



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

DISEÑO PILOTO DE FORMULACIÓN CONTENIENDO CURCUMINA Y JENGIBRE CON ENFOQUE CALIDAD BASADA EN DISEÑO (QBD)

PILOT DESIGN OF FORMULATION CONTAINING
CURCUMIN AND GINGER WITH QUALITY BASED
DESIGN (QBD) APPROACH

Monserratt Abud González

Universidad de Guadalajara, México

Rogelio Alberto Aguilar Pacheco

Universidad de Guadalajara, México

María Fernanda Casasola Jiménez

Universidad de Guadalajara, México

César Ricardo Cortez Alvarez

Universidad de Guadalajara, México

Claudia Veronica Palacios Magaña

Universidad de Guadalajara, México

Marco Antonio Mejía Gálvez

Universidad de Guadalajara, México

César Ricardo Cortez Martínez

Universidad de Guadalajara, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.13875

Diseño Piloto de Formulación Conteniendo Curcumina y Jengibre con Enfoque Calidad Basada en Diseño (QbD)

Monseratt Abud González¹

monseratt.abud@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0001-8935-6123>

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

Rogelio Alberto Aguilar Pacheco

rogelio.aguilar.ra2@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-8506-0708>

Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo
Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

María Fernanda Casasola Jiménez

maria.casasola7439@alumnos.udg.mx

<https://orcid.org/0009-0005-2061-1524>

Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo
Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

César Ricardo Cortez Alvarez²

cesar.cortez@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0002-3763-7115>

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

Claudia Veronica Palacios Magaña

claudia.palacios@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0001-5926-1887>

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

Marco Antonio Mejía Gálvez

marco.mejia@utj.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0001-9149-6499>

Universidad Tecnológica de Jalisco
Zapopan, Jalisco, México

César Ricardo Cortez Martínez

cesar.cortez3682@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0002-1322-456X>

Centro Universitario de Tonalá.
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

¹ Autor principal

Correspondencia cesar.cortez@academicos.udg.mx

RESUMEN

Se realizó el diseño piloto de una formulación de curcumina y jengibre, aplicando la metodología de calidad basada en diseño (QbD), desarrollada con excipientes que permiten su aplicación en un jarabe libre de sacarosa como posible coadyuvante para diabéticos. La curcumina (*Curcuma longa*), jengibre (*Zingiber officinale*) son suplementos alimenticios, con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antidiabéticas. Esta formulación combina diversos beneficios en una forma farmacéutica. El enfoque QbD se utilizó para identificar y controlar las variables críticas de calidad y atributos críticos del proceso, asegurando la calidad del producto final. Se consideraron perfiles de calidad del producto, los requerimientos de profesionales de la salud y necesidades del fabricante, se requiere un producto de fácil dosificación, acción rápida, sabor agradable, libre de sacarosa y biodisponibilidad adecuada, que cumpla con las normativas mexicanas de calidad y seguridad. Con la QbD se caracterizó el perfil físico, químico y sensorial, e identificó y controló cada parámetro de calidad que altere formulación o proceso. Los resultados demuestran que el jarabe formulado cumple con los estándares, se cubrieron aspectos de estabilidad de forma farmacéutica. Se destacó la importancia de QbD en el desarrollo de productos innovadores proporcionando una base científica para el uso de curcumina y jengibre.

Palabras clave: formulación, jarabe, jengibre, curcumina, calidad basada en diseño (QbD).

Artículo recibido 08 agosto 2024

Aceptado para publicación: 10 septiembre 2024



Pilot Design of Formulation Containing Curcumin and Ginger with Quality Based Design (QbD) Approach

ABSTRACT

A pilot design of a curcumin and ginger formulation was carried out, applying the Quality by Design (QbD), methodology developed with excipients that allow its application in a sucrose-free syrup as a possible adjuvant for diabetic patients. Curcumin (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*) are dietary supplements with anti-inflammatory, antioxidant, and anti-diabetic properties. This formulation combines various benefits into a single pharmaceutical form. The QbD approach was used to identify and control critical quality variables and critical process attributes, ensuring the quality of the final product. Quality profiles of the product, requirements of healthcare professionals, and manufacturer needs were considered, necessitating a product that is easy to dose, acts quickly, has a pleasant taste, sucrose-free and has adequate bioavailability, meeting Mexican quality and safety regulations. With the applied QbD, the physical, chemical, and sensory profile was characterized, and each quality parameter that could alter formulation or process was identified and controlled. The results demonstrate that the formulated syrup meets the standards, and additional aspects of pharmaceutical form stability were covered. The importance of QbD in the development of innovative products was highlighted, providing a scientific basis for the use of curcumin and ginger.

