimensiones de 40cm x 34cm x 22cm

5.1.2 Balanza Analítica

La balanza analítica Ohaus E01140 Explorer tiene una capacidad máxima de 110g, muestra 12 unidades de pesaje; g, mg, oz, t, ct, dwt, taels (3), mommes, gn, ti, N, además de una unidad personalizada, posee una legibilidad de 0.1 mg ; además de unas dimensiones de (An x Al x P): 9" x 15,25" x 14" (22,8 x 38,7 x 35,5 cm y un tamaño de bandeja de 3.5 / 9 dia. Es utilizada para diferentes modos de aplicación, tales para el pesaje de animales y un porcentaje porcentual.

5.1.3 pH-metro

El equipo es de la marca CONDUCTRONIC tiene funciones de pH con rango de -2.00 a 16 pH y mV relativos con un rango de ±1400mV, con resoluciones de ±0.01 pH y 1 mV, además de una precisión de ±0.02 pH y ±1 mV, cuenta con un electrodo Ag/AgCl sellado, la compensación de temperatura es manual y va desde 0 a 100°C, el display es de cristal líquido de 12.5 mm de alto con 3.5 dígitos, cuenta con una batería cuadrada alcalina de 9 V, sus dimensiones son de 145 x 80 x 38 mm y tiene un peso de 0.4 k. Debe utilizarse a temperatura ambiente (0 a 50°C) y a una humedad relativa no condensada del 95%. Para su calibración se utilizaron dos buffers de pH 4 y pH 7 de la marca Thermo Scientific.

5.2 Extracción del principio activo

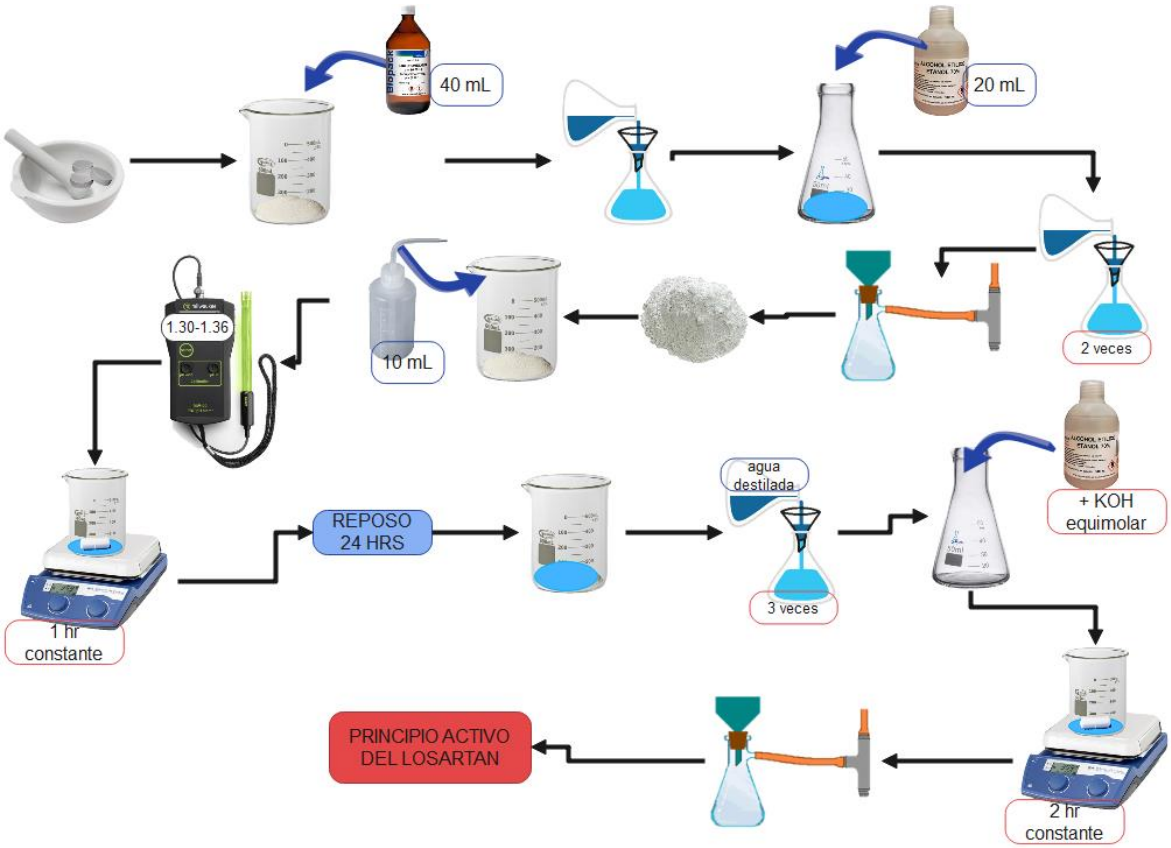


Figura 5.1. Diagrama de flujo extracción del Losartán

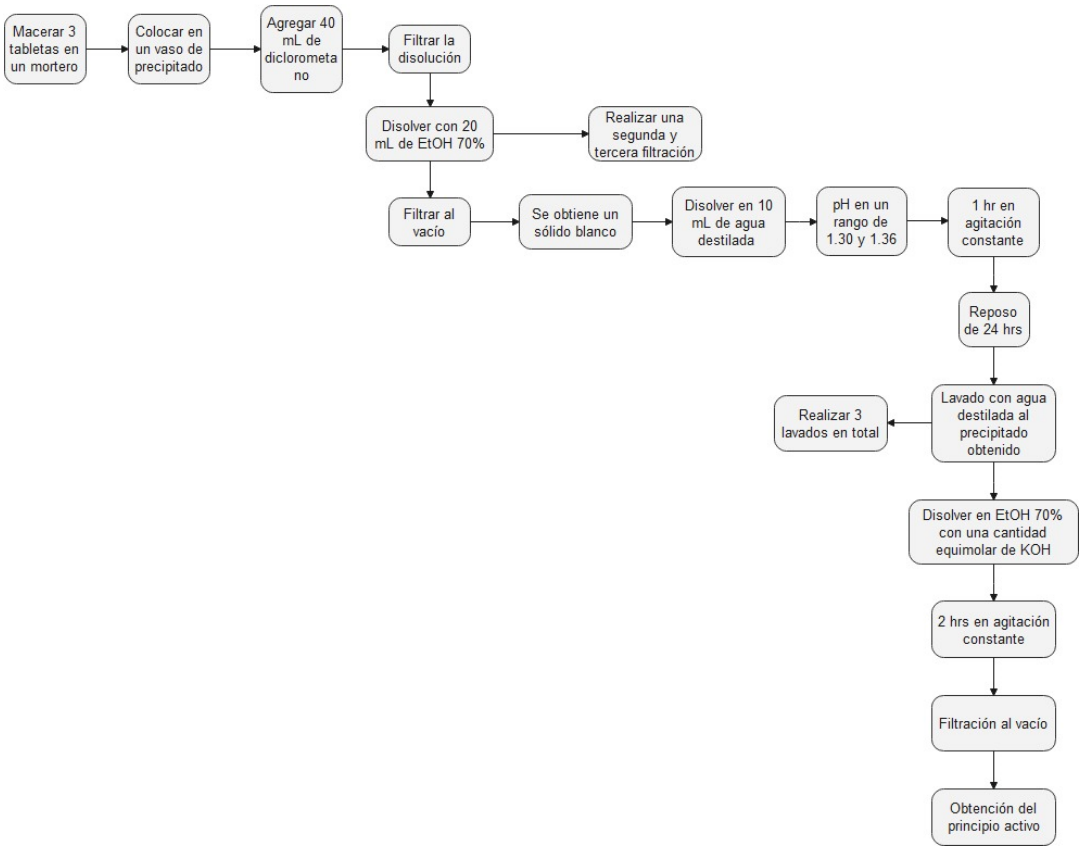


Figura 5.2. Diagrama de bloques extracción del Losartán

Se maceraron 3 pastillas en un mortero, se colocaron en un vaso de precipitado y disolvieron en 40 mL de diclorometano. La solución se filtró y disolvió en 20 mL de etanol al 70%, se realizó una segunda y tercera filtración conservando el residuo; finalmente mediante una filtración al vacío se retiró el etanol restante para así obtener un sólido blanco. Dicho sólido se disolvió en 10 mL de agua destilada, se agregó HCl para bajar el pH al rango de estabilidad del principio activo, es decir, entre 1.30 y 1.36. La solución se dejó 1 hora en una agitación constante para finalmente dejarla reposar durante 24 horas.

Después del tiempo de reposo se obtuvo un precipitado al cual se le hicieron 3 lavados con 5 mL de agua destilada, posteriormente el precipitado se disolvió en etanol al 70% con una cantidad equimolar 1:1 entre Losartán y KOH; se dejó la solución a una agitación constante durante 2 horas. La extracción finalizó con una filtración al vacío para retirar el solvente, obteniendo así el principio activo.

Tabla 5.1. Rendimiento de extracciones del principio activo

Muestra	***Primera Extracción***			***Segunda Extracción***		
	m inicial (g)	***m final (g)***	***%***	***m inicial (g)***	***m final (g)***	***%***
1	0.150 g	0.066 g	44.53	0.150 g	0.077	51.33
2	0.150 g	0.067	44.67	0.150 g	0.128	85.33
3	0.150 g	0.079 g	52.67	0.150 g	0.088	58.67
4	0.150 g	0.074	49.33	0.150 g	0.092	61.33

5.3 Caracterización

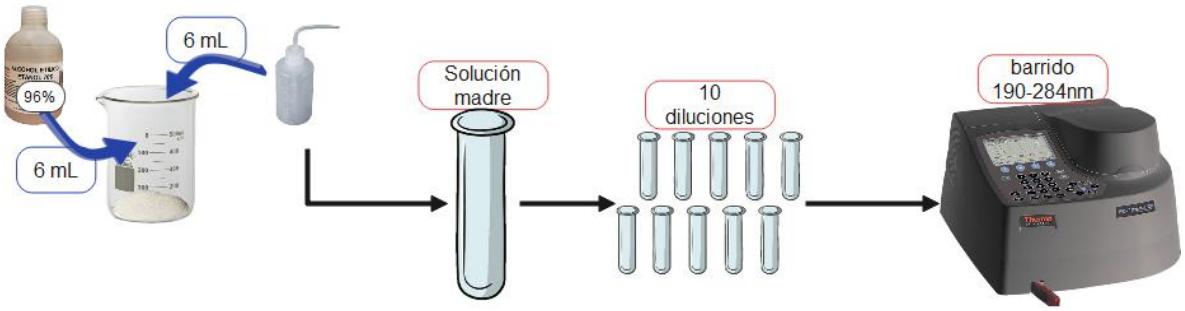


Figura 5.3. Diagrama de flujo caracterización

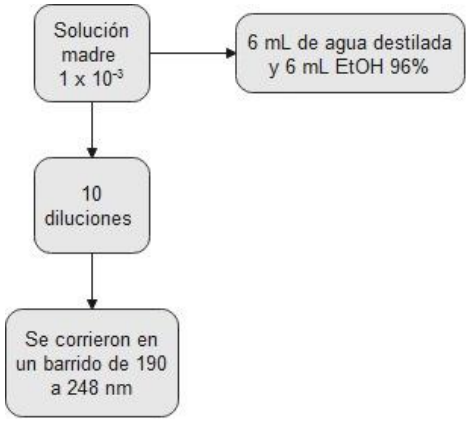


Figura 5.4. Diagrama de bloques caracterización

Posterior a la eliminación del excipiente que podría provocar interferencia en la lectura con espectrofotómetro, para las 4 muestras se preparó una solución madre con una concentración 1 x 10^{-3} usando una relación 50-50 para 12 mL de agua y etanol al 96%, debido al pH ácido del principio activo se debía buscar un medio lo suficientemente básico para lograr disolverse.

Después se realizaron 10 diluciones con cada una de las muestras, las concentraciones preparadas se disminuyeron por mitades buscando una mejor apreciación de la disminución de absorbancia con la concentración. Y dado que Losartán tiene sistemas de unión pi conjugados en su molécula este absorbe luz en el rango ultravioleta - visible; por lo que las muestras se corrieron con un barrido de 190 – 284 nm en un espectrofotómetro UV-VIS.

