

**“Elaboración de un protocolo QbD
para el desarrollo de tabletas de NLC-
telmisartán; Etapa 0 Preformulación”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA:

SERGIO NAVA JIMÉNEZ

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. SERGIO ALCALÁ ALCALÁ**

CUERNAVACA, MORELOS

2020

Fecha: 20 de noviembre de 2020
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0194/2020

**DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE**

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis "Elaboración de un protocolo QbD para el desarrollo de tabletas de NLC-telmisartán; Etapa 0 Preformulación" presentada por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Sergio Nava Jiménez, (20161008464)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado	Firma
Dra. Dea Herrera Ruíz	_____
Dra. Elizabeth Piñón Segundo	_____
Dr. Jesús Rivera Islas	_____
Dra. Viridiana Llera Rojas	_____
Dr. Jorge Armando Moreno Escobar	_____



ATENTAMENTE
"POR UNA HUMANIDAD CULTA"

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Cp Archivo
Cp. Bdm

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México.
C.P. 62210 Tel. 777 329 7000 Ext. 3365



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2020-11-20 16:42:54 | Firmante
rANciB96qQL+X3GT+Jn5oDlMbzQNR9g43LHmpsCpyAlWCgg0bOo5RCsOcz.J7MZ7csiMbWH-zypjOryVul91/5N8BW Bx dplEuq25TepQk0NQ8B0kWupJcq5qjKQsPwbZWJ0Acc
Dk2yyahOdggcbDqXYhIR3XPYOChng.JYiqZ1TGoCUWjB0srkS9GTvQocsUSwXICMW Nm2Sw79x0L7ymBsgB1hLsGJ87bL6aZsN/lePxtgl+UkOL7JoaShCAmw9uMMYwwO5xM
e09hHzAmIzIqGV Pro5y rpiZ61Jz85ScLJKbJDKM+VZMhzrBZ6PrmlJA1YysuLJDeOrJkpUw---

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



GgLair

<https://e.firma.uaem.mx/noRepudio/K5Aa8DtxV0MUgnbjEuZy7y7s1wNHmC>



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ELIZABETH PIÑON SEGUNDO | Fecha: 2020-12-08 20:40:34 | Firmante

XiBhTR80FEeE2051pNmFNnCbHKmAE+HjvJDCGB8/Ty0Av+VBW9UMHQRUSCkbnzG2V2qEY5abnbcKSU5QpsZZ4M7gOjsQUT6vKsnNBUIJYeXNjWuuAbJezLImEzwHn5kpp30Xm6pFcdLJKSADd5UwCU3lejDOPbkWbq5R2RRxsdsH57V54UoLeia0Ywzrlqv8FDtcwTw1okMqQWvo8TWVY8CK32WhQsITC0dopJ6wPn8+3LNHEgUqO+7JOT7bW8sNIDKCOUpu78ue800aHvFjanL2m8szXUzDDYYOrMA8TIUgIbGkzXYoMFI3Ep8UFoFmQ2FmaQ==

JESUS RIVERA IBLAS | Fecha: 2020-12-08 21:06:08 | Firmante

C2zy8qV6KuesSd+NMpD154vR82ySDvZvsI9vTvwIbV/RNcVv2BI2L+LUUSuet2Cy7kVG+um5V4obVmHbQScBicZYw4TRaGuJg7aZzDhygRDACP8umIWP/9YHzzcoEX8W8brGAU3iNdc2Pc7ZLgHw3O4/WOAHyeFgQdHSLq1JkCK6Z+WILQv1DWLRs/WMXcmCezTj0oEELocTHXwqa73gePog5niGisPFHISicCXNcb8KEp8FKLDoRruLqFocQ28mll928PULQicQd13kYIYZwhcqvV8q9McnDlex8DG7bGv51a3IZOd6+F2cqeBvaCND71jy5X27Q==

