



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

***Elaboración de dispersiones sólidas de curcumina y su
caracterización***

TESIS

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

PRESENTA:

Carlos Solis Camacho

Asesor: DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

Coasesor: Dra. Raquel López Arellano



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
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 el: Trabajo de Tesis

Elaboración de dispersiones sólidas de curcumina y su caracterización.

Que presenta el pasante: Carlos Solís Camacho
Con número de cuenta: 310308137 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura 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 08 de Mayo de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	D.E.S.S Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dr. Roberto Díaz Torres	
1er. SUPLENTE	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	
2do. SUPLENTE	M.C. Hugo Cuatecontzi Flores	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

DEDICATORIAS

Éste trabajo está dedicado con todo mi amor para mis padres,
ANGELES y CARLOS, los mejores padres del universo.

A ti mami, por todo tu apoyo, por todas las desveladas que te hice
pasar, por todo tu amor. Muchas gracias.

A ti papá, por todo el sacrificio que hiciste para que yo llegara a este
momento. Muchas gracias.

A FITO por ser el mejor hermano

A mi ABUELO CARLOS por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por darme la oportunidad de despertar cada día y por dejarme culminar este ciclo en mi vida. Gracias por dejar vivir a mi familia y poder darles una alegría. Gracias por darme salud y dejar que cumpla este objetivo en mi vida.

Por poner en mi vida a las personas indicadas, gracias por ser mi guía y mi refugio en los momentos difíciles. Muchas gracias por bendecir a mi familia y a mí.

A mis padres: Por darme todo en esta vida, por traerme a esta vida, gracias por todo su amor, por su apoyo incondicional, por la confianza y por todo lo que han hecho por mí. Los admiro muchísimo. Gracias por sus consejos tan sabios, gracias por sus sacrificios, ya que, por todo esto, gracias a ustedes, he podido culminar este ciclo en mi vida. Éste trabajo también es suyo y espero ser capaz de pagarles todo lo que han hecho por mí. LOS AMO MUCHÍSIMO.

A Fito: Por ser mi compañero de vida y por ser el mejor hermano. Gracias por enseñarme tantas cosas y por todas las cosas que hemos pasado juntos.

A mi abuelo Carlos: Por ser un super abuelo. Por ser una persona importantísima en mi vida. Por enseñarme tantas cosas, gracias por todos tus consejos. Por apoyarme en todo momento. Eres un pilar fundamental en mi vida. Te amo abuelo.

A mi abuela Tere (Q.E.P.D): Sé que me estás viendo desde allá arriba. Gracias por todo tu apoyo. Eres y serás muy importante para mí. Te amo muchísimo abuelita. Sé que nos volveremos a ver algún día.

A mi tía Tere: Por todo tu apoyo, gracias por ayudarme y por quererme mucho. Eres una excelente tía.

A Edith: Por todos los momentos que he vivido contigo, por enseñarme las cosas bonitas de la vida, gracias por todos los consejos y por apoyarme en los momentos complicados. TE AMO.

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

A la Universidad Nacional Autónoma de México: Por brindarme lo mejor, estoy muy orgulloso de pertenecer a la máxima casa de estudios.

A la Dra. Raquel: Que es una excelente profesora y una extraordinaria persona, gracias por dejarme pertenecer a su excelente grupo de trabajo, por la confianza, todo el apoyo brindado y por todos sus consejos. La admiro mucho. ´

Al profe Juan José: Que es un excelente profe y gracias por darme la oportunidad de poder cursar el diplomado “Desarrollo Robusto de Medicamentos”, le agradezco muchísimo, ya que fue una gran oportunidad de adquirir nuevos conocimientos que me ayudaran en mi vida profesional. Gracias por todo el apoyo.

A LEDEFAR: Por el excelente ambiente de trabajo, gracias a Carlos Gerardo; Gracias a la profesora Miriam Castillo, a la profesora Adriana Morales; Gracias a Bruno y Daniel; Gracias a Mariana, gracias a todos ustedes por ayudarme en algún momento durante mi estancia en LEDEFAR.

A mis sinodales: A mi asesor Rodolfo Cruz Rodríguez, al profe Juan José Díaz Esquivel, al profe Roberto Díaz Torres, a la profesora Gabriela Rodríguez Patiño y a Hugo “Cuate”, por tomarse el tiempo de revisar este trabajo. Muchísimas gracias.

A Gattefossé y Químicos Lyontec: Por la donación de la materia prima Gelucire® 48/16.

A Ashland: Por la donación de la materia prima PVP K-30.

A Sofía González Gallardo: Por la ayuda brindada para obtener las micrografías por microscopía electrónica de barrido de las materias primas y de las dispersiones sólidas.

A Damaris Cabrero Palomino: Por la ayuda brindada para obtener los termogramas.

A mis amigos: A Armando por ser mi mejor amigo, por apoyarme y por ayudarme siempre durante la carrera. A mi amiga Lucero, por su compañía durante la carrera. A mis amigas Michell, Laura y Gaby, por los momentos divertidos en el laboratorio y durante el diplomado. Mucha suerte a todos, y espero que a todos ustedes les vaya muy bien en su vida personal y en su vida profesional.

“Siempre he creído que, si trabajas, los resultados vendrán solos. No hago las cosas a medias, porque sé que si lo hago entonces sólo puedo esperar tener resultados a medias”

-Michael Jordan

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ABREVIATURAS	7
1-RESUMEN.....	10
2-JUSTIFICACIÓN	11
3-INTRODUCCIÓN	12
4-MARCO TEÓRICO	13
4.1-CÚRCUMA LONGA (TURMERIC)	13
4.1.1-Componentes de la cúrcuma	13
4.2-CURCUMINA	14
4.2.1-Nombre químico.....	14
4.2.2-Sinónimo	14
4.2.3-Número CAS.....	14
4.2.4-Propiedades fisicoquímicas de la Curcumina.....	15
4.2.5-Comportamiento ceto-enol	16
4.2.6-Proveedores de curcumina en México	16
4.3-TÉCNICAS PARA AUMENTAR LA SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS	17
4.4-DISPERSIONES SÓLIDAS.....	18
4.4.1-Definición de dispersión sólida	18
4.4.2-Tipos de dispersiones sólidas	18
4.4.3-Mecanismos de liberación del fármaco en dispersiones sólidas	24
4.4.4-Métodos de preparación de dispersiones sólidas	25
4.4.5-Acarreadores	26
4.5-POLIVINILPIRROLIDONA COMO ACARREADOR	28
4.5.1-Influencia de la longitud de la cadena de PVP.....	28
4.5.2-Relación fármaco/PVP	29
4.5.3-Sistemas fármaco/PVP	29
4.6-GELUCIRE® 48/16 COMO ACARREADOR	30
4.6.1-Sistema de Clasificación de Formulaciones Lipídicas	31
4.6.2- Casos de estudio de Formulaciones de Curcumina y Gelucire® 48/16.....	33
4.7-CARACTERIZACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS	34
4.7.1-Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	34
4.7.2-Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	36
4.7.3-Infrarrojo Cercano (NIR).....	38
5-OBJETIVOS.....	39
5.1-OBJETIVO GENERAL:	39
5.2-OBJETIVOS PARTICULARES:	39
6-HIPÓTESIS	39
7-DESARROLLO EXPERIMENTAL	40

8-MATERIALES.....	41
9-METODOLOGÍA	43
9.1-ESPECTROFOTOMETRÍA UV/VIS	43
9.1.1-Barrido espectrofotométrico de curcumina Sigma-Aldrich® y cúrcuma “E”.....	43
9.1.2-Barrido espectrofotométrico de PVP K-30 y Gelucire® 48/16.....	43
9.1.3-Barrido espectrofotométrico de dispersiones sólidas de Curcumina:PVP K-30.....	43
9.1.4- Barrido espectrofotométrico de dispersiones sólidas con Gelucire® 48/16.....	43
9.2-CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ULTRA DESEMPEÑO (UPLC).....	44
9.2.1-Curva de calibración.....	44
9.3-PUREZA DE LA CÚRCUMA “E”.....	45
9.4-ELABORACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS	45
9.4.1-Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina: Gelucire® 48/16.....	46
9.4.2-Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina: PVP K-30	46
9.5-CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES SÓLIDAS OBTENIDAS	48
9.6-SOLUBILIDAD DE DISPERSIONES SÓLIDAS EN AGUA.....	48
9.7-DISOLUCIÓN INTRÍNSECA APARENTE.....	49
9.8- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO (NIR).....	49
9.9-CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).....	50
9.10-MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).....	50
10-RESULTADOS Y ANÁLISIS	51
10.1-ESPECTROFOTOMETRÍA UV/VIS	51
10.1.1-Curcumina Sigma-Aldrich® y cúrcuma “E”	51
10.1.2-Polivinilpirrolidona (K-30) y Gelucire 48/16®.....	52
10.1.3-Dispersiones sólidas	52
10.2-CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ULTRA DESEMPEÑO	53
10.2.1-Curva de calibración del sistema.....	53
10.3-PUREZA DE LA CÚRCUMA “E”.....	54
10.4-CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES SÓLIDAS OBTENIDAS	55
10.4.1-Contenido de curcumina en las dispersiones sólidas.....	55
10.5-SOLUBILIDAD DE CÚRCUMA “E” Y DE DISPERSIONES SÓLIDAS DE CURCUMINA EN AGUA.....	56
10.5.1-Solubilidad de la cúrcuma “E” en agua	56
10.5.2-Solubilidad de las dispersiones sólidas obtenidas en agua.....	56
10.6-DISOLUCIÓN INTRÍNSECA APARENTE.....	58
10.6.1-Dispersiones sólidas 1:9 (CUR:PVP K-30).....	58
10.6.2-Dispersiones sólidas 1:12 (CUR:PVP K-30).....	58
10.6.3-Dispersiones sólidas 1:15 (CUR:PVP K-30).....	59
10.6.4-Dispersiones sólidas de (CUR:GLC 48/16).....	61
10.7-ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO (NIR)	63
10.7.1- Curcumina Sigma-Aldrich® y Cúrcuma “E”®	63
10.7.1.1-Segunda derivada.....	64
10.7.2-Polivinilpirrolidona PVP K-30 y Gelucire® 48/16	65
10.7.2.1-Segunda derivada.....	65
10.7.3-Dispersiones sólidas de CUR:PVP (1:9)	66
10.7.3.1- Segunda derivada.....	67
10.7.4-Dispersiones sólidas de CUR:PVP (1:12)	68
10.7.4.1-Segunda derivada.....	69
10.7.5-Dispersiones sólidas de CUR:PVP (1:15)	70
10.7.5.1- Segunda derivada.....	71

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

10.7.6-Dispersiones sólidas de (CUR:GLC 48/16).....	72
10.7.6.1-Segunda derivada.....	73
10.8-CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).....	74
10.8.1-Curcumina Sigma-Aldrich® y Cúrcuma “E”®.....	74
10.8.2-Polivinilpirrolidona PVP K-30 y Gelucire® 48/16.....	75
10.8.3-Dispersiones sólidas CUR:PVP (Método 3).....	77
10.8.4-Dispersiones sólidas CUR:PVP (Método 4).....	79
10.8.5-Dispersiones sólidas de CUR:Gelucire® 48/16.....	80
10.9-MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).....	81
10.9.1-Curcumina Sigma-Aldrich® y Cúrcuma “E”®.....	81
10.9.2-Polivinilpirrolidona PVP K-30 y Gelucire® 48/16.....	82
10.9.3-Dispersiones sólidas CUR:PVP (Método 4).....	83
10.9.4-Dispersiones sólidas de CUR:Gelucire® 48/16.....	84
CONCLUSIÓN.....	85
REFERENCIAS.....	86
ANEXOS.....	90

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 CURCUMINOIDES (TONNESEN & KARLSEN, 1985)	13
TABLA 2 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LA CURCUMINA (TONNESEN & KARLSEN, 1985)	15
TABLA 3 RESUMEN DE TIPOS DE DISPERSIONES SÓLIDAS (DHIRENDRA ET AL., 2009).....	23
TABLA 4 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE ELABORACIÓN DE DS	26
TABLA 5 EFECTOS DE ENVEJECIMIENTO DEBIDO A SU ESTADO ALTAMENTE ENERGÉTICO(CHIOU & RIEGELMAN, 1971)	27
TABLA 6 PROPIEDADES DE LA POLIVINILPIRROLIDONA	28
TABLA 7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE FORMULACIONES LIPÍDICAS (POUTON,2006)	31
TABLA 8 PROPIEDADES DEL GELUCIRE® 48/16 (GATTEFOSSÉ, N.D.).....	32
TABLA 9 CASOS DE ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LA CURCUMINA CON EL GELUCIRE® 48/16 (47)	33
TABLA 10 CONDICIONES DE CORRIDA DEL UPLC	44
TABLA 11 PROPORCIONES DE CURCUMINA Y GELUCIRE 48/16 EN LA DISPERSIÓN SÓLIDA.....	46
TABLA 12 PROPORCIONES DE CURCUMINA Y PVP K-30 EN LAS DISPERSIONES SÓLIDAS	46
TABLA 13 RESULTADOS DE LINEALIDAD DEL SISTEMA.....	53
TABLA 14 ESTADÍSTICOS DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN	53
TABLA 15 ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN.....	53
TABLA 16 PUREZA DE LA MATERIA PRIMA CÚRCUMA "E"	54
TABLA 17 CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES SÓLIDAS	55
TABLA 18 SOLUBILIDAD DE CÚRCUMA "E" EN AGUA	56
TABLA 19 SOLUBILIDAD DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS EN AGUA.....	56
TABLA 20 COMPARACIÓN DE PENDIENTES DE LAS DISPERSIONES CUR:PVP	60
TABLA 21 COMPARACIÓN DE PENDIENTES DE LAS DISPERSIONES CUR:GLC	62
TABLA 22 COMPARACIÓN DE LAS MEJORES DISPERSIONES SÓLIDAS DE CADA EXCIPIENTE UTILIZADO	62
TABLA 23 CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES 1:9	94
TABLA 24 CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES 1:12	95
TABLA 25 CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES 1:15	96
TABLA 26 SOLUBILIDAD DE CÚRCUMA "E"	97
TABLA 27 SOLUBILIDAD DE LAS DISPERSIONES 1:9	97
TABLA 28 SOLUBILIDAD DISPERSIONES 1:12.....	98
TABLA 29 SOLUBILIDAD DISPERSIONES 1:15.....	98

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA	11
FIGURA 2 ENFERMEDADES POSIBLEMENTE TRATADAS POR LA CURCUMINA	14
FIGURA 3 FORMA TAUTÓMERA DE LA CURCUMINA CETO-ENOL, PH DEPENDIENTE	16
FIGURA 4 DIAGRAMA DE FASES DE UNA MEZCLA EUTÉCTICA SIMPLE	19
FIGURA 5 TIPOS DE SOLUCIONES SÓLIDAS	20
FIGURA 6 DIAGRAMA DE FASES DE UNA SOLUCIÓN SÓLIDA	20
FIGURA 7 SOLUCIÓN SÓLIDA SUBSTITUCIONAL (IZQ) SOLUCIÓN SÓLIDA INTERSTICIAL (DER) (N. SHAH ET AL., 2014).....	21
FIGURA 8 CONSTANTE DE DISOCIACIÓN K DE LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO FÁRMACO-ACARREADOR.....	22
FIGURA 9 MECANISMO DE LIBERACIÓN DEL FÁRMACO EN LAS DS (CRAIG, 2002)	24
FIGURA 10 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS	25
FIGURA 11 CLASIFICACIÓN DE FORMULACIONES LIPÍDICAS DE EXCIPIENTES (GATTEFOSSÉ, N.D.).....	32
FIGURA 12 TÉCNICAS MÁS IMPORTANTES PARA LA CARACTERIZACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS (BERMÚDEZ ET AL., 2015)...	34
FIGURA 13 COMPONENTES DEL SEM (STOREY,2011)	35
FIGURA 14 COMPONENTES DEL DSC (STOREY,2011)	37
FIGURA 15 TERMOGRAMA IDEAL (FRIEDLI, 1997).....	37
FIGURA 16 COMPONENTES DE UN ESPECTROSCOPIO IR (STOREY,2011)	38
FIGURA 17 DIAGRAMA EXPERIMENTAL	40
FIGURA 18 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL DE LA REALIZACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN DEL SISTEMA.....	44
FIGURA 19 PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LA PUREZA DE LA CÚRCUMA "E"	45
FIGURA 20 PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS DE CUR:GELUCIRE® 48/16	46
FIGURA 21 PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS DE CURCUMINA:PVP K-30.....	47
FIGURA 22 PROCEDIMIENTO PARA CUANTIFICAR LA CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES SÓLIDAS	48
FIGURA 23 PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LA SOLUBILIDAD DE LA CURCUMINA DESDE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS	48
FIGURA 24 PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS	49
FIGURA 25 PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ESPECTROS INFRARROJOS.....	49
FIGURA 26 PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LOS TERMOGRAMAS	50
FIGURA 27 PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LAS MICROGRAFÍAS.....	50
FIGURA 28 ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE LA CURCUMINA SIGMA Y CÚRCUMA "E" EN DIFERENTES MEDIOS	51
FIGURA 29 ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE LOS ACARREADORES EN DIFERENTES MEDIOS	52
FIGURA 30 ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE ALGUNAS DISPERSIONES SÓLIDAS.....	52
FIGURA 31 CURVA DE CALIBRACIÓN DE CURCUMINA EN ACN:AFO 0.1%.....	54
FIGURA 32 COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA SOLUBILIDAD DE CURCUMINA EN AGUA	57
FIGURA 33 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS 1:9 (CUR:PVP)	58
FIGURA 34 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS 1:12 (CUR:PVP)	58
FIGURA 35 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS 1:15 (CUR:PVP)	59
FIGURA 36 COMPARACIÓN DE PENDIENTES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS (CUR:PVP)	60
FIGURA 37 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS (CUR:GLC)	61
FIGURA 38 COMPARACIÓN DE PENDIENTES DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS DE CUR:GLC	61
FIGURA 39 ESPECTROS INFRARROJOS DE LA CURCUMINA SIGMA® Y CÚRCUMA "E"®	63
FIGURA 40 ESPECTRO DE LA SEGUNDA DERIVADA NIR DE LA CURCUMINA Y CÚRCUMA	64
FIGURA 41 ESPECTRO INFRARROJO DE LOS ACARREADORES	65
FIGURA 42 ESPECTRO DE LA SEGUNDA DERIVADA DE NIR DE LOS ACARREADORES	65
FIGURA 43 ESPECTRO INFRARROJO DE LAS DISPERSIONES 1:9 DE CUR:PVP	66

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

FIGURA 44 ESPECTRO DE LA SEGUNDA DERIVADA DE NIR DE LAS DISPERSIONES DE PVP 1:9	67
FIGURA 45 ESPECTRO INFRARROJO DE LAS DISPERSIONES 1:12 DE CUR:PVP	68
FIGURA 46 ESPECTRO DE LA SEGUNDA DERIVADA DE NIR DE LAS DISPERSIONES DE PVP 1:12	69
FIGURA 47 ESPECTRO INFRARROJO DE LAS DISPERSIONES 1:15 DE CUR:PVP	70
FIGURA 48 ESPECTRO DE LA SEGUNDA DERIVADA DE NIR DE LAS DISPERSIONES DE PVP 1:15	71
FIGURA 49 ESPECTRO INFRARROJO DE LAS DISPERSIONES CUR:GLC 48/16	72
FIGURA 50 ESPECTRO DE LA SEGUNDA DERIVADA DE NIR DE LAS DISPERSIONES DE GELUCIRE® 48/16	73
FIGURA 51 TERMOGRAMA DE LA CURCUMINA SIGMA-ALDRICH®	74
FIGURA 52 TERMOGRAMA DE LA CÚRCUMA "E"®	74
FIGURA 53 TERMOGRAMA DE LA PVP K-30.....	75
FIGURA 54 TERMOGRAMA DEL GELUCIRE® 48/16	76
FIGURA 55 TERMOGRAMAS DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS DEL MÉTODO 4 DE CUR:PVP	77
FIGURA 56 DIAGRAMA DE FASES PROPUESTO DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS DEL MÉTODO 3	78
FIGURA 57 TERMOGRAMAS DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS DEL METODO 4 DE LAS DISPERSIONES CUR:PVP	79
FIGURA 58 DIAGRAMA DE FASES PROPUESTO DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS DEL MÉTODO 4	79
FIGURA 59 TERMOGRAMAS DE LAS DISPERSIONES DE CUR: GLC 48/16.....	80
FIGURA 60 MICROGRAFÍAS A 300X DE LA CURCUMINA SIGMA-ALDRICH (A) Y DE LA CÚRCUMA "E" (B)	81
FIGURA 61 MICROGRAFÍAS A 300X DE LA PVP K-30 (A) E IMAGEN A 100X DE UN PELLET DE GELUCIRE 48/16 (B).....	82
FIGURA 62 MICROGRAFÍAS A 300X DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS ELABORADAS POR EL MÉTODO 4.....	83
FIGURA 63 MICROGRAFÍAS A 300X DE LAS DISPERSIONES DE CUR:GLC 48/16	84

ABREVIATURAS

#	Número
%	Por ciento
°C	Grados Celsius
µL	Microlitro
µM	Micrómetro
Abs	Absorbancia
ACN	Acetonitrilo
AFO	Ácido fórmico
ANOVA	Análisis de Varianza
API	Principio activo
BCS	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
BDMC	Bis-Demetoxicurcumina
C.V %	Coefficiente de Variación
CAS	Chemical Abstracts Service
CDMX	Ciudad de México
cm	centímetro
cm ²	Centímetro cuadrado
CNQFB's	Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos
CUR	Curcumina
der	derecha
DMC	Demetoxicurcumina
DS	Dispersiones sólidas
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
DTA	Análisis Térmico Diferencial
Edo	Estado
EDS	Espectrometría de energía dispersiva
etc	etcétera
EtOH	Etanol
g	gramos
G.I	Gastrointestinal
GLC	Gelucire® 48/16

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

GRAS	Generalmente es Reconocido como Seguro
HCl	Ácido Clorhídrico
HLB	Balance Hidrófilo-Lipófilo
Hrs.	horas
Izq.	izquierda
Jal.	Jalisco
L	Litro
LEDEFAR	Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico
LFCS	Sistema de Clasificación de Formulación de Lípidos
M1	Método 1
M2	Método 2
M3	Método 3
M4	Método 4
MDSC	DSC modulado
Méx	México
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
N	Normalidad
ng	nanogramos
NIR	Espectroscopía de Infrarrojo Cercano
nm	nanómetros
nPa	nanopascuales
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDA	Detector de matriz de fotodiodos
PEG	Polietilenglicol
pH	Potencial de hidrógeno
pka	Constante de acidez
PM	Peso molecular
PVP	Polivinilpirrolidona
rpm	Revoluciones por minuto
R²	Coeficiente de determinación

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

SEDDS	Sistemas de Administración de Fármacos Autoemulsionantes
seg	segundos
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
SMEDDS	Sistema de Administración Automicroemulsionante
STD	Estándar
TGA	Análisis Termogravimétrico
ton	toneladas
UPLC	Cromatografía Líquida de Ultra Desempeño
UV	Ultravioleta
VDI	Velocidad de Disolución Intrínseca
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
Vis	Visible
Zac	Zacatecas

1-RESUMEN

En el Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico (LEDEFAR) se elaboraron y caracterizaron dispersiones sólidas de curcumina, utilizando como materia prima la cúrcuma "E"[®] que contiene un 44% de curcumina. Se elaboraron dispersiones sólidas con PVP K-30 considerando cuatro diferentes métodos de preparación, y se elaboraron dispersiones sólidas con Gelucire[®] 48/16 mediante el método de fusión, con la finalidad de mejorar la solubilidad de la Cúrcuma "E"[®].

Para cada tipo de excipiente utilizado, se consideró siempre la misma proporción de cúrcuma "E"[®] y se cambió la proporción del excipiente para obtener las proporciones 1:9, 1:12 y 1:15.

El contenido de las dispersiones sólidas se cuantificó por UPLC acoplado a un detector de arreglo de diodos.

Cada dispersión fue caracterizada por su perfil de disolución utilizando el aparato de Wood en HCl 0.1N a pH=1.2, infrarrojo cercano (NIR), microscopía electrónica de barrido (SEM) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), además, se determinó el contenido de curcumina en las dispersiones sólidas y la solubilidad de curcumina en agua.

La dispersión sólida que permitió aumentar la solubilidad de la cúrcuma "E"[®] en solución acuosa fue la dispersión de 1 parte de cúrcuma "E" y 9 partes de Gelucire[®] 48/16. La solubilidad obtenida de ésta dispersión fue de 0.573 mg/mL y la velocidad de disolución de la cúrcuma "E"[®] por minuto y por centímetro cuadrado de área expuesta al medio de disolución fue de 0.4428mg/min/cm². Considerando que la solubilidad de la cúrcuma "E"[®] determinada en éste trabajo fue de 2.8×10^{-5} mg/mL, entonces la dispersión de 1 parte de cúrcuma "E"[®] y 9 partes de Gelucire[®] 48/16 permitió aumentar 20,110 veces más la solubilidad de la curcumina contenida en la cúrcuma "E".

2-JUSTIFICACIÓN

La baja solubilidad acuosa de los principios activos (API's) presenta un enorme desafío en el proceso de desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. Estudios recientes demostraron que el 75% de los fármacos candidatos para el desarrollo tienen baja solubilidad y que pertenecen a las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)(Di, Fish, & Mano, 2012).

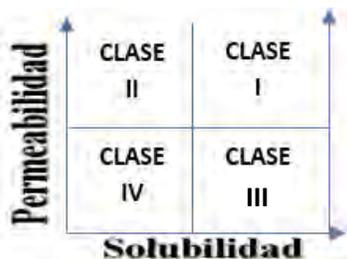


Figura 1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

En algunos estudios, la Curcumina que se ubica en la clase II de la BCS, ha sido descrita como potente antioxidante y agente antiinflamatorio. Farmacológicamente, se ha encontrado que la Curcumina es segura (Kakkar et al., 2010). La investigación exhaustiva en las últimas cinco décadas ha indicado que la curcumina inhibe la agregación plaquetaria, suprime la trombosis y el infarto de miocardio, suprime los síntomas asociados con la diabetes tipo 2, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer, inhibe el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mejora la cicatrización de las heridas, protege contra la lesión hepática, aumenta la secreción biliar, protege contra la formación de cataratas y protege contra la toxicidad pulmonar y la fibrosis. Todos estos estudios sugieren que la Curcumina tiene un enorme potencial en la prevención y la terapia del cáncer (Bermúdez, Simonzzi, & Palma, 2015).

Sin embargo, la baja biodisponibilidad oral de la Curcumina ha sido demostrada tanto en animales como en seres humanos (Anand et al., 2007), y se debe a factores como la escasa solubilidad acuosa, la inestabilidad química y la susceptibilidad metabólica.

La solubilidad máxima reportada de la curcumina en solución amortiguadora (pH=5) es de sólo 11 ng / mL (Tonnesen & Karlsen, 1985). La solubilidad de la Curcumina es un factor determinante para su biodisponibilidad cuando se administra oralmente (Dannenfelser, He, Joshi, Bateman, & Serajuddin, 2004).

3-INTRODUCCIÓN

La comunidad científica ha desarrollado muchas técnicas para superar los retos que se plantean debido a la escasa solubilidad, por ejemplo: formación de sales, micronización, profármacos, formulaciones lipídicas y dispersiones sólidas. Sin embargo, existen varias limitaciones asociadas a estas técnicas. De todas estas técnicas, la dispersión sólida demostró ser el enfoque más prometedor ya que se ha demostrado ser una estrategia eficaz para mejorar la disolución de API's (Chaudhari & Dugar, 2017; Kumar & Gupta, 2013).

En 1961, Sekiguchi y N. Obi fueron los primeros científicos que usaron el concepto de dispersión sólida utilizando un fármaco insoluble en agua y una matriz soluble en agua, con el fin de aumentar la solubilidad en medios acuosos de un API.

Diez años más tarde, en 1971, Chiou y Riegelman explicaron de manera teórica que un fármaco poco soluble que se encuentra disperso en una matriz soluble en agua puede tener una mejor constante de velocidad de disolución.

Teniendo en cuenta que la Curcumina es un compuesto insoluble en agua, que según la literatura tiene muchas propiedades farmacológicas (Itthipanichpong, Ruangrungsi, Kemsri, & Sawasdipanich, 2003), en éste trabajo se pretende elaborar dispersiones sólidas de éste compuesto.

Las dispersiones sólidas aumentan la disolución de fármacos de poca solubilidad por cuatro mecanismos diferentes: Disminución del tamaño de partícula, mejor humectabilidad, mayor porosidad o presencia del fármaco en estado amorfo (Dhirendra, Lewis, Udupa, & Atin, 2009; Karavas, Georgarakis, Sigalas, Avgoustakis, & Bikiaris, 2007).

De acuerdo con la información anterior, en este trabajo se pretende elaborar dos diferentes dispersiones sólidas de Curcumina: DS con un acarreador amorfo (PVP K-30) y otras DS con un acarreador lipídico (Gelucire® 48/16), con el fin de demostrar que la técnica de las dispersiones sólidas puede aumentar la solubilidad de la Curcumina y que ésta técnica puede ser una alternativa para la formulación de fármacos poco solubles.

También se pretende caracterizar las dispersiones sólidas mediante DSC, NIR y SEM, así como la evaluación de perfiles de disolución de las dispersiones sólidas preparadas.

4-MARCO TEÓRICO

4.1-CÚRCUMA LONGA (TURMERIC)

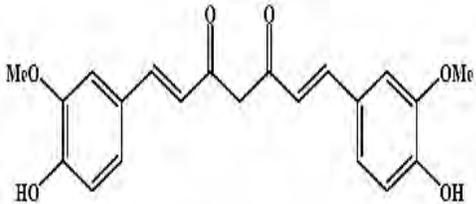
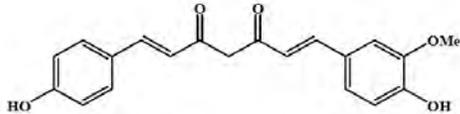
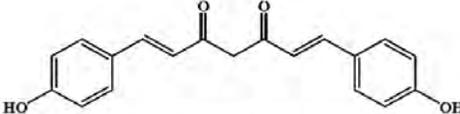
4.1.1-Componentes de la cúrcuma

La Cúrcuma es valorada principalmente por su pigmento colorante, la curcumina, es el componente principal que imparte el color amarillo a la cúrcuma. Además de la curcumina hay algunos otros pigmentos relacionados que dan el color amarillo, que, junto con la curcumina, se llaman curcuminoides (Sasikumar, 2012).

4.1.1.1- Curcuminoides

La cúrcuma contiene tres análogos importantes: curcumina, demetoxicurcumina (DMC) y bis-demetoxicurcumina (BDMC). Colectivamente llamados curcuminoides. La curcumina es la más abundante en la cúrcuma, seguida por DMC Y BDMC. La mezcla de curcumina comercialmente disponible contiene aproximadamente 77% de curcumina, 17% de DMC y 3% de BDMC (Sasikumar, 2012).

Tabla 1 Curcuminoides (Tonnesen & Karlsen, 1985)

 <p>Curcumin (curcumin I)</p>	Fórmula condensada	C ₂₁ H ₂₀ O ₆
	Peso molecular	368.38g/mol
	pka	(H ₂ A ⁻ , HA ²⁻ y A ³⁻) son 7.8,8.5 y 9 respectivamente
	Log P	3
	Punto de fusión	183°C
 <p>Demethoxycurcumin (curcumin II)</p>	Fórmula condensada	C ₂₀ H ₁₈ O ₅
	Peso molecular	338.35g/mol
	Punto de fusión	172°C
 <p>Bisdemethoxycurcumin (curcumin III)</p>	Fórmula condensada	C ₁₉ H ₁₅ O ₄
	Peso molecular	307g/mol
	Punto de fusión	222°C

4.2-CURCUMINA

La curcumina es un componente polifenólico derivado del remedio herbal de la cúrcuma longa y se ha utilizado desde tiempos remotos como un suplemento dietético, agente colorante, especias y también para tratar diversas enfermedades. Una vasta investigación reveló que la curcumina tiene un amplio espectro de efectos terapéuticos como antiinflamatorio, antibacteriano, antifúngico, anticancerígeno, antiespasmódico y antioxidante (Itthipanichpong et al., 2003). Según la OMS también se ha informado que la Curcumina es segura hasta 8 g/día (Kakkar et al., 2010).

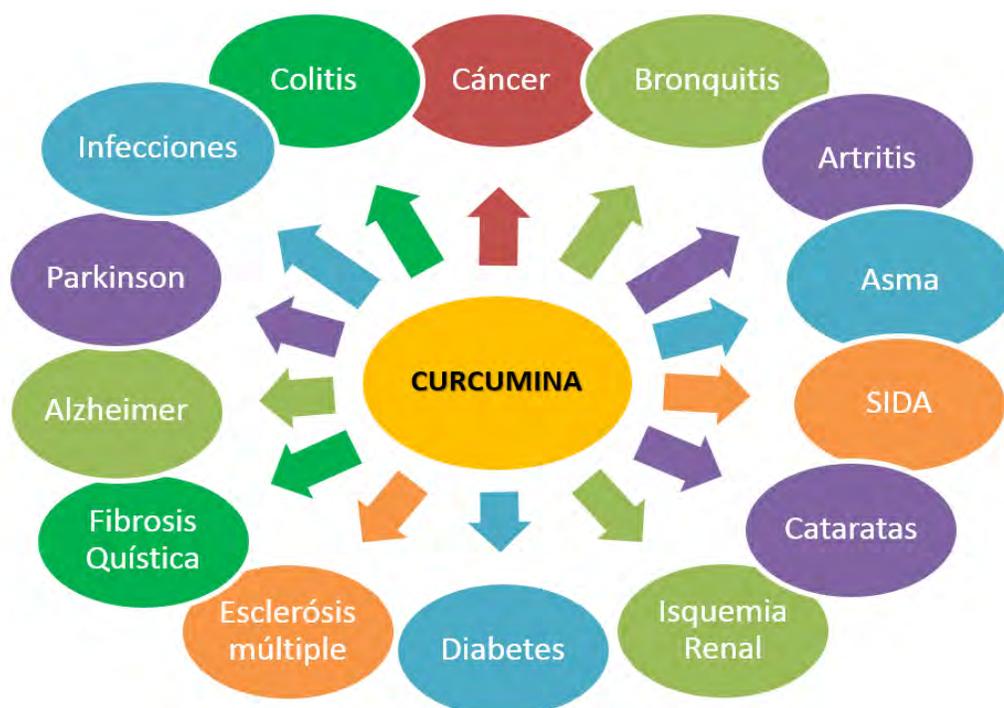


Figura 2 Enfermedades posiblemente tratadas por la Curcumina

4.2.1-Nombre químico

El nombre sistemático es (1E, 6E)-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-dione.