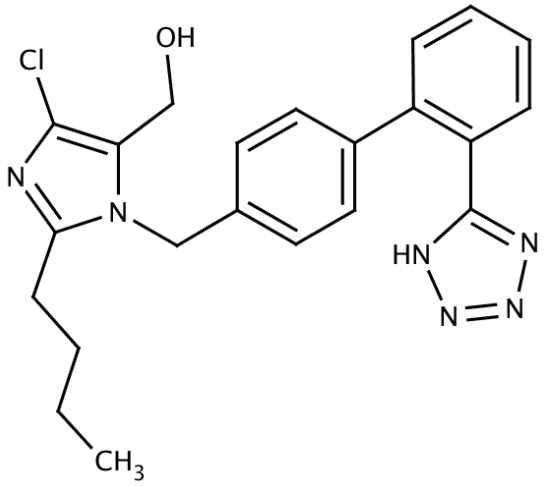


Figura 5.5 Estructura de Losartán

Tabla 5.2. Diluciones para la caracterización.

Solución	***Concentración (C)***	***Volumen solución (mL)***	***Volumen añadido (mL)***
madre	1×10^{-3}	3.000	0
1	5×10^{-4}	1.500	1.500
2	2.4×10^{-4}	0.750	2.250
3	1.25×10^{-4}	0.375	2.625
4	6.25×10^{-5}	0.187	2.813
5	3.13×10^{-5}	0.093	2.906
6	1.5×10^{-5}	0.047	2.953
7	7.81×10^{-6}	0.023	9.977
8	3.91×10^{-6}	0.012	2.988
9	1.95×10^{-6}	0.006	2.994
10	9.77×10^{-7}	0.003	2.997

6. RESULTADOS

6.1 Análisis por promedio, varianza y desviación estándar.

Se realizaron análisis estadísticos de promedio, varianza y desviación estándar

Tabla 6.1 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 1

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.088	0.081	0.081	0.079	0.082	0.078	0.081	0.078	0.076	0.078

Tabla 6.2 Promedio de la desviación estándar de absorbancia por solución para la muestra 1

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.008	0.008	0.006	0.006	0.006	0.007	0.006	0.006	0.006	0.005

Tabla 6.3 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 1

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.00013	0.00011	0.00008	0.00008	0.00010	0.00009	0.00007	0.00009	0.00008	0.00005

Para la muestra 1 se observa que el promedio de absorbancia por muestra es adecuado por la disminución de las concentraciones, sin embargo, no decrece de manera lineal pues hay aumentos poco convenientes. Por otro lado la desviación estándar tiene un intervalo de confianza de 0.006 ± 0.001, teniendo tres valores fuera de este intervalo, mientras que para la varianza es de 0.00009 ± 0.00006, en este caso no hay ningún valor fuera del intervalo, lo que nos indica que existe cierto grado de dispersión en los datos. No obstante, el grado de dispersión es bajo y disminuye con la concentración, sin embargo, no se observa la decreción esperada pues para la desviación estándar existen 6 valores que quedan fuera de la linealidad, mientras que para la varianza son 5 valores. Pese a esto no existe gran variabilidad en los resultados lo que favorece la confiabilidad en el método.

Tabla 6.4 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 2

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.142	0.115	0.092	0.084	0.077	0.074	0.072	0.072	0.071	0.072

Tabla 6.5 Promedio de la desviación estándar de absorbancia por solución para la muestra 2

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.025	0.023	0.015	0.016	0.015	0.012	0.011	0.012	0.011	0.013

Tabla 6.6 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 2

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.00130	0.00066	0.00031	0.00037	0.00038	0.00022	0.00020	0.00024	0.00021	0.00026

En la segunda muestra se observa que el promedio de absorbancia por muestra decrece linealmente a la disminución de la concentración por solución, sin existir grandes aumentos poco favorables en los valores, siendo la solución 10 la única que esta fuera de la decreción lineal; este resultado también se puede observar en la imagen 6.11 pues se tiene la mejor regresión lineal. Para la desviación estándar y la varianza se calcularon intervalos de confianza de 0.015 ± 0.004 y 0.0003 ± 0.0002, teniendo dos y un valor fuera del intervalo respectivamente, vemos que de igual manera existe cierta dispersión en los datos pero sigue siendo adecuada, y de la misma manera disminuye proporcionalmente con la concentración. Para la desviación estándar observamos que las soluciones que salen de la linealidad son 5 mientras que para la varianza son 4, es decir, existe una mejora con respecto a la muestra 1. Cabe recalcar que tampoco existe una variabilidad significativa entre los resultados.

Tabla 6.7 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 3

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.103	0.097	0.086	0.080	0.080	0.077	0.077	0.076	0.075	0.076

Tabla 6.8 Promedio de la desviación estándar por solución para la muestra 3

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.018	0.018	0.014	0.012	0.013	0.015	0.012	0.009	0.009	0.008

Tabla 6.9 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 3

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.00058	0.00047	0.00029	0.00020	0.00027	0.00071	0.00037	0.00015	0.00021	0.00015

En la muestra 3 se vuelve a observar la disminución proporcional a la concentración, sin embargo las soluciones 5, 7 y 10 salen de la linealidad esperada, es decir, hay una mejora respecto a la muestra 1 pero está por debajo de los resultados de la muestra 2. De la misma manera que en la muestras anteriores la decreción lineal del promedio corresponden a la imagen 6.12. Por otro lado la desviación estándar tiene un intervalo de confianza de 0.012 ± 0.003, teniendo cuatro valores fuera de este intervalo, mientras que para la varianza es de 0.0003 ± 0.0002, en este caso hay dos valores fuera del intervalo, la dispersión en los datos sigue existiendo pero aún son favorables para el método, para la desviación estándar y varianza únicamente hay 4 valores que están fuera de la linealidad esperada. No obstante tampoco existe una variabilidad significativa en los datos.

Tabla 6.10 Promedio del promedio de absorbancia por solución para la muestra 4

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.107	0.086	0.081	0.077	0.077	0.076	0.074	0.074	0.072	0.074

Tabla 6.11 Promedio de la desviación estándar de absorbancia por solución para la muestra 4

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.014	0.019	0.011	0.009	0.012	0.012	0.011	0.009	0.009	0.010

Tabla 6.12 Promedio de la varianza de absorbancia por solución para la muestra 4

Solución 1	*Solución 2*	*Solución 3*	*Solución 4*	*Solución 5*	*Solución 6*	*Solución 7*	*Solución 8*	*Solución 9*	*Solución 10*
0.00030	0.00014	0.00018	0.00015	0.00027	0.00028	0.00025	0.00019	0.00017	0.00016

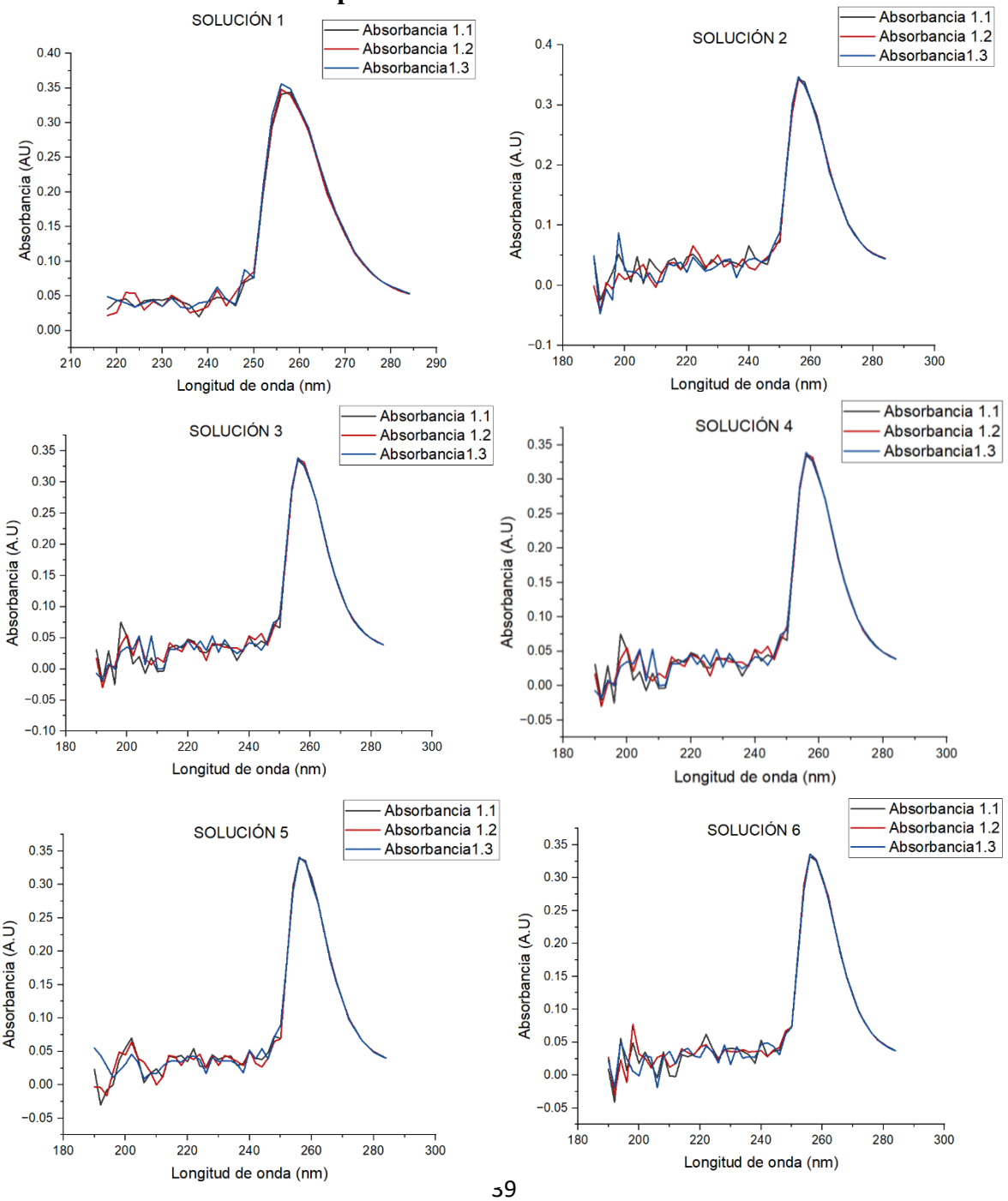
Para la muestra 4 el promedio también decrece de manera lineal y proporcional a la disminución de la concentración, con únicamente 2 valores fuera de lo esperado, en otras palabras, la muestra patente tiene los segundos mejores resultados. Para la desviación estándar y la varianza se calcularon intervalos de confianza de 0.011 ± 0.002 y 0.0002 ± 0.00014, teniendo dos y cero valores fuera del intervalo respectivamente, se observa una dispersión no significativa en los valores, habiendo 3 valores fuera de la linealidad deseada; al igual que en las muestras anteriores los resultados son similares a la regresión lineal correspondiente, es decir, lo presentado en la imagen 6.13. No obstante, la última muestra tiene la segunda menor dispersión además de que tampoco existe una gran variabilidad en los resultados.

En las 4 muestras no existe una dispersión significativa en los valores, sin embargo, quien presenta los mejores resultados para la disminución lineal es la muestra 2 pero tiene la mayor dispersión en sus valores, por otro lado, la muestra 1 tiene peor regresión lineal pero menos dispersión en los datos, lo que también puede estar relacionado a la longitud de onda y cuervas de absorbancia que se verán más adelante. La muestra 4 también tiene una buena linealidad en sus datos y baja dispersión, esta última solo por debajo la muestra 1, además de que menor variabilidad.

6.2 Curvas de absorbancia

A continuación se muestran las curvas de absorbancias, estas se construyeron al correr las diluciones por el espectrofotómetro y graficar con ayuda del programa Origin 2023. En primer lugar se presentan por solución de cada muestra, seguido de las curvas por muestra con base al promedio de las 3 corridas que se realizaron por solución; después se analizaran las curvas reuniendo las 4 muestras.

