



Revista CENIC Ciencias Químicas

ISSN: 1015-8553

ISSN: 2221-2442

Centro Nacional de Investigaciones Científicas

García Peña, Caridad Margarita; Fernández Puentes, Sheyla; Pérez
Mora, José Raúl; Martínez Espinosa, Vivian; Nogueira Mendoza, Antonio
EVALUACIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD
DEL EXTRACTO LIPÍDICO DE *CUCURBITA PEPO*

Revista CENIC Ciencias Químicas, vol. 53, núm. 2, 2022, Julio-Diciembre, pp. 216-225
Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181676182006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UDEM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

EVALUACIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL EXTRACTO LIPÍDICO DE *CUCURBITA PEPO*

EVALUATION AND OF THE QUALITY SPECIFICATIONS OF THE CUCURBITA *PEPO* LIPID EXTRACT

TRABAJO PRESENTADO EN EL EVENTO CNIC PRONAT 2022



Caridad Margarita García Peña^{a,*} (0000-0002-6678-4544)

Sheyla Fernández Puentes^a (0000-0001-5202-5291)

José Raúl Pérez Mora^a (0000-0002-5518-4498)

Vivian Martínez Espinosa^a (0000-0002-3005-2245)

Antonio Nogueira Mendoza^a (0000-0001-8693-8697)

^a Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).

* caridad.garcia@cidem.cu

Recibido: 23 de noviembre 2022;

Aceptado: 13 de diciembre de 2022;

RESUMEN

Calcular experimentalmente los límites de especificación de calidad para el Extracto lipídico de *Cucurbita pepo*, a través del método de la K tabulada. Se realizó el análisis, a diez lotes consecutivos, de los parámetros peso específico, índice de refracción, acidez, saponificación, peróxido, y contenido de ácidos grasos (palmitico, esteárico, oleico y linoleico). Se evaluó la distribución de los datos y posteriormente se calcularon los límites de especificación de calidad por el método de la K tabulada, para un 95% de confianza. Los valores obtenidos en la evaluación demostraron la calidad del extracto, cumpliendo la distribución normal de los datos, con valores de probabilidad superiores a 0,05. Empleando el método de la K tabulada se establecieron límites de especificación unilaterales para los índices de acidez y peróxido, contenido de ácidos grasos, mientras que, para el peso específico, índices de refracción y saponificación fueron bilaterales. Los lotes de extracto lipídico de *Cucurbita pepo* poseen adecuada calidad, considerando los resultados de los parámetros evaluados. Se demostró que existe un alto grado de conformidad en las propiedades entre los lotes evaluados.

Palabras claves: Ácido grasos, Especificaciones de calidad, Método de K tabulada, Extracto lipídico de *Cucurbita pepo*.

ABSTRACT

The objective was to experimentally determine the quality specification limits for the *Cucurbita pepo* lipid extract, by using the tabulated K method. Using ten consecutive lots, an analysis was carried out of parameters such as specific weight, refractive indexes, acidity, saponification, peroxide, and fatty acid content (palmitic, stearic, oleic and linoleic). The distribution of the data was assessed. Then, the quality specification limits were calculated, for a 95% degree of confidence. The values obtained in the assessment of physical and chemical parameters demonstrated the quality of the extract, by adhering to the normal distribution of data, with probability values above 0.05. Using the tabulated K method were established unilateral quality specification limits to index of acidity and peroxide, fatty acid content, while to specific weight, refractive and saponification indexes were bilateral. The assessed lots of *Cucurbita pepo* lipid extract have adequate quality, considering the results of the evaluated parameters. The properties of the assessed lots showed a high degree of compliance.

Keywords: Fatty acid, Quality specifications, Method of K tabulated, *Cucurbita pepo* lipid extract.

INTRODUCCIÓN

El control de calidad es una parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad. El concepto central de tal actividad es la especificación, que se define como el conjunto de requisitos con los cuales los productos o materiales empleados deben estar conformes sirviendo como base para la evaluación de su calidad (Regulación 16 CECMED, 2006).

Las especificaciones de farmacopea son las más conocidas y aceptadas en los medicamentos. Según la propiedad que se evalúa, existen las especificaciones por atributo o por variable. En estas últimas se asigna un valor numérico al realizar una determinación experimental aplicando un ensayo. Las especificaciones por variable se clasifican en unilaterales o bilaterales.