4.2.2-Sinónimo

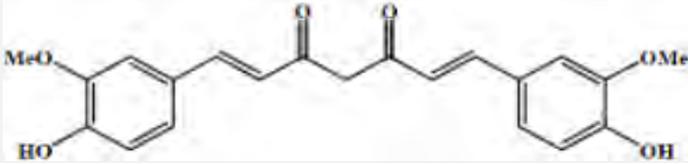
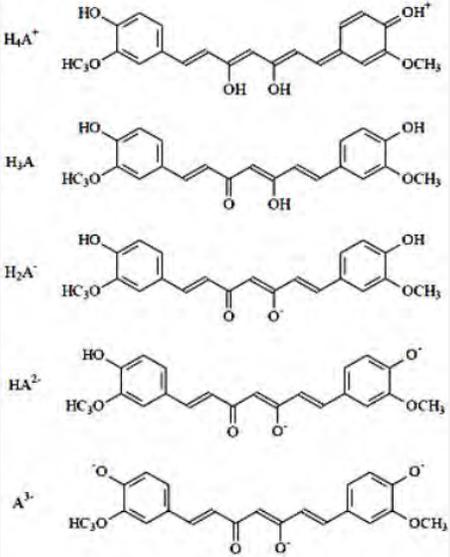
Diferuloilmetano

4.2.3-Número CAS

458-37-7

4.2.4-Propiedades fisicoquímicas de la Curcumina

Tabla 2 Propiedades fisicoquímicas de la Curcumina (Tonnesen & Karlsen, 1985)

Propiedad	Característica
Estructura molecular	
Aspecto	Polvo cristalino de color naranja intenso e inodoro.
Punto de fusión	Aproximadamente 183°C
Peso molecular	C ₂₁ H ₂₀ O ₆ = 368.38g/mol
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua(0.6mg/L) a pH ácido o neutro y soluble en medio alcalino. Insoluble en éter dietílico; Soluble en etanol, cloroformo, ácido acético glacial, acetona, dimetilsulfóxido y en aceites (Lestari & Indrayanto, 2014).
Espectro UV/Visible	La longitud de onda de máxima absorción en soluciones acuosas o en solventes orgánicos ocurre en el rango de 420nm-430nm.
BCS	Clase II
Estabilidad	La estabilidad de la curcumina es pH dependiente. La curcumina es relativamente estable a pH's ácidos (pH< 6.5) ; Es inestable a pH's alcalinos, pero en presencia de sangre humana menos del 20% de la curcumina se descompone (Kumavat et al., 2013). La curcumina no es estable a la luz, especialmente en solución (Tonnesen & Karlsen, 1985). Se encontró que la curcumina es estable hasta 70°C cuando se expone durante 10 min. Por encima de esta temperatura, la curcumina comienza a descomponerse, y a 100°C, su degradación aumenta (Lestar i& Indrayanto, 2014).
Constante de Acidez (pka)	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">  </div> <div style="width: 50%;"> <p>A pH<1, tiene un color rojo que indica la forma protonada (H₄A⁺).</p> <p>A pH 1-7, se encuentra la forma neutra (H₃A), tiene un color amarillo y su solubilidad es baja.</p> <p>A pH> 7.5, el color cambia a rojo.</p> <p>Para la disociación de los tres protones ácidos (H₄A⁺, H₃A y A³⁻) Los pka's son: 7.8, 8.5 y 9 respectivamente.</p> </div> </div>

4.2.5-Comportamiento ceto-enol

Existen al menos, dos formas tautómeras de la curcumina: La forma ceto y la forma enol. La forma ceto se encuentra en forma sólida, en soluciones ácidas y neutras, y la curcumina actúa como un potente donador de protones; la forma, enol se encuentra como un líquido y en condiciones alcalinas ($\text{pH} > 8$), la parte fenólica desempeña el papel principal como un donador de electrones (Jovanovic, Steenken, Boone, & Simic, 1999).

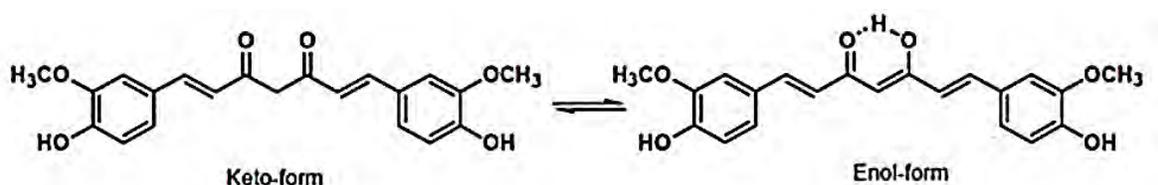


Figura 3 Forma tautómera de la Curcumina ceto-enol, pH dependiente

4.2.6-Proveedores de curcumina en México

En México existen 23 proveedores de cúrcuma en el centro de negocios para la industria, a continuación, se enlistarán los proveedores existentes en territorio nacional (Cosmos, n.d.):

- Alimatec (CDMX)
- Alimentaria Mexicana Bekarem (CDMX)
- América Alimentos (Zapopan, Jal.)
- Avantor Performance Materials (Ecatepec, Edo. Méx.)
- Bio Derivados (CDMX)
- Chiles y Semillas el Buen Temporal (Fresnillo, Zac.)
- Exkal (CDMX)
- Fitohealth (Puebla)
- Grupo CAB (CDMX)
- Herbal México (Tlalnepantla, Edo. Méx)
- Industrias Ragar (CDMX)
- Laboratorios Mixim (Naucalpan, Edo. Méx)
- LipseNatural (CDMX)
- Mex Tea And Herbs (Atlixco, Puebla)
- NaturalTec (Tultitlán, Edo. Méx)
- Nuez Almendra y Granos (CDMX)
- Oleoespecias (Zapopan, Jal.)
- Pronaquim (CDMX)
- Quantum Natura (Naucalpan, Edo. Méx)

- Química U.S.P. de Mexico (CDMX)
- Representaciones Especiales HCR (CDMX)
- Sigma-Aldrich Química (Toluca, Edo. Méx)
- The Flavor Taste (CDMX)

4.3-TÉCNICAS PARA AUMENTAR LA SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS

El número de moléculas farmacéuticas recientemente desarrolladas ha aumentado dramáticamente en los últimos años, muchas de éstas muestran una baja solubilidad en agua (Lipinski, 2000) que da como resultado una disolución pobre y, en consecuencia, una baja biodisponibilidad. Mejorando la solubilidad acuosa de estos los compuestos, incluso temporalmente, pueden tener un impacto significativo en el rendimiento in vivo. La solubilidad acuosa de una sustancia farmacológica es principalmente función de su lipofilia y fuerzas intermoleculares dentro de la red cristalina (Jain & Yalkowsky 2001) (Yalkowsky, 1984).

Por lo tanto, las técnicas de mejora de la solubilidad suelen centrarse en abordar estas dos propiedades de forma independiente. En el caso de alta lipofilia, técnicas tales como solubilización en codisolventes, formación de micelas y complejación (Dannenfelser et al., 2004; Li, Mu, & Torchilin, 2007; Loftsson & Brewster, 1996).

La modificación de estado sólido se puede clasificar como métodos que modifican supramolecularmente matrices de los mismos componentes por medio de la formación de polimorfos o amorfo sólidos y métodos que cambian los componentes moleculares de la red de cristal por medios de formación de sal, cocrystal o solvato (Rodríguez-Spong, Price, Jayasankar, Matzger, & Rodríguez-Hornedo, 2004). Específicamente, estos métodos incluyen la formación de sal, polimorfos, sólidos amorfos y cocrystal. Se están siguiendo diversas técnicas para lograr una mayor solubilidad de los compuestos del fármaco dependiendo de las características de los ingredientes farmacéuticos activos (API), las capacidades del formulador y la rentabilidad relativa de las estrategias.

Entre las tecnologías avanzadas de mejora de la solubilidad, las más importantes son las dispersiones sólidas y la solubilización con lípidos. De hecho, los excipientes lipídicos son la categoría más grande de excipientes potenciadores de la solubilidad debido a sus grandes niveles de uso en formulaciones de fármacos y su capacidad para aumentar la solubilidad de los principios activos lipófilos. Los polímeros ocupan el segundo lugar debido al creciente uso de tecnologías de dispersión sólida.

4.4-DISPERSIONES SÓLIDAS

En 1961 Sekiguchi y Obi presentan la propuesta de la dispersión sólida como un medio para reducir el tamaño de partícula e incrementar la velocidad de disolución de un fármaco. También en 1966, Mayersohn Gibaldi trabajó con esta técnica con el fin de aumentar la biodisponibilidad de fármacos pocos solubles (Michael & Milo, 2006; Sekiguchi & Obi, 1961).

4.4.1-Definición de dispersión sólida

El término “dispersión sólida” fue introducido por Chiou and Riegelmann en 1971, quienes definieron las dispersiones sólidas como: Sistemas en los cuáles, uno o más ingredientes activos están homogéneamente dispersos y distribuidos en un acarreador o matriz inerte en estado sólido, preparado ya sea por el método de fusión, el método del solvente o el método de fusión-solvente (Chiou & Riegelman, 1971).

4.4.1.1-Ventajas de las dispersiones sólidas

- Reducción del tamaño de partícula: La preparación de dispersiones sólidas resulta en el aumento del área de superficie consiguiendo de esta manera una mayor velocidad de disolución y en algunos casos mejora la biodisponibilidad.
- Mejora en la humectabilidad: Se observó que incluso aquellos acarreadores que no poseen actividad superficial, como la urea, aumentan la humectabilidad de API's.
- Mayor porosidad: Se ha encontrado que las partículas en las DS tienen un mayor grado de porosidad. Esta propiedad acelera el perfil de liberación del fármaco.
- Fármacos en estado amorfo: Los fármacos cuando se encuentran en el estado amorfo, tienden a tener mayor solubilidad. La mejora en la liberación del fármaco por lo general se puede lograr utilizando el fármaco en su estado amorfo, porque no se requiere energía para romper la red cristalina durante el proceso de disolución (Bermúdez et al., 2015).

4.4.1.2-Desventajas de las dispersiones sólidas

- El fármaco amorfo puede cristalizar por estrés mecánico y estrés ambiental (Bermúdez et al., 2015).

4.4.2-Tipos de dispersiones sólidas

4.4.2.1-Estructura de las dispersiones

Existe un conjunto de reglas sobre el comportamiento cualitativo de cierto grupo de dispersiones. Estas reglas se refieren al tamaño relativo de las moléculas que se encuentran en la formación de las dispersiones y a la clase de fases que pueden formarse según la estructura de los componentes. Los factores son: el tamaño de partícula, el factor estérico, influencia de la temperatura, el grado de ordenamiento de las dispersiones, el método de

preparación, entre otros, son factores determinantes que condicionan el sistema o estructura fisicoquímica obtenida. Las estructuras fisicoquímicas de las dispersiones sólidas tienen un papel importante en el control de la liberación y disolución.

Se han descrito seis estructuras representativas de las interacciones entre el acarreador y el activo (Chiou & Riegelman, 1971): A continuación se explicaran más detalladamente cada una de las estructuras de las dispersiones sólidas:

4.4.2.1.1-Mezcla eutéctica simple

Los sistemas eutécticos consisten en una mezcla de dos compuestos, un fármaco insoluble en agua y un acarreador muy soluble en medio acuoso, que al mezclarlos son completamente miscibles en estado líquido, pero su solubilidad en estado sólido es limitada; Ésta mezcla se caracteriza por tener un único punto de fusión que debe ser menor a los puntos de fusión de cada componente. Usualmente, esta mezcla es preparada a partir de la solidificación rápida de la mezcla de los dos compuestos para que cristalicen simultáneamente, esto para asegurar que los dos componentes tengan la misma estructura cristalina. Termodinámicamente, tal sistema se identifica como una mezcla de dos componentes cristalinos (Bloch D.W., 1987; Leuner & Dressman, 2000). La composición eutéctica es específica, y a esta composición los componentes cristalizaran simultáneamente cuando se reduzca la temperatura. Cuando un eutéctico se forma para un fármaco poco soluble, y se expone al agua o a fluidos gastrointestinales, el acarreador se libera dentro del medio acuoso en forma de cristales ultra finos, basándose en la suposición de que los dos componentes cristalizan simultáneamente en cristales pequeños, y así el fármaco poco soluble, se libera en finos cristales (N. Shah, Sandhu, Choi, Chokshi, & Malick, 2014). Como ejemplo podemos mencionar a los fármacos: Fenobarbital, acetaminofén, sulfatiazol y cloranfenicol, dispersos en el acarreador urea (Bloch D.W., 1987).

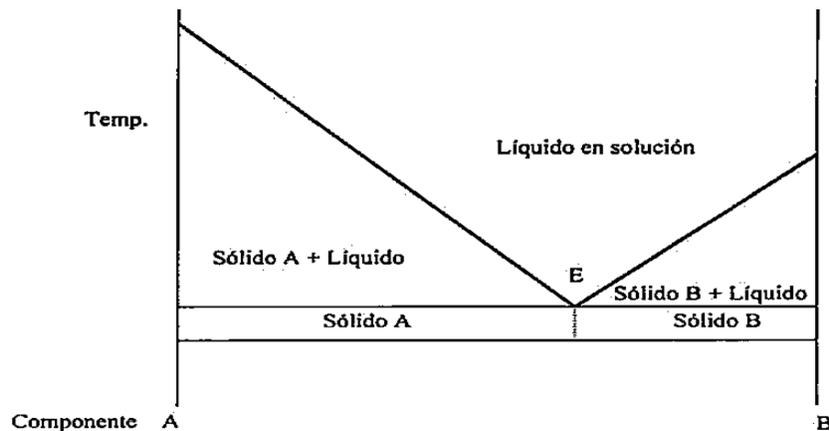


Figura 4 Diagrama de fases de una mezcla eutéctica simple

4.4.2.1.2-Soluciones sólidas

Una solución sólida se produce cuando un “soluto sólido” se disuelve en un “solvente sólido”. Esto se denomina mezcla de cristales debido a que los componentes cristalizan juntos en un sistema de una sola fase. El término soluciones sólidas se refiere a sistemas que contienen un acarreador cristalino. Las soluciones sólidas se clasifican de acuerdo con los siguientes criterios de miscibilidad y a su estructura cristalina (N. Shah et al., 2014; Yalkowsky, 1984).

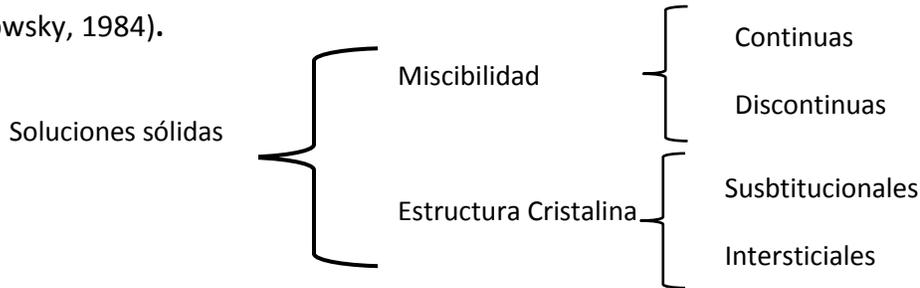


Figura 5 Tipos de soluciones sólidas

4.4.2.1.2.1-Soluciones sólidas continuas

En las soluciones sólidas continuas, los componentes son miscibles en todas las proporciones. Estas soluciones sólidas se forman si la fuerza de los enlaces entre las dos moléculas diferentes es mayor que la de los enlaces de las moléculas de la misma especie. Las moléculas orgánicas no tienden a formar este tipo de soluciones sólidas y, por lo tanto, no son de gran importancia en el campo farmacéutico (Leuner & Dressman, 2000).

4.4.2.1.2.2-Soluciones sólidas discontinuas

En éstas soluciones existe solubilidad limitada de un soluto sólido en un solvente sólido, en éste grupo, cada componente es capaz de disolver al otro a cierto grado por encima de la temperatura eutéctica (Ford & Timmins, 1982). En la figura 6. Se puede observar el lugar donde se lleva a cabo una solución sólida discontinua (S_1 y S_2).

Como ejemplo podemos mencionar las dispersiones sólidas Indometacina-PEG, Griseofulvina-Pentacritiol y Sulfatiazol-Urea.

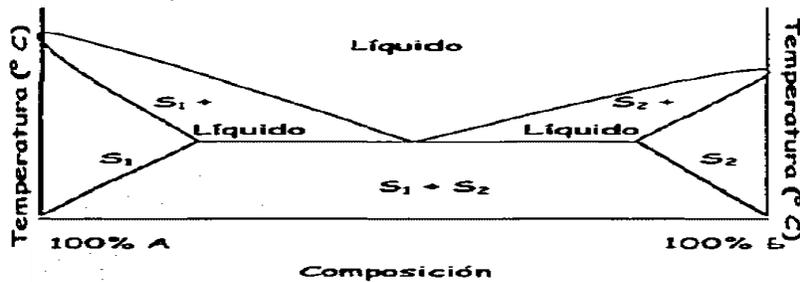


Figura 6 Diagrama de fases de una solución sólida

4.4.2.1.2.3-Soluciones sólidas sustitucionales

En una solución sólida típica con un portador cristalino, una molécula de soluto puede sustituir una molécula portadora en la red cristalina. La sustitución sólo es posible si el tamaño de la molécula es aproximadamente similar al tamaño de la molécula portadora. Las soluciones sólidas sustitucionales pueden ser continuas o discontinuas (Leuner & Dressman, 2000).

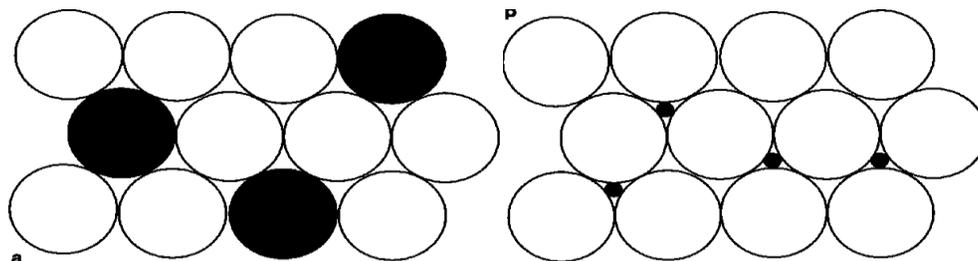


Figura 7 Solución sólida sustitucional (izq) Solución sólida intersticial (der) (N. Shah et al., 2014)

4.4.2.1.2.4-Soluciones sólidas intersticiales

En las soluciones sólidas intersticiales, las moléculas de soluto son más pequeñas que las moléculas del solvente y, es posible que las moléculas más pequeñas ocupen los espacios intersticiales de la red cristalina (Leuner & Dressman, 2000).

4.4.2.1.2.5-Soluciones sólidas amorfas

En una solución sólida amorfa, las moléculas de soluto se dispersan molecularmente pero irregularmente dentro del disolvente amorfo. Los portadores de polímero son particularmente propensos a formar soluciones sólidas amorfas ya que el propio polímero está a menudo presente en forma de una red de cadena de polímero amorfo. Además, las moléculas de soluto pueden servir para plastificar el polímero, lo que reduce su temperatura de transición vítrea (Leuner & Dressman, 2000).

4.4.2.1.3-Precipitación amorfa en un acarreador cristalino

El fármaco puede precipitarse en una forma amorfa dentro del acarreador cristalino. Dado que la forma amorfa es una forma altamente energética del fármaco puro, debe aumentar

su disolución y absorción, ya sea que los cristales estén o no dispersados en el acarreador (Chiou & Riegelman, 1971).

4.4.2.1.4-Soluciones y suspensiones vítreas

Son sistemas en los cuales, un soluto se disuelve en un polímero vítreo. Se caracterizan por su transparencia y fragilidad bajo la temperatura de transición vítrea. Con calentamiento, se ablandan progresivamente sin un punto de fusión preciso. La velocidad de disolución de un fármaco en un sistema vítreo es teóricamente más rápido que una solución sólida (Chiou & Riegelman, 1971).

4.4.2.1.5-Formación de complejos

Estrictamente, la formación de complejos (D_nC_m) entre el fármaco (D) y un acarreador soluble (C) no es clasificado como una dispersión sólida. La biodisponibilidad del fármaco depende de la solubilidad, de la formación del complejo y de la constante de disociación de la formación del complejo. La formación del complejo se caracteriza por un englobamiento de la molécula del fármaco en la molécula del acarreador (Bloch D.W., 1987).

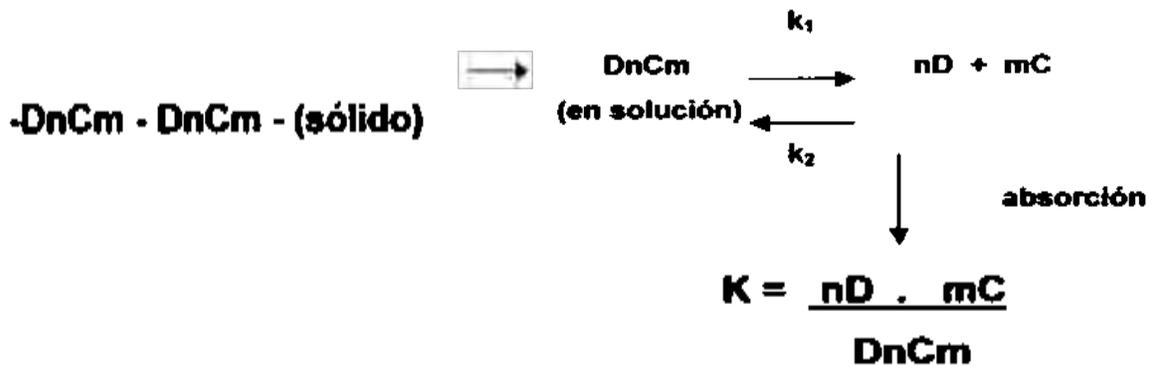


Figura 8 Constante de disociación K de la formación del complejo Fármaco-acarreador

Tabla 3 Resumen de tipos de dispersiones sólidas (Dhirendra et al., 2009)

Tipo de dispersión sólida	Matriz *	Fármaco **	Observaciones	# fases	Referencia	
<i>I</i> ° generación	Eutéctica	C	C	Primer DS preparada	2	(Chiou and Riegelman, 1971)
<i>II</i> ° generación	Precipitación amorfa en un acarreador cristalino	C	A	Poco frecuente	2	(Breitenbach AH,2002) (Mullins and Macek,1960)
<i>III</i> ° generación	Soluciones sólidas					
	Soluciones sólidas continuas	C	M	Miscibles totalmente. Nunca preparada.	1	(Goldberg, et al , 1965)
	Soluciones sólidas discontinuas	C	M	Miscible, 2 fases, el fármaco esta molecularmente disperso.	2	Sekiguchi K. and Obi N. (1961)
	Soluciones sólidas substitucionales	C	M	El diámetro molecular del Fármaco difiere menos del 15% del diámetro de la matriz.	1 o 2	(Rastogi and Verma, 1956); (Wilcox et al., 1964)
	Soluciones sólidas intersticiales	C	M	El diámetro molecular del fármaco es menor al 59% del diámetro de la matriz .	2	(Chiou and Riegelman, 1971); (Chiou and Riegelman, 1969)
<i>IV</i> ° generación	Suspensiones vítreas	A	C	El tamaño de partícula depende de la velocidad de enfriamiento.	2	(Chiou and Riegelman, 1971); (Sarkari M et al., 2002)
<i>V</i> ° generación	Suspensiones vítreas	A	A	El tamaño de la partícula depende de la velocidad de enfriamiento.	2	(Chiou and Riegelman, 1971); (Sarkari M et al., 2002)
<i>VI</i> ° generación	Soluciones vítreas	A	M	Requieren miscibilidad o solubilidad en estado sólido, enfriamiento rápido.	1	Simonelli AP et al., 1969

* A: matriz en estado amorfo; C: matriz en estado cristalino ** A: fármaco dispersado como cúmulos amorfos en la matriz; C: fármaco dispersado como partículas cristalinas en la matriz; M: fármaco dispersado molecularmente a lo largo de la matriz.

4.4.3-Mecanismos de liberación del fármaco en dispersiones sólidas

Se considera que puede haber más de un mecanismo por el cual el fármaco se libera desde las dispersiones sólidas. Se propone un modelo que funciona en la premisa de que existe una capa de polímero altamente concentrada en la superficie de disolución (por lo menos a bajas cargas de fármaco) a través de la cual el fármaco debe pasar antes de la liberación a la fase bulk (Craig, 2002).

En la Figura 9 se observa L1, que ejemplifica el proceso asociado con la disolución controlada por el acarreador. Cuando las DS se dispersan en agua, los acarreadores a menudo se disuelven o absorben agua rápidamente debido a sus propiedades hidrofílicas y forman una capa concentrada de acarreadores o una capa gel en algunos casos. En esta instancia, las partículas se disuelven en la capa de difusión rica en polímero a una velocidad lo suficientemente rápida por lo que no hay tiempo para que las partículas sean liberadas intactas en el medio. En consecuencia, el fármaco se dispersa molecularmente dentro de esta capa concentrada. La viscosidad de la capa es tal que la difusión del fármaco es muy lenta. En consecuencia, el paso limitante de la velocidad para la disolución del fármaco es la liberación del polímero (Bermúdez et al., 2015; Craig, 2002).

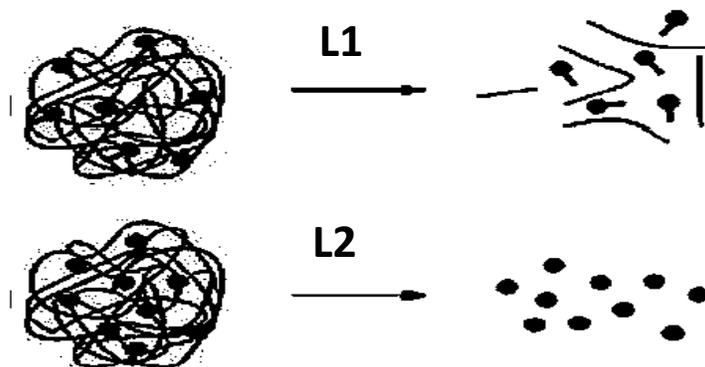


Figura 9 Mecanismo de liberación del fármaco en las DS (Craig, 2002)

En la Figura 9 se observa L2. En este caso la disolución en la capa de difusión del polímero es relativamente lenta y el fármaco se libera como partículas sólidas. En consecuencia, la disolución no se asociará con el polímero, sino que estará dominado por las propiedades del fármaco (tamaño, forma física, etc.). Esto puede dar lugar a mejoras considerables en la disolución en comparación con formas farmacéuticas convencionales debido a la mayor área superficial asociada las partículas y la posibilidad de mejorar la humectación y disminuir la aglomeración (Bermúdez et al., 2015; Craig, 2002).

4.4.4-Métodos de preparación de dispersiones sólidas

Existen tres métodos generales para la preparación de dispersiones sólidas que se describen en la figura 10:

1. Método de Fusión
2. Método de Evaporación del solvente
3. Método mixto (Fusión-Solvente)

4.4.4.1- Procedimiento para la elaboración de dispersiones sólidas

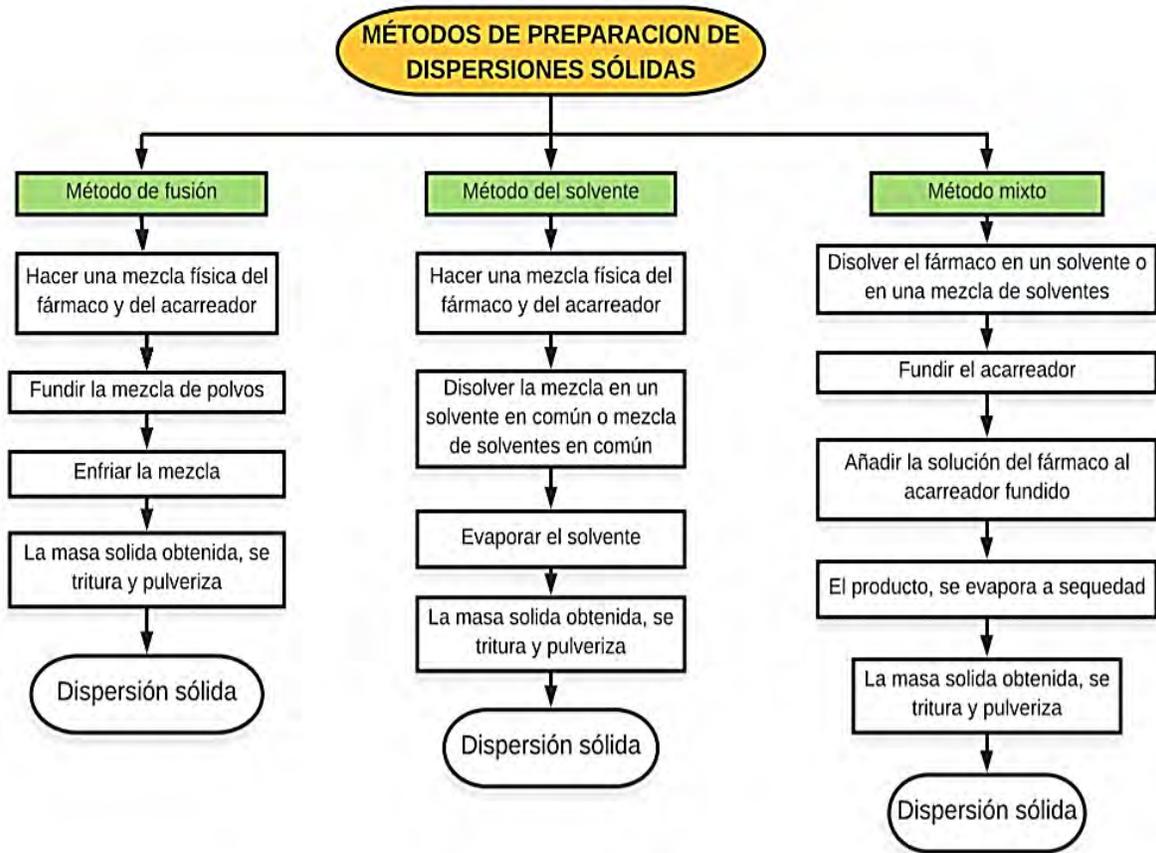


Figura 10 Métodos de preparación de dispersiones sólidas

4.4.4.1.1-Método de fusión

Las primeras Dispersiones Sólidas que se diseñaron para aplicaciones farmacéuticas se prepararon por el método de fusión. Sekiguchi y Obi en 1961 fueron los primeros en utilizar este método (Bermúdez et al., 2015; Chiou & Riegelman, 1971; Craig, 2002).

4.4.4.1.2-Método de evaporación del solvente

Este método se utilizó durante mucho tiempo en la preparación de soluciones sólidas o cristales mixtos de compuestos orgánicos o inorgánicos. Tachibana y Nakamura en 1965 fueron los primeros en disolver tanto el fármaco y el acarreador en un solvente común y luego evaporarlo bajo vacío para producir una solución sólida (Bermúdez et al., 2015; Chiou & Riegelman, 1971; Craig, 2002).

4.4.4.1.3-Método mixto (Fusión-Solvente)

Es una combinación del método de evaporación del solvente y del método de fusión. Este método es particularmente para fármacos con altos puntos de fusión.

Tabla 4 Ventajas y desventajas de los métodos de elaboración de DS

	MÉTODO DE FUSIÓN	MÉTODO DE SOLVENTE	MÉTODO MIXTO
VENTAJAS	-El método es simple y económico. -No se ocupan solventes tóxicos.	-Se pueden utilizar acarreadores con alto punto de fusión. -Se evita descomposición térmica.	-Combina ambos métodos.
DESVENTAJAS	-Sólo se pueden utilizar acarreadores con bajo punto de fusión. -Descomposición del fármaco por las temperaturas altas. -Inmiscibilidad de los dos componentes fundidos.	-Se usan solventes orgánicos. -Se debe encontrar un solvente en común. -Pueden aparecer solvatos. -Difícil remover todo el solvente. -Alto costo.	-Puede ocurrir una inmiscibilidad al mezclar el fármaco disuelto y el acarreador fundido.

4.4.5-Acarreadores

Las propiedades del acarreador tienen gran influencia en las características de disolución de los fármacos dispersados. Un acarreador debería reunir los siguientes prerequisites para ser adecuado para incrementar la velocidad de disolución de un fármaco (Vadnere, 2007):

- Ser totalmente soluble en agua, con propiedades de disolución intrínseca rápidas.
- No ser tóxico
- Ser farmacológicamente inerte
- No formar compuestos o complejos con el fármaco

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

- Para ser usado por el método de fusión deberá ser: Química, física y térmicamente estable, tener un punto de fusión bajo, solidificar en un sólido discernible y estable en forma rápida y completa recristalización.
- Para ser usado por el método de solvente deberá ser: Soluble en solventes orgánicos durante la evaporación ser capaz de pasar a través de un estado vítreo, ser capaz de retardar la cristalización del fármaco y mantenerlo molecularmente dispersado, es esencial que cristalice con el activo (Ford & Timmins, 1982).

Tabla 5 Efectos de envejecimiento debido a su estado altamente energético(Chiou & Riegelman, 1971)

TIPO DE DISPERSIÓN SÓLIDA	POSIBLE EFECTO DE ENVEJECIMIENTO
<i>Mezcla Eutéctica Simple</i>	Aglomeración
<i>Solución sólida</i>	Precipitación o separación de fases
<i>Solución vítrea</i>	Transformación a una forma más estable
<i>Amorfo en acarreador cristalino</i>	Cambios en función del tiempo

4.5-POLIVINILPIRROLIDONA COMO ACARREADOR

Tabla 6 Propiedades de la Polivinilpirrolidona

Propiedad	Característica																		
Nombre	N- Polivinilpirrolidona																		
Aspecto	Polímero amorfo, polvo blanco cremoso, higroscópico																		
Temperatura de transición vítrea	130°C-180°C *Incrementa con relación al PM																		
Estructura	 <p style="text-align: center;">vinil-pirrolidona polivinil-pirrolidona</p>																		
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua a 60°C, cloroformo, etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propilenglicol y trietanolamina. Insoluble en dietiléter, acetato de etilo, tolueno y xileno.																		
Peso molecular y viscosidad	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso Molecular promedio</th> <th>Viscosidad en sol. Al 20%,25°C (nPa)</th> <th>Grado comercial</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2,000- 3,000</td> <td>4</td> <td>K-12</td> </tr> <tr> <td>7,000- 11,000</td> <td>5.5</td> <td>K-17</td> </tr> <tr> <td>28,000- 34,000</td> <td>12</td> <td>K-25</td> </tr> <tr> <td>44,000- 54,000</td> <td>20</td> <td>K-30</td> </tr> <tr> <td>1,000,000- 1,500,000</td> <td>1,000 a 4,000</td> <td>K-90</td> </tr> </tbody> </table>	Peso Molecular promedio	Viscosidad en sol. Al 20%,25°C (nPa)	Grado comercial	2,000- 3,000	4	K-12	7,000- 11,000	5.5	K-17	28,000- 34,000	12	K-25	44,000- 54,000	20	K-30	1,000,000- 1,500,000	1,000 a 4,000	K-90
Peso Molecular promedio	Viscosidad en sol. Al 20%,25°C (nPa)	Grado comercial																	
2,000- 3,000	4	K-12																	
7,000- 11,000	5.5	K-17																	
28,000- 34,000	12	K-25																	
44,000- 54,000	20	K-30																	
1,000,000- 1,500,000	1,000 a 4,000	K-90																	
Farmacocinética	Estudios en ratas mostraron que menos del 0.5% de la dosis administrada se absorbe en el tracto G.I. Se detecta en sangre después de su administración, se retiene en el organismo dependiendo del PM y se reporta que las células reticuloendoteliales y las mitocondrias retienen PVP por pocos días (Digenis y col, 1987). Se excreta por vía renal. El tiempo de vida media en promedio es de 12-72 hrs. dependiendo su PM (Burnette, 1962).																		
Toxicidad	No es teratogénico, mutagénico ni carcinogénico. La dosis letal media en ratones es mayor a 15 g/kg y en ratas de 10 g/kg (BASF, 2007).																		

4.5.1-Influencia de la longitud de la cadena de PVP

La longitud de cadena de la PVP tiene una influencia muy significativa sobre la disolución de la dispersión sólida. La solubilidad acuosa de la PVP se hace más pobre con el aumento de la longitud de cadena y una desventaja adicional de la PVP de alto PM es su viscosidad mucho más alta a una concentración dada (Kaseem A.A., Zaki S.A. Mursi N.M., 1979; W.D. Walking, Povidone, in: A. Wade, 1994). Los estudios con co-evaporados de cloranfenicol y PVP revelaron que la disolución de Cloranfenicol fue más lenta cuando el PVP era de mayor

PM (Kaseem A.A., Zaki S.A. Mursi N.M., 1979). Del mismo modo, la disolución más lenta de indometacina de PVP K-90 en comparación con PVP K12 se atribuyó a la mayor viscosidad generada por PVP K-90 en la capa límite de difusión adyacente a la superficie de disolución de una dispersión (YAGI, TERASHIMA, KENMOTSU, SEKIKAWA, & TAKADA, 1996).