Keywords: formulation, syrup, ginger, curcumin, quality based design (QbD)



INTRODUCCIÓN

En la actualidad los tratamientos complementarios, alternativos y los productos naturales han generado muchas expectativas debido a sus propiedades terapéuticas y menores reacciones adversas en comparación con los fármacos obtenidos por síntesis (American Diabetes Association, 2020). Entre estos se encuentra como suplemento la curcumina, un polifenol derivado de la planta *Curcuma longa*, y el jengibre (*Zingiber officinale*), que son reconocidos por sus beneficios antiinflamatorios, antioxidantes y antidiabéticos (Majeed et al., 2015). La curcumina es un compuesto fenólico que posee dos anillos aromáticos unidos por una cadena alifáticos (Esparza, 2021). Reduce los niveles de glucosa en sangre a través de varios mecanismos, los cuales incluyen la activación de enzimas glucolíticas, el incremento en la actividad de la glucocinasa hepática y la disminución de la gluconeogénesis mediante la inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y el fosfoenolpiruvato carboxicinasa (Preza, 2019). Por otro lado, el jengibre contiene sustancias irritantes fenólicas conocidas en conjunto como gingeroles. Se ha informado que el [6]-gingerol es el compuesto bioactivo más abundante en el jengibre con varios efectos farmacológicos que incluyen propiedades antioxidantes, analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (Vega y Escobedo, 2022). Respecto a la estabilidad de estos polifenoles, Wang et al. (1997) concluyeron que "la estabilidad de la curcumina en soluciones buffer varía significativamente dependiendo del pH y la temperatura, demostrando que a pH ácidos (entre 3.0 y 6.0) la curcumina es más estable que en pH neutros y básicos, donde aproximadamente el 90 % de la curcumina se descompone en 30 minutos". Por otra parte, en su investigación sobre la estabilidad del gingerol y shogaol en soluciones acuosas, Bhattarai y Duke (2001) señalaron que "el [6]-gingerol es relativamente estable en el rango de pH de 1 a 7 a 37 °C".

El desarrollo de un jarabe que contenga curcumina y jengibre representa una opción para optimizar los resultados del tratamiento médico convencional para la diabetes mellitus, ya que no solo puede facilitar la administración de estos compuestos bioactivos sino también mejorar su biodisponibilidad y estabilidad química (Shehzad et al., 2011). Uno de los problemas que presenta la curcumina y que limita su aplicabilidad como agente promotor de la salud es su extremadamente baja solubilidad en agua (Tapal y Tiku, 2012).



Carvalho et al. (2015), al evaluar la solubilidad de la curcumina en agua desionizada y en etanol P.A. (99,5%). Demostró que la solubilidad de la curcumina pura en etanol es significativamente mayor que en agua. Además, se observó una duplicación notable de la solubilidad del etanol cuando se empleó en forma de nanosuspensión, lo que sugiere su capacidad para mejorar la solubilidad de la curcumina, incluso en presencia de este solvente.

La metodología de calidad basada en diseño (QbD) se presenta como un enfoque sistemático y eficiente para el desarrollo y optimización de productos farmacéuticos. El QbD implica una comprensión profunda del producto y del proceso, basada en principios científicos y gestión de riesgos, con el fin de asegurar la calidad desde las etapas iniciales del desarrollo hasta la producción (Yu et al., 2014). De acuerdo a las guías ICH, 2009 Calidad basada en diseño se define como “un enfoque sistemático del desarrollo que empieza con objetivos predefinidos y realizando un énfasis en la comprensión tanto del producto y del proceso, y su control el control con base en criterios científicos y en la gestión de los riesgos. Esta metodología busca disminuir la rigidez y la dependencia en las especificaciones que evalúan el desempeño de un producto a través de sus datos históricos. Por lo que la identificación de los parámetros críticos del proceso y sus límites de control en la etapa de desarrollo facilitan su identificación, contribuyendo a diseñar un producto que cumpla adecuadamente con los atributos críticos de calidad anteriormente determinados (Díaz y Castillo, 2020). El enfoque de QbD se centra en identificar las variables críticas de calidad (CQA) y los atributos críticos de proceso (CPP) que pueden afectar la calidad del producto final. A través de un diseño experimental riguroso y el uso de herramientas estadísticas, es posible optimizar el proceso de formulación y manufactura para garantizar un producto seguro, eficaz y de alta calidad. Esto no solo mejora la eficiencia del desarrollo del producto, sino que también facilita el cumplimiento de los estándares regulatorios y reduce el riesgo de fallos en la producción. (Yu et al., 2014)

Díaz y Castillo (2020) aplicaron el QbD mediante la integración en cuatro pasos: Establecer el perfil del producto objetivo (*Target Product Profile*), definir el perfil de producto objetivo de calidad (*Target Product Quality Profile*), identificar posibles atributos críticos de calidad (*Critical Quality Attribute*) e identificar los parámetros críticos del proceso. (*Critical Process Parameter CPP*).



