



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**“Estudio comparativo de los perfiles de  
disolución de dispersión de curcumina con el  
Aparato 2 USP y el SIPROCIN cuantificados  
por espectrofotometría visible.”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN FARMACIA**

**PRESENTA:**

**HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ FERNANDA**

**ASESORA: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO**

**COASESORA: M. EN C. ELVIA ADRIANA MORALES HIPÓLITO**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 VALDERRAMA 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.**

**Estudio comparativo de los perfiles de disolución de dispersión de curcumina con el Aparato 2 USP y el SIPROCIN cuantificados por espectrofotometría visible.**

Que presenta la pasante: **Fernanda Hernández Hernández**  
Con número de cuenta: **418071599** 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 31 de Marzo de 2023.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>VOCAL</b>	Dra. Raquel López Arellano	
<b>SECRETARIO</b>	Q. Margarita Ordoñez Andrade	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. José Juan Escobar Chávez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Q.F.B. Iván Santillán Cano	

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

MCVB/cga\*

Este trabajo se realizó gracias al apoyo de los proyectos **PAPIIT clave IT201620, IG200923** y al proyecto de cátedras de investigación de la FES Cuautitlán clave **C12212.**

## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermanos por haberme brindado su apoyo en todo momento, por haberme forjado a ser la persona que ahora soy en la actualidad, por enseñarme que con esfuerzo y constancia se pueden hacer realidades las metas tanto personales como profesionales. Gracias por esas noches de desvelo en compañía, por invertir en mi educación y por enfrentar las adversidades juntos.

# AGRADECIMIENTOS

## *Familia*

Agradezco a mi familia por siempre brindarme su cariño y comprensión durante el tiempo que estuve realizando mi tesis para obtener el título de licenciada en Farmacia.

A mi mamá, Imelda Hernández Macedo, que siempre ha estado brindándome su apoyo incondicional, por cada noche de café juntas, por las desveladas a mi lado y todas aquellas tardes de pláticas para dejar a un lado el estrés, Te amo.

A mi papá, Carlos Hernández Estrada, que con mucho esfuerzo me ha dedicado gran parte de su vida, me ha apoyado incondicionalmente en la parte económica y por sus motivaciones día con día, Te amo.

A mi hermano, Ingeniero Químico Martín Hernández Hernández, que desde niña me ha apoyado en todo aspecto; tanto familiar, económico, profesional y académico. Gracias por ayudarme a no perder el camino del éxito con valores, por enseñarme a ser una mujer con principios y enseñarme a no desistir de mis metas.

A mi hermano, Ingeniero Industrial Carlos Hernández Hernández, por forjarme carácter y valores para la vida profesional.

LOS AMO, FAMILIA.

Al Licenciado en Nutrición Erik Alejandro Flores Rodríguez por apoyarme y estar conmigo en este proceso de titulación, por creer en mí y no permitir que desistiera de esta meta profesional, eres el mejor hoy y siempre.

A toda la familia Hernández, por su paciencia y amor. GRACIAS.

## *Asesores*

A la Dra. Raquel López Arellano, gracias por haberme aceptado a formar parte de su equipo de trabajo en LEDEFAR, por el tiempo y dedicación brindada, para mi capacitación durante mi estancia como tesista.

A la maestra Elvia Adriana Morales Hipólito, por brindarme las asesorías necesarias para poder llevar a cabo mi proyecto de tesis, por el tiempo y paciencia durante mi estancia.

A él Maestro Hugo Cuatecontzi Flores por el apoyo realizado en el mantenimiento de los equipos e instrumentos LEDEFAR, utilizados en el desarrollo de esta tesis.

A él Técnico laboratorista Señor Uriel porque en ocasiones me ayudo a lavar el material de laboratorio y me proporciono los reactivos necesarios durante la parte experimental.

A la Maestra Esmeralda y Licenciada en Farmacia Donají por enseñarme los principios las curvas de calibración y hacer más ameno el tiempo de estancia en LEDEFAR.

A mi mejor amiga Lic. Farmacia Diana Hernández Aquino por ayudarme a no desistir nunca, por estar conmigo en los momentos más difíciles y por creer siempre en mí, Te amo.

A mi amiga América Denisse por hacernos compañía durante los momentos más estresantes durante nuestra estancia como tesis.

A cada uno de mis sinodales por tomarse el tiempo de revisar mi proyecto de tesis y realizar las aclaraciones y comentarios pertinentes.

A cada uno de los integrantes de LEDEFAR, muchas gracias, los atesoro mucho por formar parte de esta meta profesional, gracias por ayudarme a ser una mejor profesionista.

Muchas gracias al proyecto PAPIIT, por todo su apoyo durante la realización de esta tesis.

### *UNAM*

Por haberme dado la oportunidad de ser parte de su gloriosa comunidad, la educación de primera calidad, así como los mejores laboratorios de aprendizaje.

# ÍNDICE

Contenido	
DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTOS .....	4
ÍNDICE .....	6
ÍNDICE DE FIGURAS .....	10
ABREVIATURAS.....	10
1. RESUMEN.....	13
2. INTRODUCCIÓN.....	14
3. OBJETIVOS.....	15
3.1. GENERAL.....	15
3.2. ESPECÍFICOS .....	15
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
5. HIPÓTESIS.....	16
6. JUSTIFICACIÓN.....	17
7. MARCO TEÓRICO .....	18
7.1. GENERALIDADES CURCUMINA .....	18
7.1.1. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS. ....	18
7.1.2. PROPIEDADES FÍSICAS .....	19
ESTABILIDAD ACUOSA DE LA CURCUMINA .....	21
ULTRAVIOLETA/VISIBLE .....	23
7.1.3. USOS TERAPÉUTICOS.....	24
7.1.4. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS .....	25
7.1.5. FARMACODINAMIA .....	26
7.2. INTRODUCCIÓN A LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN.....	27
7.2.1. USOS E IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN.....	28
7.3. DISOLUCIÓN.....	28
7.3.1. PROCESO DE DISOLUCIÓN GENERAL PARA DOSIFICACIÓN SÓLIDA EN SOLUCIÓN. ....	29
7.3.2. FACTORES QUE AFECTAN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN.....	30
7.4. PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	30



7.4.1.	PARAMETROS RELEVANTES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN.....	31
7.5.	APARATOS DE DISOLUCIÓN.....	32
7.6.	APARATO 2 USP (APARATO CON PALETA).....	33
7.7.	SIPROCIN TM (SIMULADOR DE PROCESOS CINÉTICOS EN LA TRANSFERENCIA DE MASA).....	34
7.7.1.	PARAMETROS CINÉTICOS.....	36
7.8.	MODELOS CINÉTICOS DE LIBERACIÓN .....	38
7.9.	VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS. ....	39
8.	MATERIALES Y REACTIVOS .....	41
9.	PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL .....	43
8.1.	CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	44
8.1.1.	PREPARACIÓN PARA LA LINEALIDAD DEL SISTEMA.....	44
8.1.2.	PREPARACIÓN PARA EXACTITUD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO .....	44
8.1.3.	PREPARACIÓN PARA VALIDAR LA ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO...	46
9.	RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	47
9.1.	CARACTERÍSTICAS EVALUADAS DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	47
9.1.1.	LINEALIDAD SISTEMA.....	47
9.1.2.	EXACTITUD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO .....	51
9.1.3.	ESPECIFICIDAD MÉTODO .....	52
9.1.4.	EVALUACIÓN DEL FILTRO .....	53
9.2.	PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	55
9.3.	APARATO 2 USP .....	55
9.4.	SIMULADOR DE PROCESOS CINÉTICOS (SIPROCIN TM).....	58
9.4.1.	PARÁMETROS CINÉTICOS SIPROCIN TM .....	63
9.5.	COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	65
9.6.	SIMILITUD GLOBAL DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN: APARATO 2 USP Y SIPROCIN TM .....	66
9.7.	MODELOS CINÉTICOS.....	69
10.	CONCLUSIONES .....	71
11.	PERSPECTIVAS .....	72
12.	ANEXOS.....	73

12.1. PROCEDIMIENTO PARA EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE CURCUMINA, SIPROCIN UNAM. ....	73
12.2. PROCEDIMIENTO PARA EL PERFIL DE DISOLUCIÓN CURCUMINA, APARATO 2 USP.....	74
12.3. DATOS OBTENIDOS PARA LA REEVALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALITICO. ....	75
12.4. IDENTIFICACIÓN DE VALORES ATÍPICOS - DISPERSION T MT6 SIMULADOR DE PROCESOS CINÉTICOS DE TRANSFERENCIA DE MASA....	77
13. REFERENCIAS.....	80

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1."Propiedades curcumina."	20
Tabla 2."Propiedades farmacocinéticas."	25
Tabla 3."Farmacodinamia."	26
Tabla 4."Aparatos de disolución USP."	32
Tabla 5."Criterios de desempeño."	40
Tabla 6."Equipo y Materiales."	41
Tabla 7."Reactivos."	42
Tabla 8."Software utilizados."	42
Tabla 9."Datos obtenidos de la linealidad del sistema."	48
Tabla 10."Resultados obtenidos del análisis de varianza de la linealidad del sistema con un $\alpha$ 0.05."	49
Tabla 11."Criterio de aceptación para el análisis de varianza, con un 95% de confianza."	49
Tabla 12."Criterios de aceptación."	49
Tabla 13."Datos curva de calibración curcumina para exactitud y precisión del método."	51
Tabla 14."Criterios de aceptación."	52
Tabla 15."Resultados para la validación del filtro."	54
Tabla 16."Respuesta analítica de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución."	55
Tabla 17."Porcentaje disuelto de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución."	56
Tabla 18." Respuesta analítica de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución."	58
Tabla 19."Concentraciones de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución."	59
Tabla 20."Porcentajes disueltos de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución."	61
Tabla 21."Parámetros cinéticos obtenidos en SIPROCIN TM."	63
Tabla 22."ABC, ED y MDT (min) para aparato 2 USP y SIPROCIN TM."	66
Tabla 23." Análisis de varianza de la comparación de intervalos de confianza para el ABC del APARATO 2 USP Y SIPROCIN TM 95% de confianza"	68
Tabla 24."Constantes de los modelos cinéticos."	70
Tabla 25."Datos de la curva de calibración de curcumina para la linealidad del sistema analítico."	75
Tabla 26."Datos de la curva de calibración de curcumina para la exactitud y precisión del método."	76

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1." Capa límite y cambio de concentración que rodea una partícula que se disuelve."(Aulton., 2004)" .....	29
Figura 2."Factores que afectan el proceso de disolución." (Puentes, 2020). .....	30
Figura 3."Parámetros relevantes en un perfil de disolución." .....	31
Figura 4."Aparato 2 USP, características." <a href="https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf">https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf</a> .....	33
Figura 5."Sistema seriado, monocompartmental."(José Antonio Garduño Rosas, 2022). 34	
Figura 6."SIPROCIN con automuestreador." .....	35

## ABREVIATURAS

% DIF: Porcentaje de diferencia

%Lib = %Abs: Porcentaje liberado de la dispersión.

$ABC_0 - t_n$ : Área bajo la curva de tiempo 0 a cualquier tiempo del perfil de disolución.

$ABCM_0 - t_n$ : Área bajo la curva del momento 0 a cualquier tiempo del perfil de disolución.

$ABCMT_1T_2$ : Área bajo la curva de los momentos al primer tiempo y segundo tiempo del perfil de disolución.

$ABCMT_0 - inf$ : Área bajo la curva del momento a tiempo 0 a tiempo infinito.

$ABCMT_n - inf$ : Área bajo la curva del momento a cualquier tiempo del perfil de disolución a tiempo infinito.

$ABCT_1T_2$ : Área bajo la curva del primer tiempo y segundo tiempo del perfil de disolución.

$ABCt_0 - inf$ : Área bajo la curva a tiempo 0 a tiempo infinito

$ABCt_n - inf$ : Área bajo la curva a cualquier tiempo del perfil de disolución a tiempo infinito.

Abs: Absorbancia

$K_{a_{exp}}$ : Constante de eliminación experimental

$K_{a_t}$ : Constante de absorción teórica

$K_{el_{exp}}$ : Constante de eliminación experimental

$K_{el_t}$ : Constante de eliminación teórica

$b_0$ : Intercepto

$b_1$ : Pendiente

$r^2$ : Coeficiente de determinación

$\mu g$ : microgramo

$\mu m$ : Micrómetros

Abs: Absorbancia  
AUC: Área bajo la curva  
BCS: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica  
Cmax: Concentración máxima  
Conc, "x": Concentración  
Curcumina std: Curcumina estándar  
CV: Coeficiente de variación  
D: Dosis  
DCL: Deterioro congénito leve  
 $\epsilon$ : Coeficiente de absortividad molar  
F: Fracción biodisponible, su valor es la unidad.  
FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos  
g: gramo  
IC: Intervalo de confianza  
IV-IV: *In vivo* – *In vitro*  
K: Constante  
L: Litro  
LADME: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo, Eliminación.  
M: Momento (Simulador de Procesos Cinéticos)  
M: Media aritmética  
mg: miligramo  
mL: Mililitro  
nm: Nanómetros  
NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas.  
r: Coeficiente de correlación  
RPM: revoluciones por minuto  
S: Desviación estándar  
Tmax: Tiempo máximo  
TMR (solución):

USP: United States Pharmacopeia

UV-VIS: Ultravioleta visible.

Vol: Volumen

$\Lambda$ : Longitud de onda

# 1. RESUMEN

La cúrcuma (*Curcuma longa*) es una planta perteneciente a la familia del jengibre (*Zingiberaceae*) de origen indio, uno de sus tres metabolitos es la curcumina. Actualmente se ha utilizado como suplemento alimenticio en los países asiáticos y no se ha encontrado que tenga ninguna toxicidad importante, sin embargo, si se ha demostrado su uso en la medicina tradicional para el tratamiento de diferentes enfermedades. Una limitante que presentan estos productos es la baja solubilidad y por ende su baja biodisponibilidad. Debido a lo anterior, se requiere modificar la solubilidad de dichos compuestos, encontrando los excipientes o la forma farmacéutica que permitan un aumento en dicha propiedad. Los perfiles de disolución permiten evidenciar el comportamiento del principio activo, dependiendo del equipo utilizado y de las condiciones estandarizadas de análisis. El objetivo de este trabajo es Comparar los perfiles de disolución de una dispersión de curcumina usando el Aparato 2 USP y un simulador de procesos cinéticos de disolución (SIPROCIN) cuantificados por espectrofotometría visible, para determinar si existen diferencias significativas entre dichos equipos. En este trabajo experimental se evaluaron la linealidad del sistema, exactitud y especificidad del método, mediante la preparación de sistemas de curvas de calibración conforme lo que indica la USP. Para los perfiles de disolución se utiliza una dispersión al 10% tamiz No.60, con una dosis de 100 mg, los tiempos de muestreo fueron: 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 80, 120, 150, 180, 210, 240, 270 y 300 min, el medio de disolución fue solución amortiguadora con pH 1.2 con Tween (1%). A una temperatura de 37°C. Para el aparato 2 se utiliza una velocidad de agitación de 100 rpm y para el SIPROCIN, la velocidad de flujo fue de 8 rpm. Se obtuvo que la validación del método cumple con los parámetros de desempeño establecidos por la Guía de Validación del Colegio Nacional de QFBs y la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Se determinó la linealidad del método en un rango de concentración de 1 a 8 µg/ml, los excipientes no presentan respuesta a la longitud de onda seleccionada y resulto ser exacto en el rango antes mencionado Para el SIPROCIN se obtuvo un ABC de 10872.26, Una C<sub>máx</sub> de 7 µg/ml, T<sub>máx</sub> de 56 min, ED de 36.24, MDT de 67.62 min. Para el aparato 2 USP, un ABC de 23862.71, eficiencia de disolución de 79.35, MDT 71.71 min. Por último, la dispersión de curcumina se ajusta al modelo cinético de orden uno y Korsmeyer Peppas con ambos equipos. Con base a un análisis de intervalos de confianza se determinó que no hay similitud entre los aparatos. Se puede concluir que el aparato 2 USP presenta mejor eficiencia de disolución, MDT (min) pero el aparato SIPROCIN TM puede proporcionar parámetros cinéticos y observar mejor comportamiento in vitro.

## 2. INTRODUCCIÓN

El conocimiento de las propiedades de las plantas medicinales se ha mantenido a través de milenios. Este conocimiento se complementa con los análisis de los principios activos investigados en las plantas. Para mantener los beneficios del conocimiento empírico y del conocimiento científico, es indispensable hacer un manejo sustentable de las plantas medicinales y de los ecosistemas en donde se desarrollan. (Neyra, 2020). Sin embargo, al realizar el proceso de farmacotecnia se han reportado que no todos estos medicamentos herbolarios logran asegurar una buena biodisponibilidad, eficacia y seguridad una vez administrado en el organismo, lo que conlleva a una gran problemática para investigadores y la industria farmacéutica

Motivo por el cuál en la investigación se han propuesto estudios de pre formulación y formulación para encontrar puntos clave que nos permitan mejorar su biodisponibilidad.

Un ejemplo de lo anterior es la cúrcuma, originaria del sudeste asiático, los compuestos fitoquímicos presentes en su rizoma anaranjado, característico son los curcuminoides, especialmente la curcumina por ser la que se encuentra en mayor proporción, estos le confieren a esta planta importantes propiedades medicinales, tales como actividades antibacterianas, antiinflamatorias, hipoglucemiantes, antioxidantes, cicatrizantes y antimicrobianas. (Lopez Rodríguez V, 2016). Pero al ser de baja biodisponibilidad es una limitante para las industrias.

Por lo que al hablar de biodisponibilidad se debe de tomar en cuenta la solubilidad y permeabilidad del fármaco. Aunque en este proyecto el parámetro de solubilidad del, fármaco es una propiedad fisicoquímica de la molécula que tiene un gran impacto durante la realización de perfiles de disolución en el cual el objetivo es analizar el comportamiento de disolución de los principios activos de una forma farmacéutica sólida de administración oral, mediante la construcción de gráficos y así determinar la velocidad de liberación del fármaco.

En este proyecto se busca realizar una comparación entre el aparato de disolución II USP y el Simulador de Procesos Cinéticos (SIPROCIN) TM, para poder seleccionar el que nos brinde mejores resultados. Con la finalidad de realizar perfiles de disolución con mayor eficiencia. A su vez, uno de los objetivos es poder contribuir a optimizar el simulador de procesos cinéticos (SIPROCIN, TM) para en un futuro poder incorporarlo en la industria farmacéutica.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GENERAL**

Comparar los perfiles de disolución de una dispersión de curcumina usando el Aparato 2 USP y el SIPROCIN, cuantificados por espectrofotometría visible, para determinar si existen diferencias significativas entre los perfiles de disolución obtenidos con los dos equipos de disolución.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

- Realizar una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos para identificar las propiedades físicas y químicas de la curcumina.
- Realizar un barrido de curcumina para determinar longitud de onda óptima.
- Realizar curvas de calibración de curcumina para cuantificar la muestra.
- Determinar las condiciones óptimas para realizar perfiles de disolución de dispersiones de curcumina en el SIPROCIN.
- Determinar las condiciones óptimas para realizar perfiles de disolución de dispersiones de curcumina en el Aparato 2 USP.
- Cuantificar la cantidad disuelta de curcumina en las muestras, utilizando la técnica de espectrofotometría visible
- Determinar los parámetros cinéticos ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  y ABC) de los perfiles de disolución obtenidos por el SIPROCIN TM.
- Realizar el análisis estadístico de los perfiles de disolución con los modelos dependientes e independientes.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con base a todas las propiedades medicinales a las que se le han atribuido a la curcumina, se han determinado análisis fitoquímicos del polvo del rizoma seco, con el fin de identificar algunos metabolitos secundarios presentes en la cúrcuma, lo que coadyuvaría a su caracterización y corroboraría la variedad disponible, para así favorecer su empleo en medicamentos herbarios. (MSc. Rosa A. Freire-González, 2015)

En la actualidad lo que se busca es que la curcumina se absorba en mayor proporción en el organismo, para que se logre el efecto terapéutico esperado, pero para que se lleve a cabo la absorción es indispensable modificar su solubilidad, pues de ella depende la biodisponibilidad del fármaco, aunado a esto, es necesario evaluar los cambios mediante el uso de las pruebas de disolución.