4.5.2-Relación fármaco/PVP

Las dispersiones sólidas preparadas con altas proporciones de PVP K-30 tienden a presentar mayor solubilidad y mejor velocidad de disolución. En estudios, se ha demostrado que cuando se preparan dispersiones sólidas de Furosemida/PVP con mayor proporción de PVP, se detectó por difracción de rayos X que la dispersión fue amorfa y así, resultaba tener una disolución rápida del fármaco (C. & P., 2011).

4.5.3-Sistemas fármaco/PVP

La mayoría de los estudios reportadas en la literatura de dispersiones sólidas han utilizado PVP de peso molecular bajo (K-25 y K-30) (Leuner & Dressman, 2000).

En estudios se ha demostrado que la velocidad de disolución de los fármacos que fueron elaborados por dispersión sólida con PVP K-25 como acarreador fue más rápido a comparación a las Dispersiones sólidas preparadas con PEG como acarreador (J. C. Shah, Chen, & Chow, 1995).

4.6-GELUCIRE® 48/16 COMO ACARREADOR

La mayoría de los nuevos fármacos tienen moléculas pequeñas y pertenecen a la clase II de la BCS (Gursoy & Benita, 2004) . La biodisponibilidad de esta clase de moléculas está limitada por su baja solubilidad en fluidos acuosos. Entre otras alternativas de administración de fármacos, las formulaciones basadas en lípidos pueden administrar el fármaco directamente como una solución en el tracto gastrointestinal, superando la limitación mencionada anteriormente.

Las formulaciones lipídicas comprenden una amplia variedad de sistemas que van desde las soluciones oleosas muy lipófilas hasta las soluciones micelares acuosas hidrófilas. Con el fin de facilitar el desarrollo de dichas formulaciones, Pouton propuso un sistema de clasificación de formulaciones basado en lípidos (LFCS) (Pouton, 2006).

Los sistemas de administración de fármacos basados en lípidos proporcionan un enfoque eficaz para los sistemas poco solubles en agua, API's lipófilas. Se sabe que los excipientes lipídicos mejoran la biodisponibilidad oral mediante una serie de mecanismos que incluyen:

- Habilitar una mayor carga de fármaco aumentando la humectabilidad / solubilidad del API en la formulación.
- Mantener la API en un estado solubilizado en el fluido gastrointestinal, promoviendo un aumento absorción.
- Facilitar la absorción selectiva de ciertas API a través del sistema de transporte linfático.

A continuación, se detalla el sistema de clasificación de formulaciones lipídicas:

4.6.1-Sistema de Clasificación de Formulaciones Lipídicas

Tabla 7 Sistema de Clasificación de formulaciones lipídicas (Pouton,2006)

	<i>Composición (%p/p)</i>	<i>Características</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<i>Tipo I</i>	100% aceites: Triglicéridos o mezcla de mono y diglicéridos.	No dispersables en agua; Necesitan ser digeridos. Ideal para fármacos muy liposolubles (alto Log P).	Generalmente Reconocido como seguro (GRAS). Excelente compatibilidad con cápsulas.	La formulación tiene poca capacidad de disolvente a menos que el fármaco sea muy lipófilo.
<i>Tipo II</i>	40%-80% aceites: Triglicéridos o mezcla de mono y diglicéridos. 20%-60% tensoactivos insolubles en agua(HLB<12).	Sistemas autoemulsionantes (SEDDS) con tensoactivos insolubles en agua.	Poco probable que pierda capacidad de solvente en la dispersión.	Dispersión turbia aceite/agua. Tamaño de partícula 0.25-2µm.
<i>Tipo IIIA</i>	40%-80% aceites: Triglicéridos o mezcla de mono y diglicéridos. 20%-40% tensoactivos insolubles en agua(HLB>12). 0-40% cosolventes hidrofílicos	Sistemas autoemulsionantes y autoemulsificantes con tensoactivos solubles en agua (SEDDS) y (SMEDDS).	Dispersión clara; Absorción de fármacos sin digestión.	Posible pérdida de capacidad de disolvente en la dispersión; Menos fácil de digerir.
<i>Tipo IIIB</i>	<20% aceites: Triglicéridos o mezcla de mono y diglicéridos. 20%-50% tensoactivos insolubles en agua(HLB>12). 20%-50% cosolventes hidrofílicos	Sistemas autoemulsificantes (SMEDDS) con tensoactivos solubles en agua y aceites.	Dispersión clara; Absorción de fármacos sin digestión.	Probable pérdida de la capacidad del disolvente en la dispersión.
<i>Tipo IV</i>	0-20% tensoactivos insolubles en agua(HLB<12). 30%-80% tensoactivos insolubles en agua(HLB>12). 0-50% cosolventes hidrofílicos	Formulación sin aceites basada en tensoactivos y cosolventes.	Buena capacidad de disolver muchos fármacos. Se dispersa en solución micelar.	Pérdida de la capacidad del disolvente en la dispersión. Puede no ser digerible.

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

De acuerdo con la tabla anterior del sistema de clasificación de formulaciones lipídicas, el Gelucire® 48/16 es un tensoactivo no iónico puro sin fracción de glicéridos. Se utiliza para aumentar la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad oral de API's poco solubles. Es capaz de formar una solución micelar (formulación LFCS de tipo IV) al contacto con un fluido acuoso (Gattefossé, n.d.).

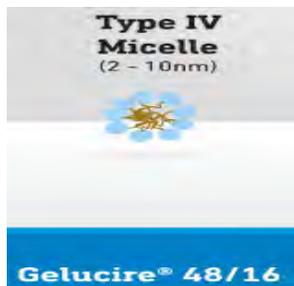


Figura 11 Clasificación de formulaciones lipídicas de excipientes (Gattefossé, n.d.)

Tabla 8 Propiedades del Gelucire® 48/16 (Gattefossé, n.d.)

Propiedad	Característica
Nombre comercial	Gelucire 48/16
Nombre USP-NF Handbook of Pharmaceutical Excipients	Polyethylene glycol monostearate Polyoxylethylene stearates
Características	Tensoactivo no iónico puro. Es un excipiente lipídico de éster de PEG 32 (PM 1500) que comprende una mezcla de monoésteres y diésteres de ácido esteárico (C ₁₈) y palmítico (C ₁₆).
Punto de fusión	48.4°C ± 0.1°C
Punto de fusión determinado por DSC	45.4°C ± 0.2°C
pH (10% en agua)	5 ± 1
HLB calculado/HLB práctico	16/12
Concentración Micelar Crítica (25°C)	153 ± 31 mg/L
Tamaño de partícula (37°C, 1g/200mL agua)	7 ± 1 nm
Tipo IV LFCS	Forma una solución micelar cuando se usa solo en una formulación binaria simple con un ingrediente activo o en combinación con una baja concentración (<6%) de un disolvente miscible.
Solución micelar	Las soluciones micelares son nanosistemas (2-10 nm) que encapsulan el ingrediente activo dentro de las micelas. El tamaño de las micelas puede cambiar dependiendo de las propiedades del ingrediente activo.

4.6.2- Casos de estudio de Formulaciones de Curcumina y Gelucire® 48/16

Se ha reportado en la literatura la solubilidad de la Curcumina en agua es de 0.6 mg/L (Jannin et al., 2015) y se ha reportado la solubilidad de la Curcumina en el Gelucire® 48/16 por DSC y da como resultado 70 mg/mL, como se observa en la Tabla 9, de lado izquierdo. En el mismo trabajo se ha evaluado el tamaño de partícula y apariencia como muestra la Tabla 9; Y se han obtenido resultados favorables.

Tabla 9 Casos de estudio del comportamiento de la Curcumina con el Gelucire® 48/16

CURCUMINA	
Solubilidad (mg/mL)	70
Dosis terapéutica (mg/unidad de dosis)	30
% saturación de Curcumina en Gelucire (cápsulas. 1g)	43
Tipo de clasificación de Formulaciones Lipídicas	IV
FORMULACIÓN (Gelucire 48/16+Curcumina)	
Tamaño de dispersión (nm)	10 ± 0
Precipitación del activo	No
Dispersión homogénea	Sí

4.7-CARACTERIZACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS

Un solo método no puede aportar información completa sobre las dispersiones sólidas, es por esto por lo que diferentes técnicas se complementan para obtener mejores resultados. Las técnicas para caracterizar a las dispersiones sólidas se pueden dividir en dos grandes grupos (Bermúdez et al., 2015):

- Detectar el grado de cristalinidad.
- Detectar la estructura molecular en las Dispersiones sólidas.

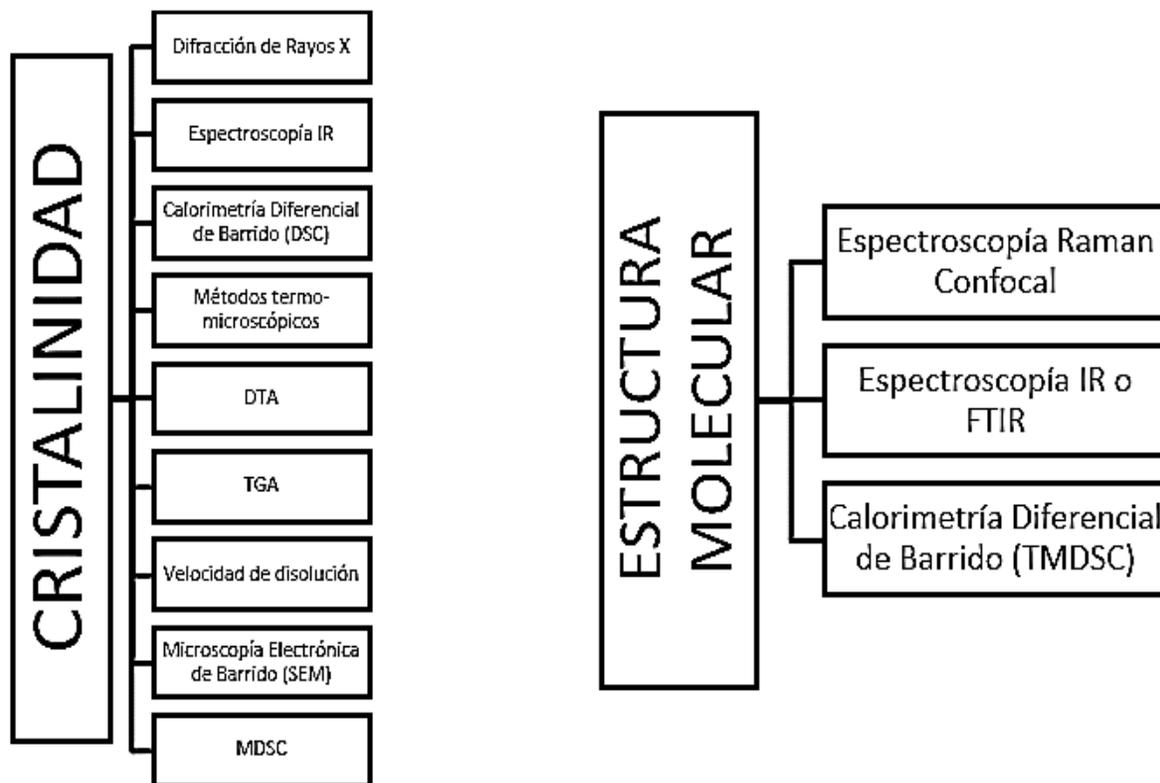


Figura 12 Técnicas más importantes para la caracterización de dispersiones sólidas (Bermúdez et al., 2015)

4.7.1-Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

El microscopio electrónico de barrido o SEM (Scanning Electron Microscopy), utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para formar una imagen ampliada de la superficie de un objeto. Es un instrumento que permite la observación y caracterización superficial de sólidos inorgánicos y orgánicos. Tiene una gran profundidad de campo, la cual permite que se enfoque a la vez una gran parte de la muestra. La microscopía electrónica de barrido es una técnica que sirve para analizar la morfología de materiales sólidos de todo tipo

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

(metales, cerámicos, polímeros, biológicos, etc.), con excepción de muestras líquidas. La resolución nominal del equipo es de 3 nm lo cual permite estudiar características de los materiales a una escala muy pequeña.

El microscopio electrónico de barrido está equipado con diversos detectores, entre los que se pueden mencionar: el detector de electrones secundarios para obtener imágenes de alta resolución SEI (Secondary Electron Image), un detector de electrones retrodispersados que permite la obtención de imágenes de composición y topografía de la superficie BEI (Backscattered Electron Image), y un detector de energía dispersiva EDS (Energy Dispersive Spectrometer) permite coleccionar los Rayos X generados por la muestra que sirve para hacer análisis elemental. Con esta técnica se pueden detectar todos los elementos químicos con número atómico mayor a 4 de manera cualitativa y semicuantitativa. La preparación de las muestras es relativamente sencilla las principales características son: muestra sólida, conductora. Caso contrario, la muestra es recubierta con una capa de carbón o una capa delgada de un metal como el oro para darle propiedades conductoras a la muestra ("Microscopía Electrónica de Barrido," n.d.).

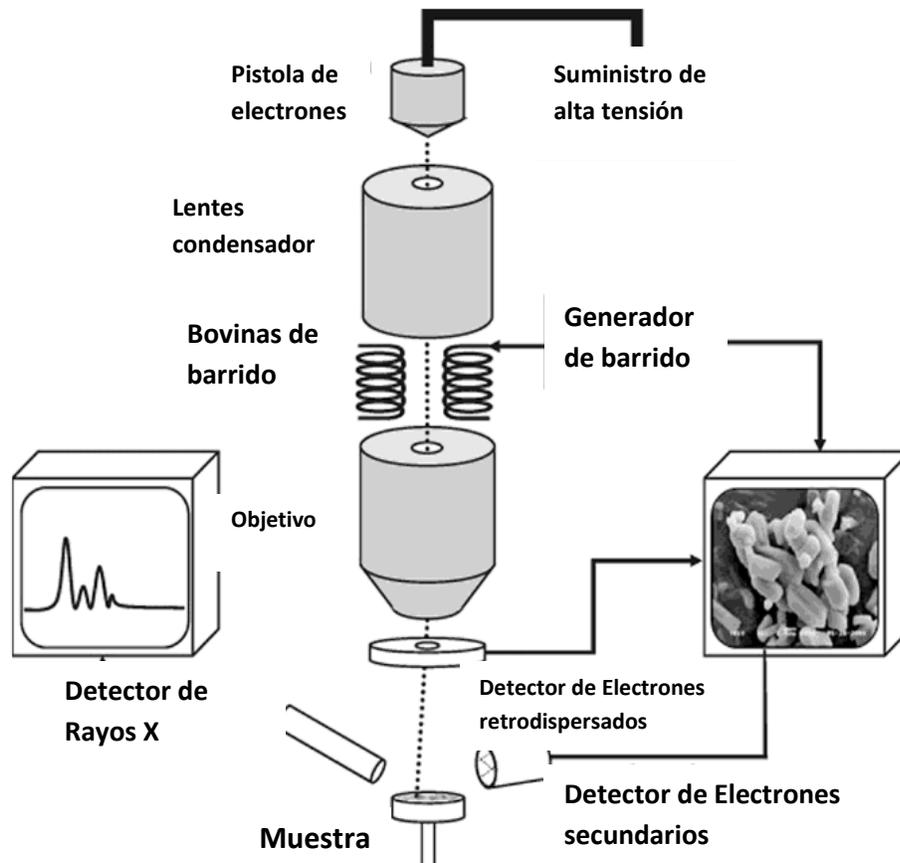


Figura 13 Componentes del SEM (Storey,2011)

La parte principal de un microscopio electrónico de barrido es la denominada columna de electrones la cual lleva alojados en su interior los siguientes elementos:

- Una pistola de electrones con un filamento que actúa como emisor o fuente de iluminación, por analogía con un sistema óptico.
- Un sistema de lentes electromagnéticas encargado de focalizar y reducir a un diámetro muy pequeño el haz de electrones producido por el filamento.
- Bobinas de barrido que hace recorrer el haz de electrones ya focalizado por la superficie de la muestra.
- Uno o varios sistemas de detección que permiten captar el resultado de la interacción del haz de electrones con la muestra y transformarlo en una señal eléctrica.
- Una salida conectada a una o varias bombas que producen el vacío necesario para que el conjunto funcione adecuadamente (“Microscopio Electrónico de Barrido,” n.d.).

4.7.2-Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La calorimetría se puede definir como la medida de calor; es diferencial, pues utiliza las temperaturas de una muestra y una referencia para dar su respuesta y es de barrido ya que crea un perfil térmico del material analizado para un rango de temperaturas. DSC consiste en someter una muestra a un aumento o disminución de temperatura para obtener la medición de la temperatura y energía asociada a una serie de transiciones de la muestra bajo una atmósfera controlada (Brown, 1998). La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), proporciona información sobre los efectos térmicos, los cuales son caracterizados por un cambio en la entalpía y por un intervalo de temperatura cuando la muestra se calienta o se enfría. Dichos cambios comprenden: la fusión, la cristalización, la ebullición, la sublimación, las transiciones vítreas, las transformaciones polimórficas, entalpías de fusión, la capacidad calorífica, el % de Pureza, el % de Cristalinidad, la compatibilidad en formulaciones (principio activo y excipientes) (Facultad de Química, n.d.).

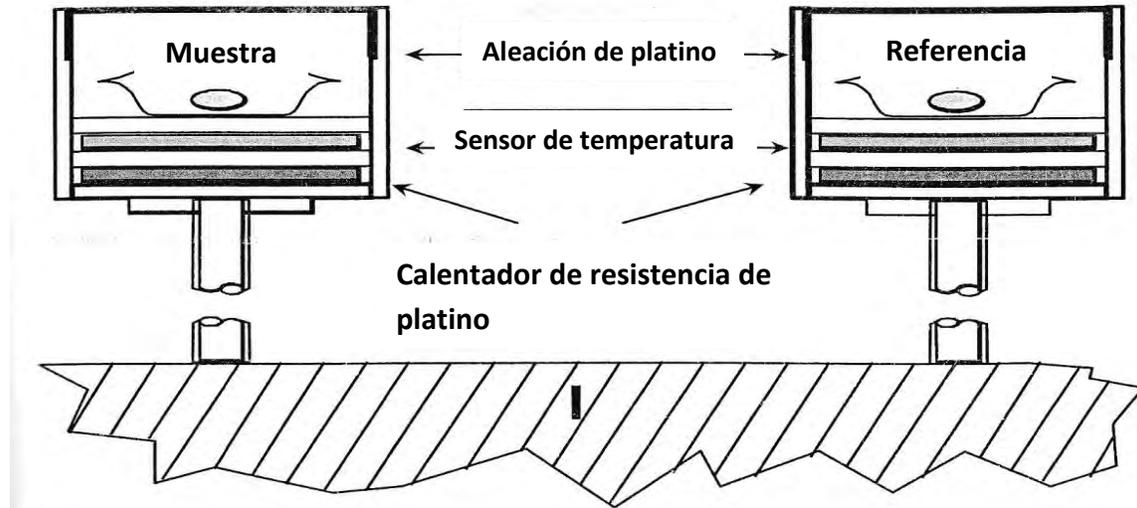


Figura 14 Componentes del DSC (Storey, 2011)

En la técnica de la calorimetría, los principales fenómenos que se pueden observar son:

- Transición vítrea
- Oxidación
- Cristalización
- Curado
- Desnaturalización
- Fusión
- Descomposición

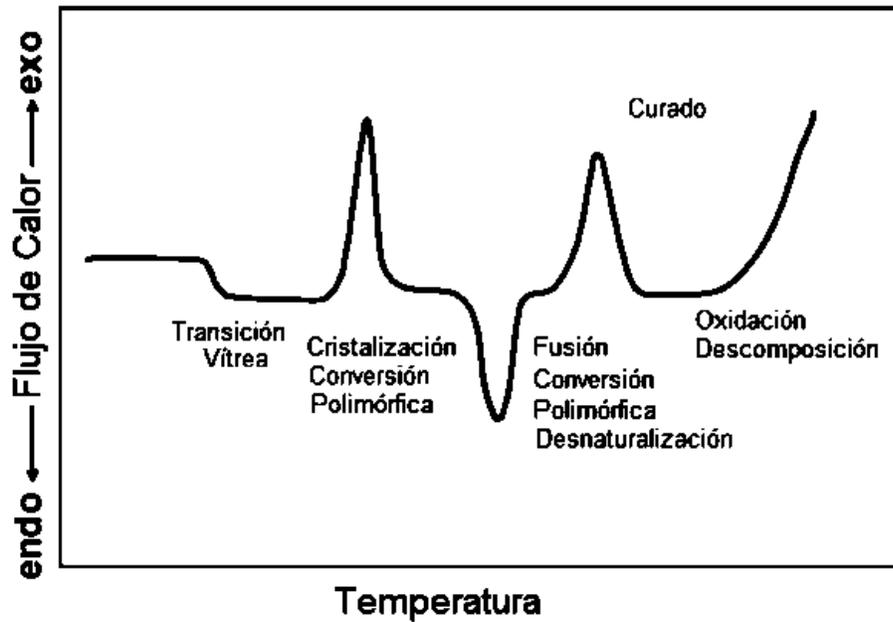


Figura 15 Termograma ideal (Friedli, 1997)

4.7.3-Infrarrojo Cercano (NIR)

La espectroscopía por NIR es la medición de la intensidad de luz del infrarrojo cercano absorbida por una muestra a una cierta longitud de onda. El infrarrojo cercano abarca el rango de los 780 a los 2500 nm y es lo suficientemente energético para excitar sobretonos y combinaciones de vibraciones moleculares a altos niveles de energía. La espectroscopía de NIR se utiliza comúnmente para la medición cualitativa de grupos funcionales orgánicos, especialmente O-H, N-H y C=O (Skoog, D. A., Holler, J. H., Nieman, 2001).

La tecnología NIR involucra luz, interactuando con un material, donde una radiación electromagnética ocurre en forma de ondas. La muestra al ser analizada es bombardeada con rayos NIR de diferentes longitudes de onda, algunos de los rayos serán absorbidos por uniones químicas específicas (Transmisión); O ser reflejados por otras uniones químicas (Reflectancia) (Burns,2007).

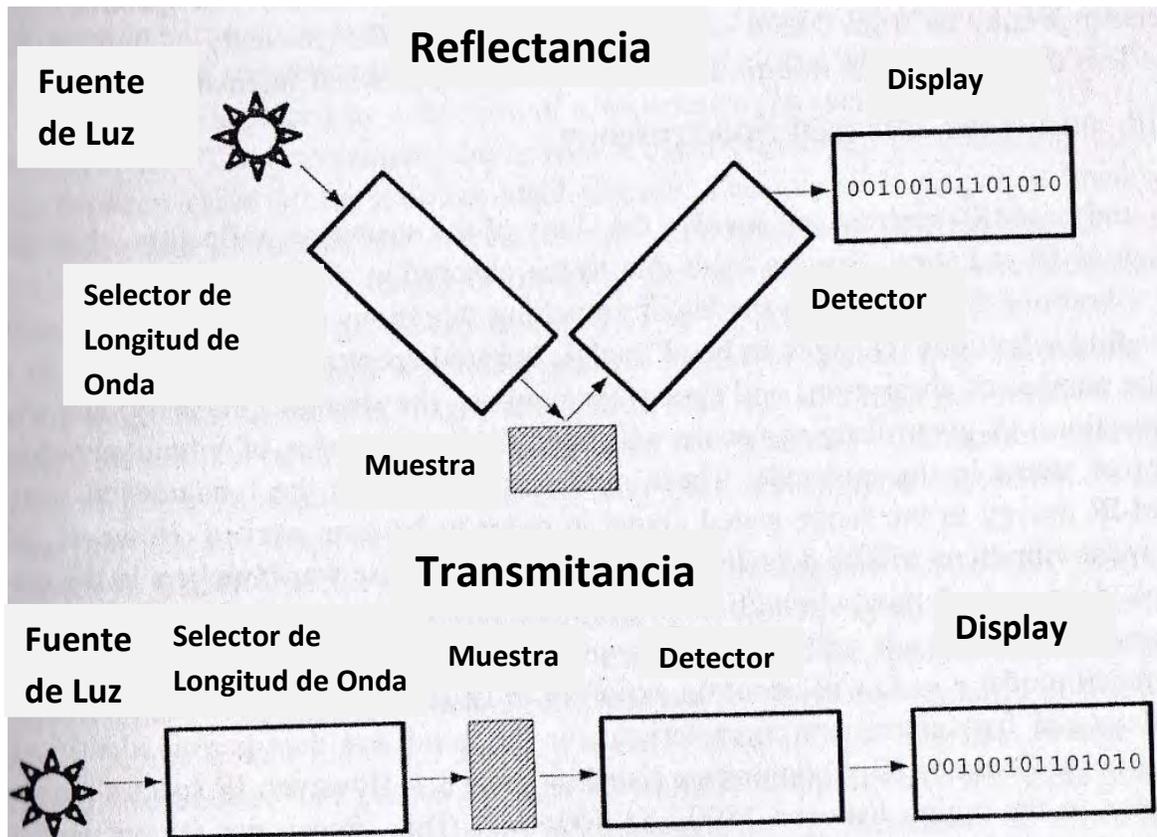


Figura 16 Componentes de un Espectroscopio IR (Storey,2011)

5-OBJETIVOS

5.1-OBJETIVO GENERAL:

- Preparar dispersiones solidas de curcumina con polivinilpirrolidona (PVP K-30) y con Gelucire® 48/16 con el fin de aumentar su solubilidad en medios acuosos.

5.2-OBJETIVOS PARTICULARES:

- Investigar las propiedades fisicoquímicas de la curcumina y las características de las dispersiones sólidas.
- Elaborar dispersiones sólidas con diferentes proporciones de curcumina y PVP K-30 por diferentes técnicas de elaboración para seleccionar la dispersión que presente una mejor solubilidad de curcumina.
- Elaborar dispersiones sólidas de curcumina y Gelucire®48/16 por el método de fusión y seleccionar la proporción que aumente su solubilidad.
- Cuantificar el contenido de las dispersiones sólidas por cromatografía de líquidos de ultra desempeño (UPLC).
- Determinar la solubilidad de las dispersiones sólidas en agua.
- Realizar perfiles de disolución intrínseca aparente a cada dispersión sólida en medio ácido (HCl 0.1N, pH=1.2) y obtener la velocidad de disolución.
- Caracterizar las dispersiones mediante microscopía electrónica de barrido, calorimetría diferencial de barrido e infrarrojo cercano.

6-HIPÓTESIS

Si se elaboran dispersiones sólidas de curcumina con PVP K30 o Gelucire 48/16 se aumentará la velocidad de disolución en medios acuosos de la curcumina.

7-DESARROLLO EXPERIMENTAL

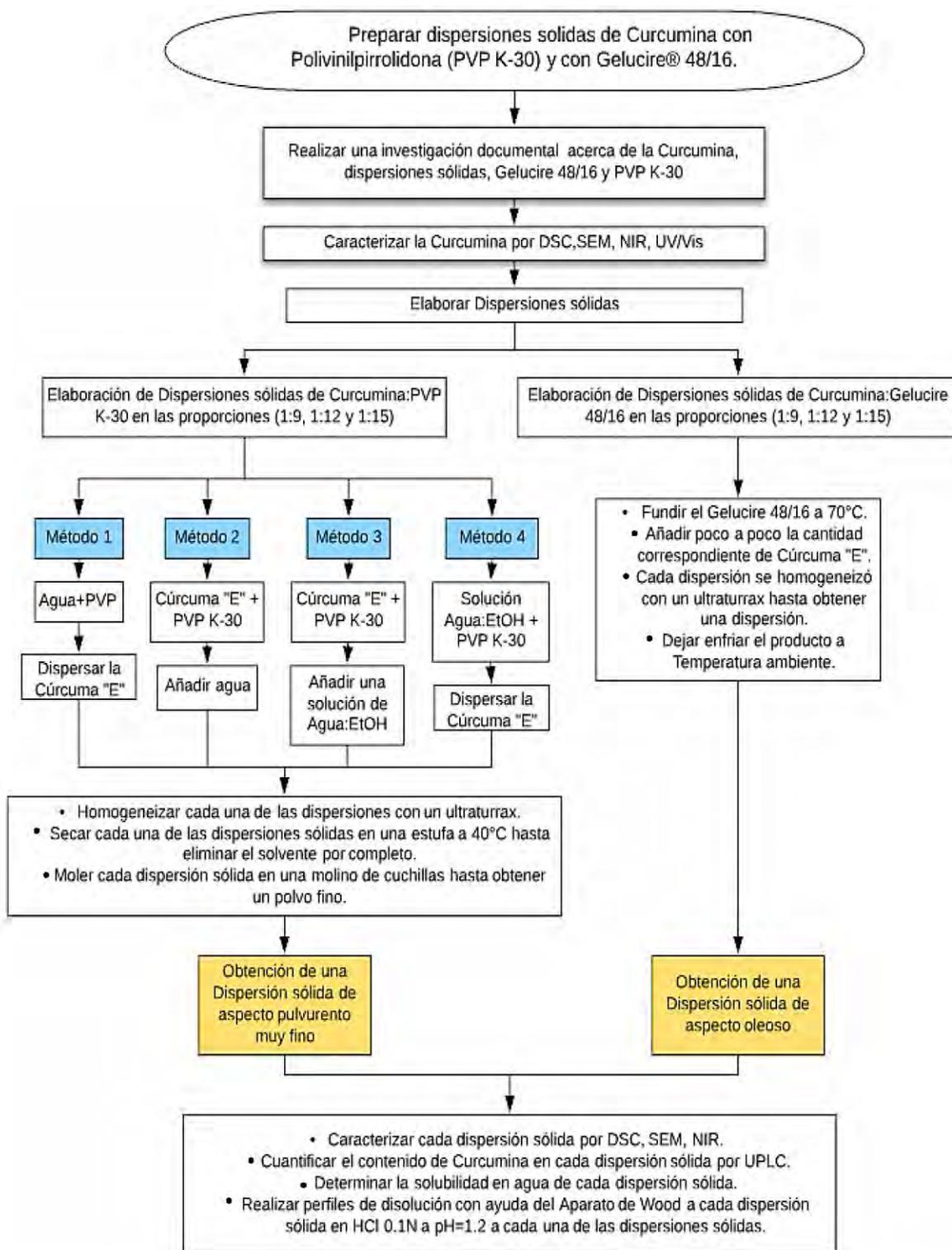


Figura 17 Diagrama experimental

8-MATERIALES

Material de laboratorio

- Matraces volumétricos de 10, 25, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 y 2000 mL (KIMAX)
- Pipetas volumétricas de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 mL (KIMAX)
- Probetas de 25, 100, 250 y 500 mL
- Vasos de precipitados de 50 y 100 mL
- Matraz Erlenmeyer de 25 y 50 mL
- Pesamuestras de vidrio
- Espátula de acero inoxidable
- Varilla de vidrio
- Refractarios pyrex
- Tubo para centrifuga de 5mL Eppendorf®
- Celdas de Cuarzo (Varian® Cary UV)
- Frascos de vidrio ámbar de 50, 100 y 250 mL
- Tubos de ensayo
- Viales para UPLC (Waters®)

Equipos e instrumentos

- Acquity UPLC Clase H (Waters®)
 - ❖ Detector PDA
 - ❖ Columna Aquity UPLC BEHShield RP18 1.7 μm (2.1x100mm Waters)
 - ❖ Software Empower®
- Espectrofotómetro UV (Varian®, Cary 100 Conc.)
 - ❖ Software (Cary WinUV Scan 3.0, Cary WinUV Simple Reads 3.0)
- Disolutor (Vankel® 7000)
- Aparato de Wood
- Vasos de disolutor (Vidrio transparente, 900mL)
- Microscopio Electrónico de Barrido (JSM-JEOL® 6010LA)
- Infrarrojo (FOSS® NIR System 6500II)
- Calorímetro Q2000 (TA Instruments®)
- Purificador de agua (Elix 5, MiliQ-5)
- pH metro (Metler Toledo®, Seven Multi)
- Vortex® (Genie)

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

- Balanza Analítica (Metler Toledo® AB204-5)
- Estufa (Felisa®)
- Ultraturrax (IKA® T25 Basic S1 Disperser)
- Agitador magnético (IKA® werke R010 power)
- Microcentrifuga (Beckman-Coulter Microfuge 20-R)
- Molino de cuchillas (Moulinex®)

Reactivos

- Agua desionizada (Mili Q®)
- Acetonitrilo grado HPLC (J.T Baker®)
- Metanol grado HPLC (J.T. Baker®)
- Ácido fórmico 88%
- Etanol 95%
- HCl (J.T Baker®)

Materia Prima

- Curcumina (Sigma-Aldrich®) LOTE 081M1611V.
- Cúrcuma "E" (Laboratorios MIXIM®)
- Gelucire® 48/16 (Gattefossé®)
- PVP K-30 (Ashland®)

9-METODOLOGÍA

9.1-ESPECTROFOTOMETRÍA UV/VIS

Todas las muestras se leyeron en un espectrofotómetro UV, en una longitud de onda de 200nm a 800nm.

9.1.1-Barrido espectrofotométrico de curcumina Sigma-Aldrich® y cúrcuma “E”

Se realizó un barrido espectrofotométrico a las materias primas utilizadas. La curcumina Sigma-Aldrich® y la cúrcuma “E”, se disolvieron en una mezcla de Acetonitrilo:Ácido Fórmico 0.1% en proporción (60:40); También se les realizó un barrido en medio ácido (HCl 0.1N, pH=1.2), se le añadió PVP K-30 (30mg/mL) al HCl 0.1N pH=1.2, para así poder solubilizar la curcumina en medio ácido.

9.1.2-Barrido espectrofotométrico de PVP K-30 y Gelucire® 48/16

A los excipientes, que se utilizaron como acarreadores, PVP K-30 y Gelucire 48/16 se les realizó un barrido espectrofotométrico, éste barrido se hizo en medio ácido (HCl 0.1N, pH=1.2) y en agua.

9.1.3-Barrido espectrofotométrico de dispersiones sólidas de Curcumina:PVP K-30

Se realizó un barrido a las dispersiones sólidas de Curcumina:PVP K-30, 1:9, 1:12 y 1:15 en ACN:AFO 0.1%.

9.1.4- Barrido espectrofotométrico de dispersiones sólidas con Gelucire® 48/16

Se realizó un barrido espectrofotométrico de la dispersión sólida 1:9 con Gelucire 48/16 en el medio de la fase móvil, que fue ACN:AFO 0.1%.

9.2-CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ULTRA DESEMPEÑO (UPLC)

9.2.1-Curva de calibración: Se realizó una curva de calibración con la Curcumina Sigma-Aldrich® LOTE: 081M1611V

Tabla 10 Condiciones de corrida del UPLC

Equipo	Acquity UPLC Clase H (Waters®)
Columna	Aquity UPLC BEHShield RP18 1.7 μm (2.1x100mm Waters®)
Fase móvil	ACN:AFO(0.1%) (60:40)
Volumen de inyección	10 μL
Corrida de la muestra	3.3 minutos
Membrana	Todas las muestras se filtraron por membrana GHP acrodisc 0.45 μm antes de correr en UPLC.