En el estudio, se utilizarán los principios de QbD para diseñar, desarrollar y caracterizar un jarabe con los fitofármacos curcumina y jengibre destinado a pacientes diabéticos tanto por el efecto terapéutico de los polifenoles presentes como por los componentes de la formulación. La forma farmacéutica con los activos permite la administración por vía oral en múltiples dosis y presenta características organolépticas aceptables. Este enfoque permite identificar y controlar variables críticas de calidad, asegurar la consistencia del producto y cumplir con los estándares regulatorios.

METODOLOGÍA

Perfil del producto objetivo (TTP)

Rocha et. al (2013) señala que el TTP involucra todos los objetivos de seguridad y eficacia que se deben lograr con las actividades de desarrollo a fin de obtener productos orientados hacia los pacientes. Para la definición del perfil del producto se realizó la búsqueda de información sobre la curcumina y el jengibre y así determinar los atributos cuali-cuantitativos que tendrían impacto sobre su calidad, seguridad y eficacia.

Perfil de calidad del producto objetivo (TQTTP)

Son las características del producto que tienen un impacto en la calidad del producto pueden ser estudiadas y controladas a través de un análisis de riesgo (Díaz y Castillo, 2020).

Después de analizar el perfil objetivo, se emprendió la tarea de identificar cuáles aspectos se consideraban críticos tanto para el producto como para el proceso, con el propósito de asegurar la calidad del producto. En la tabla 1 se establecen los parámetros fisicoquímicos a evaluar del producto.

Atributos críticos de calidad (Critical Quality Attribute CQA)

Estos pueden ser identificados mediante análisis de riesgos, que permite conocer cuáles son las características de calidad claves para el producto; estas propiedades ya sean físicas, químicas, microbiológicas o biológicas deben encontrarse dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad del mismo. (Chaudhary, 2016).

Después de definir el TTP (Target Product Profile) y el QTTP (Quality Target Product Profile), se procede a evaluar los elementos presentes para determinar la importancia crítica de cada uno en relación al producto. Como resultado se obtienen los atributos de calidad del producto, que en la Tabla 2 son

evaluados respecto a su criticidad utilizando una puntuación de 1, 3 o 9 según la importancia de cada uno de ellos en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Parámetros críticos del proceso (Critical Process Parameter CPP)

Los Parámetros Críticos del Proceso (CPP) son definidos como aquellos parámetros cuya variabilidad tiene un impacto en un Atributo Crítico de Calidad (CQA) y, por lo tanto, deben ser monitoreados y controlados para garantizar que el proceso produzca la calidad deseada y proporcionan la justificación de la probabilidad de cumplir con los criterios de aceptación de dicho Atributo Crítico de Calidad. (CQA) (ICH, 2009).

De acuerdo a Méndez y Velásquez, 2021, en la práctica, la valoración del riesgo busca responder algunas interrogantes básicas sobre lo que puede salir mal, su probabilidad, el impacto, gravedad y como detectar fallas. Así, el nivel relativo o grado de riesgo es evaluado con relación a la probabilidad de ocurrencia y a la capacidad para detectar falla e impedir un daño potencial para el producto, el consumidor o el incumplimiento de una exigencia regulatoria. (Méndez y Velásquez, 2021). En la tabla 3 se mencionan todos los Parámetros Críticos del Proceso (CPP) que pudieran tener un impacto en un Atributo Crítico de Calidad (CQA) durante su etapa de fabricación. Se utiliza nuevamente la escala anteriormente conocida como Alto, Medio y Bajo con su respectiva ponderación numérica de 9, 3 y 1 respectivamente, considerando el impacto de los componentes en la formulación y del proceso de fabricación cumpliendo con los atributos de calidad.

Análisis de Riesgo

De acuerdo a los preceptos de la calidad basada en el diseño, en este punto se lleva a cabo una evaluación mediante la creación de una matriz de riesgos, considerando la probabilidad, severidad y la detectabilidad de cada riesgo identificado. En la tabla 4, se muestra la metodología empleada para la realización de análisis de riesgos.

Etapas del proceso de fabricación del jarabe

Una vez realizado el análisis de matriz y riesgo se establecen las etapas para el desarrollo de la formulación. Se toma en cuenta la información de cada excipiente y la función del mismo.

Para tal efecto se consultó el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009), las propiedades de la forma farmacéutica final de acuerdo a la mejor propuesta, dependen en su mayor parte, en gran medida de los excipientes elegidos, su concentración y su interacción tanto con el compuesto activo como entre sí.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Perfil de calidad del producto objetivo

Para la definición de los objetivos de calidad asociados al perfil del producto se consideró las pruebas características para un estudio de estabilidad de un medicamento. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 de la Secretaría de Salud.

Tabla 1. Definición de los objetivos de calidad asociados al perfil del producto para el desarrollo del jarabe a partir de curcumina y jengibre.

