



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Desarrollo y Validación de un método analítico para la
comparación de perfiles de disolución de diferentes marcas de
cápsulas de curcumina en el Aparato II USP, mediante un
método espectrofotométrico.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN FARMACIA**

PRESENTA:

AMÉRICA DENISSE ALDAMA HERNÁNDEZ

ASESOR: Dra. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

COASESOR: M. en C. ELVIA ADRIANA MORALES HIPÓLITO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional**.

Desarrollo y Validación de un método analítico para la comparación de perfiles de disolución de diferentes marcas de cápsulas de curcumina en el Aparato II USP, mediante un método espectrofotométrico.

Que presenta la pasante: **América Denisse Aldama Hernández**

Con número de cuenta: **315257119** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Febrero de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Raquel López Arellano	
VOCAL	Dr. José Juan Escobar Chávez	
SECRETARIO	M. en C. Guadalupe Álvarez Ávila	
1er. SUPLENTE	Dra. Jazmín Flores Monroy	
2do. SUPLENTE	Dr. Luis Eduardo Serrano Mora	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

Este trabajo se realizó gracias al apoyo del **proyecto PAPIIT clave IT201620** y **al proyecto de cátedras de investigación de la FES Cuautitlán clave C12212**

Agradecimientos y Dedicatorias

Este trabajo está dedicado a:

Mi familia: a mis padres María Elena por ser la mejor mamá de mi mundo y Raymundo por el apoyo durante tantos años, sin duda alguna soy la mitad de cada uno de ustedes, a Cinthia y Dea por el apoyo que solo los hermanos te pueden dar, siempre serán un ejemplo a seguir, a Emely por ser una hermana más en mi vida. Gracias a todos por el cariño, apoyo y enseñanzas los amo.

Mis amigos: Paola y Armando, por tantos años de amistad desde CCH-N han sido mi apoyo incondicional, gracias por estar siempre en todos los momentos de mi vida y por tener las palabras adecuadas, sé que esta amistad es para toda la vida, esto es con mucho cariño para ustedes, los amo mucho. A Eve, Bethy, Fati y Alfredo por ser mis primeras amistades en la FESC, gracias por compartirme un poco de cada uno de ustedes. A Sofi y Danya por ser unas excelentes compañeras de equipo y confiar en mí siempre, también a Hugo porque iniciamos siendo compañeros de equipo y terminaste siendo un gran amigo, gracias por escucharme en todo momento y por tu apoyo cuando necesitaba estudiar contigo, nunca me sentía mal cuando no sabía algo gracias por esa confianza. Fer y Diana por convertirse en nuevas amigas, gracias por todo el apoyo que me dieron durante este trabajo y por las risas en el laboratorio, son muy lindas las quiero mucho.

A todos ustedes espero que la vida los premie porque son maravillosas personas.

A Esteban porque iniciamos la aventura juntos y la estamos terminando juntos, gracias por siempre alentarme a ser la mejor, recordarme que soy la mejor y no dejarme rendir nunca, por permitirme ser parte de ti, espero que sigamos creciendo y aprendiendo de la vida juntos como desde hace cinco años. Gracias por todo tu amor, te amo infinitamente.

Agradezco a la UNAM por permitirme tener una de las mejores experiencias de mi vida.

Gracias a la Dra. Mariana y la Maestra Esmeralda por los conocimientos y apoyo, a mis asesoras, la Dra. Raquel y la Maestra Adriana, gracias por permitirme ser parte de su equipo, por todos los conocimientos adquiridos y las dudas resueltas. Son grandes mujeres, una gran inspiración y ejemplo a seguir, estoy profundamente agradecida. Al maestro Hugo Cuatecontzin Flores por el apoyo realizado en el mantenimiento de los instrumentos u equipos del LEDEFAR, utilizados en este trabajo.

Gracias a los miembros de mi jurado por darse el tiempo de leer y aportar su conocimiento a este trabajo.

Gracias al universo y a la vida por ponerme siempre en el lugar correcto con las personas correctas, de todo aprendo un poco.

1 CONTENIDO

1	CONTENIDO.....	III
2	ÍNDICE DE TABLAS	VII
3	SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	1
4	RESUMEN	2
5	INTRODUCCIÓN	3
6	JUSTIFICACIÓN	4
7	OBJETIVOS	4
	7.1. General	4
	7.2. Específicos.....	5
8	MARCO TEÓRICO	5
	8.1. Curcumina.....	5
	8.1.1. Descripción.....	5
	8.1.2. Usos terapéuticos.....	6
	8.1.3. Propiedades fisicoquímicas	7
	8.1.4. Farmacocinética	9
	8.2. Suplementos alimenticios	10
	8.2.1. Definición.....	10
	8.2.2. Importancia de los suplementos alimenticios	10
	8.2.3. Beneficios y limitaciones	11
	8.3. Disolución.....	12
	8.3.1. Definición de disolución.....	12
	8.3.2. Mecanismos de disolución	12
	8.3.2.1 Modelo de capa de difusión de Noyes y Whitney	13
	8.3.3. Factores que influyen en la disolución.....	14
	8.3.4. Importancia de las pruebas de disolución.....	14
	8.3.5. Perfiles de disolución	16

8.3.6.	Aparatos para los perfiles de disolución.	16
8.3.6.1.	Aparato USP II (Paletas)	17
8.4.	Validación de métodos analíticos	19
8.4.1.	Definición.....	19
8.4.2.	Clasificación de los métodos analíticos que se validan.....	20
8.4.3.	Definiciones de las características de desempeño.....	21
8.4.3.1.	Precisión del sistema.....	22
8.4.3.2.	Linealidad del sistema	22
8.4.3.3.	Especificidad/Selectividad del método.	22
8.4.3.4.	Exactitud del método.	22
8.4.3.5.	Linealidad e intervalo del método.....	22
8.4.3.6.	Precisión del método	23
8.4.3.7.	Repetibilidad	23
8.4.3.8.	Reproducibilidad intralaboratorio (precisión intermedia).....	23
8.4.4.	Criterios de aceptación de las características de desempeño.	23
9.	DESARROLLO EXPERIMENTAL	25
9.1.	Material.....	25
9.2.	Equipos	26
9.3.	Reactivos	26
9.4.	Cápsulas	27
10.	METODOLOGÍA	28
10.1	Diagrama de flujo.....	28
10.2.	Preparación de solución amortiguadora Ácido clorhídrico-Cloruro de Potasio pH 1.2 –Tween 80 (1%).....	29
10.3.	Especificidad.....	29
10.3.1.	Placebo	29

10.3.2.	Estándar de curcumina.....	29
10.3.3.	Placebo cargado.....	30
10.3.4.	Lectura.....	30
10.4.	Linealidad del sistema.....	31
10.5.	Linealidad del método.....	33
10.6.	Precisión del sistema.....	35
10.7.	Influencia del filtro.....	37
10.8.	Exactitud y Precisión del método.....	38
10.9.	Repetibilidad y reproducibilidad.....	40
10.10.	Cuantificación del contenido químico.....	42
10.10.1.	Vidanat.....	42
10.10.2.	Greenside.....	42
10.10.3.	GNC.....	42
10.10.4.	Dispersión.....	42
10.10.5.	Natural wisdom.....	43
10.11.	Perfiles de disolución.....	43
11.	RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	44
11.1.	Resultados de la Validación del Sistema.....	44
11.1.1.	Linealidad del sistema.....	44
11.1.2.	Precisión del sistema.....	47
11.1.3.	Influencia del filtro.....	47
11.2.	Validación del Método.....	49
11.2.1.	Especificidad.....	49
11.2.2.	Linealidad del Método.....	53
11.2.3.	Precisión y Exactitud del método.....	56

11.2.3.1. Precisión del método	56
9.3.2.2. Exactitud del método	57
11.2.4. Repetibilidad y Reproducibilidad	57
11.3. Resultados obtenidos del contenido químico de curcumina en cápsulas 60	
11.4. Resultados de los perfiles de disolución	62
11.5. Cinética de liberación	71
12. CONCLUSIONES	75
13. ANEXOS	76
13.1. Anexo 1. Valores individuales del porcentaje disuelto de curcumina de las cápsulas de curcumina	76
13.2. Anexo 2. Valores individuales del ABC T_0 - T_{300} de cápsulas de curcumina.	78
13.3. Anexo 3. Valores individuales del porcentaje disuelto respecto al contenido real de curcumina.	81
13.4. Anexo 4. Valores individuales del ABC T_0 - T_{300} en relación al contenido real de curcumina.	83
13.5. Anexo 5. Fórmulas.....	86
13.5.1 ABC T_0 - T_{300}	86
13.5.2 Media aritmética (promedio)	86
13.5.3 Coeficiente de variación (CV)	86
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de la curcumina (Dolores Hernández, 2014; Sandoval Rivas, 2016; Solís Camacho, 2018).....	7
Tabla 2. Aparatos utilizados en los perfiles de disolución para productos de liberación oral. Adaptado de (Hernández Patlán & Solís Cruz, 2011).....	17
Tabla 3. Características de desempeño analítico recomendadas para la validación de un método de acuerdo con su categoría (Secretaría de Salud, 2021).....	21
Tabla 4. Criterios de aceptación de las distintas características de desempeño ...	24
Tabla 5. Material de laboratorio.	25
Tabla 6. Marcas de cápsulas de curcumina analizadas.	27
Tabla 7. Datos obtenidos de la linealidad del sistema.....	44
Tabla 8. Resultados obtenidos del Análisis de varianza de la linealidad del sistema con un $\alpha=0.05$	45
Tabla 9. Resultados obtenidos del análisis de regresión para la linealidad del sistema.	46
Tabla 10. Resultados obtenidos de la precisión del sistema.....	47
Tabla 11. Resultados obtenidos de la influencia del filtro.....	48
Tabla 12. Resultados obtenidos de la linealidad del método.	53
Tabla 13. Resultados obtenidos de la regresión de la linealidad del método.	54
Tabla 14. Resultados obtenidos del Análisis de varianza de la linealidad del método con un $\alpha=0.05$	54
Tabla 15. Resultados obtenidos de la prueba de precisión del método.....	56
Tabla 16. Resultados obtenidos de la prueba de exactitud del método.....	57
Tabla 17. Resultados obtenidos de la prueba de repetibilidad del método.....	58
Tabla 18. Resultados obtenidos de la prueba de reproducibilidad del método.....	59
Tabla 19. Contenido químico de 5 marcas distintas de cápsulas de curcumina....	61
Tabla 20. Promedio del porcentaje de disolución de 5 marcas de cápsulas de curcumina.....	63
Tabla 21. ABC T ₀ -T ₃₀₀ de las distintas marcas analizadas.	65
Tabla 22. Análisis de varianza de la comparación de intervalos de confianza para el ABC de 5 marcas de cápsulas de curcumina con un 95% de confianza.	66

Tabla 23. Promedio del porcentaje disuelto de curcumina con base al contenido químico real de las distintas marcas analizadas.....	68
Tabla 24. ABC T ₀ -T ₃₀₀ respecto al contenido real de curcumina de las distintas marcas analizadas.	69
Tabla 25. Análisis de varianza de la comparación de intervalos de confianza para el ABC respecto al contenido químico de 5 marcas de cápsulas de curcumina con un 95% de confianza.....	70
Tabla 26. Resumen de coeficientes de determinación de diferentes modelos cinéticos para 5 marcas de cápsulas de curcumina.	72
Tabla 27. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Dispersión sólida LEDEFAR	76
Tabla 28. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca GNC	76
Tabla 29. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Greenside	77
Tabla 30. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Natural Wisdom	77
Tabla 31. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Vidanat.....	78
Tabla 32. ABC T ₀ -T ₃₀₀ marca Greenside.....	78
Tabla 33. ABC T ₀ -T ₃₀₀ marca Natural Wisdom	79
Tabla 34. ABC T ₀ -T ₃₀₀ marca GNC.....	79
Tabla 35. ABC T ₀ -T ₃₀₀ marca Vidanat.....	80
Tabla 36. ABC T ₀ -T ₃₀₀ marca Dispersión sólida LEDEFAR	80
Tabla 37. . Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Greenside.....	81
Tabla 38. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Natural Wisdom.....	81
Tabla 39. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca GNC.....	82
Tabla 40. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Vidanat	82
Tabla 41. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Dispersión sólida LEDEFAR	83

Tabla 42. ABC T ₀ -T ₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Greenside	83
Tabla 43. ABC T ₀ -T ₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Natural Wisdom.....	84
Tabla 44. ABC T ₀ -T ₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca GNC ...	84
Tabla 45. ABC T ₀ -T ₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Vidanat	85
Tabla 46. ABC T ₀ -T ₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Dispersión sólida LEDEFAR	85

3 SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

CUR: curcumina

DMC: demetoxicurcumina

BMC: bisdemetoxicurcumina

FDA: por sus siglas en inglés, Administración de Alimentos y Medicamentos

pKa: constante de acidez

λ_{\max} : Longitud de onda máxima

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

ICH: por sus siglas en inglés, Conferencias Internacionales de Armonización

USP: por sus siglas en inglés, Farmacopea de los Estados Unidos

NOM: Norma Oficial Mexicana

CV%: Coeficiente de variación

IC(β_1): Intervalo de confianza de la pendiente

IC(β_0): Intervalo de confianza del intercepto

r: Coeficiente de correlación

r²: Coeficiente de determinación

IC(μ): Intervalo de confianza de la media aritmética

mL: mililitros

μm : micrómetros

HCl: ácido clorhídrico

KCl: Cloruro de potasio

PVP: Polivinilpirrolidona

g: gramos

mg: miligramos

μg : microgramos

$\mu\text{g/mL}$: microgramos por cada mililitro

nm: nanómetros

c/u: cada uno

ε : Constante de proporcionalidad ó absorptividad

S: Desviación estándar

±: más/menos

%: Porcentaje

CNQFB: Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos

ABC: Área Bajo la Curva

ABC_{T0-T300}: Área Bajo la Curva de tiempo cero a tiempo trecientos

4 RESUMEN

El siguiente trabajo tiene por objetivo desarrollar y validar un método analítico para la determinación del contenido y el comportamiento de los perfiles de disolución de 5 marcas distintas de cápsulas con curcumina con la finalidad de evaluar si hay equivalencia entre los productos analizados. Debido al aumento en el mercado de los suplementos alimenticios que contienen curcumina gracias a su uso como coadyuvante en distintas enfermedades tales como: anticancerígeno, antiinflamatorio, artritis reumatoide y Alzheimer, ha dado lugar a la necesidad de analizar estos productos para conocer su calidad y eficacia.

La validación del método analítico se llevó a cabo conforme a los requerimientos de la NOM-177-SSA1-2013 y el CNQFB, realizando las lecturas de las muestras en un espectrofotómetro UV-VIS a 393 nm en un medio amortiguador de ácido clorhídrico-cloruro de potasio pH.1.2- Tween 80 (1%). Además, se realizó la prueba de contenido químico como una prueba crítica de calidad y así conocer el contenido de curcumina en cada una de las marcas analizadas. Los perfiles de disolución se realizaron en el Aparato 2 de la USP, durante 300 minutos a 37°C y 100 rpm, leyendo las muestras a 393 nm, en un espectrofotómetro UV-VIS.

Los resultados obtenidos mostraran los valores de los parámetros de desempeño de cada una de las pruebas de la validación del método analítico, cumpliendo con la validación de la misma. Además, los resultados del contenido químico arrojan resultados negativos para la mayoría de las marcas analizadas ya que solo la dispersión de curcumina cumple con esta prueba. En cuanto a los perfiles de disolución, podemos decir que ninguno de los suplementos alimenticios es

equivalente, estos perfiles de disolución ayudaron también para conocer la cinética de liberación de la curcumina en las marcas a analizadas, obteniendo resultados diferentes en todas las marcas de curcumina debido a que cada una de las marcas se ajustan a un modelo cinético diferente.

5 INTRODUCCIÓN

Recientemente, el brote de la pandemia de COVID-19 ha llevado a una creciente demanda de suplementos alimenticios en todo el mundo. Se espera que el tamaño del mercado mundial de suplementos alimenticios alcance los 991 090 millones de USD para 2030. Sin embargo, la eficacia, seguridad, toxicidad y mecanismo siguen siendo las principales preocupaciones de los científicos y consumidores y los grandes desafíos de la industria (Tang, 2022).

Uno de los suplementos alimenticios más popular es la cúrcuma, siendo en el año 2019 el segundo suplemento alimenticio más vendido en los Estados Unidos con ventas totales de más de 92 millones de dólares. La curcumina ha sido reconocida por sus propiedades medicinales. Debido a estas ventajas, varios suplementos dietéticos de cúrcuma están disponibles en el mercado mundial con diversas formulaciones (Kotha & Luthria, 2019). Además no se ha encontrado que tenga ninguna toxicidad importante (Shehzad et al., 2014).

Esta creciente demanda y popularidad ha dado lugar a una necesidad cada vez más urgente de racionalizar el desarrollo científico, la estandarización, la disponibilidad comercial y las comunicaciones de estos productos a una audiencia dual de consumidores y médicos. La estandarización a menudo se basa en la concentración de un componente activo principal y garantiza la consistencia en la identificación del ingrediente activo y que es una medida crítica de control de calidad al igual que la prueba de determinación de perfiles de disolución, estas medidas aseguran que se cumplan con la reproducibilidad lote a lote (Adebowale et al., 2000).

Otra prueba crítica utilizada por la industria farmacéutica son los perfiles de disolución utilizada para diseñar formulaciones y ser usada como control de

calidad, y también la única prueba que mide la velocidad de liberación del fármaco que puede reflejar la reproducibilidad y el proceso de liberación del fármaco.

La poca biodisponibilidad de algunos suplementos alimenticios afecta la dosis y la eficacia del producto. Una de las principales razones de la escasa biodisponibilidad es la poca solubilidad en agua, como por ejemplo la cúrcuma y el resveratrol los cuales son pocos solubles en agua. Para que un ingrediente activo en una forma de dosificación sólida esté disponible para su absorción en el tracto gastrointestinal debe estar disuelto, es decir, que la velocidad de disolución es el paso limitante de la velocidad de absorción de dicho fármaco (Lam et al., 2022).

Es por esta razón que la comparación de los perfiles de disolución de distintas marcas, será importante para conocer la biodisponibilidad y la forma de cómo se libera cada una de las marcas estudiadas y por ende conocer la calidad de estas.

6 JUSTIFICACIÓN

Por las diversas propiedades terapéuticas y el aumento del uso de suplementos alimenticios de curcumina en el presente proyecto se realizarán los perfiles de disolución de 5 marcas de cápsulas de curcumina, 4 de ellas del mercado mexicano y la otra elaborada dentro del Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico (LEDEFAR), debido a que estos productos no se someten a estas pruebas de calidad se pretende comparar los perfiles de disolución y conocer la cantidad de curcumina liberada *in vitro* de cada una de ellas y determinar si los productos son equivalentes en cuanto al contenido de curcumina por cápsula y sus perfiles de disolución

7 OBJETIVOS

7.1. General

Desarrollar y validar un método analítico para la determinación del contenido y el comportamiento de los perfiles de disolución de 5 marcas distintas de cápsulas con curcumina con la finalidad de evaluar si hay equivalencia entre los productos analizados.

7.2. Específicos

1. Hacer una investigación documental en diferentes bases de datos para conocer las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de la curcumina.
2. Llevar a cabo la validación del método analítico de acuerdo con las guías de validación del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, para asegurar la confiabilidad de los resultados obtenidos.
3. Definir y optimizar condiciones de operación para analizar el contenido de curcumina en cápsulas por espectrofotometría ultravioleta/visible
4. Definir y optimizar condiciones de operación para determinar el perfil de disolución de cápsulas con curcumina en el aparato de disolución de la USP II (paletas) para comparar los perfiles de disolución de 5 marcas de productos
5. Analizar los resultados de contenido y de perfiles de disolución de los 5 productos diferentes de cápsulas con curcumina para determinar si los productos son equivalentes.

8 MARCO TEÓRICO

8.1. Curcumina

8.1.1. Descripción

La cúrcuma (*Curcuma longa*) es una planta perenne perteneciente a la familia del jengibre (*Zingiberaceae*) de origen Indio y que es ampliamente cultivada en el sur y suroeste de Asia, África tropical y América Latina. La cúrcuma está constituida por proteínas, grasas, minerales, carbohidratos, así como también de curcumina (diferuloilmetano), pigmento de color amarillo anaranjado, el cual le da el color característico de esta y que es extraído de los rizomas de la cúrcuma (Bagchi, 2012).

El color amarillo anaranjado se debe a los curcuminoides los cuales son, la curcumina (CUR), la demetoxicurcumina (DMC) y la bisdemetoxicurcumina (BMC) (figura 1), compuestos polifenólicos bioactivos presentes en la cúrcuma. Siendo el primero el más estudiado de los tres por sus actividades biológicas (Kotha & Luthria, 2019). Hay varias fuentes de curcumina con una pureza que oscila entre

el 50 y el 98 %. Algunas empresas suministran la curcumina en forma de polvo y otras empresas lo suministran en cápsulas.

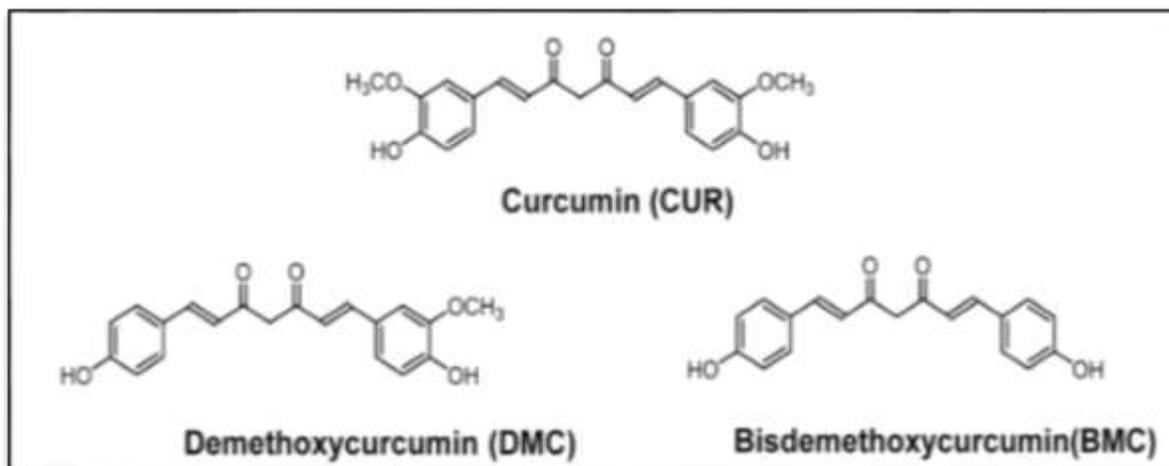


Figura 1. Estructura molecular de los tres tipos de curcuminoides (Kotha & Luthria, 2019).

8.1.2. Usos terapéuticos

La curcumina es utilizada como especia en los alimentos y desde la antigüedad ha sido utilizada como pigmento natural de cosméticos y textiles, repelente de insectos y agente antimicrobiano, en la cicatrización de heridas, problemas respiratorios, trastornos hepáticos y dermatológicos. En la actualidad es utilizada como anticancerígeno, antibiótico, antiinflamatorio y anti-agente de envejecimiento, en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide y Alzheimer (Kotha & Luthria, 2019). También muestra actividad en las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurológicas y autoinmunes, ha demostrado protección contra afecciones hepáticas, exposición crónica al arsénico e intoxicación por alcohol (Gupta et al., 2013), actividad antibacteriana, antimicrobiana, antifúngicas, antiparasitaria (Bagchi, 2012).

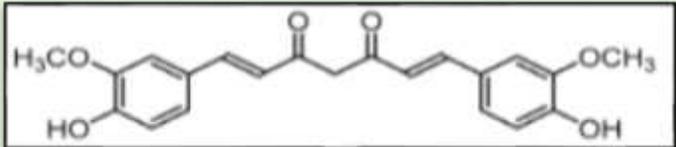
De acuerdo con la FDA, los curcuminoides generalmente se reconocen como seguros. Los estudios clínicos respaldaron además que una dosis oral única alta (hasta 12 g/día) durante 3 meses de curcuminoides fue muy bien tolerada (Kotha & Luthria, 2019).

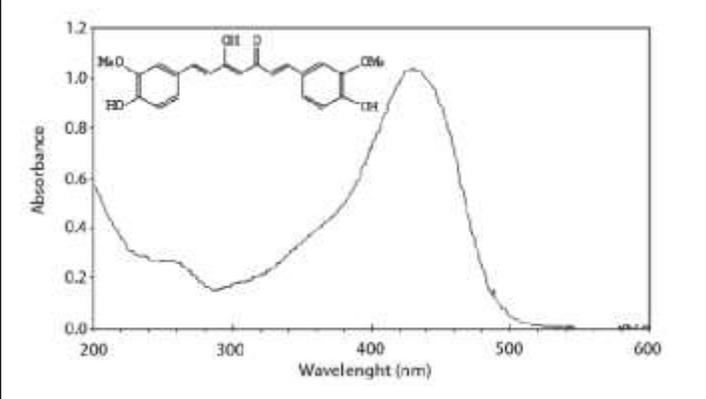
A pesar de que la curcumina muestra eficacia frente a muchos padecimientos médicos se ha demostrado la escasa biodisponibilidad debido a su baja solubilidad y absorción, el rápido metabolismo y la rápida eliminación sistémica, limitando así su eficacia terapéutica (Kotha & Luthria, 2019).

8.1.3. Propiedades fisicoquímicas

Las características fisicoquímicas de las sustancias activas incluyen, la solubilidad, sus propiedades en estado sólido como su morfología, cristalinidad, comportamiento térmico, comportamiento en función del pH en solución, su constante de ionización, constante de partición todas estas condicionan su estabilidad y velocidad de disolución. En la tabla 1 se describen las principales propiedades fisicoquímicas de la curcumina.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de la curcumina (Dolores Hernández, 2014; Sandoval Rivas, 2016; Solis Camacho, 2018).

CURCUMINA	
Nombre químico	1,7-bis [4-hidroxi-3-metoxi-fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona
Sinónimo	Diferuloilmetano
Estructura molecular	
Fórmula condensada	C ₂₁ H ₂₀ O ₆
Peso molecular	368.38g/mol
Apariencia física	Polvo cristalino de color amarillo anaranjado
Punto de fusión	Aproximadamente 183°C
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua y en éter dietílico, soluble en etanol, ácido acético glacial, dimetilsulfóxido (DMSO) y acetona (Dolores Hernández, 2014).
Constante de áidez (pKa)	Los valores de pKa de los tres protones ácido (H ₄ A ⁺ , H ₃ A, A ⁻) son: 7.8, 8.5 y 9 respectivamente.

	<p>A pH < 1 Tiene un color rojo que indica la forma protonada (H₄A⁺)</p> <p>En el intervalo de 1-7, la mayoría de las especies están en la forma neutra (H₃A), la solubilidad en agua es muy baja y las soluciones son de color amarillo.</p> <p>A pH > 7.5 el color es rojo. Ver figura 2</p>
Constante de partición logD	<p>logD = 3,07 para pH ≤ 6</p> <p>logD = 1,93, a pH = 9 (Chaumont-olive et al., 2009).</p>
Estabilidad	<p>La curcumina pura es muy inestable en soluciones alcalinas con valores de pH mayores de 7.0 y es propensa a cristalizar en soluciones acuosas ácidas (Liu et al., 2021).</p> <p>En solución la curcumina se degrada al 90 % en 30 minutos a trans-6-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexanal, vainillina, feruloilmetano, y ácido ferúlico. Es inestable en presencia de oxígeno, irradiación de luz ultravioleta y visible (Dolores Hernández, 2014).</p>
Espectro UV/Visible	<p>La longitud de onda de máxima absorción (λ_{max}) en soluciones acuosas o en solventes orgánicos se da en un rango de 420-430 nm.</p> <p>En metanol λ_{max} es de 430 nm un rango de ley de Beer de 0,5 a 5 μg/mL. En acetona la λ_{max} es de 415 a 420 nm (Bagchi, 2012).</p> <div style="text-align: center;">  <p>Estructura molecular y espectro de absorción de la curcumina en MeOH/H₂O (1 : 1 v/v) (2,0 × 10⁻⁵ M)</p> </div> <p>(Waranyoupalin et al., 2009).</p>

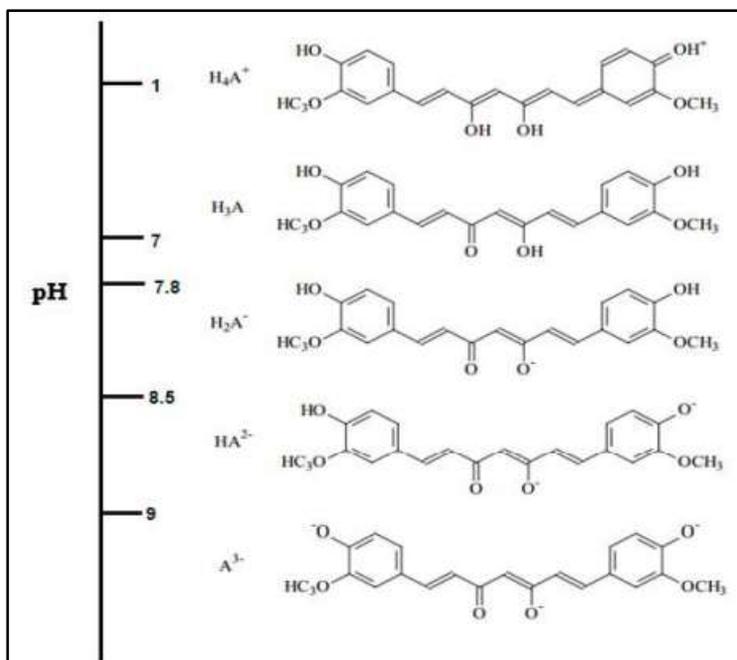


Figura 2. Especies reactivas de la curcumina a diferentes valores de pH (Dolores Hernández, 2014).