6.2.1 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 1



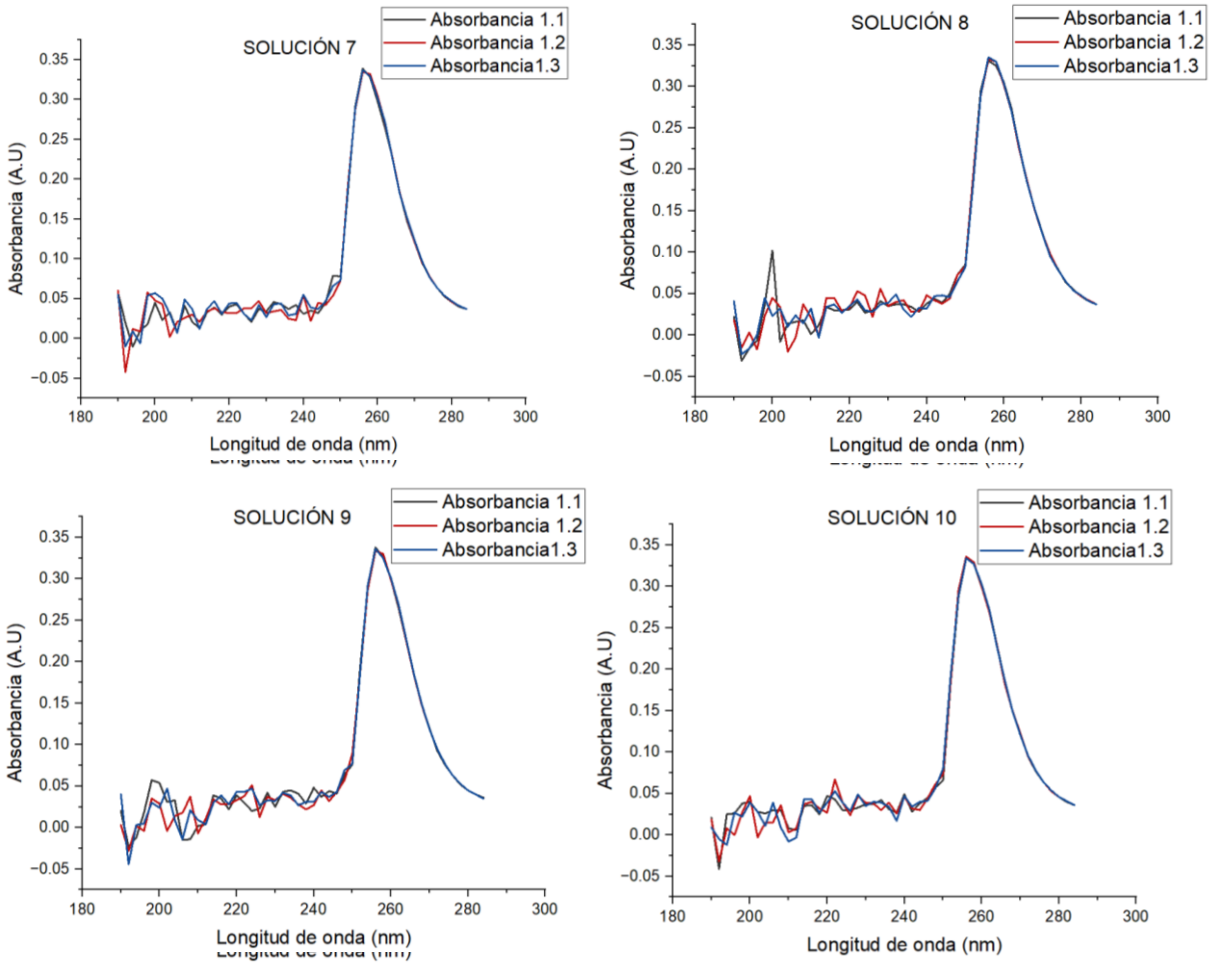
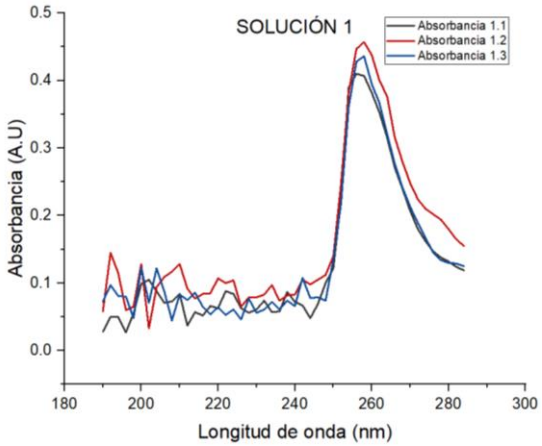
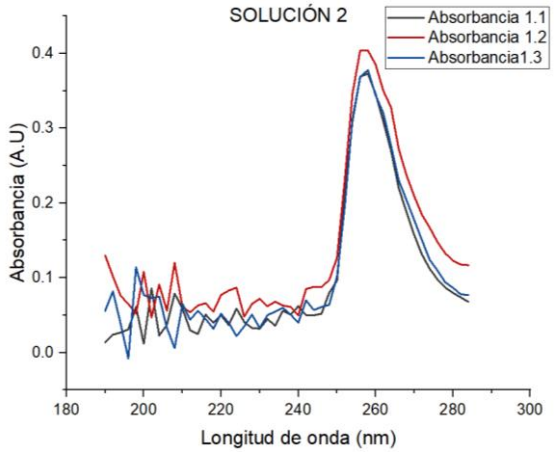


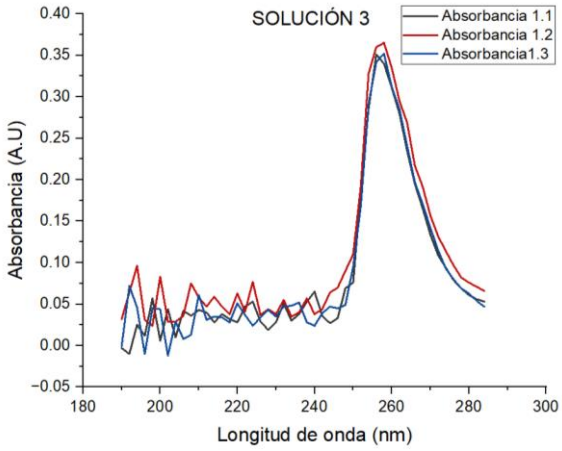
Figura 6.1. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 1

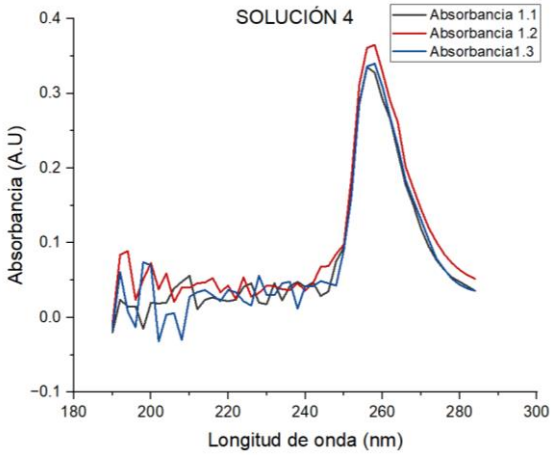
En la primera muestra observamos que para las 3 corridas que se realizaron por solución hay una excelente repetitividad con un máximo de absorbancia de 258 nm apreciable en cada una de ellas ya que no hay desplazamiento en el eje x (longitud de onda), sin embargo, es visible que conforme disminuye la concentración también lo hace la absorbancia. Por otro lado, existe ruido en todas las curvas.

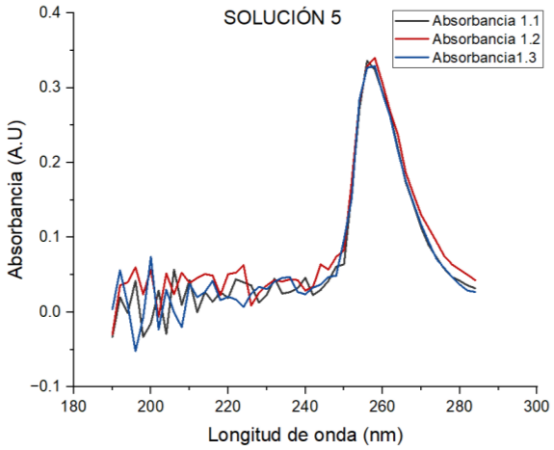
6.2.2 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 2

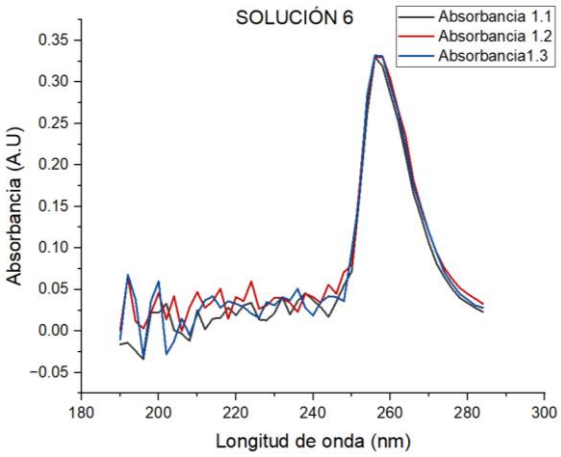












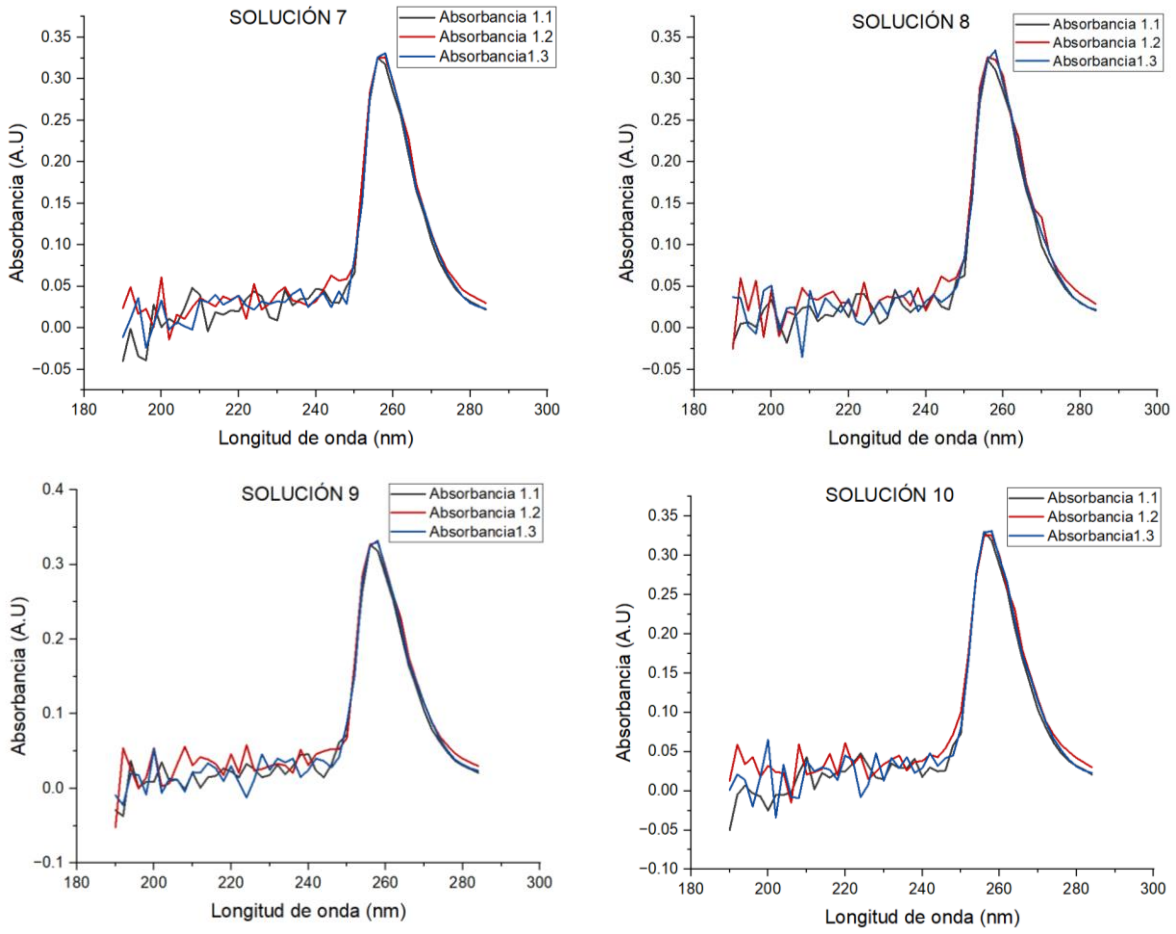
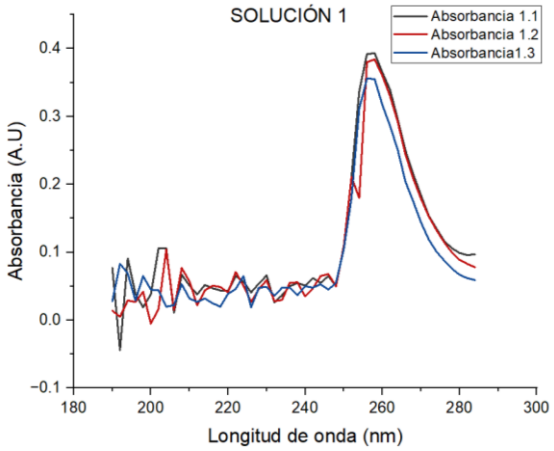
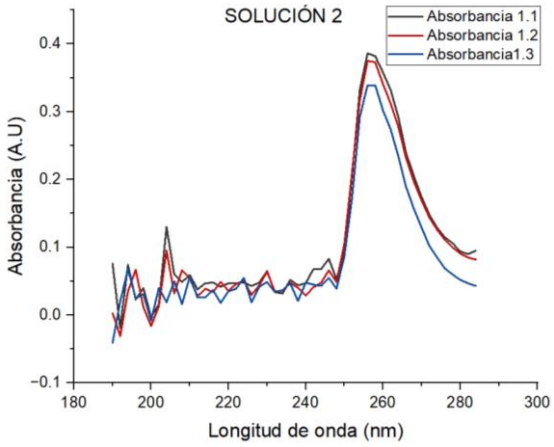