Atributos del producto	Objetivo	Atributos de calidad	
		Prueba	Criterios de aceptación
Forma farmacéutica	Solución oral	-	-
Identidad Curcumina	Cumple	Espectrofotometría UV-Vis	Presencia de curcumina en jarabe
Aspecto	Cumple	Observación visual	Solución transparente de color amarillo, libre de partículas extrañas, de alta viscosidad con olor a mango.
Contenedor (cierre-envase)	Frasco de vidrio tipo 3 con tapa de polietileno de alta densidad en color ámbar para evitar degradación del principio activo	-	Frasco de vidrio en color ámbar.
Propiedades fisicoquímicas	Mantener las propiedades que aseguran la calidad del medicamento	pH	4.5 - 5.5
		Viscosidad	190 cP - 1200 cp

Propiedades microbiológicas (Límites Microbianos)	Evaluar la calidad microbiológica del jarabe de curcumina y jengibre.	Bacterias Mesófilas Aerobias	< 10 UFC/mL
		Coliformes Totales	< 10 UFC/mL
		Mohos/Levaduras	< 10 UFC/mL
		<i>Escherichia coli</i>	< 10 UFC/mL
		<i>Staphylococcus aureus</i>	< 100 UFC/mL
		Salmonella	Ausente en 25 mL
Valoración	Determinar la concentración real de curcumina	Espectrofotometria UV-Vis	Contiene no menos del 90.0 % y no más del 115.0 % de curcumina (marbete).

Estos parámetros indican la dirección que debemos seguir en términos de calidad del producto y cómo la aplicación del Enfoque de Diseño de Calidad (QbD) contribuye al proceso de formulación

Atributos críticos de calidad (Critical Quality Attribute CQA)

Tabla 2. Atributos Críticos de Calidad (CQA) del producto.

Aspecto	Identidad	pH	Viscosidad	Valoración	Límites microbianos
Alto (9)	Alto (9)	Medio (3)	Bajo (1)	Alto (9)	Alto (9)

Escala	Descripción del impacto sobre el CQA, de no cumplir con la especificación el atributo de calidad
Alto	9 Riesgo inaceptable. Requiere acciones de investigación para reducir el riesgo.
Medio	3 Riesgo aceptable. Puede requerir acciones de investigación / justificación en orden de reducir el riesgo.
Bajo	1 Riesgo ampliamente aceptable o no hay riesgo. No es necesario acciones de investigación.

Parámetros críticos del proceso (Critical Process Parameter CPP)

Tabla 3. Parámetros críticos del proceso (CPP)

Atributos Críticos de calidad del producto (CQAs)	Composición de la fórmula	Mezcla de excipientes	Mezcla de principios activos	Filtración	Acondicionado
Aspecto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Viscosidad	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo
pH	Alto	Alto	Alto	Bajo	Medio
Identidad	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto
Estabilidad	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Valoración	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Límites microbianos	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Nivel de Riesgo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Justificación	Es una operación de muy alto riesgo debido a la necesidad de una investigación adecuada en el diseño de la formulación, lo cual podría impactar significativamente los CQA.	Es una operación de riesgo ya que es una de las partes fundamentales del proceso, la preparación inadecuada podría alterar de manera significativa las características fisicoquímicas de la formulación.	Es una operación de riesgo ya que la adición errónea de los principios activos afectaría el contenido indicado en el marbete.	Es una operación de riesgo ya que el proceso de filtración es paso clave para la elaboración de un jarabe.	Es una operación de riesgo ya que la elección del envase debe tomarse de manera adecuada porque los principios activos se pueden degradar si se exponen a la luz.



De acuerdo al análisis realizado para la propuesta de formulación, se determinó que la mezcla de los principios activos (APIs) con los cosolventes tiene un impacto considerable en el proceso. Respecto a la adición del viscosante a la mezcla de los APIs y cosolventes, se identificó como un factor de alto impacto para cumplir con los atributos críticos de calidad del producto final. Por otro lado, se asignó una criticidad alta al proceso de filtración, dado que esta operación unitaria influye significativamente en la calidad y estabilidad del jarabe. Finalmente, el proceso de acondicionado se consideró de alto impacto, puesto que los APIs presentes en el jarabe son fotosensibles y, por lo tanto, es crucial seleccionar un envase que proteja el producto de la degradación causada por la luz.

Análisis de Riesgo

Con el propósito de analizar los aspectos críticos de Calidad (CQAs) durante el proceso de fabricación, se realizó un análisis de impacto, probabilidad y detectabilidad utilizando como guía la tabla 4. A partir de una evaluación inicial para determinar la criticidad de cada una de las variables examinadas, se llevará a cabo un análisis de riesgos más detallado sobre aquellas identificadas como críticas. Esto se realizará mediante la aplicación de la matriz de análisis Modo Falla (AMEF), la cual permitirá evaluar el impacto de cada etapa en los Atributos Críticos de Calidad (CQA's) al identificar los riesgos asociados y las posibles causas. Además, se estimó la Probabilidad (P), Severidad (S) y Detectabilidad (D) de cada riesgo con su respectivo Número Prioritario de Riesgo (NPR). De esta manera se propusieron estrategias de control para que cada etapa sea ejecutada de manera adecuada.