Razón por la cual en este proyecto de investigación se realizará la comparación de perfiles de disolución en el SIPROCIN (simulador de procesos cinético) y el disolutor II USP (paletas), en una dispersión de curcumina al 10% de pureza, con la finalidad de evaluar cuál de los dos aparatos permite obtener mejores resultados y estudios más rápidos y sencillos con la mayor información posible.

#### **5. HIPÓTESIS**

La comparación de los perfiles de disolución obtenidos con el equipo 2 de la USP y el simulador de procesos cinéticos de transferencia de masa (SIPROCIN TM) nos permitirá determinar si hay diferencia significativa en el comportamiento de sus perfiles de disolución

## **6. JUSTIFICACIÓN**

La curcumina tiene varios efectos medicinales comprobados científicamente. (Vistel Vigo, 2003), aunque presenta baja biodisponibilidad y por ende no presenta una toxicidad considerable. (Toden, 2017). Experimentalmente por el UPLC se han reportado curcuminoides (metabolitos secundarios de esta planta), los cuáles son curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina. (Witkin, 2013) En este trabajo se evalúa la disolución de una dispersión de curcumina con una pureza al 10%, mediante la elaboración de perfiles de disolución utilizando la técnica de espectrofotometría visible, por ser rápida, eficaz y económica.

Por ello, se utilizan dos aparatos de disolución, uno es un simulador de procesos cinéticos (SIPROCIN-TM) el cual permite simular de mejor manera las condiciones fisiológicas ya que es un sistema de flujo continuo, y logra mantener las condiciones sink a lo largo del ensayo y el aparato 2 USP (paletas) el cual es recomendado para el análisis de este fármaco, con la finalidad de encontrar el equipo que permita describir el comportamiento de la dispersión y la mayor obtención de información que se pueden calcular para establecer diferencias significativas entre ambos equipos de disolución.

## **7. MARCO TEÓRICO**

### **7.1. GENERALIDADES CURCUMINA**

La curcumina es una molécula cromófora que absorbe luz, por espectrofotometría UV se localiza un pico de máxima absorción a 425 nm. Naturalmente, el espectro depende del pH y del disolvente. (González-Albadalejo., 2015).

El aislamiento y purificación de la curcumina es complicado y funciona con bajos rendimientos. Los extractos fenólicos purificados de las tres especies curcuminoides arrojan un porcentaje de 75-81% de curcumina, 15-19% de desmetoxicurcumina y 2.2-6.6% de bisdesmetoxicurcumina, responsables del color amarillo característico. (González-Albadalejo., 2015).

No se conoce exactamente el mecanismo de degradación de la curcumina. No obstante, sabemos que ocurre por redóx. Puesto que la curcumina se estabiliza gracias al ácido ascórbico, el glutatión y la N-acetil cisteína que evitan su degradación a pH= 7.4. En el estómago con pH entre 1 y 2 y en el intestino con pH de 6.5, las condiciones son más propicias. La curcumina es estable entre pH de 1 a 7 o se puede entender que su degradación es muy lenta.

Se absorbe rápidamente en la porción gastrointestinal por su alta preferencia lipofílica por difusión pasiva. (Córdova, 2017)

#### **7.1.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.**

##### **SOLUBILIDAD**

La curcumina es una molécula anfipática (molécula con grupos hidrófilos e hidrófobos, lo que la capacita para ser parcialmente soluble en agua y en disolventes orgánicos), mostrando polaridad en la parte central de la molécula (puente dicetónico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado); aunque en la bibliografía suele referirse a ella como lipófila, se ha demostrado que la solubilidad de la curcumina en heptano es más baja que en ácido heptanoico debido a su polaridad.

La curcumina es poco soluble en agua, su coeficiente de reparto en octanol/agua es de 3.3 aproximadamente, por lo que, a pesar de la polaridad de la parte central de la molécula y los grupos adyacentes, la molécula es más lipófila, aunque como se ha mencionado antes no en su totalidad.

### **7.1.2. PROPIEDADES FISICAS**

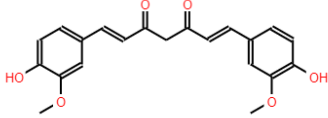
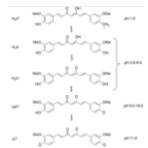
El aspecto físico de la curcumina es el de un polvo amarillo si cristaliza en medio ácido y rojo si lo hace en medio neutro-básico, formado por finas agujas.

Se ha demostrado que esta sustancia tiene baja biodisponibilidad y por lo tanto una mala absorción, presenta un metabolismo rápido, eliminación sistémica rápida, lo que hacen limitar la eficacia terapéutica de la misma. (DrugBank, 2022).

Se considera de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica como clase II,(Bansal et.al.) lo que significa que es de baja solubilidad acuosa y alta permeabilidad. (Álvarez, 2013).

A continuación, se presentan las propiedades físicas de la curcumina, en la tabla No.1.

Tabla 1. "Propiedades curcumina."

Toxicidad	En un estudio de toxicidad oral aguda en ratones, la LD50 fue >2000 mg/kg MSDS. (Zhang W, 2007)
Interacciones medicamentosas	No presenta interacción con resveratrol. El metabolismo puede disminuir con las benzodiazepinas. (DrugBank, 2022)
Estructura	 <p>Biomodel.uah.es</p> <p>Es una molécula pequeña</p>
olor	Fresco, reminiscencia de dulce de naranja y jengibre.
Color	Ligeramente fluorescente, amarillo-anaranjado
Sabor	Sensación picante, amargo, ligeramente acre.
Fórmula química	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>
Peso molecular	368.38 g/mol
Longitud de onda máxima de absorción	425 nm.
Densidad	1.28 g/cm <sup>3</sup> .
Punto de fusión	183 °C (456 K)
Apariencia	Naranja intenso
Constante de acidez (pKa)	<p>Los valores de pKa de los tres protones ácido (<math>H_4A^+</math>, <math>H_3A</math>, <math>A^-</math>) son: 7.8, 8.5 y 9 respectivamente.</p> <p>A pH &lt;1 Tiene un color rojo que indica la forma protonada (<math>H_4A^+</math>).</p> <p>En el intervalo de 1-7, la mayoría de las especies están en la forma neutra (<math>H_3A</math>), la solubilidad en agua es muy baja y las soluciones son de color amarillo.</p> <p>A pH &gt;7.5 el color es rojo.</p>  <p>(J. González-Albadalejo, 2015)</p>
Constante de partición Log D	<p>Log D = 3.07 para pH ≤ 6</p> <p>Log D = 1.93, a pH = 9</p> <p>(Chaumont-olive, 2009).</p>

## **ESTABILIDAD ACUOSA DE LA CURCUMINA**

Los medios acuosos aquí se refieren a los medios ácidos o alcalinos y biológicos. La estabilidad de la curcumina depende del pH, lo que se demuestra por el cambio de color de la solución de curcumina en varios valores de pH. A  $\text{pH} < 1$ , las soluciones de curcumina son de color rojo debido a la presencia de la forma protonada. Con un pH de 1 a 7, las soluciones de curcumina son amarillas y la mayoría de las moléculas se encuentran en forma neutra. A valores de pH superiores a 7,5, las soluciones de curcumina muestran un cambio de color a rojo anaranjado. Además, para el sistema tampón que se utiliza, la curcumina forma complejos con borato, citrato y ftalato, mientras que es inerte frente a  $\text{KCl}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{NaHCO}_3$ . (Brittain, 2014).

## **ESTABILIDAD FOTOQUÍMICA**

La estabilidad de la curcumina frente a la luz también se probó en cuatro solventes orgánicos diferentes: metanol, acetato de etilo, cloroformo y acetonitrilo. Las longitudes de onda de las fuentes de exposición a la luz fueron de 400 a 750 nm y de 240 a 600 nm. En estos solventes probados, la fotodegradación de la curcumina aparentemente siguió una cinética de primer orden, en la cual la vida media de la curcumina en solución siguió el orden de estabilidad de metanol > acetato de etilo > cloroformo > acetonitrilo. El producto de ciclación de la curcumina solo se detectó en metanol y cloroformo. Sin embargo, cuando la solución de curcumina en cada solvente probado se secó como una película delgada, su vida media siguió una cinética de segundo orden, siendo la serie de estabilidad acetato de etilo > cloroformo > metanol. Se recomendó el uso de vidrio marrón o con fines de almacenamiento, ya que este tipo de vidrio solo transmite luz con longitudes de onda superiores a 500 nm, para lo cual la curcumina no tiene absorción.

Se encontró que la curcumina es estable hasta  $70^\circ\text{C}$  cuando se expone durante 10 min. Por encima de esta temperatura, la curcumina comienza a descomponerse, ya  $100^\circ\text{C}$ , su degradación aumenta como lo demuestra la reducción de su valor de absorbancia. Además, hervir la curcumina durante 10 o 20 min contribuyó a la pérdida de curcumina en un 27 % y un 32 %, respectivamente. El procesamiento de la cúrcuma que contiene curcumina usando una olla a presión (10 min a 15 psi) resultó en una pérdida de curcumina del 53 %. (Brittain, 2014).

## **DEGRADACIÓN**

Posee grupos cromóforos, por lo que lo hace ser una molécula fotosensible siendo este el principal método de degradación molecular, además de la degradación química. Se ha demostrado que los productos de degradación son bioactivos y contribuyen a los efectos farmacológicos de la curcumina.

## **DEGRADACIÓN CINÉTICA**

La degradación cinética de la curcumina se investigó en varios sistemas tampón a pH 1–11 a 31,5 °C y en sistemas iónicos fijos. Los resultados mostraron que la degradación de la curcumina siguió una cinética de segundo orden. Además, a pH 7,0-7,8, las diferentes concentraciones de tampón de fosfato no mostraron cambios significativos en la velocidad del proceso de degradación. En otro estudio, la degradación de la curcumina en soluciones tampón 0,1 M de pH 3–10 (usando tampones de citrato, fosfato y carbonato) a 37 °C siguió una cinética de reacción aparente de primer orden a una fuerza iónica constante. (Brittain, 2014)

## **DEGRADACIÓN QUÍMICA**

En la curcumina, la degradación química se produce por oxidación mediante peróxidos, radicales libres, e iones oxígenos (las llamadas especies reactivas del oxígeno, ROS). También puede degradarse mediante ataques de NO, radicales di nitrógeno, t-butilhidroperóxido, etc. Esta degradación química está relacionada con la energía de disociación de los grupos funcionales de la curcumina.



## ULTRAVIOLETA/VISIBLE

En tampón de acetona-bicarbonato (pH 11), la curcumina mostró un máximo de absorción a 520 nm. Se encuentra que la banda de absorción exhibe una forma asimétrica en estos solventes no polares: cloroformo, ácido acético, benceno, tolueno y tetracloruro de carbono. Esta forma asimétrica indica una diferencia en las interacciones soluto-disolvente con respecto a las que existen en los disolventes polares (metanol, acetona, amilmetilcetona normal, etanol, tetrahidrofurano, acetilacetona y ácido acético). La ley de Lambert Beer se cumplió para la curcumina en el rango de concentración de 0,1 a 12 ppm o de 0,1 a 15 ppm. Se observaron varias longitudes de onda máximas en diferentes sistemas de disolventes, desde 408 nm (en tetracloruro de carbono) hasta 430 nm (DMSO). En promedio, la longitud de onda máxima se encontró en 418 nm. El máximo de absorción de curcumina en metanol y etanol fue de alrededor de 420 nm, y la solución exhibió un color amarillo brillante debido a su excitación  $\pi-\pi^*$ ; la transición  $n-\pi^*$  se observó a 426 nm en metanol.

En investigaciones más recientes, se descubrió que cambiar el sistema de solventes solo afectaba levemente el espectro de absorción de la curcumina. Esto se observó para el espectro de la curcumina en tolueno, acetonitrilo y etanol, que mostró que solo se produjo un pequeño desplazamiento hacia el rojo cuando se cambió el sistema de disolventes. Cambiar el solvente de *n*-hexano a metanol solo resultó en un pequeño corrimiento hacia el rojo (aproximadamente 0-20 nm). En el tolueno, así como en las micelas Triton X-100, el espectro de absorción de la curcumina contenía alguna estructura. En disolventes más polares como el etanol y el acetonitrilo, así como en SDS y DMF, el espectro de absorción de la curcumina contiene una amplia banda sin características.

Al agregar ciclodextrina, el máximo de absorción de curcumina en agua (420 nm) se desplazó hacia el rojo a 430 nm; la absorción del complejo curcumina-ciclodextrina (10 mM) a 430 nm se duplicó. Kanhathaisong informó que Cu(II) podría disminuir la absorbancia UV de la curcumina en agua a 427 nm; con la adición de Cu(II), se observó una nueva banda a 361 nm del complejo Cu(II)-curcumina.

Si bien la influencia de los solventes, el agua y el pH fue menor en la absorción UV, los efectos tienen un efecto más pronunciado en las propiedades de fluorescencia. (Brittain, 2014)

## DEGRADACIÓN FÍSICOQUÍMICA

La degradación fotoquímica se produce independientemente del entorno químico y tiene lugar incluso en estado sólido. Sin embargo, la composición, la cinética y la abundancia relativa de los productos de degradación difieren dependiendo del estado físico del compuesto y las condiciones de la degradación. La degradación fotoquímica a través de luz visible ocurre mediante especies reactivas de oxígeno (ROS, reactive oxygen species) producidas por la curcumina a través del estado triplete de esta.

## **TEMPERATURA**

En lo que concierne al efecto de la temperatura, la curcumina es estable a temperaturas bajas y moderadas (<80-100 °C), pudiendo manejarse sin problema a temperatura ambiente. Se descompone a altas temperaturas.

## **ESTRUCTURA CRISTALINA**

La curcumina presenta polimorfismo: tres formas cristalinas han sido caracterizadas por difracción de rayos X (trimorfismo), con colores que van del rojo oscuro al naranja; este problema y su relación con cristalografía, RMN de estado sólido (técnica CPMAS), cálculos teóricos (HOMO/LUMO) y tautomería han sido magníficamente discutidos por Šket B. (González-Albadalejo., 2015)

### **7.1.3. USOS TERAPÉUTICOS.**

La curcumina es una sustancia que está sujeta a investigación para el tratamiento de diversas enfermedades crónicas cómo; cáncer de recto, cáncer de próstata, esquizofrenia crónica, deterioro congénito leve (DCL) y mucositis.

Es una molécula con característica pleiotrópica; es decir; que un gen tiene efectos múltiples en la vida de un organismo. Presenta actividades antibacterianas, antiinflamatorias, hipoglucémicas, antioxidantes, cicatrizantes y antimicrobianas.

La farmacocinética estudia los procesos por los que pasa un medicamento en el cuerpo humano, A continuación, se presentan las propiedades farmacocinéticas en la tabla No.2.

### 7.1.4. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tabla 2. "Propiedades farmacocinéticas."

Absorción	Mala absorción en tracto gastrointestinal. Se realizó un estudio con ratas en el cuál la dosis única fue de 2g por vía oral y se logró alcanzar una concentración plasmática de menos de 5 µg/mL, lo que significa una mala absorción en intestino. (Zhang W, 2007)
Distribución	Después de la administración oral reportada, hay mayor exposición de la curcumina al tejido intestinal (Zhang W, 2007)
Metabolismo	Inicialmente, la curcumina sufre un rápido metabolismo intestinal para formar glucurónido de curcumina y sulfato de curcumina a través de la conjugación. Otros metabolitos formados incluyen tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina y hexahidrocurcuminol a través de la reducción. La curcumina también puede experimentar un segundo metabolismo intensivo en el hígado donde los principales metabolitos fueron glucurónidos de tetrahidrocurcumina y hexahidrocurcumina, con ácido dihidroferúlico y trazas de ácido ferúlico como otros metabolitos. Metabolitos hepáticos se espera que se excreten en la bilis. Ciertos metabolitos de la curcumina, como la tetrahidrocurcumina, retienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. (Zhang W, 2007)
Eliminación	Con la misma administración oral de curcumina a ratas en una dosis de 1 g/kg de peso corporal, aproximadamente el 75 % de la dosis se excretó en las heces y solo se detectaron trazas del compuesto en la orina. Cuando se administró una dosis única de 400 mg de curcumina por vía oral a ratas, aproximadamente el 60 % se absorbió y el 40 % se excretó sin cambios en las heces durante un período de 5 días. La administración intraperitoneal resultó en una excreción fecal del 73 % y una excreción biliar del 11 %. (Zhang W, 2007)

La farmacodinamia estudia los efectos del fármaco en el organismo, por lo que a continuación se presenta la farmacodinamia y el mecanismo de acción de la curcumina, en la tabla No.3.

### 7.1.5. FARMACODINAMIA

Tabla 3. "Farmacodinamia."

Farmacodinamia	La aplicación intravenosa de 25 mg/kg de peso corporal de curcumina a ratas resultó en un aumento del flujo de bilis en un 80 y 120 %. En el modelo de inflamación en ratas, se demostró que la curcumina inhibe la formación de edema. En ratones a los que se les habían inyectado por vía subcutánea células de cáncer de próstata, la administración de curcumina provocó una marcada disminución en el grado de proliferación celular, un aumento significativo de la apoptosis y la densidad de microvasos. La curcumina puede ejercer efectos coleréticos al aumentar la excreción biliar de sales biliares, colesterol y bilirrubina, además de aumentar la solubilidad de la bilis. La curcumina inhibe la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico <i>in vitro</i> . (Zhang W, 2007)
Mecanismo de acción	La curcumina actúa como un eliminador de especies de oxígeno, como el radical hidroxilo, el anión superóxido y el oxígeno e inhibe la peroxidación de lípidos, así como el daño del ADN inducido por peróxido. Suprime una serie de elementos clave en las vías de transducción de señales celulares relacionadas con el crecimiento, la diferenciación y la transformación maligna; se demostró <i>in vitro</i> que la curcumina inhibe las proteínas quinasas, la activación de c-Jun/AP-1, la biosíntesis de prostaglandinas y la actividad y expresión de la enzima ciclooxigenasa (COX)-2. (DrugBank, 2022)

## 7.2. INTRODUCCIÓN A LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN

La prueba de disolución "*In vitro*", es la prueba que se realiza a las formas farmacéuticas sólidas orales (tabletas y cápsulas), por medio de condiciones creadas en el laboratorio. Esta prueba se realiza con el fin de verificar que el principio activo se disuelve al menos, el mínimo permisible según las especificaciones de la monografía individual de cada medicamento, que encontramos en la farmacopea oficial. La prueba generalmente requiere de una sola medición y sus resultados se expresan en términos del tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento presente se disuelva. (Camacho, 2018)

Las pruebas de disolución utilizados para el control de, calidad no asumen que los datos de disolución *in vitro* aporten más información acerca de la disolución o de la absorción *in vivo* del fármaco. (Isabel González Álvarez, 2002). Es considerada una prueba de estado que evalúa la eficacia con pruebas de perfiles de disolución, las pruebas de desempeño *in vivo* de tipo farmacopeicas.

Se puede decir que, la disolución *in vivo* no ocurre en un medio de composición e hidrodinámica definidas, y ésta es una de las razones por las que resulta tan difícil establecer una correlación entre la disolución del fármaco *in vitro* y el proceso *in vivo*.

Una de las herramientas útiles en el proceso de diseño de una forma farmacéutica es el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) ayuda a observar las posibilidades de éxito a la hora de establecer una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC). (Isabel González Álvarez, 2002).