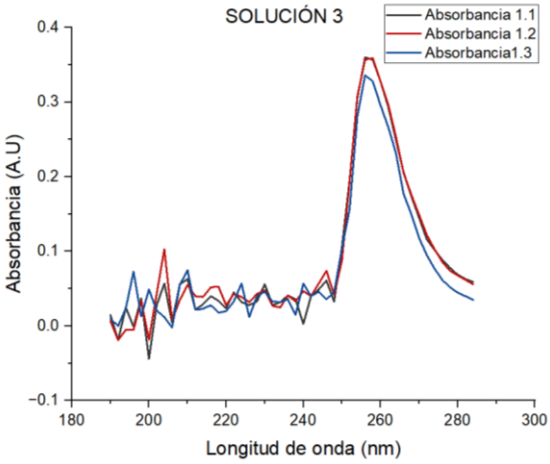
Figura 6.2. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 2

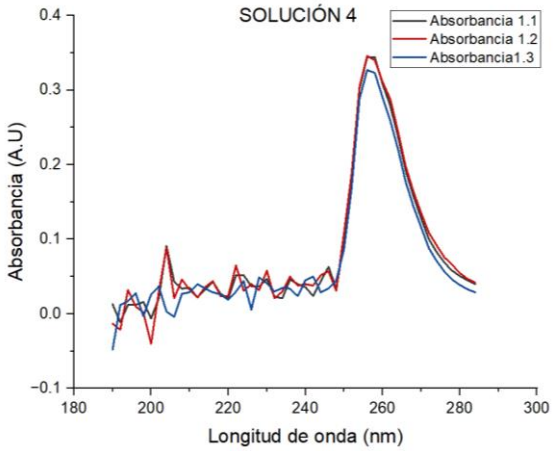
Para la segunda muestra también observamos que para las 3 corridas que se realizaron por solución hay una buena repetitividad, no obstante, en las soluciones de la 1 a 4 vemos variabilidad en las curvas asemejando una disminución en concentración pero a partir de la solución 5 la repetividad es igual a la muestra 1. El máximo de absorbancia es de 258 nm apreciable en cada una de ellas ya que no hay desplazamiento en el eje x (longitud de onda), sin embargo, es visible que conforme disminuye la concentración también lo hace la absorbancia. Por otro lado, al igual que en la muestra 1 existe ruido en todas las curvas.

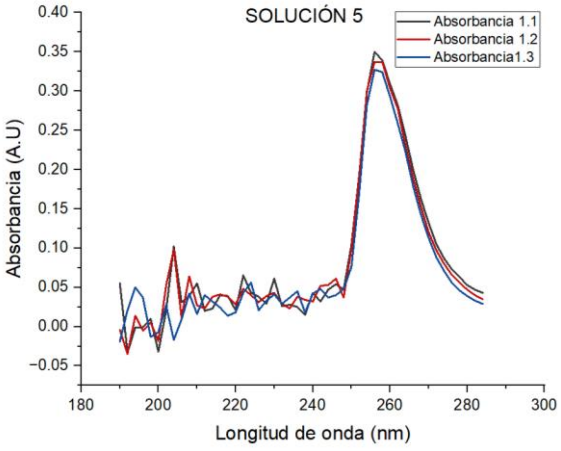
6.2.3 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 3

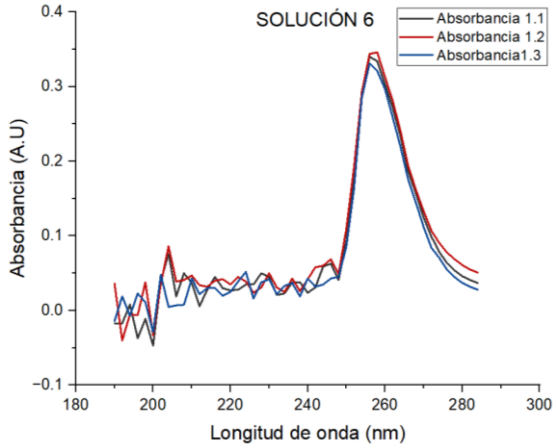












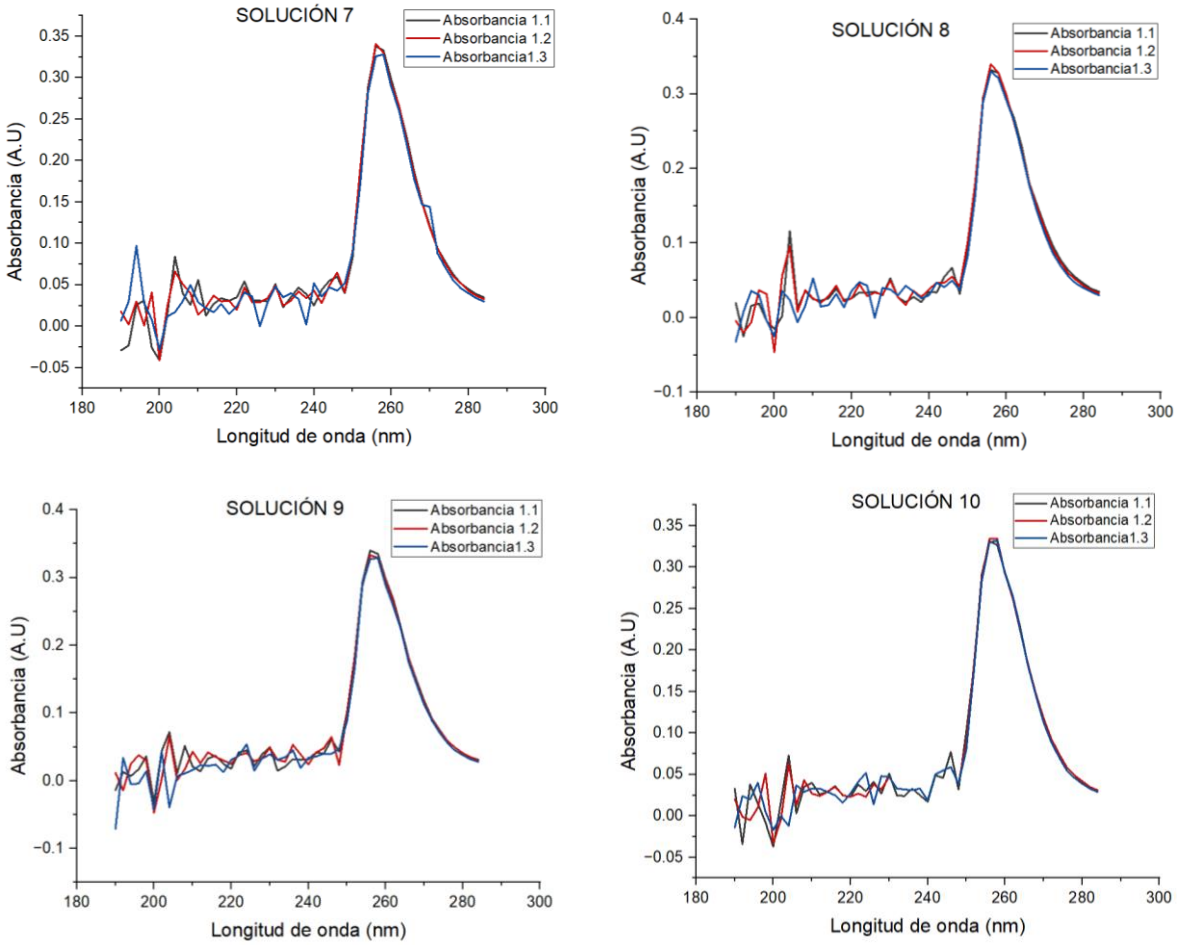
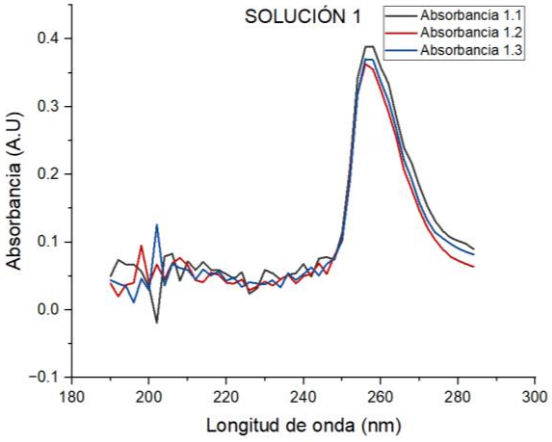
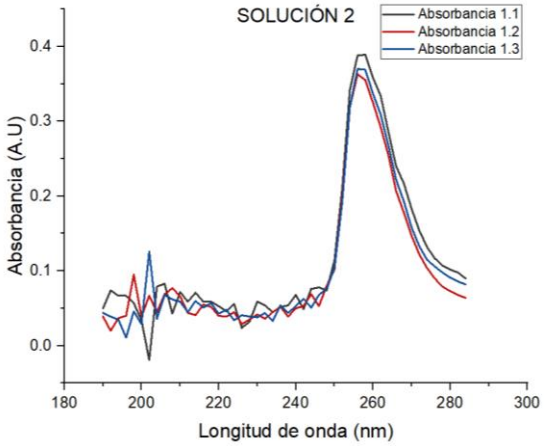


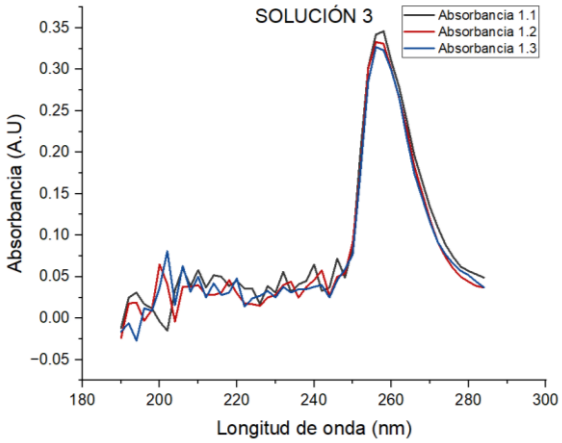
Figura 6.3. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 3

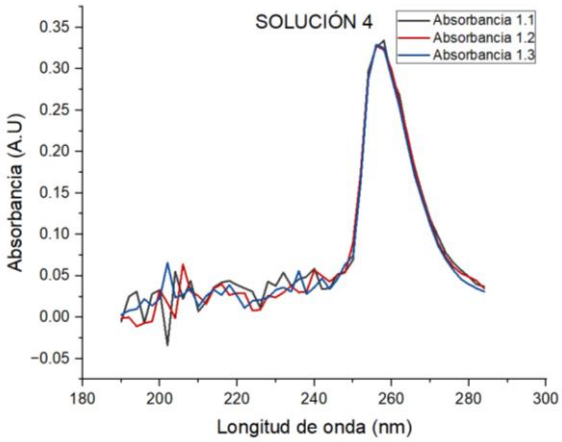
En la segunda muestra observamos que para las 3 corridas que se realizaron por solución hay una buena repetitividad, no obstante, al igual que en las muestras anteriores en las soluciones de la 1 a 6 vemos variabilidad en las curvas asemejando una disminución en concentración aunque menos visible en las soluciones 5 y 6, por otro lado a partir de la solución 7 la repetividad mejora considerablemente. El máximo de absorbancia es de 258 nm apreciable en cada una de ellas ya que no hay desplazamiento en el eje x (longitud de onda), sin embargo, es visible que conforme disminuye la concentración también lo hace la absorbancia. Al igual que en los casos anteriores existe ruido en todas las curvas.