Tabla 4. Probabilidad e impacto para los aspectos críticos de calidad.

Muy alta	5	25	50	75	100	125	Nula
Alta	4	16	32	48	64	80	Ocasional
Media	3	9	18	27	36	45	Media
Baja	2	4	8	12	16	20	Moderada
Muy baja	1	1	2	3	4	5	Alta
	1	2	3	4	5		
Leve	Moderada	Media	Mayor	Máxima			
SEVERIDAD							

Tabla 4.1 Análisis de riesgos

Etapa de mezclado	Identificación del riesgo	Valoración del riesgo				Puntuación				Críticidad	Acciones a tomar			
		Análisis del riesgo				Cuantificación					Reducción		Aceptación	
Subetapa del proceso	¿Qué puede salir mal?	Posibles consecuencias	Causas Imaginables	Actividades de control	P	S	D	NPR		Acciones tomadas	P	S	D	NPR
Selección de las materias primas	Que el producto final no cumpla con los requisitos de identidad y valoración	Producto no conforme (por degradación o principio activo no disuelto). Retrabajo	Falta de claridad en la selección de materias primas. Confusión en la identificación de las materias primas.	Rotulación correcta de materias primas	1	5	3	15		Verificación continua de las materias primas a utilizar. Revisar detalladamente el marbete de las mismas.	1	3	1	3
Dispensación	Error en la dispensación/pesaje/medición de las materias primas		Balanzas descalibradas. Descuido del operario. Error en el cálculo del pesaje	Procedimiento de verificación diaria de las balanzas y del peso por la persona encargada. Verificación en los cálculos de pesaje de los APIs y materias primas	3	5	2	30		Verificación de la medición por parte de una tercera persona. Entablar comunicación por parte del equipo para que no haya dudas en el procedimiento.	3	3	1	9



<p>Adición del viscosante a la mezcla</p>	<p>Error humano al momento de realizar la medición del volumen. Confusión de selección de materias primas.</p> <p>Verificar las mediciones del volumen. Rotular correctamente los recipientes/envases donde se depositen las materias primas</p>	<p>2 5 2 20</p>	<p></p>	<p>Establecer las cantidades adecuadas de los viscosantes a usar.</p>	<p>2 3 1 6</p>
---	--	-----------------	---------	---	----------------

*P: Probabilidad
 *S: Severidad
 *D: Detectabilidad
 *Número Prioritario de Riesgo: NPR



Tabla 4.2 Análisis de riesgos

Etapa de filtración	Identificación del riesgo	Valoración del riesgo				Puntuación				Críticidad	Acciones a tomar			
		Análisis del riesgo				Cuantificación					Reducción		Aceptación	
Subetapa del proceso	¿Qué puede salir mal?	Posibles consecuencias	Causas Imaginables	Actividades de control	P	S	D	NPR	Acciones tomadas	P	S	D	NPR	
Selección del método de filtración adecuado para el PT	Que el método de filtración sea el adecuado para el producto	Producto no conforme. Retrabajo. Pérdida del API o alguna característica del jarabe por el tipo de filtración utilizado	Método inadecuado de filtración/el jarabe llega a ser filtrado por el método utilizado. Pérdida del volumen final del jarabe	Verificar por medio de pruebas que el mejor método de filtración a utilizar.	2	5	3	30	Comunicación por parte del equipo para que no haya dudas en el procedimiento	1	3	3	9	

Tabla 4.3 Análisis de riesgos

Etapa de acondicionamiento	Identificación del riesgo	Valoración del riesgo			Puntuación				Críticidad	Acciones a tomar			
		Análisis del riesgo			Cuantificación					Reducción		Aceptación	
Subetapa del proceso	¿Qué puede salir mal?	Posibles consecuencias	Causas Imaginables	Actividades de control	P	S	D	NPR	Acciones tomadas	P	S	D	NPR
Selección del envase primario	Escoger un tipo de envase sin contemplar las características físicas del producto.	Producto no conforme (por degradación de principio activo). Retrabajo.	No se haya realizado una investigación adecuada de acuerdo a las características físicas de los APIs utilizados	Verificación por parte del operario que el envase si es el adecuado.	2	5	3	30	Definir las especificaciones del envase primario de acuerdo a las características físicas de los APIs en el producto.	1	3	2	6



De acuerdo al análisis de riesgos llevado a cabo, se identificaron tres etapas críticas del proceso (CPP), las cuales comprenden el proceso de mezclado, filtración y acondicionamiento. Estas etapas se subdividen en subetapas que podrían considerarse críticas para alcanzar los objetivos de calidad del producto. Se tomó la decisión de utilizar una matriz de análisis de Modo de Falla y Efectos (AMEF), dado que esta herramienta facilita la identificación, priorización y mitigación de los riesgos potenciales asociados a un proceso determinado.