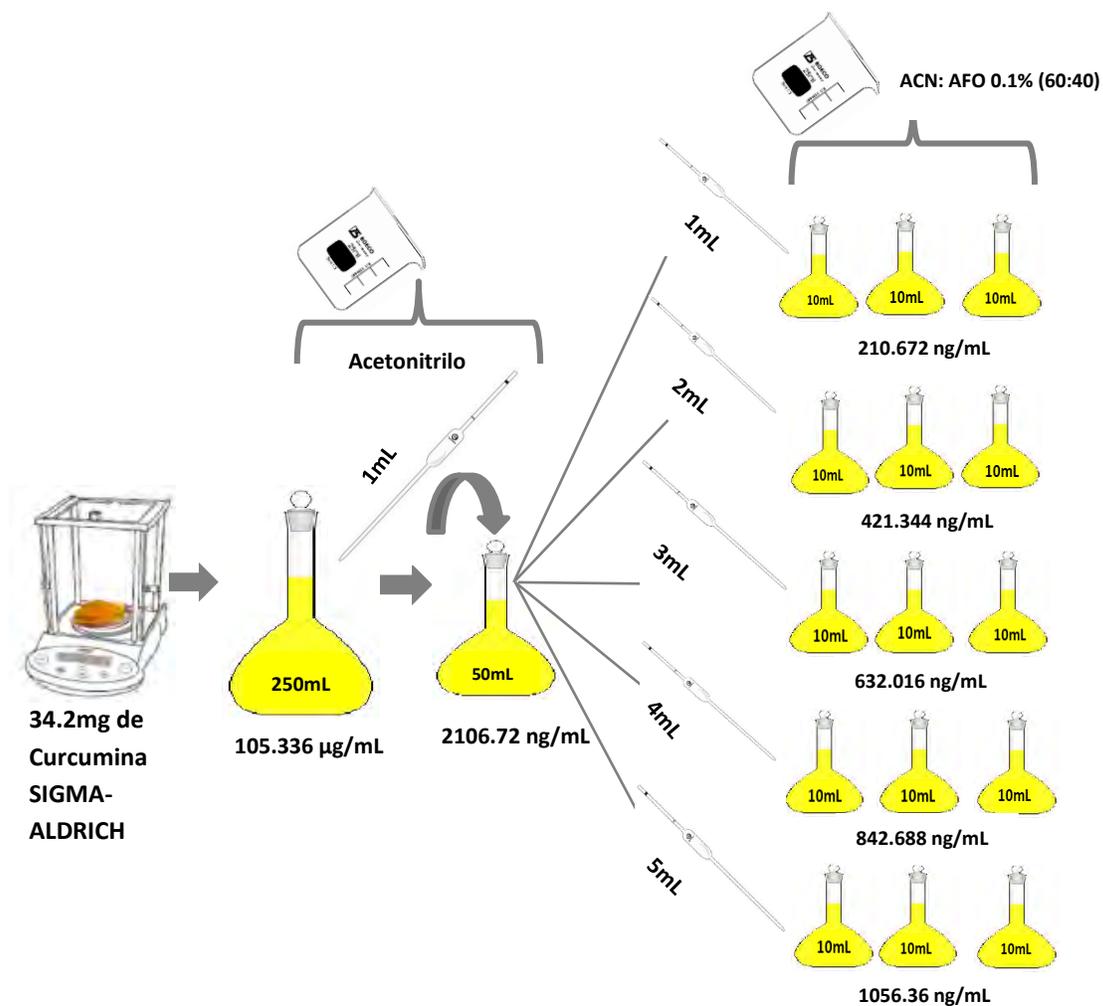


Figura 18 Procedimiento experimental de la realización de la curva de calibración del sistema

9.3-PUREZA DE LA CÚRCUMA "E"

Para conocer la pureza de la cúrcuma "E" el ensayo se realizó por sextuplicado.

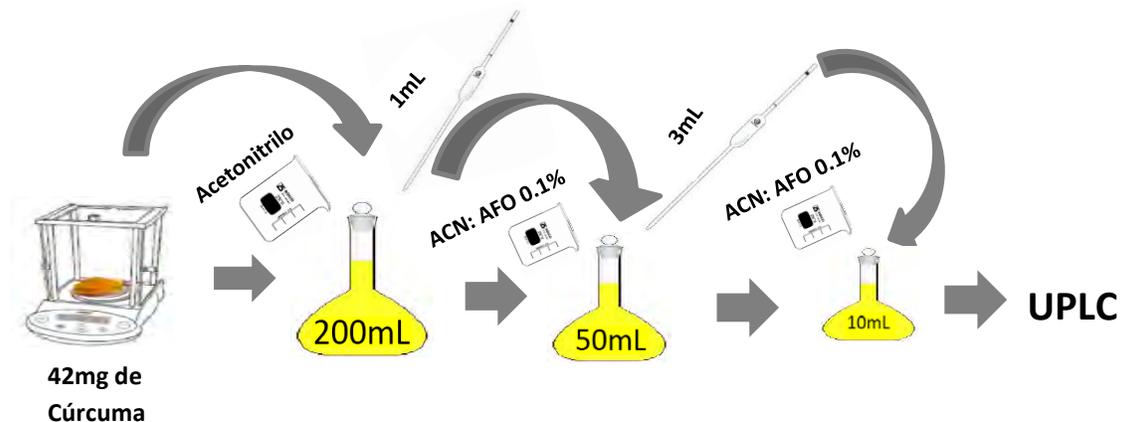


Figura 19 Procedimiento para determinar la pureza de la cúrcuma "E"

9.4-ELABORACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS

En la elaboración de las dispersiones sólidas se escogieron como acarreadores, la PVP K-30 y el Gelucire® 48/16. Para esta elección se tomaron en cuenta las siguientes características:

La PVP K-30 se eligió como acarreador en las dispersiones sólidas ya que es un polímero muy soluble en agua, no es tóxico, es farmacológicamente inerte; La literatura reporta que en la elaboración de dispersiones sólidas se han utilizado PVP de bajo PM (K-25 y K-30). (Leuner & Dressman, 2000), ya que entre más bajo sea el PM, la solubilidad de la PVP aumenta. Las proporciones de las dispersiones sólidas de CUR:PVP se establecieron tomando en cuenta que la literatura menciona que las dispersiones sólidas preparadas con altas proporciones de un acarreador amorfo (PVP), las dispersiones sólidas tienden a ser amorfas y por ende suelen tener una mayor velocidad de disolución (C. & P., 2011).

En el otro caso, el Gelucire® 48/16 se eligió como acarreador ya que en la literatura marca que es un excipiente lipídico que aumenta la solubilidad/biodisponibilidad, mantiene el fármaco en un estado solubilizado mediante la formación de soluciones micelares tras el contacto con medios acuosos. Esta capacidad micelar se mantiene fácilmente a través de procesos digestivos que convierten sus diésteres en monoésteres, reponiendo el sistema micelar que mantiene el fármaco en solución hasta que alcanza los enterocitos (Gattefossé, n.d.; Jannin et al., 2015).

Las dispersiones sólidas con Gelucire se almacenaron en un refrigerador a -15°C y se protegieron contra la luz; Mientras que las dispersiones sólidas con PVP K-30 se almacenaron en frascos de vidrio y se guardaron en un desecador con sílica.

9.4.1-Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina: Gelucire® 48/16

Tabla 11 Proporciones de curcumina y Gelucire 48/16 en la dispersión sólida

Proporción (Curcumina:Gelucire48/16) mg

1:9	200:1800
1:12	200:2400
1:15	200:3000

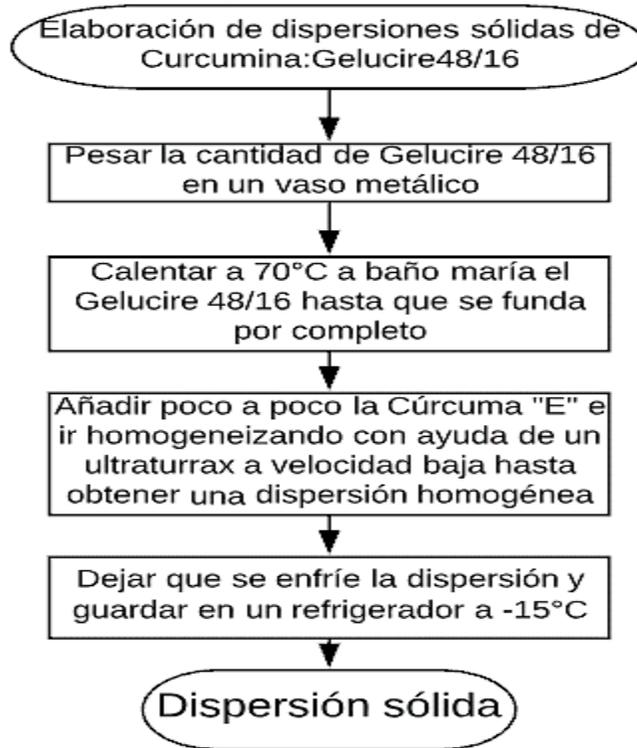


Figura 20 Procedimiento de elaboración de las dispersiones sólidas de CUR:Gelucire® 48/16

9.4.2-Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina: PVP K-30

Tabla 12 Proporciones de Curcumina y PVP K-30 en las dispersiones sólidas

Proporción (Curcumina:PVP K30) mg

1:9	600:5400
1:12	600:7200
1:15	600:900

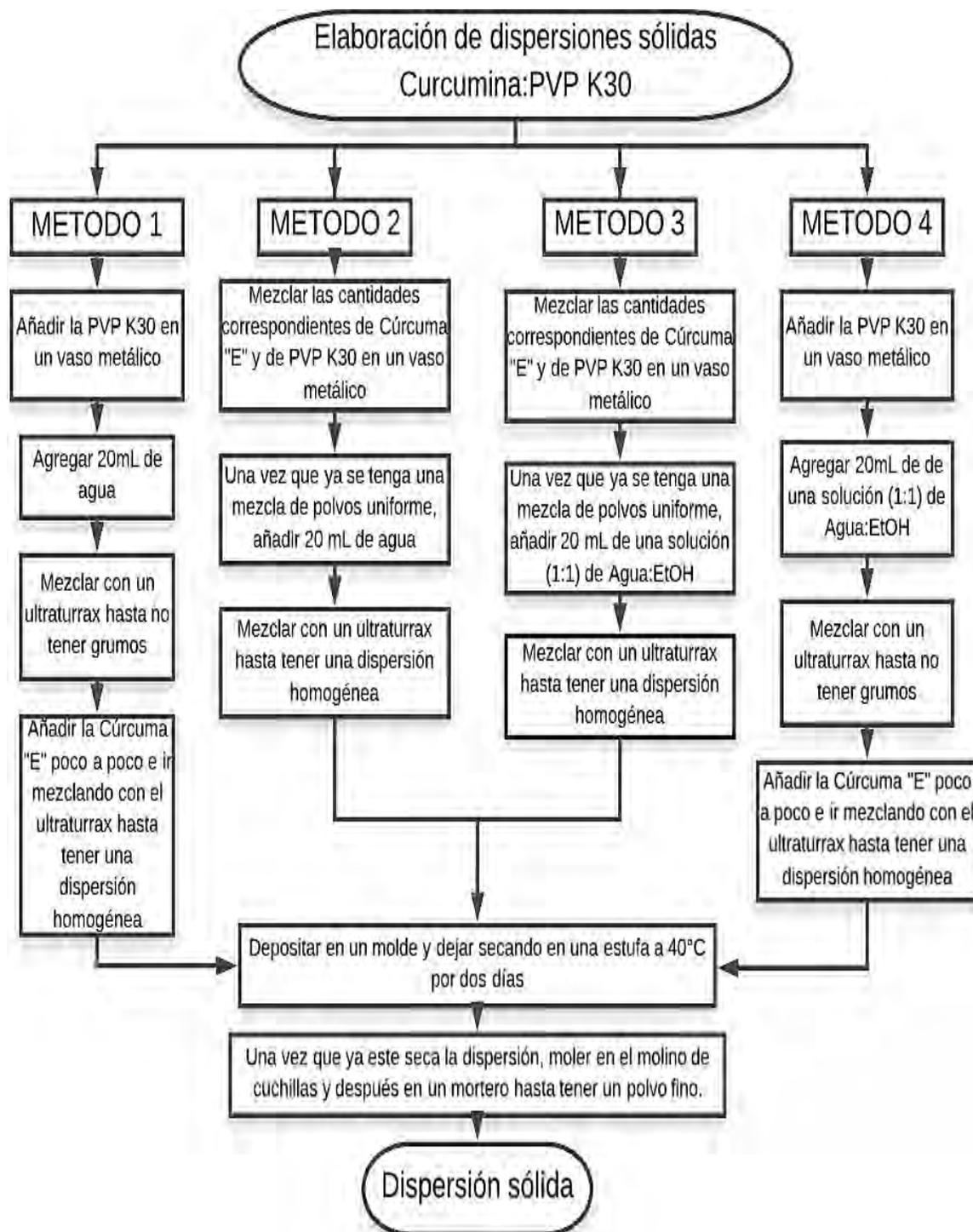


Figura 21 Procedimiento para la elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina:PVP K-30

9.5-CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES SÓLIDAS OBTENIDAS

Para cuantificar la curcumina en las dispersiones sólidas se tomó como referencia el sistema 3 de la curva de calibración de concentración de **632.016 ng/mL** y un área promedio de **173370**.

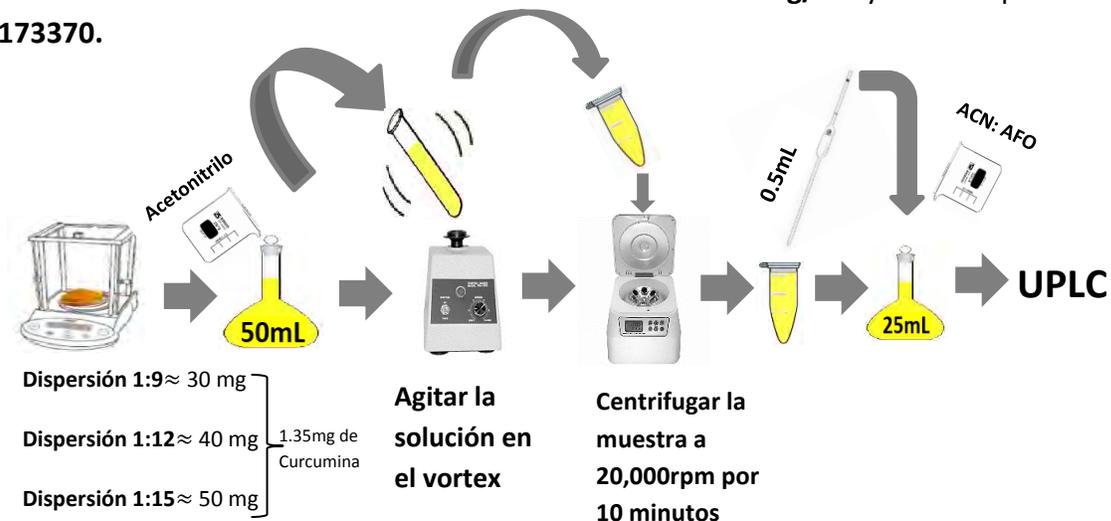


Figura 22 Procedimiento para cuantificar la curcumina en las dispersiones sólidas

9.6-SOLUBILIDAD DE DISPERSIONES SÓLIDAS EN AGUA

Se leyeron sistemas estándares para cuantificar la Curcumina disuelta en los sistemas preparados. Se tomó como referencia un sistema STD de concentración **15477ng/mL** y un área promedio de **4216456**

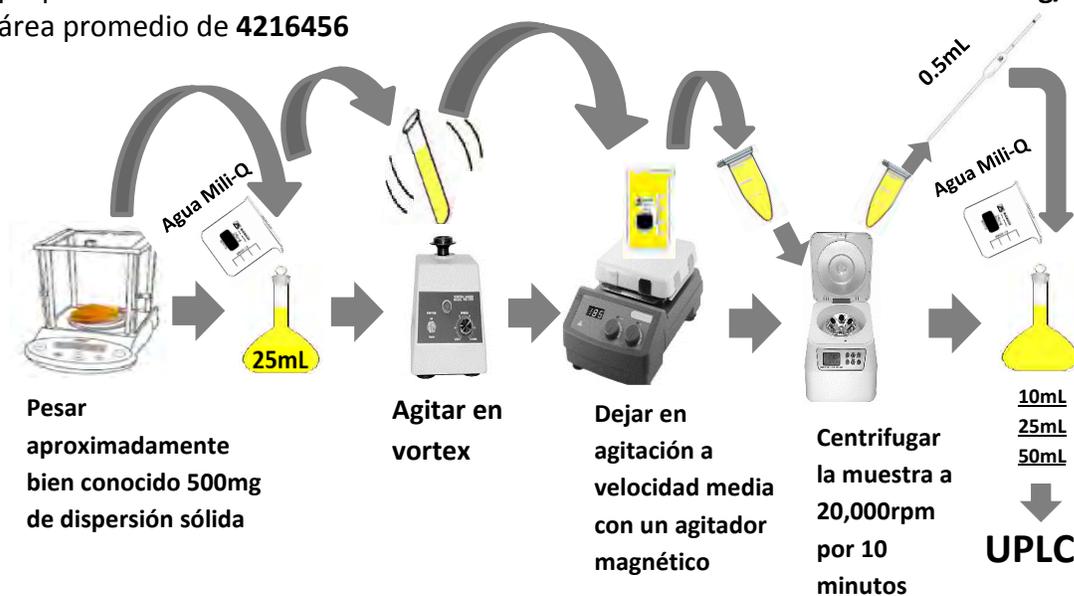


Figura 23 Procedimiento para determinar la solubilidad de la curcumina desde las dispersiones sólidas

9.7-DISOLUCIÓN INTRÍNSECA APARENTE

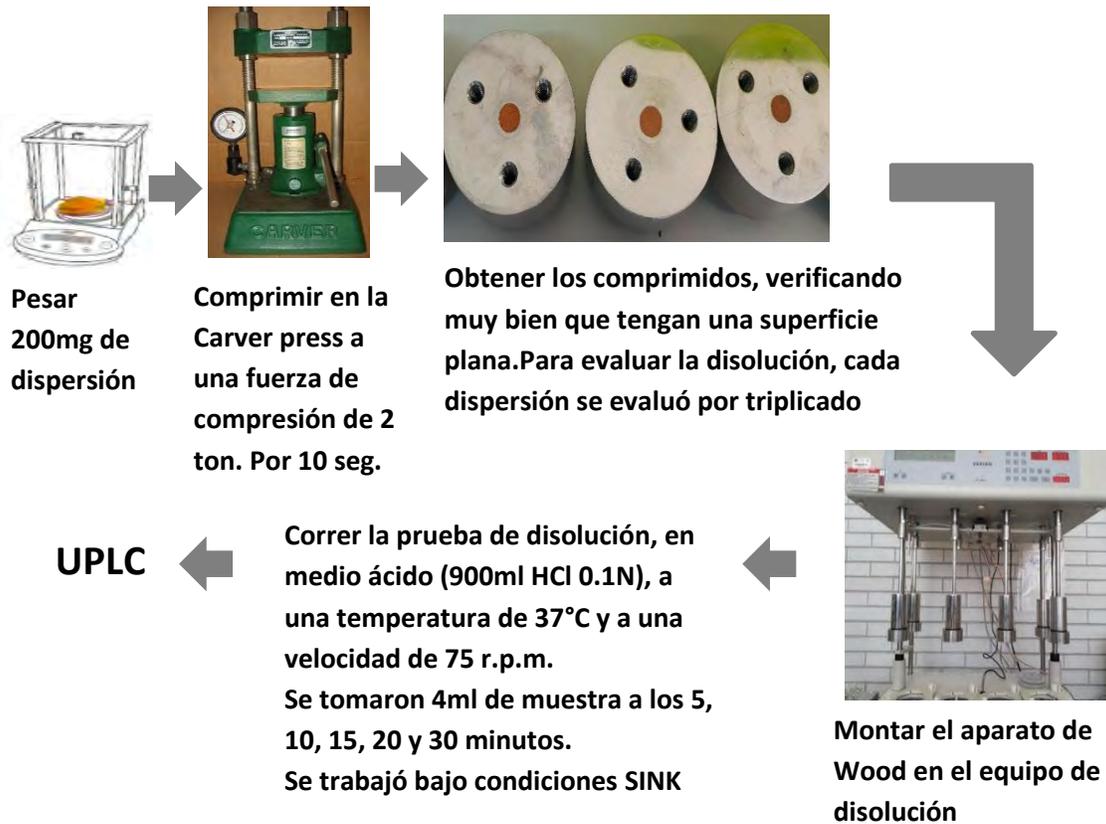


Figura 24 Procedimiento para la realización del perfil de disolución de las dispersiones sólidas

9.8- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO (NIR)



Figura 25 Procedimiento para obtener espectros infrarrojos

9.9-CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Pesar la muestra a analizar en una charola de aluminio



Cerrar herméticamente la charola, con ayuda de una prensa.



Colocar la charola con la Muestra en el DSC y dejar una charola vacía en el compartimento de la Referencia



Condiciones de Corrida:

- 1) Flujo de Nitrógeno a 50mL/min
- 2) Equilibrar a 25°C
- 3) Isotherma por 3 minutos
- 4) Rampa de calentamiento de 10°C/min



Obtener los termogramas y analizarlos con el software Universal Analysis 2000 (TA Instruments®)

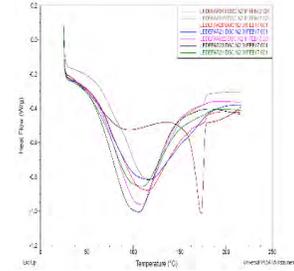


Figura 26 Procedimiento para obtener los termogramas

9.10-MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

Adherir con ayuda de una cinta conductora, la muestra a analizar al soporte



Colocar los soportes en el porta muestras, fijarlos; Y después someter las muestras a un recubrimiento "sputtering" con oro, con ayuda de un pulveriza



Colocar los soportes en el microscopio, y empezar a observar las imágenes



Obtener las imágenes

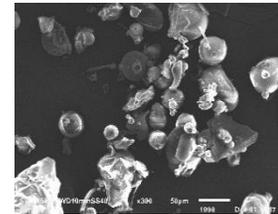


Figura 27 Procedimiento para obtener las micrografías

10-RESULTADOS Y ANÁLISIS

10.1-ESPECTROFOTOMETRÍA UV/VIS

10.1.1-Curcumina Sigma-Aldrich® y cúrcuma “E”

Como la curcumina no es soluble en medio ácido (Kumavat et al., 2013; Lestari & Indrayanto, 2014), se le añadió PVP K-30 al HCl 0.1N pH=1.2, para aumentar el área de contacto de las partículas de curcumina en el medio, y así aumentar la humectabilidad de éstas, para poder solubilizar éstas materias primas y poder cuantificar las muestras.

Los resultados de la longitud de onda máxima en la fase móvil fueron de **425 nm** mientras que el resultado para la longitud de onda máxima en el medio ácido fue de **440nm**. Los resultados se muestran en la Figura 28.

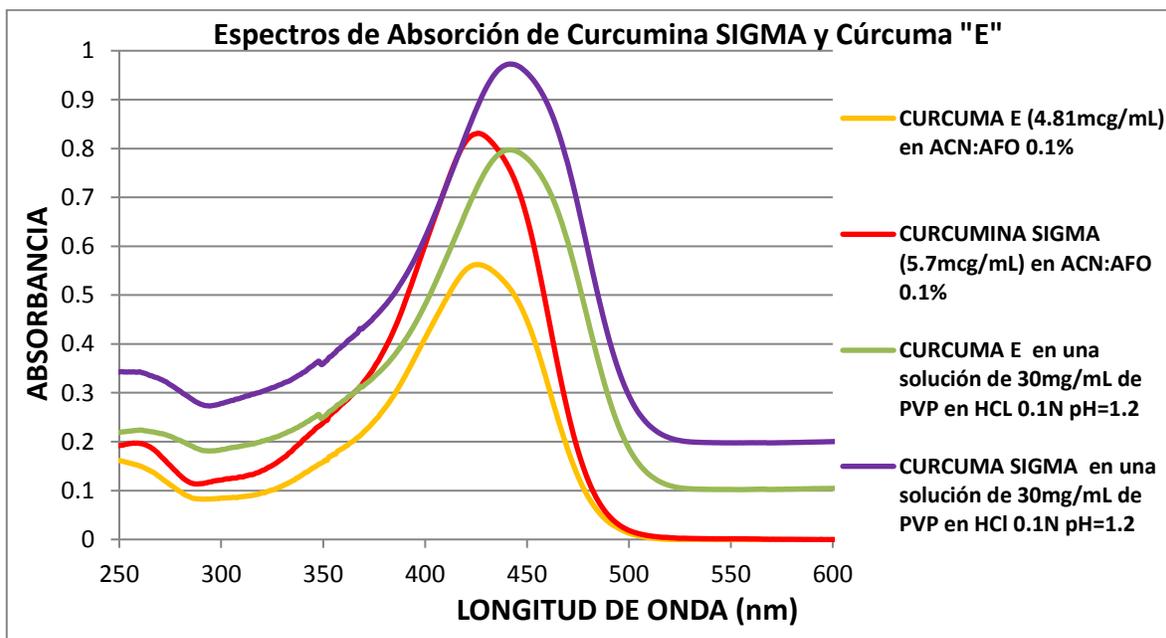


Figura 28 Espectro de absorción de la Curcumina Sigma y Cúrcuma “E” en diferentes medios

10.1.2-Polivinilpirrolidona (K-30) y Gelucire 48/16®

Se observa en la figura 29 que los acarreadores no absorben en un rango de 400-450 nm en los diferentes medios preparados.

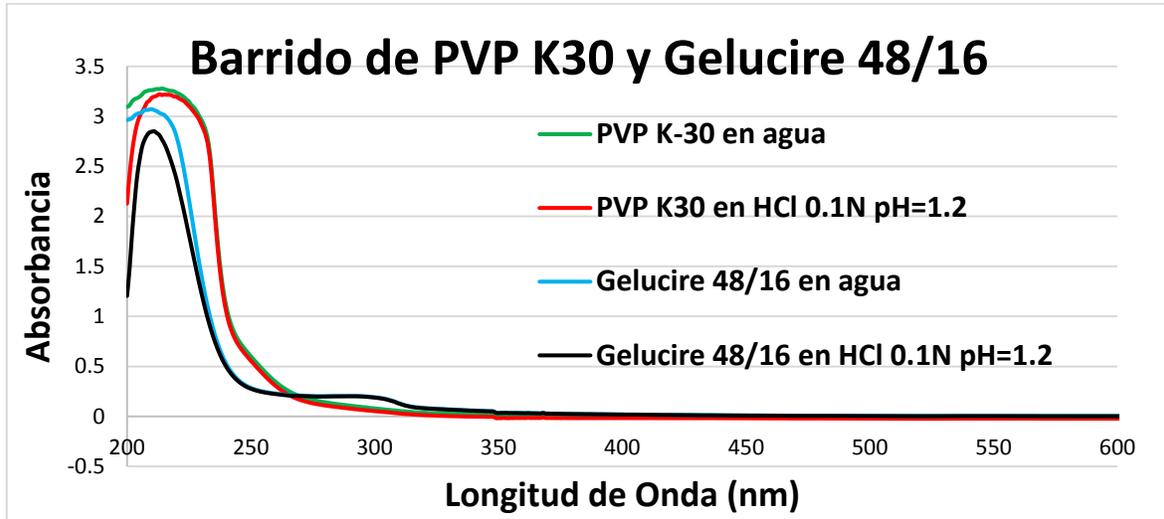


Figura 29 Espectro de absorción de los acarreadores en diferentes medios

10.1.3-Dispersiones sólidas

Todas las dispersiones sólidas tienen una longitud de onda máxima entre 424nm y 427nm.

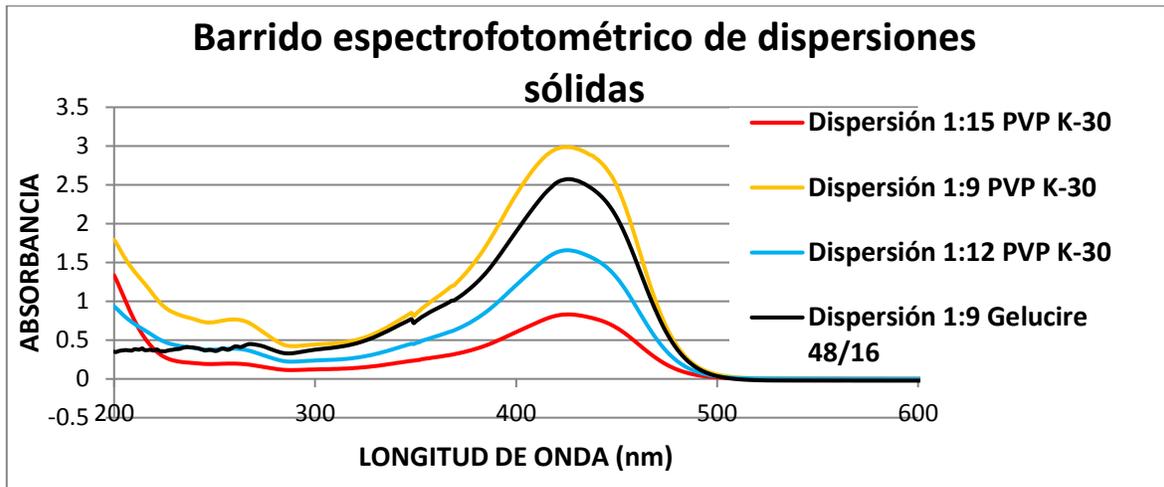


Figura 30 Espectro de absorción de algunas dispersiones sólidas

10.2-CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ULTRA DESEMPEÑO

10.2.1-Curva de calibración del sistema

Tabla 13 Resultados de linealidad del sistema

	Área/Concentración
Promedio	275.251
Desviación STD	2.478
CV%	0.900

En la tabla 13 se muestra que el %C.V es menor al 2% por lo que se puede decir que hay una relación directamente proporcional entre la concentración y la respuesta analítica. En el anexo 6 se muestran los datos completos de la linealidad del sistema.

Tabla 14 Estadísticos de la curva de calibración

Parámetro evaluado	Valor obtenido
Coficiente de correlación múltiple	0.9999
Coficiente de determinación R ²	0.9999
R ² ajustada	0.9999
% C.V.	0.9000
Intercepto (b0)	-0.8491
Intervalos de confianza (b0)	-1043.406 a 1041.707
Pendiente (b1)	274.87160
Intervalos de confianza (b1)	273.689 a 276.053

Los resultados obtenidos de la curva de calibración (Tabla 14) cumplen satisfactoriamente con los criterios de aceptación especificados por la Guía de Validación del CNQFB's.

Tabla 15 Análisis de varianza de la curva de calibración

ANÁLISIS DE VARIANZA					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	3.89508E+11	3.89508E+11	232622.1332	9.096E-46
Residuos	22	36837281.07	1674421.867		
Total	23	3.89544E+11			

Se realizó un análisis de varianza para calcular el valor de F, y se observa que el valor de F calculado es mayor al valor crítico de F, por lo que existe una relación lineal entre la concentración y el área en el rango de concentraciones que se trabajó.

En el ANEXO 6 se muestra el análisis estadístico más detallado.

En la figura 31 se observa la curva de calibración en un rango de concentraciones de 105.336 ng/mL a 1474.704 ng/mL.

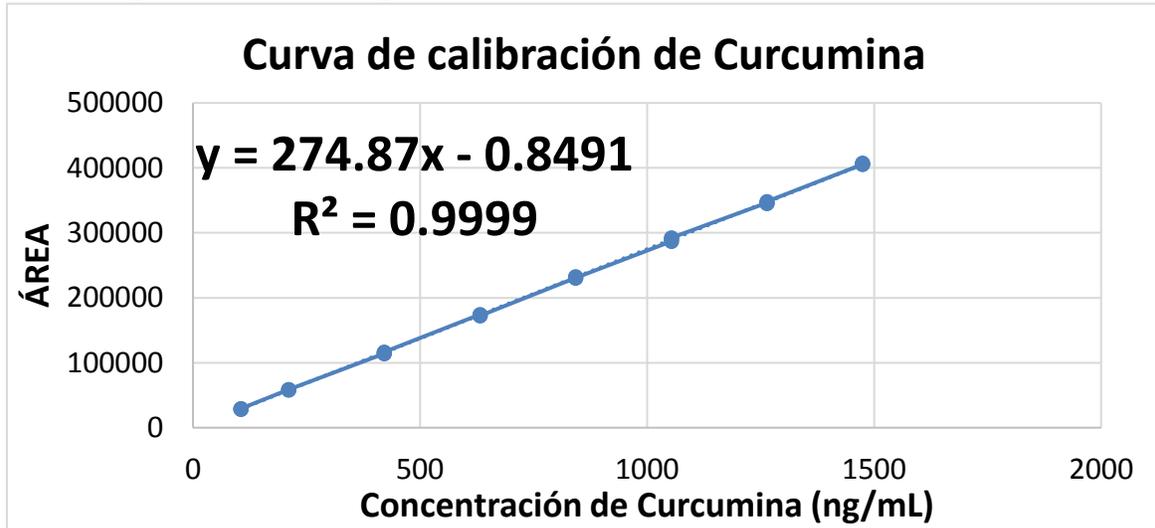


Figura 31 Curva de calibración de Curcumina en ACN:AFO 0.1%

10.3-PUREZA DE LA CÚRCUMA "E"

Para conocer la pureza de la cúrcuma "E" se corrió un STD de concentración 632.016ng/mL y un área promedio de 173370 por sextuplicado y mediante la fórmula:

$$X = \left(\frac{\text{ÁREA muestra}}{\text{ÁREA std}} * \text{Concentración STD} \right) \left(\frac{\text{Factor Dilución}}{\text{Peso de la muestra}} * 100 \right)$$

Se conoció el % de contenido de Curcumina presente en la materia prima; En la tabla 16 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 16 Pureza de la materia prima cúrcuma "E"

Peso de muestra (mg)	AREA Muestra	Contenido de Curcumina %
39.2	145426	45.081
40.3	145554	43.889
44.8	160399	43.507
44.2	160199	44.084
42	152033	43.987
41.9	151824	44.031
PROMEDIO		44.096
DESV. STD		0.5245
%C.V		1.1895

10.4-CONTENIDO DE CURCUMINA EN LAS DISPERSIONES SÓLIDAS OBTENIDAS

10.4.1-Contenido de curcumina en las dispersiones sólidas

Tabla 17 Contenido de curcumina en las dispersiones sólidas

Dispersión sólida Curcumina: PVP K-30	Peso (mg) promedio (n=3) de la dispersión sólida	Promedio (n=3) del % de Curcumina en las dispersiones sólidas obtenidas.	% promedio (n=3) recuperado de Curcumina en la dispersión sólida	Desviación Estándar	% C.V
1:9 Método 1	35.933	4.614	104.615	0.0241	0.5231
1:9 Método 2	35.733	3.731	84.603	0.0124	0.3331
1:9 Método 3	32.466	3.989	90.464	0.0207	0.5184
1:9 Método 4	33.433	4.089	92.717	0.0140	0.3423
1:12 Método 1	46.866	3.206	94.571	0.0113	0.3510
1:12 Método 2	45.666	2.523	74.420	0.0060	0.2376
1:12 Método 3	45.033	3.102	91.499	0.0104	0.3346
1:12 Método 4	41.433	3.191	94.119	0.0055	0.1727
1:15 Método 3	55.433	2.622	94.989	0.0077	0.2922
1:15 Método 4	53.066	2.678	97.023	0.0143	0.3555
Dispersión sólida Curcumina: Gelucire 48/16	Peso (mg) promedio (n=3) de la dispersión sólida	Promedio (n=3) del % de Curcumina en las dispersiones sólidas obtenidas.	% promedio (n=3) recuperado de Curcumina en la dispersión sólida	Desviación Estándar	% C.V
1:9 48/16	28.133	4.319	97.942	0.0292	0.6757
1:12 48/16	41.466	3.122	92.083	0.0302	0.9661
1:15 48/16	59.201	2.634	95.438	0.0253	0.9620

En la tabla 17 se muestran los resultados del contenido de curcumina en las dispersiones sólidas obtenidas.

El contenido de las dispersiones sólidas es muy bueno, ya que estamos recuperando casi toda la curcumina que utilizamos en la elaboración de cada dispersión.

10.5-SOLUBILIDAD DE CÚRCUMA "E" Y DE DISPERSIONES SÓLIDAS DE CURCUMINA EN AGUA

10.5.1-Solubilidad de la cúrcuma "E" en agua

Tabla 18 Solubilidad de cúrcuma "E" en agua

MUESTRA	Promedio (n=3) de la solubilidad (mg/mL) de la Cúrcuma "E"	Desviación estándar	%C.V
Cúrcuma "E"	0.00002849	0.00000158	5.54386

Se observa en la tabla 18, que la solubilidad en agua de la cúrcuma "E" es de 0.0285 µg/mL por lo que podemos decir que es prácticamente insoluble en agua.