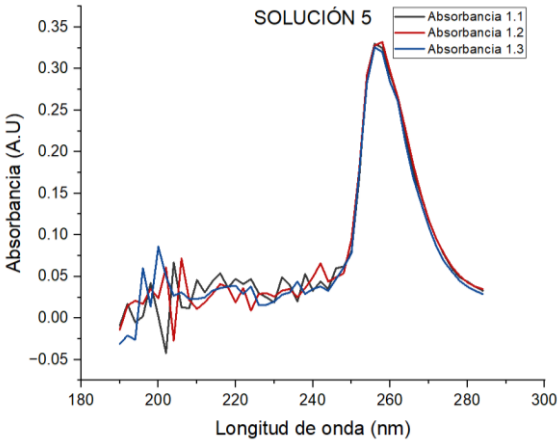
6.2.4 Curvas de absorbancia por solución de la muestra 4

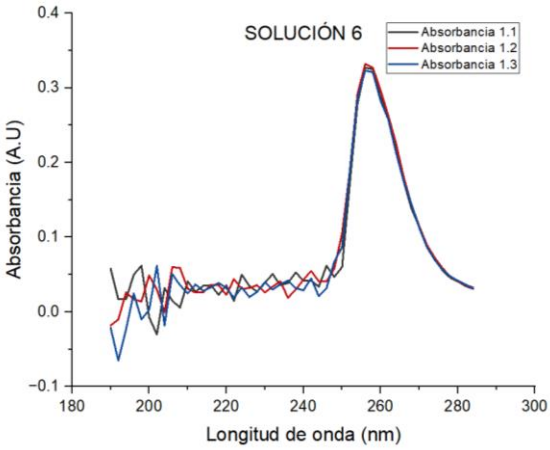












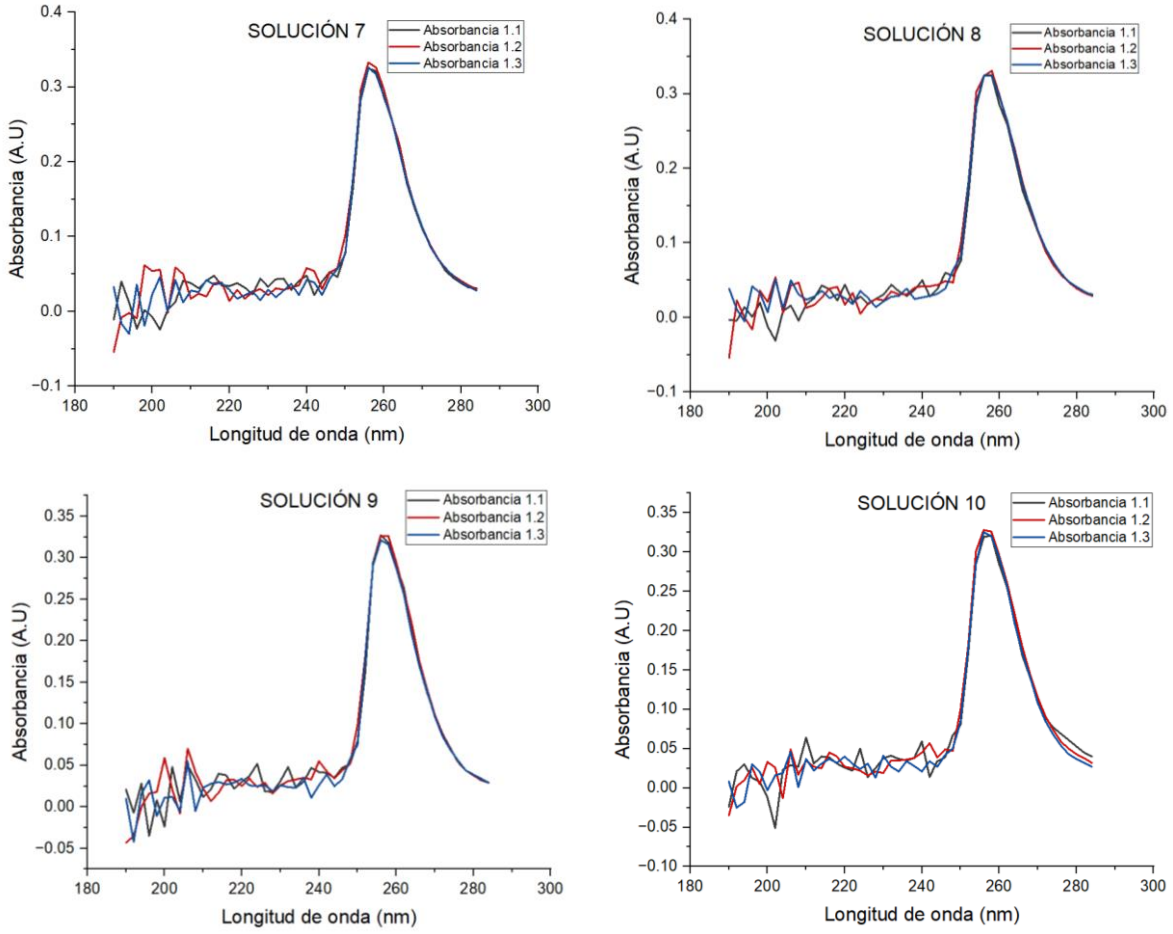


Figura 6.4. Curvas de absorbancia de las 3 corridas que se realizaron por solución para la muestra 4

En la cuarta muestra observamos que para las 3 corridas que se realizaron por solución hay una buena repetitividad, no obstante, al igual que en las muestras anteriores en las soluciones 1 y 2 vemos variabilidad en las curvas asemejando una disminución en concentración también se manifiesta en las curvas 3 y 4 aunque mucho menos visible, por otro lado a partir de la solución 5 deja de presentarse esta variabilidad. El máximo de absorbancia es de 256 nm apreciable en cada una de ellas ya que no hay desplazamiento en el eje x (longitud de onda), sin embargo, es visible que conforme disminuye la concentración también lo hace la absorbancia. De la misma manera que en los 3 casos anteriores existe ruido en todas las curvas.

6.2.5 Curvas de absorbancia por muestra

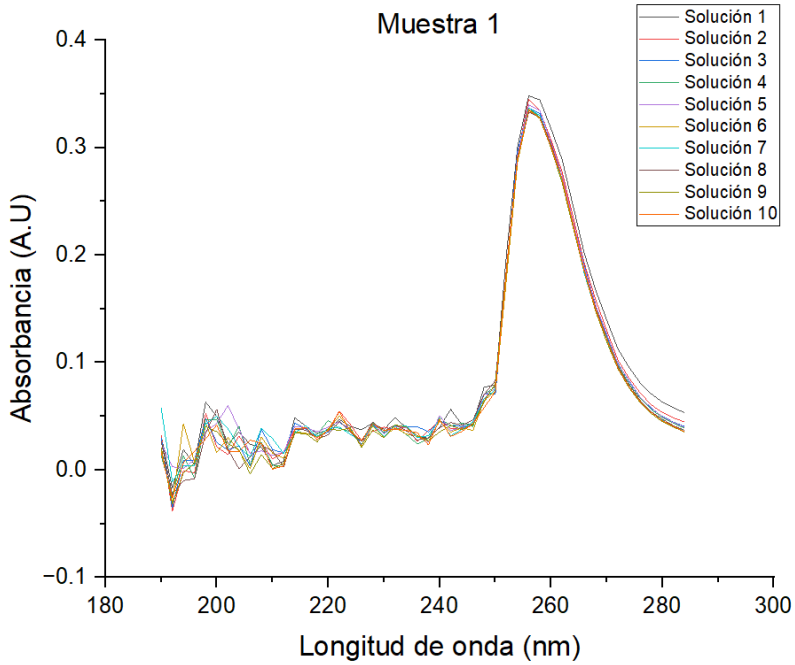


Figura 6.5. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 1

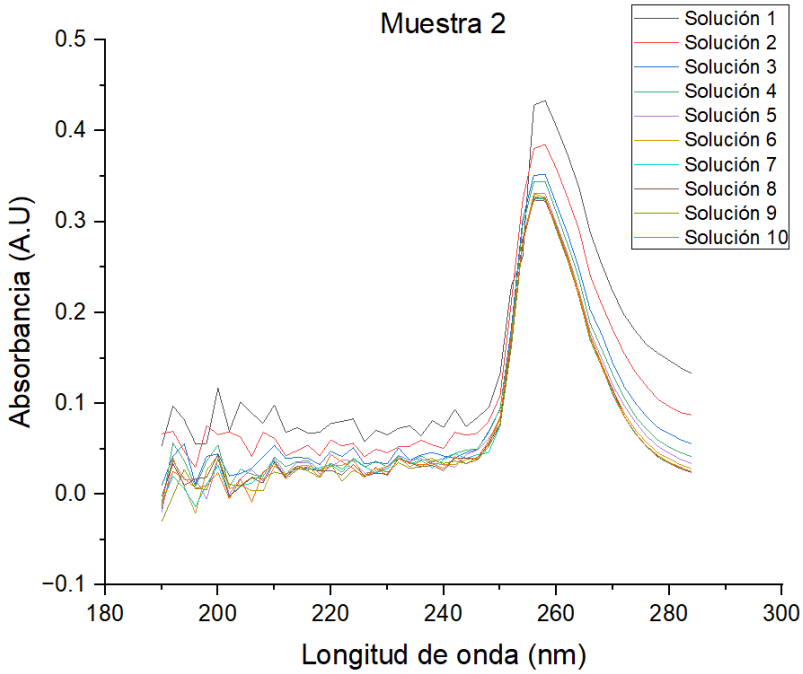


Figura 6.6. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 2

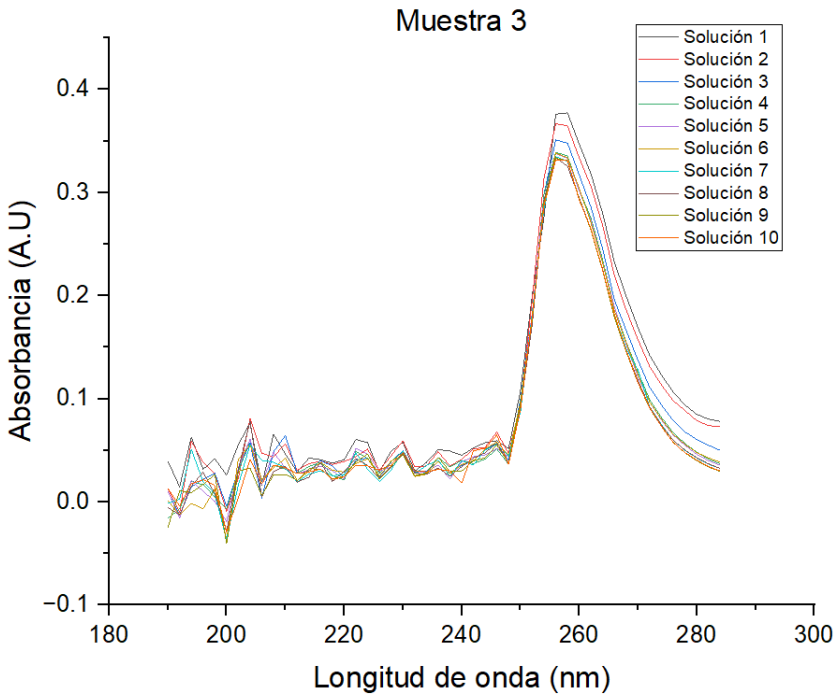


Figura 6.7. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 3

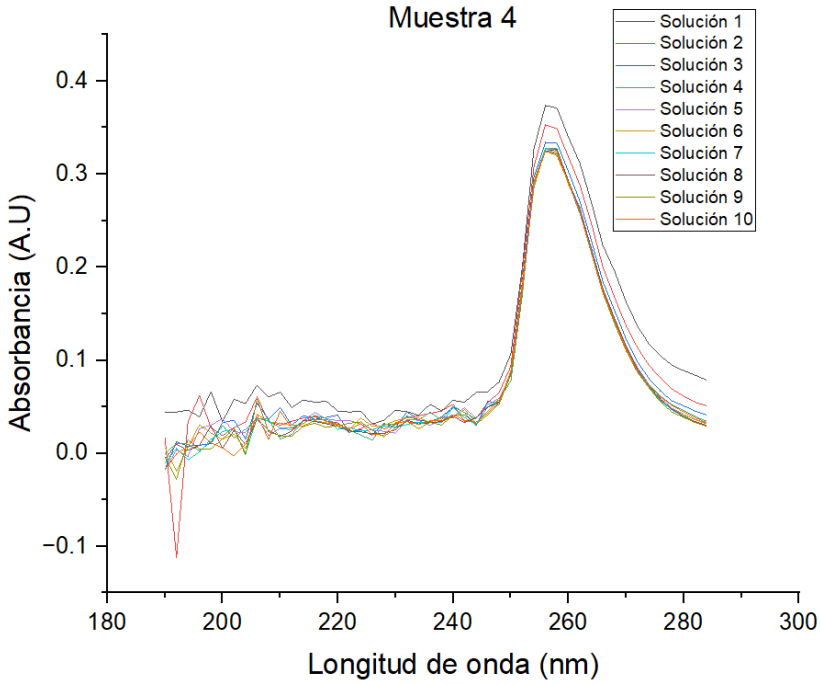


Figura 6.8. Curvas de absorbancia de las 10 diluciones realizadas para la muestra 4

Las figuras 6.5, 6.6, 6.7 y 6.8 presentan las curvas de absorbancia de la disminución de concentración en las 10 diluciones por muestra con base al promedio de las 3 corridas realizadas por solución.