Considerando los análisis obtenidos del QbD, se desarrolló la siguiente propuesta de formulación piloto para el jarabe de curcumina y jengibre (Tabla 5), que describe los ingredientes y la función que emplea cada uno en la formulación.

Tabla 5. Formulación propuesta para el jarabe de curcumina y jengibre.

Ingredientes	Fórmula Porcentual	Función
Curcumina	0.25%	Principio Activo
Jengibre	0.5%	Principio Activo
Propilenglicol	10.8%	Cosolvente
Etanol	10.8%	Cosolvente
Glicerina	2.5 %	Cosolvente
Metilcelulosa	0.2 %	Viscosante
Metilparabeno sódico	0.02 %	Conservador
Stevia	0.82 %	Edulcorante
Sabor mango	0.83%	Características organolépticas
Agua purificada	c.b.p.	Vehículo

(1) c.b.p.- Cuanto baste para 100 mL

Variables de respuestas evaluadas

Medición de pH

Una vez que se obtuvo el producto terminado (PT), se realizó una medición del pH por triplicado utilizando un potenciómetro para determinar de forma precisa el pH del jarabe de curcumina y jengibre. La prueba consistió en sumergir las tiras reactivas en el jarabe y luego leer los resultados. Los resultados mostraron pH de 4.98, 4.99 y 5.04, con un pH promedio de 5.00, el cual se encuentra dentro del rango

especificado en los atributos de calidad del producto. Para establecer dicho rango de pH, se consideraron los valores en los que los principios activos son estables. En el caso de la curcumina, se encuentra estable a pH ácidos (entre 3.0 y 6.0), según el estudio realizado por Wang et al. (1997). Por otro lado, el jengibre es relativamente estable en el rango de pH de 1 a 7, de acuerdo con el estudio realizado por Bhattarai y Duke (2001). Por lo anteriormente mencionado, se consideró un rango de trabajo de pH de 4.5 a 5.5.

Viscosidad

Para esta evaluación, se siguió el método III conforme al MGA 0951 de Viscosidad de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en su 13ª edición. Este método consiste en medir la resistencia que ofrece un fluido al movimiento rotatorio y es aplicable a fluidos no newtonianos. Se empleó un viscosímetro tipo Brookfield, utilizando la aguja número 1, la cual se sumergió en el jarabe y permitió que el viscosímetro funcionara libremente durante un minuto. Posteriormente, se tomaron tres lecturas y se calculó el promedio correspondiente. Los cálculos se realizaron conforme al procedimiento descrito en el MGA, resultando en un valor de viscosidad de 280 centipoises (cP).

Generalmente, los valores de viscosidad de un jarabe simple son aproximadamente 190 cP. Sin embargo, el jarabe de curcumina y jengibre, diseñado específicamente para diabéticos, no contiene sacarosa en su formulación. Lógicamente, estos valores se pueden modificar al incorporar otros componentes a la formulación del jarabe (Martínez Pacheco, 2017).

Evaluación de color

El análisis visual del producto permitió identificar la tonalidad conferida por los componentes de la formulación. La presencia de curcumina aportó una pigmentación amarilla al jarabe, evitando la necesidad de añadir colorantes. Es importante destacar que los cambios de color en la formulación pueden señalar inestabilidad o degradación de ciertos compuestos presentes en la mezcla.

Límites microbianos

Para este estudio, se llevaron a cabo determinaciones microbiológicas de bacterias mesófilas aerobias, coliformes totales, mohos/levaduras, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y Salmonella. Se recolectó una muestra de 240 mL de jarabe de curcumina y jengibre, la cual fue analizada en el

laboratorio de vinculación de microbiología sanitaria, ubicado en el modulo J del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Límites microbianos

Determinaciones	Resultados	Referencias
Bacterias Mesófilas Aerobias	< 10 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1994
Coliformes Totales	< 10 UFC/mL	NOM-112-SSA1-1994
Mohos/ Levaduras	< 10 UFC/mL/>10 UFC/ mL	NOM-111-SSA1-1994
<i>Escherichia coli</i>	< 10 UFC/ mL	Bacteriological Analytical Manual (BAM)
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 100 UFC/ mL	NOM-115-SSA1-1994
<i>Salmonella</i>	Ausenta en 25 mL	NOM-114-SSA1-1994

Con los resultados obtenidos para cada determinación se concluye que el jarabe de curcumina y jengibre cumple con el objetivo especificado en los atributos de calidad del producto y no presenta ningún riesgo microbiológico.

Evaluación de identidad y valoración de curcumina

La evaluación de la identidad y valoración juega un papel crucial en la formulación de este jarabe, ya que este permite demostrar que las concentraciones de curcumina y jengibre, no sufren alguna alteración en sus concentraciones. La medición de estos parámetros se realizó por espectrofotometría ultravioleta/visible (UV/Vis). Esta técnica analítica está fundamentada en la medición de la cantidad de radiación producida o absorbida por las especies moleculares o atómicas de interés (Skoog **et al.**, 2014). Se realizó por triplicado la curva de calibración de curcumina, a intervalos de concentraciones de 1 a 5 ppm a partir de una solución stock de 100 ppm de curcumina. Se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda (λ) de 430 nm y se obtuvo el coeficiente de correlación correspondiente a $r=0.99$.