10.5.2-Solubilidad de las dispersiones sólidas obtenidas en agua

Tabla 19 Solubilidad de las dispersiones sólidas en agua

Dispersión sólida Curcumina: PVP K-30	Promedio (n=3) de la solubilidad (mg/mL) de Curcumina en agua de las dispersiones sólidas obtenidas.	Desviación Estándar	% C.V
1:9 Método 1	0.415	0.0055	1.3221
1:9 Método 2	0.203	0.0020	0.9786
1:9 Método 3	0.272	0.0025	0.9447
1:9 Método 4	0.408	0.0016	0.3892
1:12 Método 1	0.258	0.0021	0.8241
1:12 Método 2	0.149	0.0017	1.1492
1:12 Método 3	0.242	0.0041	1.7244
1:12 Método 4	0.305	0.0012	0.3903
1:15 Método 3	0.176	0.0011	0.6344
1:15 Método 4	0.334	0.0026	0.7703
Dispersión sólida Curcumina: Gelucire 48/16	Promedio (n=3) de la solubilidad de Curcumina en agua de las dispersiones sólidas obtenidas.	Desviación Estándar	% C.V
1:9 48/16	0.573	0.0023	0.4095
1:12 48/16	0.426	0.0014	0.3343
1:15 48/16	0.539	0.0006	0.1122

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

La tabla 19 muestra los resultados de solubilidad en agua de las dispersiones sólidas obtenidas, si tomamos en cuenta el resultado de referencia que muestra la tabla 18, se puede decir que la dispersión sólida de Curcumina: PVP K-30 más soluble es la 1:9 M1, mejorando la solubilidad de curcumina casi 17,000 veces más. En el caso de la dispersión sólida de Curcumina:Gelucire®48/16 más soluble es la dispersión 1:9, mejorando la solubilidad de curcumina 20,110 veces más.

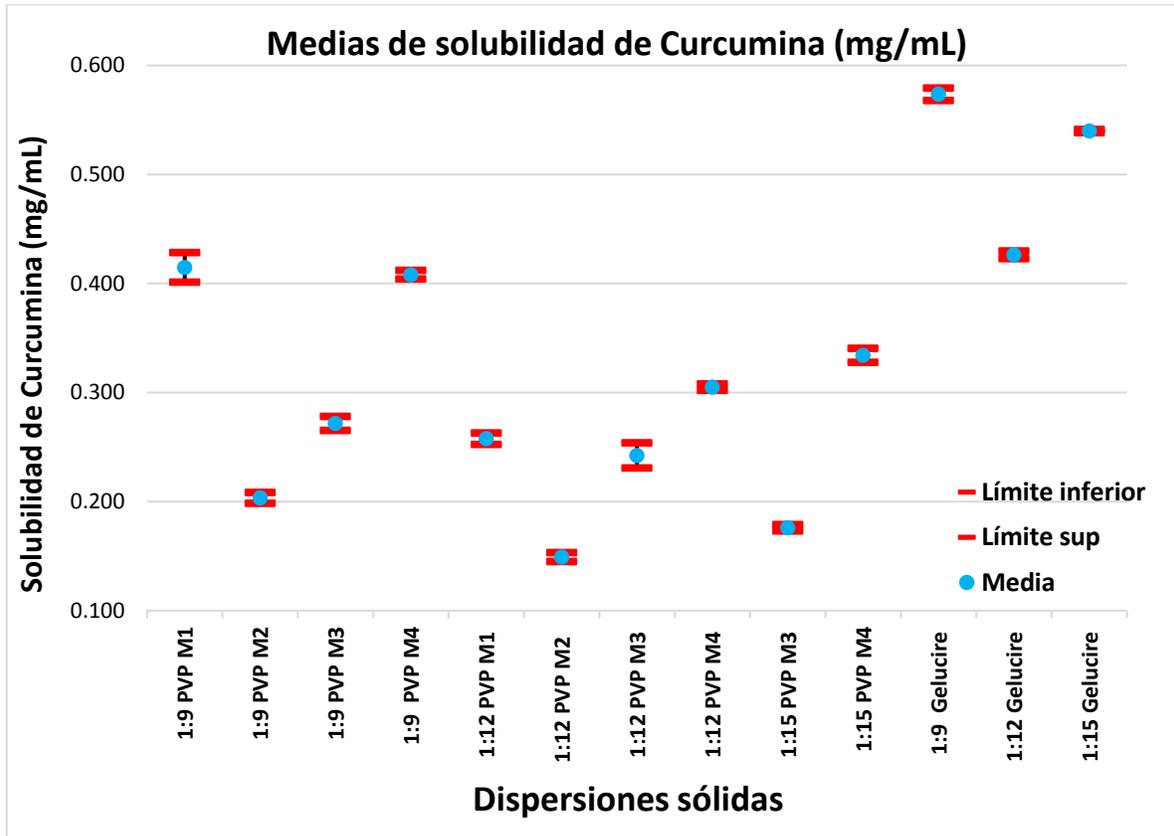


Figura 32 Comparación de medias de la solubilidad de curcumina en agua

En la Figura 32 se muestra la comparación de las medias de la solubilidad de curcumina en las dispersiones sólidas. Este análisis se obtuvo por medio de la prueba de "T" con Excel® con un nivel de confianza del 95%.

Se confirma que la dispersión sólida más soluble de Curcumina: PVP K-30 es 1:9 M1 y su intervalo se sobrepone con el intervalo de la dispersión sólida 1:9 M4 por lo que estas dispersiones tienen una mejor solubilidad en agua.

Para el caso de las dispersiones de Curcumina:Gelucire®48/16 se confirma que la dispersión más soluble en agua es la 1:9.

10.6-DISOLUCIÓN INTRÍNSECA APARENTE

10.6.1-Dispersiones sólidas 1:9 (CUR:PVP K-30)

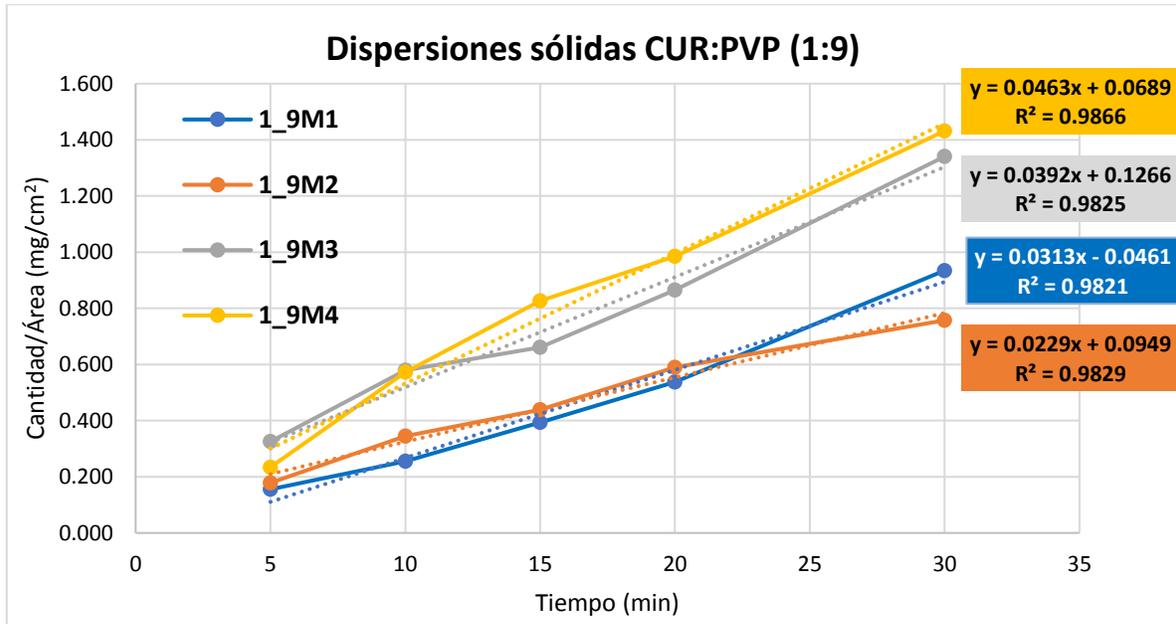


Figura 33 Perfiles de disolución de las dispersiones sólidas 1:9 (CUR:PVP)

10.6.2-Dispersiones sólidas 1:12 (CUR:PVP K-30)

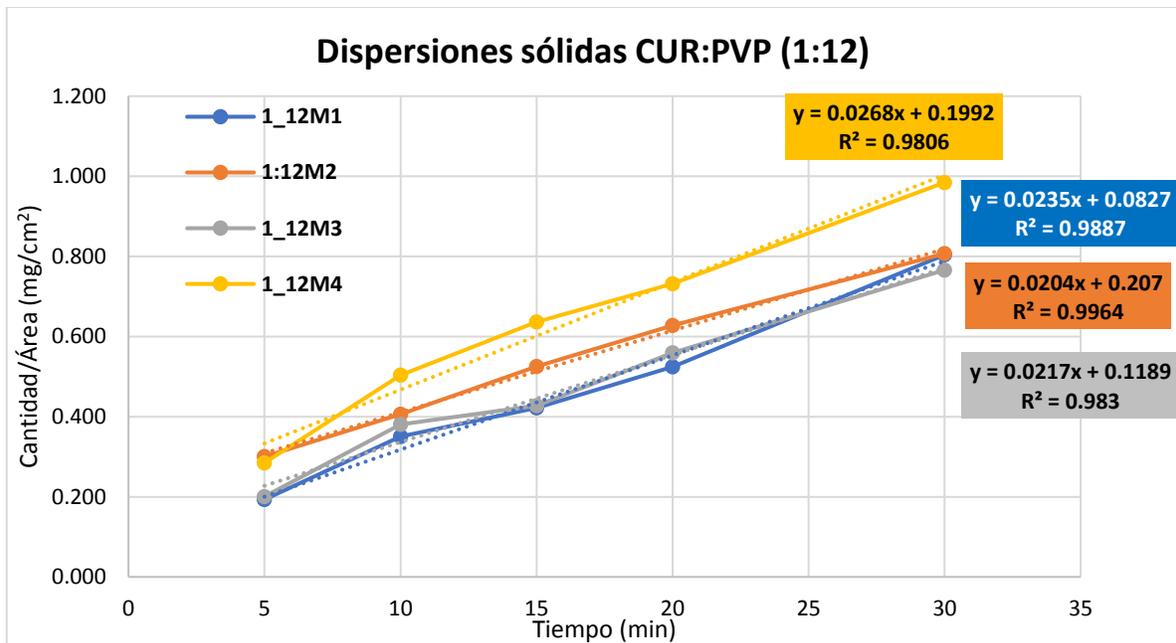


Figura 34 Perfiles de disolución de las dispersiones sólidas 1:12 (CUR:PVP)

10.6.3-Dispersiones sólidas 1:15 (CUR:PVP K-30)

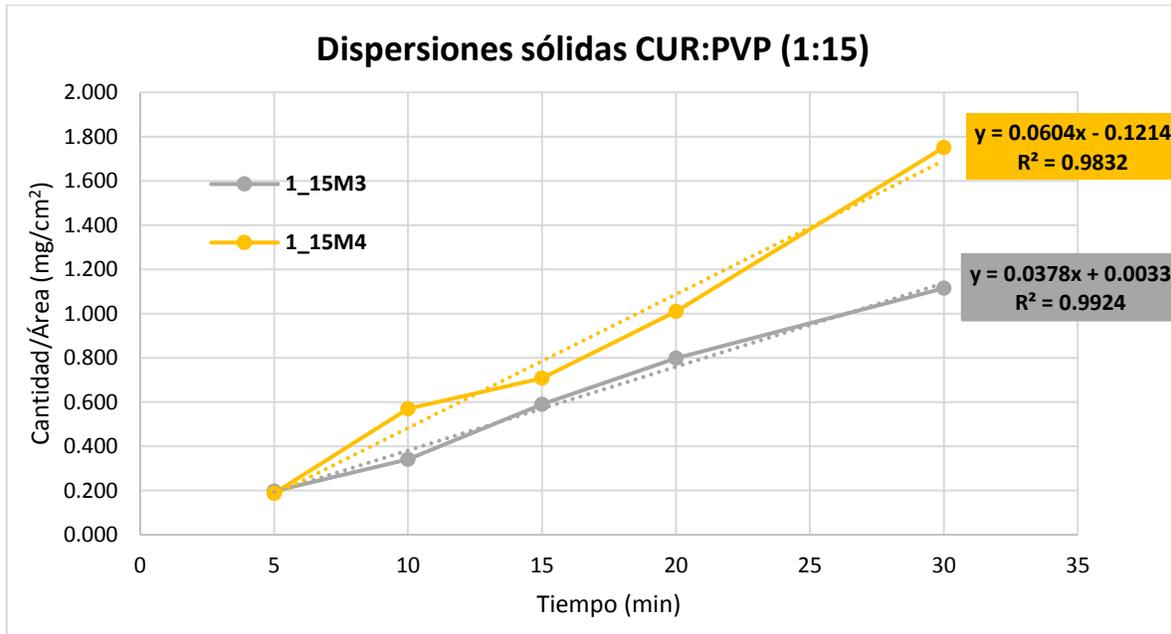


Figura 35 Perfiles de disolución de las dispersiones sólidas 1:15 (CUR:PVP)

En las Figuras 33, 34 y 35 se muestran los gráficos de los perfiles de disolución de las dispersiones sólidas obtenidas con sus respectivas ecuaciones de la recta y su valor de R^2 .

Como se puede observar en los gráficos en cada proporción de CUR:PVP, las dispersiones elaboradas por el método 4, tienen una pendiente mayor en comparación a las dispersiones elaboradas por los demás métodos, así que, al tener un mayor valor de pendiente se tiene una mayor velocidad de disolución. Así mismo, se observa que la dispersión 1:15 elaborada por el método 4 tiene la pendiente más grande, y por ende tiene una velocidad de disolución mayor. Con éstos resultados se confirma que las dispersiones sólidas elaboradas con mayor proporción de PVP K-30 se obtiene una mayor velocidad de disolución (C. & P., 2011)

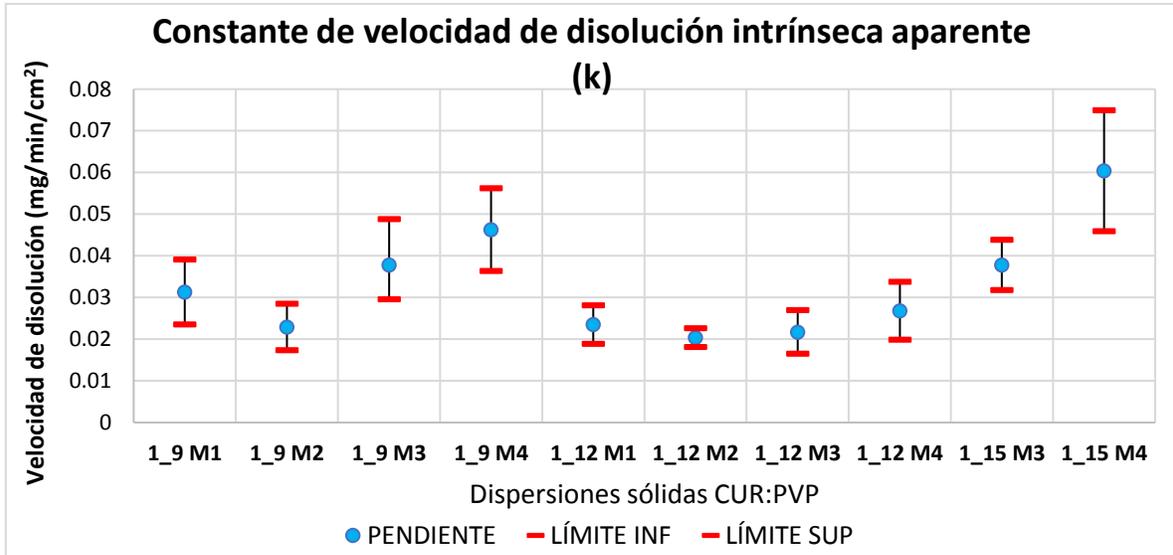


Figura 36 Comparación de Pendientes del perfil de disolución de las dispersiones sólidas (CUR:PVP)

En la Figura 36 se muestra la comparación de las pendientes de los perfiles de disolución de todas las dispersiones (CUR:PVP) elaboradas. Este análisis se obtuvo por medio de la prueba de “T” con Excel® con un nivel de confianza del 95%.

Se observa que la dispersión 1:15 elaborada por el método 4 presenta un valor de (k) de 0.0604; Este valor es el más grande, por lo que ésta dispersión tiene una mejor velocidad de disolución, también se observa el intervalo de la pendiente es muy grande ya que tiene una gran variación y se sobrepone con la dispersión 1:9 M3 y M4, por lo que no hay diferencias significativas entre estas dispersiones. En la tabla 20 se muestran todos los datos.

Tabla 20 Comparación de pendientes de las dispersiones CUR:PVP

DISPERSIÓN	K	LÍMITE INF 95% confianza	LÍMITE SUP 95% de confianza
1_9 M1	0.0313	0.02357	0.03910
1_9 M2	0.0229	0.01738	0.02851
1_9 M3	0.0392	0.02959	0.04885
1_9 M4	0.0463	0.03638	0.05624
1_12 M1	0.0235	0.01890	0.02814
1_12 M2	0.0204	0.01814	0.02265
1_12 M3	0.0217	0.01648	0.02700
1_12 M4	0.0268	0.01987	0.03374
1_15 M3	0.0378	0.03175	0.04388
1_15 M4	0.0604	0.04591	0.07495

10.6.4-Dispersiones sólidas de (CUR:GLC 48/16)

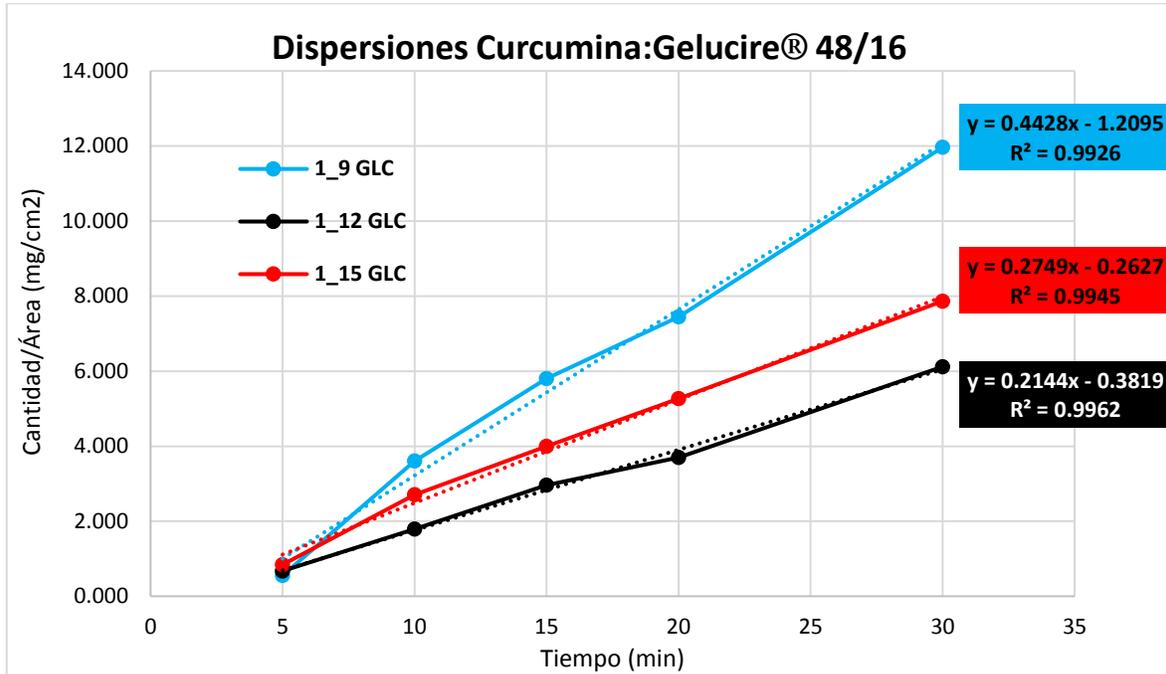


Figura 37 Perfiles de disolución de las dispersiones sólidas (CUR:GLC)

En la Figura 37 se muestra el perfil de disolución de las dispersiones de CUR:GLC y se observa que la dispersión sólida 1:9 muestra un valor de pendiente más grande en comparación a las dispersiones sólidas 1:12 y 1:15. También se muestra la ecuación de la recta y su R².

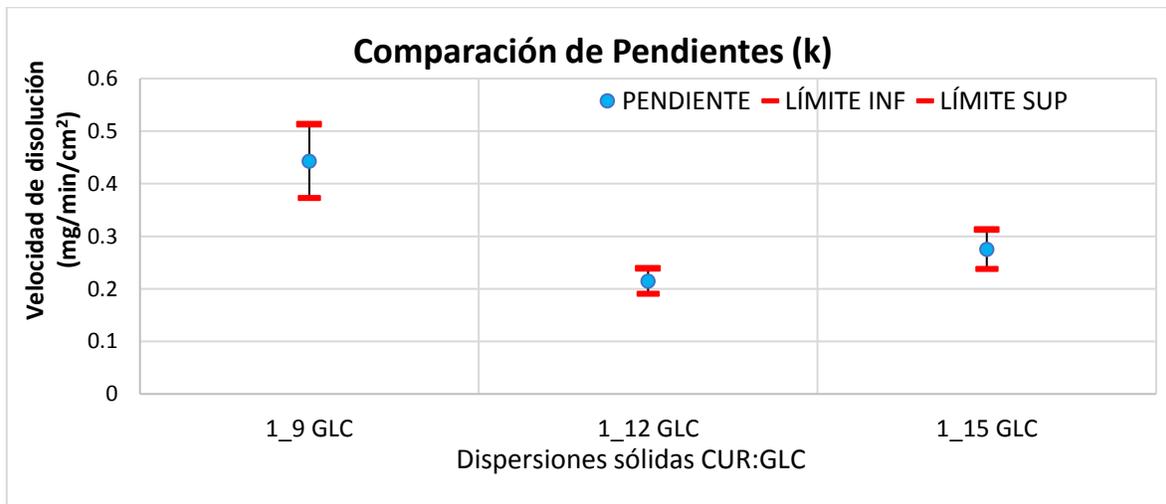


Figura 38 Comparación de pendientes de los perfiles de disolución de las dispersiones sólidas de CUR:GLC

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

En la Figura 38 podemos observar que las dispersiones 1:12 y 1:15 no presentan una diferencia significativa de velocidad de disolución; En cambio la que sí muestra una diferencia significativa en comparación a las demás dispersiones, es la dispersión 1:9, que tiene el valor más alto de K, así que, la dispersión sólida 1:9 presenta una mejor velocidad de disolución.

Tabla 21 Comparación de pendientes de las dispersiones CUR:GLC

DISPERSIÓN	K	LÍMITE INF 95% confianza	LÍMITE SUP 95% de confianza
1_9 GLC	0.4428	0.37245	0.51307
1_12 GLC	0.2144	0.19000	0.23870
1_15 GLC	0.2749	0.23737	0.31246

En la tabla 21 se muestran los resultados del análisis obtenido de Excel® con la prueba de "T" a un nivel de confianza del 95%. En la tabla se muestra su límite inferior y superior.

Tabla 22 Comparación de las mejores dispersiones sólidas de cada excipiente utilizado

DISPERSIÓN	K	LÍMITE INF 95% confianza	LÍMITE SUP 95% de confianza
1:15 M4	0.0604	0.04591	0.07495
1:9	0.4428	0.37245	0.51307

Como se observa en la tabla 22, la dispersión de Curcumina:Gelucire®48/16 tiene una velocidad de disolución casi 10 veces más que la dispersión Curcumina:PVP K-30.

10.7-ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO (NIR)

10.7.1- Curcumina Sigma-Aldrich® y Cúrcuma "E"®

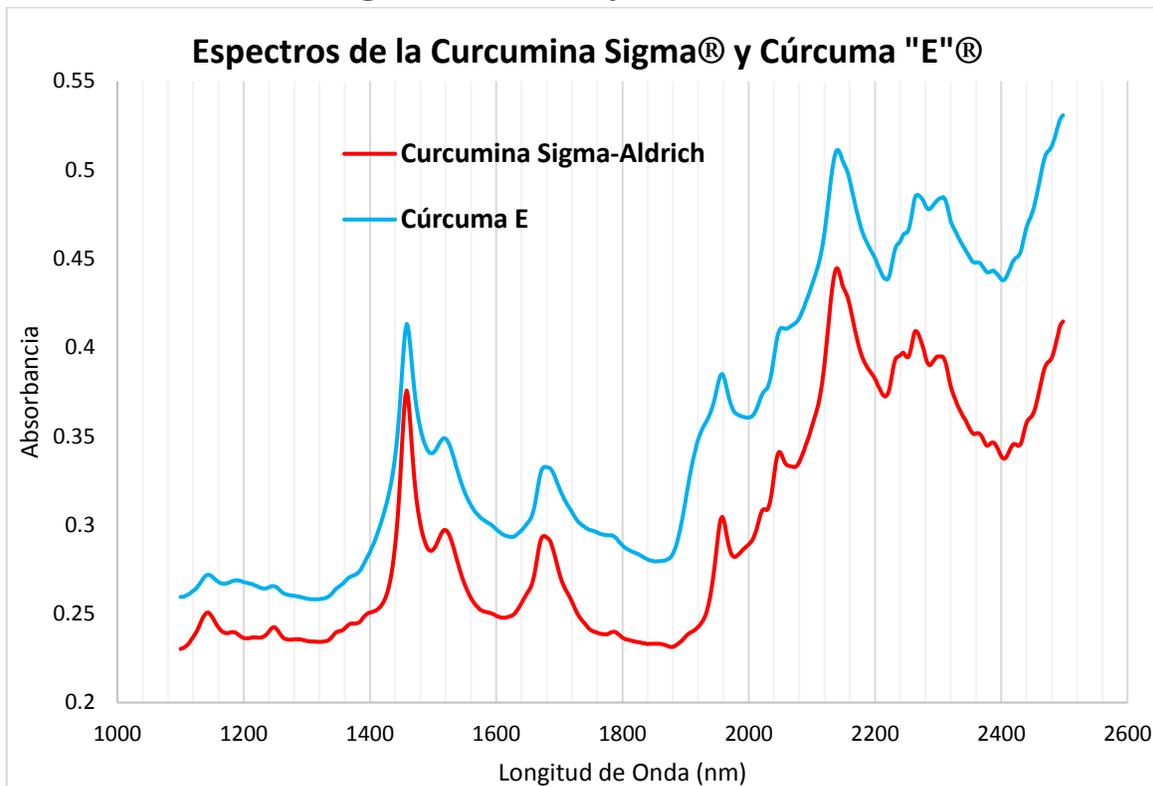


Figura 39 Espectros infrarrojos de la Curcumina Sigma® y Cúrcuma "E"®

En la Figura 39 se observan los espectros infrarrojo de la Curcumina Sigma-Aldrich® (Pureza 77%) y la cúrcuma "E" (Pureza 44.096%) ; Las dos materias primas muestran picos representativos a 1140nm, 1260nm, 1460nm, 1520nm, 1680nm, 1940nm, 2045nm, 2140nm, 2260nm.

En base a la Figura 39, podemos observar que los espectros son muy similares, así que la materia prima que utilizamos en la elaboración de las dispersiones sólidas, cúrcuma "E"®, es muy similar a la curcumina Sigma-Aldrich®.

10.7.1.1-Segunda derivada

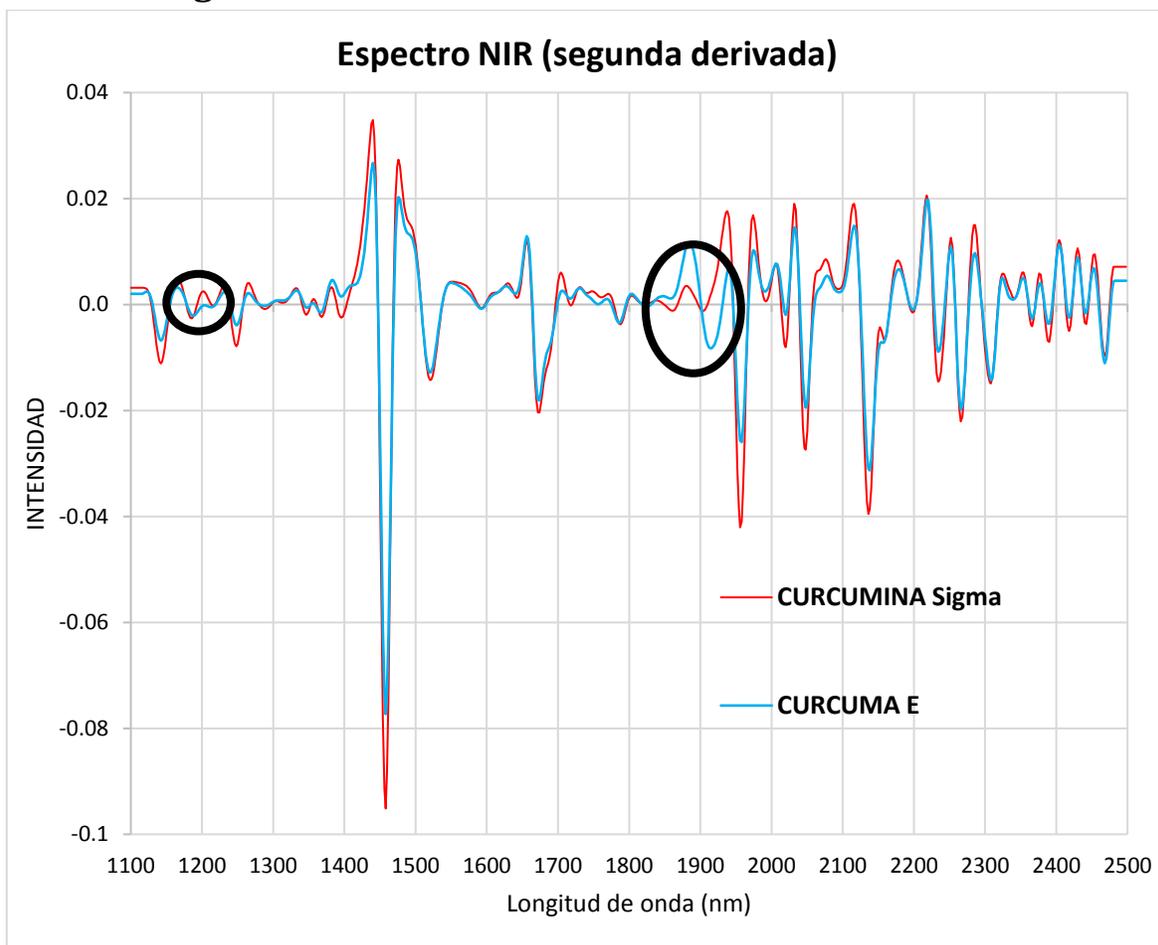


Figura 40 Espectro de la segunda derivada NIR de la Curcumina y Cúrcuma

En la Figura 40 se muestra el espectro de la segunda derivada de la curcumina Sigma-Aldrich® y cúrcuma “E”®, ya que al obtener la segunda derivada de sus espectros, podemos observar con más definición los picos existentes a las diferentes longitudes de onda. Se observa que los picos de la curcumina Sigma-Aldrich® son más intensos ya que la pureza es mayor, ya que la intensidad del pico es proporcional a la concentración de la curcumina. En este caso se observa que el espectro de ambas materias primas solo difieren en los picos a las longitudes de onda 1200nm y 1900 nm. Estas diferencias se relacionan con las impurezas presentes en la cúrcuma “E”®.

10.7.2-Polivinilpirrolidona PVP K-30 y Gelucire® 48/16

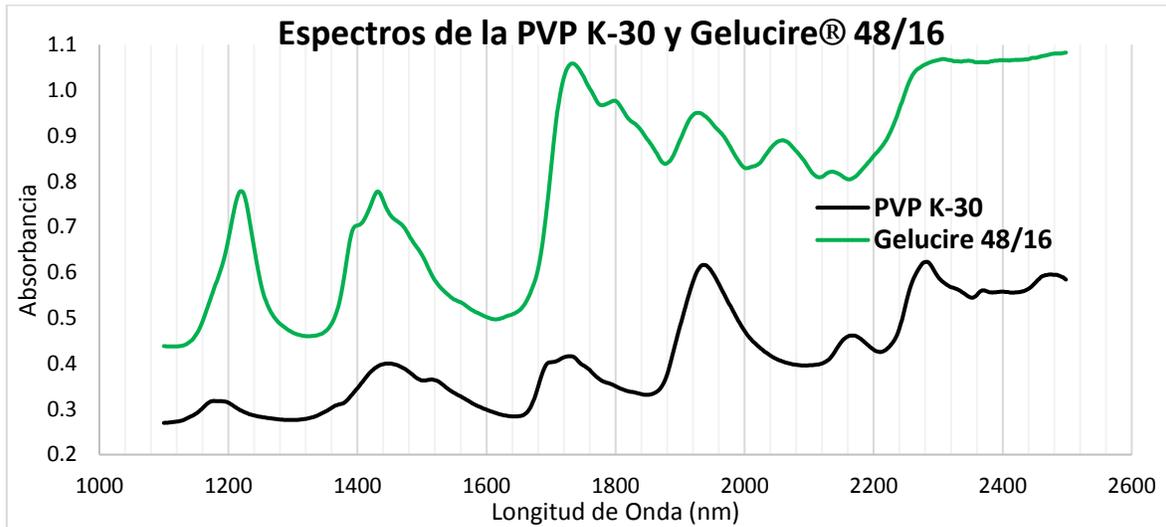


Figura 41 Espectro infrarrojo de los acarreadores

En la Figura 41 se observan los espectros infrarrojos de los acarreadores que se usaron en la elaboración de dispersiones sólidas.

10.7.2.1-Segunda derivada

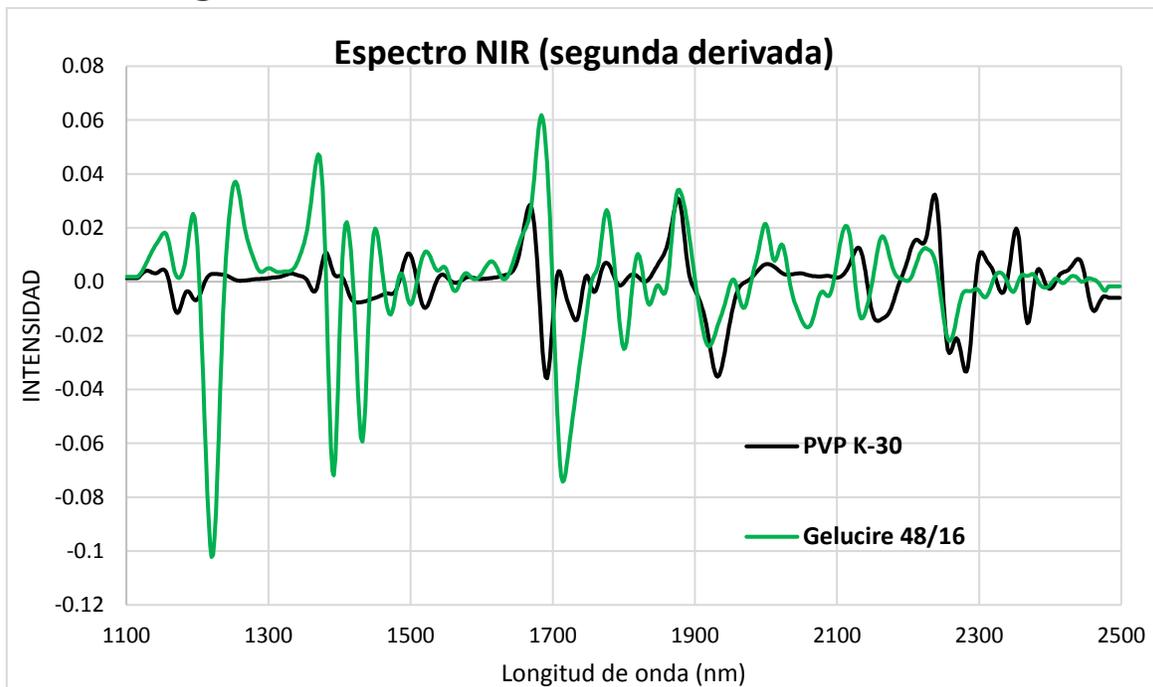


Figura 42 Espectro de la segunda derivada de NIR de los acarreadores

En la Figura 42 se muestra los espectros infrarrojos de la segunda derivada de los acarreadores.