Una especificación debe ser consistente con el objetivo primario del producto y debe garantizar la consistencia de la fabricación sin entorpecerla por ser innecesariamente estricta (ISP, 2000).

El método más empleado para el cálculo experimental de las especificaciones de calidad por variable es el propuesto por Bowker. Para ello se requieren como mínimo 10 lotes industriales consecutivos (Espinosa, 2008; Carrillo D, 2011). Teniendo en cuenta las limitaciones y desventajas del método de Bowker, se aplica también el método de la K tabulada (Montgomery, 2004). El método de Montgomery, se trata en esencia del mismo método, simplificando el engorroso trabajo matemático que implica el método de Bowker.

En la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 40, 2017) aparecen las monografías de algunos aceites de origen natural, tales como: aceite de hígado de bacalao y de aceites de pescado con omega-3. Estas incluyen los límites de especificación de calidad (LEC) vigentes para la liberación de los lotes.

La Hiperplasia Benigna Prostática (HBP), es un agrandamiento no canceroso de la glándula prostática que incluye la proliferación de tejido epitelial y fibromuscular, cuya prevalencia aumenta progresivamente con la edad. Sus causas más corrientes son el envejecimiento y la presencia de andrógenos. El tratamiento de los problemas de próstata con semillas de calabaza (*Cucurbita pepo* L.) ha sido una práctica frecuente en Europa, se ha comprobado en diversos trabajos su beneficio para la glándula debido a sus propiedades biológicas, bioquímicas y fisiológicas. Es conocido que el aceite extraído de semillas de *C. pepo* L. es rico en ácidos grasos insaturados, destacándose el linoleico (43-56 %) y el oleico (24-38 %). Tiene acciones como antihelmíntico, inhibidor de la 5 alfa-reductasa y antiinflamatorio (Lemus y col., 2019).

El hecho de que el extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo* se considere una materia prima de origen natural que no se incluye en farmacopea alguna, y que podría incorporarse en formulaciones farmacéuticas, justifica la necesidad de calcular y establecer sus índices de calidad.

El presente estudio tiene como objetivo calcular experimentalmente los límites de especificación de calidad para el Extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo* de Cuba, a través del método de la K tabulada.

METODOLOGÍA

Productos químicos y reactivos

El Extracto lipídico fue obtenido por el Complejo Productivo Mario Muñoz perteneciente al Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM, Cuba).

Determinación de los parámetros físicos y químicos

La determinación de los parámetros físico –químicos se realizó como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 40, 2017), métodos generales para grasas y aceites fijos. Todos los resultados se expresaron sobre la base de tres réplicas.

Características organolépticas

A partir de la inspección visual a todas las muestras de Extracto lipídico se les evaluó el color y olor.

Peso específico

El peso específico de la muestra fue determinando a través del método del picnómetro.

Índice de refracción

Para el análisis de las muestras en el refractómetro (Carl Zeiss Jena, Alemania) se depositó una gota sobre la superficie del prisma de medición, evitando la formación de burbujas.

Índices de acidez, saponificación y peróxido

Fueron determinados según lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 40, 2017), métodos generales para grasas y aceites fijos. Los ensayos se realizaron por triplicado.

Determinación del contenido de ácidos grasos por cromatografía gaseosa

Se empleó un cromatógrafo de gases (CHROMPACK CP 9002, Holanda), una columna CHROMPACK (sílica 25 M x 0.32 MMID) CP – WAX 57 CB DF: 1.2, integrador (SHIMADZU C – R8A, Japón) y generador de gas 9150 (Packard, Holanda). Las condiciones cromatográficas del inyector y detector: 210°C, temperatura del horno: 185 °C y volumen de inyección 1µL.

Para la preparación de la mezcla metilante se mezclaron 150 mL de metanol con 70 mL de tolueno. Se adicionó lentamente y con agitación suave 7,5 mL de ácido sulfúrico concentrado.