### **7.2.1. USOS E IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN.**

Las pruebas de disolución desempeñan muchas funciones clave en el desarrollo y la producción de formas de dosificación sólidas:

- En la etapa inicial de la investigación y desarrollo de fármacos (Fases 0 y 1), las pruebas de disolución se usan para la caracterización de ingredientes farmacéuticos activos y la selección de la formulación.
- Uso de la prueba de disolución en la optimización de la formulación, desarrollo del proceso y escalamiento durante las Fases II y III
- Desarrollo y evaluación de nuevas formulaciones al examinar la liberación del fármaco de las formas de dosificación.
- Es útil para demostrar la similitud en la forma de entrega del principio activo de dos medicamentos.
- Cuando existe la correlación IVIV puede ser usado como prueba para reflejar la biodisponibilidad y por lo tanto determina la bioequivalencia entre equivalentes farmacéuticos.
- Permite establecer una correlación IVIV
- Apoya la aprobación de un nuevo medicamento ante las autoridades regulatorias.
- Sirven como una importante herramienta en el control de calidad que se utiliza para verificar la fabricación y la consistencia del producto.
- Evaluar la calidad del producto durante su vida útil, así como evaluar los cambios posteriores a la aprobación y examinar la necesidad de estudios de bioequivalencia.
- Permite conocer variabilidad de lote a lote.

(Camacho, 2018)

### **7.3. DISOLUCIÓN**

La disolución es el proceso por el que las partículas del fármaco se disuelven, así mismo es considerada un proceso de desintegración a nivel partículas de la estructura cristalina bajo acción de un disolvente que rodeara este sólido para liberar las partículas en el disolvente por un proceso de difusión que tiene origen en la superficie del sólido.

Dado lo anterior se denomina disolvente al componente que determina la fase de la solución, por lo regular es la que se encuentra en mayor proporción del sistema. Todo lo demás de la solución es denominado soluto dispersado en moléculas o iones en el disolvente, por lo tanto, la disolución es el paso de estas moléculas o iones del estado sólido a una solución. (Aulton., 2004)

### 7.3.1. PROCESO DE DISOLUCIÓN GENERAL PARA DOSIFICACIÓN SÓLIDA EN SOLUCIÓN.

El proceso de disolución consta de 2 etapas principales: (Tal como se muestra en la figura 1.)

- 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)

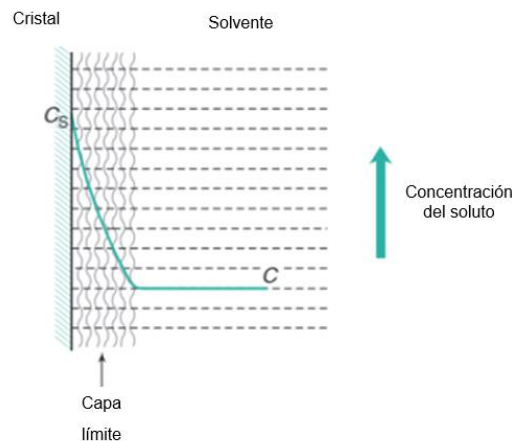


Figura 1." Capa límite y cambio de concentración que rodea una partícula que se disuelve."(Aulton., 2004)"

### 7.3.2. FACTORES QUE AFECTAN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN

Para poder determinar la velocidad de disolución de los fármacos en formas de dosificación sólidas en condiciones estandarizadas, se deben de considerar varios proceso fisicoquímicos en conjunto con el fármaco en el proceso de disolución, así como los factores farmacotécnicos que se presentan en la figura No.2.

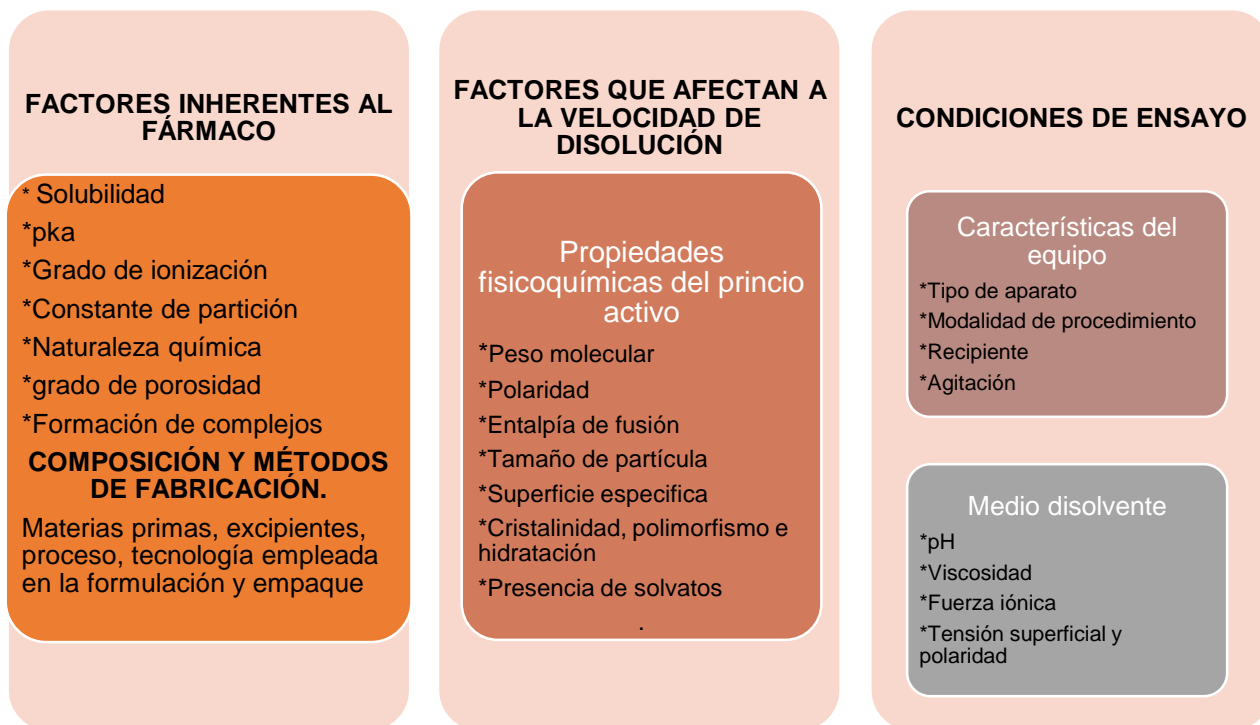


Figura 2. "Factores que afectan el proceso de disolución." (Puentes, 2020).

### 7.4. PERFILES DE DISOLUCIÓN

Se 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. (Camacho, 2018)

Debido a que una característica relevante de un perfil de disolución es interpretar las características de liberación del fármaco y la forma en que es liberado. Por lo tanto la forma de observar la entrega del fármaco es con un perfil de disolución.



### Las consideraciones que se deben tener son:

La NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 establece que las consideraciones que se deben tener para los perfiles de disolución, son las siguientes:

- Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras provenientes de un perfil de disolución, deben ser validados.
- Se deben realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución.
- Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.
- Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.
- En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.
- Deben de tener medios biorelevantes; es decir, condiciones del medio que condiciona la disolución *in vivo* del fármaco que se analiza.

#### 7.4.1. PARAMETROS RELEVANTES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

A continuación, en la figura No.3, se muestran los parámetros más importantes en un perfil de disolución.

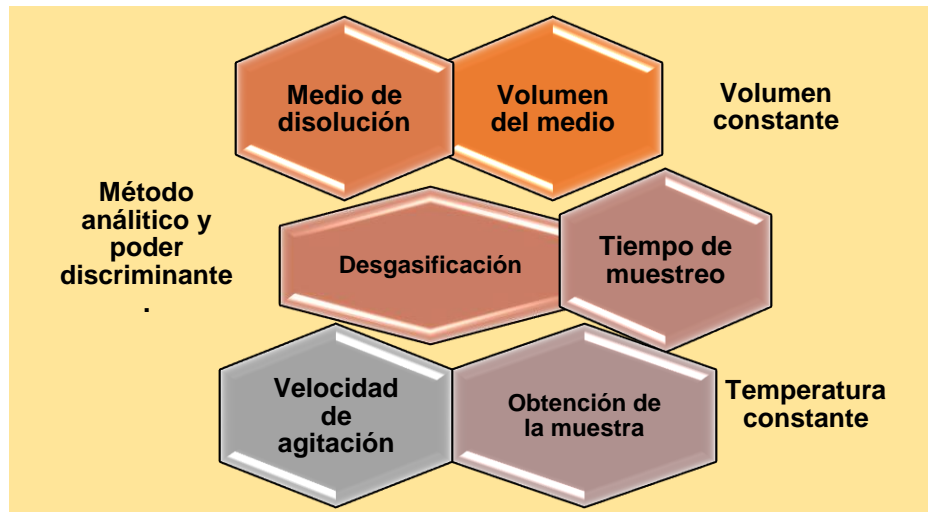


Figura 3. "Parámetros relevantes en un perfil de disolución."

## 7.5. APARATOS DE DISOLUCIÓN

Existen 7 aparatos de disolución oficialmente reconocidos por la USP y actualmente hay uno el cuál se está optimizando en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, LEDEFAR, nombrado Simulador de procesos cinéticos (SIPROCIN TM)". A continuación, en la tabla No.4, se presentan los aparatos de disolución USP:

Tabla 4. "Aparatos de disolución USP."

APARATO USP	DESCRIPCIÓN	VELOCIDAD DE ROTACIÓN	FORMA DE DOSIFICACIÓN
I	Canastas	50-120 rpm	IR,DR,ER
II	Paletas	25-50 rpm	IR,DR,ER
III	Cilindros alternativos	6-35 rpm	IR,ER
IV	Celda de flujo continuo	N/A	ER, APIS poco solubles
V	Paleta sobre disco	25-50 rpm	Transdérmicos
VI	Cilindro	N/A	Transdérmicos
VII	Soporte alternativo	30 rpm	ER

(Camacho, 2018).

Dónde: IR: liberación inmediata, DR: Liberación retardada, ER: Liberación prolongada, APIS: Principios activos.

Los aparatos del 1 al 4 son pruebas para disolución en tabletas, El aparato tipo I, se utiliza a menudo para pruebas de dosis no desintegrantes. El aparato II se utiliza muy frecuentemente para formas de dosis desintegrantes y no desintegrantes. El aparato III es más aplicable a las formas de dosis no desintegrantes o capa entérica. Una ventaja es la facilidad con que se pueden efectuar los cambios de pH en función del tiempo. El aparato IV es utilizado para formas de dosis no desintegrantes y principios activos de solubilidad acuosa muy baja en el modo de circuito abierto y se caracteriza por la capacidad de cambiar convenientemente el pH de la prueba.

Las propiedades físicas y químicas de un fármaco, así como de formulación juegan un papel importante en la selección de un aparato de ensayo de disolución, especialmente en el caso de los compuestos poco solubles. A veces, el aparato de disolución existente puede necesitar modificaciones para dar cabida a nuevos mecanismos de liberación. (Camacho, 2018)

Los aparatos con los cuales se realiza la comparación de los perfiles de disolución de la dispersión de curcumina es con el aparato 2 (Aparato con paleta USP) y SIPROCIN TM.

## 7.6. APARATO 2 USP (APARATO CON PALETA)

Es similar al aparato 1, excepto que se usa una paleta metálica, por lo común recubierta por material inerte, en lugar de la canasta. La paleta es el elemento de agitación y se ajusta a las especificaciones. Los comprimidos o las cápsulas que dejan caer libremente hasta el fondo del recipiente y se gira la paleta con la velocidad especificada. (Rivas, 2017). Tal como se muestra en la ilustración No.4.

### Especificaciones del uso del aparato:

- La paleta se coloca de tal modo que su eje vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviarse significativamente. A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor.
- La distancia entre el borde inferior de la paleta y el fondo del vaso se debe mantener a  $25 \pm 2$  mm durante el ensayo.
- La paleta puede recubrirse con un material inerte apropiado.
- El volumen empleado es 900 ml pudiendo variar entre 500 y 900 ml.
- Si el medio es una solución reguladora, ajustar el pH a  $\pm 0,05$  unidades del pH especificado en la misma.
- Los gases disueltos pueden producir burbujas que pueden modificar los resultados del ensayo, por lo que deben ser eliminados y validar el procedimiento.

Para los datos obtenidos por este aparato, la representación gráfica es de curvas acumulativas de los porcentajes disueltos, en ordenadas, frente a los tiempos, en abscisas. Tal como se observa en el gráfico No.1 de a continuación:

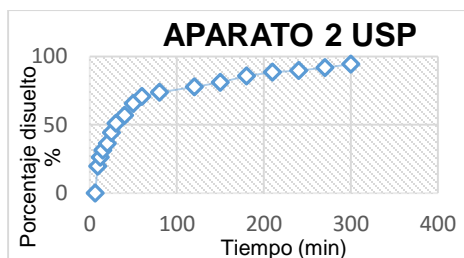


Gráfico 1. "Ejemplo del perfil de disolución."

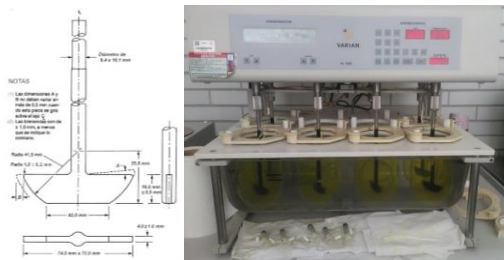


Figura 4. "Aparato 2 USP, características." [https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/ES/c711usp33spa.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf)

## 7.7. SIPROCIN TM (SIMULADOR DE PROCESOS CINÉTICOS EN LA TRANSFERENCIA DE MASA).

Es un aparato equivalente al equipo de disolución número 4 USP, de celdas de flujo continuo, consta de seis sistemas compuestos, con un reservorio para colocar el medio de disolución experimental y un sistema de calentamiento que mantiene la temperatura del medio de disolución a 37°C así, además tiene una bomba que va a desplazar el medio a través de unas mangueras sistematizadas que tienen conexión con tubos específicos, que conllevan al medicamento para analizar. Se utilizan buretas para medir el volumen al final del perfil de disolución.

Por consiguiente, forma parte de un sistema seriado y el modelo matemático se obtiene considerando los supuestos de los modelos compartimentales y resolviendo las ecuaciones diferenciales mediante el uso de transformadas de Laplace y anti transformando, tal como se muestra en la ilustración 5.

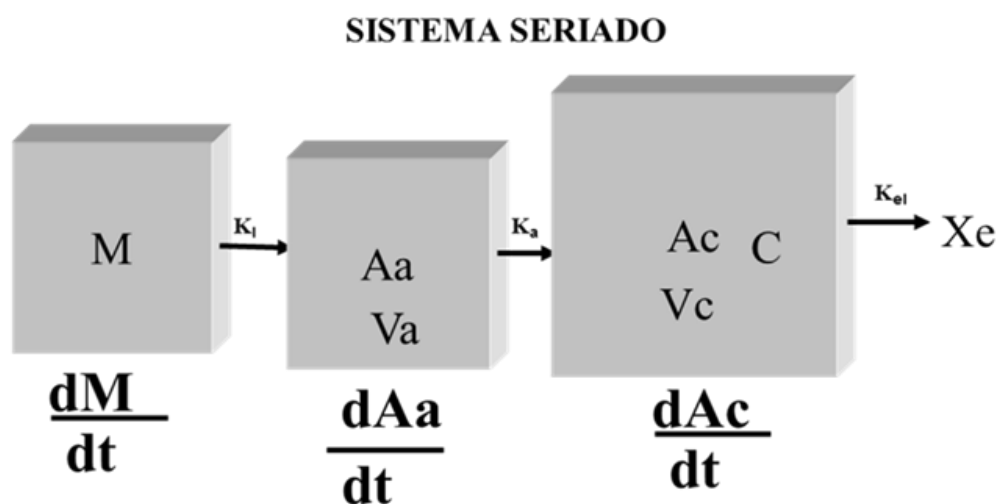


Figura 5."Sistema seriado, monocompartimental."(José Antonio Garduño Rosas, 2022).

Para los datos obtenidos por el Simulador de Procesos Cinéticos, los gráficos son del tipo no acumulativos, donde se grafica la concentración en términos de (mg/mL) contra los tiempos de muestreo y se obtiene, de manera general, una campana, tal como se muestra en el gráfico No.2.

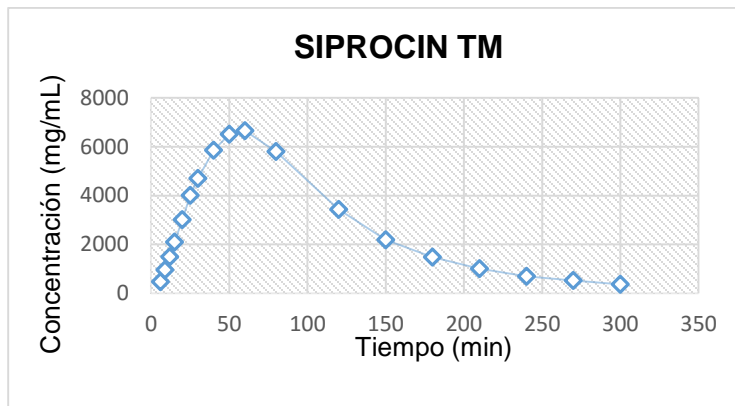
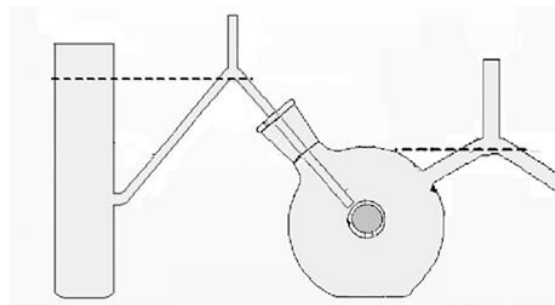


Gráfico 2. "Ejemplo del perfil de disolución."

El simulador de procesos cinéticos tiene como objetivo demostrar la transferencia de masa del compartimento de entrada y el compartimento central, tal como se representa en la ilustración 6:



COMPARTIMENTO DE ENTRADA (Sitio de Absorción)

COMPARTIMENTO CENTRAL (Circulación General)



Figura 6. "SIPROCIN con automuestreador."

### **7.7.1. PARAMETROS CINÉTICOS.**

Estos parámetros se obtienen solo para el SIPROCIN TM, debido a que es un simulador de procesos cinéticos de transferencia de masas y utiliza técnicas numéricas usuales en la farmacocinética, pero dado a que todo el estudio es *IN VITRO*, se evalúa solo la cinética.

Este aparato de disolución es el que mejor interpreta la liberación y permite calcular parámetros cinéticos. Y esto se debe a la forma en la que está sistematizado, ya que tiene un compartimiento de entrada el cual simula el sitio de absorción y un compartimiento central en donde simula la circulación general, además, tiene un compartimiento de salida para simular todo el proceso LADME de manera *IN VITRO*.

Este equipo es capaz de formar compartimientos que realizando el análisis correspondiente nos brindaran una mejor interpretación de liberación y disolución de medicamentos, fármacos y materia prima.

Por lo que es necesario conocer los siguientes términos:

#### **COMPARTIMIENTO**

Espacio real o virtual cuya magnitud puede ser relativamente conocida y todo lo que pase debe ser un compartimiento homogéneo (todos iguales).

#### **CONSTANTE DE ABSORCIÓN**

Si esta constante es mayor que la constante de eliminación aún puede haber absorción, porque lo que determina la velocidad no es la constante es su producto de la constante.

$$K_a = \frac{(+)\text{Velocidad flujo}}{\text{Vol. entrada}}$$

*Ecuación 1*

NOTA:

Compartimiento de entrada: El volumen de entrada es aquel que se encuentra en la bureta, del sistema fijo.

#### **CONSTANTE DE ELIMINACIÓN**

$K_{el}$  es una constante de velocidad de eliminación de primer orden expresada como unidades de tiempo recíprocas como  $h^{-1}$  o  $min^{-1}$ . Interpreta la cantidad de fármaco que ya no forma parte del compartimiento.

$$K_{el} = \frac{(+)\text{Velocidad flujo}}{\text{Vol. central}}$$

*Ecuación 2*

NOTA:

Compartimiento central: El volumen central es aquel que se encuentra en el matraz de bola, del sistema fijo.