En la figura 6.5 muestra el máximo de absorbancia a 258 nm además de observar como decrece correspondiente a la disminución de concentración del principio activo, no obstante es más evidente en las concentraciones más altas pues a partir de la solución 7, las curvas de absorbancia comienzan a empalmarse, lo que indicaría un coeficiente de correlación más bajo de la muestra 1 con respecto a las siguientes muestras.

Para segunda muestra en la figura 6.6 observamos el máximo de absorción a 258 nm, para este caso en particular es muy evidente la manera en que la absorbancia decrece de forma lineal con la concentración, es decir, se obtendrán excelentes resultados para el coeficiente de correlación el cual es fundamental para el cálculo de las predicciones de concentración; las curvas de absorbancia se empalman a concentraciones muy bajas.

En la muestra 3 y figura 6.7 volvemos a obtener un máximo de absorbancia a 258 nm, además nuevamente se visualiza la disminución de la absorbancia con la concentración, al igual que en las muestras anteriores se observa un empalme en las curvas de absorbancia a muy bajas concentraciones pero sigue mostrando una decreción adecuada para el coeficiente de correlación.

Finalmente en la muestra 4 donde ocupamos la marca de patente observamos en la figura 6.8 un máximo de absorbancia a 256 nm, una longitud de onda más corta con respecto a las muestras anteriores, y nuevamente es visible la disminución de absorbancia linealmente a la concentración con un bajo empalme a menores concentraciones. Por otro lado, como futura investigación se buscaría identificar el ruido en los espectros y eliminarlo de manera específica.

6.3 Regresiones Lineales por muestra

A continuación se presentan las regresiones lineales de las 4 muestras, los graficas se hicieron en dos puntos de longitudes de onda 256 y 258 nm.

Tabla 6.13. Diluciones y absorbancias para la muestra 1

Solución	***Concentración (C)***	***A 256 nm***	***A 258 nm***
Madre	1×10^{-3}	0.293	0.358
1	5×10^{-4}	0.348	0.344
2	2.4×10^{-4}	0.345	0.334
3	1.25×10^{-4}	0.337	0.332
4	6.25×10^{-5}	0.337	0.328
5	3.13×10^{-5}	0.340	0.335
6	1.5×10^{-5}	0.335	0.327
7	7.81×10^{-6}	0.337	0.330
8	3.91×10^{-6}	0.333	0.328
9	1.95×10^{-6}	0.336	0.327
10	9.77×10^{-7}	0.335	0.328

Para la muestra 1 se utilizó una marca genérica de Laboratorios ULTRA sin exclusividad de venta, en la imagen 6.9 se expresan los coeficientes de determinación de 0.469 y 0.953 a las longitudes de onda de 256 y 258 nm respectivamente. Observamos que la figura 6.1b tiene el mejor resultado, por lo que a dicha longitud se logra una mayor absorbancia. Existe una diferencia significativa entre ambos coeficientes además de la figura 6.1a presenta un coeficiente de determinación bastante bajo lo que se puede atribuir a una absorción del principio activo más alta, también es notorio en la figura 7.1b debido a que a 258 nm el coeficiente de determinación mejora significativamente.

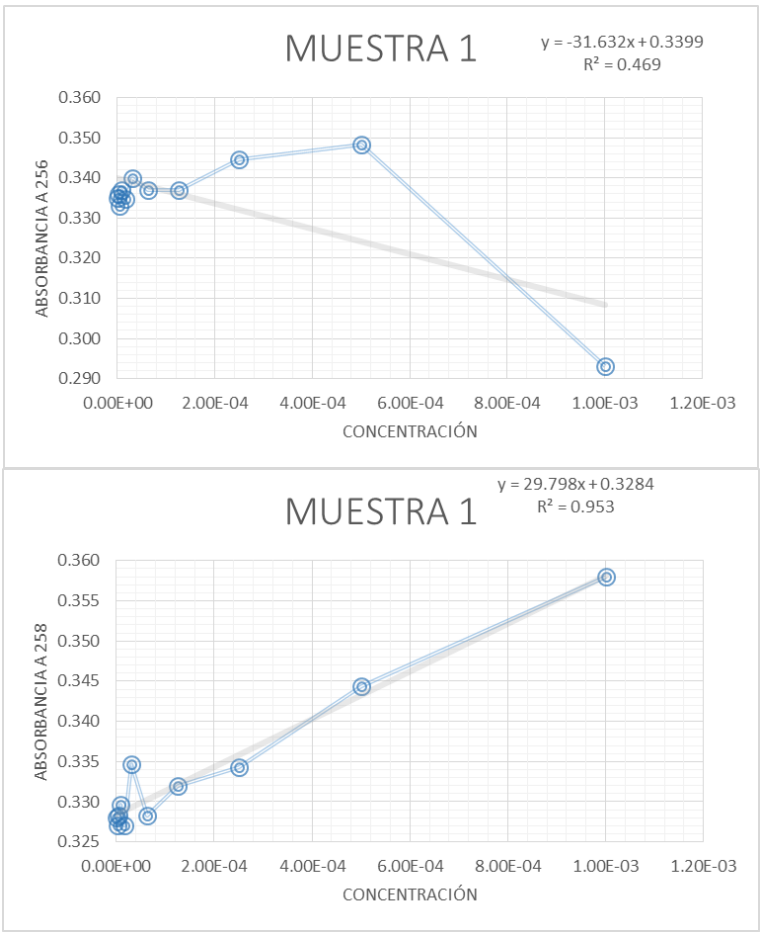


Figura 6.9 Regresiones lineales para la muestra 1 a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

Tabla 6.14. Diluciones y absorbancias para la muestra 2.

Solución	***Concentración (C)***	***A 256 nm***	***A 258 nm***
Madre	1×10^{-3}	0.293	0.358
1	5×10^{-4}	0.348	0.344
2	2.4×10^{-4}	0.345	0.334
3	1.25×10^{-4}	0.337	0.332
4	6.25×10^{-5}	0.337	0.328
5	3.13×10^{-5}	0.340	0.335
6	1.5×10^{-5}	0.335	0.327
7	7.81×10^{-6}	0.337	0.330
8	3.91×10^{-6}	0.333	0.328
9	1.95×10^{-6}	0.336	0.327
10	9.77×10^{-7}	0.335	0.328

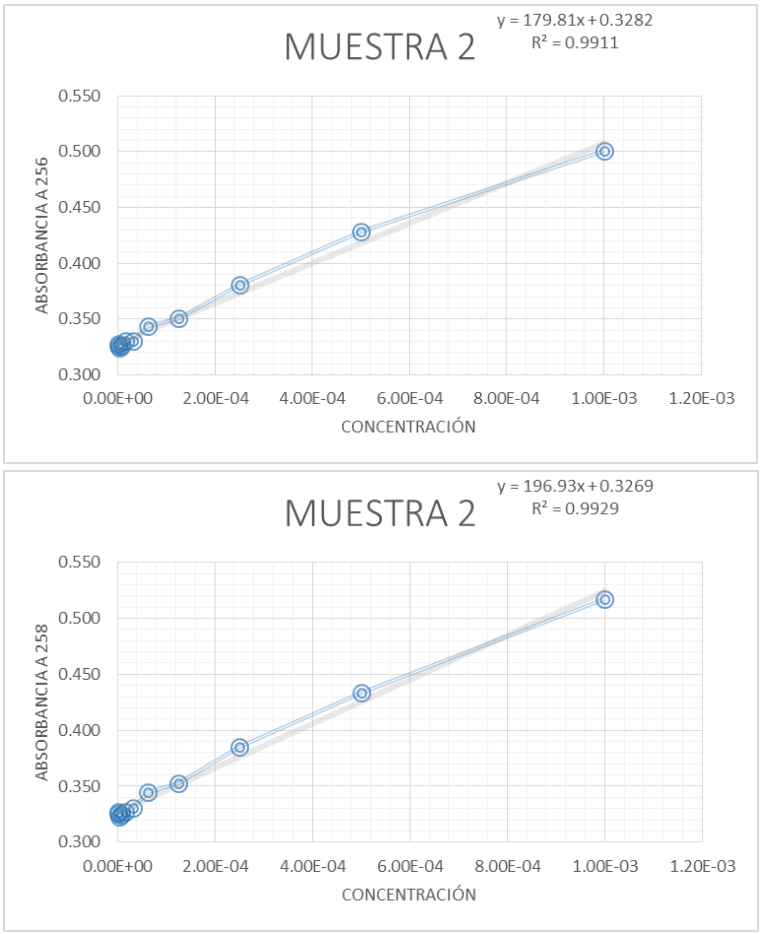


Figura 6.10 Regresiones lineales para la muestra 2 a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

En la muestra 2 también se analizó una marca genérica de Laboratorios ULTRA pero con exclusividad de venta para las farmacias Guadalajara bajo la marca PHARMAlife, los coeficientes de determinación son más cercanos, para 6.2a es de 0.9911 mientras que en 6.2b es de 0.9929, teniendo una mayor absorbancia a 258 nm. En este caso no existe una diferencia significativa entre ambos coeficientes además presentan una mejora importante, por otro lado 6.2b presenta el mejor resultado. El aumento directamente proporcional entre la concentración y la absorbancia va desde un rango de 0.300 hasta 0.520 aproximadamente, bastante más amplio respecto a la figura 6.9

Tabla 6.15. Diluciones y absorbancias para la muestra 3.