Para la preparación de la muestra de ensayo se pesaron exactamente 50 mg. En un balón de 50 mL se adicionaron 10 mL de mezcla metilante y se calentó a reflujo durante 2 h a 80 °C. Se dejó enfriar y se trasvasó a un embudo separador con ayuda de dos porciones de 2 mL de mezcla metilante. Se lavó con 10 mL de solución saturada de NaCl y se transvasó hacia el embudo separador. Se adicionaron 15 mL de éter dietílico y se agitó 1 min. Se separó la fase acuosa y la orgánica se vertió en un erlenmeyer de 100 mL. Se extrajo nuevamente la fase acuosa con dos porciones de 15 mL de éter dietílico. Los extractos etéreos unificados se lavaron con porciones de 10 mL de solución saturada de NaCl hasta que el pH del residuo acuoso fuera de 7. Al extracto etéreo lavado se le adicionó 1 g de sulfato de sodio anhidro, se agitó brevemente y se trasvasó cuantitativamente a un frasco de corazón. Se hicieron lavados con porciones

de 2 mL de éter, se incorporaron al extracto etéreo y se evaporó en un rotoevaporador. El residuo se reconstituyó en 2 mL de n-hexano y se inyectó en el cromatógrafo de gases.

Cálculo de los límites de especificación de calidad del Extracto lipídico de semillas de Cucurbita pepo

Para el cálculo de los LEC se utilizaron los resultados de los parámetros físico-químicos, para 10 lotes. Los lotes cumplieron el requisito de ser producidos de forma consecutiva durante el 2021.

Se aplicó la Prueba de Shapiro-Wilks W statistic con ayuda del programa Statgraphics Plus Software, para comprobar la normalidad de los datos. Verificado que los datos cumplieron la prueba de distribución normal, se realizó el cálculo de los límites para el peso específico, índices de refracción, acidez, saponificación, peróxido y contenido de ácidos grasos, aplicando el método de sustitución del valor de K por el valor tabulado, tamaño del lote propuesto por Montgomery (Montgomery, 2004; Carrillo y col., 2011). Para lotes de 10 unidades y un nivel de confianza del 95 %, se establece un valor de K tabulada = 3,379 para tolerancias bilaterales y K tabulada = 2,916, para las unilaterales. Se aplicó la siguiente expresión: $LEC = X \pm KS$

Donde:

X - promedio de las determinaciones

K - valor tabulado teniendo en cuenta el tamaño del lote y el nivel de confianza

S - desviación típica estimada

LEC - límite de especificación de calidad inferior y superior.

RESULTADOS

El Extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo* no se encuentra oficializado, hasta el momento, en ninguna farmacopea (BP, 2016; EP, 2017; USP 40, 2017), por lo que no se cuenta con especificaciones de calidad establecidas. El análisis de los resultados se realizó mediante comparaciones reportadas, en la literatura y en farmacopeas oficiales, para otros aceites de origen natural empleados con fines farmacéuticos. Los resultados del análisis de los parámetros físico y químicos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. *Parámetros físicos y químicos del Extracto lipídico de semillas de Cucurbita pepo.*

Lote	Características organolépticas	Peso específico (g/mL)	Índice de refracción	Índice de acidez (mg/g)	Índice de peróxido (meq/g)	Índice de saponificación (mg/g)
001	Responde	0,9158	1,47	3,21	4,74	190,47
002	Responde	0,9104	1,47	3,32	3,75	194,75
003	Responde	0,9094	1,47	2,79	4,97	191,05
004	Responde	0,9086	1,47	3,46	3,98	193,99
005	Responde	0,9145	1,47	2,91	8,41	195,78
006	Responde	0,9196	1,47	6,04	9,39	194,88
007	Responde	0,9158	1,47	4,71	7,87	195,88
008	Responde	0,9067	1,47	5,68	5,87	193,58
009	Responde	0,9187	1,47	4,58	6,59	193,88
010	Responde	0,9269	1,47	2,99	4,60	192,76
X		0,9146	1,47	3,97	6,02	193,70
S		0,0061	0,003	1,197	1,971	1,826

X - promedio de las determinaciones; S - desviación típica estimada

En la Tabla 2 se presentan los contenidos de ácidos grasos de cada lote analizado.