### **ABC**

Representa a la cantidad total del fármaco que logra llegar al compartimiento central y es directamente proporcional con ella, es un valor adimensional y permite hacer interferencias de su comportamiento durante la disolución para la comparación de esta, (QF., 2020), basándose en la siguiente ecuación:

$$ABC = \frac{\text{Cantidad promedio del \% disuelto}_2 + \text{Cantidad promedio del \% disuelto}_1}{2 * (\text{Tiempo}_2 - \text{Tiempo}_1)}$$

*Ecuación 3."ABC."*

### **CONCENTRACIÓN MÁXIMA**

Es la concentración más alta que se alcanza en la meseta de la curva del perfil de disolución.

### **TIEMPO MÁXIMO**

Es el tiempo más alto en el cual se alcanza la concentración máxima en un perfil de disolución.

### **LIBERACIÓN**

Conjunto de procesos mediante los cuales el fármaco tiene que estar disuelto para posteriormente salir de la forma de dosificación al sitio en el cual se pueda absorber. (Rosas J. A., 2020)

Dependiendo de la forma de presentación, comprende 3 procesos: (Casino, 2015)

- Desintegración.
- Desagregación.
- Disolución.

$$K_L = \text{Fracción útil de la dosis.}$$

*Ecuación 4."Constante de liberación."*

### **TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA**

Tiempo necesario para que el 63,2 % de las moléculas intactas transiten (sean eliminadas) a través de todo el proceso de simulación cinética.

$$TMR (\text{solución}) = \frac{ABCM_{t_0} - inf}{ABC_{t_0} - INF} = \frac{ABCM}{ABC}$$

*Ecuación 5*

## TIEMPO DE VIDA MEDIA

Es el tiempo requerido para reducir la cantidad o concentración a la mitad, por ejemplo, de  $C_0$  a  $C_0/2$ . Para el modelo de un compartimento, el tiempo medio se puede calcular sustituyendo  $C_0/2$  por  $C$  en la ecuación.

$$t \frac{1}{2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

Ecuación 6

## 7.8. MODELOS CINÉTICOS DE LIBERACIÓN

Existen diferentes modelos cinéticos capaces de describir e interpretar la liberación de fármacos a partir de sus formas farmacéuticas. Debido a que los cambios cualitativos y cuantitativos en una formulación, pueden alterar la liberación del fármaco.

Los modelos cinéticos se basan en diferentes funciones matemáticas que describen el perfil de disolución. Una vez que se ha seleccionado la función adecuada, se evalúan los perfiles dependiendo de los parámetros derivados del modelo. En estos, se incluye el modelo de orden cero, el de primer orden, el de Higuchi, el de Korsmeyer – Peppas. (Juliana, 2017).

### ORDEN UNO

Este modelo es utilizado para describir la absorción y la liberación de algunos fármacos desde matrices porosas, es la cinética más frecuente en condiciones *in vitro* ya que la velocidad de disolución está en función de la concentración, así como la solución se va enriqueciendo con el soluto. (QF., 2020)

La liberación de los fármacos que siguen esta, cinética se puede expresar mediante la ecuación:

$$\text{Log}C_t = \text{Log}C_0 - \frac{k_i}{2.303}t$$

Ecuación 7. "Ecuación de orden uno."

Donde  $C_t$  es la cantidad de fármaco remanente al tiempo  $t$ ,  $C_0$  es la cantidad inicial de fármaco en la solución y  $k_i$  es la constante de liberación de primer orden. De modo que, si la cantidad de fármaco en estado sólido disminuye, la concentración del medio de disolución se va enriqueciendo con el soluto, por lo que el proceso de liberación es condicionado por el punto de saturación del soluto. (Juliana, 2017).



## KROSMEYER PEPPAS

Este modelo permite explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz, siendo un modelo generalizado de la ecuación de Higuchi. Ha sido ampliamente usado para describir la liberación de fármacos desde sistemas poliméricos.

La ecuación relacionada es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_r t^n$$

*Ecuación 8. "Ecuación para modelo cinético Krosmeier Peppas."*

Donde:  $\frac{M_t}{M_\infty}$  corresponde a la fracción de fármaco liberado al tiempo t;  $k_r$  es la constante de liberación que es característica para las interacciones polímero-fármaco, mientras que n es igual al exponente de difusión que es característico del mecanismo de liberación. (Juliana, 2017).

### **7.9. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.**

La validación es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; esta actividad se justifica por los siguientes aspectos: moral, ética, aseguramiento de calidad, económica y regulatoria. Sirve para demostrar confiabilidad de resultados analíticos, también califica el procedimiento de ensayo. (Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, 2020).

A continuación, en la tabla No.5. se presentan los parámetros analíticos evaluados para realizar los perfiles de disolución de curcumina correspondientes.

Tabla 5. "Criterios de desempeño."

Parámetro analítico	Definición	Criterio de aceptación
Linealidad 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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>r \geq 0.99</math></li> <li>• <math>r^2 \geq 0.98</math></li> <li>• IC(<math>\beta_1</math>): Debe de incluir el cero</li> </ul>
Exactitud método	Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.	Debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IC(<math>\mu</math>) 97-103%</li> <li>• CV % recobro <math>\leq 3\%</math> en métodos espectrofotométricos y químicos</li> </ul>
Precisión método	Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea.	Calcular $\hat{y}$ , S, CV del contenido/potencia/valoración, utilizando todos los resultados obtenidos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• CV % recobro <math>\leq 3\%</math> en métodos espectrofotométricos y químicos.</li> </ul>
Especificidad	Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés en la presencia de componentes que se puede esperar que se presente. Normalmente, estos pueden incluir impurezas, productos de degradación, la matriz, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para métodos no selectivos, la especificidad se sustenta con los resultados de exactitud y linealidad, si el método cumple con los criterios de aceptación.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• La respuesta es únicamente debido al analito</li> </ul> </li> </ul>

Guía de validación de métodos analíticos Colegio nacional de químicos farmacéuticos biólogos México, A.C. y Página 1374 FEUM tomo II, ICH

Nota: Cualquier valor diferente a los criterios de aceptación tendrán que ser justificados.

## 8. MATERIALES Y REACTIVOS

Durante el desarrollo experimental se utilizaron los siguientes materiales, reactivos, equipos y software que se enlistan en la tabla No.6,7 y 8.

Tabla 6. "Equipo y Materiales."

<b>EQUIPOS</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
Agitador magnético	6	IKA Lab White
Aparato SIPROCIN TM	6	FESC.UNAM
Automuestreador	1	VARIAN VK 8000
Bomba CATALYST	1	VARIAN, VK 7000
Aparato 2 USP		VARIAN
Espectrofotómetro UV-VIS	1	Marca: Cary 100 tablet UV-Visible, VARIAN.
Computadora	1	Inventario UNAM 1800768
<b>MATERIALES</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
Tubos para automuestreador	118	8.6 cm largo x 1.5 cm ancho, transparentes
Probeta de plástico	10	1L , Vi + Lab
Gradillas	4	26.5 cm largo x 11 cm de ancho
Bolsas de té vacías	24	Termosellables 5x6 cm
Vasos	12	1L, Lab ECX Glassware
Paletas (EQUIPO)	12	
Vaso de precipitado	7	2000 mL, Isolab, Laborgerite GmbH, y 250 mL, Max Brand
Celdas para espectrofotómetro	2	Cuarzo transparente, 61A03
Filtros	24	VARIAN 35 µm
Perlas ebullición	100	
Contenedor para muestras de plástico.	12	
Jeringas	12	5 mL. Sensimedical
Matraz volumétrico	20	Clase A, Marca: Brand, volumen 25 y 100 mL
Pipeta Pasteur	3	
Varilla de vidrio	2	
Propipeta	2	
Pipetas volumétricas	20	Clase A, Marca: Brand, volumen: 1,2,3,4,5,6,7,8,10 y 20 mL

Tabla 7. "Reactivos."

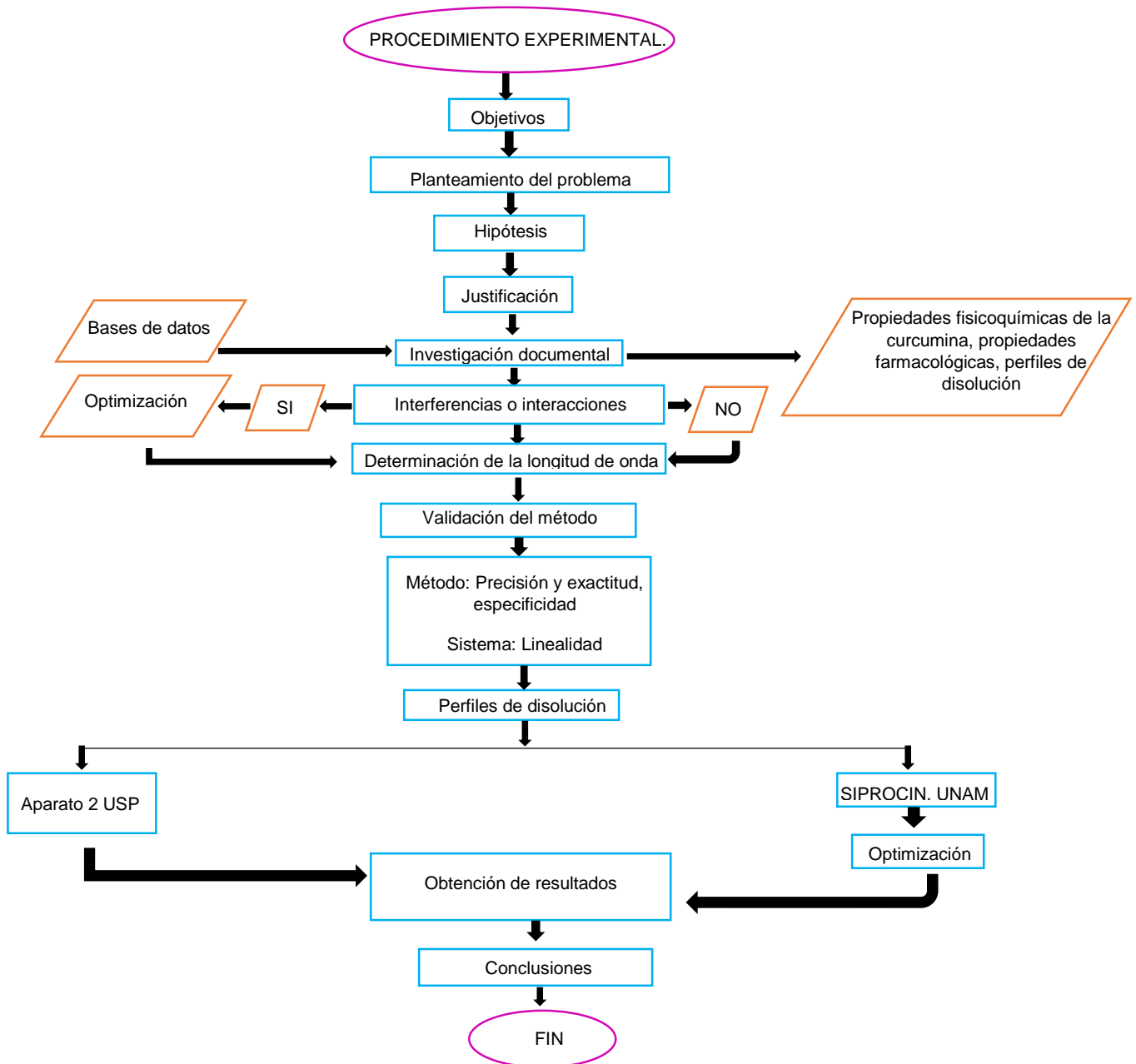
<b>REACTIVOS</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
Curcumina estándar	20.71 mg	Dispersión, polvo, Marca: Sigma-Aldrich Pureza: 77%
Dispersión curcumina	100 mg	Tamiz No.60, Curcumina E, Lote: F20122
Metanol	100 mL	Líquido, Marca J.T.BAKER
Buffer KCl/HCl/Tween 80	500 mL	UNAM, Buffer, Líquido
KCl	14.91 g/1 L de agua destilada	Gránulos, Marca: J.T.BAKER
HCl	17 mL/ 1 L de agua destilada	Líquido, Marca: J.T.BAKER
Tween 80	10 g/ 1 L de agua destilada	Líquido, Marca: Droguería cosmopolita
Aforo con agua destilada	1000 mL	Milli Q.

Tabla 8. "Software utilizados."

<b>SOTWARE</b>
Microsoft Excel 2010

Los materiales anteriores fueron proporcionados por el Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéuticos (LEDEFAR, CAMPO 4) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, (FESC).

# 9. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL



## **8.1. CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO DEL MÉTODO ANALÍTICO.**

NOTA: Se prepara el medio de disolución de acuerdo con lo indicado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (pág. 185). Por lo que cuando se mencione medio de disolución, esta será una solución amortiguadora compuesta de: KCl 0.2 M / HCl 0.2 M / Tween 80 (1%) con un pH de 1.2

### **8.1.1. PREPARACIÓN PARA LA LINEALIDAD DEL SISTEMA**

#### **SOLUCIÓN ESTÁNDAR**

En una balanza analítica pesar 24.5 mg del estándar de curcumina con una pureza del 77%, en un vaso de precipitado de 100 mL y añadir 60 mL de metanol para su disolución, trasvasar a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar hasta la marca de aforo con metanol.

#### **PREPARACIÓN DE SISTEMAS**

Posteriormente tomar una alícuota de 20 mL de la solución estándar haciendo uso de una pipeta volumétrica y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a la marca de aforo con el medio de disolución.

A partir de esta solución, tomar las alícuotas 1,2,4,6,8 y 10 mL haciendo uso de pipetas volumétricas y transferir cada uno de los volúmenes a matraces volumétricos de 25 mL, llevar a la marca de aforo cada matraz volumétrico con el medio de disolución. Realizar por triplicado, según la normativa.

Finalmente leer en el espectrofotómetro UV-VIS, con celdas con paso de luz de 1  $cm^3$ , a una longitud de onda de 393 nm.

### **8.1.2. PREPARACIÓN PARA EXACTITUD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO**

#### **SOLUCIÓN ESTÁNDAR**

En una balanza analítica pesar 63.46 mg del estándar de curcumina con una pureza del 77%, en un vaso de precipitado de 100 mL y añadir 60 mL de metanol para su disolución, trasvasar a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar hasta la marca de aforo con metanol.

## **PREPARACIÓN DE SISTEMAS**

Posteriormente se toma una alícuota de 1 mL de la solución estándar haciendo uso de una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL, y llevar a un volumen de aforo con medio de disolución y PVP.

De la solución anterior, tomar una alícuota de 4 mL haciendo uso de una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 25 mL, y llevar a un volumen de aforo con medio de disolución y PVP. Rotular esta solución cómo "Sistema 1." Y realizar por sextuplicado, según la normativa.

Posteriormente se toma una alícuota de 4 mL de la solución estándar haciendo uso de una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL, y llevar a un volumen de aforo con medio de disolución y PVP.

De la solución anterior, tomar una alícuota de 4 mL haciendo uso de una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 25 mL, y llevar a un volumen de aforo con medio de disolución y PVP. Rotular esta solución cómo "Sistema 2." Y realizar por sextuplicado, según la normativa.

Posteriormente se toma una alícuota de 10 mL de la solución estándar haciendo uso de una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL, y llevar a un volumen de aforo con medio de disolución y PVP.

De la solución anterior, tomar una alícuota de 4 mL haciendo uso de una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 25 mL, y llevar a un volumen de aforo con medio de disolución y PVP. Rotular esta solución cómo "Sistema 3." Y realizar por sextuplicado, según la normativa.

Finalmente leer en el espectrofotómetro UV-VIS, con celdas con paso de luz de 1  $cm^3$ , a una longitud de onda de 393 nm.

### **8.1.3. PREPARACIÓN PARA VALIDAR LA ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO**

#### **ESTÁNDAR DE CURCUMINA.**

En una balanza analítica pesar 20.24 mg del estándar de curcumina con una pureza del 77% en un vaso de precipitado de 100 mL, Disolver con 80 mL de metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen de aforo con metanol.

#### **SISTEMA**

Tomar una alícuota de 20 mL del estándar de curcumina, utilizando una pipeta volumétrica y trasvasarlo en un matraz volumétrico de 100mL, llevar a volumen de aforo con el medio de disolución.

Posteriormente tomar una alícuota de 4 mL de la solución anterior, haciendo uso de una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen de aforo con el medio de disolución.

#### **PLACEBO**

En una balanza analítica pesar 183.82 mg de PVP-K30, posteriormente en el disolutor II USP agregar 900 mL del medio de disolución a un vaso del disolutor II USP.

Encender el mismo disolutor cuando haya llegado a los 37.0°C, en el tiempo cero agregar el PVP y dejarlo en agitación durante una hora. Finalmente filtrar la solución con un filtro de 20µm.

#### **PLACEBO CARGADO**

En una balanza analítica pesar 20.24 mg del estándar de curcumina con una pureza de 77% en un vaso de precipitado de 100 mL, disolver con 80 mL de metanol y trasvasar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar al volumen de aforo con metanol.

Tomar una alícuota de 20 mL de la solución anterior, utilizando una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 100mL, llevar a volumen de aforo con la solución que contiene el medio de disolución y el PVP, es decir, la solución filtrada del placebo.

Tomar una alícuota de 4 mL de la solución anterior, utilizando una pipeta volumétrica y colocar en un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen de aforo con la solución filtrada del placebo.



## **REALIZAR LECTURAS A LAS TRES MUESTRAS.**

- 1.El espectrofotómetro se debe de 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) en una longitud de onda de 200 a 600 nm.

## **9. RESULTADOS Y ANÁLISIS**

### **9.1. CARACTERISTICAS EVALUADAS DEL MÉTODO ANALÍTICO.**

El método esta validado por la tesis de la Licenciada en Farmacia América Denisse Aldama Hernández titulada “Desarrollo y validación de un método analítico para la determinación del contenido químico y de los perfiles de disolución de 5 marcas distintas de cápsulas de curcumina a fin de evaluar si hay equivalencia entre los productos analizados”, razón por la cual solo se evalúan ciertas características del método analítico, tales como: linealidad del sistema, exactitud, precisión y especificidad del método.

NOTA: Se realiza un cambio en la longitud de onda de la curcumina de 425 nm (reportada) a 393 nm (a la que se trabajó experimentalmente), dado a que se encontró una interacción con el PVP, la cual fue analizada en el programa Statgraphics, mediante un análisis de mínimos cuadrados parciales, obteniéndose que, con el cambio de longitud, las respuestas analíticas son más confiables.

#### **9.1.1. LINEALIDAD SISTEMA**

La linealidad del sistema se evaluó utilizando una curva de calibración, en un intervalo de concentraciones (1.50-15.09 µg/ml), por triplicado, Los resultados se muestran a continuación en la tabla No.9 y en el gráfico No.3.

Tabla 9. "Datos obtenidos de la linealidad del sistema."