8.1.4. Farmacocinética

Después de la administración oral, el 90 % de la curcumina se encontró en el estómago y el intestino delgado después de 30 minutos, pero solo el 1 % después de 24 horas en el riñón en ratas. Los estudios farmacocinéticos crónicos en humanos indican que la curcumina libre permanece en o por debajo de 25 nmol en plasma cuando se toman 3.6–12g por día durante una semana o más.

Con respecto a la fase de distribución en ratas, se observaron los siguientes niveles máximos después de la inyección intraperitoneal de 100 mg/kg de curcumina: hígado 73 ± 20 nmol/g, mucosa intestinal 200 ± 23 nmol/g, cerebro $2,9 \pm 0,4$ nmol/g, corazón $9,1 \pm 1,1$ nmol/g, pulmón 16 ± 3 nmol/g, músculo $8,4 \pm 6,0$ nmol/g y riñón 78 ± 3 nmol/g que sugirieron la mayor exposición de la curcumina al tejido intestinal.

La vía metabólica que más influye en la farmacocinética de la curcumina es la sulfatación, glucuronidación y reducción intestinal.

Los valores de vida media de eliminación para una dosis intravenosa de 10 mg/kg y una dosis oral de 500 mg/kg de curcumina en ratas fueron de $28,1 \pm 5,6$ min y $44,5 \pm 7,5$ min, respectivamente.

Cuando la curcumina se administró por vía oral a ratas en una dosis de 1 g/kg, se excretó principalmente sin modificar con las heces (alrededor del 75 %), mientras que cantidades insignificantes aparecieron en la orina.

(Siviero et al., 2015).

8.2. Suplementos alimenticios

8.2.1. Definición

De acuerdo al artículo 215, fracción V, de la Ley General de Salud se define como suplemento alimenticio a los “productos a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionado o no, de vitaminas o minerales, que se puedan presentar en forma farmacéutica. Su función es incrementar, complementar o suplir alguno de los componentes que adquirimos a través de la dieta, es decir, de los alimentos y platillos que ingerimos a diario” (COFEPRIS, 2016).

La FDA describe generalmente a suplementos alimenticios “como sustancias que se toman por vía oral y que contienen un ingrediente dietético que puede incluir vitaminas, minerales, aminoácido, hierbas o productos botánicos y otras sustancias tales como enzimas y metabolitos, que se usan para complementar la dieta.”

8.2.2. Importancia de los suplementos alimenticios

El creciente interés de la población en el uso de suplementos alimenticios para mejorar su salud y prolongar sus años de vida ha propiciado que aumenten las opciones del mercado de un determinado producto que ayude al consumidor a mejorar su vida.

En las últimas décadas el uso de suplementos alimenticios ha crecido significativamente, un informe publicado por Zion Market Research en 2019 pronosticó un aumento significativo en el mercado mundial de suplementos

alimenticios entre 2015 y 2021, donde los ingresos globales alcanzan los 220,300 millones de dólares (Lam et al., 2022).

8.2.3. Beneficios y limitaciones

Los nutraceuticos generalmente son seguros y ayudan a mantener buenas condiciones de salud, se consideran no tóxicos y libres de efectos secundarios debido a que la mayoría son de origen natural y forman parte de la dieta habitual y también porque, tienen menor concentración de moléculas medicinalmente activas, en comparación con los productos farmacéuticos permitiendo su uso durante complicaciones graves como el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la obesidad, ayudan a la desintoxicación y disminuyen la absorción de sustancias tóxicas en el intestino (Maurya et al., 2020).

Algunas de las limitaciones de estos productos son, que no se someten a rigurosos parámetros de prueba de calidad ni siguen estrictos estándares de calidad, su concentración, cantidad y fuente de ingredientes varían de un lugar a otro, su modo de acción es lento (Maurya et al., 2020). Aunque actualmente el creciente riesgo para la salud de estas formulaciones principalmente de origen vegetal comercializados se debe a la adulteración, la contaminación o las especies falsas, desatando un desafío en la determinación de una dosis adecuada (Lam et al., 2022).

Si bien dentro de los beneficios están su baja o nula toxicidad y efectos secundarios, se han demostrado que se pueden detectar reacciones adversas después de una exposición limitada o repetida es decir toxicidad aguda y a corto plazo y crónica. Por ejemplo, el consumo de chaparral un arbusto del desierto que se ha promocionado como un antioxidante natural ha tenido casos de hepatitis no viral de inicio agudo en algunos de estos casos el daño fue reversible al suspender el suplemento, sin embargo, en otros casos el daño hepático fue irreversible (Baran, 2014).

Además de la confusión que puede tener el consumidor entre un suplemento alimenticio y un producto "milagro", dado que ninguno de estos necesita una

receta médica para ser dispensados y son de venta libre e incluso pueden ser vendidos por internet.

8.3. Disolución

8.3.1. Definición de disolución

Para entender el concepto de disolución es necesario antes definir que es una solución, está es una mezcla de dos o más componentes, el primero de ellos se denomina disolvente normalmente se encuentra en mayor proporción y determina la fase de la solución, los demás componentes reciben el nombre de solutos y se dispersan en forma de moléculas o iones en el disolvente. Entonces, se conoce como disolución al paso de las moléculas o iones del estado sólido a una solución (Aulton, 2004).

El proceso de disolución implica la recolocación de una molécula de soluto que pasa de un medio en el que está rodeada por otras moléculas idénticas, y con las que experimenta atracciones intermoleculares, a una cavidad en el seno de un líquido, en donde está rodeada por moléculas diferentes, con las que puede interactuar de modo distinto (Figura 3) (Aulton, 2004).

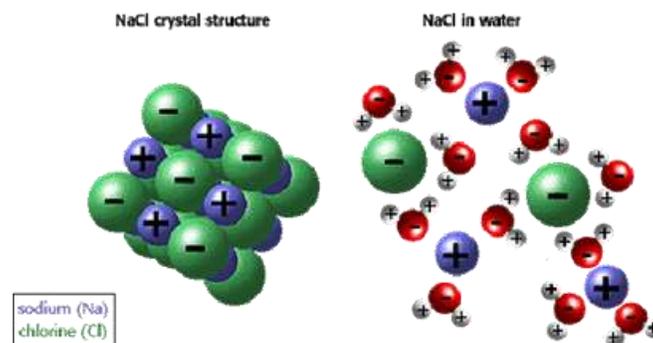


Figura 3. Disolución de Cloruro de Sodio en Agua
<http://elbibliote.com/resources/Temas/html/1049.php>

8.3.2. Mecanismos de disolución

La disolución de un sólido en un líquido consta de dos fases consecutivas

- En la primera se produce una reacción superficial que da lugar a la liberación de moléculas de soluto de la fase sólida. Esto implica un cambio

de fase, de manera que las moléculas del soluto en el disolvente en el que se disuelve el cristal.

- A continuación, las moléculas de soluto deben migrar a través de las capas limítrofes que rodean el cristal hacia la parte principal de la solución. Este paso implica el transporte de estas moléculas lejos de la superficie de unión sólido-líquido hacia la parte principal de la fase líquida por difusión o convección (Aulton, 2004).

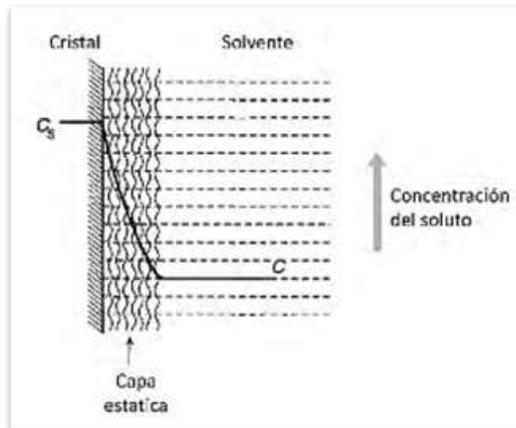


Figura 4. Mecanismos de disolución de un sólido en un líquido. Adaptado de (Aulton, 2004)

8.3.2.1 Modelo de capa de difusión de Noyes y Whitney

Para estudiar los factores que pueden influir en la velocidad de disolución de un fármaco, el modelo más utilizado es el modelo de capas de difusión propuesto por Noyes y Whitney, según el cual la velocidad de disolución ($\frac{dQ}{dt}$) de un sólido se puede expresar como el producto de una constante y el gradiente de concentración, expresado como la diferencia entre la concentración del soluto en la superficie de la partícula que se disuelve (la concentración de saturación C_s) y la concentración real en el solvente a granel (C). Basados en el mismo modelo, Nernst y Brunner derivaron la siguiente expresión:

$$\frac{dq}{dt} = \frac{DS}{h} * (C_s - C)$$

Dónde S es el área superficial del sólido, D es el coeficiente de difusión del soluto en el solvente a una temperatura dada y h es el espesor de la capa sin agitar junto a la superficie sólida. Factores relacionados con el principio activo y la forma farmacéutica (Ruiz & Talevi 2022).

8.3.3. Factores que influyen en la disolución.

Los factores se pueden clasificar en tres grupos que afectan la velocidad de disolución, los cuales se resumen en la figura 5.

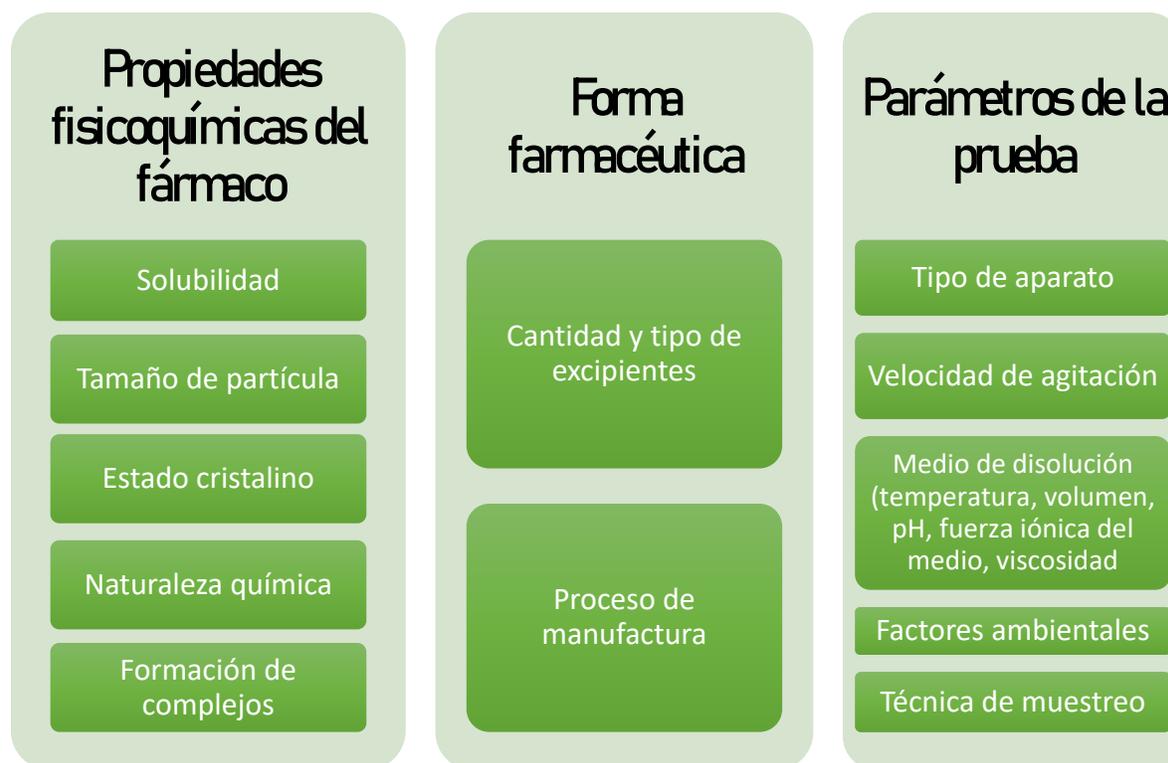


Figura 5. Factores que influyen en la velocidad de disolución de medicamentos.

Adaptado de (Abarca Camacho, 2018; Cárdenas Olvera, 2012).

8.3.4. Importancia de las pruebas de disolución

La disolución tiene un efecto significativo en la biodisponibilidad y rendimiento clínico, el análisis de disolución de sólidos farmacéuticos se ha vuelto una de las pruebas más importantes en el desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos. Las pruebas de disolución no solo proporcionan información relacionada con la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco en el cuerpo,

sino que también pueden evaluar los efectos de las propiedades biofarmacéuticas de la sustancia farmacológica y los principios de formulación en las propiedades de liberación de un producto farmacéutico (Lee et al., 2008).

Las pruebas de disolución sirven, además:

- Como una guía para los formuladores, para la elección de los excipientes más adecuados en la preparación de una forma farmacéutica (optimización de la formulación).
- Como control de calidad de un producto.
- Para demostrar consistencia de lote a lote.
- Como correlación *in vivo-in vitro* para predecir la biodisponibilidad de un fármaco en el organismo.
- Determinar la bioequivalencia de productos genéricos: demostrar similitud entre diferentes formulaciones y un medicamento de referencia.
- Realizar un seguimiento del proceso de manufactura: es una herramienta para demostrar la consistencia y reproducibilidad del proceso de fabricación.

(Cárdenas Olvera, 2012).

Para que un fármaco ejerza su acción farmacológica este debe de pasar por los procesos de Absorción, Distribución, Biotransformación y Eliminación como último paso. Sin embargo, esta primera se encuentra limitada por la velocidad de disolución de la forma farmacéutica (figura 6). Para que un fármaco pueda ser absorbido es necesario que esté se encuentre en solución permitiéndole de esta forma llegar a la circulación sistémica y se encuentre biodisponible.

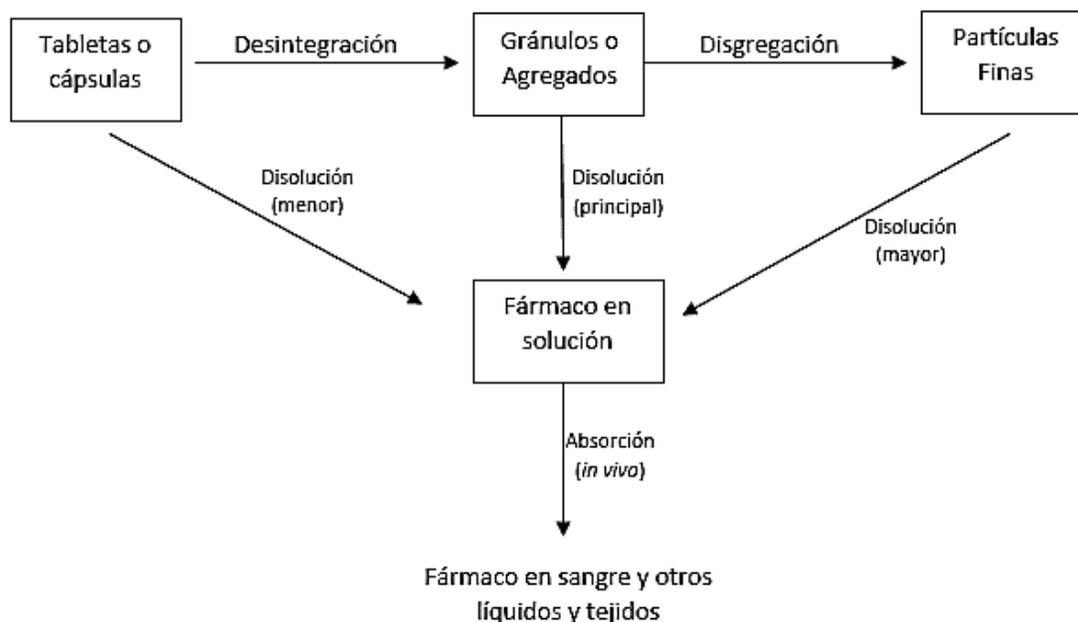


Figura 6. Esquema del proceso de disolución de formas farmacéuticas sólidas, las cuales pueden ser simultáneas. Adaptado de (Lee et al., 2008).

8.3.5. Perfiles de disolución

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, define como perfil de disolución a la determinación experimental de la velocidad o cantidad con la que el principio activo se disuelve en todo un intervalo de tiempo, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica.

A diferencia de la prueba de disolución, el perfil contempla un muestreo del fármaco disuelto en intervalos de tiempos cortos durante un periodo tal que permita la cuantificación del 100% de la dosis contenida en la forma de dosificación, obteniendo mayor información para intentar establecer la correlación de parámetros de disolución *in vitro* con resultados de biodisponibilidad para establecer la bioequivalencia de productos genéricos (Cárdenas Olvera, 2012).

8.3.6. Aparatos para los perfiles de disolución.

Los aparatos de disolución oficialmente reconocidos por la USP para llevar a cabo pruebas de disolución son 7 el método de la cesta (Aparato USP I), el método de la paleta (Aparato USP II), el cilindro oscilante (Aparato USP III), el sistema de

celda de flujo continuo (Aparato IV), paleta sobre disco (Aparato V), cilindro rotatorio (Aparato VI) y por último soporte de oscilación vertical (Aparato VII).

El Aparato 1 (cesta) y el Aparato 2 (paleta) de la USP son los más utilizados para las formas de dosificación de liberación inmediata y la mayoría de liberación sostenida. Los aparatos USP 3–7 se usan con menos frecuencia, pero se utilizan cada vez más con nuevas formas de dosificación. En la tabla 2 se resumen los aparatos utilizados en los perfiles de disolución de las distintas formulaciones orales.

Tabla 2. Aparatos utilizados en los perfiles de disolución para productos de liberación oral. Adaptado de (Hernández Patlán & Solís Cruz, 2011).

Aparato	Sistemas de Liberación Oral				Productos transdérmicos
	Inmediata (IR)	Extendida (ER)	Retardada (RR)	Controlada (CR)	
USP I Canastillas	✓	✓	✓		
USP II Paletas	✓	✓	✓		
USP III Cilindro oscilante		✓	✓	✓	
USP IV Celda de flujo continuo		✓	✓	✓	
USP V Paleta/ Disco					✓
USP VI Cilindro					✓
USP VII Soporte de oscilación vertical			✓		✓

8.3.6.1. Aparato USP II (Paletas)

La paleta es actualmente el aparato más utilizado para formas farmacéuticas sólidas. El recipiente de disolución que se usa con este aparato es el mismo que el del Aparato USP 1 (Gray & Rosanske, 2014). Sin embargo, la diferencia consiste

en una paleta giratoria con hoja de dimensiones específicas conforme al radio interior de un matraz de fondo redondo. Este método supera muchos de los inconvenientes de la canastilla giratoria, pero requiere una precisión extrema en la geometría de la pala y el matraz, además sufre de variación inaceptable en los datos de disolución después de incluso pequeños cambios en la orientación de la paleta (López Noriega & Muñoz Soto, 2013).

La paleta es de recubrimiento especial que minimiza la turbulencia debido a la agitación. La paleta está verticalmente unida a un motor de velocidad variable que gira a una velocidad controlada. El comprimido o cápsula se coloca en el matraz de disolución de fondo redondo, que minimiza la turbulencia del medio de disolución. El aparato se encuentra en un baño de agua a temperatura constante mantenida a 37°C. La posición y la alineación incorrecta puede afectar drásticamente los resultados de la disolución con algunos productos farmacéuticos (López Noriega & Muñoz Soto, 2013).

Con este aparato, la forma de dosificación se deja caer directamente en el recipiente que contiene el medio de disolución y se deja hundir en el fondo; la paleta luego gira a una velocidad especificada, figura 7. La paleta se puede sumergir en el recipiente antes de dejar caer la forma de dosificación, pero la rotación de la paleta no debe comenzar hasta que se haya dejado caer la forma de dosificación (Gray & Rosanske, 2014).



Figura 7. Aparato USP II de Paletas. Adaptado de (Gray & Rosanske, 2014).

Algunas otras especificaciones de uso del aparato son:

- Medio de disolución especificado en la monografía individual a una temperatura de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, un volumen recomendado de 900 mL y una velocidad de rotación $25-75\text{ rpm}\pm 4\%$
- El flujo del baño debe mantener un movimiento suave y constante, si la velocidad de rotación es demasiado baja, puede producirse conificación, lo que conduce a una velocidad de disolución baja. Sin embargo, si la velocidad de rotación es demasiado rápida, la prueba no podrá discriminar las diferencias entre las formulaciones o lotes aceptables y no aceptables.
- La distancia del fondo y la canastilla debe mantenerse a $25\text{ mm}\pm 2\text{ mm}$ (Cárdenas Olvera, 2012).

8.4. Validación de métodos analíticos

8.4.1. Definición

La Real Academia de la Lengua Española define a la validación como firmeza, fuerza, seguridad o subsistencia de algún acto (Real Academia Española, 2021). De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, se denomina validación a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en el conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

La FEUM define a la validación de un método como: el proceso que establece, mediante estudios de laboratorio; que las características de desempeño del método, satisfacen los requisitos para su aplicación analítica.

La ICH enuncia que objetivo de la validación es demostrar que es adecuado para su propósito previsto.

Así pues, podemos definir a la validación: como un proceso que demuestra que un método satisface y cumple con su propósito destinado mediante la evidencia documental de los resultados obtenidos de pruebas de laboratorio, permitiendo demostrar funcionalidad, consistencia y robustez de éste.

8.4.2. Clasificación de los métodos analíticos que se validan

Los métodos analíticos para fines de validación se clasifican en cuatro categorías, ya que requieren de diferentes esquemas de estudio.

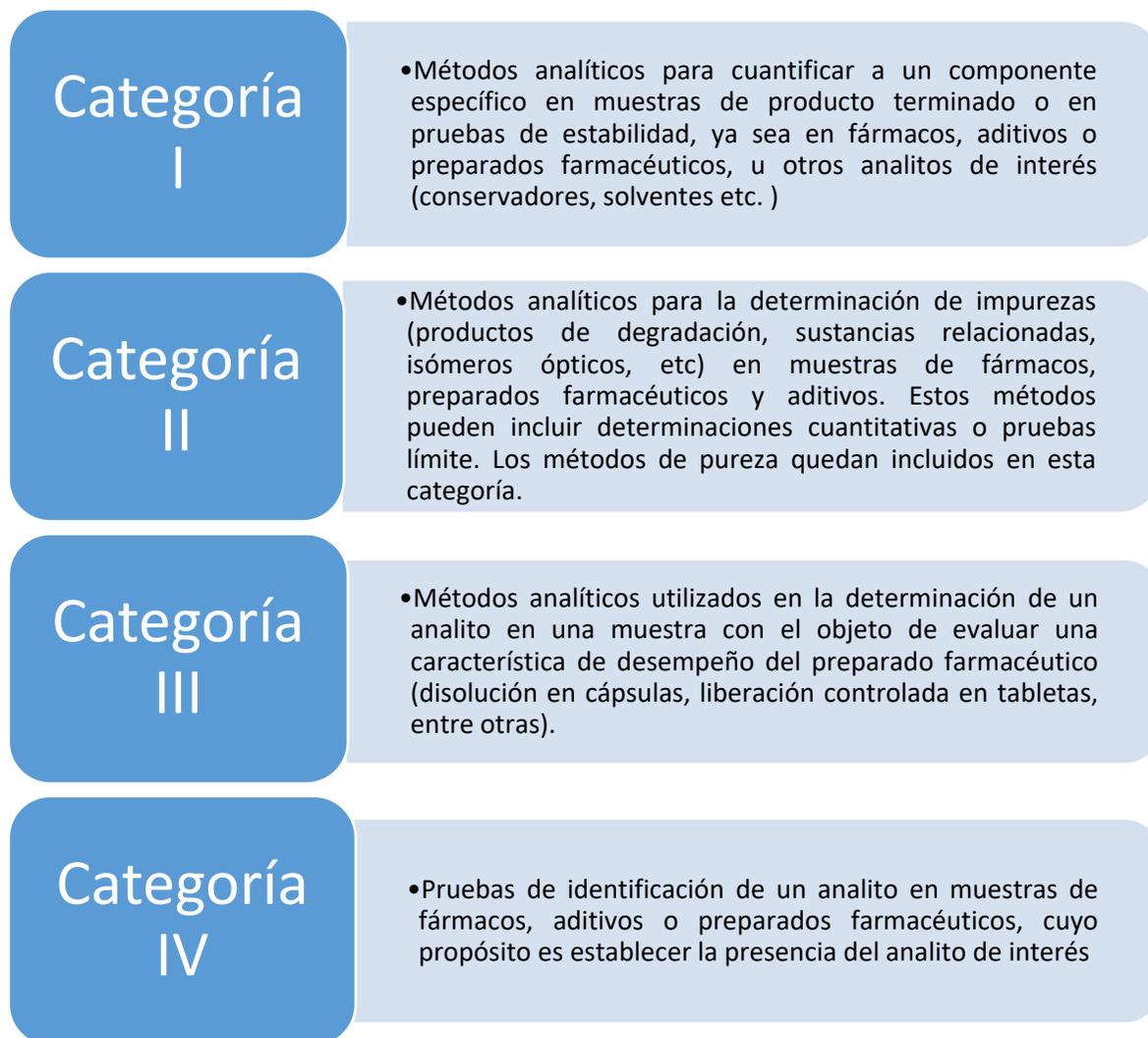


Figura 8. Clasificación de los métodos analíticos. Adaptado de (Secretaría de Salud, 2021).

El proceso de validación de los métodos analíticos puede comprender, pero no está limitado el estudio de las características de desempeño que se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Características de desempeño analítico recomendadas para la validación de un método de acuerdo con su categoría (Secretaría de Salud, 2021).

Características de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Cuantitativas	Pruebas límite		
Adecuabilidad del sistema	*	*	*	*	NO
Precisión del sistema	SI	SI	*		NO
Linealidad del sistema	SI	SI	*	*	NO
Especificidad/Selectividad	SI	SI	SI	*	SI
Exactitud del método	SI	SI	*	*	NO
Linealidad del método	SI	SI	*	*	NO
Precisión del método	SI	SI	NO	SI	NO
Límite de detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Tolerancia	*	*	*	*	*
Robustez	*	*	*	*	*
*Puede ser necesario dependiendo la naturaleza del método					

Los perfiles de disolución deben de ser validados y de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013 los parámetros de desempeño que deben de validarse para el medicamento deben de ser:

- ✓ Linealidad.
- ✓ Exactitud.
- ✓ Precisión.
- ✓ Repetibilidad.
- ✓ Reproducibilidad.
- ✓ Selectividad.

8.4.3. Definiciones de las características de desempeño.

La FEUM define las características de desempeño antes mencionadas de la siguiente manera.

8.4.3.1. Precisión del sistema.

Se define como: el grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.3.2. *Linealidad del sistema*

La linealidad del sistema es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito (puede ser una sustancia de referencia) se ajustan al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.3.3. *Especificidad/Selectividad del método.*

Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra, que pueden estar presentes (especificidad) o que se pudieran presentar por efectos ambientales y/o de interacción con otros componentes (selectividad) tales como: las impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra.

Está permite investigar la influencia de otros componentes de la muestra en las determinaciones cualitativas o cuantitativas de un método analítico. En la mayoría de los casos, los métodos cuantitativos que son específicos/selectivos, son exactos (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.3.4. *Exactitud del método.*

Es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija, y este método debe de ser determinada a todos los métodos de carácter cuantitativo (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.3.5. *Linealidad e intervalo del método*

La linealidad e intervalo del método es la capacidad de un método analítico para dar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito (sin sesgo) dentro de un intervalo dado (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.3.6. Precisión del método

Es el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bajo diferentes condiciones analíticas (reproducibilidad), utilizando una muestra homogénea. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como la desviación estándar o como el coeficiente de variación (desviación estándar relativa) (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.3.7. Repetibilidad

Se refiere a la variación de los resultados de las muestras, al aplicar el método en una corrida analítica. La repetibilidad es una propiedad crítica del método analítico porque mide la variación del método analítico en la rutina de trabajo (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.3.8. Reproducibilidad intralaboratorio (precisión intermedia)

Expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes días y con diferentes analistas (condiciones de precisión intermedia) (Secretaría de Salud, 2021).