Tabla 2. *Contenido de ácidos grasos en el Extracto lipídico de semillas de Cucurbita pepo*

Lote	Ácido linoleico (%)	Ácido oleico (%)	Ácido esteárico (%)	Ácido palmítico (%)
001	49,21	30,02	6,64	14,13
002	45,37	33,58	8,05	12,78
003	50,87	28,87	6,16	14,43
004	43,52	30,87	9,74	15,87
005	46,78	32,84	8,80	11,58
006	48,91	31,58	6,06	13,45
007	42,15	36,84	6,12	14,89
008	44,58	34,84	7,74	12,84
009	45,97	28,74	9,72	15,57
010	49,87	27,86	7,38	14,89
X	46,72	31,60	7,64	14,04
S	2,910	2,907	1,427	1,363

X - promedio de las determinaciones; S - desviación típica estimada.

Como se puede observar, en la Tabla 3 se presenta el resumen estadístico del ajuste a la distribución normal de los resultados ($p > 0,05$), y en la Tabla 4, se reportan las especificaciones de calidad por el método de la K-tabulada.

Tabla 3. *Análisis de la normalidad*

Parámetros físicos, químicos	Prueba de normalidad p-valor
Peso específico	0,620770
Índice de refracción	0,195678
Índice de acidez	0,073696
Índice de peróxido	0,342395
Índice de saponificación	0,275889
Ácido linoleico	0,800684
Ácido oleico	0,795077
Ácido estearico	0,209142
Ácido palmítico	0,798893

Tabla 4. Límites de especificación de calidad para el Extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo*

Propiedad	LEC
Peso específico (g/mL)	0,8939 a 0,9352
Índice de refracción	1,46 a 1,48
Índice de acidez (mg/g)	No más de 7,46
Índice de saponificación (mg/g)	187,53 a 199,87
Índice de peróxido (meq/g)	No más de 9,51
Ácido palmítico (%)	No menos de 12,09
Ácido oleico (%)	No menos de 23,11
Ácido esteárico (%)	No menos de 3,47
Ácido linoleico (%)	No menos de 38,23

LEC- límite de especificación de calidad

DISCUSIÓN

En el análisis organoléptico del Extracto lipídico se pudo apreciar que todos los lotes presentaban un color pardo con un olor característico, lo que se corresponde con las características descritas por Menéndez y col., 2006; López y col., en el 2009, al evaluar aceite de semillas de *Cucurbita pepo* obtenido con similar procedimiento.

Los pesos específicos que estuvieron establecido para otros aceites de origen natural empleado con fines farmacéuticos (0,8800 a 0,9200 g/mL) por Inmanuel y col., 2009; Codex, 2013; USP 40, 2017. Los valores de índice de refracción se corresponden con lo establecido en normas internacionales para aceites comestibles (Codex, 2013) y para otros aceites de origen natural (Inmanuel y col., 2009), ya que se encuentran dentro del intervalo 1,44 a 1,48.

En el caso del índice de acidez, que se basa en la reacción de neutralización de los ácidos orgánicos en la muestra, se evidencia un aumento en los lotes 006 y 008, por lo que puede concluirse que presentan un mayor contenido de ácidos libres. Sin embargo, los valores en los ocho lotes restantes, resultaron inferiores a 5,00 mg/g, límite establecido para otros aceites de origen natural obtenidos por diferentes métodos (Adeniyi y Bawa, 2006; Inmanuel y col., 2009).

La evaluación del índice de peróxido permite evaluar el grado de oxidación del extracto lipídico, además de indicar la calidad de la materia prima empleada. Los valores obtenidos para cada uno de los lotes estudiados resultaron menores de 10,00 meq/g, límite establecido para otros aceites (Adeniyi y Bawa, 2006), lo que demostró la adecuada calidad del material de partida para la obtención del aceite.

Los resultados en los lotes de extractos evaluados, en cuanto al índice de saponificación se encuentran dentro de los límites establecidos para aceites vegetales (182,00 a 196,00 mg/g) (Codex, 2013; BP, 2016; EP, 2017; USP 40, 2017).

Los contenidos de ácidos grasos obtenidos en la evaluación del Extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo*, se encuentran en correspondencia con lo reportado en la literatura para otros aceites de calabaza obtenidos por diferentes métodos, donde se demostró que el contenido de ácidos grasos insaturados era superior a los saturados. Destacándose el ácido linoleico entre 43 a 56% y el oleico (24 a 38%) similar a lo reportado por López O, 2009; Tillán J y col., 2009; Espinosa T y col., 2010; López O, 2010; Gohari A, 2011; Grisales S, 2012; Rossel P y col., 2018. Los ácidos grasos omega 6 y omega 9 están relacionados con numerosos beneficios para la salud como prevención de enfermedades cardiovasculares (Alsina y col., 2015), menor riesgo de

obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial (López-Miranda, 2008).