10.7.3-Dispersiones sólidas de CUR:PVP (1:9)

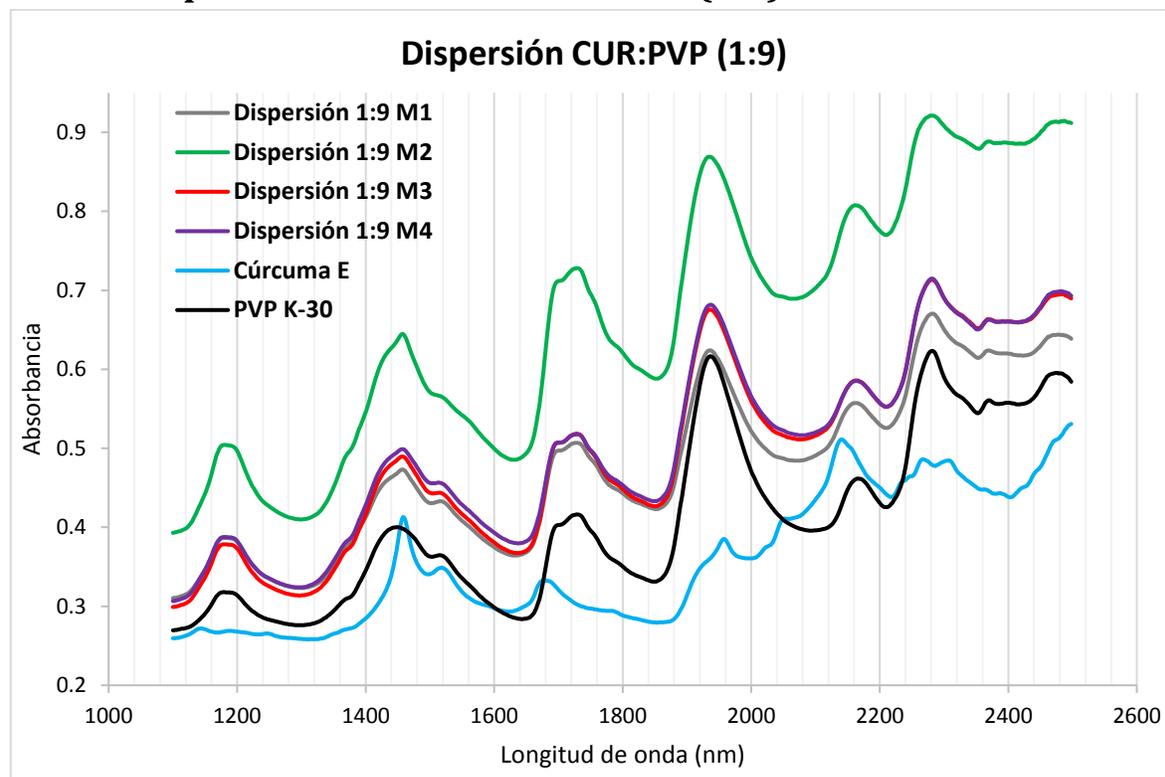


Figura 43 Espectro infrarrojo de las dispersiones 1:9 de CUR:PVP

En la figura 43 se muestran los espectros infrarrojos de las dispersiones sólidas de Curcumina:PVP K30 1:9. Se observa que el espectro de las dispersiones sólidas es muy similar al espectro de la PVP K-30, esto se debe a que la PVP K-30 se encuentra en mayor proporción en la dispersión sólida. Se observa que a la longitud de onda 1460nm hay un pico en el espectro de la cúrcuma “E” que está presente en el espectro de las dispersiones sólidas; Esto indica la presencia de curcumina en las dispersiones sólidas.

También se observa que no hay diferencia en los espectros de las dispersiones sólidas de los diferentes métodos de preparación de las dispersiones sólidas.

10.7.3.1- Segunda derivada

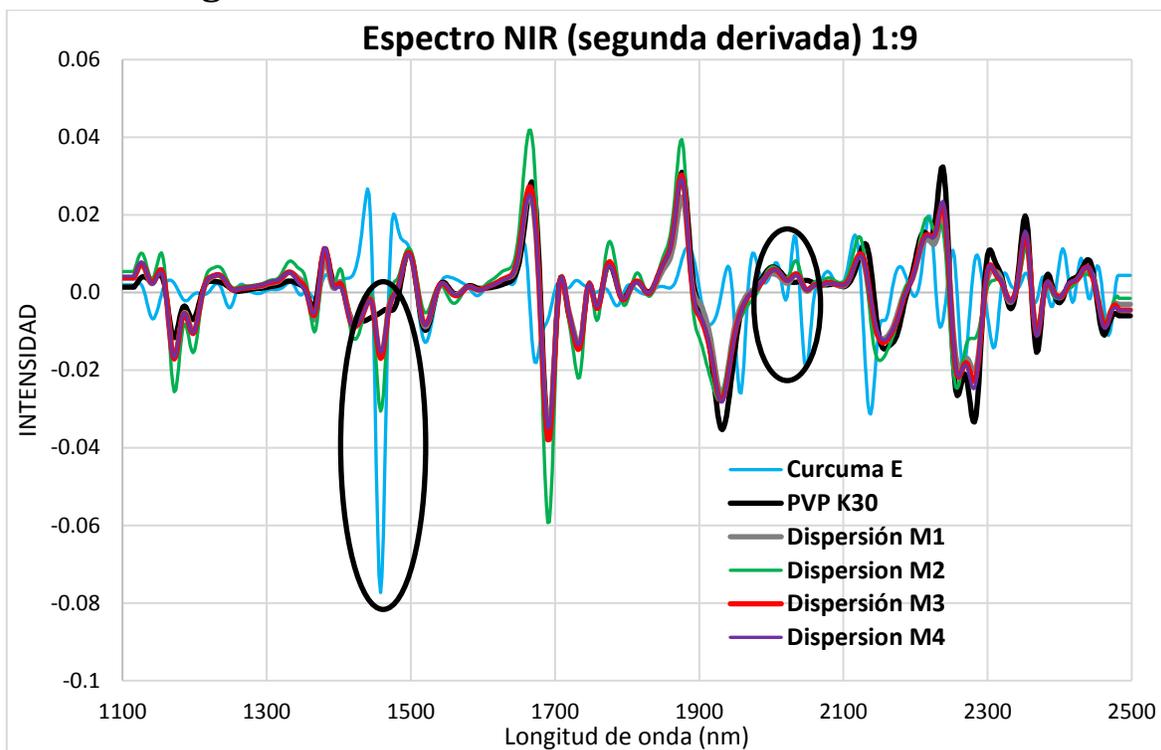


Figura 44 Espectro de la segunda derivada de NIR de las dispersiones de PVP 1:9

En la figura 44 se muestran los espectros infrarrojos de la segunda derivada de las dispersiones sólidas de Curcumina:PVP K-30 1:9. Se observa que el espectro infrarrojo de las dispersiones sólidas es muy similar al espectro de la PVP K-30. Sólo a las longitudes de onda 1460nm, 2020nm y 2050nm se muestran diferencias entre los espectros de la PVP K-30 y de las dispersiones. Estas diferencias indican la presencia de curcumina en las dispersiones sólidas.

10.7.4-Dispersiones sólidas de CUR:PVP (1:12)

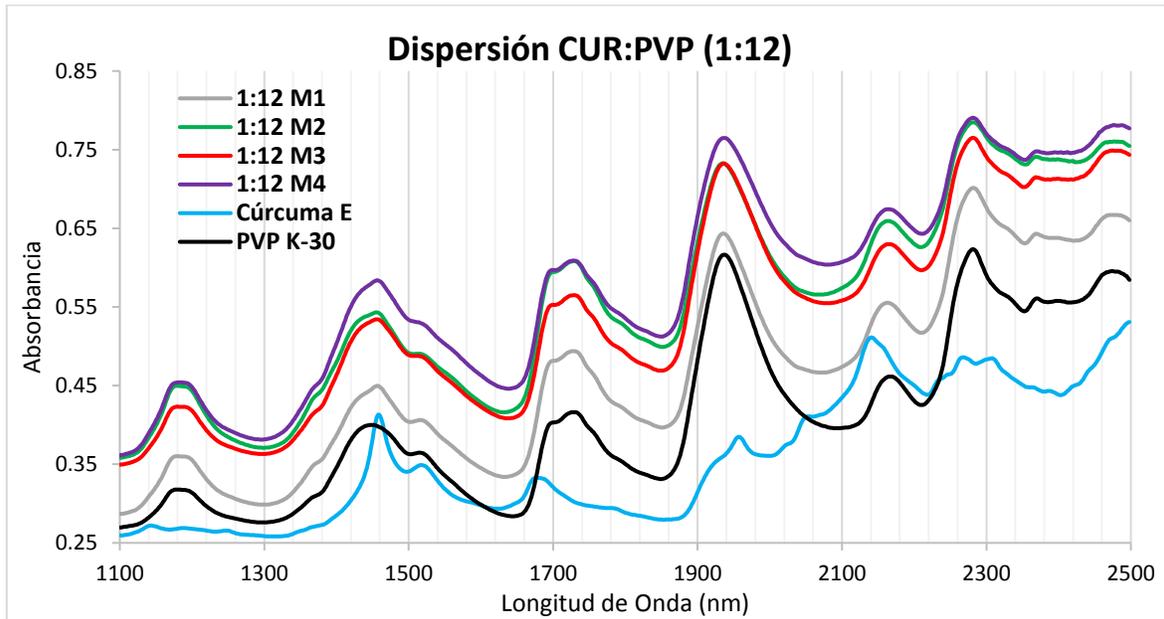


Figura 45 Espectro infrarrojo de las dispersiones 1:12 de CUR:PVP

En la Figura 45 se muestran los espectros de las dispersiones 1:12 de Curcumina:PVP K-30, se observa que el espectro de las dispersiones sólidas es muy similar al de la PVP K-30, ya que la PVP está presente en mayor proporción en las dispersiones sólidas.

Hay un pico de la cúrcuma “E” a los 1460nm que está presente en las dispersiones sólidas; Esto indica la presencia de curcumina en las dispersiones sólidas.

También se observa que no hay diferencia de los espectros en los diferentes métodos de preparación de las dispersiones sólidas.

10.7.4.1-Segunda derivada

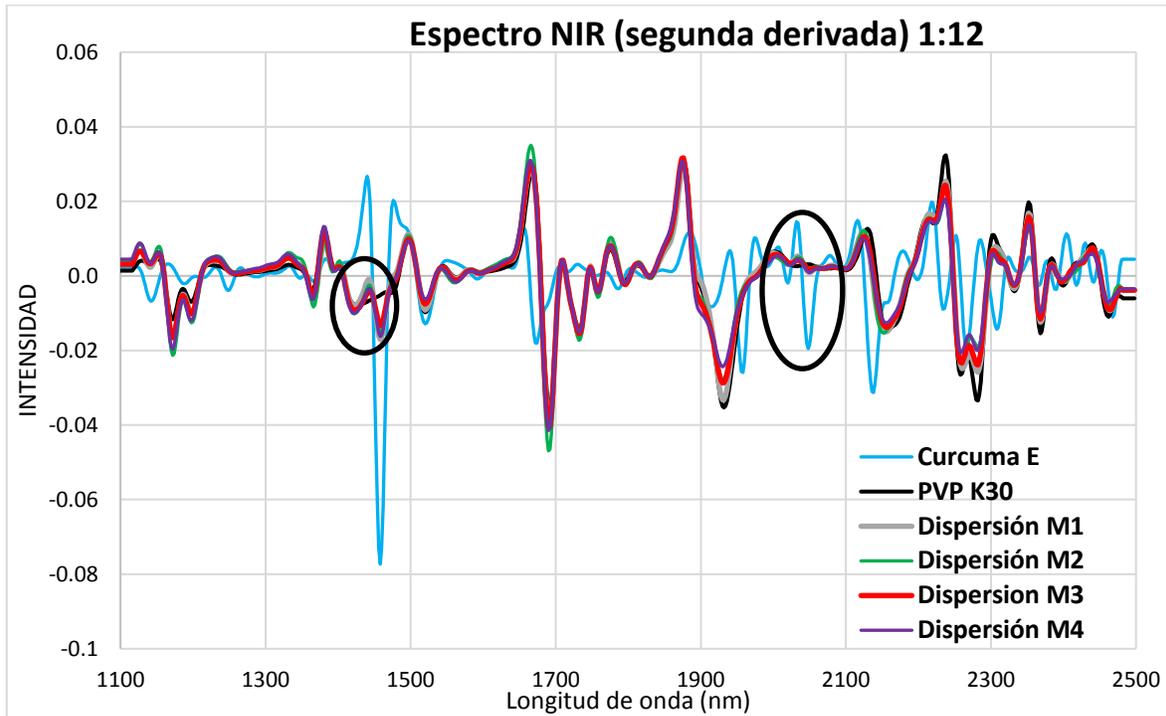


Figura 46 Espectro de la segunda derivada de NIR de las dispersiones de PVP 1:12

En la figura 46 se muestran los espectros de la segunda derivada de las dispersiones de Curcumina:PVP K-30 1:12. Se observa que los espectros de las dispersiones sólidas son muy similares al espectro de la PVP K-30. Sólo a las longitudes de onda 1460nm, 2020nm y 2050nm hay una diferencia entre los espectros de PVP K-30 y las dispersiones sólidas. Éstos picos diferentes corresponden a la cúrcuma “E”[®] por lo que esto nos indica la presencia de ésta.

10.7.5-Dispersiones sólidas de CUR:PVP (1:15)

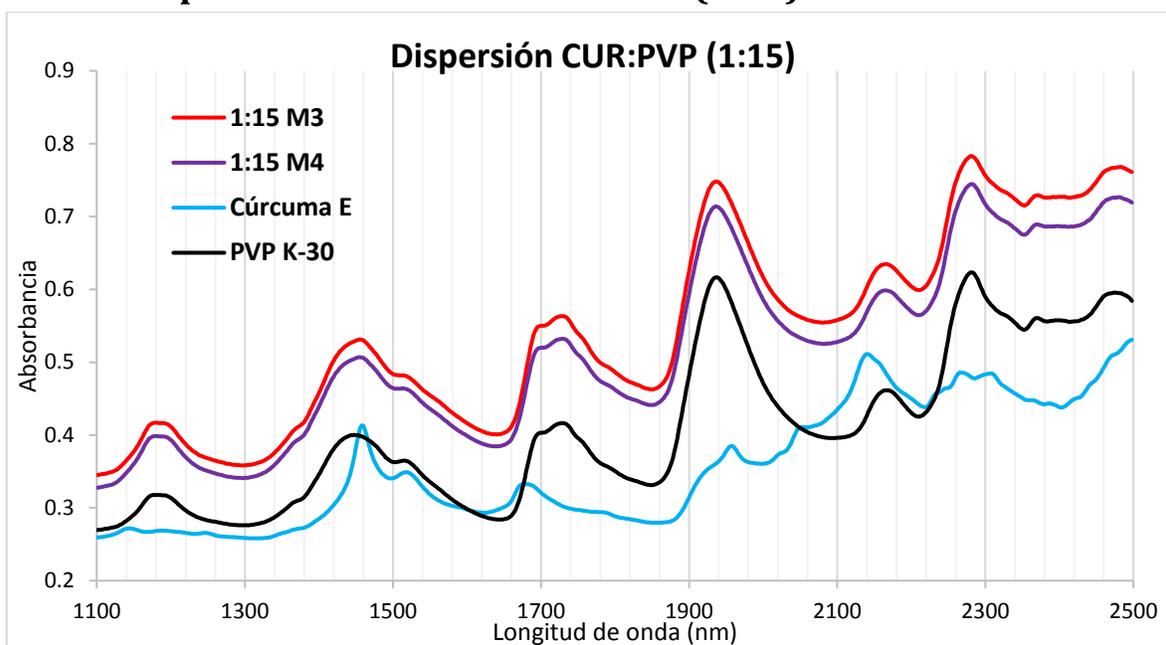


Figura 47 Espectro infrarrojo de las dispersiones 1:15 de CUR:PVP

En la Figura 47 se muestran los espectros de las dispersiones de Curcumina:PVP K-30 1:15. Se muestra que el espectro de la PVP K-30 es muy similar al espectro de las dispersiones sólidas, ya que el PVP K-30 es el componente que va en mayor proporción en las dispersiones sólidas.

En estas dispersiones la curcumina va en menor proporción (1:15) en comparación a las otras dispersiones previamente mostradas (1:9 y 1:12). Así que el espectro de las dispersiones sólidas es idéntico al de la PVP K-30.

También se observa que no hay diferencia de los espectros en los diferentes métodos de preparación de las dispersiones sólidas.

10.7.5.1- Segunda derivada

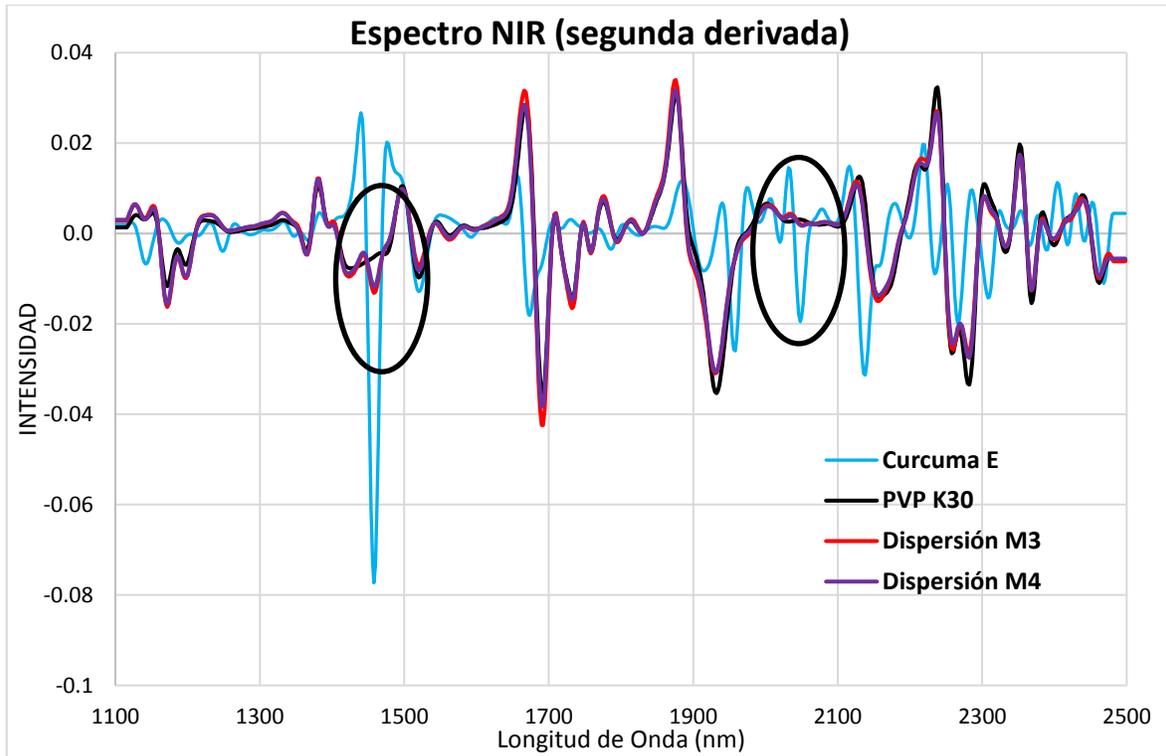


Figura 48 Espectro de la segunda derivada de NIR de las dispersiones de PVP 1:15

En la figura 48 se muestran los espectros de la segunda derivada de las dispersiones de Curcumina:PVP K-30 1:15. Se observa que los espectros de las dispersiones sólidas son muy similar al espectro de la PVP K-30. Sólo a las longitudes de onda 1460nm, 2020nm y 2050nm hay una diferencia entre los espectros de PVP K-30 y las dispersiones sólidas. Éstos picos diferentes corresponden a la cúrcuma “E”[®] por lo que esto nos indica su presencia.

10.7.6-Dispersiones sólidas de (CUR:GLC 48/16)

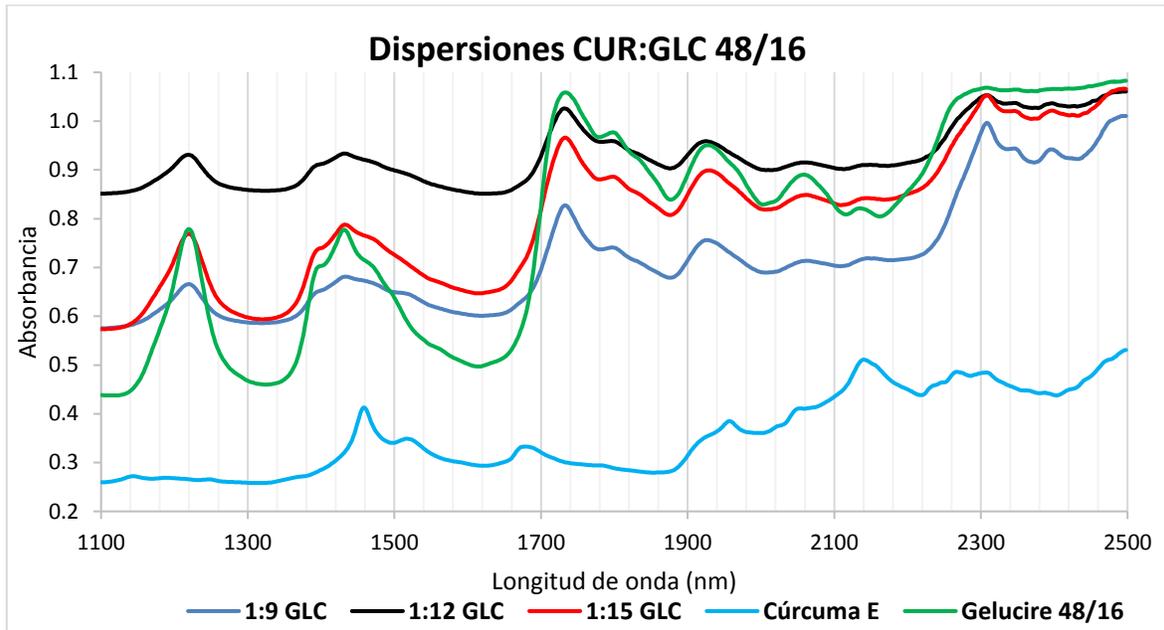


Figura 49 Espectro Infrarrojo de las dispersiones CUR:GLC 48/16

En la Figura 49 se observa el espectro de las dispersiones de CUR:Gelucire® 48/16, en donde el espectro es casi idéntico al del Gelucire® 48/16.

Para observar las diferencias en los espectros, se muestra a continuación los espectros de la segunda derivada para observar con más detalle.

10.7.6.1-Segunda derivada

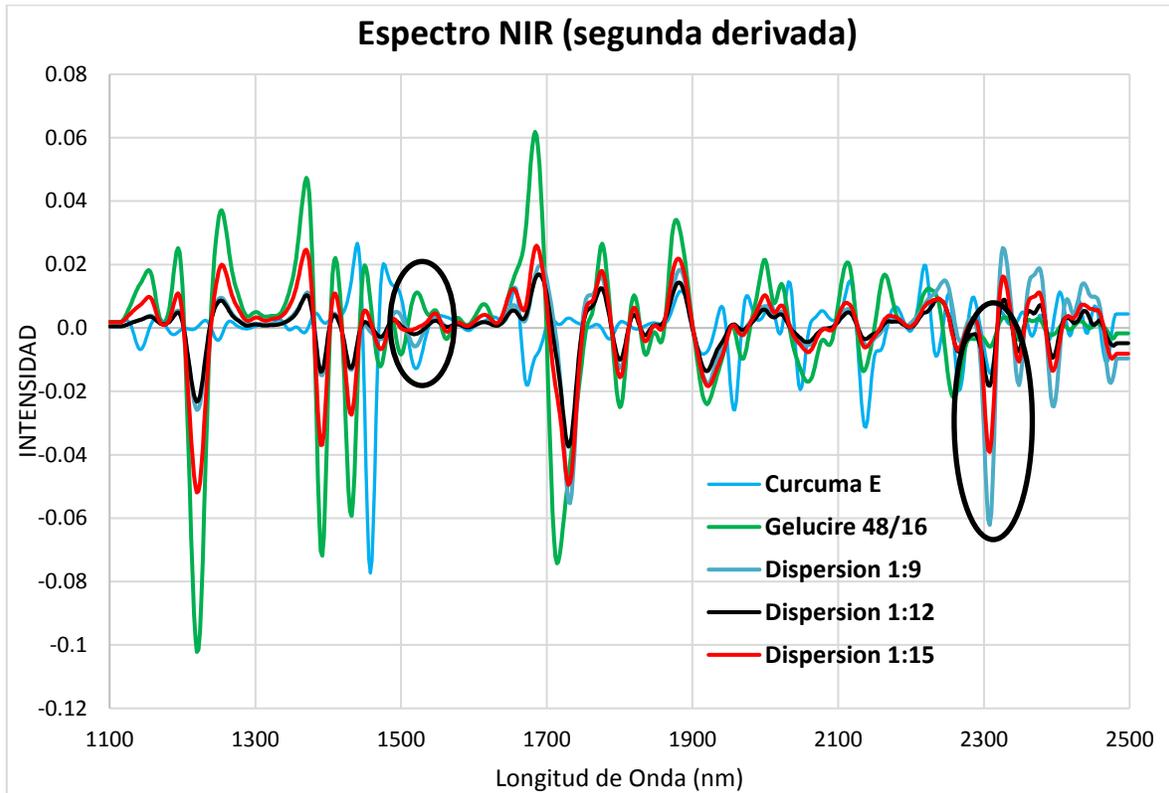


Figura 50 Espectro de la segunda derivada de NIR de las dispersiones de Gelucire® 48/16

En la figura 50 se muestran los espectros de las dispersiones de Curcumina:Gelucire 48/16. Se observa que los espectros de las dispersiones sólidas son muy similares al espectro del Gelucire® 48/16. A las longitudes de onda 1520nm y 2350nm se muestran picos de las dispersiones sólidas diferentes a los del Gelucire® 48/16; éstos picos corresponden a la curcumina, por lo que en la dispersión sólida está presente la curcumina.

10.8-CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

10.8.1-Curcumina Sigma-Aldrich® y Cúrcuma "E"®

Sample: Curcumina Sigm DSC 10 N2 16ENE18

DSC File: Curcumina Sigm DSC 10 N2 16EN...

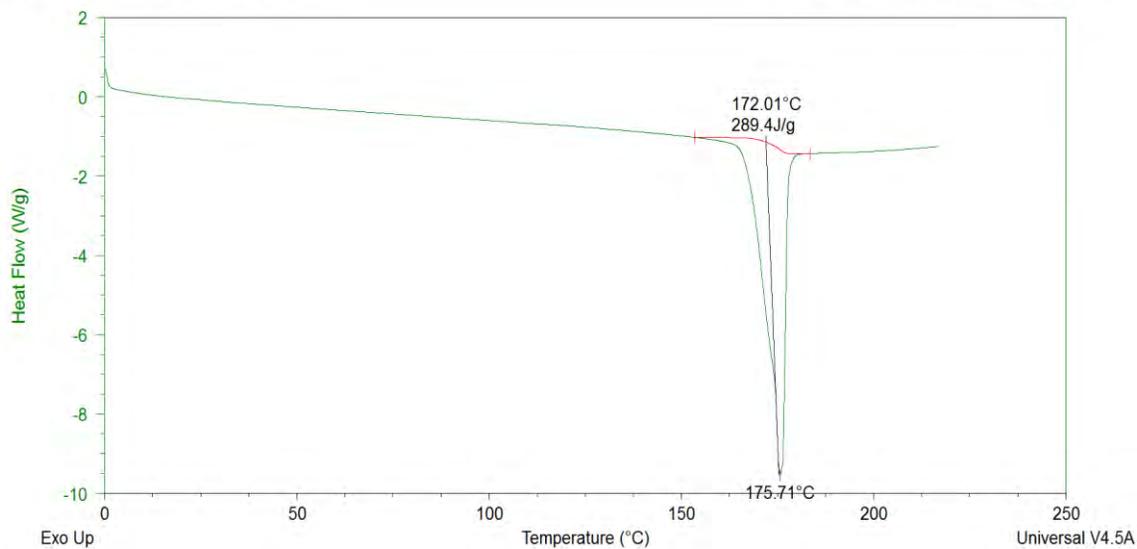


Figura 51 Termograma de la Curcumina Sigma-Aldrich®

Sample: LEDEFAR013 DSC N2 01FEB17

DSC File: C:\...\Curcuma E DSC N2 01FEB17.001

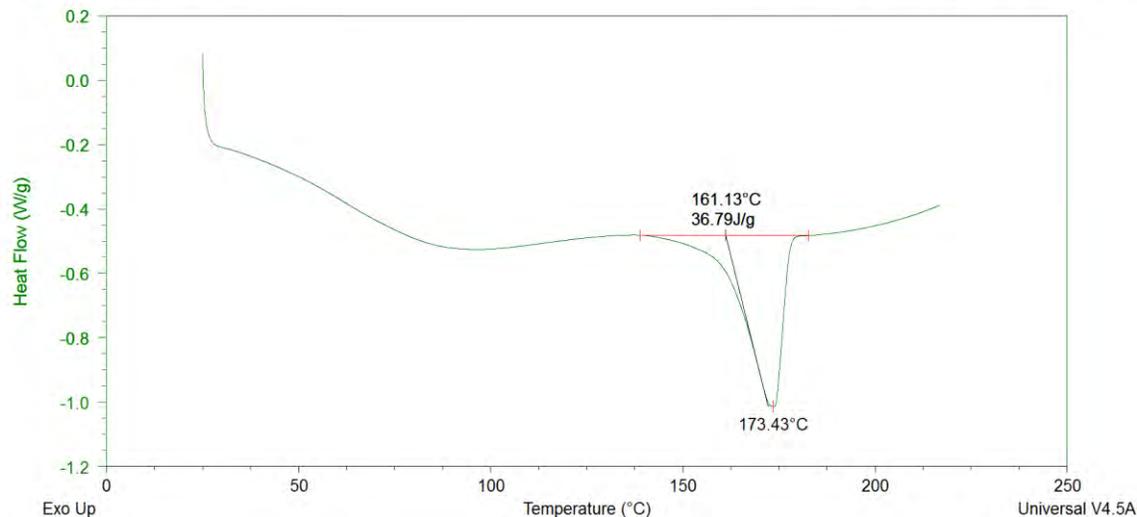


Figura 52 Termograma de la Cúrcuma "E"®

En la figura 51 se observa el termograma de la curcumina Sigma-Aldrich®, el cuál muestra un pico endotérmico simétrico y muy delgado, que se atribuye a que ésta materia prima cuenta con una pureza alta (77%). El pico endotérmico muestra que el punto de fusión de la curcumina Sigma-Aldrich® es de 175.71°C, que en comparación al punto de fusión de la curcumina que nos da la literatura es de 183°C.

En la figura 52 se muestra el termograma de la cúrcuma "E"®, que muestra un pico endotérmico, que es asimétrico y un poco ancho, que se atribuye a la baja pureza de la cúrcuma "E"® (44.096%).

Ésta diferencia de los puntos de fusión de las materias primas con respecto al dato que nos da la literatura, se debe a la pureza que muestra cada materia prima. Al presentar la muestra más impurezas, se verá disminuido su punto de fusión, así como se obtendrá un pico ancho.

10.8.2-Polivinilpirrolidona PVP K-30 y Gelucire® 48/16

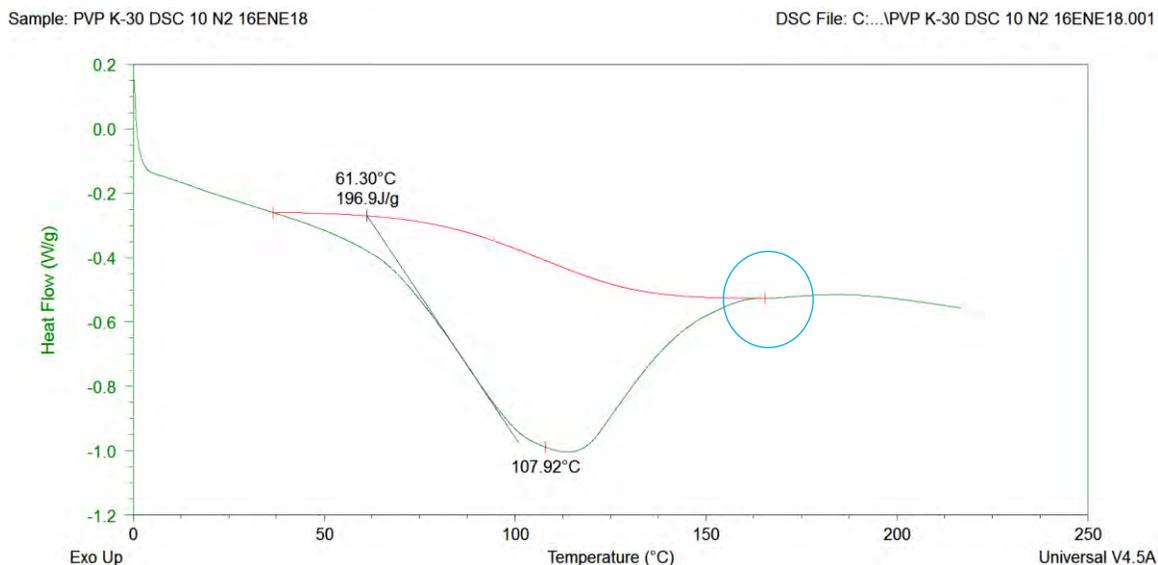


Figura 53 Termograma de la PVP K-30

En la figura 53 se muestra el termograma de la PVP K-30 usada en la elaboración de las dispersiones sólidas, hay un círculo azul, mostrando que en ese espacio se observa una

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

transición vítrea, que es común en los polímeros. Este fenómeno se encuentra aproximadamente a los 160°C y corresponde a lo que menciona la literatura.

Sample: GELUCIRE 48-16 DSC 10 N2 15ENE18

DSC File: GELUCIRE 48-16 DSC 10 N2 15EN...