8.4.4. Criterios de aceptación de las características de desempeño.

En la tabla 4 se describen los criterios de aceptación de las características de desempeño de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México.

Tabla 4. Criterios de aceptación de las distintas características de desempeño

Características de desempeño	Criterio de aceptación
Precisión del sistema	<ul style="list-style-type: none"> • $CV \leq 1.5$ para métodos fisicoquímicos. • $CV \leq 3\%$ para métodos biológicos.
Linealidad del sistema	<ul style="list-style-type: none"> • $r \geq 0.99$ • $r^2 \geq 0.98$ • $IC(\beta_1)$: No debe de incluir el cero
Especificidad	<ul style="list-style-type: none"> • Para métodos no selectivos, la especificidad se sustenta con los resultados de exactitud y linealidad, si el método cumple con los criterios de aceptación. • La respuesta es únicamente debido al analito
Linealidad del método	<p>Cantidad adicionada vs cantidad recuperada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $r^2 \geq 0.98$ • $IC(\beta_1)$ debe incluir la unidad • $IC(\beta_0)$ Debe incluir el cero <p>$CV_{y/x}$ del porcentaje de recobro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No mayor a 2 % métodos cromatográficos • No mayor a 2 % método volumétrico • No mayor a 3 % métodos espectrofotométricos • No mayor a 5 % métodos microbiológicos <p>Porcentaje de recobro</p> <p>CV del % recobro</p> <ul style="list-style-type: none"> • No mayor a 2 % métodos cromatográficos • No mayor a 2 % método volumétrico • No mayor a 3 % métodos espectrofotométricos • No mayor a 5 % métodos microbiológicos <p>El $IC(\mu)$ debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 98-102% método cromatográfico • 98-102% método volumétrico • 97-103% método químico o espectrofotométrico • 95-105% método microbiológico
Exactitud y Repetibilidad del método	<p>$IC(\mu)$ debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 98-102% método cromatográfico • 98-102% método volumétrico • 97-103% método químico o espectrofotométrico • 95-105% método microbiológico <p>CV del porcentaje de recobro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No mayor de 2% en método cromatográfico. • No mayor de 2% en método volumétrico • No mayor de 3% en método químico o espectrofotométrico • No mayor de 5% en método microbiológico
Precisión del método	<ul style="list-style-type: none"> • $CV \leq 2\%$ para métodos cromatográficos y volumétricos • $CV \leq 3\%$ para métodos químicos o espectrofotométricos • $CV \leq 5\%$ para métodos biológicos

(Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, s.f.).

9. DESARROLLO EXPERIMENTAL

9.1. Material

Tabla 5. Material de laboratorio.

Material	Especificación	Tipo y error
Matraces volumétricos	20 mL	A ± 0.04 mL
	25 mL	A ± 0.04 mL
	50 mL	A ± 0.05 mL
	100 mL	A ± 0.30 mL
	2000 mL	A ± 0.60 mL
Pipetas volumétricas	1 mL	A ± 0.006 mL
	2 mL	A ± 0.006 mL
	3 mL	A ± 0.01 mL
	4 mL	A ± 0.01 mL
	6 mL	A ± 0.01 mL
	8 mL	A ± 0.02 mL
	10 mL	A ± 0.02 mL
	20 mL	A ± 0.03 mL
Vasos de precipitado	50, 100, 250 mL	-
Probeta	1000 mL	-
Jeringas	5 mL	-
Filtros VARIAN	35 µm	-
Filtros Millex-GN	Filtros de nylon tamaño de poro 0.20 µm y diámetro de 13 mm	-
Cuentagotas	-	-
Agitadores de vidrio	-	-
Espátulas	-	-
Pesa muestras	-	-
Piseta	-	-
Perillas	-	-

9.2. Equipos

- Balanza analítica OHAUS, modelo: AP250D
- Disolutor VARIAN, modelo: VK7000 con paletas.
- Calentador/circulador Benchsaver VARIAN, modelo: VK650A
- Espectrofotómetro VARIAN, UV-VIS CARY 100

9.3. Reactivos

- Cloruro de Potasio KCl, MERCK, Art. 204936, Ensayo 99.5%.
- Tween 80, Droguería Cosmopolita, No. CAS:9005-65-6
- Metanol CH₄O, J.T. Baker, 909303, Ensayo 99.9%, No.CAS:67-56-1
- Ácido clorhídrico HCl, J.T.Baker, 9535-05, Ensayo 36.5%, No.CAS 7647-01-0
- Curcumina, SIGMA- ALDRICH, Ensayo 77%, No.CAS 458-37-7, #Lot 5LBM593IV
- Polivinilpirrolidona PVP K-30 Ph Eur, USP, Stafforsdhire, United Kingdom, No.CAS 900-39-8

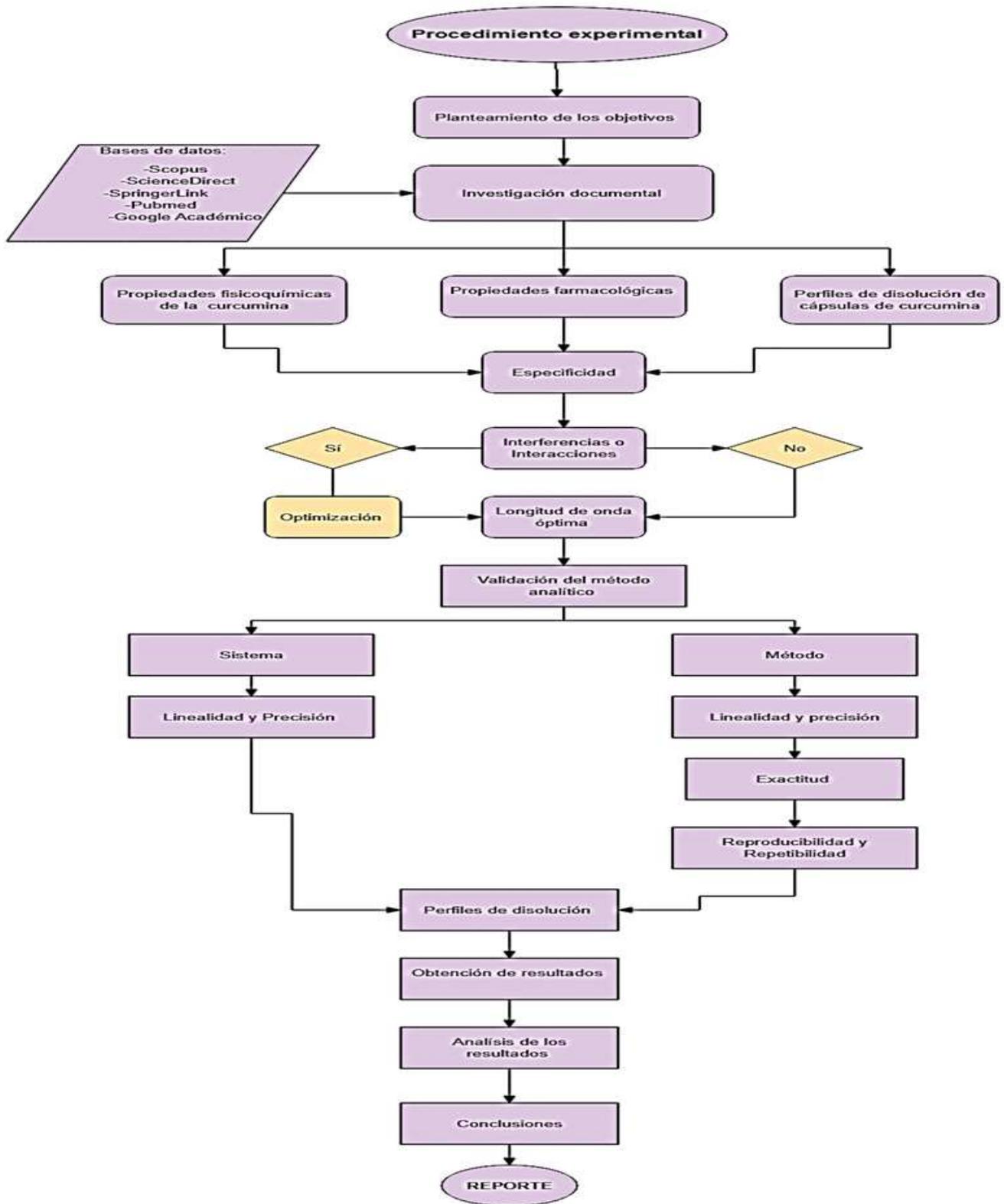
9.4. Cápsulas

Tabla 6. Marcas de cápsulas de curcumina analizadas.

Marca	Especificaciones	Foto
GNC HERBAL PLUS	100 cápsulas 0.6 g c/u Lote 0295AU5776 Porción: 1 cápsulas Cantidad de cúrcuma por porción: 325	
Natural Wisdom	Cúrcuma con jengibre y pimienta cayena. 60 cápsulas de 500 mg c/u Lote TNCU0620 Porción: 2 cápsulas Cantidad de cúrcuma por porción: 900 mg	
Greenside	Cúrcuma, más colágeno y diente de león. 60 cápsulas Lote: GSTC-C-C-20001 Porción: 3 cápsulas Cantidad de cúrcuma por porción: 567 mg	
Vidanat	60 cápsulas Porción: 2 cápsulas Lote: SMN 200838 Cantidad de cúrcuma por porción: 1 g	
Dispersión de Curcuma E/PVP K30	Lote F20122	

10. METODOLOGÍA

10.1 Diagrama de flujo



10.2. Preparación de solución amortiguadora Ácido clorhídrico-Cloruro de Potasio pH 1.2 –Tween 80 (1%)

Se prepara las soluciones de ácido clorhídrico y cloruro de potasio de acuerdo con lo indicado en la Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos pág. 185.

Para 2000 mL de medio ácido clorhídrico-cloruro de potasio- Tween 80 (1%)

1. En una probeta medir 500mL de la solución de KCl y colocarlo en un matraz volumétrico de 2000 mL
2. En una probeta medir 850 mL de la solución de HCl y colocarlo en el matraz volumétrico con la solución de KCl.
3. Pesar 20g de Tween 80 y agregarlo con ayuda de una espátula al matraz volumétrico con las soluciones de HCl y KCl.
4. Cerrar el matraz con su tapón y esperar 12 horas.
5. Transcurrido el tiempo llevar el matraz a volumen de aforo con agua destilada.

10.3. Especificidad

10.3.1. Placebo

1. En una balanza analítica pesar 183.82 mg de PVP-K30
2. En el disolutor, agregar 900 mL del medio de disolución a un vaso.
3. Encender el disolutor cuando haya llegado a los 37.0°C.
4. En el tiempo cero agregar el PVP y dejarlo en agitación durante una hora.
5. Filtrar la solución con un filtro de 20µm. (Figura 9)

10.3.2. Estándar de curcumina.

1. En una balanza analítica pesar 20.34 mg del estándar de curcumina 77% en un vaso de precipitado de 100mL
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar al volumen de aforo con metanol.
3. Tomar una alícuota de 20 mL con una pipeta volumétrica y colocarlo en un matraz volumétrico de 100mL.
4. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución.

5. Tomar una alícuota de 4 mL con una pipeta volumétrica y colocarlo en un matraz volumétrico de 25 mL.
6. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución. (Figura 9)

10.3.3. Placebo cargado

1. En una balanza analítica pesar 20.34 mg del estándar de curcumina 77% en un vaso de precipitado de 100mL
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar al volumen de aforo con metanol.
3. Tomar una alícuota de 20 mL con una pipeta volumétrica y colocarlo en un matraz volumétrico de 100mL.
4. Llevar a volumen de aforo con la solución que contiene el medio de disolución y el PVP, es decir, la solución filtrada del placebo.
5. Tomar una alícuota de 4 mL con una pipeta volumétrica y colocarlo en un matraz volumétrico de 25 mL.
6. Llevar a volumen de aforo con la solución filtrada del placebo. (Figura 9)

10.3.4. Lectura

1. En el espectrofotómetro ajustar a cero con medio de disolución.
2. Obtener el espectro de absorción de cada una de las soluciones (placebo, estándar de curcumina y placebo cargado) de 200 a 800 nm. (Figura 9)

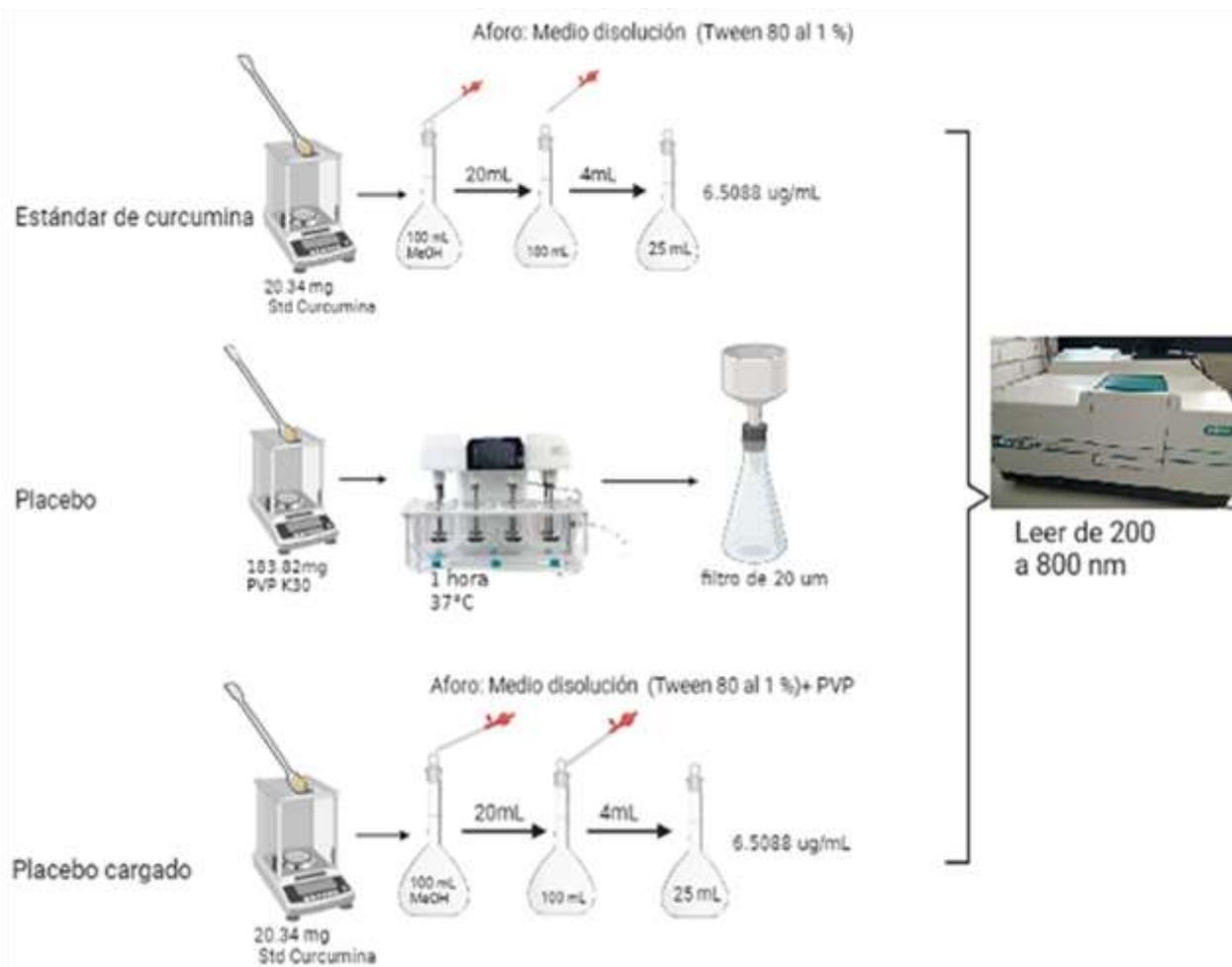


Figura 9. Procedimiento experimental de la prueba de especificidad.

10.4. Linealidad del sistema

1. En una balanza analítica pesar 62.7 mg del estándar de curcumina 77%.
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL.
3. Llevar a volumen de aforo con metanol (Solución Madre)
4. Tomar de la solución madre alícuotas de 1, 2, 4, 6, 8 y 10 mL con una pipeta volumétrica y colocarlas en matraces volumétricos de 50 mL.
5. Llevar los matraces a volumen de aforo con medio de disolución obteniendo así las soluciones A, B, C, D, E y F.
6. De la solución A, tomar una alícuota de 4 mL y colocarlo en un matraz volumétrico de 25 mL.

7. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución (Sistema A1). Realizar por triplicado.
8. Con las soluciones restantes (Solución B-F) realizar los pasos 6 y 7, para obtener los sistemas B1, C1, D1, E1 y F1.
9. Leer los sistemas en un espectrofotómetro y celdas de cuarzo de 1 cm a 393 nm. (Figura 10)
10. Analizar los datos.

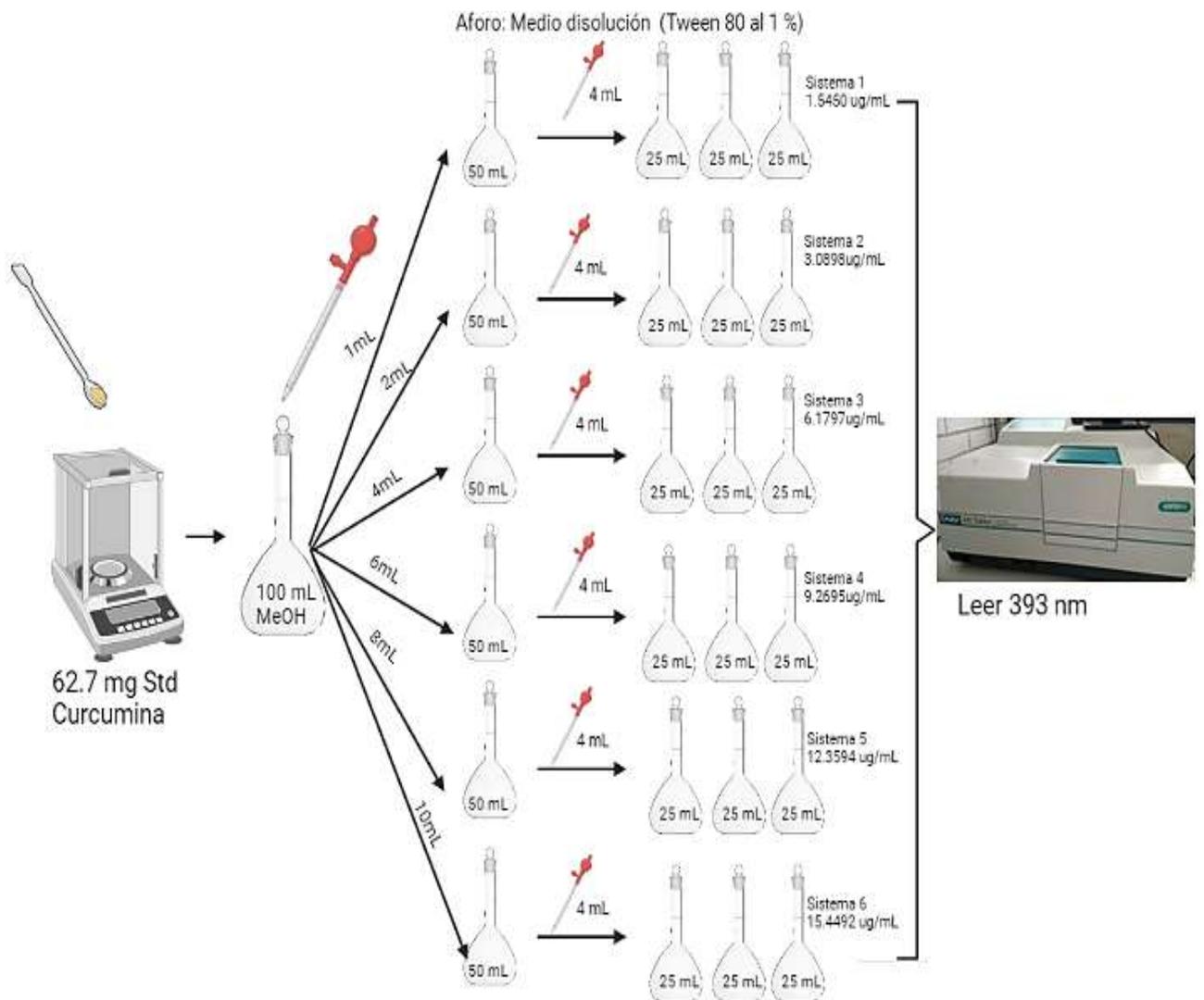


Figura 10. Procedimiento experimental de la prueba de linealidad del sistema.

10.5. Linealidad del método

1. En una balanza analítica pesar 62.7 mg del estándar de curcumina 77%.
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL.
3. Llevar a volumen de aforo con metanol (Solución madre).
4. Tomar de la solución madre alícuotas de 1,2,4,6,8 y 10 mL con una pipeta volumétrica y colocarlas en matraces volumétricos de 50 mL.
5. Llevar los matraces a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP obteniendo así las soluciones A, B, C, D, E y F.
6. De la solución A, tomar una alícuota de 4 mL y colocarlo en un matraz volumétrico de 25 mL.
7. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP (Sistema A1). Realizar por triplicado.
8. Con las soluciones restantes (Solución B-F) realizar los pasos 6 y 7, para obtener los sistemas B1, C1, D1, E1 y F1.
9. Leer los sistemas en un espectrofotómetro y celdas de cuarzo de 1 cm a 393 nm. (Figura 11)
10. Analizar los datos.

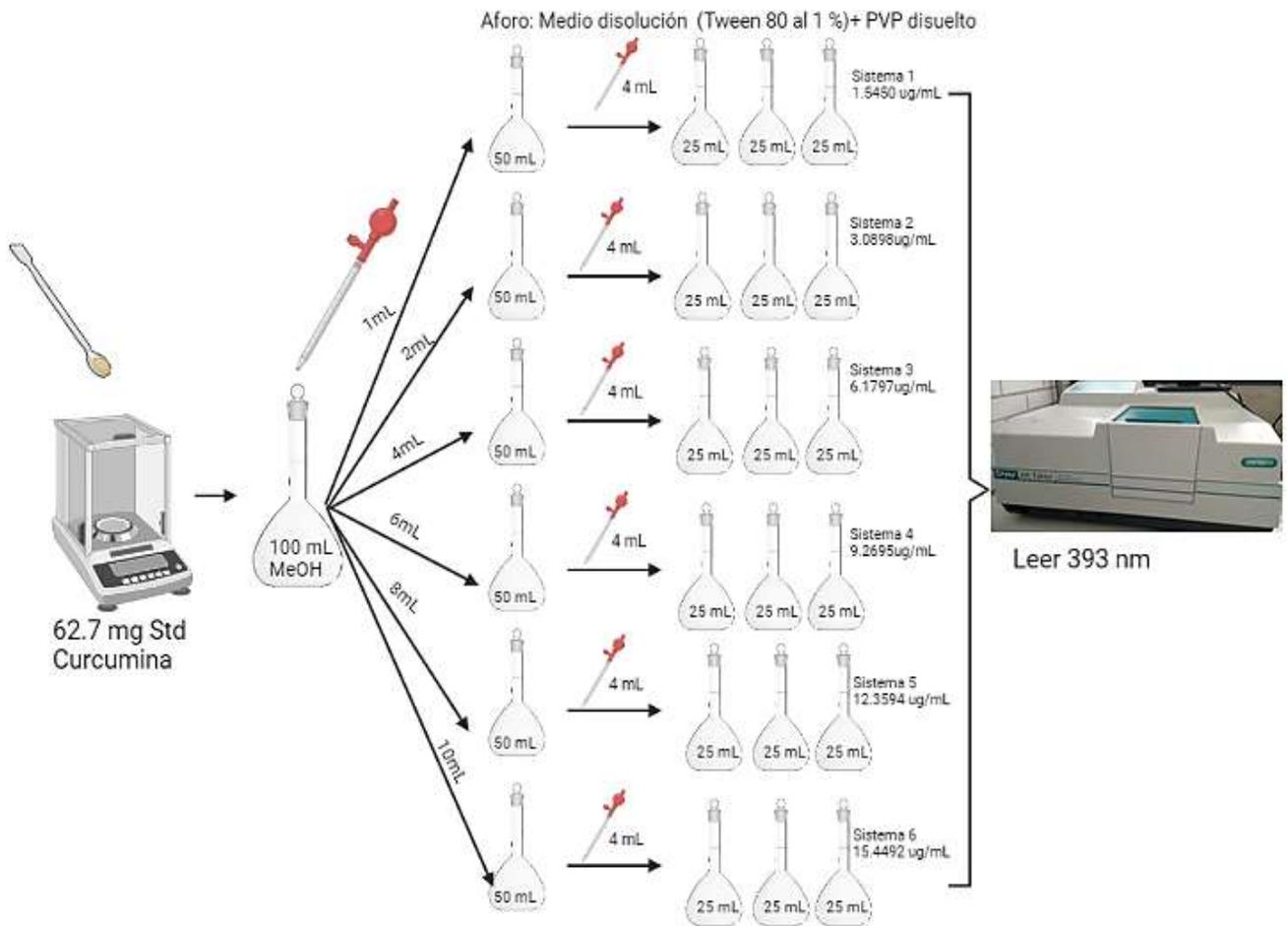


Figura 11. Procedimiento experimental de la prueba de linealidad del método.

10.6. Precisión del sistema

1. En una balanza analítica pesar 63.46 mg del estándar de curcumina 77%.
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL.
3. Llevar a volumen de aforo con metanol (Solución madre).
4. Tomar de la solución madre 1 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
5. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución. (Solución A)
6. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
7. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución (Solución A1). Realizar por sextuplicado.
8. Tomar de la solución madre 4 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
9. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución. (solución B)
10. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
11. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución (Solución B1). Realizar por sextuplicado.
12. Tomar de la solución madre 10 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
13. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución (Solución C).
14. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
15. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución (Solución C1). Realizar por sextuplicado.
16. Leer en el espectrofotómetro con celdas de cuarzo de 1cm a 393 nm (Figura 12).

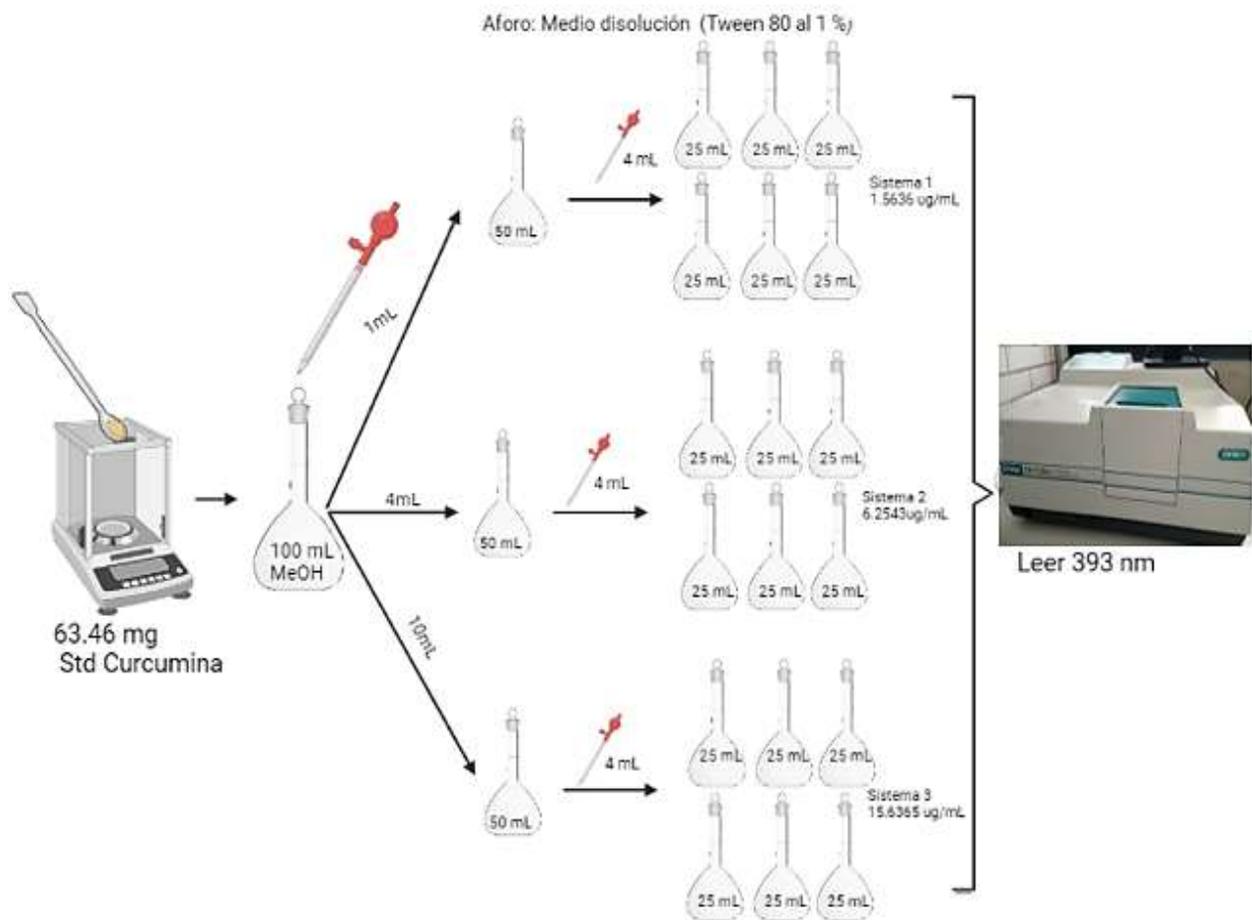


Figura 12. Procedimiento experimental de la prueba de precisión del sistema.