Se demostró que existe un alto grado de conformidad en las propiedades entre los lotes analizados. Los resultados de los índices de acidez, saponificación y peróxido demuestran que el extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo* posee adecuada calidad, sin evidencias de posibles procesos degradativos.

Teniendo en cuenta que hasta el momento no se han calculado los límites de especificaciones de calidad (LEC) del extracto lipídico. Se determinaron los mismos a través del método de la K tabulada, con 10 lotes consecutivos producidos bajo condiciones similares.

Este método para la determinación de los LEC establece que los datos se ajusten a una distribución normal, para lo cual se aplicó la prueba de Shapiro-Wilks W statistic a los resultados correspondientes a cada una de las características de calidad del extracto lipídico.

Demostrada la distribución normal de cada parámetro, se procedió al cálculo de los límites de especificación de calidad.

Para los índices de acidez y peróxido se establecieron especificaciones unilaterales, sobre la base de los límites superiores para el primer caso, y de los inferiores para los restantes. Para el caso del peso específico, índice de refracción y saponificación, se establecieron límites bilaterales. Es necesario destacar que para el peso específico y el índice de refracción se obtuvieron los límites más estrechos, lo cual es lógico considerando los métodos empleados en sus determinaciones, siendo indicativos de la pureza del extracto lipídico obtenido. Las LEC para los parámetros: peso específico, índices de refracción, acidez, saponificación y peróxido para el extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo*, se encuentran dentro intervalos establecidos para otros aceites de origen natural empleados con fines farmacéuticos (Adeniyi y Bawa, 2006; Inmanuel y col., 2009; López O, 2009; Tillán J y col., 2009; Espinosa T y col., 2010; López O, 2010; Gohari A, 2011; Grisales S, 2012; Codex, 2013; BP, 2016; EP, 2017; USP 40, 2017; Rossel P y col., 2018). El Extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo* al contener ácidos de los tipos omega-9 y omega-6 (oleico y linoleico, respectivamente) presentará potencialidades farmacéuticas.

Se establecieron por vez primera, a partir de datos experimentales, LEC para el extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo*, aspecto no reportado con anterioridad. Siendo una especificación el criterio asociado a una determinada prueba que permite decidir si el producto bajo examen posee una determinada característica de calidad en el grado correcto, los límites aquí establecidos contribuirán a asegurar, con un alto grado de confianza, que cualquier unidad del producto cumplirá con las pruebas y criterios correspondientes.

Es importante considerar, que, al establecerse estos límites, se necesitará evaluar el comportamiento de cada uno de los parámetros, con nuevos lotes, y hacer el seguimiento de su comportamiento. Las especificaciones de calidad son dinámicas y están sujetas a constante revisión.