DEA HERRERA RUIZ | Fecha: 2020-12-10 10:38:18 | Firmante

forBAAwMwmaQHCZD+aEJqvvrB0c8BvmZT2gT5QLNbtZnuU789766KYrL85J7+9TMeQXMP/5YgsWf5QyGjManuYaLz3OKbNaPv0yUUXcEIRaLTLs8RbJdGfMhM0TB6okuDN1GoPldgr5aD5icKbfn8i79oyIZW5Mznz1naQXX3i6gr8xrhW9+d1x8B7YyJ0picwJWu+wYw8aakUkA/ImzAY9EwdW52OEDTwxOcnR3jTL7cYGHun0Ly+XL1IUvk19GvGj5jDihQJ15dQMhx+0C2AekC162edRPhldBq1B8QIZdUGAQUgy9T8HZquzGerP/ivV4gA==

IRIDIANA GISELA LLERA ROJAS | Fecha: 2020-12-16 16:38:46 | Firmante

KHC+81ROIPIcTtqeAw7zpb9a6XfnvuZbFbQkK65eewdPtIjgYR780KJ03XIPKDTWUGBeRYgZFUAJkNh2rcvN2mwzthqRf1R4E55Pgn0qFOGvzQdOz5x8c48Hfa9KfP/IAzZQIb6bXQs8bebcNkkrK5vdH0mbc9hm1oPYqzuGs4f3Colkfs2H70iL2bpuMyhycOimIZ28cileOvuNpKwL+*NluqsIHdFJO1VvGqo7tAkcAEP3GIWusc8IEfjQZgsETga25FZiIqQIvaMWD5NC+eGnfv3HYQZEiv4eZDjghcJ54bK+UXKQ4Fc78PCukQo8ImTCDrWjA==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha: 2020-12-21 21:43:58 | Firmante

ugZdrf9gUyvoGvyzQSLMZuPfcf8bFzQwbjLOvm1V2HNDNcpQ(LqfmKwdzV1DCcBUKvW/VJgC4C9JQVpwHD8QUhArWmHluVmYbgCCJMN6/BgWKI+u5DhGZbyMX00Te9gN06PTWE+YAmAhrqslogQ94W0B8A2rsd03jKEV2DLW9KvNcVfagc6710ZFmQleVYrHZBkHCpNwH3G0ED1dNolaY/rzaxXGlsvCbsjAPqBn4gHdM5r79ZpX3oCqNzrf3BqIAAoqB8FhbJ3Df8iLajQV1rdvpeCUIYUUA/SrCvptWihZKctDD8W1XhaTJkLTHZn+2odPR18rw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



E7bkOX

<https://efirma.uaem.mx/InRepudio/CdyXNEV9wD6nIL3JgJPeUofCBX4/E>

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la fuerza, el valor, el coraje, la paciencia y la perseverancia para lograr una meta más en la vida, una meta a largo plazo que muchas veces no vi llegar y que solo parecía ser un sueño y que hoy, gracias a ti, ese sueño se ha hecho realidad.

A La Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), por contribuir a mi formación como profesional de salud.

A el Dr. Sergio Alcalá Alcalá, mi Asesor de tesis, un amigo, un colega, un compañero de trabajo de la Facultad de Farmacia quien siempre me apoyo con lo necesario para concluir con este proyecto. Quien siempre me brindó de su apoyo incondicional y confianza, quien me brindó de su conocimiento sin límites, quien me inspiró a seguir a delante y cumplir con mis metas y objetivos.

DEDICATORIAS

A mis padres, Acacio Nava Molina y Faustina Jiménez de Jesús por brindarme su apoyo incondicional, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por ser mi inspiración y el pilar de mi vida, por guiarme por el buen camino, por nunca dejarme solo, por motivarme a seguir adelante cumpliendo mis metas y objetivos. Muchas gracias por su amor incondicional.

A mis hermanas, Diana Isabel Nava Jiménez y Leticia Nava Jiménez, por ser mi inspiración para seguir adelante, por creer en mí, por brindarme de su apoyo incondicional en momentos difíciles, muchas gracias por su amor incondicional.

A mis abuelos, por ser mi inspiración para seguir adelante y nunca darme por vencido, aunque algunos ya no están, sé que se sentirían orgullosos de mí. Muchas gracias por su apoyo y amor incondicional.