10.7. Influencia del filtro

1. En una balanza analítica pesar 24.9 mg del estándar de curcumina 77%.
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL.
3. Llevar a volumen de aforo con metanol (Solución Madre)
4. Tomar de la solución madre una alícuota de 20 mL con pipeta volumétrica y colocarlo en un matraz volumétricos de 100mL
5. Llevar a volumen de aforo con medio de disolución.
6. Tomar de la solución anterior alícuotas de 2, 6, y 8mL con una pipeta volumétrica y colocarlas en matraces volumétricos de 25 mL.
7. Llevar los matraces a volumen de aforo con medio de disolución obteniendo así los sistemas A, B y C.
8. Cada uno de los sistemas se realizan por sextuplicado
9. Leer los sistemas sin filtrar en un espectrofotómetro y celdas de cuarzo de 1 cm a 393 nm.
10. Leer los mismos sistemas los cuales se filtrarán con filtros marca VARIAN de 35 μm a 393 nm.
11. Analizar los datos.

10.8. Exactitud y Precisión del método

1. En una balanza analítica pesar 63.46 mg del estándar de curcumina 77%.
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL.
3. Llevar a volumen de aforo con metanol (Solución madre).
4. Tomar de la solución madre 1 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
5. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP.
6. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
7. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP (Solución A). Realizar por sextuplicado.
8. Tomar de la solución madre 4 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
9. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP.
10. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
11. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP (Solución B). Realizar por sextuplicado.
12. Tomar de la solución madre 10 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
13. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP.
14. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
15. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP (Solución C). Realizar por sextuplicado.
16. Leer en el espectrofotómetro con celdas de cuarzo de 1cm a 393 nm (Figura 13).

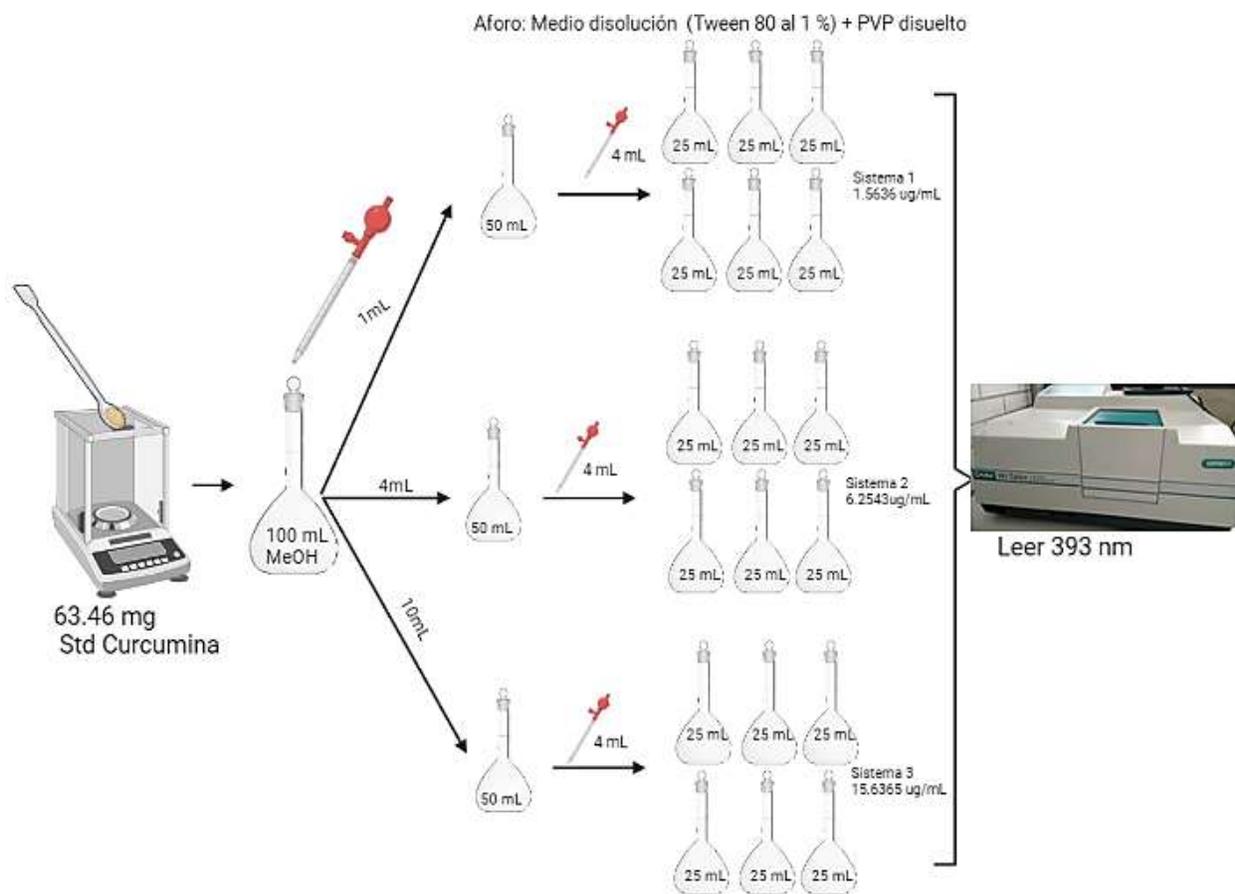


Figura 13. Procedimiento experimental de la prueba de exactitud y precisión del método.

10.9. Repetibilidad y reproducibilidad

La prueba de repetibilidad se realiza dos días distintos y lo realiza un mismo analista. y la prueba de reproducibilidad la realizan dos analistas en dos días distintos.

1. En una balanza analítica pesar 63.46 mg del estándar de curcumina 77%.
2. Disolver con metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL.
3. Llevar a volumen de aforo con metanol (Solución madre).
4. Tomar de la solución madre 1 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
5. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP.
6. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
7. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP (Solución A). Realizar por triplicado.
8. Tomar de la solución madre 4 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
9. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP.
10. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
11. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP (Solución B). Realizar por triplicado.
12. Tomar de la solución madre 10 mL con pipeta volumétrica y colocarlos en un matraz volumétrico de 50mL.
13. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP.
14. De la solución anterior tomar una alícuota de 4mL, y colocarlos en un matraz volumétrico de 25mL.
15. Llevar a volumen de aforo con la solución de medio de disolución y PVP (Solución C). Realizar por triplicado.
16. Leer en el espectrofotómetro con celdas de cuarzo de 1cm a 393 nm (Figura 14).

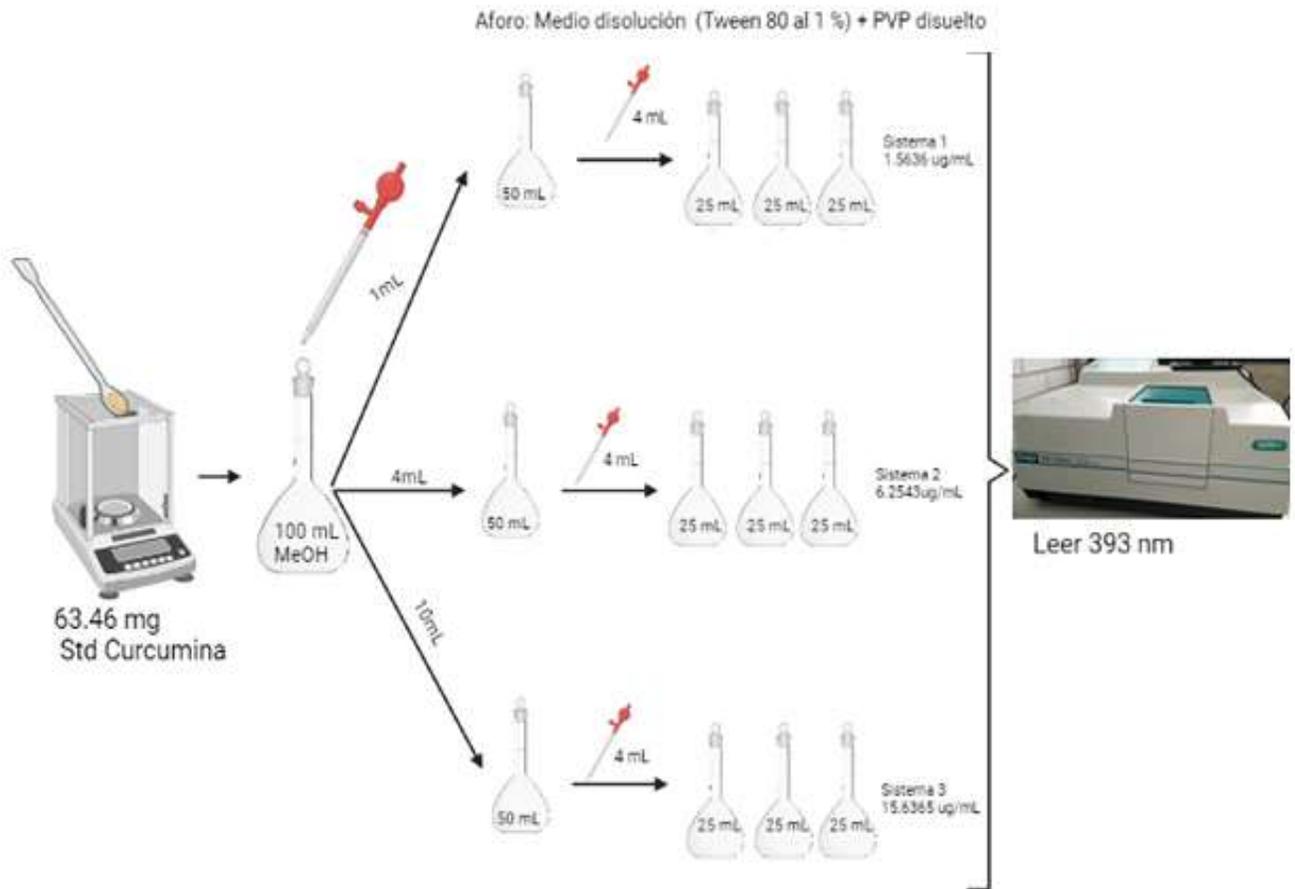


Figura 14. Procedimiento experimental de la prueba de repetibilidad y reproducibilidad.

10.10. Cuantificación del contenido químico

10.10.1. Vidanat

1. Se pesa 102.5 mg de muestra y se disuelven en 70 mL de metanol trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a volumen de aforo con metanol.
2. Tomar una alícuota de 10 mL y llevar a un matraz de 20 mL y llevar a volumen de aforo con medio de disolución.
3. Leer a 393 nm en el espectrofotómetro UV-Vis

10.10.2. Greenside

1. Se pesa 109.3mg de muestra y se disuelven en 70 mL de metanol trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a volumen de aforo con metanol.
2. Tomar una alícuota de 10 mL y llevar a un matraz de 20 mL y llevar a volumen de aforo con medio de disolución.
3. Leer a 393 nm en el espectrofotómetro UV-Vis

10.10.3. GNC

1. Se pesa 95.8mg de muestra y se disuelven en 70 mL de metanol trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a volumen de aforo con metanol.
2. Tomar una alícuota de 2 mL y llevar a un matraz de 20 mL y llevar a volumen de aforo con medio de disolución.
3. De la solución anterior tomar una alícuota de 4 mL y llevar a un matraz de 20 mL y llevar a volumen de aforo con medio de disolución.
4. Leer a 393 nm en el espectrofotómetro UV-Vis

10.10.4. Dispersión

1. Se pesa 75.5mg de muestra y se disuelven en 70 mL de metanol trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a volumen de aforo con metanol.
2. Tomar una alícuota de 10 mL y llevar a un matraz de 20 mL y llevar a volumen de aforo con medio de disolución.

3. Leer a 393 nm en el espectrofotómetro UV-Vis

10.10.5. *Natural wisdom*

1. Se pesa 61.9mg de muestra y se disuelven en 70 mL de metanol trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a volumen de aforo con metanol.
2. Tomar una alícuota de 10 mL y llevar a un matraz de 20 mL y llevar a volumen de aforo con medio de disolución.
3. Leer a 393 nm en el espectrofotómetro UV-Vis

10.11. Perfiles de disolución

1. Como primer paso se calibra el disolutor (Aparato II USP).
2. Se prepara el disolutor, colocando 900 mL del medio de disolución en cada uno de los vasos (Se debe de realizar la prueba para cada marca en 12 cápsulas).
3. Se coloca en cada cápsula un *sinker*, para evitar que floten.
4. Cuando el disolutor llegue a la temperatura de 37.5°C se inicia a correr y al segundo cero se coloca la primera cápsula.
5. Cada 20 segundos se coloca la siguiente cápsula en los vasos restantes.
6. Los muestreos se realizan en los siguientes minutos: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 y 300.
7. Después de tomar una muestra filtrar con un filtro de tamaño de poro de 35µm
8. Leer las muestras en un espectrofotómetro, con celdas de cuarzo de 1 cm a 393 nm (Figura 15).



Figura 15. Procedimiento experimental de los perfiles de disolución.

11. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Todas las respuestas fueron obtenidas a 393 nm, debido a que se encontró una interacción con el PVP el cual fue analizado en el programa Statgraphics mediante un análisis de cuadrados mínimos parciales, obteniendo como resultado que a esta longitud de onda se obtiene las mejores respuestas.

11.1. Resultados de la Validación del Sistema

11.1.1. Linealidad del sistema

La linealidad del sistema se evaluó utilizando 6 niveles de concentración (1.54-15.45 µg/ml) por triplicado (Tabla 7).

Tabla 7. Datos obtenidos de la linealidad del sistema.

No. Sistema	Concentración Curcumina (µg/mL)	ABS a 393 nm	ε	Media ABS a 393 nm	S
1	1.5449	0.1545	0.1000	0.1554	0.0021
2		0.1578	0.1021		
3		0.1539	0.0996		
4	3.0899	0.3191	0.1033	0.3193	0.0013
5		0.3181	0.1029		
6		0.3207	0.1038		
7	6.1797	0.6477	0.1048	0.6488	0.0012
8		0.6501	0.1052		
9		0.6487	0.1050		
10	9.2697	0.9795	0.1057	0.9789	0.0013
11		0.9774	0.1054		
12		0.9797	0.1057		
13	12.3594	1.2982	0.1050	1.2967	0.0057
14		1.2904	0.1044		
15		1.3015	0.1053		
16	15.4493	1.6157	0.1046	1.6203	0.0075
17		1.6163	0.1046		
18		1.6289	0.1054		
		S	0.0018		
		Promedio	0.1041		
		CV%	1.7558		

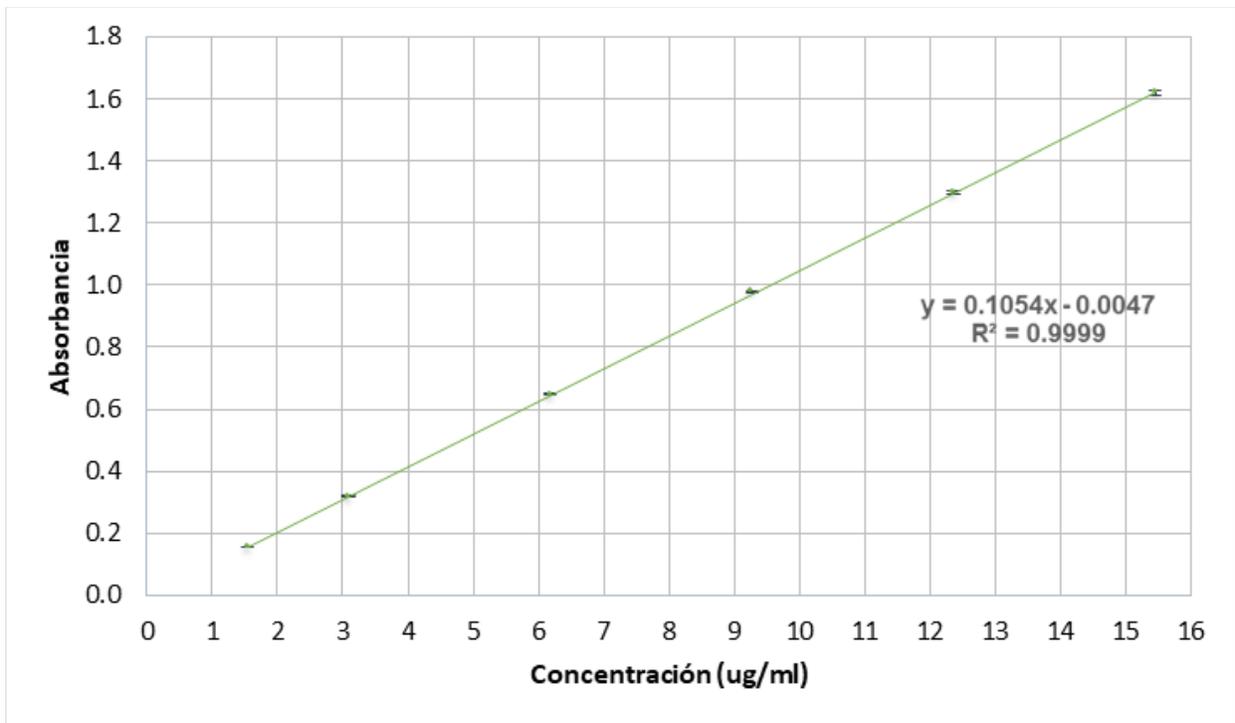


Figura 16. Curva de calibración del sistema de curcumina en medio de disolución pH 1.2

Tabla 8. Resultados obtenidos del Análisis de varianza de la linealidad del sistema con un $\alpha=0.05$

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	p-value
Regresión	1	4.8388	4.8388	190101.0052	4.94205x10⁻³⁴
Residuos	16	0.0004	0.0000255		
Total	17	4.8392			

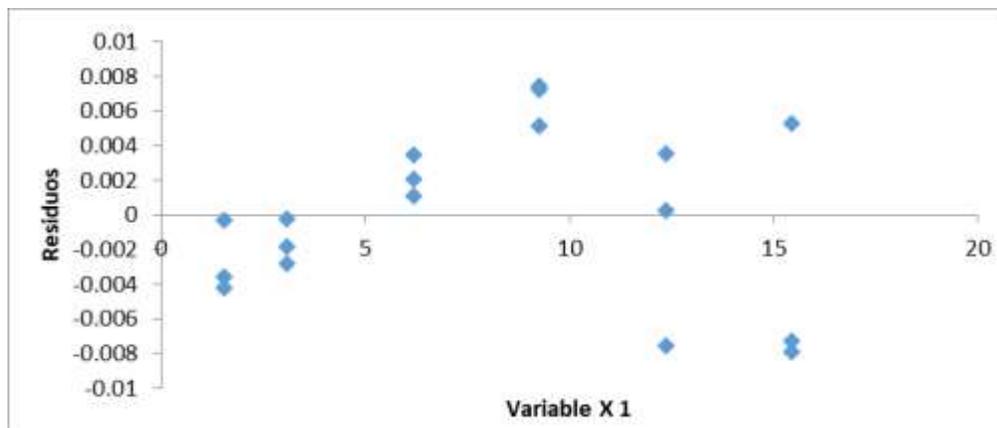


Figura 17. Residuales para la linealidad del sistema.

Se plantean las siguientes hipótesis.

- Ho: Abs= Constante. Por lo tanto, no hay una relación lineal entre la respuesta analítica y la concentración
- Ha: Abs= F(Concentración). Por lo tanto, existe una relación proporcionalmente lineal entre la respuesta analítica y la concentración

Criterio de aceptación o rechazo de las hipótesis con un 95 % confianza:

- Sí el valor de $p > 0.05$ se acepta Ho
- Sí el valor de $p < 0.05$, se acepta Ha

Puesto que el valor-P en la tabla 8 es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre ABS a 393nm y la concentración Curcumina con un nivel de confianza del 95%. El rango de concentraciones en donde se encuentra una relación lineal es de 1.5449 a 15.4493 ug/ml, como se muestra en la figura 16.

En la figura 17 se observa el gráfico para los residuales de la linealidad del método en el cual se puede interpretar que existe una aleatorización en los sistemas realizados gracias a que no existe una tendencia en los datos.

Tabla 9. Resultados obtenidos del análisis de regresión para la linealidad del sistema.

Parámetro de desempeño	Valores obtenidos	Valor de aceptación (CNQFB)
r	0.9999	≥ 0.99
r ²	0.9999	≥ 0.98
Intercepto (β_0)	-0.0047	-
Pendiente (β_1)	0.1054	-
IC(β_1)	0.1048 a 0.1059	No incluye el cero
IC(β_0)	-0.0095 a 7.6842x10⁻⁰⁵	Incluye el cero
CV%	1.7558	$\leq 3\%$

De acuerdo con los valores obtenidos del análisis de regresión de la tabla 9, los parámetros de desempeño cumplen con lo indicado en la Guía de Validación de Métodos Analíticos del CNQFB, con un valor de $r^2 = 0.9999$ un $CV\% = 1.75$ y IC (β_0) que incluye al cero, asegurando que el intercepto pasa por cero, es decir la recta pasa por el origen y, por lo tanto, a concentración cero se tiene una absorbancia igual a cero.

11.1.2. Precisión del sistema

La precisión del sistema se evaluó usando tres niveles de concentración por sextuplicado, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados obtenidos de la precisión del sistema.

No. Sistema	Concentración Curcumina ($\mu\text{g/mL}$)	393nm	ϵ		
1	1.5637	0.1603	0.1025	S	0.0004
2	1.5637	0.1596	0.1021	Promedio	0.1026
3	1.5637	0.1597	0.1021	CV%	0.4166
4	1.5637	0.161	0.1030		
5	1.5637	0.1609	0.1029		
6	1.5637	0.1611	0.1030		
7	6.2546	0.6559	0.1049	S	0.0005
8	6.2546	0.6611	0.1057	Promedio	0.1058
9	6.2546	0.6649	0.1063	CV%	0.4795
10	6.2546	0.6623	0.1059		
11	6.2546	0.6624	0.1059		
12	6.2546	0.664	0.1062		
13	15.6365	1.6165	0.1034	S	0.0009
14	15.6365	1.636	0.1046	Promedio	0.1046
15	15.6365	1.6396	0.1049	CV%	0.8730
16	15.6365	1.6289	0.1042		
17	15.6365	1.6353	0.1046		
18	15.6365	1.6365	0.1047		
		S	0.0014		
		Promedio	0.1043		
		CV%	1.3674		

Los resultados de la tabla 10 muestran que el $\text{CV}\% = 1.3674$, de acuerdo con el CNQFB el criterio de aceptación para la precisión del sistema es que el $\text{CV}\%$ sea menor a 1.5%, cumpliéndose con la precisión del sistema.

11.1.3. Influencia del filtro

La influencia del filtro se evaluó utilizando tres niveles de concentración por sextuplicado las cuales se leyeron primero sin filtrar y después filtrando las soluciones (Filtro VARIAN de 35 μm), obteniendo los resultados indicados en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados obtenidos de la influencia del filtro.

Concentración de curcumina (µg/mL)	ABS Sin el filtro	Promedio	ABS Con el filtro	Promedio	% Diferencia absoluta
3.0677	0.3338	0.3410	0.3499	0.3517	1.0700
	0.3492		0.3576		
	0.3354		0.3423		
	0.3375		0.3457		
	0.3469		0.3421		
	0.3434		0.3728		
9.2030	1.0093	1.0063	0.9756	1.0237	1.7417
	1.0052		1.0352		
	1.0036		1.0167		
	1.0118		1.0813		
	1.0052		1.0158		
	1.0026		1.0176		
12.2707	1.3415	1.3403	1.3418	1.3532	1.2867
	1.3411		1.3523		
	1.339		1.3514		
	1.3373		1.3424		
	1.3398		1.3544		
	1.343		1.3766		

De acuerdo con lo indicado en la NOM-177-SSA1-2013, la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%. En la tabla 11 se puede observar que la diferencia absoluta de las soluciones es menor al 2%, por lo tanto, se puede comprobar que no existe adherencia de la curcumina en el filtro.

11.2. Validación del Método

11.2.1. Especificidad

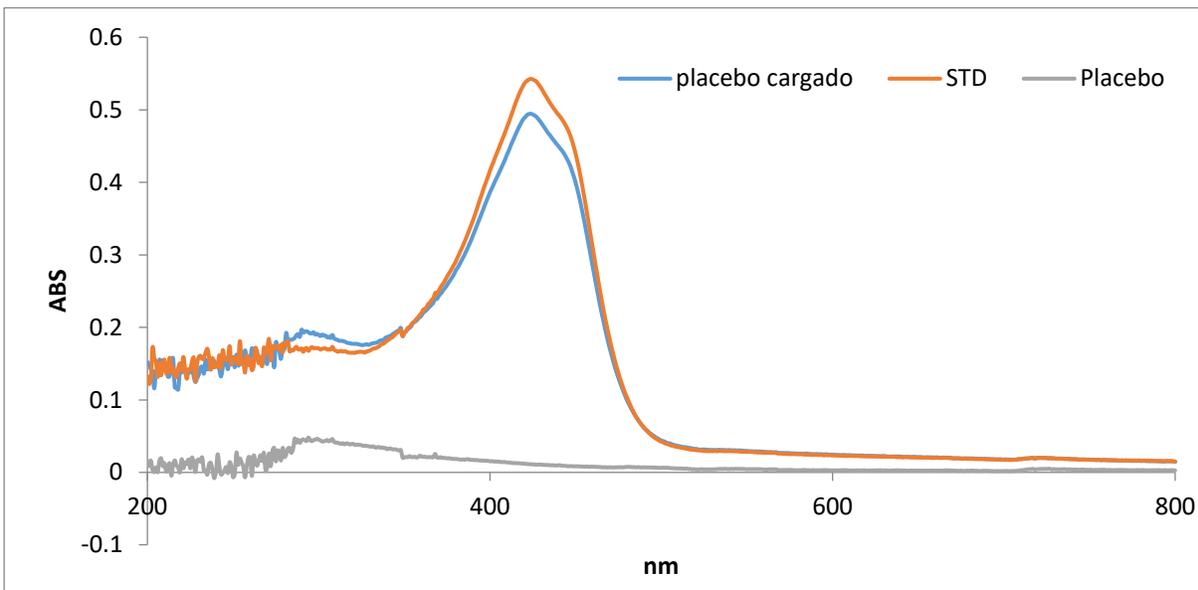


Figura 18. Resultados obtenidos de especificidad del método

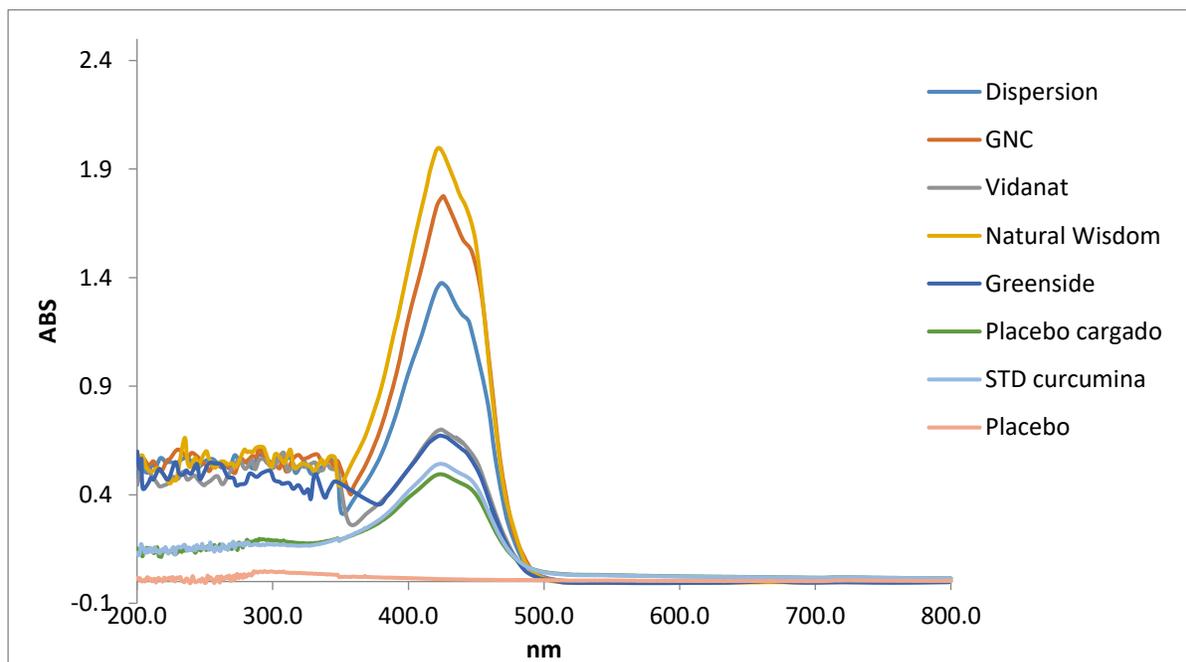


Figura 19. Resultados obtenidos del espectro de absorción de las 5 marcas de cápsulas de curcumina analizadas para la prueba de especificidad del método.