CONCLUSIONES

A través del método de la K tabulada se calcularon experimentalmente los límites de especificación de calidad para el peso específico, índices de refracción, acidez, saponificación, peróxido y contenido de ácidos grasos en el extracto lipídico de semillas de *Cucurbita pepo*. Los resultados demuestran que dicho extracto posee adecuada calidad, teniendo como componentes mayoritarios ácido linoleico y oleico. Se demostró que existe un alto grado de conformidad en las propiedades entre los lotes evaluados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adeniyi OD, Bawa AA (2006). Mackerel (*Scomber Scrombrus*) oil extraction and evaluation as raw materials for industrial utilization. Leonardo Journal of Sciences, 8:33-42.
- Alsina E, Macri E.V, Zago V, Schreier L, Friedman S.M. (2015). Aceite de girasol alto oleico: hacia la construcción de una grasa saludable. Actualización en nutrición, 16(4):115.
- BP - British Pharmacopoeia (2016). British Pharmacopoeia. Published London: The Stationery Office. Vol. I:623-638, 969-971
- Carrillo D, González AF, Rodríguez J, Suárez Y, Fernández M, Veliz J (2011). Evaluation and establishment of new quality specification to immunoglobulin and albumin. Lat Am J Pharm., 30(6):1045-50.
- Codex (2013). Codex standard for fat and oils from vegetable sources. Section 2. FAO Corporate Document produced for Agriculture ND Consumer protection. Roma, Italia.
- EP – European Pharmacopoeia (2017). European Pharmacopoeia. 9.0. Published Druckerei C.H. Beck Nordlingen (Alemania) Vol. II:2151-2165, 2474- 2476; Vol. III:3531-3532.
- Espinosa JM. Normalización, metrología y control de la calidad. (2008). Ed. Félix Varela. La Habana.
- Espinosa T, Medina LA, Hueda E, Villanueva C, Montesinos OA, Gómez A (2010). Comparación de aceite de semilla de calabaza de tres especies y ocho aceites comerciales mediante un método multivariado. Ingeniería agrícola y biosistemas, 2(2): 75-80.
- Gohari, A. A. (2011). Chemical composition and physicochemical properties of pumpkin seeds (*Cucurbita pepo* Subsp. Pepo Var. Styriaca) grown in Iran. Journal of Agricultural Science and Technology, 13, 1053-1063.
- Grisales, S. O. (2012). Fruto y semilla de *Cucurbita moschata* fuente de carotenoides y aceite con valor agregado. In Congreso brasileiro de olericultura., Vol. 52.
- Inmanuel G, Sathasivan S, Selva V, Punitha MJ, Palavesam A (2009). Processing and characterization of low cost Balistid fish Sufflamen capstratus liver. Food Chemistry 115(2):430-435.
- ISP (2000). Propuesta de guía sobre especificaciones de producto 2, terminado (FPT). Instituto de Salud. República de Chile. Departamento Control Nacional. Subdepartamento Registro.
- Lemus R., Marín J., Rivas J., Sanhueza L., Soto Y., Vera N., Puente L (2019). Pumpkin seeds (*Cucurbita maxima*). A review of functional attributes and by-products. Revista Chilena de Nutrición, 46(6), 783-791.
- López-Miranda J. (2008). Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report. España. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2010; 20(4):284-94.
- López OD, Márquez T, Mayo O, Toledo C, Pérez E (2009). Características del aceite de semillas de *Cucurbita pepo* L. microencapsulado mediante secado por aspersión con maltodextrina y goma arábiga. Latin American Journal of Pharmacy 28(4):628-632.
- López O (2010). Diseño de una tecnología de obtención de Microcápsulas de lípidos de semillas de *Cucurbita pepo* L mediante secado por aspersión. Tesis de Doctorado, ISPJAE, La Habana.

- Menéndez R, Ramírez LE, Chalala M (2006). Caracterización fitoquímica preliminar de *Cucurbita pepo* L. cultivada en Cuba. Revista Cubana de Plantas Medicinales 11(3-4).
- Montgomery DC (2004). Control Estadístico de la Calidad. Ed. Limusa. México. 797.
- Regulación No. 16-2006. Directrices de Buenas Prácticas de 1. Fabricación de Productos Farmacéuticos. CECMED, Cuba. 2006; 195-218.
- Rossel D, Ortiz H, Amante A, Durán HM, López LA (2018). Características físicas y químicas de la semilla de calabaza para mecanización y procesamiento. Nova Scientia, No. 21, 10(2): 61-77.
- Tillán JI, Bellma A, Menéndez R, Carrillo C (2009). Actividad antagonista α -adrenérgica del aceite de semillas de *Cucurbita pepo* L. (calabaza) microencapsulado. Revista Cubana de Plantas Medicinales; 14(3): 37-44.
- USP 40 - United State Pharmacopeia (2017). US Pharmacopoeia Convention, Inc. Washington DC. 359-362, 3218, 7340, 7685, 7688, 7691. 2017

Este artículo no presenta conflicto de intereses

CONTRIBUCION AUTORAL

Caridad Margarita García Peña: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción del borrador original.

Sheyla Fernández Puentes: conceptualización, curación de datos, análisis formal.

José Raúl Pérez Mora: conceptualización, validación, visualización.

Vivian Martínez Espinosa: conceptualización, validación, visualización.

Antonio Nogueira Mendoza: conceptualización, validación, visualización.