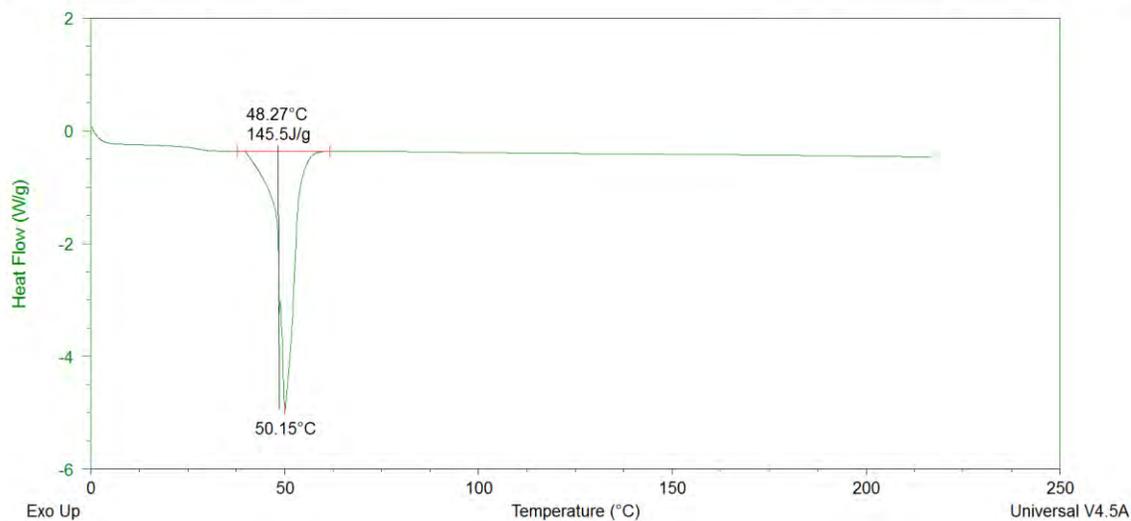


Figura 54 Termograma del Gelucire® 48/16

En la figura 54 se observa el termograma del Gelucire® 48/16 en donde hay un pico endotérmico que es simétrico y delgado a los 50°C; Lo cuál coincide con la literatura, que nos marca que el punto de fusión del Gelucire® 48/16 es de aproximadamente 48.4°C

10.8.3-Dispersiones sólidas CUR:PVP (Método 3)

Curve 1: LEDEFAR21 DSC N2 01FEB17

DSC File: C:\...\Disp1_9 DSC N2 01FEB17.001

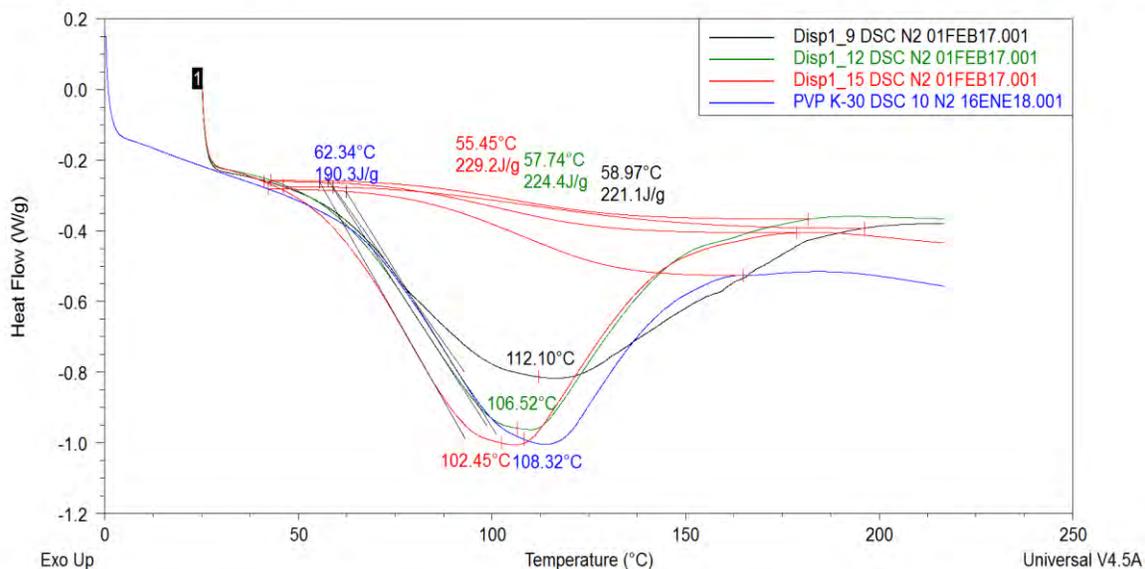


Figura 55 Termogramas de las dispersiones sólidas del Método 4 de CUR:PVP

En la figura 55 se muestran los termogramas de las dispersiones sólidas del Método 3, se observan que hay endotermas que representan el punto de fusión. En primera instancia se observa que el pico de fusión de la cúrcuma “E”[®] desaparece, por lo que hay una interacción entre los dos componentes de la dispersión sólida. La dispersión sólida 1:9, que es la dispersión que tiene más porcentaje de curcumina, 4.41%, muestra un punto de fusión más alto que la dispersión 1:12, que tiene un porcentaje de curcumina de 3.39%. La dispersión 1:15 que tiene un porcentaje de curcumina de 2.76, tiene el punto de fusión más bajo. Esto se explica ya que hay una interacción entre el PVP K-30 y la curcumina, ya que hay un abatimiento de la temperatura de fusión de las dispersiones sólidas al disminuir la concentración de curcumina. Igualmente hay un incremento del punto de fusión de las dispersiones sólidas cuando se disminuye la cantidad de PVP K-30 en las dispersiones sólidas.

También se observa que la endoterma de la PVP K-30 es muy ancha ya que es un polímero.

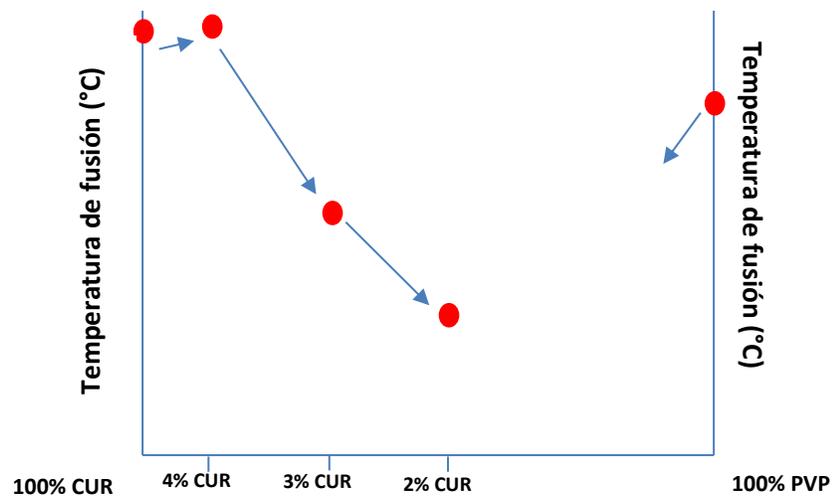


Figura 56 Diagrama de Fases propuesto de las Dispersiones sólidas del método 3

En la figura 56 se muestra el Diagrama de fases binario que se obtendría con la información que nos dio el DSC. Se observa que el diagrama de fases binario sería de una mezcla eutéctica.

10.8.4-Dispersiones sólidas CUR:PVP (Método 4)

Curve 4: PVP K-30 DSC 10 N2 16ENE18

DSC File: C:\...\PVP K-30 DSC 10 N2 16ENE18.001

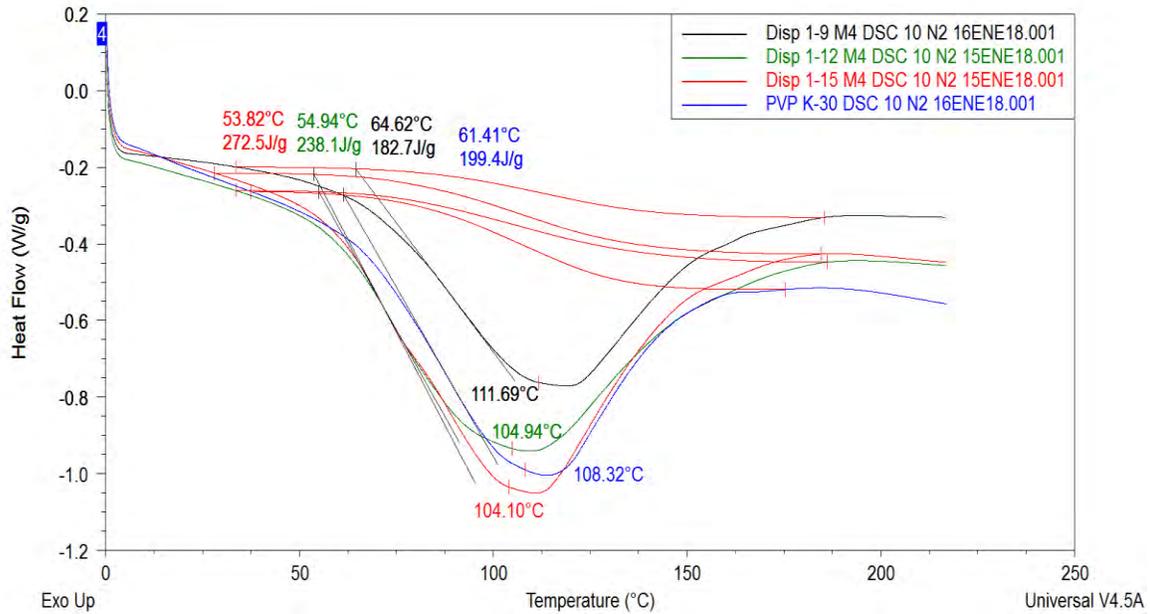


Figura 57 Termogramas de las dispersiones sólidas del Metodo 4 de las dispersiones CUR:PVP

En la figura 57 se muestran los termogramas de las dispersiones sólidas de CUR:PVP elaboradas por el método 4. De la misma manera que el método 3, la temperatura de fusión disminuye cuando baja la concentración de curcumina en las dispersiones sólidas.

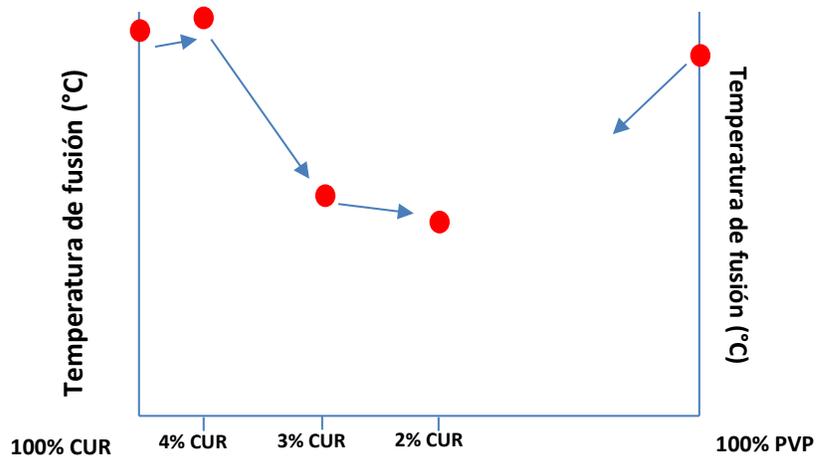


Figura 58 Diagrama de Fases propuesto de las Dispersiones sólidas del método 4

En la figura 58 se muestra que con la información del DSC se obtendría un diagrama de fases binario como se observa. Se ve que el diagrama tiende a ser un diagrama de fases de una mezcla eutéctica.

10.8.5-Dispersiones sólidas de CUR:Gelucire® 48/16

Curve 1: GELUCIRE 48-16 DSC 10 N2 15ENE18

DSC File: GELUCIRE 48-16 DSC 10 N2 15E...

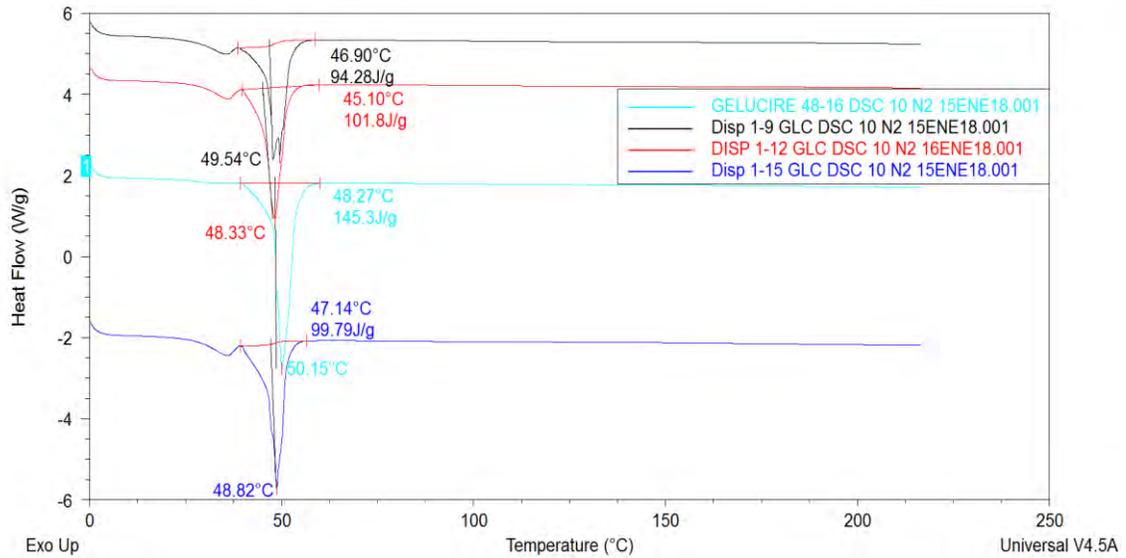


Figura 59 Termogramas de las dispersiones de CUR: GLC 48/16

En la figura 59 se muestran los termogramas de las dispersiones de CUR:GLC 48/16, en los cuales se puede observar la aparición de una endoterma por debajo de la endoterma de fusión del Gelucire® 48/16; Ésta endoterma puede aparecer debido a que la cúrcuma “E” está actuando como una impureza del Gelucire® 48/16, porque el pico de fusión de la cúrcuma “E” desaparece, ya que hay una interacción entre la cúrcuma “E”® y el Gelucire® 48/16.

10.9-MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

10.9.1-Curcumina Sigma-Aldrich® y Cúrcuma "E"®

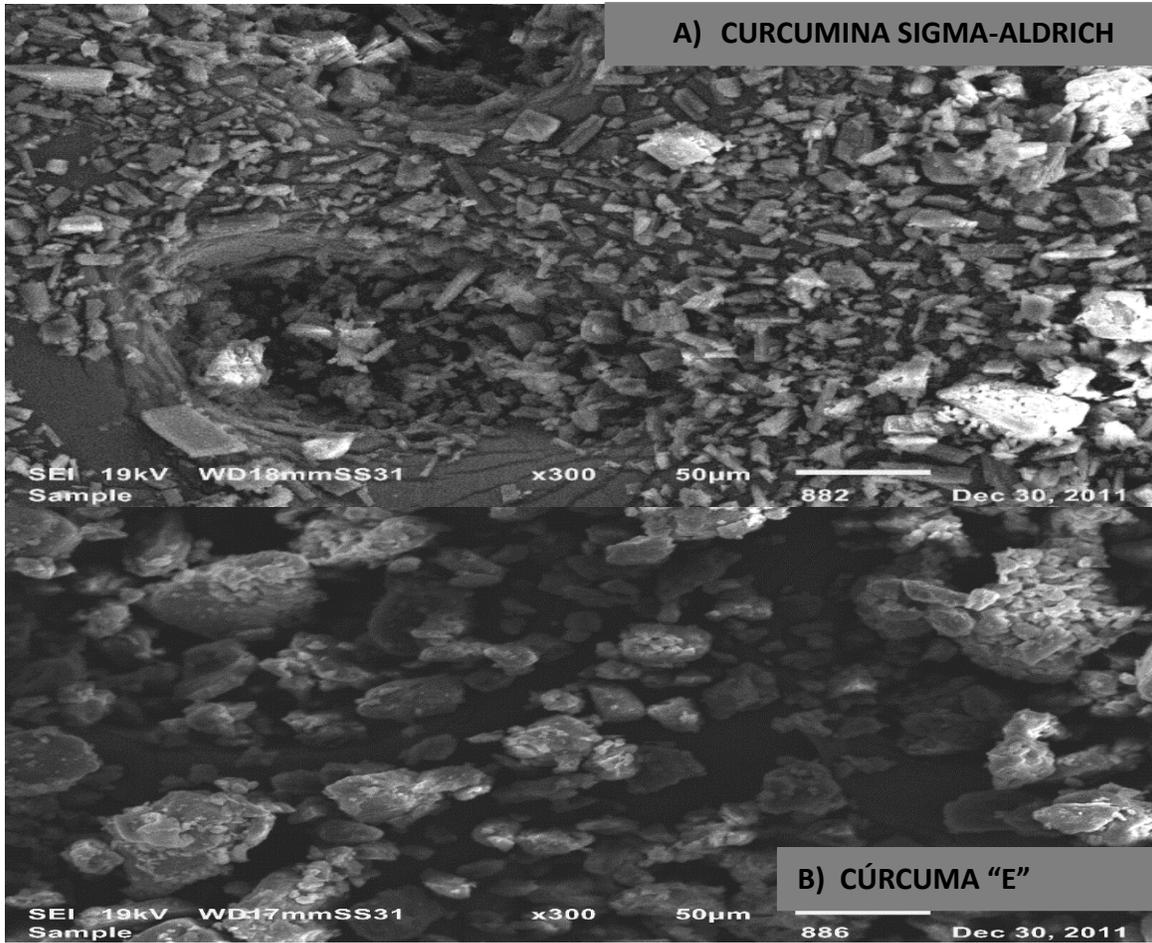


Figura 60 Micrografías a 300x de la curcumina Sigma-Aldrich (A) y de la cúrcuma "E" (B)

En la figura 60 (A) muestra la micrografía de la curcumina Sigma-Aldrich®, en la cual se observan morfologías de forma columnar de tamaño poli disperso, al igual, las estructuras son fibrosas.

En cambio, en la Ilustración 60 (B) se muestra la cúrcuma "E"®, que tiene morfología irregular, el tamaño de partícula es variable. Se observa que la morfología es muy diferente a la curcumina Sigma-Aldrich®, ya que estas partículas son de forma circular irregular, el tamaño de partícula es diferente entre cada partícula, por lo que se observa que hay diferencias entre la curcumina Sigma-Aldrich® y la cúrcuma "E"®.

10.9.2-Polivinilpirrolidona PVP K-30 y Gelucire® 48/16

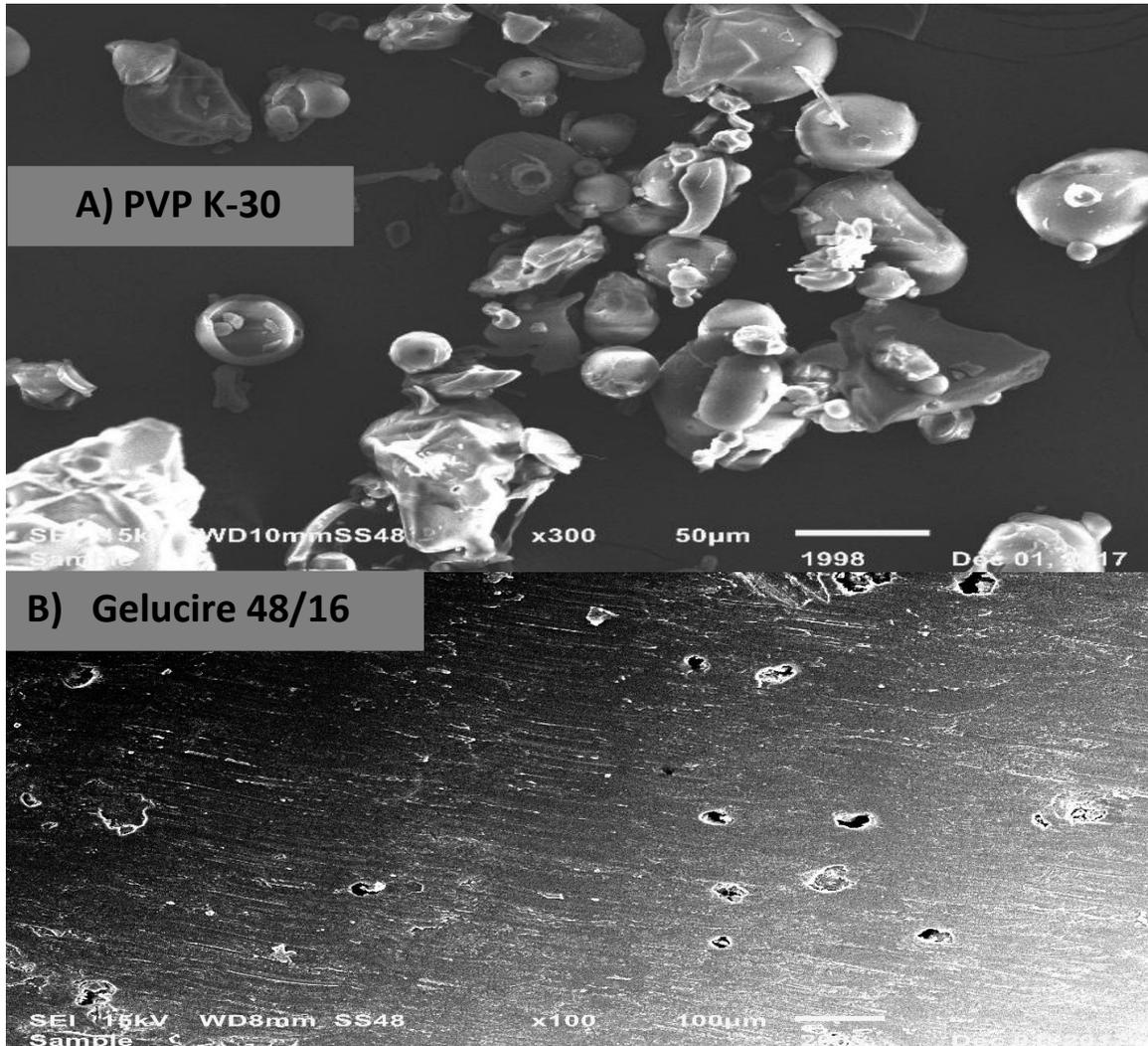


Figura 61 Micrografías a 300x de la PVP K-30 (A) e imagen a 100x de un pellet de Gelucire 48/16 (B)

En la figura 61 se muestra (A), la micrografía de la PVP K-30 a 300x, se observa que la PVP K-30 tiene una morfología esférica de tamaño poli disperso de superficie lisa. En la imagen se observa que al momento de ver la PVP K-30 al microscopio, la PVP empezó a fundirse y hay partículas de la PVP que se ven amorfas.

En la figura 61 (B) se muestra la imagen del Gelucire® 48/16, donde se ve que el pellet tiene una superficie lisa con muy pocas irregularidades. Esta imagen se tomó a 100x ya que a 300x no se alcanzaba a apreciar nada.

10.9.3-Dispersiones sólidas CUR:PVP (Método 4)

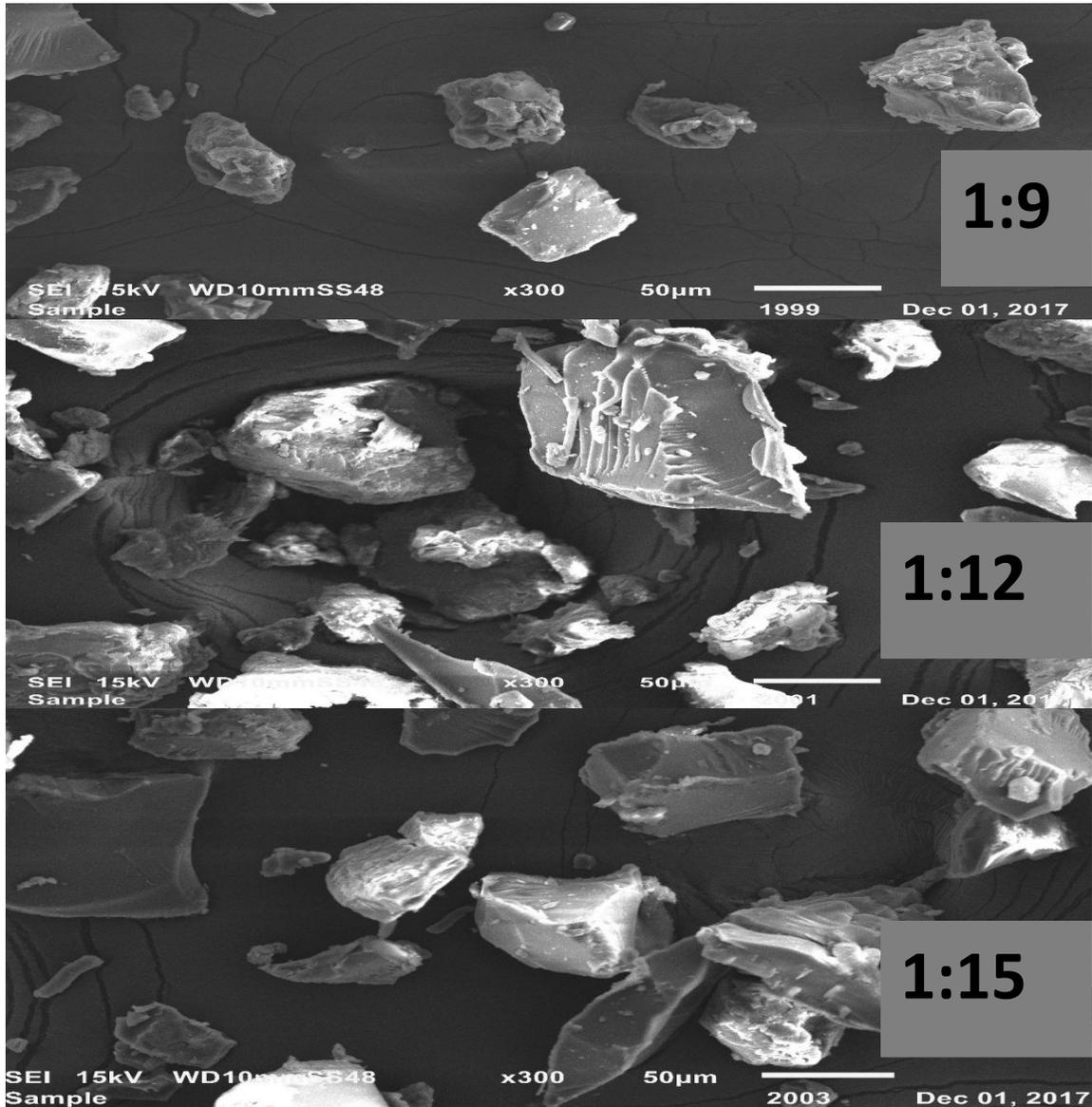


Figura 62 Micrografías a 300x de las dispersiones sólidas elaboradas por el método 4

En la figura 62 se observa en las micrografías que, la dispersión sólida 1:9, sus partículas son pequeños aglomerados de tamaño irregular. En el caso de la dispersión 1:12, las partículas son duras y de consistencia rugosa.

En el caso de la dispersión 1:15, las partículas son amorfas y tienen una superficie porosa.

10.9.4-Dispersiones sólidas de CUR:Gelucire® 48/16

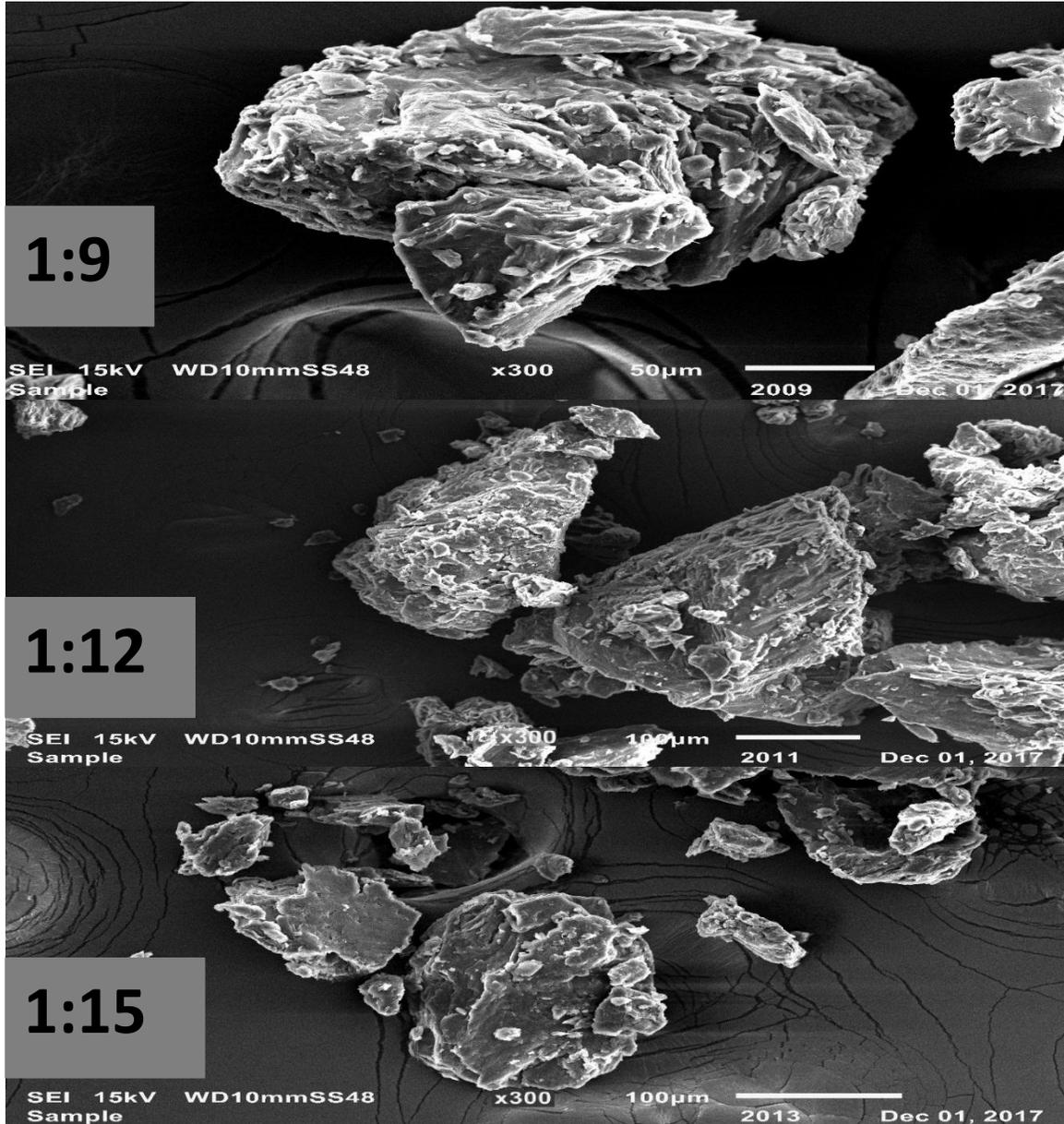


Figura 63 Micrografías a 300x de las dispersiones de CUR:GLC 48/16

La micrografía de la dispersión 1:9 muestra un aglomerado de partículas irregular; La morfología de la dispersión 1:12 muestra partículas amorfas de menor tamaño. En el caso de la dispersión sólida 1:15 muestra un aglomerado de partículas laminares.

La morfología de estas dispersiones se observa así debido a que las dispersiones sólidas fueron elaboradas por el método de fusión.

CONCLUSIÓN

Se elaboraron dispersiones sólidas de cúrcuma “E” con PVP K-30 por el método de evaporación de solvente por cuatro técnicas de preparación y dispersiones sólidas de cúrcuma “E” con Gelucire® 48/16 por el método de fusión.

Se determinó la cantidad de curcumina en las dispersiones sólidas por UPLC, obteniendo que el contenido de curcumina en las dispersiones oscila en un rango de 90%-100%.

Se determinó la solubilidad en agua de las dispersiones sólidas, obteniendo que las dispersiones de Curcumina:PVP K-30 1:9 del M1 y M4 fueron las dispersiones más solubles en agua con una solubilidad de 0.415 mg/mL y 0.408 mg/mL respectivamente. En el caso de las dispersiones de Curcumina:Gelucire®48/16 la dispersión 1:9 tiene una solubilidad de 0.573 mg/mL, por lo que es la más soluble, aumentando la solubilidad de la curcumina 20,110 veces.

Se realizaron perfiles de disolución intrínseca a las dispersiones sólidas, obteniendo que la dispersión sólida 1:9 de Curcumina:Gelucire® 48/16 fue la que permitió aumentar la velocidad de disolución intrínseca de 0.4428 mg/min/cm².

El espectro NIR de todas las dispersiones sólidas de Curcumina:PVP K-30 muestran prácticamente el mismo espectro de la PVP K-30, a excepción de las longitudes de onda de 1460nm, 2020nm y 2050nm, las cuales nos indica la presencia de curcumina en la dispersión sólida. Las dispersiones sólidas de Curcumina:Gelucire 48/16 tuvieron casi el mismo espectro del Gelucire 48/16 y donde hubo diferencia fue a los 1520nm y 2350nm, lo cual indica que en la dispersión sólida está presente la curcumina.

Se caracterizaron las dispersiones sólidas de Curcumina:PVP del método 3 y método 4 por DSC obteniendo que el tipo de dispersión sólida que se obtiene en éstas dispersiones es una mezcla eutéctica. Los datos que se obtuvieron en el DSC de dispersiones de Curcumina:Gelucire 48/16, no muestran ninguna tendencia para poder predecir qué tipo de dispersión se obtiene.

REFERENCIAS

- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., Aggarwal, B. B., Anand, P., Kunnumakkara, A. B., & Newman, R. A. (2007). Bioavailability of Curcumin : Problems and Promises reviews Bioavailability of Curcumin : Problems and Promises. *Molecular Pharmacology*, 4(November), 807–818. <http://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Bermúdez, J., Simonzzi, A., & Palma, S. (2015). Dispersiones sólidas:Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas. *Pharmaceutical Technology*, 137(October), 64–70.
- Bloch D.W., S. P. P. (1987). Solid Dispersion.Fundamentals and examples. *Pharmaceutical Acta Helvatie*, 1, 23–57.
- C., D., & P., Y. (2011). The In-vitro pH-Dissolution Dependence and In-vivo Bioavailability of Frusemide-PVP Solid Dispersions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 41(2), 73–78. <http://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1989.tb06396.x>
- Chaudhari, S. P., & Dugar, R. P. (2017). AC SC. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.010>
- Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(9), 1281–1302. <http://doi.org/10.1002/jps.2600600902>
- Cosmos. (n.d.). Cúrcuma. Retrieved April 10, 2018, from <https://www.cosmos.com.mx/producto/curcuma-4clm.html>
- Craig, D. Q. M. (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 231(2), 131–144. [http://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00891-2](http://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00891-2)
- Dannenfelser, R. M., He, H., Joshi, Y., Bateman, S., & Serajuddin, A. T. M. (2004). Development of Clinical Dosage Forms for a Poorly Water Soluble Drug I: Application of Polyethylene Glycol-Polysorbate 80 Solid Dispersion Carrier System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. <http://doi.org/10.1002/jps.20044>
- Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N., & Atin, K. (2009). REVIEW SOLID DISPERSIONS : A REVIEW, 22(2), 234–246.
- Di, L., Fish, P. V., & Mano, T. (2012). Bridging solubility between drug discovery and development, 17(May). <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.11.007>
- Facultad de Química, U. (n.d.). Análisis Térmico. Retrieved July 28, 2017, from <https://quimica.unam.mx/investigacion/servicios-para-la-investigacion/usaii/analisis-termico/>
- Ford, J. L., & Timmins, P. (1982). *Pharmaceutical Thermal Analysis: Techniques & Applications*. EUA: Ellis Horwood Ltd , Publisher (July 19, 1989).
- Gattefossé. (n.d.). LIPID-BASED DRUG DELIVERY SYSTEMS. Retrieved August 4, 2017, from

<https://www.gattefosse.com/lipid-based-drug-delivery-systems>

- Gursoy, R. N., & Benita, S. (2004). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 58(3), 173–182. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001>
- Itthipanichpong, C., Ruangrunsi, N., Kemsri, W., & Sawasdipanich, A. (2003). Antispasmodic effects of curcuminoids on isolated guinea-pig ileum and rat uterus. *Journal Of The Medical Association Of Thailand*, 86 Suppl 2, 299–309. Retrieved from <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=12930003&lang=es&site=eds-live>
- Jannin, V., Chevrier, S., Michenaud, M., Dumont, C., Belotti, S., Chavant, Y., & Demarne, F. (2015). Development of self emulsifying lipid formulations of BCS class II drugs with low to medium lipophilicity. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(1), 385–392. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.009>
- Jovanovic, S. V., Steenken, S., Boone, C. W., & Simic, M. G. (1999). H-Atom Transfer Is A Preferred Antioxidant Mechanism of Curcumin. *Journal of the American Chemical Society*, 121(41), 9677–9681. <http://doi.org/10.1021/ja991446m>
- Kakkar, V., Singh, S., Singla, D., Sahwney, S., Chauhan, A. S., Singh, G., & Kaur, I. P. (2010). Pharmacokinetic applicability of a validated liquid chromatography tandem mass spectroscopy method for orally administered curcumin loaded solid lipid nanoparticles to rats. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 878(32), 3427–3431. <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.10.017>
- Karavas, E., Georganakis, E., Sigalas, M. P., Avgoustakis, K., & Bikiaris, D. (2007). Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug , particle size distribution and drug – polymer interactions, 66, 334–347. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.11.020>
- Kaseem A.A., Zaki S.A. Mursi N.M., T. S. A. (1979). Cloranphenicol solid dispersion system. *J. Pharmaceutical Industry*, (41), 390–393.
- Kumar, S., & Gupta, S. K. (2013). Pharmaceutical Solid Dispersion Technology: A Strategy to Improve Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. <http://doi.org/10.2174/18722113113079990009>
- Kumavat, S. D., Chaudhari, Y. S., Borole, P., Mishra, P., Shenghani, K., & Duvvuri, P. (2013). Degradation Studies of Curcumin. *International Journal of Pharmacy Review and Research*, 3(2), 50–55.
- Lestari, M. L. A. D., & Indrayanto, G. (2014). *Curcumin. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 39). <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9>
- Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 50(1), 47–60.