La ICH define la especificidad como la capacidad de evaluar inequívocamente el analito en la presencia de componentes que se puede esperar que se presente. Normalmente, estos pueden incluir impurezas, productos de degradación, la matriz, etc.

De acuerdo con la figura 18, se observa que el placebo no muestra una señal analítica que pueda interferir con la señal de la curcumina, y en la figura 19 se observa de la misma forma que ni el placebo o algún otro componente de las cápsulas interfieren en la señal de las distintas marcas de cápsulas de curcumina que se analizan.

Debido a que se desconocen la formulación de cada una de las marcas analizadas se adicionaron 0.5 y 1 mL de estándar de curcumina a una concentración de (6.464 $\mu\text{g/mL}$) para asegurarnos que no existen cambios en el comportamiento espectrofotométrico.

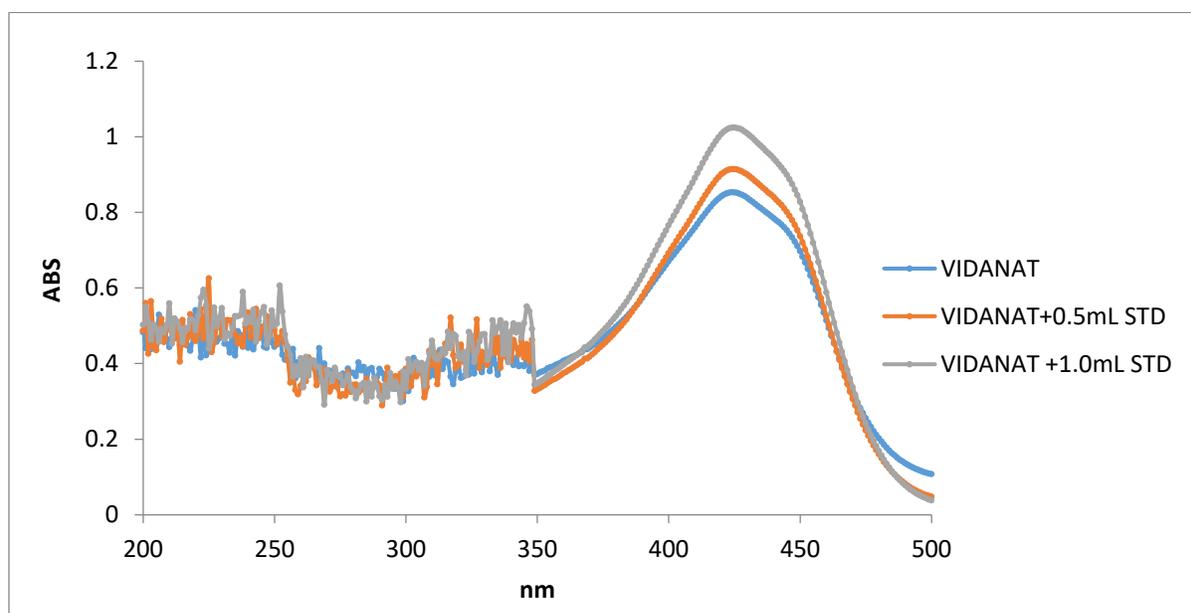


Figura 20. Espectro de absorción de la marca Vidanat adicionando concentraciones conocidas de estándar de curcumina.

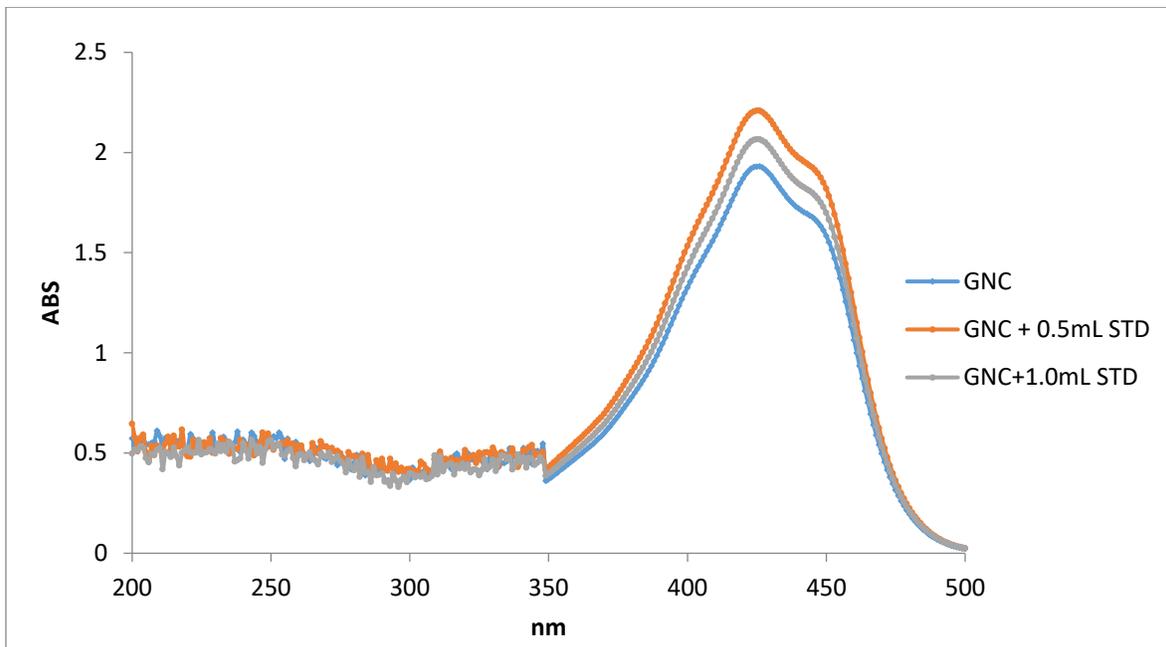


Figura 21. Espectro de absorción de la marca GNC adicionando concentraciones conocidas de estándar de curcumina.

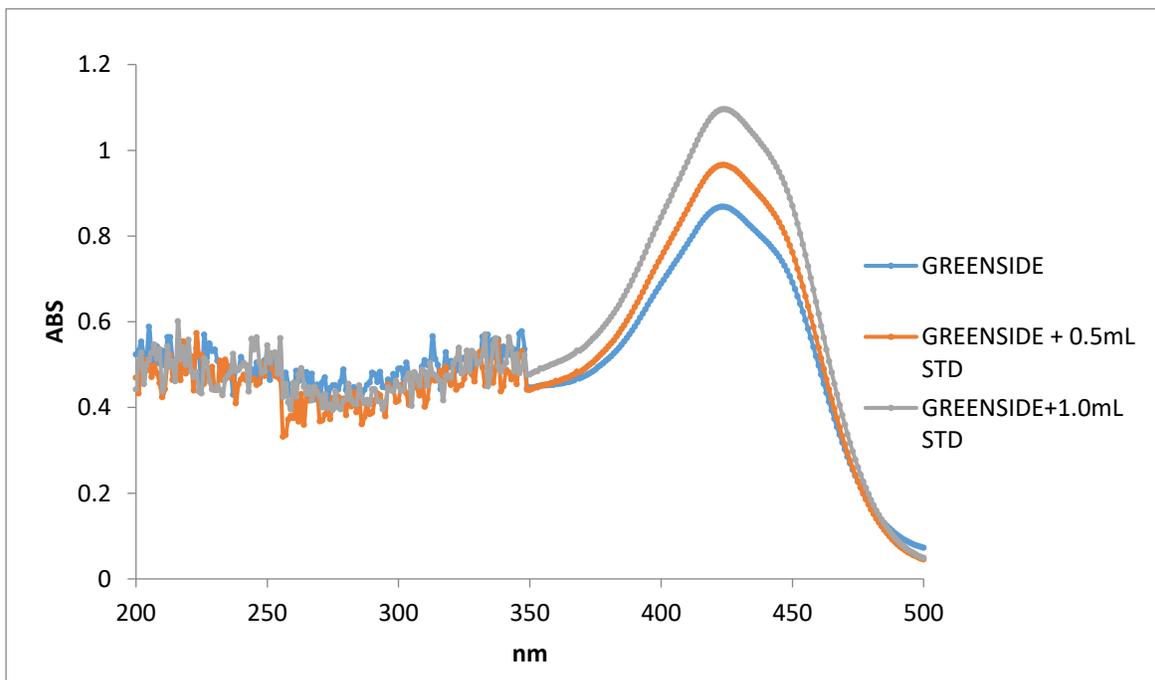


Figura 22. Espectro de absorción de la marca Greenside adicionando concentraciones conocidas de estándar de curcumina.

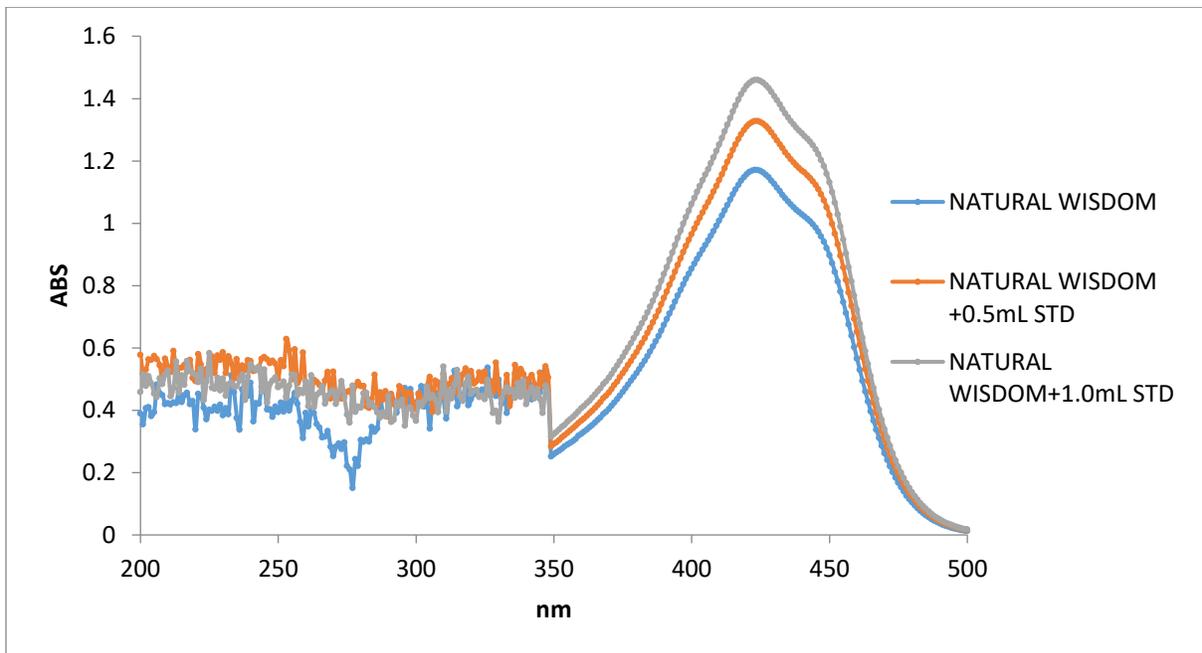


Figura 23. Espectro de absorción de la marca Natural Wisdom adicionando concentraciones conocidas de estándar de curcumina.

En las figuras (20-23) se puede observar que la adición de concentración de curcumina no afecta el comportamiento de los espectros de absorción, además de que la señal que obtiene es proporcional a la concentración que se adiciona en cada una de las marcas que se analizaron. Por lo tanto, el método se puede considerar específico y selectivo, debido a que la señal es únicamente debida a la curcumina.

11.2.2. Linealidad del Método

La linealidad del método se evaluó utilizando 6 niveles de concentración por triplicado (1.54- 15.45 µg/ml) obteniéndose los resultados mostrados en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados obtenidos de la linealidad del método.

No. Sistema	Concentración curcumina Adicionada (µg/mL)	ABS a 393 nm	ε	Concentración curcumina Recuperada (µg/ml)	%Recobro Relativo	Media concentración curcumina Recuperada (µg/mL)	S
1	1.5449	0.1593	0.1031	1.5529	100.52	1.5548	0.5070
2		0.1588	0.1028	1.5481	100.21		
3		0.1604	0.1038	1.5634	101.20		
4	3.0899	0.3253	0.1053	3.1414	101.67	3.1635	1.3978
5		0.3247	0.1051	3.1357	101.48		
6		0.3328	0.1077	3.2132	103.99		
7	6.1797	0.6508	0.1053	6.2564	101.24	6.2442	0.3807
8		0.6511	0.1054	6.2592	101.29		
9		0.6467	0.1046	6.2171	100.61		
10	9.2696	0.9623	0.1038	9.2373	99.65	9.3639	1.1857
11		0.9829	0.1060	9.4344	101.78		
12		0.9814	0.1059	9.4201	101.62		
13	12.3594	1.2955	0.1048	12.4259	100.54	12.4632	0.3231
14		1.2989	0.1051	12.4584	100.80		
15		1.3038	0.1055	12.5053	101.18		
16	15.4493	1.6009	0.1036	15.3485	99.35	15.4445	0.5382
17		1.6159	0.1046	15.4920	100.28		
18		1.616	0.1046	15.4930	100.28		
		S	0.0012		1.0204		
		Promedio	0.1048		100.98		
		CV%	1.1065		1.0104		

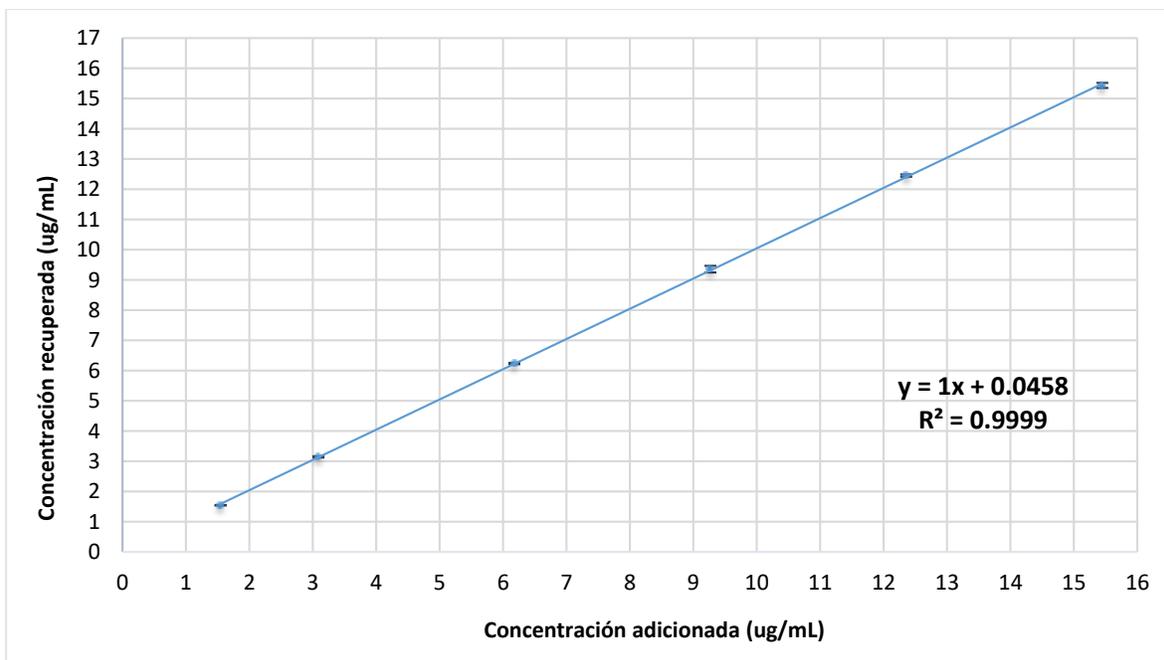


Figura 24. Curva de calibración del método de curcumina en medio de disolución pH 1.2

Tabla 13. Resultados obtenidos de la regresión de la linealidad del método.

Parámetro	Valores obtenidos	Valores de aceptación (CNQFB)
r^2	0.9998	≥ 0.98
r	0.9999	≥ 0.99
IC(β_1)	0.9930 a 1.0070	Debe incluir la unidad
IC(β_0)	-0.0087 a 0.1225	Debe incluir el cero
IC(μ)	100.9819	97-103%.
$CV_{y/x}$	1.1065	$\leq 3\%$
CV % recobro	1.0104	$\leq 3\%$

Tabla 14. Resultados obtenidos del Análisis de varianza de la linealidad del método con un $\alpha=0.05$

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	p-Value
Regresión	1	435.5915	435.5915	91687.4915	1.68657x10⁻³¹
Residuos	16	0.0760	0.0048		
Total	17	435.6675			

Se plantean las siguientes hipótesis para la linealidad del método

- Ho: No existe una relación lineal entre la concentración adicionada de curcumina y la concentración recuperada de curcumina.
- Ha: Existe una relación lineal entre la concentración adicionada de curcumina y la concentración recuperada de curcumina.

Criterio de aceptación o rechazo con un 95 % confianza:

- Sí el valor de $p > 0.05$, se acepta Ho
- Sí el valor de $p < 0.05$, se acepta Ha

De acuerdo con el valor de p-value de la tabla 14 es menor a 0.05 se rechaza Ho, por lo tanto, se puede asegurar con un 95% de confianza que existe una relación lineal entre las concentraciones adicionadas y las recuperadas de curcumina en un intervalo de concentración (1.5449- 15.4493 $\mu\text{g/mL}$) relación que se puede observar en la figura 24.

Además, en la tabla 13 se especifican los parámetros que se evalúan en la linealidad del método cumpliéndose con todos los criterios de aceptación que indica el CNQFB en la Guía de Validación de métodos analíticos, de este modo se puede decir que se cumple con la validación de la linealidad del método.

11.2.3. Precisión y Exactitud del método

La prueba de precisión y exactitud se evaluaron utilizando tres niveles de concentración por sextuplicado.

11.2.3.1. Precisión del método

Tabla 15. Resultados obtenidos de la prueba de precisión del método.

Concentración Curcumina Adiconada ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	ABS a 393nm	ξ
1.5637	0.1613	0.1032
1.5637	0.164	0.1049
1.5637	0.1659	0.1061
1.5637	0.1641	0.1049
1.5637	0.1643	0.1051
1.5637	0.1634	0.1045
6.2546	0.663	0.1060
6.2546	0.6734	0.1077
6.2546	0.672	0.1074
6.2546	0.6709	0.1073
6.2546	0.6722	0.1075
6.2546	0.6736	0.1077
15.6365	1.6337	0.1045
15.6365	1.6449	0.1052
15.6365	1.6465	0.1053
15.6365	1.6561	0.1059
15.6365	1.645	0.1052
15.6365	1.652	0.1056
	S	0.0013
	Promedio	0.1058
	CV%	1.2211

De acuerdo con el CNQFB el criterio de evaluación para este parámetro es el CV% el cual debe de ser menor al 3%, el resultado que se obtuvo de la prueba de precisión fue de 1.221 (tabla 15), cumpliendo con el criterio de evaluación y con la validación de dicho parámetro.

9.3.2.2. *Exactitud del método.*

Tabla 16. Resultados obtenidos de la prueba de exactitud del método.

Concentración Adicionada ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración Recuperada ($\mu\text{g/ml}$)	%Recobro Absoluto
1.5637	1.5248	97.51
1.5637	1.5503	99.14
1.5637	1.5682	100.29
1.5637	1.5512	99.21
1.5637	1.5531	99.33
1.5637	1.5446	98.78
6.2546	6.2673	100.20
6.2546	6.3656	101.77
6.2546	6.3524	101.56
6.2546	6.3420	101.40
6.2546	6.3543	101.59
6.2546	6.3675	101.80
15.6365	15.4432	98.76
15.6365	15.5491	99.44
15.6365	15.5642	99.54
15.6365	15.6550	100.12
15.6365	15.5501	99.45
15.6365	15.6162	99.87
	S	1.2209
	Promedio	99.9875
	CV%	1.2211

Para la exactitud del método el CNQFB indica que el promedio del porcentaje de recobro debe de estar entre el 97-103%, como lo indica la tabla 16 el promedio del porcentaje de recobro fue de 99.98% y un CV % del 1.221%, cumpliendo con los parámetros de evaluación de dicha prueba, por lo tanto, podemos decir que el método es exacto y preciso.

11.2.4. Repetibilidad y Reproducibilidad

La prueba de repetibilidad de evaluó utilizando tres niveles de concentración por triplicado, un mismo analista en dos días diferentes bajo las mismas condiciones (tabla 17).

Tabla 17. Resultados obtenidos de la prueba de repetibilidad del método.

Analista	Día	Concentración Adicionada (µg/ml)	Concentración Recuperada (µg/ml)	%Recobro Absoluto	S	Promedio por día	CV%
1	1	1.5637	1.5682	100.2933	0.8364	100.1680	0.8350
		1.5637	1.5512	99.2051			
		1.5637	1.5531	99.3260			
		6.2546	6.2673	100.2026			
		6.2546	6.3524	101.5628			
		6.2546	6.3420	101.3966			
		15.6365	15.5642	99.5376			
		15.6365	15.6550	100.1180			
		15.6365	15.6162	99.8701			
	2	1.5632	1.5585	99.7017	0.5383	99.6135	0.5404
		1.5632	1.5473	98.9857			
		1.5632	1.5548	99.4630			
		6.2526	6.2881	100.5668			
		6.2526	6.2405	99.8061			
		6.2526	6.2722	100.3132			
		15.6316	15.4973	99.1408			
		15.6316	15.5141	99.2482			
		15.6316	15.5216	99.2959			
					S	0.7396	
				Promedio	99.8907		
				CV%	0.7404		

Los resultados de la tabla 17 muestran los resultados del promedio del porcentaje de recobro de la curcumina obtenidos y su CV% por día y el general (por analista), cumpliendo todos con los criterios de evaluación indicados por el CNQFB, en donde el promedio del porcentaje de recobro deberá estar entre 97-103% y el CV% debe de ser menor al 3%.

La prueba de reproducibilidad se evaluó utilizando tres niveles de concentración con dos analistas diferentes en dos días distintos obteniéndose los resultados de la tabla 18.

Tabla 18. Resultados obtenidos de la prueba de reproducibilidad del método

Analista	Día	Concentración Adicionada (µg/ml)	Concentración Recuperada (µg/ml)	%Recobro Absoluto	S	Promedio	CV%			
1	1	1.5637	1.5682	100.2933	100.1680	0.8364	0.8350			
		1.5637	1.5512	99.2051						
		1.5637	1.5531	99.3260						
		6.2546	6.2673	100.2026						
		6.2546	6.3524	101.5628						
		6.2546	6.3420	101.3966						
		15.6365	15.5642	99.5376						
		15.6365	15.6550	100.1180						
	15.6365	15.6162	99.8701	99.6135	0.5383	0.5404				
	2	1.5632	1.5585				99.7017			
		1.5632	1.5473				98.9857			
		1.5632	1.5548				99.4630			
		6.2526	6.2881				100.5668			
		6.2526	6.2405				99.8061			
		6.2526	6.2722				100.3132			
		15.6316	15.4973				99.1408			
15.6316		15.5141	99.2482							
15.6316	15.5216	99.2959	101.241	0.5663	0.5593					
2	1	1.5637				1.5862	101.4419			
		1.5637				1.5890	101.6233			
		1.5637				1.5938	101.9255			
		6.2546				6.3023	100.7618			
		6.2546				6.2890	100.5502			
		6.2546				6.3883	102.1371			
		15.6365				15.7599	100.7890			
		15.6365				15.8129	101.1275			
	15.6365	15.7637				100.8132	100.0552	1.0316	1.0310	
	2	1.5604				99.8206				99.8206
		1.5791				101.0167				101.0167
		1.5725				100.5981				100.5981
		6.2863				100.5383				100.5383
		6.1405				98.2057				98.2057
		6.3536				101.6148				101.6148
		15.4802	99.0311	99.0311						
15.6157		99.8983	99.8983							
15.5961	99.7727	99.7727								
			S	0.9542						
			Promedio	100.2694						
			CV%	0.9516						

De acuerdo con los valores obtenidos de la tabla 18, el CV% obtenido tanto para los analistas como para los diferentes días son menores al 2%, cumpliendo con los criterios de evaluación de reproducibilidad que indica el CNQFB.

11.3. Resultados obtenidos del contenido químico de curcumina en cápsulas

Se les realizó la prueba de contenido químico por triplicado a cada marca de cápsulas de curcumina para conocer si contenían la cantidad de curcumina indicada en su etiqueta, obteniéndose los siguientes resultados de la tabla 19.



Figura 25. Contenido de las cápsulas de curcumina de 5 marcas distintas.

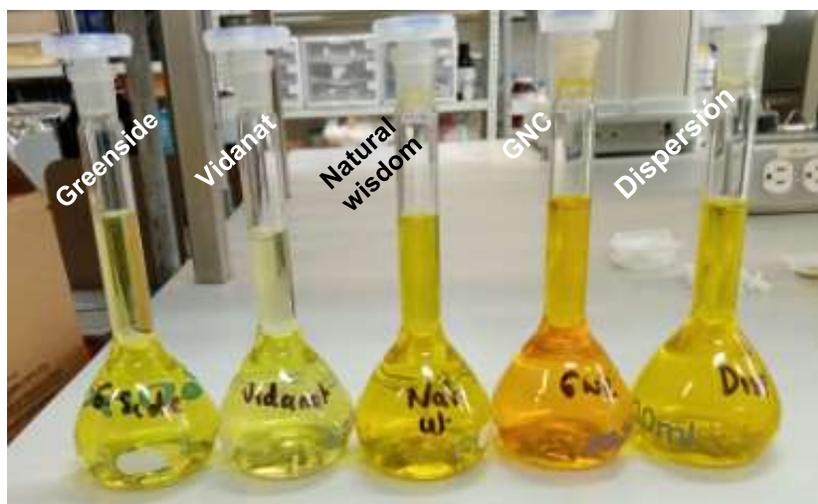


Figura 26. Solución de cápsulas de curcumina en metanol de 5 marcas distintas.

En la figura 25 se aprecia el color del contenido de las cápsulas de curcumina, en donde se observa que el color del contenido es distinto, la marca Vidanat presenta un color amarillo opaco, GNC también presenta una coloración amarilla, pero a diferencia de Vidanat esta tiene un color brillante, Natural Wisdom y la Dispersión tienen un color anaranjado, sin embargo, la dispersión tiene un color más oscuro, y la marca Greenside presenta una coloración amarilla verdosa y contenido heterogéneo, sin embargo este color y aspecto diferente puede ser debida al diente de león el cual es parte de su contenido según las especificaciones de su etiqueta.

En cuanto a la figura 26 se puede observar la coloración de las soluciones en metanol de las diversas marcas analizadas, en donde se distingue que las marcas Vidanat y Greenside muestran poca coloración a diferencia de las marcas GNC, Natural Wisdom y la Dispersión, de la cual se puede deducir que el contenido de curcumina será menor al resto.

Tabla 19. Contenido químico de 5 marcas distintas de cápsulas de curcumina.

Marca	Vidanat	Greenside	GNC	Dispersión	Natural Wisdom
mg de Curcumina	6.1106	3.4836	293.3387	78.6077	89.1332
% curcumina	1.2221	1.1670	83.8111	91.4043	19.8074

Conforme a la USP 43 las cápsulas de curcumina deben de contener no menos de 90% y no más del 110% de lo declarado en la etiqueta (United States Pharmacopeial Convention, 2019). De acuerdo con los datos de la tabla 19, ninguna de las marcas comerciales (Vidanat, Greenside, GNC, Natural Wisdom) cumplen con el contenido químico que indican en su etiqueta, solo la Dispersión de curcumina elaborada en el LEDEFAR cumplen con lo indicado en la USP.

En estudios recientes se analizaron 14 muestras de productos que contienen extracto de cúrcuma, en cuanto a los resultados del contenido de curcumina declarados en su etiqueta se encontró que 7 de estos productos se encontraban fuera del rango determinado por la USP (90-110%) de estos, 4 de ellos contenían cantidades muy bajas de curcuminoides entre 0.8%-2.7%, lo cual indica problemas de calidad significativos (You et al., 2022).

Una de las razones por las cuales este tipo de productos se encuentran en el mercado es gracias a que existe una diferencia entre los medicamentos y los suplementos alimenticios o nutracéuticos, estos no siguen una estricta regularización ni estandarización como lo hacen los medicamentos, Adebawale indica que los productos que no se encuentran estandarizados no pueden contener la misma cantidad de principio activo por dosis, frascos o lote (Adebawale et al., 2000).