Se analizaron el jarabe y el placebo de jarabe. El jarabe contenía curcumina y jengibre, mientras que el placebo incluía todos excipientes del jarabe con excepción de curcumina. Se preparo una solución de jarabe a una concentración de 3 partes por millón (ppm) de curcumina en alcohol al 96%. El placebo fue tratado de la misma forma, y ambas muestras (solución de jarabe y solución de placebo) fueron medidas a una longitud de onda de 430 nm. La solución de jarbe tuvo una absorbancia de 0.587 y por interpolación en la curva de calibración de curcumina, se determinó que una concentración es de 3 ppm de curcumina correspondiente a lo reportado en el trabajo de investigación de (Alvarado Romo, 2015)

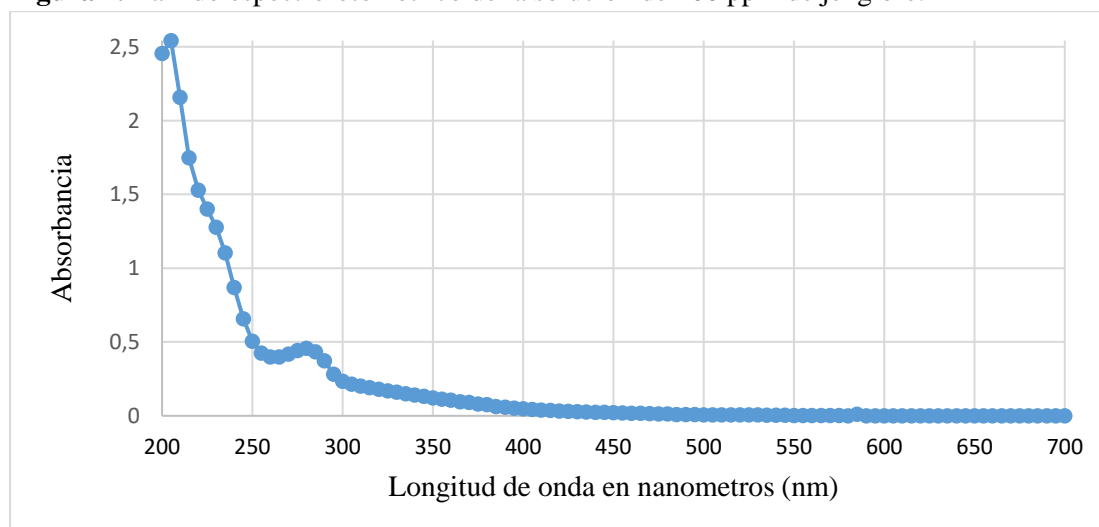
mientras que, la solución de placebo arrojó una absorbancia de 0.003 por lo que se puede concluir que los excipientes de nuestro jarabe de curcumina y jengibre no afectan las concentraciones de curcumina, el método es específico.

De acuerdo a los resultados de la valoración el jarabe contiene 0.2446mg de curcumina correspondiente al 97.85% en la formulación, resultado dentro del rango especificado en los atributos de calidad del producto; que indican que el jarabe contiene no menos del 90.0 % y no más del 115.0 % de ingrediente activo.

Caracterización de jengibre

Para caracterizar el espectro de absorción de jengibre se le realizó un barrido espectrofotométrico de 200 a 700 nm, a una solución de jengibre de 100 ppm, la que presentó un pico de máxima absorbancia a 280 nm (Figura 1), coincidiendo con lo reportado por (Sachin *et al.*, 2012).

Figura 1. Barrido espectrofotométrico de la solución de 100 ppm de jengibre.



Observaciones

En este estudio se ha llevado a cabo de manera exitosa la metodología de Calidad basada en el Diseño (QbD). Sin embargo, es esencial realizar un seguimiento exhaustivo en estudios posteriores para cumplir con los requisitos establecidos en la NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, que regula la estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Este seguimiento incluirá pruebas de estabilidad a largo plazo bajo diversas condiciones ambientales controladas, así como la identificación de posibles productos de degradación y su impacto en la seguridad y eficacia del medicamento.

CONCLUSIONES

Con base a los resultados sobre el diseño piloto de un jarabe de curcumina y jengibre como posible coadyuvante para pacientes diabéticos, utilizando la metodología de calidad basada en diseño (QbD), se puede concluir que la aplicación de este enfoque permitió identificar y controlar de manera eficaz las variables críticas de calidad y los atributos críticos del proceso. Esto aseguró que el producto final cumpla con los estándares de calidad y seguridad establecidos por las normativas mexicanas, garantizando su seguridad para los pacientes. Por otro lado, el jarabe formulado combina los beneficios antiinflamatorios, antioxidantes y antidiabéticos de la curcumina y el jengibre en una formulación apta para diabéticos libre de sacaros, jarabe. La formulación no solo podría mejorar la biodisponibilidad y estabilidad de estos compuestos bioactivos, sino que también podrá tener un potencial para mejorar el control glicémico en pacientes diabéticos, por lo que es muy importante tener en cuenta que la dosis de curcumina y jengibre no está estandarizada, ya que aún no existe suficiente investigación respecto a los efectos sinérgicos conjuntos y la dosis óptima.