Solución	*Concentración (C)*	*A 256 nm*	*A 258 nm*
Madre	1×10^{-3}	0.293	0.358
1	5×10^{-4}	0.348	0.344
2	2.4×10^{-4}	0.345	0.334
3	1.25×10^{-4}	0.337	0.332
4	6.25×10^{-5}	0.337	0.328
5	3.13×10^{-5}	0.340	0.335
6	1.5×10^{-5}	0.335	0.327
7	7.81×10^{-6}	0.337	0.330
8	3.91×10^{-6}	0.333	0.328
9	1.95×10^{-6}	0.336	0.327
10	9.77×10^{-7}	0.335	0.328

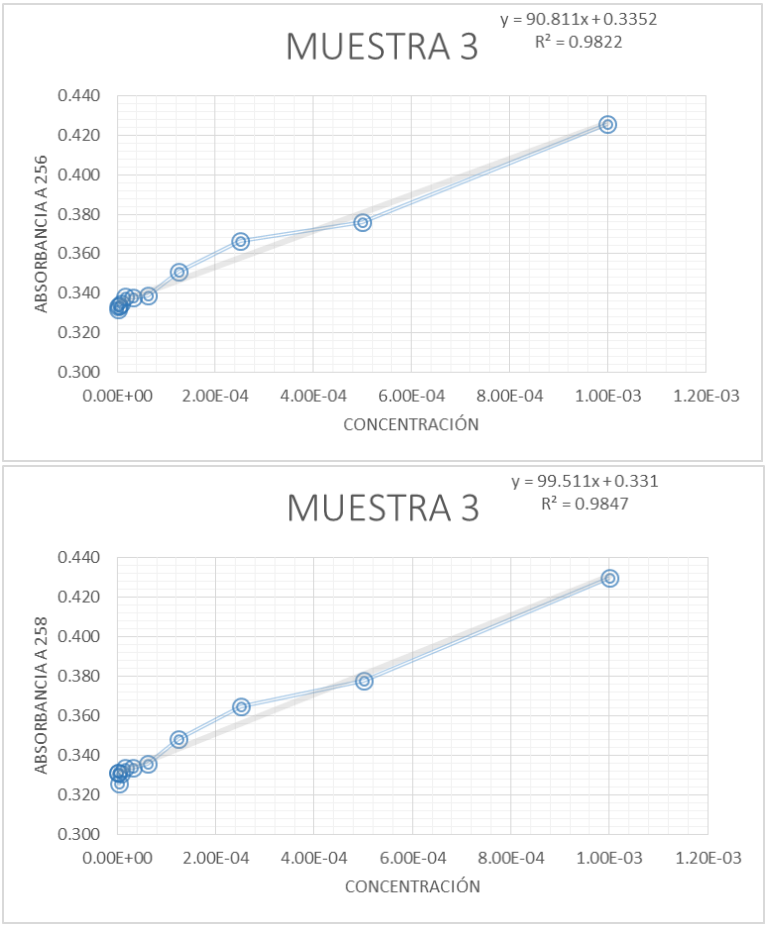


Figura 6.11 Regresiones lineales para la muestra 3 a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

Para la tercera muestra analiza una marca genérica de Laboratorios Maver con exclusividad de venta para Farmacias del Ahorro, observamos 0.9822 y 0.9847 como coeficientes de determinación, nuevamente la mejor absorbancia es a 258 nm, siendo la figura 6.3b la del mejor resultado. De igual manera no existe diferencia significativa entre los coeficientes, sin embargo, los valores son menores a los de la segunda muestra pese a que son resultados más cercanos entre sí. En este caso la absorbancia menor es de 0.330 y la mayor de 0.440 aproximadamente, por lo que observamos un rango menor a la segunda muestra.

Tabla 6.16. Diluciones y absorbancias para la muestra 4.

Solución	***Concentración (C)***	***A 256 nm***	***A 258 nm***
Madre	1×10^{-3}	0.293	0.358
1	5×10^{-4}	0.348	0.344
2	2.4×10^{-4}	0.345	0.334
3	1.25×10^{-4}	0.337	0.332
4	6.25×10^{-5}	0.337	0.328
5	3.13×10^{-5}	0.340	0.335
6	1.5×10^{-5}	0.335	0.327
7	7.81×10^{-6}	0.337	0.330
8	3.91×10^{-6}	0.333	0.328
9	1.95×10^{-6}	0.336	0.327
10	9.77×10^{-7}	0.335	0.328

Figura 6.12. Tabla de diluciones para la muestra. Regresiones lineales para la muestra P a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

Finalmente para la muestra 4 analizamos la marca de patente de Laboratorios Liomont teniendo un nombre comercial de Lodestar y sin exclusividad de venta, obteniendo coeficientes de determinación de 0.9813 y 0.9925; al igual que en las muestras anteriores se observa una mejor absorbancia a 258nm. Dado la calidad en el principio activo se esperaba la muestra de patente presenta uno de los mejores resultados al tener poca diferencia entre los coeficientes de determinación, además de presentar resultados más que satisfactorios, cercamos a los de la segunda muestra y ligeramente menores a ellos. Por otro lado el rango de absorción es similar a la tercera muestra con resultados aproximados de 0.320 y 0.430.

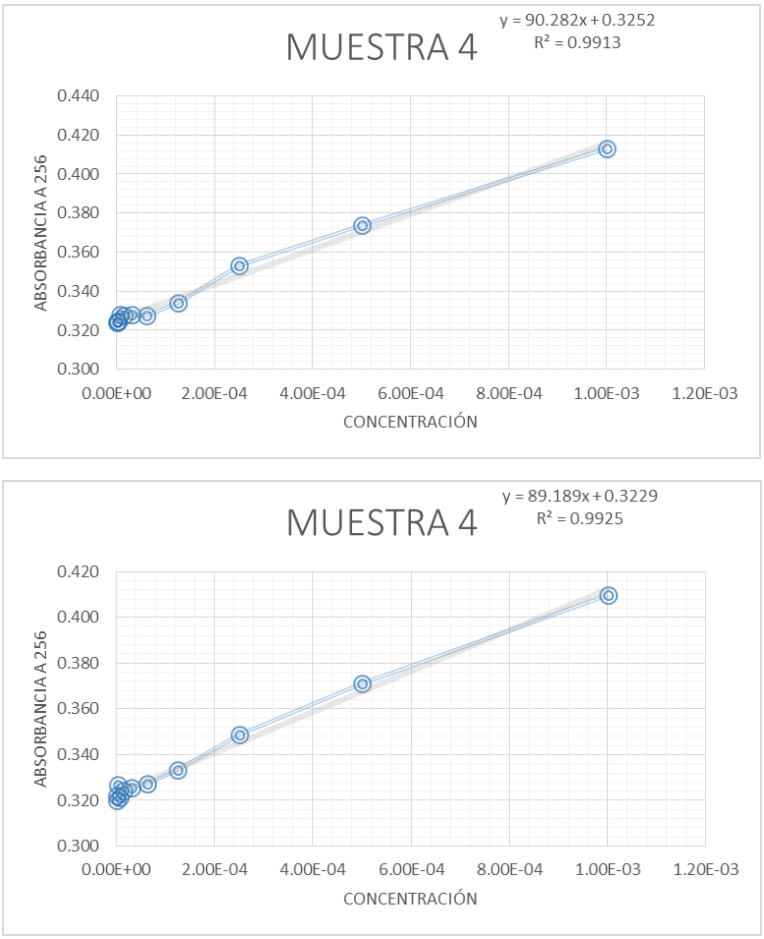


Figura 6.13. Regresiones lineales para la muestra P a dos longitudes de onda a) 256 y b) 258 nm.

El resultado es similar para las 4 muestras, la mejor absorbancia observada es a 258 nm así que a esta longitud de onda se obtendrán las mejores predicciones de concentración para el principio activo de Losartán. Sin embrago, es notorio que la muestra 1 presenta los peores resultados generales y las muestras 2 y 4 los mejores resultados generales, no obstante de manera específica a 258 nm quien tiene el mayor coeficiente de determinación es la muestra 2, lo que resulta interesante ya que la muestras 1 y 2 son del mismo laboratorio pero diferente marca comercial y con ventas especificas diferentes.

Por otro lado, los rangos de absorción son más amplios en la segunda muestra lo que beneficiaria el estudio del espectro de la molécula de Losartán, sin embargo, para la tercer y cuarta muestra los rangos son ligeramente menores y similares entre ellos, dicha aproximación beneficia la estandarización del método, no obstante la primer muestra presenta varios problemas al tener un rango menor de absorción y bajos coeficientes de determinación, pero al haber realizado un barrido en el espectrofotómetro podrían encontrarse las longitudes de onda en las que la predicción de concentración del principio activo es mejor.

6.4 Análisis de varianza ANOVA por muestra

Se presentan las tablas de análisis para cada una de las 4 muestras, los cálculos se hicieron en dos puntos de longitudes de onda 256 y 258 nm.

Tabla 6.17 Análisis de varianza ANOVA de absorbancias de las 4 muestras a 256 nm.

256 nm											
Absorbancia (M1)	0.293	0.348	0.345	0.337	0.337	0.340	0.335	0.337	0.333	0.336	0.335
Absorbancia (M2)	0.501	0.428	0.380	0.351	0.344	0.331	0.331	0.326	0.324	0.326	0.328
Absorbancia (M3)	0.426	0.376	0.367	0.351	0.339	0.338	0.338	0.335	0.334	0.333	0.332
Absorbancia (M4)	0.413	0.374	0.353	0.334	0.328	0.328	0.327	0.328	0.324	0.325	0.324
Concentración	1.00E-03	5.00E-04	2.50E-04	1.25E-04	6.25E-05	3.13E-05	1.56E-05	7.81E-06	3.91E-06	1.95E-06	9.77E-07

RESUMEN				
Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Fila 1	11	3.675666667	0.334151515	0.00020694
Fila 2	11	3.97	0.360909091	0.00315469
Fila 3	11	3.869	0.351727273	0.0008194
Fila 4	11	3.757666667	0.341606061	0.00079762

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	0.004509442	3	0.001503147	1.207675473	0.31936136	2.838745398
Dentro de los grupos	0.049786465	40	0.001244662			
Total	0.054295907	43				

Tabla 6.18 Análisis de varianza ANOVA de absorbancias de las 4 muestras a 258 nm.

258 nm											
Absorbancia (M1)	0.358	0.344	0.334	0.332	0.328	0.335	0.327	0.330	0.328	0.327	0.328
Absorbancia (M2)	0.517	0.433	0.385	0.352	0.344	0.331	0.327	0.325	0.323	0.327	0.325
Absorbancia (M3)	0.430	0.377	0.365	0.348	0.336	0.333	0.334	0.330	0.326	0.331	0.331
Absorbancia (M4)	0.410	0.371	0.349	0.333	0.327	0.326	0.324	0.321	0.327	0.320	0.322
Concentración	1.00E-03	5.00E-04	2.50E-04	1.25E-04	6.25E-05	3.13E-05	1.56E-05	7.81E-06	3.91E-06	1.95E-06	9.77E-07

RESUMEN				
Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Fila 1	11	3.671666667	0.333787879	9.0384E-05
Fila 2	11	3.989	0.362636364	0.00377868
Fila 3	11	3.840666667	0.349151515	0.00098092
Fila 4	11	3.730666667	0.339151515	0.00078223

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	0.005308667	3	0.001769556	1.256739734	0.30216607	2.838745398
Dentro de los grupos	0.056322101	40	0.001408053			
Total	0.061630768	43				

En la tabla 6.13 tenemos el análisis de varianza de las absorbancias obtenidas a 256 nm, en primer lugar tenemos el apartado *resumen* donde analizamos el *promedio* y vemos que son promedios cercanos entre sí, es decir, no hay una gran variabilidad entre muestras, por otro lado tenemos la *varianza* la cual nos indica que si existe varianza por muestra, lo que es esperado ya que se pretende una disminución de valores por la relación existente entre absorbancia y concentración. Lo importante a resaltar en la tabla 6.13 son los valores de *F* y *valor crítico para F*, con ello podemos ver si hay una diferencia significativa entre los promedios de los datos, para este caso tenemos F de 1.207 y un valor critico de 2.83, al ser menor el primero del segundo podemos concluir que no existe diferencia significativa por lo que no hay dispersión en los datos.

Para la tabla 6.14 analizamos la variabilidad de las absorbancias a 258 nm, en *promedio* nuevamente tenemos poca variabilidad en los datos, esto se comprueba al tener un valor *F* de 1.257 menor que el *valor crítico para F* de 2.83. Podemos concluir que no existe diferencia significativa entre los promedio de las muestras y tampoco dispersión en los datos

6.5 Cálculos de concentración

Se presentan las tablas de concentración para cada una de las 4 muestras, los cálculos se hicieron en dos puntos de longitudes de onda 256 y 258 nm.

Tabla 6.19 Cálculos de predicción de concentraciones a 256 nm

Muestra	*Concentración añadida (M)*	*Concentración predicha (M)*	*Porcentaje*
M1	0.001	indefinido	indefinido
M2	0.001	0.000961	96.10%
M3	0.001	0.000996	99.62%
M4	0.001	0.000973	97.25%

Tabla 6.20 Cálculos de predicción de concentraciones a 258 nm

Muestra	*Concentración añadida (M)*	*Concentración predicha (M)*	*Porcentaje*
M1	0.001	0.000993	99.34%
M2	0.001	0.000967	96.70%
M3	0.001	0.000992	99.15%
M4	0.001	0.000973	97.28%

En la tabla 6.15 se encuentran las predicciones de concentración para el principio activo de Losartán, el cálculo de la M1 no se realizó dado que la ecuación lineal no es practica debido su bajo coeficiente de correlación. Para la M2, M3 y M4 con porcentajes del 96.10%, 99.62% y 97.25% concluimos que todas presentan buenos coeficientes de correlación.