NO. SISTEMA	CONCENTRACIÓN DE CURCUMINA $\mu\text{g/mL}$	CONCENTRACIÓN DE CURCUMINA $\mu\text{g/mL}$	Coefficiente de absorción molar $\epsilon$ (Abs/Concentración)	% RECOBRO RELATIVO
1	1.5092	1.5150	0.1161	100.3824
2		1.4805	0.1135	98.1016
3		1.5106	0.1158	100.0900
4	3.0184	3.0340	0.1151	100.5153
5		3.0145	0.1143	99.8720
6		3.0348	0.1151	100.5445
7	6.0368	5.9792	0.1128	99.0466
8		6.0710	0.1145	100.5671
9		6.1090	0.1152	101.1958
10	9.0552	9.0525	0.1137	99.9704
11		9.0234	0.1133	99.6487
12		9.0428	0.1135	99.8631
13	12.0736	12.0499	0.1134	99.8035
14		12.0102	0.1130	99.4746
15		12.0922	0.1138	100.1544
16	15.092	15.1214	0.1138	100.1947
17		15.1126	0.1137	100.1362
18		15.1020	0.1136	100.0661
Desviación estándar (S)			0.0010	
Promedio			0.1141	
% CV			0.8426	

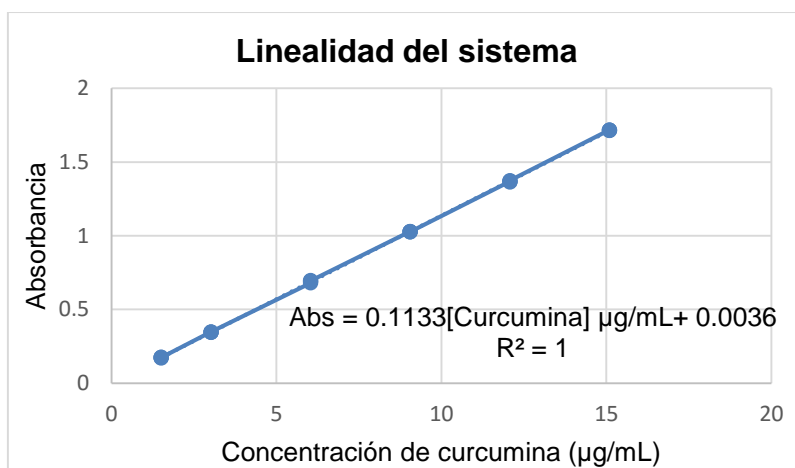


Gráfico 3. "Curva de calibración de la dispersión de curcumina para evaluar la linealidad en medio de disolución pH 1.2."

Tabla 10. "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	P calculada	VALOR CRITICO DE P
REGRESIÓN	1	5.335958113	5.33595811	358110.641	3.1173E-36
RESIDUOS	16	0.000238405	1.49E-05		
TOTAL	17	5.336196518			

Se plantean las siguientes hipótesis:

$H_0$ : Absorbancia=Constante. Por lo tanto, no hay una relación lineal entre la respuesta analítica y la concentración

$H_a$  : Absorbancia= F(Concentración). Por lo tanto, existe una relación proporcionalmente lineal entre la respuesta analítica y la concentración

Tabla 11. "Criterio de aceptación para el análisis de varianza, con un 95% de confianza."

$P_{crítica} > P_{cal}$	Se acepta $H_0$
$P_{crítica} < P_{cal}$	Se rechaza $H_0$

Como se observa en la tabla No.10, el valor de P calculada es mayor que el de P crítica, entonces tomando como referencia la tabla No.11, se rechaza  $H_0$  y se asegura con un 95% de confianza que existe una relación lineal entre la respuesta analítica y la concentración de curcumina en el rango de concentración de 1.50-15.09  $\mu\text{g/ml}$ , tal como se observa en el gráfico No.3.

Tabla 12. "Criterios de aceptación."

CARACTERISTICA	VALOR EXPERIMENTAL	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO
Coefficiente de determinación $r^2$	1	$r^2 > 0.98$	Se acepta
Coefficiente de correlación múltiple (r)	0.9999	$r > 0.99$	Se acepta
Intercepto	0.0036	----	----
pendiente $\beta_1$	0.1133	----	----
IC $\beta_1$	$[(-0.0001) \alpha 0.0072]$	Incluye el cero	Se acepta
%CV	0.8426	<3% En método espectrofotométrico	Se acepta

De acuerdo con los parámetros de desempeño de la tabla No.12, los valores cumplen con lo indicado en la Guía de Validación de Métodos Analíticos del CNQFB, con un valor de  $r^2 = 1$ , una CV%= 0.84 y IC (-0.0001 a 0.0072), 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.

(Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, 2020)

### 9.1.2. EXACTITUD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO

La exactitud y precisión del método se evaluó, utilizando tres niveles de concentración (1.56, 6.25 y 15.64  $\mu\text{g/ml}$ ) por sextuplicado. Los resultados se muestran en la tabla No.13.

Tabla 13. "Datos curva de calibración curcumina para exactitud y precisión del método."

NO.SISTEMA	CONCENTRACIÓN ADICIONADA EN SISTEMAS DE CURCUMINA $\mu\text{g/ML}$	CONCENTRACIÓN RECUPERADA DE CURCUMINA EN FUNCIÓN AL ESTÁNDAR EXTERNO	%RECOBRO ABSOLUTO
1	1.5636	1.5248	97.51
2	1.5636	1.5503	99.14
3	1.5636	1.5682	100.29
4	1.5636	1.5512	99.21
5	1.5636	1.5531	99.33
6	1.5636	1.5446	98.78
7	6.2546	6.2673	100.20
8	6.2546	6.3656	101.77
9	6.2546	6.3524	101.56
10	6.2546	6.3420	101.40
11	6.2546	6.3543	101.59
12	6.2546	6.3675	101.80
13	15.6365	15.4432	98.76
14	15.6365	15.5491	99.44
15	15.6365	15.5642	99.54
16	15.6365	15.6550	100.12
17	15.6365	15.5501	99.45
18	15.6365	15.6162	99.87
		Desviación estándar	1.2209
		Promedio O Intervalo de confianza IC $\mu$	99.9875
		CV	1.2211

Tabla 14. "Criterios de aceptación."

CARACTERÍSTICA	VALOR EXPERIMENTAL	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO
CV del % Recobro absoluto	1.2211	<3% En método espectrofotométrico	Se acepta
IC ( $\mu$ ) del % de recobro	99.9875	<97-103% en método espectrofotométrico	Se acepta

Dado a los resultados de la tabla 14, los valores experimentales para validar la exactitud y, precisión se encuentran dentro de los criterios de aceptación validados por NOM-177-SSA1-2013 y la Guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de QFBs, se toma en cuenta el % de recobro absoluto porque se hace uso de un estándar externo ya que el PVP no interfiere en el resultado analítico de la curcumina por lo que el método es exacto y preciso.

### 9.1.3. ESPECIFICIDAD MÉTODO

Se evalúa el comportamiento, tal como se muestra en el grafico No.4, haciendo uso de un estándar, placebo y placebo cargado, en el cual se observa que no hay una respuesta significativa que pueda llegar a interferir con el estándar de curcumina, por lo cual, el método es específico.

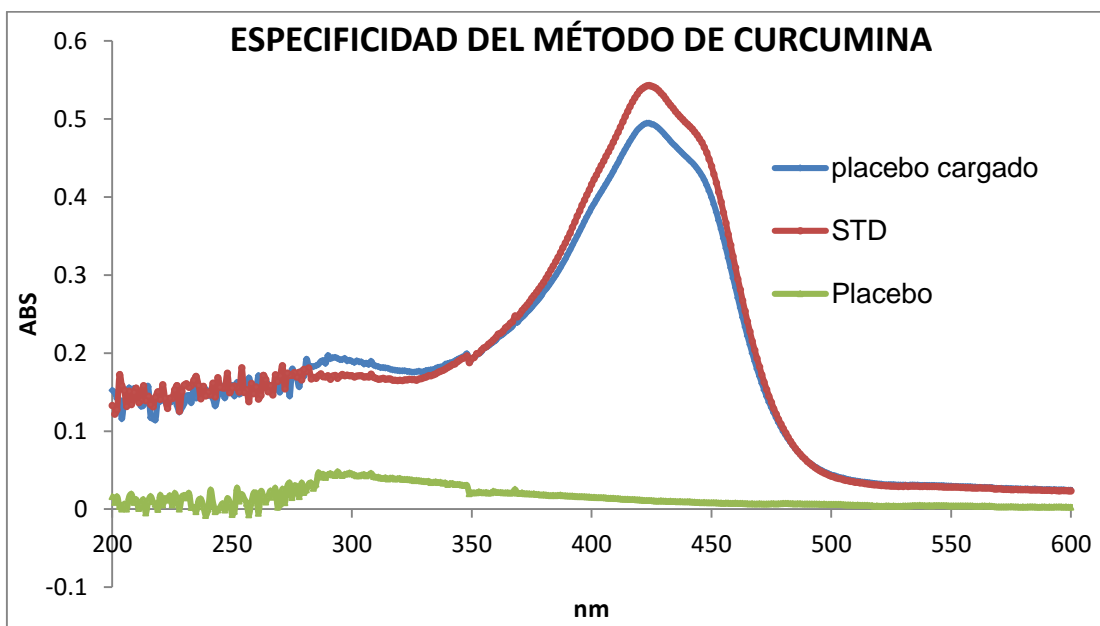


Gráfico 4. "Especificidad del método."

<b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b>	La respuesta del método solo se debe al analito
-------------------------------	---

Con base en los parámetros evaluados experimentalmente, se cumplen con los criterios establecidos por la Guía de Validación del Colegio Nacional de QFBs y la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 por lo que se valida parcialmente este método; como, lineal, exacto y específico para este proyecto de perfiles de disolución.

#### **9.1.4. EVALUACIÓN DEL FILTRO**

##### **SOLUCIÓN ESTÁNDAR**

En una balanza analítica pesar 25 mg del estándar de curcumina con una pureza del 77%, en un vaso de precipitado de 100 mL y añadir 60 mL de metanol para su disolución, trasvasar a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar hasta la marca de aforo con metanol.

##### **PREPARACIÓN DE SISTEMAS**

Posteriormente tomar una alícuota de 20 mL de la solución estándar haciendo uso de una pipeta volumétrica y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a la marca de aforo con el medio de disolución.

A partir de esta solución, tomar las alícuotas de 3,9 y 12 mL haciendo uso de pipetas volumétricas y transferir cada uno de los volúmenes a matraces volumétricos de 25 mL, llevar a la marca de aforo cada matraz volumétrico con el medio de disolución. Realizar por sextuplicado, según la normativa.

Finalmente leer en el espectrofotómetro UV-VIS, muestras no filtradas y filtradas, utilizando celdas de capacidad de 1  $cm^3$ , a una longitud de onda de 393 nm. Los resultados se muestran en la tabla No.15.

Tabla 15. "Resultados para la validación del filtro."

Respuesta analítica (Abs) SIN FILTRO	Respuesta analítica (Abs) CON FILTRO	Concentración de curcumina (µg/mL)	PROMEDIOSIN FILTRO	PROMEDIO CON FILTRO	DIFERENCIA	%DIFERENCIA ABSOLUTA
0.3338	0.3499	3.0677	0.3410	0.3517	-0.0107	1.07
0.3492	0.3576					
0.3354	0.3423					
0.3375	0.3457					
0.3469	0.3421					
0.3434	0.3728					
1.0093	0.9756	9.2030	1.0063	1.0237	-0.0174	1.7417
1.0052	1.0352					
1.0036	1.0167					
1.0118	1.0813					
1.0052	1.0158					
1.0026	1.0176					
1.3415	1.3418	12.2707	1.3403	1.3532	-0.0129	1.2867
1.3411	1.3523					
1.339	1.3514					
1.3373	1.3424					
1.3398	1.3544					
1.343	1.3766					

Dado a que la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de las muestras filtradas y no, filtradas es menor al 2%, se determina que no existe adherencia del fármaco al filtro.

Criterio de aceptación

% de diferencia absoluta	≤ 2%
--------------------------	------

NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 (Punto 7.4.3.4 y 7.4.3.4.1).



## 9.2. PERFILES DE DISOLUCIÓN

### 9.3. APARATO 2 USP

Se realizó el perfil de disolución en el aparato 2 USP y se obtuvieron los resultados que se presentan en la tabla No.16 y 17. A su vez en el grafico 5 se presentan los porcentajes disueltos en función del tiempo de los 12 sistemas analizados.

Tabla 16. "Respuesta analítica de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución del aparato 2 USP."

RESPUESTA ANALITICA (ABSORBANCIA)												
Tiempo (min)	SISTEMA 1	SISTEMA 2	SISTEMA 3	SISTEMA 4	SISTEMA 5	SISTEMA 6	SISTEMA 7	SISTEMA 8	SISTEMA 9	SISTEMA 10	SISTEMA 11	SISTEMA 12
6	0.2989	0.2992	0.2555	0.2022	0.214	0.2108	0.2073	0.2536	0.2867	0.2536	0.2177	0.166
9	0.3605	0.3689	0.3316	0.3237	0.3408	0.3002	0.2786	0.3208	0.3651	0.3208	0.295	0.2358
12	0.469	0.4493	0.4064	0.353	0.3744	0.3639	0.3363	0.3772	0.4164	0.3772	0.3513	0.29
15	0.5203	0.4802	0.4474	0.4535	0.4489	0.4339	0.3932	0.4481	0.4768	0.4481	0.41	0.3307
20	0.6297	0.5654	0.545	0.5672	0.5213	0.5597	0.5006	0.5405	0.5922	0.5405	0.4774	0.4061
25	0.7358	0.6356	0.6079	0.6655	0.5802	0.6511	0.6016	0.6412	0.7012	0.6412	0.5291	0.4617
30	0.8336	0.6928	0.6809	0.7499	0.6494	0.7311	0.6849	0.7118	0.7725	0.7118	0.577	0.5174
40	0.9008	0.7876	0.7991	0.8658	0.7463	0.8413	0.8467	0.7948	0.8596	0.7948	0.6879	0.637
50	0.9478	0.874	0.8489	0.9162	0.8111	0.9086	0.9226	0.8277	0.8856	0.8277	0.7975	0.7345
60	0.9716	0.9157	0.8836	0.9471	0.8694	0.9454	0.9562	0.8488	0.9151	0.8488	0.861	0.7719
80	1.0065	0.96	0.9291	0.9882	0.9378	0.9944	0.9953	0.8859	0.9737	0.8859	0.9299	0.8351
120	1.0463	0.9974	0.9456	1.0188	0.9493	1.0127	1.0122	0.9221	1.0366	0.9221	1.0279	0.913
150	1.0717	1.0333	0.9928	1.0656	1.0011	1.0507	1.0358	1.0340	1.1015	1.0340	1.072	0.9453
180	1.1205	1.0731	1.0306	1.1	1.0517	1.0668	1.0751	1.0721	1.0763	1.0721	1.1052	1.0031
210	1.1113	1.0697	1.0418	1.1003	1.0445	1.1096	1.1002	1.0913	1.0941	1.0913	1.1373	1.0215
240	1.1317	1.103	1.071	1.1482	1.0987	1.1305	1.1311	1.1107	1.1155	1.1107	1.1537	1.0235
270	1.1506	1.1386	1.1316	1.1769	1.1354	1.1685	1.1638	1.1304	1.1328	1.1304	1.1896	1.0543
300	1.1736	1.157	1.1089	1.1852	1.1304	1.1516	1.1467	1.1582	1.1541	1.1582	1.2445	1.0719

Tabla 17. "Porcentaje disuelto de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución del aparato 2 USP."

PORCENTAJE DISUELTO (%)														
Tiempo (min)	SISTEMA 1	SISTEMA 2	SISTEMA 3	SISTEMA 4	SISTEMA 5	SISTEMA 6	SISTEMA 7	SISTEMA 8	SISTEMA 9	SISTEMA 10	SISTEMA 11	SISTEMA 12	PROMEDIO	CV
6	22.6238	23.4145	19.9138	15.7795	16.6668	16.4134	16.1041	22.7759	24.0446	22.5730	19.4037	15.5366	19.6042	17.168
9	27.3425	28.9346	25.9288	25.4309	26.7091	23.4937	21.7397	28.7166	30.5285	28.4607	26.2682	22.0380	26.2993	10.527
12	35.6537	35.3021	31.8410	27.7584	29.3702	28.5386	26.3003	33.7025	34.7711	33.4022	31.2677	27.0863	31.2495	10.749
15	39.5833	37.7493	35.0817	35.7416	35.2704	34.0825	30.7977	39.9703	39.7663	39.6141	36.4804	30.8772	36.2512	8.989
20	47.9635	44.4970	42.7960	44.7735	41.0043	44.0455	39.2866	48.1387	49.3101	47.7097	42.4657	37.9002	44.1576	8.294
25	56.0909	50.0567	47.7676	52.5820	45.6691	51.2842	47.2697	57.0408	58.3246	56.5325	47.0568	43.0789	51.0628	9.901
30	63.5825	54.5868	53.5376	59.2863	51.1496	57.6201	53.8537	63.2820	64.2212	62.7181	51.3104	48.2670	56.9513	9.816
40	68.7301	62.0947	62.8801	68.4929	58.8239	66.3477	66.6425	70.6194	71.4246	69.9902	61.1586	59.4068	65.5510	6.851
50	72.3304	68.9374	66.8163	72.4964	63.9559	71.6777	72.6416	73.5279	73.5748	72.8727	70.8913	68.4882	70.6842	4.270
60	74.1535	72.2400	69.5590	74.9510	68.5731	74.5922	75.2974	75.3932	76.0145	74.7214	76.5303	71.9718	73.6664	3.447
80	76.8269	75.7485	73.1554	78.2158	73.9903	78.4729	78.3878	78.6729	80.8609	77.9719	82.6488	77.8584	77.7342	3.378
120	79.8756	78.7105	74.4595	80.6465	74.9010	79.9222	79.7236	80.8034	86.0628	81.1435	91.3514	85.1142	81.0595	5.752
150	81.8213	81.5537	78.1902	84.3641	79.0035	82.9317	81.5890	91.7654	91.4302	90.9476	95.2676	88.1227	85.5822	6.631
180	85.5594	84.7057	81.1780	87.0967	83.0109	84.2068	84.6953	95.1335	89.3461	94.2858	98.2158	93.5063	88.4117	6.281
210	84.8547	84.4365	82.0632	87.1205	82.4407	87.5965	86.6792	96.8308	90.8182	95.9680	101.0664	95.2202	89.5912	7.006
240	86.4173	87.0738	84.3712	90.9255	86.7332	89.2517	89.1215	98.5458	92.5880	97.6677	102.5227	95.4065	91.7187	6.194
270	87.8651	89.8932	89.1610	93.2053	89.6398	92.2612	91.7061	100.2874	94.0187	99.3937	105.7107	98.2752	94.2848	5.800
300	89.6269	91.3504	87.3668	93.8646	89.2438	90.9228	90.3545	102.7450	95.7803	101.8294	110.5860	99.9146	95.2988	7.395

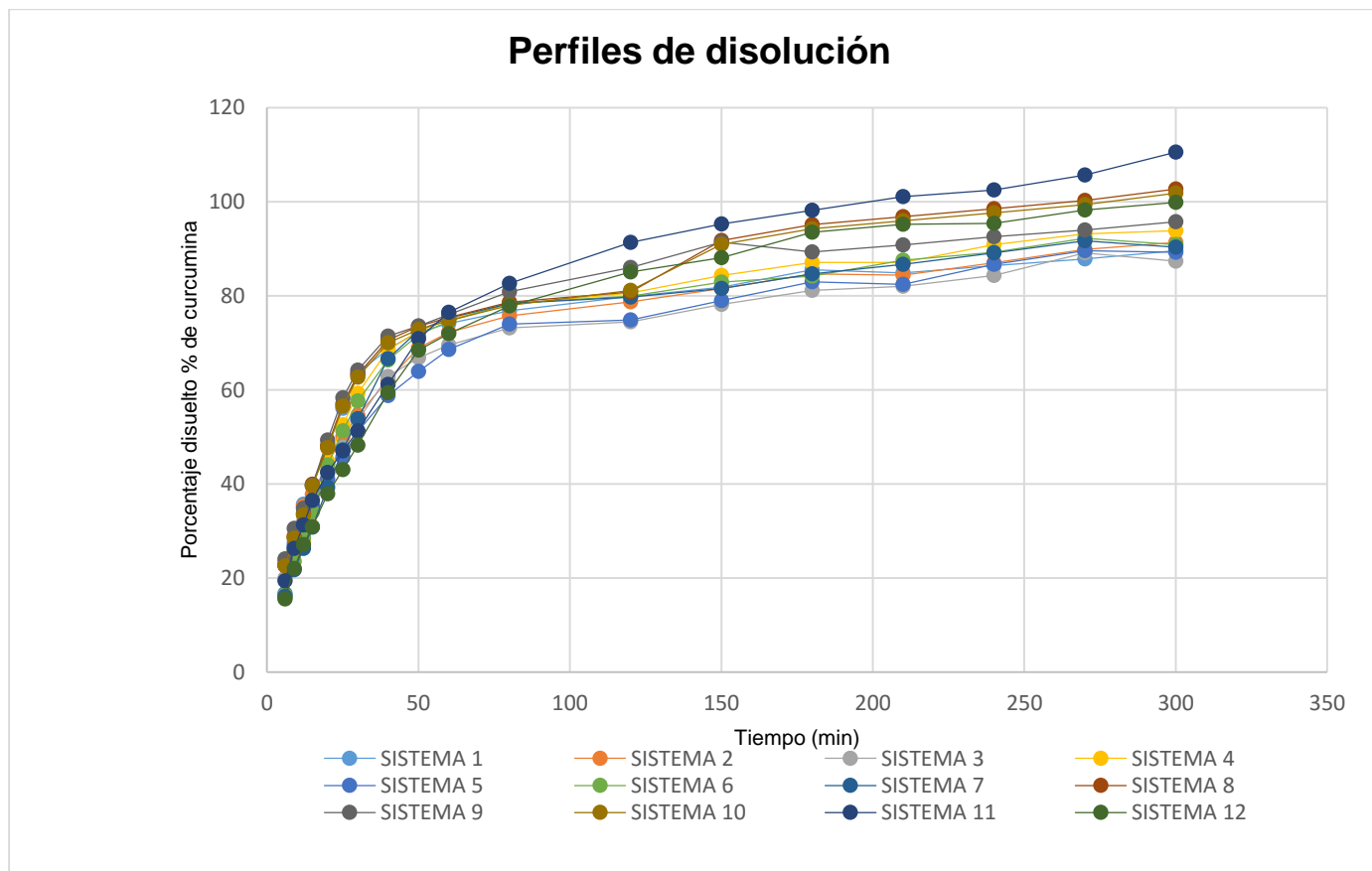


Gráfico 5. "Porcentaje disuelto de los sistemas de curcumina en función del tiempo del aparato 2 USP."