A mis tíos, por brindarme de su apoyo cuando lo necesite, por darme consejos, por guiarme por el buen camino, por ser buenos amigos, muchas gracias por su apoyo.

A mis amigos, por brindarme su apoyo cuando lo necesite, por sus buenos consejos, por guiarme por el buen camino, muchas gracias.

1. ÍNDICE GENERAL

1. ÍNDICE GENERAL.....	7
2. INTRODUCCIÓN	18
2.1 LA CALIDAD POR EL DISEÑO EN DESARROLLO Y PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA.....	18
2.2 LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	22
3. MARCO TEÓRICO.....	26
3.1 ENFOQUE DE CALIDAD POR DISEÑO (QbD).....	26
3.1.1 QbD EN EL DESARROLLO FARMACÉUTICO.....	26
3.1.2 LOS ELEMENTOS DEL QbD	26
a) TPP (PERFIL DEL PRODUCTO OBJETIVO).....	26
b) QTPP (PERFIL DE CALIDAD DEL PRODUCTO OBJETIVO).	26
c) CQA (ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD).	27
d) CMA (ATRIBUTOS DE CALIDAD DE LOS MATERIALES).	27
e) CPP (PARAMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO).....	27
f) AR (ANÁLISIS DE RIESGOS).	27
3.1.3 FASES DEL QbD.....	28
a) FASE 0 (PREFORMULACIÓN).....	28
b) FASE 1. DEFINIR LOS OBJETIVOS DEL DESARROLLO DEL PRODUCTO (TPP Y QTPP).....	28
c) FASE 2 IDENTIFICACIÓN DE CMA'S Y CPP'S, Y SU RELACIÓN CON LOS CQA'S	30
d) FASE 3 ESTABLECIMIENTO DEL ESPACIO DE DISEÑO Y EL ESPACIO DE CONTROL.....	32
e) FASE 4 ESCALAMIENTO Y VERIFICACIÓN DEL ESPACIO DE DISEÑO.....	33
f) FASE 5 ESTRATEGIAS DE CONTROL Y MEJORA CONTINUA	33
3.2 DESARROLLO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS CON ENFOQUE QbD	34
3.3 LA VÍA ORAL.....	35
3.3.1 PRIMERA VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS	35
3.3.1.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS.....	36
3.3.2 ALTERNATIVAS PARA MEJORAR LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA ORAL.....	36
3.4 NANOTECNOLOGÍA	37

3.4.1	LOS NANOACARREADORES FARMACÉUTICOS	38
3.4.2	ACARREADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS (NLC)	38
3.5	TELMISARTÁN	39
4.	ANTECEDENTES	41
5.	JUSTIFICACIÓN	42
6.	HIPÓTESIS	44
7.	OBJETIVOS	45
7.1	OBJETIVO GENERAL	45
7.2	OBJETIVOS PARTICULARES	45
8.	EQUIPOS Y MATERIALES	46
8.1	EQUIPOS	46
8.2	MATERIAS PRIMAS	46
9.	METODOLOGÍA	47
9.1	REVISIÓN BIBLIOGRAFÍA	48
9.2	FASE 0; PREFORMULACIÓN	48
9.2.1	IDENTIDAD DEL IFA POR UV Y FTIR	48
9.2.2	METODOLOGÍA ANALÍTICA POR UV PARA CUANTIFICAR TELMISARTÁN	49
9.2.3	REPRODUCCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS NLC-Tel	51
9.2.4	SECADO DE LOS NLC-Tel	54
9.3.1	ESTABLECIMIENTO DEL TPP y QTPP	55
9.3.2	ESTABLECIMIENTOS DE LOS CQA'S	56
9.5	ESTABLECIMIENTO DE UN DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA FUTURA ETAPA DE FORMULACIÓN	57
10.	RESULTADOS	58
10.2.1	CARACTERIZACIÓN DEL TELMISARTÁN	58
10.2.1	MÉTODO ANALÍTICO	60
10.2.2	OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS NLC-TEL	61
10.2.3	NLC-TEL MATERIA PRIMA	62
10.3.1	ESTABLECIMIENTO DEL TPP Y QTPP	67
10.3.2	ESTABLECIMIENTO DE LOS QA Y CQA	69