11.4. Resultados de los perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se realizaron a 12 unidades por marca como se indica en la NOM-177-SSA1-2013, los resultados que se muestran son el promedio de las 12 cápsulas con sus respectivas barras de error acorde a su desviación estándar individual (figura 27 y tabla 20).

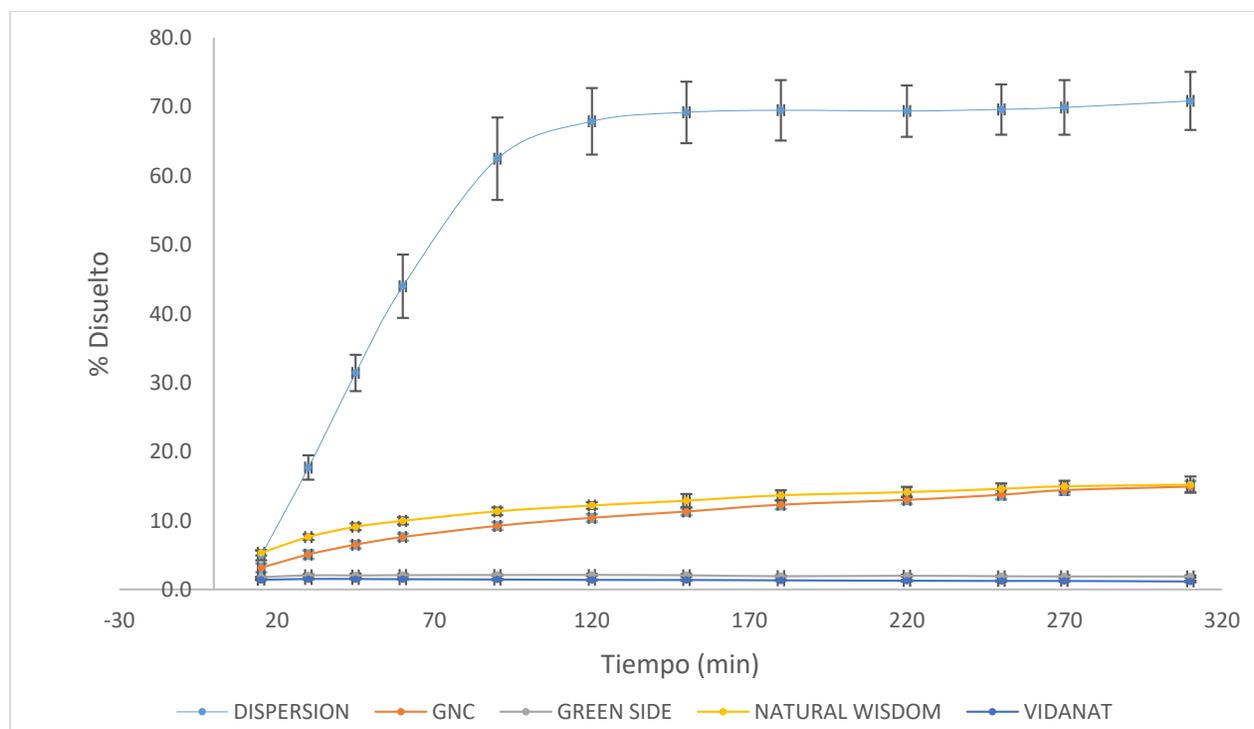


Figura 27. Resultados obtenidos de la comparación de 5 marcas diferentes de cápsulas de curcumina, con barras de error de la desviación estándar

Tabla 20. Promedio del porcentaje de disolución de 5 marcas de cápsulas de curcumina.

Tiempo (min)	DISPERSION	GNC	VIDANAT	GREENSIDE	NATURAL WISDOM
	Promedio±S	Promedio±S	Promedio±S	Promedio±S	Promedio±S
15	4.9499±0.7042	3.0619±0.6308	1.4118±0.0414	1.7891±0.0601	5.3198±0.3851
30	17.6885±1.7702	5.1582±0.5864	1.5263±0.0488	2.0617±0.1293	7.6143±0.3981
45	31.4064±2.6429	6.5421±0.5231	1.5258±0.0556	2.0328±0.2956	9.0949±0.4756
60	43.9728±4.5807	7.5467±0.5185	1.4925±0.0734	2.0853±0.1695	9.9609±0.5166
90	62.4715±5.9730	9.1148±0.5526	1.4553±0.0838	2.1052±0.0985	11.3444±0.5629
120	67.8769±4.8121	10.2771±0.5452	1.3939±0.0856	2.1139±0.1450	12.3014±0.6507
150	69.1825±4.4590	11.1322±0.5368	1.3814±0.1026	2.0669±0.1613	12.8891±0.9629
180	69.4784±4.3895	12.1197±0.6323	1.3338±0.1101	1.9334±0.0987	13.6631±0.7194
210	69.3684±3.7313	12.8619±0.5441	1.2772±0.1323	1.9996±0.1588	14.1279±0.7513
240	69.6052±3.6539	13.5610±0.6495	1.2464±0.1159	1.9301±0.1250	14.6050±0.7714
270	69.8833±3.9584	14.2133±0.6617	1.2451±0.1187	1.9022±0.1724	14.9724±0.8054
300	70.8338±4.2170	14.6983±0.8071	1.1840±0.1223	1.9013±0.1584	15.1931±0.8587

De acuerdo con la figura 23 y tabla 20, los resultados obtenidos del porcentaje disuelto de las marcas de cápsulas de curcumina después de 300 minutos son: Dispersión 70.8338%, GNC 14.6983%, Greenside 1.9013%, Natural Wisdom 15.1931%, Vidanat 1.1840%. Con las marcas Greenside y Vidanat se observa que la cantidad liberada se mantiene prácticamente constante desde el inicio, en consecuencia, se puede deducir que el contenido de curcumina se libera rápidamente desde el inicio, mas no asegura que está cantidad liberada tenga el efecto deseado. A diferencia de la Dispersión en la cual se observa que a través del tiempo se disuelve un mayor porcentaje de curcumina, y que a final de la prueba es la marca con el mejor porcentaje disuelto, lo cual se puede interpretar que fue la marca que tiene la mejor liberación de curcumina.

La NOM-177-SSA1-2013 señala que la comparación de perfiles de disolución se realiza usando el f_2 (Factor de similitud), sin embargo, esto únicamente para medicamentos. Existen además del cálculo de f_2 otras alternativas estadísticas que permiten comparar los perfiles de disolución.

Algunos de los métodos estadísticos además del f_2 son los métodos basados en ANOVA, métodos dependientes del modelo los cuales han mostrado que estos métodos son más discriminativos que los factores f . Los análisis de los métodos ANOVA se basan en procedimientos de ajuste de curvas y los datos de disolución se utilizan en su forma nativa o como una transformación simple y el análisis es capaz de mostrar diferencias entre perfiles en nivel y forma (Yuksel et al., 2000).

A continuación, se mostrarán los resultados del ABC T_0 - T_{300} calculado mediante el método de los trapecios (Tabla 21), además de los resultados obtenidos del método ANOVA para hacer la comparación de los perfiles de disolución.

Tabla 21. ABC T₀-T₃₀₀ de las distintas marcas analizadas.

	GREENSIDE	NATURAL WISDOM	GNC	VIDANAT	DISPERSION
CAPSULA	ABCT₀-T₃₀₀				
1	577.655131	3543.52773	3221.98909	399.825588	18781.1074
2	642.745474	3578.33227	3136.27127	384.470082	18194.5813
3	593.543422	3682.19023	3045.77354	364.791132	18021.9401
4	597.530187	3687.91455	2922.10076	419.528798	17769.4052
5	557.297581	3684.82748	3034.69798	434.15011	18156.5163
6	561.562707	3403.18057	3018.83545	368.492746	18007.0485
7	585.990301	3937.65876	3245.9476	395.688565	16478.357
8	599.448965	3905.12983	3136.24004	425.245296	16700.375
9	601.465108	3479.69588	2987.86826	406.802345	15726.8379
10	543.445378	3300.39867	2921.11499	408.45077	16112.8841
11	593.490218	3470.44348	3187.99006	418.112762	16155.2233
12	568.632212	3521.28316	3462.51075	353.949322	16278.3396

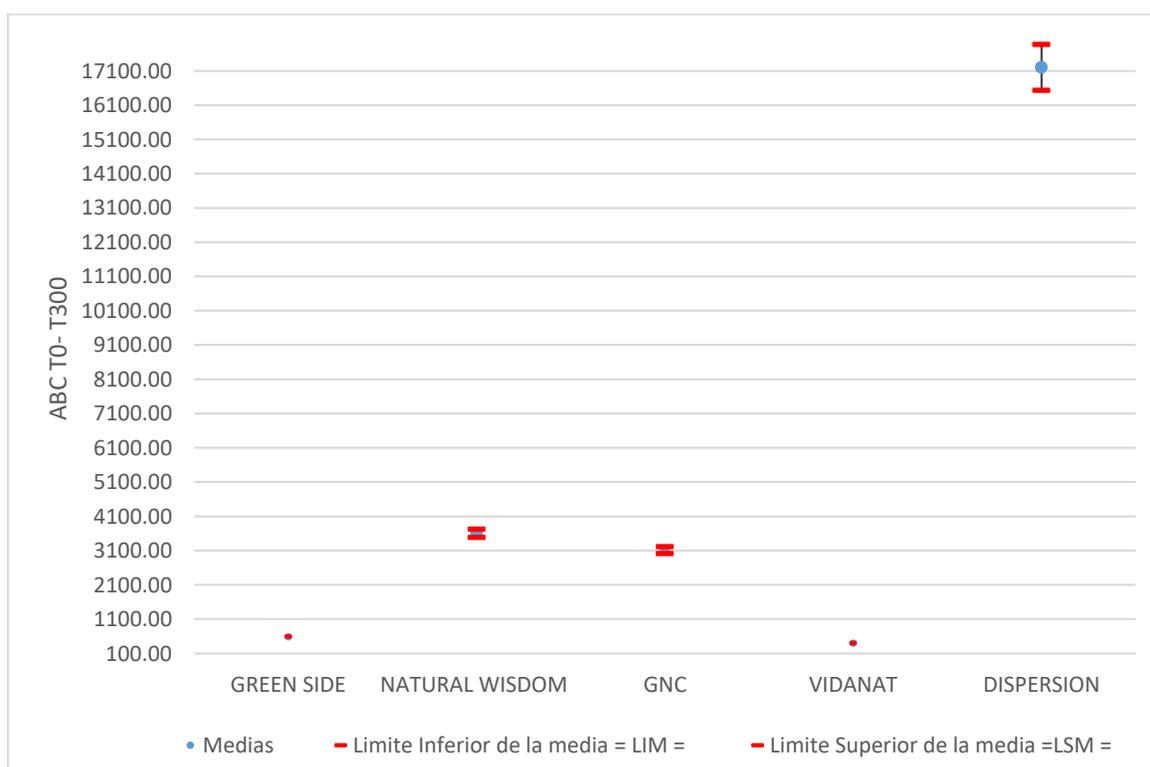


Figura 28. Comparación de intervalo de confianza para el promedio del ABC de 5 marcas de cápsulas de curcumina con 95 % confianza usando la desviación estándar individuales.

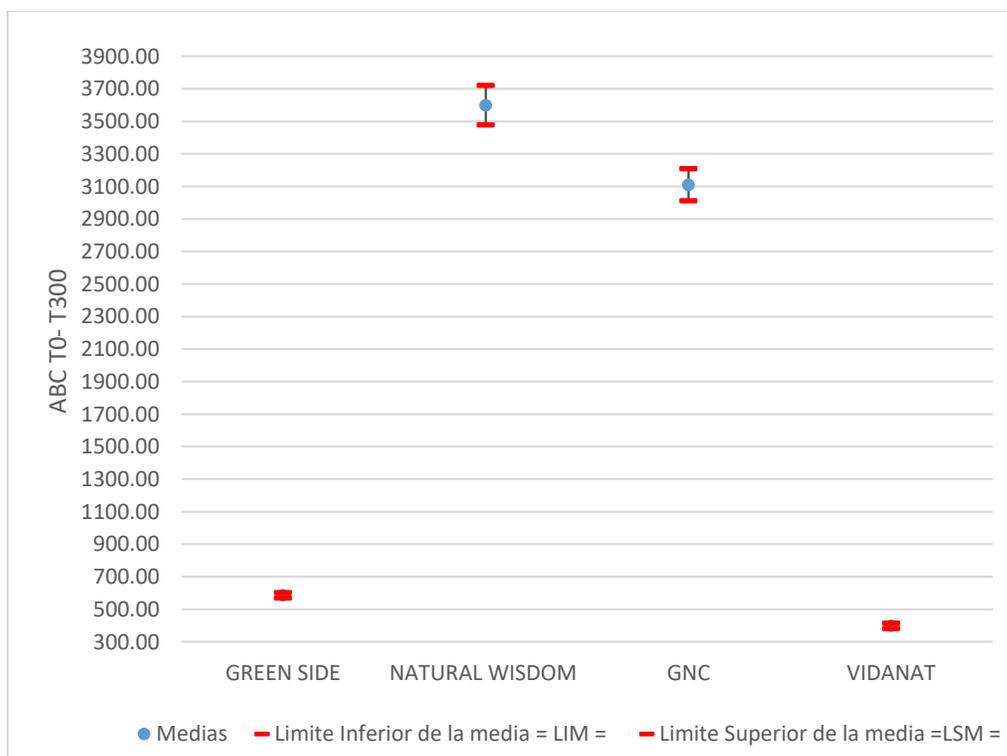


Figura 29. Comparación de intervalo de confianza para las medias del ABC de 4 marcas de cápsulas de curcumina con 95 % confianza.

Tabla 22. Análisis de varianza de la comparación de intervalos de confianza para el ABC de 5 marcas de cápsulas de curcumina con un 95% de confianza.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad (p)	Valor crítico para F
Entre grupos	2340013513	4	585003378.3	2513.997625	1.51603E-61	2.5397
Dentro de los grupos	12798415.35	55	232698.461			
Total	2352811929	59				

Se plantean las siguientes hipótesis

- Ho: Todas las medias del ABC son iguales.
- Ha: Al menos una de las medias el ABC es diferente.

Criterio de aceptación:

- Se acepta H_0 si, el valor de $p_{(0,05)} > 0.05$
- Se rechaza H_0 si, el valor de $p_{(0,05)} < 0.05$

De acuerdo con la tabla 22, el valor de p es de 1.51603×10^{-61} , menor a 0.05, se rechaza H_0 , por lo tanto, al menos una de las medias es diferente, esto quiere decir que los perfiles de disolución no son iguales. En la figura 28 se pueden observar cuales de los perfiles no son iguales o cuáles de ellos si muestran similitud, podemos decir que la Dispersión es significativamente diferente a las marcas comerciales. En la figura 29 se puede observar que de las marcas restantes GNC, Natural Wisdom, Vidanat y Greenside son significativamente diferentes.

También se analizaron los perfiles de disolución respecto al contenido de curcumina real de cada una de las marcas, obteniendo los siguientes resultados.

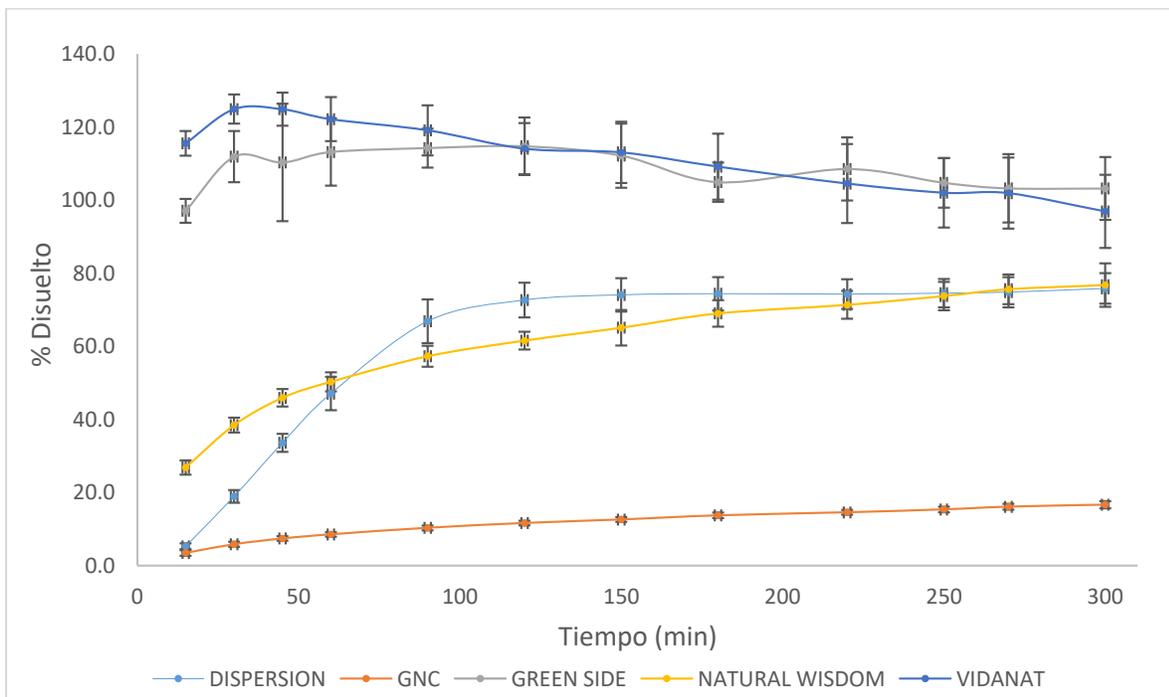


Figura 30. Perfil de disolución respecto al contenido químico de 5 marcas de cápsulas de curcumina, con barras de error de desviación estándar.

Tabla 23. Promedio del porcentaje disuelto de curcumina con base al contenido químico real de las distintas marcas analizadas.

Tiempo (minutos)	DISPERSION	GNC	GREENSIDE	NATURAL WISDOM	VIDANAT
	Promedio				
15	5.3014	3.4707	97.0685	26.8575	115.5182
30	18.9244	5.8468	111.8579	38.4417	124.8853
45	33.5949	7.4155	110.2893	45.9168	124.8493
60	47.0447	8.5542	113.1358	50.2886	122.1224
90	66.8430	10.3316	114.2157	57.2734	119.0809
120	72.6403	11.6491	114.6910	62.1054	114.0578
150	74.0518	12.6184	112.1388	65.0721	113.0304
180	74.3718	13.7377	104.8953	68.9798	109.1380
220	74.2635	14.5790	108.4874	71.3265	104.5038
250	74.5137	15.3715	104.7162	73.7351	101.9894
270	74.8083	16.1108	103.2017	75.5900	101.8768
300	75.8133	16.6606	103.1561	76.7043	96.8804

En la figura 30 se observan los perfiles de disolución respecto al contenido químico real de cada una de las marcas, donde a diferencia de la figura 20 se observa un mayor porcentaje de disolución en todas las marcas. Obteniéndose después de 300 minutos los siguientes porcentajes de disolución: GNC 16.6606%, Dispersión 75.8133%, Greenside 103.1561%, Natural Wisdom 76.7043%, Vidanat 96.8804% (Tabla 19).

De igual forma se realizó un método ANOVA para hacer la comparación de los perfiles de disolución.

Tabla 24. ABC T0-T300 respecto al contenido real de curcumina de las distintas marcas analizadas.

	GREENSIDE	NATURAL WISDOM	GNC	VIDANAT	DISPERSION
CAPSULA	ABCT₀-T₃₀₀				
1	31792.5551	17889.9361	3652.1310	32377.0192	17594.0666
2	32522.7469	18065.6511	3554.9697	34795.4840	18122.1765
3	32632.1315	18589.9908	3312.2070	33286.3988	17175.7935
4	29484.3056	18618.8907	3439.8362	33421.2803	17525.6647
5	32199.4586	18603.3052	3421.8560	34211.8680	17288.1026
6	30850.8023	17181.3761	3554.9343	28961.7265	17216.9106
7	31340.3354	19879.7551	3311.0896	32715.5291	19448.2578
8	34871.7732	19715.5288	3613.5930	31459.0725	19303.8181
9	32202.3452	17567.6731	3924.7628	29848.8522	19425.5735
10	32418.6447	16662.4691	3679.2880	34327.7345	18382.5333
11	30235.8486	17520.9612	3452.3903	35524.1160	19545.2237
12	30467.2505	17777.6316	3386.7546	30151.7349	19865.3812

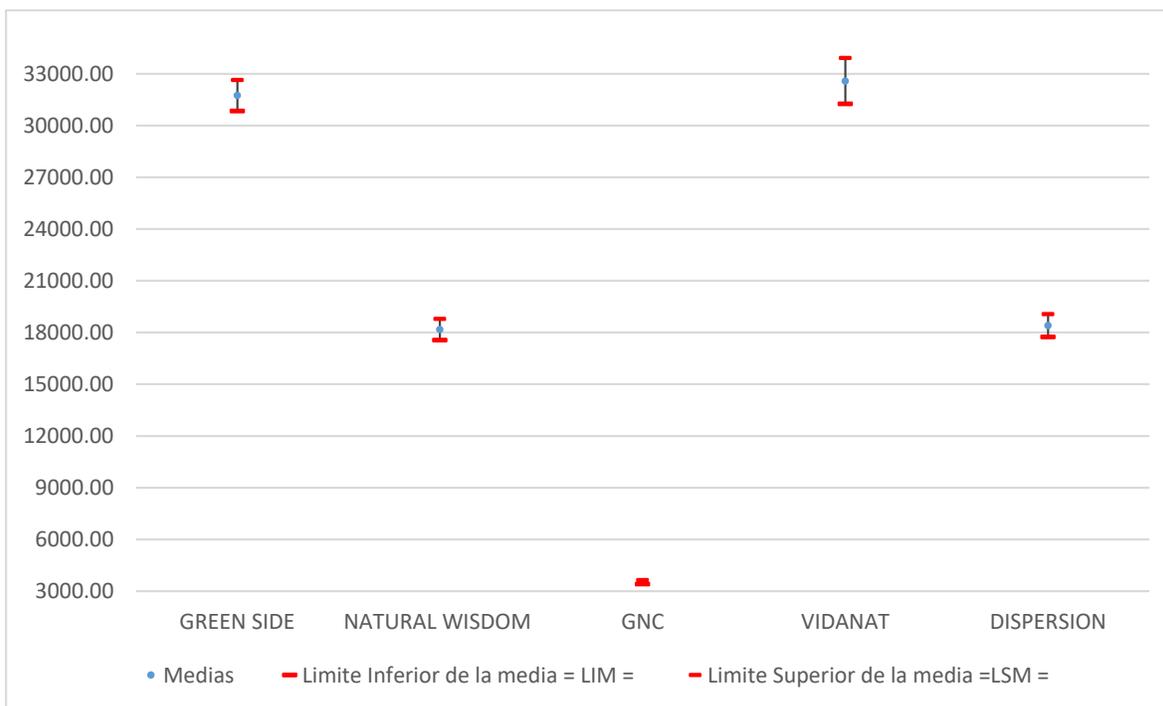


Figura 31. Intervalos de confianza del promedio del ABC, respecto al contenido químico de 5 marcas de cápsulas de curcumina con 95% de confianza.

Tabla 25. Análisis de varianza de la comparación de intervalos de confianza para el ABC respecto al contenido químico de 5 marcas de cápsulas de curcumina con un 95% de confianza.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad (p)</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	6839292585	4	1709823146	1012.9674	8.6620x10⁻⁵¹	2.5397
Dentro de los grupos	92836424.7788	55	1687934.9960			
Total	6932129010	59				

Se plantean las siguientes hipótesis

- Ho: Todas las medias del ABC son iguales.
- Ha: Al menos una de las medias el ABC es diferente.

Criterio de aceptación:

- Se acepta Ho si, el valor de $p_{(0,05)} > 0.05$
- Se rechaza Ho si, el valor de $p_{(0,05)} < 0.05$

En la tabla 25 se muestra el análisis de varianza en donde se obtuvo un valor de p de 8.6620×10^{-51} valor menor a 0.05, por lo tanto, se rechaza Ho es decir al menos una de las medias del ABC en relación al contenido químico es diferente, para poder saber cuál de las marcas son distintas podemos observar la figura 31, en donde las marcas Greenside y Vidanat así como Natural Wisdom y la Dispersión son significativamente iguales mientras que la marca GNC es significativamente diferente a las demás marcas analizadas.

Comparando los resultados obtenidos de los perfiles de disolución en relación con el contenido de la etiqueta y con el contenido químico real, las marcas GNC y Dispersión son las marcas que obtuvieron un porcentaje de disolución a final de la prueba similares, esto debido a que el contenido de curcumina cuantificado son los más cercanos a lo declarado en su etiqueta, de manera similar con las marcas Vidanat y Greenside las cuales obtuvieron un contenido de curcumina muy bajo, es por eso que

al realizar los cálculos en relación con este el porcentaje disuelto de curcumina es muy alto.

11.5. Cinética de liberación

La cinética de liberación es una herramienta que nos sirve para caracterizar el proceso de la disolución, así como la velocidad de disolución de algún fármaco o medicamento, la velocidad de disolución no solo está condicionada por la solubilidad del fármaco sino también por la naturaleza física de la parte no soluble y de las uniones entre soluto y algunos constituyentes insolubles en el disolvente. La determinación de una cinética exige que el único parámetro variable sea la concentración, cantidad del producto liberado.(López Noriega & Muñoz Soto, 2013).

Existen varios modelos matemáticos para comprender la cinética de liberación de fármacos.

Orden cero: define el proceso de liberación constante del fármaco desde un sistema de suministro de fármacos y el nivel del fármaco en la sangre permanece constante durante todo el suministro.

- Ecuación de orden cero: $Ct = C_o + K_o t$

Primer orden: es aquel cuya velocidad es directamente proporcional a la concentración del fármaco que experimenta la reacción, es decir, cuanto mayor es la concentración, más rápida es la reacción

- Ecuación de primer orden: $\log C = \log C_o - K_1 t / 2.303$

Higuchi: Es aquel en donde la liberación de un fármaco desde un sistema de administración de fármacos (DDS) implica tanto la disolución como la difusión.

- Ecuación de Higuchi: $Q = K_H + t^{1/2}$

Korsmeyer-Peppas: Indica tipo de difusión del fármaco como mecanismo de liberación.

- Ecuación de Korsmeyer-peppas: $W_0^{1/2} - W_t^{1/3} = K_{HC} t$

(Baishya, 2017)

Tabla 26. Resumen de coeficientes de determinación de diferentes modelos cinéticos para 5 marcas de cápsulas de curcumina.

MARCA	Natural Wisdom	GNC	Vidanat	Dispersión	Greenside
Modelo	r²				
Orden cero	0.872	0.9296	0.8914	0.6599	0.1043
Primer orden	0.7637	0.7871	0.8984	0.4944	0.0942
Higuchi	0.959	0.9888	0.8109	0.8009	0.0366
Korsmeyer-Peppas	0.9752	0.9827	0.6474	0.8174	4.00E-05
Constante de velocidad de liberación					
Orden cero	0.0302	0.0373	-0.0011	0.1955	0.0003
Primer orden	-0.0029	0.0043	-0.0008	0.0059	-0.0002
Higuchi	0.6903	0.8367	-0.0233	4.6899	-0.0043
Korsmeyer-Peppas	0.3317	0.4953	0.0722	0.7724	0.0004

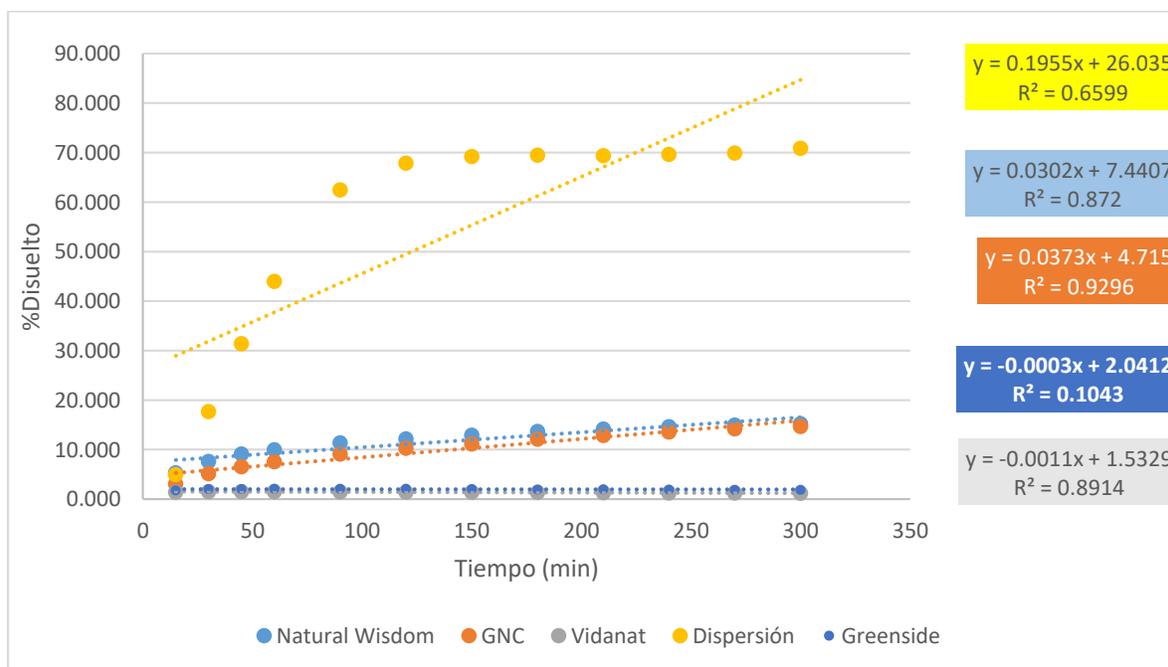


Figura 32. Modelo cinético de orden cero para 5 marcas de cápsulas de curcumina.