#### 9.4. SIMULADOR DE PROCESOS CINÉTICOS (SIPROCIN TM)

Se realizó el perfil de disolución usando el SIPROCIN TM, y se obtienen los resultados de la tabla No.18 y 19. A su vez en el grafico 6 se presentan los porcentajes disueltos en función del tiempo de los 12 sistemas analizados.

*Tabla 18." Respuesta analítica de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución del SIPROCIN TM."*

RESPUESTA ANALITICA (ABSORBANCIA)												
Tiempo (min)	SISTEMA 1	SISTEMA 2	SISTEMA 3	SISTEMA 4	SISTEMA 5	SISTEMA 6	SISTEMA 7	SISTEMA 8	SISTEMA 9	SISTEMA 10	SISTEMA 11	SISTEMA 12
6	0.0484	0.003	0.1057	0.0593	0.0505	0.0434	0.0494	0.0598	0.0574	0.0849	0.0575	0.0294
9	0.1182	0.0045	0.1757	0.122	0.1049	0.0947	0.103	0.1212	0.1155	0.1668	0.1205	0.0612
12	0.1923	0.0027	0.2451	0.1922	0.1717	0.1591	0.1687	0.1878	0.178	0.2564	0.1971	0.0945
15	0.2666	0.047	0.3351	0.2656	0.2417	0.2228	0.2388	0.2542	0.2389	0.3549	0.2811	0.1368
20	0.3703	0.1705	0.4363	0.3538	0.349	0.4211	0.3292	0.3377	0.3156	0.4808	0.4032	0.1923
25	0.5823	0.4802	0.2961	0.4549	0.4759	0.4231	0.4255	0.4175	0.3882	0.6004	0.5564	0.2564
30	0.6768	0.5607	0.4246	0.5417	0.5968	0.5015	0.5032	0.4843	0.4492	0.72	0.6859	0.3162
40	0.805	0.6674	0.6444	0.6708	0.791	0.6141	0.6325	0.5503	0.5205	0.8921	0.8628	0.4175
50	0.8567	0.739	0.7982	0.7722	0.8924	0.6635	0.7469	0.5449	0.5616	1.0024	0.9216	0.4881
60	0.8333	0.7599	0.8534	0.7675	0.9117	0.682	0.822	0.5065	0.5793	1.0351	0.9129	0.5168
80	0.6238	0.6469	0.7372	0.6257	0.7611	0.5956	0.8102	0.4167	0.5454	0.9036	0.853	0.4927
120	0.2686	0.3715	0.4168	0.3479	0.3988	0.308	0.529	0.2795	0.3887	0.4371	0.6081	0.3702
150	0.1457	0.2238	0.2542	0.2368	0.2588	0.1952	0.3185	0.2237	0.2391	0.2226	0.3839	0.3012
180	0.0847	0.1461	0.1645	0.2027	0.1771	0.1139	0.2015	0.1622	0.1497	0.1285	0.2348	0.2646
210	0.0559	0.099	0.1088	0.0973	0.1082	0.0848	0.1317	0.1114	0.0935	0.0738	0.1559	0.2616
240	0.0561	0.0665	0.0762	0.0834	0.0717	0.0594	0.0698	0.0855	0.0687	0.0557	0.1011	0.1477
270	0.0466	0.0496	0.0515	0.1042	0.0534	0.0485	0.0589	0.0604	0.0504	0.0397	0.0675	0.0935
300	0.0274	0.0496	0.0455	0.0528	0.02	0.025	0.025	0.0485	0.0451	0.0323	0.052	0.0678

Tabla 19. "Concentraciones de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución del SIPROCIN TM."

CONCENTRACIÓN (µg/mL)												
Tiempo (min)	SISTEMA 1	SISTEMA 2	SISTEMA 3	SISTEMA 4	SISTEMA 5	SISTEMA 6	SISTEMA 7	SISTEMA 8	SISTEMA 9	SISTEMA 10	SISTEMA 11	SISTEMA 12
6	0.4437	0.0275	0.9689	0.4456	0.3795	0.3261	0.3712	0.5636	0.5410	0.8002	0.5419	0.2771
9	1.0835	0.0412	1.6105	0.9168	0.7883	0.7117	0.7740	1.1423	1.0886	1.5721	1.1357	0.5768
12	1.7627	0.0247	2.2467	1.4444	1.2903	1.1956	1.2678	1.7701	1.6777	2.4166	1.8577	0.8907
15	2.4438	0.4308	3.0716	1.9960	1.8163	1.6743	1.7946	2.3959	2.2517	3.3450	2.6494	1.2894
20	3.3943	1.5629	3.9993	2.6588	2.6227	3.1645	2.4739	3.1829	2.9746	4.5316	3.8002	1.8125
25	5.3376	4.4017	2.7140	3.4185	3.5763	3.1795	3.1976	3.9350	3.6589	5.6589	5.2442	2.4166
30	6.2038	5.1396	3.8920	4.0708	4.4849	3.7687	3.7815	4.5646	4.2338	6.7862	6.4648	2.9803
40	7.3789	6.1176	5.9068	5.0410	5.9443	4.6149	4.7532	5.1867	4.9058	8.4082	8.1321	3.9350
50	7.8528	6.7739	7.3166	5.8030	6.7063	4.9861	5.6129	5.1358	5.2932	9.4478	8.6863	4.6004
60	7.6383	6.9655	7.8226	5.7677	6.8513	5.1252	6.1772	4.7739	5.4600	9.7560	8.6043	4.8710
80	5.7180	5.9297	6.7574	4.7021	5.7196	4.4759	6.0886	3.9275	5.1405	8.5166	8.0397	4.6438
120	2.4621	3.4053	3.8205	2.6144	2.9969	2.3146	3.9754	2.6343	3.6636	4.1198	5.7315	3.4892
150	1.3355	2.0514	2.3301	1.7795	1.9449	1.4669	2.3935	2.1084	2.2536	2.0981	3.6183	2.8389
180	0.7764	1.3392	1.5079	1.5233	1.3309	0.8559	1.5142	1.5288	1.4110	1.2111	2.2130	2.4939
210	0.5124	0.9075	0.9973	0.7312	0.8131	0.6373	0.9897	1.0500	0.8813	0.6956	1.4694	2.4656
240	0.5142	0.6096	0.6985	0.6267	0.5388	0.4464	0.5245	0.8059	0.6475	0.5250	0.9529	1.3921
270	0.4272	0.4547	0.4721	0.7831	0.4013	0.3645	0.4426	0.5693	0.4750	0.3742	0.6362	0.8813
300	0.2512	0.4547	0.4171	0.3968	0.1503	0.1879	0.1879	0.4571	0.4251	0.3044	0.4901	0.6390

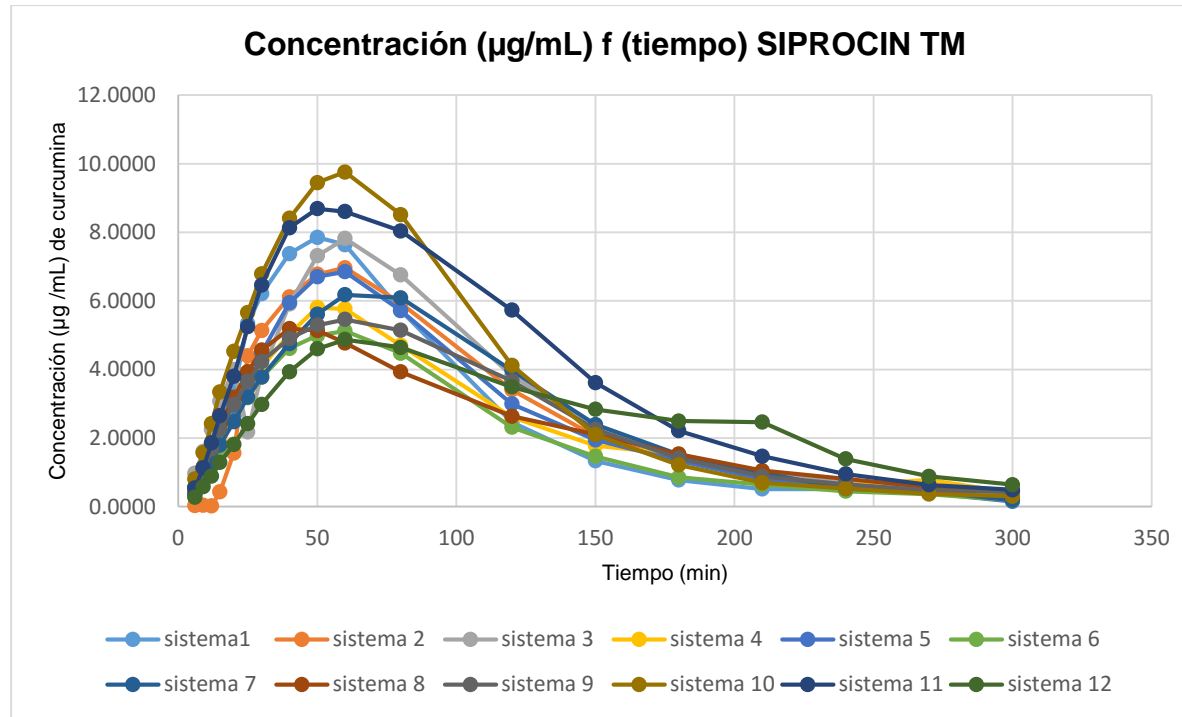


Gráfico 6. "Concentración de los sistemas de curcumina en función del tiempo del SIPROCIN TM."

Tabla 20. "Porcentajes disueltos de todos los sistemas de curcumina del perfil de disolución del SIPROCIN TM."

PORCENTAJE DISUELTO (%)													
Tiempo (min)	SISTEMA 1	SISTEMA 2	SISTEMA 3	SISTEMA 4	SISTEMA 5	SISTEMA 6	SISTEMA 7	SISTEMA 8	SISTEMA 9	SISTEMA 10	SISTEMA 11	SISTEMA 12	PROMEDIO
6	0.1370	0.0215	0.3577	0.1250	0.1023	0.0892	0.0914	0.1708	0.1563	0.2314	0.1354	0.0827	0.1417
9	0.3888	0.0317	0.7528	0.3295	0.2782	0.2546	0.2813	0.4328	0.4065	0.5890	0.3548	0.2111	0.3593
12	0.7984	0.0378	1.3039	0.6517	0.5662	0.5325	0.5923	0.8388	0.7919	1.1389	0.7135	0.4093	0.6979
15	1.3663	0.1442	2.0573	1.0969	0.9716	0.9216	1.0325	1.3883	1.3092	1.8999	1.2252	0.6963	1.1758
20	2.6810	0.7873	3.6923	2.0853	1.9471	2.1473	2.0438	2.6050	2.4483	3.6182	2.4484	1.3687	2.3227
25	4.7484	2.5987	4.8020	3.3561	3.2774	3.3788	3.3511	4.1092	3.8493	5.7640	4.1363	2.2653	3.7122
30	7.1513	4.7137	5.2835	4.8694	4.9456	4.8385	3.5898	5.8541	5.4706	8.3371	6.2171	3.3709	5.3868
40	12.8673	9.7488	7.6983	8.6174	9.3677	8.4134	5.5330	9.8194	9.2277	14.7137	11.4520	6.2906	9.4791
50	18.9505	15.3240	13.6806	12.9319	14.3567	12.2759	10.1223	13.7459	13.2814	21.8786	17.0437	9.7040	14.4413
60	24.8675	21.0569	20.0767	17.2201	19.4535	16.2461	15.1731	17.3956	17.4629	29.2772	22.5826	13.3182	19.5109
80	33.7263	30.8177	25.6018	24.2120	27.9634	23.1805	20.1513	23.4010	25.3366	42.1946	32.9335	20.2094	27.4774
120	43.3804	44.0670	40.2287	33.3763	38.6167	31.8905	35.1070	31.4571	36.5595	54.6918	47.6918	30.5650	38.9693
150	46.4842	49.1323	44.0390	37.3455	42.9572	35.2995	39.0210	36.2929	41.7371	59.4651	54.6795	36.8842	43.6115
180	48.2884	52.4389	47.7377	40.7431	45.9274	37.2887	42.7354	39.7993	44.9789	62.2205	58.9534	42.4355	46.9623
210	49.4792	54.6796	50.1840	42.3740	47.7421	38.7697	45.1630	42.2074	47.0036	63.8030	61.7911	47.9238	49.2600
240	50.6743	56.1847	51.8973	43.7720	48.9446	39.8070	46.4497	44.0557	48.4913	64.9974	63.6313	51.0225	50.8273
270	51.6670	57.3073	53.0552	45.5185	49.8402	40.6540	47.5354	45.3614	49.5826	65.8487	64.8600	52.9841	52.0179
300	52.2506	58.4299	54.0783	46.4036	50.1756	41.0906	47.9963	46.4099	50.5593	66.5413	65.8065	54.4066	52.8457

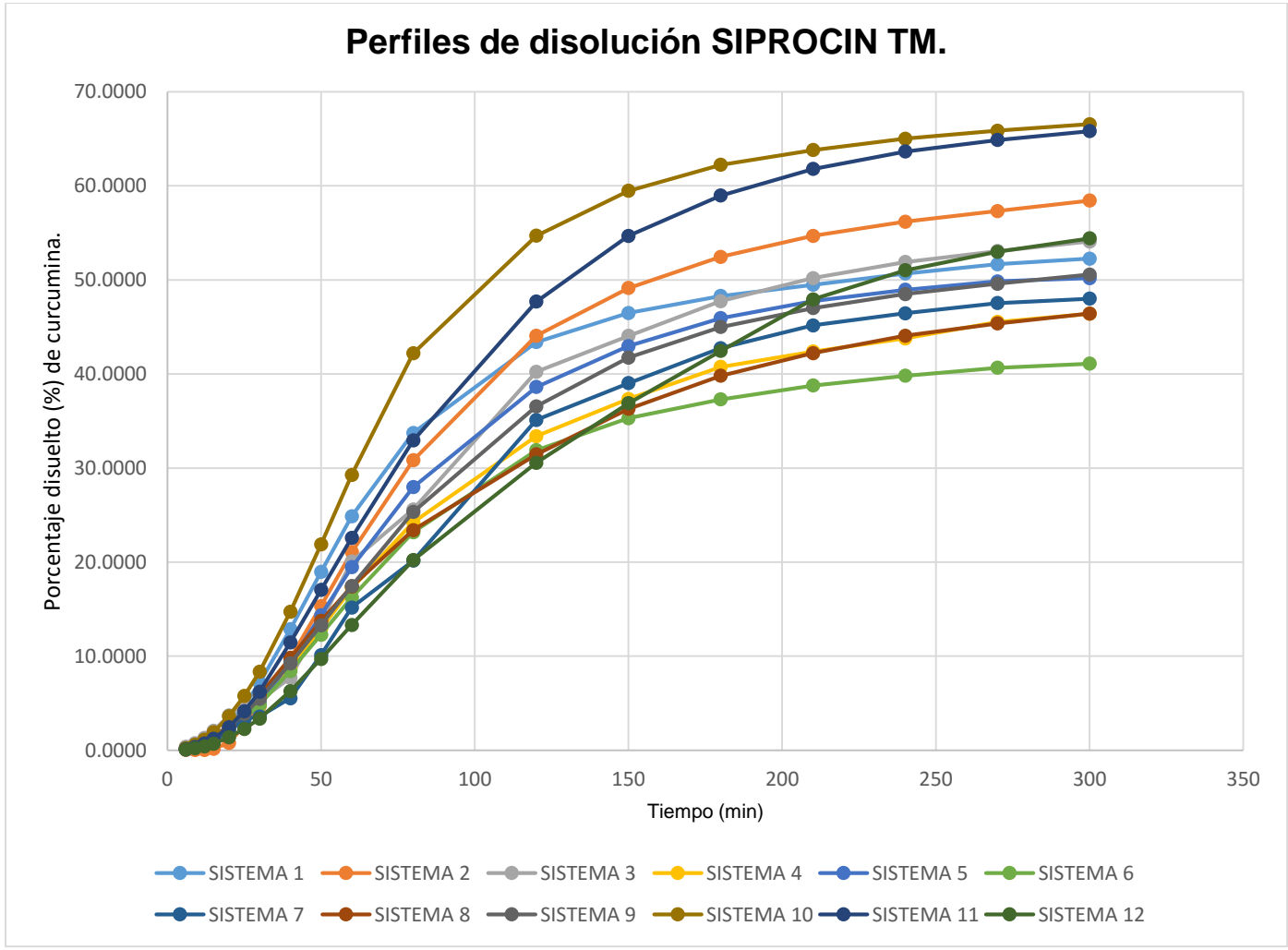


Gráfico 7. "Porcentaje disuelto de los sistemas de curcumina en función del tiempo del SIPROCIN TM."



## 9.4.1. PARÁMETROS CINÉTICOS SIPROCIN TM

Tabla 21. "Parámetros cinéticos obtenidos en SIPROCIN TM."