10.4.1	PROPUESTA DE FORMULACIÓN Y DESARROLLO DEL PROCESO DE MANUFACTURA.	72
10.4.2	PARÁMETROS CRÍTICOS; CMA'S Y CPP'S.....	73
11.	CONCLUSIONES.....	80
12.	PERSPECTIVAS	80
13.	ANEXOS	82
14.	BIBLIOGRAFÍA	83

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análisis de varianza
ARA II	Antagonistas del receptor de angiotensina II (tipol)
AR	Análisis de riesgos
ABS	Absorbancia
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CV	Coeficiente de variación
CMA's	Atributos Críticos de los Materiales
CMC	Control y Fabricación de Productos Químicos
CPP's	Parámetros Críticos de Proceso
CQA's	Atributos Críticos de Calidad
DRX-P	Difracción de rayos x de polvo
EC	Eficiencia de carga
EE	Eficiencia de encapsulación
EI	Espectroscopia de infrarrojo
FA	Fase acuosa
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FO	Fase oleosa
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de confianza
ICH Q8	Consejo Internacional de Armonización "Q8-Desarrollo Farmacéutico"
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFA	Ingrediente Farmacéuticamente Activo
ITNF	Intervenciones Terapéuticas No Farmacológicas
MmHg	Milímetros de mercurio
NLC	Acarreadores Lipídicos Nanoestructurados
NLC-Tel	Acarreadores Lipídicos Estructurados cargados con telmisartán
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PDI	Índice de Polidispersión (Polidispersidad)
PVP	polivinilpirrolidona
SLN	Nanopartículas Lipídicas Sólidas (Solid Lipid Nanoparticles)
TGI	Tracto Gastrointestinal
TPP	Perfil del Producto Objetivo
QA's	Atributos Críticos
QbD	Calidad por Diseño
QbT	Calidad por Ensayo
QbR	Revisión basada en preguntas
QTTP	Perfil de Calidad del Producto Objetivo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Formas farmacéuticas para algunos antihipertensivos.....	24
Tabla 2. Frecuencias de onda características del telmisartán	60
Tabla 3 Resultados de validación	61
Tabla 4 Caracterización de los NLC con y sin fármaco.....	62
Tabla 5 Perfil de producto objetivo (TPP).....	67
Tabla 6 Características a considerar en el desarrollo del QTPP.....	69
Tabla 7 Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP) con AR y definición de CQA's	70
Tabla 8 Formulación propuesta para las tabletas NLC-Tel.....	72
Tabla 9 Atributos Críticos de los Materiales (CMA's).....	75
Tabla 10 Parámetros Críticos de Proceso (CPP's).....	75
Tabla 11 Elementos para el desarrollo del diseño experimental para los estudios de formulación.....	77
Tabla 12 Matriz de diseño 2^{k-p} con punto central. Cada corrida representa una formulación a evaluar.....	78

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de identificación del Espacio de Diseño.....	32
Figura 2. Representación esquemática del TGI y la vía oral.....	35
Figura 3 Diagrama esquemático que ilustra las estructuras y tipos de las NLC....	39
Figura 4 Estructura química del telmisartán.....	40
Figura 5 Metodología general esquematizada.....	47
Figura 6. Celda para medir talla y PDI.....	52
Figura 7 Celda para medir potencial Z.....	53
Figura 8 Espectro UV del telmisartan.....	59
Figura 9 IR del telmisartan.....	59
Figura 10 Tamaño de partícula promedio de NLC-Tel resuspendidos en agua que fueron liofilizados con los crioprotectores de prueba.....	60
Figura 11 Difractograma de los materiales y los sistemas obtenidos.....	63
Figura 12 Espectros IR de los materiales y los sistemas obtenidos.....	65
Figura 13. Barrido espectral en el espectro UV.....	66
Figura 14. Diagrama de flujo del proceso de compresión directa para tabletas de NLC-Tel.....	73
Figura 15. Diagrama de Ishikawa o pescado para el AR.....	74