La caracterización física, química y sensorial del jarabe, realizada bajo la metodología garantizó la identificación y el control de cada parámetro de calidad que pudiera alterar la formulación o el proceso de fabricación. Esto contribuyó a la estabilidad y eficacia del producto final. Finalmente, este estudio resalta la importancia del QbD en el desarrollo de productos farmacéuticos innovadores. En resumen, la investigación confirma que la integración de la metodología QbD en el desarrollo de la propuesta de una formulación piloto de un jarabe de curcumina y jengibre,

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alvarado Romo M. (2015). Formulación y caracterización fisicoquímica de las soluciones lipídicas de Curcumina y Curcumina-Jengibre. Tesis para obtener el Título de Químico Farmacobiólogo. Universidad de Guadalajara.
- American Diabetes Association. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S1-S212.
- Bhattarai, S., & Duke, C. C. (2001). The stability of gingerol and shogaol in aqueous solutions. *Journal of pharmaceutical sciences*, 90(10), 1658-1664.

- Carvalho, D. D. M., Takeuchi, K. P., Geraldine, R. M., Moura, C. J. De, Célia, M., & Torres, L. (2015). Production, solubility and antioxidant activity of curcumin nanosuspension. *Food Science and Technology*. 35, 115–119
- Chaudhary, S. (2016). Quality by Design (QbD) Model for «Liquid oral solution». *Drug Development And Industrial Pharmacy*. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/303549471_Quality_by_Design_QbD_Model_for_LIQUID_ORAL_SOLUTION_C_by_Dr_Shivang_Chaudhary_from_QbD-Expert
- Díaz Vanegas, T. G., & Castillo Riaño, G. (2020). Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la propuesta de formulación de un shampoo repelente para uso veterinario. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá.
- Esparza Zelada, I. (2021). Cúrcumina (*Curcuma longa*): una revisión bibliográfica del procesamiento, propiedades funcionales y capacidad antimicrobiana. Tesis para obtener el Título de Maestro. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Chile. Disponible en <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/181556>
- Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2021). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13 ed. México.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2013). *Fundamentos de Química Analítica* (9na ed.). Cengage Learning Editores. Ciudad de México.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2009). ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8(R2). Disponible en https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
- Majeed, M., Nagabhushanam, K., Natarajan, S., Sivakumar, A., & Majeed, S. (2015). Curcuminoids for diabetes: a review. *BioFactors*, 41(1), 34-38.
- Méndez Franco, X y Velásquez Garzón, L. (2021). Implementación de un sistema de calidad por diseño para el desarrollo del producto zopiclona 7.5 mg tabletas recubiertas. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/4164>
- Pacheco, R. M. (2017). *Tratado de la Tecnología Farmacéutica, Volumen III: Formas de Dosificación*. Editorial Síntesis, SA, 458.

- Preza Rodríguez, L. D. L. (2019). Eficacia de la administración oral de curcumina en la remisión del síndrome metabólico Doctoral dissertation, Universidad Juárez del Estado de Durango. Facultad de Medicina y Nutrición.
- Rocha Saleme, H., Cuadro Julio, J. E., & Mora Huertas, C. E. (2013). Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la formulación de tabletas masticables. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 42(2), 190-214.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- Sachin, S., Nirmala, G., Subir, B., Suresh, J., y Dushyant, G. (2012). Desarrollo y validación de un método espectroscópico uv para la estimación rápida de gingerol a partir del extracto de rizoma de zing iber officinale, Semantic Scholar.
- Secretaría de Salud. (2015). Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Disponible en https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0
- Shehzad, A., Ha, T., Subhan, F., & Lee, Y. S. (2011). New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *European Journal of Nutrition*, 50(3), 151-161.
- Tapal, A., & Tikku, P. K. (2012). Complexation of curcumin with soy protein isolate and its implications on solubility and stability of curcumin. *Food Chemistry*, 130(4), 960-965.
- Vega Olmos, J. Z., & Escobedo Martínez, C. (2022). Una revisión literaria sobre uso y farmacología del jengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). *Jóvenes en la Ciencia*. <https://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/3662>
- Wang, Y. J., Pan, M. H., Cheng, A. L., Lin, L. I., Ho, Y. S., Hsieh, C. Y., & Lin, J. K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 15(12), 1867-1876.
- World Health Organization. (2021). Diabetes fact sheet. Retrieved from WHO website. American Diabetes Association.).