SISTEMAS												
Parámetros	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ABC0-tn	745.84	768.58	886.36	674.77	738.72	577.99	768.56	664.27	727.42	1007.1	1128.8	785.90
ABC tn-inf	19.05	36.61	31.73	37.64	9.77	13.75	12.10	45.86	34.54	19.63	36.34	72.53
ABCto-INF	764.89	805.19	918.09	712.42	748.49	591.75	780.66	710.13	761.96	1026.7	1165.1	858.43
ABC0-tn	62193.3	74825.7	83437.8	67672.9	68984.1	53397.9	76648.7	68348.5	72928.9	86193.9	113178.2	97156.8
ABCm tn-inf	5714.5	10982.5	9518.5	11292.3	2930.3	4126.0	3629.5	13758.9	10362.9	5889.1	10902.5	21759.9
ABC0-Cmáx	223.5	234.2	285.3	157.4	240.6	195.5	206.2	116.6	213.9	358.14	240.5	164.0
ABCm to-INF	67907.8	85808.3	92956.3	78965.2	71914.4	57523.9	80278.2	82107.4	83291.8	92083.0	12408.6	118916.7
%Lib	98%	95%	97%	95%	99%	98%	98%	94%	95%	98%	97%	92%
$K_{el_{exp}}$	-0.013	-0.012	-0.013	<b>-0.011</b>	-0.015	-0.014	-0.016	-0.010	-0.012	<b>-0.016</b>	-0.013	<b>-0.009</b>
VOL ENTRADA (mL)	132.00	132.00	130.000	116.00	134.00	132.00	130.00	130.00	132.00	116.00	136.00	130.00
VOLCENTRAL (mL)	240.00	244.00	306.00	230.00	230.00	238.00	310.00	240.00	242.00	230.00	226.00	304.00
FLUJO (mL/min)	8.000	8.930	8.250	8.000	7.960	8.250	8.250	8.000	8.000	8.000	7.000	8.000
DOSIS (mg)	10.650	10.850	10.090	10.760	10.700	10.650	10.090	10.464	10.446	10.549	10.874	10.782
TMR	88.78	106.57	101.25	<b>110.84</b>	96.08	97.21	102.83	115.62	109.31	<b>89.688</b>	106.49	138.53
F	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
M	98.61	96.87	57.33	94.39	111.46	100.47	56.06	95.13	94.96	92.53	120.82	61.97
$k_{abs}$	0.061	0.068	0.063	0.069	0.059	0.063	0.063	0.062	0.061	0.069	0.051	0.062
$k_{el_{teórica}}$	0.033	0.037	0.027	0.035	0.035	0.035	0.027	0.033	0.033	0.035	0.031	0.026
Área/mg	126.69	113.44	131.05	126.70	127.34	122.86	122.86	126.70	126.70	126.70	144.72	126.70
%DIF	-0.906	-0.908	-0.901	-0.907	-0.907	-0.906	-0.901	-0.904	-0.904	-0.905	-0.908	-0.907
TMÁX (min)	50.000	60.000	60.000	50.000	60.000	60.000	60.000	40.000	60.000	60.000	50.000	60.000
CMAX (µg/mL)	7.853	6.966	7.823	5.803	6.851	5.125	6.177	5.187	5.460	9.756	8.686	4.871
TIEMPO DE VIDA MEDIA	20.794	18.939	25.709	<b>19.928</b>	20.028	19.996	26.046	20.794	20.968	<b>19.928</b>	22.379	<b>26.340</b>

Con el simulador de procesos cinéticos es posible determinar los parámetros cinéticos anteriores debido a que el aparato es capaz de simular los compartimientos del organismo, *in vitro*.

Dicho lo anterior, en la tabla No.21, los sistemas 4 y 10 tienen el mismo volumen de entrada y volumen central, pero con una diferencia de 0.2 mg en la dosis, en ellos se puede reflejar que hay una relación inversa entre el tiempo medio de residencia y la constante de eliminación, ya que entre mayor sea el tiempo medio de residencia menor será la constante de eliminación.

Otra relación existente es que, a menor constante de eliminación, mayor será el tiempo de vida media y esto se puede observar en la unidad experimental No.12 ya que es la que representa menor  $k_{el}$  y mayor  $t^{\frac{1}{2}}$ .

Se puede observar que cada uno de los perfiles representa una unidad experimental individual y por lo tanto su propia variabilidad.

Por lo que es importante monitorear constantemente durante la experimentación, las condiciones siguientes:

- La velocidad de flujo
- Volumen del medio de disolución.

Entre mayor cantidad de medio de disolución haya, mayor solubilidad tendrá el soluto y podría variar los demás parámetros cinéticos. (Y. Baena, 2008).

## 9.5. COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

En los perfiles de disolución que se analizaron, se evaluaron 12 sistemas para aparato 2 USP y 12 sistemas para SIPROCIN TM, conforme lo indica la NOM-177-SSA1-2013.

En el gráfico No.8 se indica el promedio de los porcentajes disueltos para cada aparato evaluado con las características que la Norma lo indica.

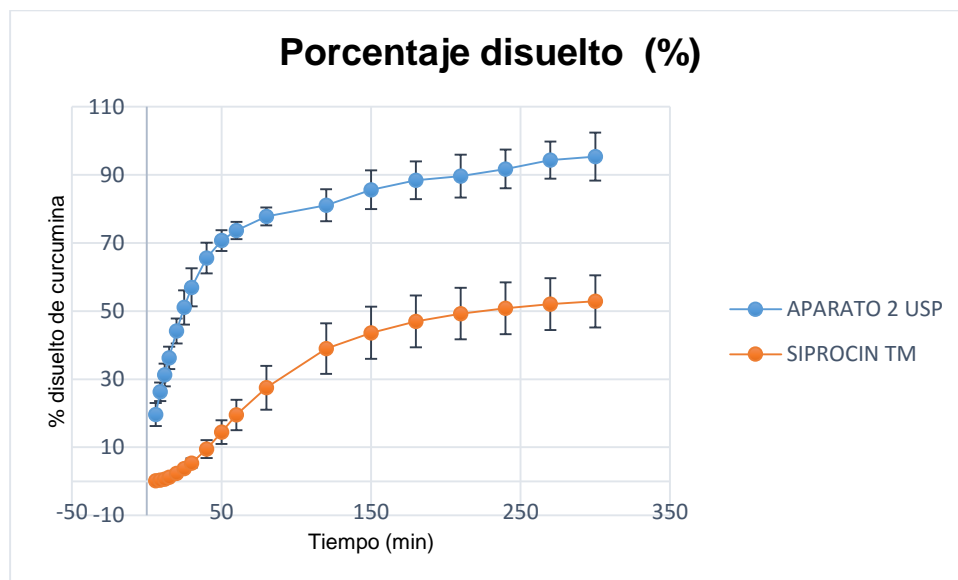


Gráfico 8. "Comparación de % disueltos de curcumina."

En el gráfico No.8 y los datos anteriores, se puede observar que la velocidad de liberación de curcumina es más lenta en el SIPROCIN TM, por lo mismo se obtiene casi el doble de cantidad disuelta en el aparato II USP, al mismo tiempo establecido de análisis (300 minutos), esto se debe a que el volumen del medio utilizado fueron 900 mL en el aparato II USP, en comparación con el SIPROCIN TM, en el cual el volumen de entrada es menor (280 mL) y por lo tanto el área de contacto con el medio también lo es. Siendo así más fácil solubilizar la dispersión de curcumina con el aparato II USP.

A pesar de que se trabaje en condiciones sink en ambos aparatos, el volumen del medio en el que se disuelve la muestra y la velocidad de agitación son parámetros que influyen en la cantidad disuelta, por lo que es necesario que estos parámetros se mantengan controlados y durante el perfil de disolución sean constantes.

## 9.6. SIMILITUD GLOBAL DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN: APARATO 2 USP Y SIPROCIN TM

Tabla 22. "ABC, ED y MDT (min) para aparato 2 USP y SIPROCIN TM."

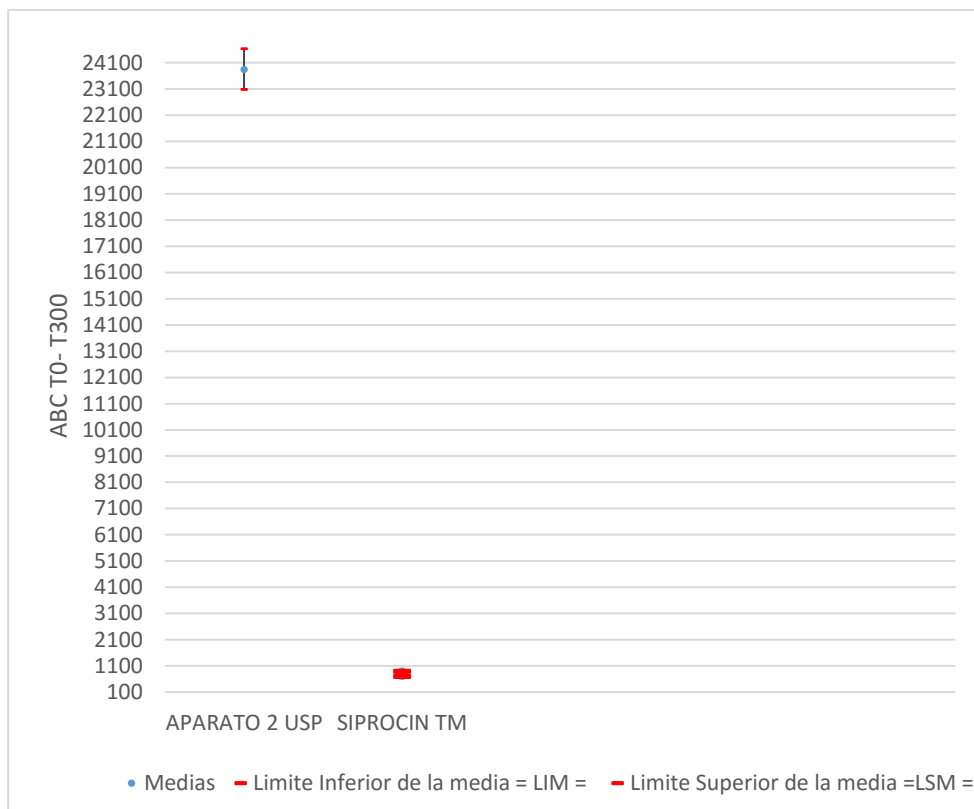
	ABC	ED	MDT (min)
APARATO 2 USP	23862.71	79.54	67.61
SIPROCIN TM	10872.26	36.24	71.71

De acuerdo con la tabla No.22, con respecto al ABC, se puede reflejar que se libera más cantidad de curcumina a los mismos tiempos establecidos con el aparato 2 USP que, con el simulador de procesos cinéticos, esto se debe a que el tiempo medio de disolución (MDT) es menor con el aparato 2 USP y por lo tanto la velocidad de disolución es mayor.

### COMPARACIÓN DE ABC DEL APARATO 2 USP Y SIPROCIN USANDO LOS INTERVALOS DE CONFIANZA

Además del cálculo de  $f_2$  para realizar la comparación de perfiles existen otras alternativas estadísticas.

Una de esas alternativas es el intervalo de confianza y el análisis de ANOVA, los métodos basados en ANOVA y los métodos dependientes del modelo son discriminativos y se realizan cuando no se puede realizar el cálculo de  $f_2$ .



*Gráfico 9." Comparación de intervalo de confianza para las medias del ABC del Aparato 2 USP y SIPROCIN TM con 95 % confianza usando la desviación estándar individuales"*

Los análisis de los métodos de ANOVA se basan en ajustes de curvas, datos de disolución y transformación simple. Este análisis es capaz de mostrar diferencias entre perfiles. (Yuksel, 2000). A continuación, se presenta el análisis correspondiente:

#### PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS:

- Ho: Las dos medias del ABC son iguales.
- Ha: Las medias el ABC son diferentes.

#### CRITERIO DE ACEPTACIÓN:

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

Tabla 23." Análisis de varianza de la comparación de intervalos de confianza para el ABC del APARATO 2 USP Y SIPROCIN TM 95% de confianza"

ANÁLISIS DE VARIANZA					VALOR DE P	
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	3190742406	1	3190742406	4246.38064	1.1497E-26	4.3009495
Dentro de los grupos	16530862.1	22	751402.825			
<b>Total</b>	<b>3207273268</b>	<b>23</b>				

De acuerdo con los resultados de la tabla No.23, p tiene un valor de  $1.1497 \times 10^{-26}$ , un valor menor al valor aceptado, por lo que se rechaza  $H_0$  y se acepta la  $H_a$ , lo que se interpreta que las ABC son diferentes y por lo tanto se confirma que no hay similitud entre los equipos.

## ED

La eficiencia de disolución se define como la razón entre el ABC de disolución hasta un tiempo t (minutos) que corresponde al último tiempo de muestreo y el área total de un rectángulo que describe el 100% de disolución a ese tiempo, caracteriza la liberación del fármaco y se expresa en porcentaje, (QF., 2020), basándose en la siguiente ecuación:

$$ED = \frac{ABC_0^t}{ABC_{100\%}^t} = ED = \frac{ABC_0^t}{Q_{\infty t \text{ final}}} = \int y \frac{dt}{100t}$$

Ecuación 9."Eficiencia de disolución."

Donde:

$Q_{\infty t \text{ final}}$  es la cantidad total de fármaco disuelto a tiempo  $\infty$

y es el porcentaje de fármaco disuelto en el tiempo t. (Annalisa Cutrignelli, 2008).

Dado los resultados de la tabla No.22, presenta mayor eficiencia el aparato 2 USP, que el SIPROCIN TM. Esto debido a que el aparato 2 USP presenta mayor velocidad de disolución, mayor ABC y por lo tanto tendrá mayor eficiencia de disolución.

## MDT (min)

Es el tiempo medio para que el fármaco se disuelva en condiciones de disolución in vitro. Permite caracterizar la velocidad de disolución de un fármaco. Se expresa en minutos. (QF., 2020), basándose en la siguiente ecuación:

$$MDT = \frac{\sum t_i \Delta Q_i}{Q_\infty = \text{Cantidad total de fármaco disuelto a tiempo } \infty = 100\%}$$

*Ecuación 10." Cálculo del medio tiempo de disolución para que el fármaco se disuelva."*

## CRITERIO DE ACEPTACIÓN

Mientras mayor sea el MDT más lenta será la velocidad de liberación.

Como se muestra en la tabla No.22. El MDT para SIPROCIN TM es de 71.71 min y 67.61 para Aparato 2 USP, por lo que, la velocidad de liberación más lenta es con SIPROCIN TM.

## 9.7. MODELOS CINÉTICOS

Existen varios modelos matemáticos para lograr comprender la cinética de liberación de los fármacos, en el presente informe, abarcaremos los siguientes modelos:

- Orden cero
- Orden uno
- Raíz cuadrada (Higuchi)
- Korsmeyer-Peppas

Se realizó el análisis de regresión correspondiente para evaluar el modelo cinético que sigue la dispersión de curcumina y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 24. "Constantes de los modelos cinéticos."

<b>Modelo cinético</b>	<b>Parámetro evaluado</b>	<b>Aparato 2</b>	<b>SIPROCIN TM</b>
<b>Orden cero</b>	$r$ Coeficiente de correlación	0.8535	0.9552
	$r^2$ Coeficiente de determinación	0.72850	0.9124
	$K_d$ Constantes de disolución	0.21712	0.2072
<b>Orden uno</b>	$r$	-0.9761	-0.9716
	$r^2$	<b>0.9528</b>	<b>0.9440</b>
	$K_d$	0.0089	0.0030
<b>Raíz cuadrada (Higuchi)</b>	$r$	0.7276	0.8543
	$r^2$	0.5293	0.7298
	$K_d$	0.0006	0.0006
<b>Korsmeyer-Peppas</b>	$r$	0.9524	0.9669
	$r^2$	0.9071	0.9349
	$K_d$	0.3677	1.4771

Con base a los resultados de la tabla No.24, el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) más alto fueron los siguientes:

- Aparato 2 USP de 0.9528
- Aparato de Simulador de procesos cinéticos de 0.9440

Los parámetros de la regresión nos indican que la dispersión de curcumina se ajusta al modelo cinético de orden uno, por lo que el mecanismo de liberación no depende del aparato, es dependiente del fármaco. Cabe mencionar que la cinética de disolución de orden uno la liberación del fármaco es proporcional a la cantidad del fármaco que permanece sin disolver, es decir, la velocidad de liberación disminuye con el tiempo. (Soto., 2013).



## 10. CONCLUSIONES

- Se identificaron las propiedades físicas y químicas de la curcumina.
- Se identificó que la longitud de onda óptima de la curcumina es de 393 nm.
- Mediante la elaboración de curvas de calibración se evaluó que el método es lineal, exacto y específico para la realización de los perfiles de disolución, dado a los criterios de aceptación de la Guía de Validación del Colegio Nacional de QFBs y la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.
- Las condiciones óptimas para la elaboración de perfiles de disolución en el aparato 2 USP, son de  $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a una velocidad de agitación de 100 rpm con un volumen del medio de disolución de 900 mL.
- Las condiciones óptimas para la elaboración de perfiles de disolución en el Simulador de Procesos Cinéticos (SIPROCIN) TM, son de  $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a una velocidad de flujo de 8 mL/min.
- La cantidad de porcentaje disuelto global para el aparato 2 USP es de 95.30%
- La cantidad de porcentaje disuelto global para SIPROCIN TM es de 52.84%
- Se obtiene mayor cantidad de porcentaje disuelto de curcumina con el aparato 2 USP.
- El análisis de varianza de las, ABC dio como resultado un valor de P menor a 0.05 por lo que se demuestra que no hay similitud entre los equipos ya mencionados.
- El ABC, eficiencia de disolución (ED) y la velocidad de disolución es mayor con el aparato 2 USP.
- El aparato 2 USP y SIPROCIN TM se ajustan al modelo cinético de orden uno.
- El aparato 2 USP es económico en cuanto al uso de reactivos, sin embargo, la ventaja del SIPROCIN TM, sobre todos los demás aparatos de disolución, es que se pueden calcular todos los parámetros cinéticos y así poder llevar a cabo la correlación *IN VIVO* – *IN VITRO* para estudios posteriores dentro de la industria farmacéutica.

## 11. PERSPECTIVAS

- Ofrecer una alternativa a la industria farmacéutica al ofrecer otro equipo para perfiles de disolución que te permita además cuantificar parámetros cinéticos y realizar correlaciones *In vivo-In vitro* de manera más certera.
- Continuar con la optimización del SIPROCIN-TM podrá brindar resultados más homogéneos que permitirán facilitar la interpretación del comportamiento cinético.
- Con el SIPROCIN-TM el desarrollo de correlaciones *In vitro-In vivo* puede ser más fácil, ya que puede obtenerse un perfil completo simulando todo el tracto gastrointestinal cambiando los medios de disolución.

## **12. ANEXOS**

### **12.1. PROCEDIMIENTO PARA EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE CURCUMINA, SIROCIN UNAM.**

1. Preparación del sistema
  - a) Llenar el cúbito de aluminio de agua para baño maría.
  - b) Llenar el vaso de aluminio del medio de disolución
  - c) Encender el sistema de depósito de agua.
  - d) Verificar que las mangueras de conexión estén en contacto con el medio.
  - e) Verificar que los sistemas se encuentren limpios y secos.
  - f) Encender la bomba para comenzar con el llenado hacia los sistemas.
  - g) Encender el agitador magnético para mantener los sistemas en agitación constante.
  
2. Proceso para el perfil de disolución.
  - a) Verificar que la velocidad de flujo este a 8 mL por minuto.
  - b) Colocar buretas de 250 mL de plástico en la terminal del matraz de bola para que ahí se deposite “la eliminación” de la mezcla del medio y la curcumina (sustancia referencia).
  - c) Tapar los matraces bola correspondientes a los sistemas con la aguja para que el muestreador tome las muestras.
  - d) Una vez que todo este ajustado, agregar las bolsas con 100 mg de dispersión de curcumina, Lote: F20122 con una pureza del 10%, a la bureta de vidrio sin apagar la agitación y automáticamente prender el automuestreador a los siguientes tiempos: 6,9,12,15,20,25,30,40,50,60,80,120,150,180,210, 240,270 y 300 min.
  - e) Al haber obtenido todas las muestras apagar el muestreador, la bomba y la agitación de los sistemas.
  - f) Filtrar cada una de las muestras (35  $\mu$ m), emplear un filtro inerte que no produzca adsorción del principio activo o contenga sustancias extraíbles que interfieran en el análisis.
  - g) Leer las muestras en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 393 nm.
  - h) Medir el volumen de cada bureta y tomar una muestra para leer en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 393 nm.
  - i) Medir el volumen de cada matraz de bola y tomar una muestra para leer en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 393 nm.
  - j) Realizar el análisis estadístico correspondiente.