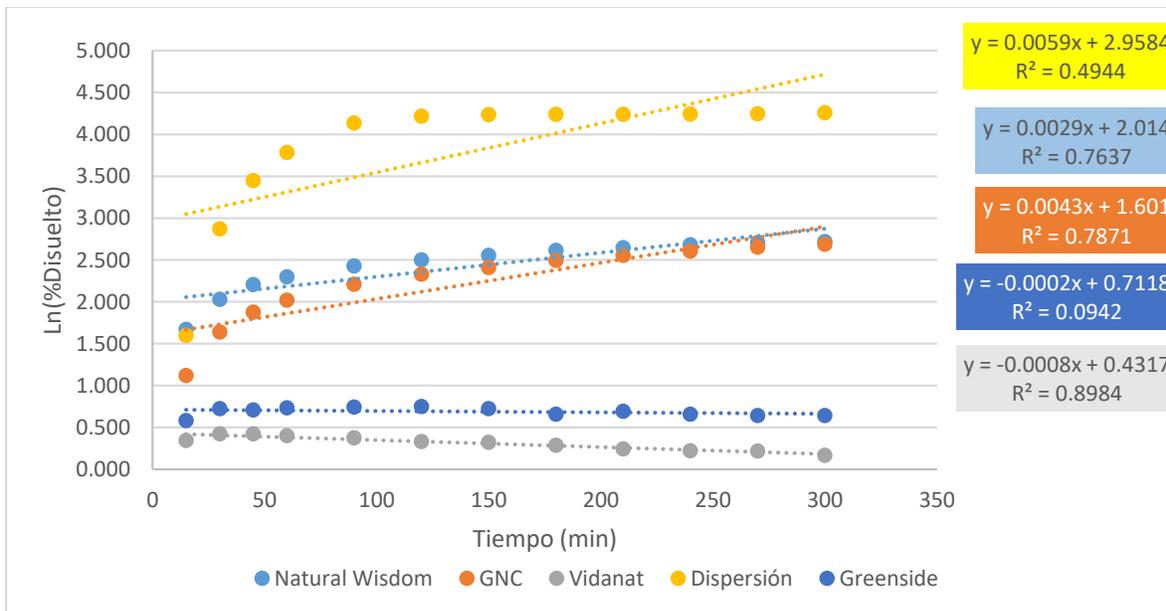


Figura 33. Modelo cinético de primer orden para 5 marcas de cápsulas de curcumina.

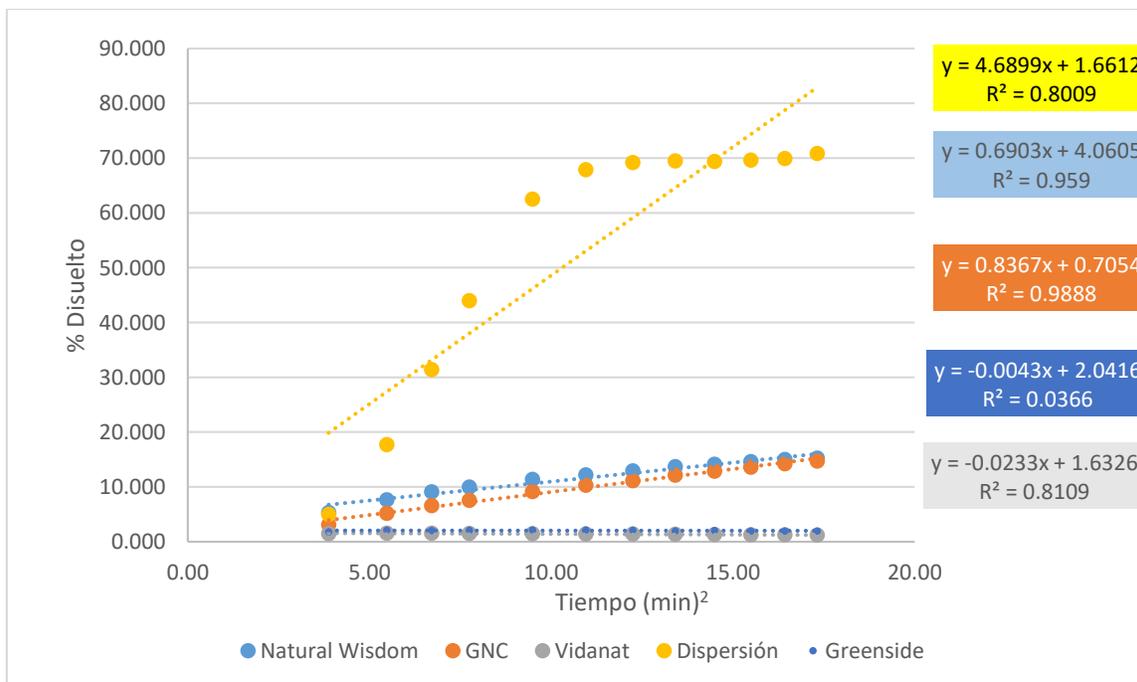


Figura 34. Modelo cinético de Higuchi para 5 marcas de cápsulas de curcumina.

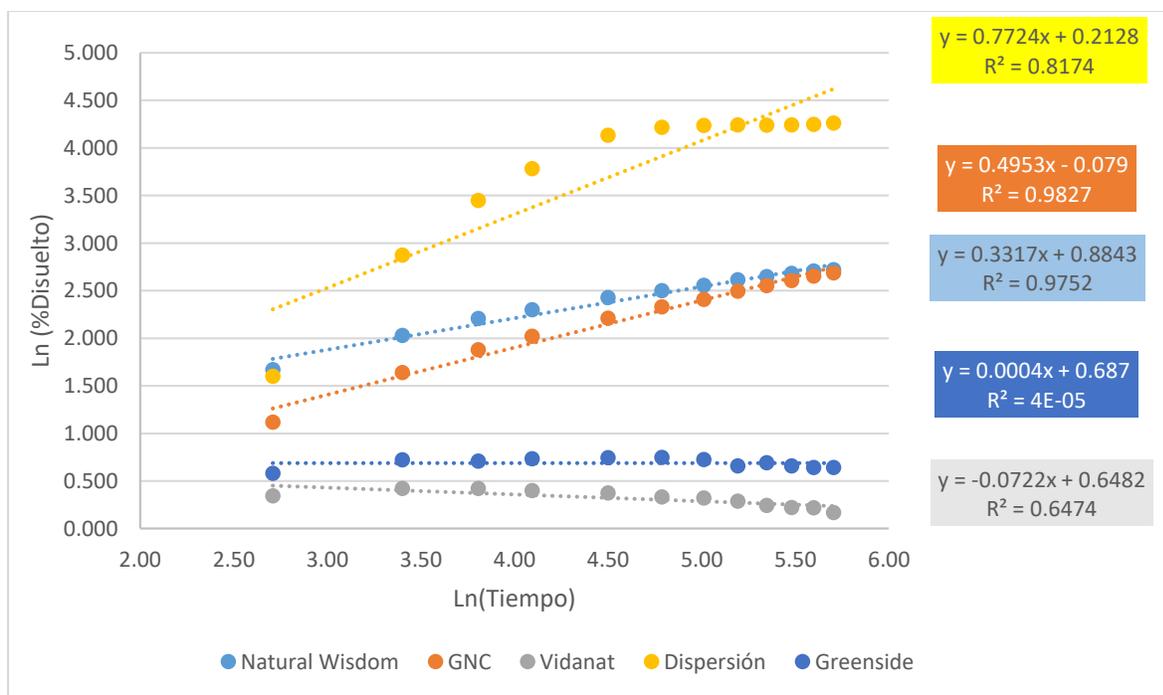


Figura 35. Modelo cinético de Korsmeyer-Peppas para 5 marcas de cápsulas de curcumina.

Acorde con los resultados obtenidos (Tabla 26 y figuras 32-35) no todas las marcas siguen la misma cinética de liberación ya que los modelos a los que se ajustan son diferentes, de acuerdo con el valor de r^2 las marcas se ajustan a los siguientes modelos: Natural Wisdom (Krosmeier-peppas, $r^2=0.9572$), GNC (Higuchi, $r^2=0.9888$), Vidanat (Primer orden, $r^2=0.8984$), Dispersión (Korsmeyer-peppas, $r^2=0.8174$). En cuanto a la marca Greenside ninguno de los modelos explica su forma de liberación. Puesto que cada una de las marcas se ajustan a diferentes cinéticas de liberación se deduce que la forma en la que se libera la curcumina de las cápsulas en cada marca es distinto, además, se puede decir que la formulación de cada una de ellas es distinta afectando de esta manera su cinética de liberación.

12. CONCLUSIONES

- Se validó el método analítico para comparar los perfiles de disolución de curcumina en cápsulas, con base a lo indicado por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos y la NOM-177-SSA1-2013.
- La longitud de onda óptima para analizar el contenido de curcumina en cápsulas es de 393 nm en una solución amortiguadora de ácido clorhídrico-cloruro de potasio pH 1.2-tween 80 (1%).
- Las condiciones de operación para los perfiles de disolución de cápsulas de curcumina en el Aparato 2 de la USP son: $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ a 100rpm durante 300 min, en una solución amortiguadora de ácido clorhídrico-cloruro de potasio pH 1.2-tween 80 (1%), leyendo las muestras a 393 nm.
- Se determinó que ninguna de las marcas comerciales cumple con el contenido de curcumina indicada en su etiqueta, solo las cápsulas que se elaboran en el LEDEFAR (Dispersión sólida).
- Las cápsulas con un mayor porcentaje de disolución de curcumina es la Dispersión sólida seguido de las marcas GNC, Natural Wisdom, Greenside y Vidanat.
- Ninguna de las marcas analizadas fueron equivalentes de acuerdo al contenido de curcumina indicado en su etiqueta.
- En cuanto al contenido real de curcumina, las marcas Vidanat y Greenside y las marcas Natural Wisdom y Dispersión sólida fueron productos equivalentes.
- No todas las marcas de cápsulas de curcumina se ajustan a los mismos modelos cinéticos de liberación solo las marcas Natural Wisdom y la Dispersión sólida siguen la misma cinética de liberación (Krosmeier-Peppas)

13. ANEXOS

13.1. Anexo 1. Valores individuales del porcentaje disuelto de curcumina de las cápsulas de curcumina

Tabla 27. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Dispersión sólida LEDEFAR

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP12
15	6.1947	5.1717	4.7549	5.3690	4.7231	5.3673	4.8770	5.5777	3.4766	4.1818	4.5080	5.1966
30	18.0516	15.6862	17.0964	17.6550	16.1049	20.7163	20.0517	19.0973	14.4735	17.6988	17.3895	18.2405
45	32.7890	27.0713	28.6774	28.8273	28.0990	34.0337	35.3279	33.0490	30.9282	33.4533	32.4813	32.1398
60	44.3600	50.4664	38.5575	37.1193	38.1303	42.8434	52.4557	44.9921	44.2216	45.2497	45.4165	43.8612
90	59.1495	63.2507	54.1471	55.4250	55.8046	58.1324	72.4446	64.2023	68.5098	65.6156	69.4465	63.5296
120	65.4351	64.6338	61.0938	63.4099	63.4995	63.0660	74.2701	72.9041	72.6907	70.9168	73.2949	69.3082
150	66.3880	64.9079	63.6289	65.2911	65.5701	64.3989	75.0509	73.5846	73.4141	71.2936	73.0937	73.5682
180	64.7112	66.8784	64.8048	64.8665	65.9425	65.2423	75.3019	74.2922	73.0725	71.5588	72.6243	74.4451
220	67.1287	66.3246	64.0691	66.5242	66.0253	65.6311	71.7813	74.2990	73.0658	70.9726	72.9328	73.6664
250	65.6000	67.5256	64.7817	66.7162	67.6038	65.6910	74.7163	73.3668	72.6171	70.2817	72.8858	73.4766
270	65.2563	67.1000	64.7817	67.6061	66.9534	65.6551	74.9673	73.8568	73.0457	72.0194	73.1675	74.1899
310	67.6442	68.4876	65.4768	66.9837	68.0944	65.2064	76.0688	74.7481	73.4208	76.1018	73.0401	74.7331

Tabla 28. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca GNC

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	3.8351	3.8041	2.3668	2.2461	3.9204	3.8296	3.5163	2.6576	2.7262	2.4063	2.6903	2.7443
30	5.9668	5.9866	4.7428	4.3503	5.5484	5.3133	5.3834	4.5385	4.4312	4.5109	5.3699	5.7563
45	7.1624	6.9842	6.5084	5.6994	6.6178	6.4099	6.9833	6.0746	6.1676	5.7352	6.7793	7.3834
60	8.1600	7.9917	7.2506	6.8554	7.5288	7.4471	7.7629	7.2307	7.0919	6.7745	7.9306	8.5363
90	9.2715	9.1799	9.2776	8.3630	8.6526	8.6303	9.7561	9.3027	9.1738	8.2683	9.1939	10.3078
120	10.8458	10.5537	10.2660	9.9151	10.2666	10.0067	10.9709	10.1990	9.7631	9.0721	10.3192	11.1473
150	11.4597	11.3434	10.8262	10.5166	10.6849	10.8904	11.5509	11.2155	10.8437	10.3939	11.4364	12.4252
180	13.2594	12.0415	11.9080	11.5365	11.6058	11.4820	12.5533	12.4593	11.4237	11.4964	12.4918	13.1787
210	13.0960	12.6281	12.7540	12.2469	12.3781	12.4697	13.3177	13.0601	12.4635	12.4788	13.1673	14.2829
240	13.4426	13.3510	13.3212	12.9178	12.9821	12.9574	14.0552	13.9971	13.1601	13.2388	14.0458	15.2636
270	14.1901	13.8956	13.8510	13.6208	13.9104	13.8312	14.5150	14.6011	13.7658	13.6999	14.5670	16.1112
300	14.4649	14.3362	14.1497	13.9946	13.9723	13.9970	15.4311	15.2961	14.0412	14.6303	15.3546	16.7120

Tabla 29. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Greenside

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	1.8985	1.7451	1.8045	1.7831	1.7055	1.8008	1.6882	1.7975	1.8693	1.7595	1.8055	1.8122
30	2.1216	1.9604	1.9707	1.8932	1.8297	1.9909	2.1284	2.1961	2.2488	2.1053	2.1359	2.1598
45	2.1488	1.9950	2.0693	1.9509	1.1500	1.9575	2.1913	2.1700	2.2727	2.1434	2.1904	2.1545
60	1.5917	2.2305	2.1101	2.1105	2.0115	2.0227	2.1638	2.2116	2.1580	2.0819	2.1771	2.1541
90	2.0672	2.3460	2.1010	2.0915	1.9934	1.9732	2.1053	2.1036	2.2161	2.0411	2.1301	2.0938
120	2.1253	2.4404	2.1785	2.2004	1.8701	1.9348	2.0584	2.1558	2.1660	2.0039	2.1465	2.0872
150	1.9600	2.3018	2.1563	2.1031	2.3088	2.2771	1.9565	1.9778	2.0061	1.8294	2.0168	1.9091
180	1.9814	2.1427	1.9690	1.9802	1.8325	1.7909	1.9198	1.9849	1.9663	1.9658	1.8680	1.7993
210	1.8573	2.2932	2.0544	2.1814	1.9950	1.9026	2.0017	2.0548	2.0606	1.6669	2.0150	1.9122
240	2.0932	2.0585	1.9068	1.8965	1.8499	1.7567	2.0411	2.0535	1.9729	1.7484	2.0044	1.7794
270	1.9377	2.2672	1.9575	1.9971	1.8622	1.7637	1.9149	1.9654	1.8976	1.5363	1.9592	1.7674
300	1.9097	2.1039	1.9130	2.1422	2.0268	1.8565	1.8170	1.8905	1.8985	1.5150	1.8888	1.8542

Tabla 30. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Natural Wisdom

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	5.7284	5.5285	5.6402	5.7331	5.5438	4.9381	5.6144	5.5708	4.8499	4.7288	4.9593	5.0016
30	7.4807	8.1099	7.8688	8.0311	7.8465	7.2185	7.8817	8.0217	7.1797	6.8880	7.4631	7.3819
45	8.8284	9.1965	9.4964	9.4988	9.3353	8.8132	9.8516	9.5776	8.6661	8.1828	8.8543	8.8378
60	9.6211	10.0303	10.2009	10.2726	10.0233	9.4047	10.8218	10.8289	9.5517	9.1636	9.8304	9.7810
90	11.1676	11.2475	11.3334	11.6391	11.5168	10.7524	12.3165	12.3989	10.9688	10.5102	11.1252	11.1558
120	12.0508	11.6568	12.5576	12.7199	12.5353	11.6145	13.4902	13.2950	11.9708	11.3898	12.3013	12.0355
150	12.8575	12.6788	13.3420	13.3397	13.3714	12.3165	14.4252	14.3052	12.5470	11.8861	10.9865	12.6129
180	13.5326	13.4761	13.8030	13.8195	13.9583	12.9222	14.8391	15.1167	13.1715	12.6658	13.2950	13.3573
210	13.9477	13.9500	14.5345	14.2793	14.1876	13.3479	15.6118	15.3789	13.7066	13.0633	13.7878	13.7395
240	14.2805	14.5639	15.0332	14.9661	15.0837	13.5525	16.0046	15.6341	14.2182	13.4596	14.1088	14.3546
270	14.6227	15.0931	15.1884	15.1661	15.4977	14.1852	16.3633	16.1716	14.5604	13.4538	14.6404	14.7262
300	14.8474	15.3425	15.5882	15.3295	15.5930	14.4193	16.8290	16.3280	14.6698	13.6243	14.8509	14.8956

Tabla 31. Porcentaje disuelto de curcumina en cápsulas marca Vidanat

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	1.4542	1.4130	1.3847	1.4152	1.4194	1.3879	1.3459	1.4846	1.4383	1.4187	1.4361	1.3433
30	1.5611	1.4991	1.4690	1.5544	1.5366	1.4702	1.4679	1.6132	1.5752	1.5507	1.5434	1.4744
45	1.5589	1.5018	1.4715	1.5369	1.5284	1.4775	1.4829	1.6116	1.5703	1.5512	1.5946	1.4242
60	1.5415	1.4812	1.4067	1.5076	1.5626	1.4405	1.4056	1.5715	1.5691	1.5185	1.5476	1.3575
90	1.5192	1.4380	1.3469	1.4892	1.5168	1.4085	1.4250	1.5459	1.5321	1.4814	1.4965	1.2642
120	1.3998	1.3409	1.2817	1.4819	1.4736	1.3237	1.4016	1.4669	1.4366	1.4393	1.4654	1.2156
150	1.4138	1.3949	1.2528	1.4244	1.4746	1.2340	1.3575	1.5000	1.4623	1.4286	1.4472	1.1865
180	1.3025	1.3018	1.1768	1.4130	1.5330	1.2207	1.3367	1.4317	1.3695	1.3575	1.4060	1.1566
210	1.2339	1.2138	1.0828	1.3503	1.5418	1.1557	1.3340	1.3859	1.2734	1.3260	1.3433	1.0852
240	1.2531	1.2119	1.0655	1.3789	1.4281	1.1058	1.2199	1.3020	1.2104	1.3139	1.3632	1.1046
270	1.1896	1.0655	1.2162	1.3935	1.3915	1.0834	1.3103	1.3680	1.2100	1.2674	1.3392	1.1062
300	1.1450	1.0621	1.0389	1.3382	1.3963	1.0059	1.2042	1.2824	1.1940	1.2036	1.2568	1.0806

13.2. Anexo 2. Valores individuales del ABC T₀-T₃₀₀ de cápsulas de curcumina.

Tabla 32. ABC T₀-T₃₀₀ marca Greenside

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	14.2389	13.0884	13.5337	13.3729	12.7914	13.5059	12.6612	13.4816	14.0197	13.1959	13.5414	13.5912
30	30.1511	27.7912	28.3139	27.5716	26.5139	28.4376	28.6239	29.9525	30.8858	28.9860	29.5606	29.7897
45	32.0285	29.6655	30.2996	28.8304	22.3477	29.6130	32.3971	32.7459	33.9117	31.8657	32.4469	32.3573
60	28.0541	31.6914	31.3450	30.4604	23.7117	29.8511	32.6628	32.8621	33.2308	31.6896	32.7558	32.3141
90	54.8835	68.6469	63.1663	63.0302	60.0734	59.9373	64.0369	64.7278	65.6113	61.8448	64.6082	63.7181
120	62.8879	71.7955	64.1931	64.3787	57.9516	58.6197	62.4559	63.8908	65.7309	60.6756	64.1499	62.7150
150	61.2796	71.1336	65.0220	64.5519	62.6838	63.1786	60.2239	62.0042	62.5821	57.5002	62.4493	59.9449
180	59.1207	66.6674	61.8796	61.2487	62.1209	61.0198	58.1446	59.4400	59.5861	56.9290	58.2708	55.6269
210	57.5805	66.5375	60.3517	62.4240	57.4135	55.4031	58.8222	60.5959	60.4032	54.4910	58.2443	55.6734
240	59.2568	65.2756	59.4177	61.1683	57.6733	54.8896	60.6424	61.6255	60.5029	51.2293	60.2903	55.3745
270	60.4631	64.8859	57.9640	58.4032	55.6814	52.8050	59.3404	60.2837	58.0583	49.2696	59.4533	53.2022
300	57.7104	65.5664	58.0568	62.0899	58.3351	54.3020	55.9790	57.8390	56.9422	45.7688	57.7195	54.3249

Tabla 33. ABC T₀-T₃₀₀ marca Natural Wisdom

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	42.9632	41.4638	42.3017	42.9985	41.5785	37.0361	42.1077	41.7813	36.3745	35.4661	37.1948	37.5123
30	99.0686	102.2880	101.3177	103.2317	100.4269	91.1745	101.2207	101.9440	90.2219	87.1260	93.1679	92.8768
45	122.3187	129.7982	130.2392	131.4740	128.8633	120.2371	132.9999	131.9944	118.8435	113.0310	122.3804	121.6483
60	138.3714	144.2016	147.7297	148.2854	145.1895	136.6339	155.0505	153.0483	136.6339	130.0981	140.1355	139.6415
90	311.8297	319.1681	323.0137	328.6763	323.1019	302.3568	347.0752	348.4159	307.8076	295.1065	314.3346	314.0524
120	348.2748	343.5648	358.3651	365.3860	360.7818	335.5031	387.1013	385.4078	344.0940	328.4999	351.3971	347.8690
150	373.6240	365.0332	388.4949	390.8940	388.6008	358.9649	418.7306	414.0030	367.7674	349.1391	349.3156	369.7255
180	395.8510	392.3229	407.1761	407.3878	409.9457	378.5810	438.9642	441.3280	385.7783	368.2790	364.2217	389.5533
210	412.2036	411.3922	425.0635	421.4825	422.1881	394.0517	456.7633	457.4337	403.1717	385.9371	406.2412	406.4529
240	423.4229	427.7096	443.5154	438.6819	439.0700	403.5069	474.2450	465.1955	418.8717	397.8443	418.4483	421.4119
270	433.5485	444.8561	453.3235	451.9828	458.7214	416.0669	485.5172	477.0851	431.6787	403.7010	431.2377	436.2122
300	442.0512	456.5340	461.6497	457.4337	466.3597	429.0679	497.8831	487.4929	438.4526	406.1706	442.3688	444.3268

Tabla 34. ABC T₀-T₃₀₀ marca GNC

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	28.7629	28.5308	17.7509	16.8454	29.4032	28.7219	26.3720	19.9317	20.4466	18.0475	20.1772	20.5825
30	73.5137	73.4301	53.3216	49.4727	71.0164	68.5713	66.7476	53.9704	53.6804	51.8791	60.4513	63.7550
45	98.4687	97.2805	84.3835	75.3730	91.2467	87.9234	92.7507	79.5982	79.4910	76.8459	91.1190	98.5478
60	114.9179	112.3187	103.1922	94.1615	106.0992	103.9270	110.5967	99.7900	99.4462	93.8226	110.3243	119.3973
90	261.4718	257.5730	247.9229	228.2764	242.7205	241.1610	262.7843	248.0014	243.9844	225.6419	256.8673	282.6612
120	301.7594	296.0040	293.1548	274.1708	283.7878	279.5548	310.9045	292.5258	284.0524	260.1068	292.6963	321.8270
150	334.5835	328.4568	316.3835	306.4751	314.2727	313.4558	337.8266	321.2181	309.1015	291.9899	326.3331	353.5884
180	370.7866	350.7728	341.0125	330.7961	334.3607	335.5861	361.5629	355.1229	334.0106	328.3547	358.9225	384.0588
210	395.3305	370.0440	369.9301	356.7510	359.7586	359.2759	388.0649	382.7922	358.3070	359.6289	384.8869	411.9230
240	398.0782	389.6865	391.1282	377.4703	380.4037	381.4062	410.5933	405.8582	384.3539	385.7638	408.1964	443.1972
270	414.4903	408.6978	407.5825	398.0782	403.3880	401.8285	428.5531	428.9728	403.8891	404.0801	429.1920	470.6230
300	429.8255	423.4761	420.0108	414.2304	418.2405	417.4237	449.1910	448.4583	417.1050	424.9539	448.8237	492.3494

Tabla 35. ABC T₀-T₃₀₀ marca Vidanat

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	10.9062	10.5972	10.3852	10.6138	10.6457	10.4095	10.0941	11.1347	10.7874	10.6406	10.7708	10.0749
30	22.6142	21.8405	21.4025	22.2720	22.1699	21.4357	21.1037	23.2335	22.6015	22.2708	22.3461	21.1331
45	23.3995	22.5070	22.0537	23.1850	22.9871	22.1073	22.1316	24.1860	23.5910	23.2642	23.5348	21.7396
60	23.2527	22.3729	21.5864	22.8338	23.1824	21.8851	21.6642	23.8732	23.5451	23.0228	23.5668	20.8624
90	45.9103	43.7882	41.3034	44.9527	46.1912	42.7360	42.4602	46.7607	46.5181	44.9986	45.6626	39.3243
120	43.7856	41.6839	39.4290	44.5670	44.8556	40.9842	42.3989	45.1927	44.5313	43.8111	44.4291	37.1970
150	42.2049	41.0378	38.0168	43.5941	44.2223	38.3666	41.3851	44.5032	43.4843	43.0195	43.6886	36.0325
180	40.7441	40.4505	36.4437	42.5598	45.1135	36.8216	40.4121	43.9746	42.4781	41.7912	42.7973	35.1464
210	38.0449	37.7333	33.8951	41.4490	46.1223	35.6469	40.0597	42.2636	39.6435	40.2513	41.2396	33.6269
240	37.3043	36.3849	32.2249	40.9382	44.5492	33.9231	38.3079	40.3177	37.2558	39.5975	40.5986	32.8480
270	36.6403	34.1606	34.2245	41.5869	42.2942	32.8378	37.9529	40.0495	36.3058	38.7190	40.5373	33.1621
300	35.0187	31.9134	33.8261	40.9765	41.8167	31.3388	37.7180	39.7558	36.0606	37.0642	38.9412	32.8021

Tabla 36. ABC T₀-T₃₀₀ marca Dispersión sólida LEDEFAR

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	36.5779	41.8328	26.0744	31.3633	33.8098	38.9749	46.4603	38.7879	35.6615	40.2676	35.4230	40.2550
30	186.9656	185.0622	134.6258	164.1039	164.2308	175.7785	181.8475	156.4342	163.8849	172.6802	156.2095	195.6272
45	415.3466	391.0970	340.5127	383.6404	374.0309	377.8518	381.3050	320.6808	343.3036	348.6176	331.5286	410.6252
60	658.3764	585.3085	563.6232	590.2724	584.2334	570.0071	578.6175	581.5326	504.2618	494.6000	496.7193	576.5787
90	1873.5041	1637.9165	1690.9700	1662.9790	1722.9441	1610.8615	1552.6419	1705.7572	1390.5692	1388.1650	1409.0226	1514.6375
120	2200.7211	2056.5968	2118.0073	2047.9854	2141.1209	1992.5660	1868.7684	1918.2685	1728.6127	1782.5234	1789.5607	1817.9764
150	2239.8161	2197.3307	2191.5721	2133.1557	2195.8293	2143.1462	1977.3466	1943.1253	1870.8401	1930.5154	1936.0433	1911.9743
180	2255.2930	2218.1522	2197.2986	2142.7859	2185.7699	2220.2007	1966.4885	1976.7944	1926.5059	1952.3651	1972.6883	1944.6190
210	2206.2478	2228.8692	2192.0744	2137.9708	2183.3556	2221.6731	1977.5985	1998.0452	1933.1096	1970.8616	1979.5166	1963.1021
240	2197.4636	2214.9882	2185.2429	2118.8150	2187.2788	2207.1456	1990.9304	2007.7524	1932.7621	1998.6062	2004.4353	1969.8314
270	2245.2539	2208.3539	2184.9415	2134.5165	2190.7996	2214.9983	1962.8445	2019.3835	1943.4497	2014.8343	2018.3579	1970.1903
300	2265.5412	2229.0733	2196.9972	2221.8169	2193.1133	2233.8448	1993.5079	2033.8130	1953.8768	2018.8476	2025.7182	1962.9227