Por otro lado en la tabla 6.16 para las predicciones de concentración a 258 nm vemos que todas las muestras tienen porcentajes arriba del 96%, lo cual está relacionado a que a esta longitud de onda se encuentra el máximo de absorbancia de M1, M2 y M3, pese a que M4 tiene un máximo de absorbancia a 256 nm en ambos casos presenta buenos resultados.

Tabla 6.21 Análisis de varianza ANOVA de concentraciones de las 4 muestras a 256 nm.

RESUMEN				
Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Fila 2	2	0.001961014	0.000980507	7.59938E-10
Fila 3	2	0.001996208	0.000998104	7.18871E-12
Fila 4	2	0.001972508	0.000986254	3.77895E-10

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	9.63731E-08	3	3.21244E-08	1.092358731	0.44863404	6.591382116
Dentro de los grupos	1.17633E-07	4	2.94082E-08			
Total	2.14006E-07	7				

En la tabla 6.17 tenemos el análisis de varianza de las concentraciones calculadas a 256 nm, podemos apreciar que el *promedio* por muestra es cercano entre sí, además de tener *varianzas* pequeñas siendo M4 la más baja, es decir, que existe poca variabilidad por muestra y dispersión en los datos . Se puede que concluir que no existe diferencia significativa entre promedios dado que *F* (1.092) es menor que el *valor critico de F* (6.591).

Tabla 6.22 Análisis de varianza ANOVA de concentraciones de las 4 muestras a 258 nm.

RESUMEN				
Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*
Fila 1	2	0.001993355	0.000996678	2.20763E-11
Fila 2	2	0.00196701	0.000983505	5.44161E-10
Fila 3	2	0.001991515	0.000995758	3.59961E-11
Fila 4	2	0.00197284	0.00098642	3.68821E-10

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	2.62691E-10	3	8.75637E-11	0.360695364	0.785755739	6.591382116
Dentro de los grupos	9.71054E-10	4	2.42764E-10			
Total	1.23375E-09	7				

Finalmente en la tabla 6.18 tenemos el análisis de varianza de las concentraciones calculadas a 258 nm, podemos apreciar que el *promedio* por muestra es cercano entre sí, además de tener *varianzas* pequeñas siendo nuevamente M4 la más baja, es decir, que existe poca variabilidad por muestra y dispersión en los datos . Se puede que concluir que no existe diferencia significativa entre promedios dado que *F* (0.3606) es menor que el *valor critico de F* (6.591).

De ambos análisis de varianza se concluye que a una longitud de onda de 258 nm se obtienen las mejores predicciones de concentración.

7. CONCLUSIONES

Las muestras fueron fácilmente manejables en la extracción, en un primer intento las 4 muestras presentaron porcentajes de rendimiento similares, sin embargo, para la segunda extracción los porcentajes variaron considerablemente siendo la segunda muestra la del mejor rendimiento.

Para la caracterización se tuvo que realizar una modificación, en un inicio se había planeado hacer las diluciones en 100% agua pero el principio activo no solubilizaba como se esperaba, así que cambiamos de disolvente a 100% etanol debido a la información técnica del Losartán pero tampoco funcionó como disolvente. Finalmente se encontró que el principio activo era soluble en una relación 50 -50 de agua y etanol al 96% ya que al quitar el excipiente cbp eliminamos el ingrediente que le brindaba solubilidad al fármaco y al agregar esa relación entre agua y etanol proporcionamos un ambiente óptimo de pH para que se solubilizara el principio activo, es decir, creamos una ruta similar al de nuestro metabolismo cuando ingerimos un medicamento

Se lograron calcular las predicciones de concentración a dos longitudes de onda, 256 y 258 nm, siendo la segunda la de mejores resultados estadísticos, todas las muestras se encontraron dentro del rango de la FEUM (90 – 110%). M1 y M4 tienen los mayores porcentajes 99.36 y 97.28% respectivamente y el menor de 96.70 de M2; sin embargo también hay que tomar en cuenta los valores de variabilidad de los análisis estadísticos y dado que M4 mostró la menor dispersión en datos esta es la muestra con las mejores predicciones de concentración, no obstante, todas las muestras presentan buenos resultados.

Empleando análisis quimiométricos logramos evaluar un método que nos permite encontrar buenas predicciones de concentración a bajos costos y optimización del tiempo, si bien, el proceso de extracción incluye tiempo y costos, el gasto económico sigue siendo significativamente menor a la técnica de HPLC, pues por muestra se tuvo un costo de $31.45, no obstante se necesitan casi 30 horas para llevarla a cabo, así que en un futuro se buscaría mayor eficacia en este aspecto. Por otro lado, los residuos en los experimentos son significativamente menores en comparación a una cromatografía liquida de alta resolución.

Como perspectivas a futuro se busca mejorar los tiempos de extracción así como analizar la reproducibilidad y confiabilidad del método aplicándolo a otros medicamentos, ya sean Losartán combinado, tal es el caso, del Losartán hidrocolizado, o bien otros medicamentos empleados para el tratamiento de hipertensión, o bien, fármacos dedicados a otras enfermedades.

Trabajos de investigación que sigan enfoques quimiométricos, es decir, proyectos que empleen métodos estadísticos similares buscando metodologías que busquen optimizar tiempos, recursos, facilidad de acceso y manejo.

.

8. BIBLIOGRAFÍA

Ulloa Cerda, T. J. (2021). *Desarrollo de un nuevo método espectrofotométrico FIA/UV-Vis utilizando PLS para la determinación de hidrocolizada, Losartán y mezclas de ambos en tabletas* [Tésis de Maestria, Universidad Autónoma de Coahuila]. PDF

About losartan. (s/f). Nhs.uk. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://www.nhs.uk/medicines/losartan/about-losartan/

Bhardwaj, G. (2006). How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *1*(6), 609–618. https://doi.org/10.1517/17460441.1.6.609

Losartan. (s/f-a). American Chemical Society. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/l/losartan.html

Losartan. (s/f-b). Nhs.uk. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://www.nhs.uk/medicines/losartan/

Losartan Potassium. (s/f). Insiderx.com. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://insiderx.com/es/drugs/losartan-potassium

Timmermans, P. B., Duncia, J. V., Carini, D. J., Chiu, A. T., Wong, P. C., Wexler, R. R., & Smith, R. D. (1995). Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. *Journal of Human Hypertension*, *9 Suppl 5*, S3-18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583479/

Vista de Farmacología del Losartán y otros antihipertensivos. (s/f). Reciamuc.com. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/795/1188

Al-Majed, A.-R. A., Assiri, E., Khalil, N. Y., & Abdel-Aziz, H. A. (2015). Losartan: Comprehensive profile. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, *40*, 159–194. https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.02.003

Sica, D. A., Gehr, T. W. B., & Ghosh, S. (2005). Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clinical Pharmacokinetics*, *44*(8), 797–814. https://doi.org/10.2165/00003088-200544080-00003

Adams, E., Neves, B. B., Prola, L. D. T., de Liz, M. V., Martins, L. R. R., Ramsdorf, W. A., & de Freitas, A. M. (2021). Ecotoxicity and genotoxicity assessment of losartan after UV/H2O2 and UVC/photolysis treatments. *Environmental Science and Pollution Research International*, *28*(19), 23812–23821. https://doi.org/10.1007/s11356-020-11420-9

Comisión Provincial de Medicamentos Protocolo de uso para losartán -Comisión Provincial de Medicamentos Diciembre 2015 Página 1 de 11 PROTOCOLO DE USO PARA LOSARTÁN PRESENTACIÓN. (s/f). Gob.ar. Recuperado el 17 de agosto de 2022, de https://www.santafe.gob.ar/index.php/web/content/download/227222/1190392/file/Protocolo_LosartanCPM.pdf

PubChem. (s/f). *Losartan*. Nih.gov. Recuperado el 18 de agosto de 2022, de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Losartan

(S/f). Wiley-vch.de. Recuperado el 5 de septiembre de 2022, de https://application.wiley-vch.de/books/sample/3527314180_c01.pdf?fbclid=IwAR1m1Y_AT9gxL3R1SyCKYd6bnDHXdh7ljJ87jZg6FigX9IQf4ZQ4haV5udU

Análisis, Q., & Grado, B. (s/f). Www.um.es. Recuperado el 5 de septiembre de 2022, de https://www.um.es/documents/4874468/11830096/tema-3.pdf/29f8f2f0-1e39-4752-a198-a7e8e6b393ac?fbclid=IwAR2fI0SnpfOpvgsoDi8mkZJTSLRjcwD2_BoXvOv2rYPnt-NztD0S5MNNtAg

De Quimiometría, G., & De Tarragona, C. (s/f). *QUIMIOMETRÍA, Una disciplina útil para el análisis químico*. Urv.es. Recuperado el 5 de septiembre de 2022, de

http://www.quimica.urv.es/quimio/general/quimio.pdf?fbclid=IwAR0DhR2QAxZbUSHHzQGP-X3lQ-p3zrrUqVnY_KJsJjJCstf1zdqb-L6IhYA

Fernández, C. M. (2011). *Quimiometría*. Publicacions de la Universitat de València.

Héberger, K. (2008). Chemoinformatics—multivariate mathematical–statistical methods for data evaluation. En *Medical Applications of Mass Spectrometry* (pp. 141–169). Elsevier.

Quimiometría: un puente entre datos y aplicaciones. (s/f). Gov.ar. Recuperado el 5 de septiembre de 2022, de https://imit.conicet.gov.ar/quimiometria-un-puente-entre-datos-y-aplicaciones/?fbclid=IwAR3zetLaiYy0B8NwnJxJMjW1KMoU9u6l0LD7LLXy4MOjhOvrDVu6Ssd5uKM

Ariadne, E. (2019, marzo 22). *Chemometrics defined*. SlideServe. https://www.slideserve.com/ellie/chemometrics-defined-powerpoint-ppt-presentation

Rendimiento, A., & Asequible, P. (n.d.). Espectrofotómetros UV-Visible Thermo Scientific Serie GENESYS 10S. Tecnofrom.com. Retrieved April 24, 2023, from https://www.tecnofrom.com/moduloProductos/noti_23/file.pdf

Técnica, I. S.-I. C., S.L.-I.C.T, & S.L. (n.d.). Espectrofotómetro UV-VIS Genesys 10, THERMO. Ictsl.net. Retrieved April 24, 2023, from http://www.ictsl.net/productos/aparatos/0000009f3a131b895.html

16.10: Interpretación de los espectros ultravioleta - El efecto de la conjugación. (2022, octubre 30). LibreTexts Español; Libretexts. https://espanol.libretexts.org/Quimica/Qu%C3%ADmica_Org%C3%A1nica/Mapa%3A_Qu%C3%ADmica_Org%C3%A1nica_(Wade)/16%3A_Sistemas_conjugados%2C_simetr%C3%ADa_orbital_y_espectroscopia_ultravioleta/16.10%3A_Interpretaci%C3%B3n_de_los_espectros_ultravioleta_-_El_efecto_de_la_conjugaci%C3%B3n

Al-Majed, A.-R. A., Assiri, E., Khalil, N. Y., & Abdel-Aziz, H. A. (2015). Losartan: Comprehensive profile. Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 40, 159–194. https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.02.003

Shin, H.-B., Jung, E. H., Kang, P., Lim, C. W., Oh, K.-Y., Cho, C.-K., Lee, Y. J., Choi, C.-I., Jang, C.-G., Lee, S.-Y., & Bae, J.-W. (2020). ABCB1 c.2677G>T/c.3435C>T diplotype increases the early-phase oral absorption of losartan. Archives of Pharmacal Research, 43(11), 1187–1196. https://doi.org/10.1007/s12272-020-01294-3

Sica, D. A., Gehr, T. W. B., & Ghosh, S. (2005). Clinical pharmacokinetics of losartan. Clinical Pharmacokinetics, 44(8), 797–814. https://doi.org/10.2165/00003088-200544080-00003

Pulido, H. G., de la Vara Salazar, R. (2009). Control Estadístico de calidad y seis sigma (2.ª ed., vol. 2). McGraw-Hill/Interamericana editores, S.A de C.V.

Miller, J. N., Miller, J. C. (2002). Estadística y Quimiometría para Química Analítica (4.ta ed.) Person Education, S.A.

Holler, F. J., Skoog, D. A., & West, D. M. (1997). Química Analítica (9.na ed.). McGraw-Hill Companies.