## **12.2. PROCEDIMIENTO PARA EL PERFIL DE DISOLUCIÓN CURCUMINA, APARATO 2 USP.**

1. Preparación del sistema
  - a) Verificar que el contenedor de agua se encuentre limpio
  - b) Encender el equipo y el monitor de la temperatura a 37 °C y colocar a 100 rpm
  - c) Calibrar el equipo, colocando las paletas a cada sistema y dejar que toque el fondo de los vasos de los sistemas a trabajar. NOTA: Una vez calibrado, no mover las paletas.
  - d) Colocar los vasos con los que se vayan a trabajar.
  - e) Agregar 900 mL a cada uno de los vasos con el medio de disolución.
  
2. Proceso para el perfil de disolución
  - a) En una balanza analítica pesar 100 mg de la dispersión de curcumina, Lote: F20122 con 10% de pureza.
  - b) Agregar a bolsas de té, cuidando de qué no haya pérdida de materia prima.
  - c) Agregar 15 perlas de ebullición a cada bolsa de té, para evitar que estas floten durante el perfil de disolución y así evitar variabilidad en los resultados.
  - d) Hacer un nudo con el hilo para té a las bolsas y cortar la parte sobrante.
  - e) Añadir la bolsa de té e iniciar el perfil de disolución
  - f) Tomar las muestras de una zona a una distancia media entre la superficie del medio y la parte superior del canastillo o de la paleta rotatoria y a no menos de 10 mm de la pared del vaso, a los siguientes tiempos: 6,9,12,15,20,25,30,40,50,60,80, 120,150,180,210,240,270 y 300 min.
  - g) Filtrar cada una de las muestras (35 µm), emplear un filtro inerte que no produzca adsorción del principio activo o contenga sustancias extraíbles que interfieran en el análisis.
  - h) Al finalizar la lectura de los tiempos correspondientes, apagar el aparato.
  - i) Realizar las lecturas de las absorbancias de cada muestra, en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 393 nm.
  - j) Realizar el análisis estadístico correspondiente.

### 12.3. DATOS OBTENIDOS PARA LA REEVALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

Tabla 25. "Datos de la curva de calibración de curcumina para la linealidad del sistema analítico."

NO. SISTEMA	RESPUESTA ANALITICA ABS 393 (nm)
1	0.1752
2	0.1713
3	0.1747
4	0.3473
5	0.3451
6	0.3474
7	0.681
8	0.6914
9	0.6957
10	1.0292
11	1.0259
12	1.0281
13	1.3688
14	1.3643
15	1.3736
16	1.7168
17	1.7158
18	1.7146

Tabla 26. "Datos de la curva de calibración de curcumina para la exactitud y precisión del método."

NO.SISTEMA	RESPUESTA ANALITICA ABS 393 (nm)	Coefficiente de absorción molar $\epsilon$
1	0.1613	0.1031
2	0.164	0.1049
3	0.1659	0.1061
4	0.1641	0.1049
5	0.1643	0.1051
6	0.1634	0.1045
7	0.663	0.1060
8	0.6734	0.1077
9	0.672	0.1074
10	0.6709	0.1073
11	0.6722	0.1075
12	0.6736	0.1077
13	1.6337	0.1045
14	1.6449	0.1052
15	1.6465	0.1053
16	1.6561	0.1059
17	1.645	0.1052
18	1.652	0.1056
	Desviación estándar	0.0013
	Promedio o Intervalo de confianza $IC_{\mu}$	0.1058
	CV	1.2211

## 12.4. IDENTIFICACIÓN DE VALORES ATÍPICOS - DISPERSION T MT6 SIMULADOR DE PROCESOS CINÉTICOS DE TRANSFERENCIA DE MASA.

Datos/Variable: DISPERSION T MT6  
 18 valores con rango desde 0.417 a 7.823  
 Número de valores actualmente excluidos: 0

### Estimados de Localización

Media muestral	3.14172
Mediana muestral	2.522
Media recortada	2.80187
Media Winsorizada	3.07956

Recorte: 15.0%

### Estimados de Escala

Desviación estd. muestral	2.40498
DAM/0.6745	2.22535
Sbi	2.42492
Sigma Winsorizada	2.85546

### Intervalos de confianza del 95.0% para la media

	Límite Inferior	Límite Superior
Estándar	1.94575	4.33769
Winsorizada	1.43086	4.72825

### Valores Ordenados

		Valores Estudentizados	Valores Estudentizados	Modificados
Fila	Valor	Sin Supresión	Con Supresión	Valor-Z DAM
18	0.417	-1.13295	-1.21329	-0.945918
17	0.472	-1.11008	-1.18674	-0.921203
16	0.698	-1.01611	-1.07903	-0.819646
1	0.969	-0.903426	-0.952535	-0.697867
15	0.997	-0.891784	-0.939615	-0.685285

...				
5	3.999	0.356459	0.367616	0.663715
8	5.907	1.14981	1.23295	1.52111
11	6.757	1.50325	1.66582	1.90307
9	7.317	1.7361	1.97871	2.15472
10	7.823	1.94649	2.2875	2.38209

### Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.94649

Valor-P = 0.73747

### Prueba de Dixon (asume normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.0688342	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.00797101	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.145014	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0407246	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.068323	No sig.	No sig.

### El StatAdvisor

Este análisis identifica y trata posibles valores aberrantes en muestras de poblaciones normales. La parte superior de la página muestra los estimados comunes de la media y la desviación estándar, junto con estimados diseñados para ser resistentes a observaciones aberrantes. Por ejemplo, para los 18 valores de DISPERSION T MT6, la media y sigma son 3.14172 y 2.40498, respectivamente. Los correspondientes estimados Winsorizados, en los cuales se ha remplazado el 15.0% de los valores más grandes y más pequeños con valores del interior de la muestra, son 3.07956 y 2.85546. Note el impacto de los estimados Winsorizados sobre el intervalo de confianza para la media.

La tabla en la mitad de la salida muestra los valores más pequeños y los más grandes de DISPERSION T MT6. Los valores Estudentizados miden a cuántas desviaciones estándar se encuentra cada valor de la media muestral de 3.14172. El valor más extremo se encuentra en la fila 10, el cual es 1.94649 desviaciones estándar de la media. Puesto que el valor-P para la prueba de Grubb es mayor o igual que 0.05, ese valor no es un aberrante significativo con un nivel de significancia del 5.0%, asumiendo que todos los demás valores siguen una distribución normal. Se muestran calificaciones similares al calcular las estadísticas muestrales después



de eliminar cada punto, uno a la vez, al igual que cuando la media y la desviación estándar están basadas en la desviación absoluta de la mediana (DAM). Valores de las calificaciones modificadas mayores que 3.5 en valor absoluto, de las cuales hay 0, bien podrían ser observaciones aberrantes.

También se realizó la prueba de Dixon. En este caso, indica que no hay aberrantes significativos. Por lo que al minuto 25 del perfil de disolución del sistema 3 para el SIPROCIN TM, no es un dato atípico. Por esa razón se dejó el valor en la tabla No. 20.

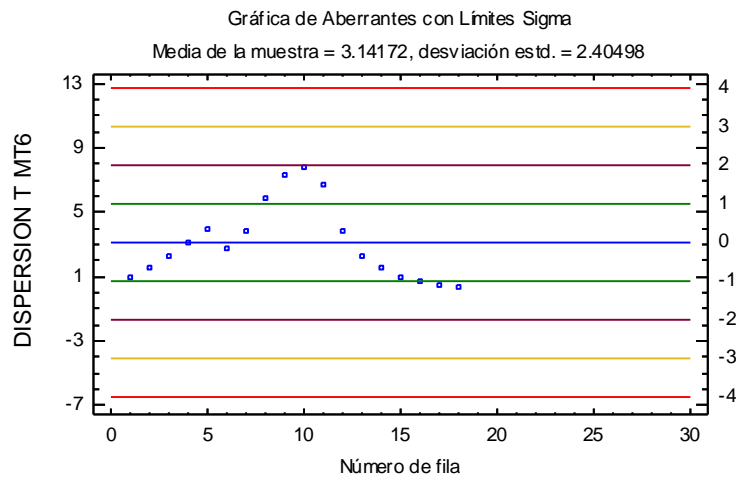


Gráfico 10. "Gráfico de aberrantes con límites sigma".

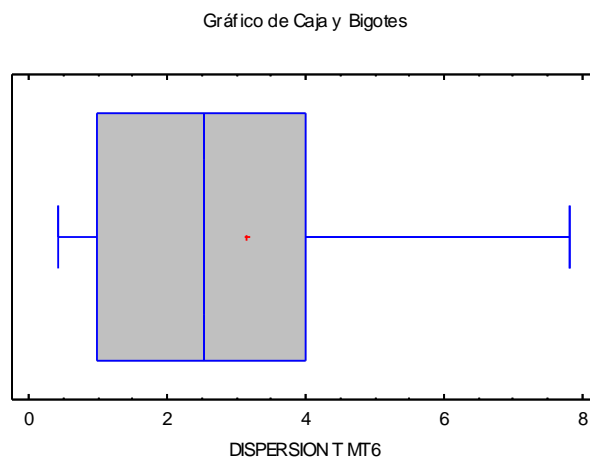


Gráfico 11. "Gráfico de caja y bigotes."

### 13. REFERENCIAS

Abdou H. M. (1989). *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Easton, PA, pp.11-36

Álvarez, M. R. (2013, 11 06). "*Revisión de los parámetros farmacocinéticos de la curcumina obtenidos de voluntarios humanos sanos.*". Retrieved from Congreso Internacional de Investigación: [https://www.researchgate.net/publication/290982280\\_Revision\\_de\\_los\\_parametros\\_farmacocineticos\\_de\\_la\\_curcumina\\_obtenidos\\_de\\_voluntarios\\_humanos\\_sanos](https://www.researchgate.net/publication/290982280_Revision_de_los_parametros_farmacocineticos_de_la_curcumina_obtenidos_de_voluntarios_humanos_sanos)

anmat. (n.d.). "*Ensayo de disolución.*". Retrieved from [http://www.anmat.gov.ar/fna/ensayo\\_disolucion.pdf](http://www.anmat.gov.ar/fna/ensayo_disolucion.pdf)

Annalisa Cutrignelli, e. (2008). "Relationship between dissolution efficiency of Oxazepam/carrier blends and drug and carrier molecular descriptors using multivariate regression analysis.". *Elsevier, International Journal Of Pharmaceutics*, 2-5.

Aulton., M. E. (2004). "El diseño y manufactura de los medicamentos.". EBESCO.

Brittain, H. G. (2014). "*Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology.*". Academic Press, Capitulo 3 - Curcumina. Volumen 39, Páginas 113-204.

Buxton, I. L., & Benet, L. Z. (2009). *Access Medicina*. Retrieved from Capítulo 2: Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1882&sectionid=138606735#1134004595>

Camacho, L. A. (2018). "*Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de esomeprazol, obtenidas por el aparato IV USP y cuantificados mediante dos técnicas analíticas; espectrofotometría UV y HPLC.*". Cuautitlán Izcalli.: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.

Casino, M. M. (2015). "*Farmacocinética y Farmacodinamia de los fármacos usados en cardiología.*". Retrieved from Hospital del Mar: [https://www.imim.es/media/upload/arxiu/arxiu%20cardio/06032015\\_MARIN.pdf](https://www.imim.es/media/upload/arxiu/arxiu%20cardio/06032015_MARIN.pdf)

Chaumont-olive, P.-q. A. (2009). "*Microencapsulation of curcumin by ionotropic gelation with surfactants: Characterization, release profile and antioxidant*

- activity.*". Retrieved from Journal of drug, delivery Science and technology : <https://doi.org/10.1016/J.jddst.2022.103812>
- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. (2020). *"Guía de Validación de Métodos Analíticos."*. QFB.
- Córdova, P. L. (2017). *Trabajo monográfico curcumina*. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- DrugBank. (2022, 02 03). *DrugBank*. Retrieved from <https://go.drugbank.com/drugs/DB11672>
- Enriquez, Q. G. (2020). *"Espectrofotometría y métodos analíticos."*. Cuautitlán Izcalli, Campo 1.: Química analítica. UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- Galarza, M. E. (2019). *Farmacología general, Absorción*. Cuautitlán, Estado de México: UNAM, FESC.
- García, R. L. (2007). *Departamento de farmacia y tecnología, universitat de valencia*. Retrieved from [tdx.cat / Estudio farmacocinético poblacional de antirretrovirales en rata, servei de publicacions: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/9762/lledo.pdf?sequence=1](https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/9762/lledo.pdf?sequence=1)
- González-Albadalejo., J. (2015). *"Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties."*. Retrieved from [https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81\\_04/8104\\_02.pdf](https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81_04/8104_02.pdf)
- Gordon L. Amidon, H. L. (Marzo, 1995.). *"Una base teórica para una clasificación de fármacos biofarmacéuticos: la correlación de la disolución del producto farmacológico in vitro y la biodisponibilidad in vivo."*. Michigan: Springer, Investigación farmacéutica. Facultad de Farmacia.
- Helgi Jung Cook, G. d. (2012). *"Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2."* Scielo. Retrieved from Departamento de Farmacia, Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México. Revista mexicana: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300007](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300007)
- Isabel González Álvarez, C. F. (2002). "Ensayos de disolución y sus correlaciones In vivo-In vitro.". *Sección científica.*, 3.
- J. González-Albadalejo, D. S. (2015). *"Curcumina y curcuminoides: química, estudios estructurales y propiedades biológicas."* . Retrieved from ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA: [https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81\\_04/8104\\_02.pdf](https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81_04/8104_02.pdf)

- Johanson. (2010). "Modelado de disposición.". *Elsevier, Toxicología integral, Segunda edición, Volumen 1.*, 153-177.
- Juliana, J. M. (2017). "*Evaluación de la cinética de liberación de un fármaco modelo con clasificación biofarmacéutica clase II, desde matrices comprimidas compuestas por materiales poliméricos aniónicos.*". Retrieved from Universidad ICESI, Facultad de ciencias naturales, Departamento de ciencias farmacéuticas, Santiago de Cali, Valle del Cauca.: [https://repository.icesi.edu.co/biblioteca\\_digital/bitstream/10906/83047/1/jimenez\\_farmaco\\_biofarmaceutica\\_2017.pdf](https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/83047/1/jimenez_farmaco_biofarmaceutica_2017.pdf)
- Le, J. (2022, Junio). *Manual MSD*. Retrieved from Metabolismo de los fármacos, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego: <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/administraci%C3%B3n-y-cin%C3%A9tica-de-los-f%C3%A1rmacos/metabolismo-de-los-f%C3%A1rmacos>
- Li DiEdward, H. (2016). "Capítulo 15 - Inhibición del citocromo P450.". *Academic Press, Segunda edición*, 229-242.
- Liztli, G. A. (2005). "Bioequivalencia.". México.: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- Lopez Rodríguez V, S. (2016). "*La curcumina como modulador de la glicoproteína P en el cáncer: desafíos y perspectivas.*". Retrieved from Farmacéutica (Brasilea), PubMed.
- Milo, G. (1982). "Farmacocinética.". Reverté, España.
- Mittal, B. (2017). "Cómo desarrollar formas farmacéuticas orales sólidas sólidas desde la concepción hasta la aprobación posterior.". *ScienceDirect, Academic Press.*, 17-37. Retrieved from Academic Press.
- Monteleón, T. (2005). *tesisenred.net*. Retrieved from <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/1557/02.INTRODUCCION.pdf?sequence=3>
- MSc. Rosa A. Freire-González, M. M.-V. (2015). Caracterización fitoquímica de la *Curcuma longa* L. *Revista Cubana de Química, Scielo*, 2-3.
- Neyra, L. A. (2020). *Biodiversidad Mexicana*. Retrieved from CONABIO, "Plantas medicinales.": <https://www.biodiversidad.gob.mx/diversidad/medicinal/plantas>
- NOM-177-SSA1-2013., N. O. (n.d.). *SEGOB*. Retrieved from [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0)

- Pérez, L. E. (2014). Capítulo 22. Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares. In A. H. Chávez, *Farmacología general*. McGraw Hill.
- Puentes, K. I. (2020). *"Estudio del perfil de disolución de verapamilo 80 mg tabletas de liberación inmediata utilizando los aparatos II y IV USP, como aproximación a la bioequivalencia in vivo."*. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.
- QF., F. (2020). *"Comparación de perfiles de disolución."* Youtube. Retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=8pptQZJPKY4>
- Rivas, C. G. (2017). *"Desarrollo de un método para la caracterización del perfil de disolución de curcumina como materia prima."*. Cuautitlán, México.: BIDI-UNAM, Tesis. FESC. Retrieved from BIDI-UNAM, Tesis. FESC.
- Roca, A. J. (2008). *"Historia de los medicamentos."*. Retrieved from Med Informática, Segunda edición.: [https://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentosAJacomeR\\_LIBRO-HX\\_MedicamentosANMdecolombia.pdf](https://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentosAJacomeR_LIBRO-HX_MedicamentosANMdecolombia.pdf)
- Rosas, D. A. (2020). *"Métodos analíticos."*. Cuautitlán Izcalli, México.: UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- Rosas, J. A. (2020). Cuautitlán Izcalli, México.: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Farmacia.
- Rosas, J. A. (2022.). Presentación para "SIPROCIN TM." LEDEFAR, UNAM, Campo 4. Cuautitlán Izcalli., México. Retrieved from LEDEFAR, UNAM, Campo 4.
- Ruíz, M. E. (2015). *Intercambiabilidad de Medicamentos, Capítulo 1*. Retrieved from Sedici: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2715/1/\\_Introducci%C3%B3n.pdf?sequence=7&isAllowed=y](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2715/1/_Introducci%C3%B3n.pdf?sequence=7&isAllowed=y)
- Sánchez, S. O. (2018). *Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en la Solicitud de una Bioexención*. España, Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Farmacia.
- Skoog/West. (1994). *"Principios de análisis instrumental." / Clasificación de métodos analíticos*. Philadelphia: Saunders collage publishing (pp 1-4).
- Soto., G. A. (2013). *"Comparación del proceso de la disolución de dos suspensiones inyectables de Bencilpenicilina Benzatínica comerciales a través de perfiles de disolución realizados en el Aparato II USP"*. Cuautitlán Izcalli.: UNAM, FESC, LEDEFAR.
- Toden, S. y. (2017). *The Holy Grail of Curcumin and its Efficacy in Various Diseases: Is Bioavailability Truly?* Retrieved from Journal of Restorative Medicine, 6 (1),

pp: 27-36. :  
[https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/evaluacion\\_riesgos/informes\\_comite/CURCUMINA.pdf?fbclid=IwAR3LIhWSOjqRbxx1xt3DkVXjoyUiZ6d9IhhFIFAdasbtjGUSrusPc6DP\\_8c](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_comite/CURCUMINA.pdf?fbclid=IwAR3LIhWSOjqRbxx1xt3DkVXjoyUiZ6d9IhhFIFAdasbtjGUSrusPc6DP_8c)

UAM. (2007). *QFA, Práctica 4. "Colorimetría, ley de Lambert-Beer."*. Retrieved from <http://www.qfa.uam.es/labqui/practicas/practica4.pdf>

Vásquez Huamán, M. A. (2014). *"Evaluación y comparación de los perfiles de disolución de tabletas de valsartan 160 mg genérico comercializadas en el Perú con las tabletas del laboratorio innovador."*. San Marcos: UNMSM, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Química e Ingeniería.

Vistel Vigo, M. R. (2003). *Estudio integrador / Infogest*. Retrieved from "Curcumina longa".

Walter N Durán, F. A. (2008). Microcirculación. *ScienceDirect, Academic Press, Segunda edición*, 81-124.

Witkin, J. (2013). *"Curcumin, an active constituent [sic] of the ancient medicinal herb Curcuma longa L.: some uses and the establishment and biological basis of"*. Retrieved from CNS / Neurol Disord Drug Targets.

Y.Baena, L. (2008). "Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo." *Scielo.org*.

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

Zhang W, T. T. (2007). *"Impact of curcumin-induced changes in P-glycoprotein and CYP3A expression on the pharmacokinetics of peroral celioprolol and midazolam in rats."* . Retrieved from Drug metab dispos, doi: 10.1124/dmd.106.011072.: <https://go.drugbank.com/articles/A191281>