[http://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00076-X](http://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00076-X)

- Li, L., Mu, L., & Torchilin, V. (2007). Mixed micelles made of Pluronic and PEG-PE for solubilization of poorly soluble anticancer drug paclitaxel. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 17(6), 389–392. [http://doi.org/10.1016/S1773-2247\(07\)50078-X](http://doi.org/10.1016/S1773-2247(07)50078-X)
- Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(1), 235–249. [http://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00107-6](http://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00107-6)
- Loftsson, T., & Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(10), 1017–1025. <http://doi.org/https://doi.org/10.1021/js950534b>
- Michael, M., & Milo, G. (2006). New method of solid-state dispersion for increasing dissolution rates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(11), 1323–1324. <http://doi.org/10.1002/jps.2600551138>
- Microscopía Electrónica de Barrido. (n.d.). Retrieved July 28, 2017, from <http://mty.cimav.edu.mx/sem/>
- Microscopio Electrónico de Barrido. (n.d.). Retrieved July 28, 2017, from http://www.mty.itesm.mx/dia/deptos/im/m00-862/Lecturas/SEM_ICP.pdf
- Pouton, C. W. (2006). Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(3–4 SPEC. ISS.), 278–287. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016>
- Rodríguez-Spong, B., Price, C. P., Jayasankar, A., Matzger, A. J., & Rodríguez-Hornedo, N. (2004). General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(3), 241–274. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.005>
- Sasikumar, B. (2012). Turmeric. In *Handbook of Herbs and Spices* (pp. 526–546). <http://doi.org/10.1533/9780857095671.526>
- Sekiguchi, K., & Obi, N. (1961). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 9(11), 866–872. <http://doi.org/10.1248/cpb.9.866>
- Shah, J. C., Chen, J. R., & Chow, D. (1995). Preformulation study of etoposide: II. Increased solubility and dissolution rate by solid-solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 113(1), 103–111. [http://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00195-B](http://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00195-B)
- Shah, N., Sandhu, H., Choi, D. S., Chokshi, H., & Malick, A. W. (2014). *Amorphous Solid Dispersions*. (N. Shah, H. Sandhu, D. S. Choi, H. Chokshi, & A. W. Malick, Eds.) (1st ed.). <http://doi.org/10.1007/978-1-4939-1598-9>
- Skoog, D. A., Holler, J. H., Nieman, T. A. (2001). *Principios de Análisis Instrumental* (5ta ed.). Madrid, España: McGraw Hill.

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

- Tonnesen, H. H., & Karlsen, J. (1985). Studies on curcumin and curcuminoids. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution. *Zeitschrift Fur Lebensmittel-Untersuchung Und -Forschung VO* - 180, (5). Retrieved from <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsagr&AN=edsagr.US201302053905&lang=es&site=eds-live>
- Vadnere, M. K. (2007). Coprecipitates and Melts. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (pp. 774–780). <http://doi.org/10.1081/E-EPT-100000464>
- W.D. Walking, Povidone, in: A. Wade, P. J. W. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (D. American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, Ed.).
- YAGI, N., TERASHIMA, Y., KENMOTSU, H., SEKIKAWA, H., & TAKADA, M. (1996). Dissolution Behavior of Probucof from Solid Dispersion Systems of Probucof-Polyvinylpyrrolidone. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 44(1), 241–244. <http://doi.org/10.1248/cpb.44.241>
- Yalkowsky, S. H. (1984). Techniques of Solubilization of Drugs. *Marcel Dekker*, 138–183. <http://doi.org/10.1002/jps.2600730245>

ANEXOS

ANEXO 1- Certificado de análisis de la Curcumina Sigma-Aldrich®

SIGMA-ALDRICH®

sigma-aldrich.com

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA

Website: www.sigmaaldrich.com

Email USA: techserv@sial.com

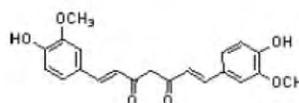
Outside USA: eurtechserv@sial.com

Certificate of Analysis

Product Name:

Curcumin - from Curcuma longa (Turmeric), powder

Product Number: C1386
Lot Number: 081M1611V
Brand: SIGMA
CAS Number: 458-37-7
MDL Number: MFCD00008365
Formula: C₂₁H₂₀O₆
Formula Weight: 368.38 g/mol
Storage Temperature: Store at -20 °C
Quality Release Date: 23 AUG 2011



Test	Specification	Result
Appearance (Color)	Yellow to Orange	Yellow-Orange
Appearance (Form)	Powder	Powder
Solubility (Color)	Yellow to Orange	Orange
Solubility (Turbidity)	Clear to Hazy	Clear
10 mg/mL, EtOH		
UV/VIS Absorbance (approx 430 nm)	423 - 430 nm	424 nm
Purity (HPLC) (approx 70%)	≥ 65 %	77 %

Rodney Burbach, Manager
Analytical Services
St. Louis, Missouri US

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

ANEXO 2- Condiciones cromatográficas de la curva de calibración



REPORTE_curcumina CS

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	SIST8.1, SIST6.3, SIST3.3,	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	cURVA 30OCT17
Vial:	1:D,4, 1:D,3, 1:C,4, 1:A,5, 1:D,1,	Acq. Method Set:	Curcumina_Feb17
Injection #:	1, 6, 2, 5, 4, 8, 7, 3	Processing Method:	CARLOS020517
Injection Volume:	10.00 ul	Channel Name:	425.0nm
Run Time:	3.3 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	PDA 425.0 nm
Date Acquired:	10/30/2017 1:59:00 PM CDT, 10/30/2017 2:03:12 PM CDT, 10/30/2017 2:07:25 PM		
Date Processed:	10/30/2017 4:29:15 PM CDT, 10/30/2017 4:29:16 PM CDT, 10/30/2017 4:29:17 PM		

Columna:
Aquty UPLC BEHShield RP18 1.7 µm(2.1x100mm Waters)

System Suitability Summary Results Name: CURCUMINA

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	USP Tailing	K Prime	Width @ Tangent	USP Resolution	USP Plate Count
1	ADECUAB0.5	1:A,1	1	CURCUMINA	2.258	35360	1.267473	2.421655	0.096563		8.751057e+003
2	ADECUAB0.5	1:A,1	2	CURCUMINA	2.262	33795	1.265617	2.427825	0.096053		8.876203e+003
3	ADECUAB0.5	1:A,1	3	CURCUMINA	2.259	33683	1.251924	2.422878	0.097107		8.659412e+003
4	ADECUAB0.5	1:A,1	4	CURCUMINA	2.260	33751	1.257648	2.424384	0.096689		8.742109e+003
5	ADECUAB0.5	1:A,1	5	CURCUMINA	2.259	33521	1.281444	2.422967	0.097125		8.656759e+003
6	ADECUAB0.5	1:A,1	6	CURCUMINA	2.259	33778	1.291304	2.423059	0.095956		8.869366e+003
7	ADECUAB0.5	1:A,1	7	CURCUMINA	2.260	33666	1.279696	2.424636	0.097928		8.523666e+003
8	ADECUAB0.5	1:A,1	8	CURCUMINA	2.257	33854	1.264224	2.420013	0.096470		8.759523e+003
9	SIST0.51	1:A,2	1	CURCUMINA	2.260	41914	1.278488	2.423628	0.095259		9.002537e+003
10	SIST0.52	1:A,3	1	CURCUMINA	2.258	30498	1.251827	2.420653	0.096419		8.772107e+003
11	SIST0.53	1:A,4	1	CURCUMINA	2.260	29507	1.284190	2.424963	0.094306		9.192738e+003
12	SIST1.1	1:A,5	1	CURCUMINA	2.260	58557	1.260635	2.423689	0.095930		8.877526e+003
13	SIST1.2	1:A,6	1	CURCUMINA	2.261	62216	1.256803	2.426458	0.097165		8.667125e+003
14	SIST1.3	1:A,7	1	CURCUMINA	2.263	58767	1.275115	2.428920	0.096213		8.852243e+003
15	SIST2.1	1:A,8	1	CURCUMINA	2.264	11428	1.254890	2.430390	0.095954		8.907732e+003
16	SIST2.2	1:B,1	1	CURCUMINA	2.262	11520	1.248780	2.426633	0.096028		8.874595e+003
17	SIST2.3	1:B,2	1	CURCUMINA	2.260	11632	1.248989	2.424087	0.095782		8.907032e+003
18	SIST3.1	1:B,3	1	CURCUMINA	2.258	174383	1.259024	2.421340	0.096586		8.745223e+003
19	SIST3.2	1:B,4	1	CURCUMINA	2.259	173368	1.257992	2.422152	0.096594		8.747997e+003
20	SIST3.3	1:B,5	1	CURCUMINA	2.261	172358	1.256641	2.425164	0.096535		8.774109e+003
21	SIST4.1	1:B,6	1	CURCUMINA	2.257	230538	1.257820	2.420395	0.095917		8.862736e+003
22	SIST4.2	1:B,7	1	CURCUMINA	2.258	252783	1.262188	2.421904	0.096089		8.838928e+003
23	SIST4.3	1:B,8	1	CURCUMINA	2.259	230730	1.259867	2.422270	0.095620		8.927619e+003
24	SIST5.1	1:C,1	1	CURCUMINA	2.252	286883	1.260803	2.411638	0.096727		8.670466e+003
25	SIST5.2	1:C,2	1	CURCUMINA	2.257	290605	1.256236	2.420414	0.096244		8.802699e+003
26	SIST5.3	1:C,3	1	CURCUMINA	2.255	292196	1.256830	2.416530	0.095845		8.855982e+003
27	SIST6.1	1:C,4	1	CURCUMINA	2.252	346065	1.256855	2.411460	0.097795		8.481150e+003
28	SIST6.2	1:C,5	1	CURCUMINA	2.257	345417	1.257812	2.420365	0.097237		8.623700e+003
29	SIST6.3	1:C,6	1	CURCUMINA	2.250	348319	1.260387	2.409165	0.096798		8.645188e+003
30	SIST7.1	1:C,7	1	CURCUMINA	2.251	405445	1.258143	2.410964	0.098059		8.433145e+003
31	SIST7.2	1:C,8	1	CURCUMINA	2.250	405819	1.258725	2.409754	0.097550		8.515290e+003
32	SIST7.3	1:D,1	1	CURCUMINA	2.252	407294	1.256759	2.412750	0.097964		8.458336e+003
Mean					2.257	190668.409	1.261	2.420	0.097		
Std. Dev.					0.004	155679.079	0.010	0.006	0.001		
% RSD					0.2	81.6	0.8	0.3	1.1		

ANEXO 3- Contenido de curcumina teórico de las dispersiones sólidas

Teóricamente, al saber la pureza de la Cúrcuma “E”, la cantidad de la Curcumina en las dispersiones sólidas, se puede calcular de la siguiente forma:

100 mg de Cúrcuma “E”	_____	100 %	X = Por cada 100 mg de Cúrcuma “E” que se pese, habrá 44.096 mg de Curcumina
X	_____	44.096 %	

▪ **Dispersiones sólidas 1:9**

Si para la Dispersión de Curcumina:PVP K30 se pesaron 600mg de Cúrcuma “E”, entonces habrá 264.576 mg de Curcumina :

6000 mg de dispersión Curcumina:PVP K30	_____	100 %	X = La concentración de Curcumina que habrá en ésta dispersión será del 4.41 %
264.576 mg Curcumina	_____	X	

Si para la Dispersión de Curcumina:Gelucire® 48/16 se pesaron 200mg de Cúrcuma “E”, entonces habrá 88.192 mg de Curcumina :

2000 mg de dispersión Curcumina:Gelucire®48/16	_____	100 %	X = La concentración de Curcumina que habrá en ésta dispersión será del 4.41 %
88.192 mg Curcumina	_____	X	

▪ **Dispersiones sólidas 1:12**

Si para la Dispersión de Curcumina: PVP K30 se pesaron 600mg de Cúrcuma “E”, entonces habrá 264.576mg de Curcumina :

7800 mg de dispersión Curcumina: PVP K30	_____	100 %	X = La concentración de Curcumina que habrá en esta dispersión será del 3.39 %
264.576mg Curcumina	_____	X	

Si para la Dispersión de Curcumina:Gelucire® 48/16 se pesaron 200mg de Cúrcuma “E”, entonces habrá 88.192 mg de Curcumina :

2600 mg de dispersión Curcumina: Gelucire®48/16	_____	100 %	X = La concentración de Curcumina que habrá en esta dispersión será del 3.39 %
88.192 mg Curcumina	_____	X	

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

▪ Dispersiones sólidas 1:15

Si para la Dispersión de Curcumina:PVP K30 se pesaron 600mg de Cúrcuma "E", entonces habrá 264.576 mg de Curcumina :

9600 mg de dispersión Curcumina:PVP K30	_____	100 %	<i>X = La concentración de Curcumina que habrá en ésta dispersión será del</i>
264.576 mg Curcumina	_____	X	2.76 %

Si para la Dispersión de Curcumina:Gelucire® 48/16 se pesaron 200mg de Cúrcuma "E", entonces habrá 88.192 mg de Curcumina :

3200 mg de dispersión Curcumina:Gelucire®48/16	_____	100 %	<i>X = La concentración de Curcumina que habrá en ésta dispersión será del</i>
88.192 mg Curcumina	_____	X	2.76 %

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

ANEXO 4- Contenido de curcumina experimental en las dispersiones sólidas

▪ Dispersiones (1:9)

Tabla 23 Contenido de Curcumina en las dispersiones 1:9

❖ **Dispersión Curcumina:PVP K30 Método 1**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
35.9	180645	173370	0.632016	2500	4.586	103.99	
36.0	182154	173370	0.632016	2500	4.624	104.86	104.62
35.9	182401	173370	0.632016	2500	4.630	105.00	

❖ **Dispersión Curcumina:PVP K30 Método 2**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
35.7	146662	173370	0.632016	2500	3.744	84.90	
35.8	146095	173370	0.632016	2500	3.730	84.57	84.60
35.7	145693	173370	0.632016	2500	3.719	84.34	

❖ **Dispersión Curcumina:PVP K30 Método 3**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
32.5	142063	173370	0.632016	2500	3.984	90.33	
32.3	143085	173370	0.632016	2500	4.012	90.98	90.46
32.6	141653	173370	0.632016	2500	3.972	90.07	

❖ **Dispersión Curcumina:PVP 30 Método 4**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
33.4	149255	173370	0.632016	2500	4.073	92.35	
33.5	150130	173370	0.632016	2500	4.097	92.89	92.72
33.4	150156	173370	0.632016	2500	4.097	92.91	

❖ **Dispersión Curcumina: Gelucire® 48/16**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
28.2	134393	173370	0.632016	2500	4.343	98.49	
28.0	132644	173370	0.632016	2500	4.287	97.21	97.94
28.2	133909	173370	0.632016	2500	4.328	98.13	

▪ Dispersiones (1:12)

Tabla 24 Contenido de Curcumina en las dispersiones 1:12

❖ **Dispersión Curcumina:PVP K30 Método 1**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
46.9	165651	173370	0.632016	2500	3.219	94.95	
46.8	164628	173370	0.632016	2500	3.199	94.37	94.57
46.9	164669	173370	0.632016	2500	3.200	94.39	

❖ **Dispersión Curcumina:PVP K30 Método 2**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
45.6	126543	173370	0.632016	2500	2.529	74.60	
45.6	125945	173370	0.632016	2500	2.517	74.25	74.42
45.8	126202	173370	0.632016	2500	2.522	74.40	

❖ **Dispersión Curcumina:PVP K30 Método 3**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
45.2	153264	173370	0.632016	2500	3.090	91.16	
45.1	154260	173370	0.632016	2500	3.110	91.75	91.50
44.8	153988	173370	0.632016	2500	3.105	91.59	

❖ **Dispersión Curcumina:PVP 30 Método 4**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
41.5	145127	173370	0.632016	2500	3.187	94.01	
41.2	145578	173370	0.632016	2500	3.197	94.31	94.12
41.6	145162	173370	0.632016	2500	3.188	94.04	

❖ **Dispersión Curcumina: Gelucire® 48/16**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
41.4	142895	173370	0.632016	2500	3.138	92.57	
41.5	142982	173370	0.632016	2500	3.140	92.62	92.08
41.5	140561	173370	0.632016	2500	3.087	91.06	

▪ Dispersiones (1:15)

Tabla 25 Contenido de Curcumina en las dispersiones 1:15

❖ **Dispersión Curcumina:PVP K30 Método 3**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
55.6	160015	173370	0.632016	2500	2.623	95.03	
55.3	160368	173370	0.632016	2500	2.629	95.24	94.99
55.4	159442	173370	0.632016	2500	2.613	94.69	

❖ **Dispersión Curcumina:PVP 30 Método 4**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
54.1	158360	173370	0.632016	2500	2.668	96.657	
54.0	159934	173370	0.632016	2500	2.694	97.618	97.02
54.1	158585	173370	0.632016	2500	2.672	96.794	

❖ **Dispersión Curcumina: Gelucire® 48/16**

<i>mg de Dispersión</i>	<i>ÁREA de la muestra</i>	<i>Área del STD</i>	<i>STD (µg/mL)</i>	<i>Factor de dilución</i>	<i>% de Curcumina</i>	<i>%Rendimiento</i>	<i>Promedio</i>
58.8	171690	173370	0.632016	2500	2.661	96.42	
60.1	169701	173370	0.632016	2500	2.630	95.30	95.43
58.7	168448	173370	0.632016	2500	2.611	94.60	

Como se observa en las tablas de cuantificación de las diferentes dispersiones sólidas preparadas, se marcan con **amarillo** las dispersiones sólidas que obtuvieron un mejor rendimiento

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

ANEXO 5- Solubilidad de las dispersiones sólidas

■ Cúrcuma "E"

**Para leer la muestra en el UPLC, la muestra se filtró con una membrana de jeringa de 0.45 µm GHP ACRODISC*

Tabla 26 Solubilidad de cúrcuma "E"

Dispersión	AREA de la muestra	AREA del STD	Concentración STD (ng/mL)	Concentración de la muestra (ng/mL)	Factor de dilución (mL)	Solubilidad de Curcumina (mg/mL)	Solubilidad promedio (mg/mL)
Cúrcuma "E"	8229	11581	42.134	30	1	0.0000299	0.00002849
Cúrcuma "E"	7896	11581	42.134	29	1	0.0000287	
Cúrcuma "E"	7367	11581	42.134	27	1	0.0000268	

■ Dispersiones (1:9)

Tabla 27 Solubilidad de las dispersiones 1:9

Dispersión	AREA de la muestra	AREA del STD	Concentración STD (ng/mL)	Concentración de la muestra (ng/mL)	Factor de dilución (mL)	Solubilidad de Curcumina (mg/mL)	Solubilidad promedio (mg/mL)
1:9(PVP)M1	5690101	4216456	15477	20886	20	0.4177	0.4147
1:9(PVP)M1	5694254	4216456	15477	20901	20	0.4180	
1:9(PVP)M1	5562864	4216456	15477	20419	20	0.4084	
1:9(PVP)M2	2757363	4216456	15477	10121	20	0.2024	0.2033
1:9(PVP)M2	2799953	4216456	15477	10278	20	0.2056	
1:9(PVP)M2	2749632	4216456	15477	10093	20	0.2019	
1:9(PVP)M3	3678075	4216456	15477	13501	20	0.2700	0.2718
1:9(PVP)M3	3741908	4216456	15477	13735	20	0.2747	
1:9(PVP)M3	3685241	4216456	15477	13527	20	0.2705	
1:9(PVP)M4	5581742	4216456	15477	20488	20	0.4098	0.4080
1:9(PVP)M4	5539551	4216456	15477	20334	20	0.4067	
1:9(PVP)M4	5552365	4216456	15477	20381	20	0.4076	
1:9 GLC 48/16	3134305	4216456	15477	11505	50	0.5752	0.5736
1:9 GLC 48/16	3131027	4216456	15477	11391	50	0.5695	
1:9 GLC 48/16	3110679	4216456	15477	11418	50	0.5709	

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

■ Dispersiones (1:12)

Tabla 28 Solubilidad dispersiones 1:12

Dispersión	AREA de la muestra	AREA del STD	Concentración STD (ng/mL)	Concentración de la muestra (ng/mL)	Factor de dilución (mL)	Solubilidad de Curcumina (mg/mL)	Solubilidad promedio (mg/mL)
1:12(PVP)M1	3539509	4216456	15477	12992	20	0.2598	0.2578
1:12(PVP)M1	3481672	4216456	15477	12780	20	0.2556	
1:12(PVP)M1	3512365	4216456	15477	12893	20	0.2579	
1:12(PVP)M2	2021698	4216456	15477	7421	20	0.1484	0.1492
1:12(PVP)M2	2058771	4216456	15477	7557	20	0.1511	
1:12(PVP)M2	2015632	4216456	15477	7399	20	0.1480	
1:12(PVP)M3	3236795	4216456	15477	11881	20	0.2376	0.2420
1:12(PVP)M3	3349988	4216456	15477	12297	20	0.2459	
1:12(PVP)M3	3302569	4216456	15477	12122	20	0.2424	
1:12(PVP)M4	4169984	4216456	15477	15306	20	0.3061	0.3050
1:12(PVP)M4	4137682	4216456	15477	15188	20	0.3038	
1:12(PVP)M4	4156321	4216456	15477	15256	20	0.3051	
1:12 GLC 48/16	5809053	4216456	15477	21323	20	0.4265	0.4263
1:12 GLC 48/16	5825163	4216456	15477	21382	20	0.4276	
1:12 GLC 48/16	5786521	4216456	15477	21240	20	0.4248	

■ Dispersiones (1:15)

Tabla 29 Solubilidad dispersiones 1:15

Dispersión	AREA de la muestra	AREA del STD	Concentración STD (ng/mL)	Concentración de la muestra (ng/mL)	Factor de dilución (mL)	Solubilidad de Curcumina (mg/mL)	Solubilidad promedio (mg/mL)
1:15(PVP)M3	2414865	4216456	15477	8864	20	0.1773	0.1760
1:15(PVP)M3	2391018	4216456	15477	8777	20	0.1755	
1:15(PVP)M3	2386584	4216456	15477	8760	20	0.1752	
1:15(PVP)M4	4511004	4216456	15477	16558	20	0.3312	0.3341
1:15(PVP)M4	4576238	4216456	15477	16798	20	0.3360	
1:15(PVP)M4	4565874	4216456	15477	16760	20	0.3352	
1:15 GLC 48/16	1468639	4216456	15477	5391	100	0.5391	0.5398
1:15 GLC 48/16	1471638	4216456	15477	5402	100	0.5402	
1:15 GLC 48/16	1471331	4216456	15477	5401	100	0.5401	

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

ANEXO 6- Curva de calibración

Muestra	Concentración ng/mL	AREA	Area/Conc
Sistema 0.51	105.336	29521	280.256
Sistema 0.52	105.336	28498	270.544
Sistema 0.53	105.336	29507	280.123
Sistema 1.1	210.672	58557	277.953
Sistema 1.2	210.672	58216	276.335
Sistema 1.3	210.672	58767	278.950
Sistema 2.1	421.344	114288	271.246
Sistema 2.2	421.344	115209	273.432
Sistema 2.3	421.344	116326	276.083
Sistema 3.1	632.016	174383	275.915
Sistema 3.2	632.016	173368	274.310
Sistema 3.3	632.016	172358	272.711
Sistema 4.1	842.688	230538	273.575
Sistema 4.2	842.688	232783	276.239
Sistema 4.3	842.688	230730	273.802
Sistema 5.1	1053.36	286883	272.350
Sistema 5.2	1053.36	290605	275.884
Sistema 5.3	1053.36	292196	277.394
Sistema 6.1	1264.032	346065	273.779
Sistema 6.2	1264.032	345417	273.266
Sistema 6.3	1264.032	348319	275.562
Sistema 7.1	1474.704	405445	274.933
Sistema 7.2	1474.704	405819	275.187
Sistema 7.3	1474.704	407294	276.187
Promedio			275.251
Desviación STD			2.478
CV%			0.900

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

ANEXO 7- Datos de la disolución intrínseca de las dispersiones sólidas

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:9 (CUR:PVP) MÉTODO 1

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm2			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	22108	21023	28605	79.8207	75.9033	103.2780	900	0.1437	0.1366	0.1859	0.1554	0.0266	17.147
10	38074	38099	42427	137.4657	137.5560	152.7555	896	0.2463	0.2465	0.2737	0.2555	0.0158	6.1726
15	64539	56801	62562	232.3682	204.5081	225.2501	892	0.4145	0.3648	0.4018	0.3937	0.0258	6.5582
20	79479	91724	79278	286.1586	335.2652	285.4349	888	0.5082	0.5954	0.5069	0.5369	0.0507	9.4489
30	142458	158607	133896	519.3271	578.1979	488.1145	884	0.9182	1.0223	0.8630	0.9345	0.0809	8.6547

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:9 (CUR:PVP) MÉTODO 2

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm2			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	21656	28075	31984	78.7832	102.1361	116.3574	900	0.1418	0.1838	0.2094	0.1784	0.0341	19.144
10	55657	52597	50598	202.4817	191.3492	184.0767	896	0.3628	0.3429	0.3299	0.3452	0.0166	4.8121
15	62625	74839	65542	227.8319	272.2674	238.4442	892	0.4065	0.4857	0.4254	0.4392	0.0414	9.4265
20	81766	97025	95124	297.4684	352.9820	346.0660	888	0.5283	0.6269	0.6146	0.5899	0.0537	9.1075
30	109268	126061	117895	397.5230	458.6173	428.9088	884	0.7028	0.8108	0.7583	0.7573	0.0540	7.1323

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:9 (CUR:PVP) MÉTODO 3

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm2			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	45054	44462	59965	163.9071	161.7534	216.5029	900	0.2950	0.2912	0.3897	0.3253	0.0558	17.157
10	85206	90785	91564	309.9834	330.2803	329.6698	896	0.5555	0.5919	0.5908	0.5794	0.0207	3.5712
15	98194	105683	102563	357.2349	384.4805	369.2710	892	0.6373	0.6859	0.6588	0.6607	0.0244	3.6869
20	120986	147282	134564	440.1541	535.8211	484.4884	888	0.7817	0.9516	0.8605	0.8646	0.0850	9.8344
30	210208	222954	191684	764.7512	811.1222	698.7792	884	1.3521	1.4341	1.2354	1.3405	0.0998	7.4458

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:9 (CUR:PVP) MÉTODO 4

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm2			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	38097	41009	29023	137.5488	148.0625	104.7872	900	0.2476	0.2665	0.1886	0.2342	0.0406	17.344
10	83878	96432	85654	302.8405	348.1666	308.3913	896	0.5427	0.6239	0.5526	0.5731	0.0443	7.7308
15	116885	134894	133987	420.8363	485.6765	482.4109	892	0.7508	0.8664	0.8606	0.8259	0.0652	7.8901
20	144066	164687	150986	518.6996	601.9560	543.6146	888	0.9212	1.0691	0.9655	0.9852	0.0759	7.7028
30	201169	219241	245698	733.3566	799.2376	895.6859	884	1.2966	1.4131	1.5836	1.4311	0.1443	10.0865

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:12 (CUR:PVP) MÉTODO 1

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	33798	31885	23551	122.0273	114.7997	85.0306	900	0.2196	0.2066	0.1531	0.1931	0.0353	18.277
10	49684	59651	53736	178.8838	214.7693	193.4727	896	0.3206	0.3849	0.3467	0.3507	0.0323	9.2213
15	59591	66588	71086	214.5533	239.7455	255.9402	892	0.3828	0.4277	0.4566	0.4224	0.0372	8.8094
20	84445	79170	82602	304.0384	285.0461	297.4028	888	0.5400	0.5062	0.5282	0.5248	0.0171	3.2619
30	127261	12129 1	12460 7	465.1583	443.3371	455.4575	884	0.8224	0.7838	0.8052	0.8038	0.0193	2.4047

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:12 (CUR:PVP) MÉTODO 2

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	55706	40910	40954	202.6600	148.8309	148.9910	900	0.3648	0.2679	0.2682	0.3003	0.0559	18.601
10	65314	58186	63368	237.6147	211.6824	230.5350	896	0.4258	0.3793	0.4131	0.4061	0.0240	5.9150
15	80950	75881	85874	294.4998	276.0583	312.4137	892	0.5254	0.4925	0.5573	0.5251	0.0324	6.1763
20	89994	95090	10652 1	327.4026	345.9423	387.5292	888	0.5815	0.6144	0.6883	0.6280	0.0547	8.7072
30	117958	13357 9	12487 4	429.1380	485.9685	454.2989	884	0.7587	0.8592	0.8032	0.8070	0.0503	6.2386

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:12 (CUR:PVP) MÉTODO 3

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	25474	31666	35633	91.9736	114.0112	128.6525	900	0.1656	0.2052	0.2316	0.2008	0.0332	16.552
10	61350	60191	55321	220.8864	216.7135	199.1794	896	0.3958	0.3884	0.3569	0.3804	0.0206	5.4266
15	74126	62536	61985	266.8855	225.1565	226.5646	892	0.4761	0.4017	0.4042	0.4273	0.0423	9.8926
20	89596	79981	89002	327.4870	292.3427	325.3158	888	0.5816	0.5192	0.5778	0.5595	0.0350	6.2510
30	111588	11602 9	12896 5	406.7913	422.9808	470.1387	884	0.7192	0.7478	0.8312	0.7661	0.0582	7.5954

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:12 (CUR:PVP) MÉTODO 4

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	39767	41706	48963	144.6726	151.7268	178.1284	900	0.2604	0.2731	0.3206	0.2847	0.0317	11.149
10	69993	82786	79023	254.6373	301.1793	287.4892	896	0.4563	0.5397	0.5152	0.5037	0.0429	8.5092
15	105412	99690	88963	383.4946	362.6775	323.6517	892	0.6842	0.6470	0.5774	0.6362	0.0542	8.5191
20	107919	10620 8	12556 2	392.6152	386.3905	456.8019	888	0.6973	0.6862	0.8113	0.7316	0.0692	9.4625
30	155783	14237 9	16100 2	566.7485	517.9836	585.7356	884	1.0020	0.9158	1.0356	0.9845	0.0618	6.2766

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:15 (CUR:PVP) MÉTODO 3

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	23375	33633	34155	84.3952	121.0933	123.3162	900	0.1519	0.2180	0.2220	0.1973	0.0393	19.942
10	53900	52843	52022	194.0632	190.2576	187.3016	896	0.3478	0.3409	0.3356	0.3414	0.0061	1.7790
15	87859	85941	10002 2	316.3302	309.4246	365.5956	892	0.5643	0.5520	0.6522	0.5895	0.0546	9.2698
20	126227	11176 7	13103 9	461.3789	408.5254	478.9675	888	0.8194	0.7255	0.8506	0.7985	0.0651	8.1541
30	169950	16870 8	18018 3	619.5485	615.0208	656.8526	884	1.0954	1.0874	1.1613	1.1147	0.0406	3.6411

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:15 (CUR:PVP) MÉTODO 4

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	26961	32633	26598	98.0895	118.7247	96.0318	900	0.1766	0.2137	0.1729	0.1877	0.0226	12.034
10	79602	91826	91968	289.6018	334.0737	331.1244	896	0.5190	0.5987	0.5934	0.5703	0.0446	7.8137
15	107482	10592 6	11353 4	391.0316	385.3707	414.9840	892	0.6976	0.6875	0.7403	0.7085	0.0280	3.9584
20	170703	15709 7	14034 7	621.0348	571.5351	512.9896	888	1.1030	1.0150	0.9111	1.0097	0.0961	9.5134
30	48966	58747	55517	890.7274	1068.647 9	1011.929 2	884	1.5748	1.8894	1.7891	1.7511	0.1607	9.1765

Elaboración de dispersiones sólidas de Curcumina y su caracterización

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:9 (CUR:GLC 48/16)

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	68217	95256	89598	248.1761	346.5462	325.9619	900	0.4467	0.6238	0.5867	0.5524	0.0934	16.9058
10	175275	161958	160887	2123.4144	1962.0814	1949.1064	896	3.8052	3.5160	3.4928	3.6047	0.1740	4.8276
15	93280	79684	95236	3393.5734	2898.9395	3464.7343	892	6.0541	5.1717	6.1811	5.8023	0.5498	9.4754
20	59019	61256	52602	4294.2592	4457.0270	3827.3475	888	7.6266	7.9157	6.7974	7.4466	0.5805	7.7954
30	167903	196654	193607	6108.4204	7154.4058	7043.5533	884	10.7997	12.6490	12.4530	11.9672	1.0159	8.4887

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:12 (CUR:GLC 48/16)

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	79736	112999	116589	290.0831	411.0967	424.1574	900	0.5221	0.7400	0.7635	0.6752	0.1331	19.7078
10	252190	293074	278654	917.4852	1066.2246	1013.7634	896	1.6441	1.9107	1.8167	1.7905	0.1352	7.5501
15	453259	501975	412161	1648.9910	1826.2239	1499.4730	892	2.9418	3.2580	2.6751	2.9583	0.2918	9.8642
20	621516	584198	510624	2261.1240	2125.3580	1857.6896	888	4.0158	3.7746	3.2993	3.6965	0.3646	9.8626
30	172899	192223	205587	3145.0895	3496.6011	3739.6979	884	5.5605	6.1820	6.6118	6.1181	0.5285	8.6389

DISPERSIÓN SÓLIDA 1:15 (CUR:GLC 48/16)

Tiempo (min)	Respuesta Analítica (ÁREA)			Concentración (ng/mL)			Volumen (mL)	mg disueltos/cm ²			Promedio	Desv.est	%C.V
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3			
5	112672	124257	150002	409.9071	447.3787	545.7167	900	0.7378	0.8053	0.9823	0.8418	0.1263	14.9981
10	452958	400814	394763	1647.8959	1443.1030	1436.1777	896	2.9530	2.5860	2.5736	2.7042	0.2156	7.9709
15	683152	576932	594321	2485.3609	2077.2037	2162.1863	892	4.4339	3.7057	3.8573	3.9990	0.3842	9.6071
20	154137	161091	175658	2803.8009	2899.9849	3195.2769	888	4.9796	5.1504	5.6748	5.2682	0.3623	6.8772
30	223811	264197	244542	4071.2000	4828.4011	4448.3056	884	7.1979	8.5366	7.8646	7.8664	0.6694	8.5092

ANEXO 8- Precio de la materia prima Gelucire®48/16



CDMX. a 06 de abril de 2018

UNAM
Presente
Q. Carlos Solís

ESTIMADO CARLOS SOLIS

Por medio de la presente estamos cotizando el siguiente material:

CÓDIGO DEL PRODUCTO	PRODUCTO	CANTIDAD (KG)	PRECIO (USD/KG)	PRESENTACIÓN	FABRICANTE/ ORIGEN	TIEMPO DE ENTREGA
3426CCC	Gelucire 48/16 Pellets	25-100 Kg	\$63.40	Envase de 25 kg	GATTEFOSSÉ FRANCIA	13-16 semanas sin programación previa o 5 días hábiles con programación de compra.
		125-375 Kg	\$54.00			
		+ 400 Kg	\$49.00			

- Precio de venta en dólares americanos más 16% de IVA.
- El precio Incluye entrega en sus almacenes en **CDMX y área metropolitana.**
- Condiciones de pago: **CONTADO.**
- En caso de contar con forecast, podemos contar con inventario de seguridad. Bajo estas condiciones, el tiempo de entrega es de 5 días hábiles.
- Esta cotización es válida hasta **JUNIO de 2018.**

Sin más por el momento, quedamos en espera de vernos favorecidos con sus órdenes de compra. Quedo de ustedes.

Atentamente,

QFB. Carolina Cervantes
Representante Técnico de Ventas
División Farmacéutica