13.3. Anexo 3. Valores individuales del porcentaje disuelto respecto al contenido real de curcumina.

Tabla 37 . Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Greenside

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	91.5899	97.5247	101.4171	95.4583	97.9572	98.3176	103.0033	94.6802	97.9020	96.7386	92.5323	97.7007
30	115.4731	119.1493	122.0086	114.2237	115.8816	117.1791	115.1075	106.3593	106.9187	102.7124	99.2668	108.0150
45	118.8850	117.7317	123.3061	116.2901	118.8370	116.8908	116.5842	108.2388	112.2660	105.8447	62.3947	106.2027
60	117.3953	119.9903	117.0830	112.9503	118.1162	116.8667	86.3571	121.0142	114.4811	114.5034	109.1337	109.7378
90	114.2237	114.1276	120.2306	110.7398	115.5693	113.5990	112.1542	127.2789	113.9888	113.4742	108.1493	107.0529
120	111.6768	116.9628	117.5155	108.7215	116.4583	113.2386	115.3089	132.4025	118.1951	119.3809	101.4595	104.9722
150	106.1505	107.3038	108.8416	99.2547	109.4182	103.5796	106.3370	124.8849	116.9869	114.1007	125.2653	123.5425
180	104.1563	107.6883	106.6791	106.6551	101.3450	97.6208	107.5004	116.2486	106.8292	107.4333	99.4234	97.1637
210	108.6013	111.4846	111.7970	90.4366	109.3221	103.7478	100.7659	124.4151	111.4606	118.3517	108.2388	103.2270
240	110.7398	111.4125	107.0395	94.8577	108.7455	96.5396	113.5637	111.6843	103.4507	102.8914	100.3631	95.3066
270	103.8920	106.6311	102.9549	83.3485	106.2947	95.8908	105.1288	123.0055	106.2027	108.3506	101.0344	95.6870
300	98.5819	102.5704	103.0029	82.1952	102.4743	100.6002	103.6074	114.1455	103.7863	116.2262	109.9615	100.7211

Tabla 38. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Natural Wisdom

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	28.9207	27.9113	28.4754	28.9444	27.9885	24.9308	28.3448	28.1251	24.4855	23.8740	25.0377	25.2514
30	37.7673	40.9438	39.7266	40.5460	39.6138	36.4433	39.7919	40.4985	36.2473	34.7749	37.6782	37.2686
45	44.5715	46.4299	47.9439	47.9557	47.1305	44.4943	49.7369	48.3535	43.7521	41.3119	44.7021	44.6190
60	48.5732	50.6394	51.5003	51.8625	50.6038	47.4808	54.6352	54.6709	48.2229	46.2636	49.6301	49.3807
90	56.3808	56.7845	57.2180	58.7617	58.1442	54.2849	62.1816	62.5972	55.3774	53.0618	56.1671	56.3214
120	60.8397	58.8507	63.3987	64.2181	63.2859	58.6370	68.1070	67.1214	60.4360	57.5030	62.1044	60.7625
150	64.9127	64.0103	67.3589	67.3470	67.5073	62.1816	72.8272	72.2216	63.3453	60.0085	55.4665	63.6778
180	68.3208	68.0358	69.6863	69.7695	70.4701	65.2393	74.9171	76.3183	66.4980	63.9450	67.1214	67.4361
210	70.4166	70.4285	73.3794	72.0910	71.6278	67.3886	78.8179	77.6424	69.1995	65.9518	69.6092	69.3657
240	72.0969	73.5278	75.8968	75.5584	76.1521	68.4217	80.8010	78.9308	71.7822	67.9526	71.2300	72.4709
270	73.8247	76.1996	76.6805	76.5677	78.2420	71.6160	82.6119	81.6441	73.5100	67.9230	73.9137	74.3471
300	74.9587	77.4583	78.6992	77.3930	78.7229	72.7975	84.9631	82.4338	74.0621	68.7839	74.9765	75.2021

Tabla 39. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca GNC

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	4.3470	4.3120	2.5459	4.4438	4.3408	3.0123	2.7276	3.0495	3.1107	3.9857	2.6828	3.0902
30	6.7633	6.7858	4.9311	6.2891	6.0226	5.1444	5.1131	6.0868	6.5248	6.1021	5.3759	5.0227
45	8.1186	7.9166	6.4603	7.5013	7.2656	6.8856	6.5009	7.6844	8.3691	7.9156	7.3773	6.9910
60	9.2494	9.0586	7.7707	8.5339	8.4413	8.1961	7.6789	8.9893	9.6759	8.7992	8.2185	8.0386
90	10.5092	10.4054	9.4795	9.8077	9.7825	10.5446	9.3722	10.4213	11.6839	11.0585	10.5162	10.3985
120	12.2938	11.9627	11.2388	11.6372	11.3426	11.5606	10.2833	11.6968	12.6355	12.4355	11.6366	11.0665
150	12.9896	12.8578	11.9206	12.1114	12.3443	12.7128	11.7815	12.9631	14.0840	13.0929	12.2715	12.2913
180	15.0295	13.6490	13.0766	13.1552	13.0149	14.1227	13.0312	14.1595	14.9381	14.2292	13.4977	12.9488
210	14.8443	14.3140	13.8819	14.0306	14.1344	14.8037	14.1448	14.9252	16.1896	15.0956	14.4567	14.1274
240	15.2372	15.1333	14.6423	14.7153	14.6872	15.8657	15.0062	15.9209	17.3013	15.9316	15.0996	14.9170
270	16.0845	15.7506	15.4392	15.7675	15.6777	16.5504	15.5289	16.5117	18.2621	16.4528	15.7001	15.6036
300	16.3960	16.2501	15.8629	15.8376	15.8657	17.3382	16.5835	17.4044	18.9431	17.4911	16.0388	15.9157

Tabla 40. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Vidanat

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	110.1259	121.4793	117.6902	116.0882	117.5091	109.9170	118.9857	115.6145	113.3021	115.7956	116.1439	113.5668
30	120.1141	131.9967	128.8903	126.8843	126.2853	120.6434	127.7340	122.6633	120.1977	127.1907	125.7280	120.2952
45	121.3400	131.8714	128.4863	126.9261	130.4783	116.5340	127.5529	122.8862	120.4066	125.7559	125.0594	120.8942
60	115.0155	128.5838	128.3888	124.2514	126.6335	111.0732	126.1320	121.2007	115.0991	123.3599	127.8594	117.8713
90	116.6036	126.4942	125.3659	121.2146	122.4544	103.4393	124.3071	117.6623	110.2095	121.8554	124.1121	115.2523
120	114.6812	120.0305	117.5509	117.7738	119.9051	99.4692	114.5419	109.7220	104.8742	121.2564	120.5738	108.3150
150	111.0732	122.7330	119.6544	116.8961	118.4146	97.0870	115.6842	114.1379	102.5060	116.5479	120.6574	100.9736
180	109.3737	117.1469	112.0623	111.0732	115.0434	94.6353	106.5737	106.5180	96.2930	115.6145	125.4355	99.8871
210	109.1508	113.3996	104.1916	108.4961	109.9170	88.7984	100.9597	99.3159	88.6034	110.4881	126.1599	94.5656
240	99.8174	106.5319	99.0373	107.5070	111.5469	90.3865	102.5339	99.1627	87.1825	112.8285	116.8544	90.4840
270	107.2145	111.9369	99.0094	103.7040	109.5827	90.5119	97.3378	87.1825	99.5109	114.0265	113.8593	88.6452
300	98.5358	104.9299	97.7000	98.4801	102.8403	88.4223	93.6880	86.9039	85.0094	109.4991	114.2494	82.3068

Tabla 41. Porcentaje disuelto de acuerdo al contenido de curcumina en cápsulas marca Dispersión sólida LEDEFAR

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	6.6141	5.6120	5.1930	5.8398	5.0543	5.6768	5.0503	5.9178	3.7474	4.3261	4.8528	5.7329
30	19.2739	17.0216	18.6716	19.2030	17.2342	21.9107	20.7640	20.2615	15.6008	18.3094	18.7195	20.1229
45	35.0091	29.3760	31.3195	31.3549	30.0694	35.9960	36.5828	35.0639	33.3370	34.6076	34.9657	35.4566
60	47.3635	54.7629	42.1099	40.3740	40.8042	45.3137	54.3190	47.7351	47.6658	46.8110	48.8901	48.3877
90	63.1544	68.6356	59.1358	60.2847	59.7178	61.4842	75.0180	68.1164	73.8456	67.8796	74.7581	70.0858
120	69.8655	70.1365	66.7225	68.9697	67.9524	66.7023	76.9084	77.3488	78.3522	73.3637	78.9009	76.4608
150	70.8830	70.4338	69.4912	71.0159	70.1681	68.1120	77.7169	78.0707	79.1319	73.7536	78.6843	81.1605
180	69.0926	72.5722	70.7755	70.5540	70.5667	69.0041	77.9768	78.8215	78.7637	74.0279	78.1790	82.1279
210	71.6738	71.9712	69.9720	72.3571	70.6553	69.4153	74.3311	78.8287	78.7565	73.4215	78.5111	81.2688
240	70.0416	73.2744	70.7502	72.5659	72.3444	69.4785	77.3704	77.8397	78.2728	72.7068	78.4605	81.0594
270	69.6747	72.8126	70.7502	73.5338	71.6485	69.4406	77.6303	78.3594	78.7348	74.5044	78.7637	81.8463
300	72.2242	74.3183	71.5093	72.8569	72.8695	68.9661	78.7709	79.3052	79.1391	78.7276	78.6266	82.4455

13.4. Anexo 4. Valores individuales del ABC T₀-T₃₀₀ en relación al contenido real de curcumina.

Tabla 42. ABC T₀-T₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Greenside

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	686.9245	731.4352	760.6285	715.9376	734.6789	737.3820	772.5245	710.1013	734.2651	725.5393	693.9921	732.7549
30	1552.9731	1625.0552	1675.6929	1572.6155	1603.7910	1616.2252	1635.8310	1507.7964	1536.1553	1495.8823	1438.4933	1542.8675
45	1757.6863	1776.6079	1839.8599	1728.8535	1760.3894	1755.5238	1737.6881	1609.4857	1643.8856	1564.1786	1212.4611	1606.6330
60	1772.1027	1782.9150	1802.9178	1719.3026	1777.1485	1753.1812	1522.0598	1719.3974	1700.6033	1652.6114	1286.4628	1619.5540
90	3474.2858	3511.7685	3559.7031	3355.3503	3505.2811	3456.9861	2977.6691	3724.3974	3427.0485	3419.6651	3259.2444	3251.8610
120	3388.5081	3466.3568	3566.1905	3291.9180	3480.4128	3402.5641	3411.9462	3895.2220	3482.7595	3492.8277	3144.1308	3180.3765
150	3267.4101	3364.0002	3395.3559	3119.6418	3388.1477	3252.2729	3324.6880	3859.3120	3527.7310	3502.2248	3400.8711	3427.7197
180	3154.6016	3224.8817	3232.8107	3088.6465	3161.4494	3018.0060	3207.5607	3617.0028	3357.2420	3323.0100	3370.3307	3310.5925
210	3191.3635	3287.5931	3277.1412	2956.3758	3160.0078	3020.5289	3123.9943	3609.9550	3274.3468	3386.7755	3114.9329	3005.8602
240	3290.1160	3343.4568	3282.5474	2779.4142	3271.0142	3004.3104	3214.9441	3541.4909	3223.6699	3318.6471	3129.0284	2978.0047
270	3219.4755	3270.6538	3149.9163	2673.0931	3225.6025	2886.4562	3280.3877	3520.3476	3144.8020	3168.6302	3020.9625	2864.9047
300	3037.1078	3138.0227	3089.3673	2483.1567	3131.5353	2947.3655	3131.0420	3557.2645	3149.8361	3368.6527	3164.9385	2946.1219

Tabla 43. ABC T₀-T₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Natural Wisdom

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	216.9052	209.3351	213.5655	217.0833	209.9140	186.9811	212.5858	210.9382	183.6414	179.0548	187.7826	189.3857
30	500.1600	516.4134	511.5151	521.1781	507.0176	460.3057	511.0253	514.6767	455.4965	439.8665	470.3694	468.9000
45	617.5408	655.3022	657.5287	663.7628	650.5820	607.0317	671.4665	666.3901	599.9960	570.6508	617.8525	614.1565
60	698.5852	728.0195	745.8315	748.6369	733.0069	689.8128	782.7913	772.6830	689.8128	656.8162	707.4912	704.9975
90	1574.3105	1611.3593	1630.7744	1659.3626	1631.2197	1526.4853	1752.2520	1759.0205	1554.0048	1489.8817	1586.9570	1585.5320
120	1758.3080	1734.5291	1809.2503	1844.6961	1821.4515	1693.8287	1954.3287	1945.7790	1737.2009	1658.4720	1774.0716	1756.2597
150	1886.2870	1842.9149	1961.3644	1973.4766	1961.8988	1812.2783	2114.0130	2090.1449	1856.7191	1762.6720	1763.5626	1866.6048
180	1998.5024	1980.6904	2055.6788	2056.7475	2069.6612	1911.3128	2216.1646	2228.0986	1947.6492	1859.3019	1838.8181	1966.7080
210	2081.0608	2076.9641	2145.9854	2127.9063	2131.4687	1989.4183	2306.0259	2309.4102	2035.4622	1948.4508	2050.9586	2052.0273
240	2137.7029	2159.3444	2239.1420	2214.7396	2216.6989	2037.1543	2394.2842	2348.5965	2114.7254	2008.5661	2112.5880	2127.5501
270	2188.8232	2245.9106	2288.6593	2281.8907	2315.9116	2100.5649	2451.1935	2408.6229	2179.3829	2038.1340	2177.1564	2202.2713
300	2231.7501	2304.8682	2330.6955	2309.4102	2354.4745	2166.2020	2513.6244	2461.1682	2213.5819	2050.6024	2233.3531	2243.2388

Tabla 44. ABC T₀-T₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca GNC

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	32.6028	32.3398	19.0943	33.3286	32.5563	22.5926	20.4568	22.8709	23.3303	29.8927	20.1207	23.1763
30	83.3279	83.2332	56.0775	80.4972	77.7257	61.1755	58.8051	68.5216	72.2664	75.6585	60.4401	60.8468
45	111.6145	110.2677	85.4355	103.4283	99.6614	90.2247	87.1049	103.2835	111.7041	105.1331	95.6489	90.1032
60	130.2597	127.3135	106.7322	120.2637	117.8015	113.1122	106.3481	125.0529	135.3370	125.3616	116.9686	112.7225
90	296.3788	291.9595	258.7517	275.1241	273.3564	281.1101	255.7655	291.1596	320.3971	297.8666	281.0211	276.5568
120	342.0449	335.5211	310.7731	321.6740	316.8759	331.5785	294.8316	331.7718	364.7916	352.4109	332.2916	321.9740
150	379.2511	372.3065	347.3901	356.2287	355.3027	364.1014	330.9711	369.8992	400.7931	382.9272	358.6213	350.3672
180	420.2874	397.6017	374.9581	378.9986	380.3875	402.5325	372.1907	406.8394	435.3314	409.8323	386.5383	378.6017
210	448.1079	419.4456	404.3779	407.7871	407.2399	433.8958	407.6400	436.2701	466.9156	439.8723	419.3165	406.1417
240	451.2224	441.7104	427.8633	431.1883	432.3247	460.0411	437.2640	462.6915	502.3649	465.4083	443.3446	435.6659
270	469.8256	463.2597	451.2224	457.2411	455.4734	486.2416	458.0256	486.4900	533.4522	485.7657	461.9956	457.8090
300	487.2081	480.0110	469.5309	474.0765	473.1505	508.3284	481.6861	508.7425	558.0790	509.1589	476.0831	472.7894

Tabla 45. ABC T₀-T₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Vidanat

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	825.9446	911.0944	882.6763	870.6613	881.3181	824.3774	892.3928	867.1091	849.7657	868.4673	871.0792	851.7507
30	1726.8002	1901.0700	1849.3533	1822.2934	1828.4576	1729.2032	1850.3980	1787.0842	1751.2481	1822.3978	1814.0396	1753.9645
45	1810.9052	1979.0109	1930.3240	1903.5775	1925.7269	1778.8304	1914.6522	1841.6219	1804.5320	1897.0999	1880.9057	1808.9201
60	1772.6661	1953.4137	1926.5628	1883.8311	1928.3389	1707.0537	1902.6372	1830.6516	1766.2930	1868.3683	1896.8909	1790.7409
90	3474.2870	3826.1701	3806.3192	3681.9900	3736.3187	3217.6882	3756.5875	3582.9445	3379.6296	3678.2288	3779.5727	3496.8543
120	3469.2721	3697.8707	3643.7509	3584.8251	3635.3926	3043.6273	3582.7355	3410.7642	3226.2554	3646.6763	3670.2884	3353.5100
150	3386.3163	3641.4524	3558.0787	3520.0485	3574.7952	2948.3430	3453.3913	3357.8981	3110.7024	3567.0638	3618.4671	3139.3294
180	3306.7037	3598.1983	3475.7497	3419.5404	3501.8693	2875.8350	3333.8681	3309.8381	2981.9850	3482.4363	3691.3930	3012.9106
210	3277.8677	3458.1974	3243.8078	3293.5395	3374.4057	2751.5058	3113.0009	3087.5082	2773.4463	3391.5402	3773.9309	2916.7906
240	3134.5234	3298.9724	3048.4333	3240.0466	3321.9576	2687.7740	3052.4035	2977.1790	2636.7886	3349.7488	3645.2136	2775.7448
270	3105.4785	3277.0319	2970.7014	3168.1655	3316.9426	2713.4757	2998.0747	2795.1778	2800.4017	3402.8238	3460.7048	2686.9382
300	3086.2544	3253.0019	2950.6415	3032.7615	3186.3447	2684.0128	2865.3872	2611.2959	2767.8044	3352.8832	3421.6299	2564.2806

Tabla 46. ABC T₀-T₃₀₀ de acuerdo al contenido real de curcumina marca Dispersión sólida LEDEFAR

T (min)	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	CAP 7	CAP 8	CAP 9	CAP 10	CAP 11	CAP 12
15	49.6060	42.0901	38.9471	43.7983	37.9071	42.5760	37.8772	44.3832	28.1052	32.4454	36.3958	42.9971
30	194.1600	169.7524	178.9840	187.8209	167.1636	206.9066	193.6071	196.3446	145.1111	169.7663	176.7920	193.9189
45	407.1223	347.9823	374.9331	379.1845	354.7769	434.3008	430.1008	414.9404	367.0335	396.8778	402.6388	416.8462
60	617.7942	631.0419	550.7208	537.9666	531.5516	609.8229	681.7635	620.9919	607.5208	610.6395	628.9187	628.8320
90	1657.7675	1850.9784	1518.6861	1509.8796	1507.8298	1601.9679	1940.0555	1737.7724	1822.6707	1720.3596	1854.7241	1777.1028
120	1995.2982	2081.5820	1887.8745	1938.8153	1915.0530	1922.7967	2278.8960	2181.9777	2282.9677	2118.6506	2304.8853	2198.1994
150	2111.2279	2108.5551	2043.2056	2099.7833	2071.8076	2022.2143	2319.3797	2331.2915	2362.2620	2206.7596	2363.7781	2364.3195
180	2099.6347	2145.0905	2104.0000	2123.5488	2111.0224	2056.7411	2335.4065	2353.3824	2368.4345	2216.7221	2352.9492	2449.3261
210	2111.4969	2168.1506	2111.2122	2143.6671	2118.3295	2076.2900	2284.6191	2364.7527	2362.8035	2211.7409	2350.3503	2450.9504
240	2125.7315	2178.6842	2110.8326	2173.8444	2144.9956	2083.4073	2275.5229	2350.0254	2355.4399	2191.9241	2354.5735	2434.9237
270	2095.7439	2191.3055	2122.5050	2191.4953	2159.8945	2083.7869	2325.0108	2342.9867	2355.1150	2208.1673	2358.3636	2443.5868
300	2128.4835	2206.9635	2133.8926	2195.8606	2167.7710	2076.1002	2346.0187	2364.9693	2368.1096	2298.4800	2360.8543	2464.3782

13.5. Anexo 5. Fórmulas

13.5.1 ABC T_0-T_{300}

El área bajo la curva se realiza el cálculo del área bajo la curva mediante el método de los trapecios, como se indica a continuación.

$$ABC_{T_0-T_1} = \frac{\%DISUELTO \text{ PRIMER TIEMPO}}{2} * (1^\circ \text{ TIEMPO MIN})$$

$$ABC_{T_1-T_2} = \frac{\%DISUELTO \text{ 1}^\circ \text{ TIEMPO} + \%DISUELTO \text{ 2}^\circ \text{ TIEMPO}}{2} * (2^\circ \text{ TIEMPO MIN} - 1^\circ \text{ TIEMPO MIN})$$

Se repite el número de trapecios que existen en la gráfica

$$ABC_{T_2-T_n} = \frac{\%DISUELTO \text{ 2}^\circ \text{ TIEMPO} + \%DISUELTO \text{ TIEMPO } n}{2} * (n^\circ \text{ TIEMPO MIN} - 2^\circ \text{ TIEMPO MIN})$$

El ABC T_0-T_{300} (área bajo la curva de tiempo cero a tiempo 300) se calcula con la sumatoria de todos los trapecios.

$$ABC_{T_0-T_{300}} = ABC_{T_0-T_1} + ABC_{T_1-T_2} \dots ABC_{T_2-T_n}$$

13.5.2 Media aritmética (promedio)

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Dónde x = suma de los datos y n = número de datos

13.5.3 Coeficiente de variación (CV)

$$CV = \frac{S}{\bar{x}} * 100$$

Dónde \bar{x} = promedio y S = desviación estándar

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abarca Camacho, L. (2018). *Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de esomeprazol, obtenidos por el aparato IV USP y cuantificados mediante dos técnicas analíticas espectrofotometría UV y HPLC*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Adebowale, A. O., Liang, Z., & Eddington, N. D. (2000). Nutraceuticals, a call for quality control of delivery systems: A case study with chondroitin sulfate and glucosamine. *Journal of Nutraceuticals, Functional and Medical Foods*, 2(2), 15–30. https://doi.org/10.1300/j133v02n02_03
- Aulton, M. E. (2004). *Farmacía. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2^o Edición).
- Bagchi, A. (2012). Extraction of Curcumin. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology*, 1(3), 01–16. <https://doi.org/10.9790/2402-0130116>
- Baishya, H. (2017). Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets. *Journal of Developing Drugs*, 06(02), 1–8. <https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000171>
- Baran, K. P. (2014). Dietary Supplements. In *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition* (Third Edit, Vol. 2, pp. 128–133). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00838-1>
- Cárdenas Olvera, E. (2012). *Desarrollo y validación del método analítico para evaluación de perfiles de disolución y determinación del contenido de ácido acetilsalicílico en tabletas por espectrofotometría UV* [Universidad Nacional Autónoma de México]. <http://132.248.9.195/ptd2012/diciembre/0686453/Index.html>
- Chaumont-olive, P., Sánchez-quesada, J., María, A., Pérez, C., & Cossy, J. (2009). Microencapsulation of curcumin by ionotropic gelation with surfactants: Characterization, release profile and antioxidant activity. *Journal of Drug Delivery*

Science and Technology, 110, 131932. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103812>

Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. (n.d.). *Guía de Validación de Métodos Analíticos*.

Diario Oficial de la Federación (2016). *Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos*. En: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#gsc.tab=0

Diario Oficial de la Federación (2013). *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad*. En: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0

Dolores Hernández, M. (2014). *Desarrollo y validación de un método analítico para evaluar la biodisponibilidad en perros de formas farmacéuticas orales de curcumina*. [Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán]. <http://132.248.9.195/ptd2014/noviembre/0722585/Index.html>

Gray, V. A., & Rosanske, T. W. (2014). Dissolution 12. In *Specification of Drug Substances and Products* (pp. 245–263). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-098350-9.00012-6>

Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *AAPS Journal*, 15(1), 195–218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>

Hernández Patlán, D., & Solís Cruz, B. (2011). *Desarrollo y validación de un método analítico por adiciones patrón para evaluar y comparar perfiles de disolución de*

cinco marcas diferentes de tabletas de metoprolol en equipos II y IV USP
[Universidad Nacional Autónoma de México].
<http://132.248.9.195/ptd2012/abril/0678560/Index.html>

Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*, 24(16), 1–27.
<https://doi.org/10.3390/molecules24162930>

Lam, M., Khoshkhat, P., Chamani, M., Shahsavari, S., Dorkoosh, F. A., Rajabi, A., Maniruzzaman, M., & Nokhodchi, A. (2022). In-depth multidisciplinary review of the usage, manufacturing, regulations & market of dietary supplements. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67(September 2021), 102985.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102985>

Lee, S. L., Raw, A. S., & Yu, L. (2008). *Dissolution Testing BT - Biopharmaceutics Applications in Drug Development* (R. Krishna & L. Yu (eds.); pp. 47–74). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-72379-2_3

Liu, W., Pan, N., Han, Y., Li, D., & Chai, J. (2021). Solubilization, stability and antioxidant activity of curcumin in a novel surfactant-free microemulsion system. *Lwt*, 147(December 2020), 111583. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111583>

López Noriega, G. A., & Muñoz Soto, G. (2013). *Comparación del proceso de disolución de dos suspensiones inyectables de bencilpenicilina benzatínica comerciales a través de perfiles de disolución realizados en el aparato II USP*
[Universidad Nacional Autónoma de México].
<http://132.248.9.195/ptd2014/marzo/0710385/Index.html>

Maurya, A. P., Chauhan, J., Yadav, D. K., Gangwar, R., & Maurya, V. K. (2020). Nutraceuticals and their impact on human health. In *Preparation of Phytopharmaceuticals for the Management of Disorders: The Development of Nutraceuticals and Traditional Medicine* (pp. 229–254). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820284-5.00011-3>

Real Academia Española. (2021). *Validación*. <https://dle.rae.es/validación>

- Sandoval Rivas, C. G. (2016). *Desarrollo de un método para la caracterización del perfil de disolución de productos de curcumina* [Universidad Nacional Autónoma de México]. <http://132.248.9.195/ptd2017/agosto/0763721/Index.html>
- Secretaria de Salud. (2021). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (13th ed.). Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. ISBN: 978-607-460-603-4 p 185
- Shehzad, A., Shahzad, R., & Lee, Y. S. (2014). Curcumin: A Potent Modulator of Multiple Enzymes in Multiple Cancers. In *Enzymes* (1st ed., Vol. 36). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802215-3.00008-2>
- Siviero, A., Gallo, E., Maggini, V., Gori, L., Mugelli, A., Firenzuoli, F., & Vannacci, A. (2015). Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. *Journal of Herbal Medicine*, 5(2), 57–70. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2015.03.001>
- Solis Camacho, C. (2018). *Elaboración de dispersiones sólidas de curcumina y su caracterización*. [Universidad Nacional Autónoma de México]. <http://132.248.9.195/ptd2018/junio/0775088/Index.html>
- Tang, Y. (2022). Editorial: Nutraceuticals. *Current Opinion in Pharmacology*, 66, 102265. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102265>
- United States Pharmacopeial Convention. (2019). *Farmacopea de los Estados Unidos de América NF 38*.
- Waranyoupalin, R., Wongnawa, S., Wongnawa, M., Pakawatchai, C., Panichayupakaranant, P., & Sherdshoopongse, P. (2009). Studies on complex formation between curcumin and Hg(II) ion by spectrophotometric method: A new approach to overcome peak overlap. *Central European Journal of Chemistry*, 7(3), 388–394. <https://doi.org/10.2478/s11532-009-0037-8>
- You, H., Gershon, H., Goren, F., Xue, F., Kantowski, T., & Monheit, L. (2022). Analytical strategies to determine the labelling accuracy and economically-motivated adulteration of “natural” dietary supplements in the marketplace: Turmeric case study. *Food Chemistry*, 370(August 2021), 131007.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131007>

Yuksel, N., Kanik, A. E., & Baykara, T. (2000). Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 209(1–2), 57–67. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00554-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00554-8)