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1 Fórmula para determinar el porcentaje de recobro.....	50
Ecuación 2 Límite de cuantificación.....	50
Ecuación 3 Límite de detección.....	51
Ecuación 4 Eficiencia de encapsulación.....	53
Ecuación 5 Eficiencia de carga.....	54

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Curva de calibración del telmisartán a 296 nm	82
--	----

RESUMEN

El sector farmacéutico es un área fundamentalmente reconocida por ser uno de los campos más exigentes en cuanto al cumplimiento de estándares de calidad. Sin embargo, a pesar de ello, frecuentemente se reportan eventos que comprometen la calidad de los medicamentos, los que principalmente se encuentran asociados al diseño tanto del producto como a su proceso de fabricación. Por tal razón, durante los últimos años los esfuerzos se han enfocado hacia la búsqueda e implementación de estrategias de control de calidad basadas en la gestión del conocimiento y riesgos en calidad, que en conjunto han consolidado el concepto de calidad basada en el diseño o QbD, *Quality by Design* por sus siglas en inglés. La implementación de esta estrategia ofrece grandes ventajas sobre modelos previos de aseguramiento de la calidad y desarrollo.

Es por ello que el objetivo de este trabajo fue llevar a cabo la propuesta de un desarrollo farmacéutico basado en un protocolo de desarrollo bajo enfoque QbD para tabletas de NLC-Tel, además de realizar la fase de preformulación conocida como fase 0.

Para cumplir con el objetivo se llevó a cabo una revisión bibliográfica para definir los elementos del QbD y crear un esquema de desarrollo para una futura ejecución. En este protocolo se establecen las diferentes fases y pruebas a realizar en cada una de estas. **La etapa o fase 0** “Preformulación” considera la caracterización fisicoquímica del IFA, a través de estudios de identidad y del estado sólido por FTIR, UV y DRX-P, así como la obtención de NLC por homogenización en caliente y su caracterización (tamaño promedio por dispersión dinámica de luz, potencial Z por movilidad electroforética, selección de crioprotector mediante cribado en liofilización, estado sólido por FTIR y DRX-P, eficiencia de encapsulación

(%EE) y eficiencia de carga en el nanomaterial (%EC)). **La fase 1** contempla la descripción de un Perfil de Calidad del Producto (TPP y QTTP) con base en los requerimientos legales, de manufactura y de usuario, con la definición de atributos críticos de calidad (CQA's) mediante análisis de riesgos (AR) por matriz de estimación de riesgos. En **la fase 2** se definieron las variables críticas relacionadas con los materiales y los parámetros de proceso (CMA's y CPP's) haciendo uso de un segundo AR. Lo anterior se integró en conjunto con una propuesta de formulación, un diseño de proceso farmacéutico y el establecimiento de un diseño experimental para la optimización de la formulación.

Los resultados generados fueron: armar un esquema de desarrollo con fases predefinidas para ser ejecutadas y generar un reporte correspondiente en cada fase. El TPP y QTTP establecen los atributos de calidad que deben cumplir las tabletas objetivo, para una población con hipertensión. Mediante AR se establecieron los CQA's; valoración, peso promedio, uniformidad de dosis, identidad y perfil de liberación. Se definió la obtención de una formulación para obtener tabletas de NLC por medio de un proceso de compresión directa. En las variables críticas en materiales (CMA's) se establecieron el crioprotector para los NLC, el tipo de diluyente para compresión directa y el lubricante, así como sus concentraciones. En los parámetros críticos de proceso (CPP's) se establecieron la velocidad y tiempo de mezclado, así como la fuerza de compresión. En la ejecución de la etapa 0, se obtuvieron NLC cargados con telmisartán con un diámetro promedio de 256.94 nm, un PDI de 0.487, y una %EE del 99.68 %; tanto el IFA como los NLC cumplen con la prueba de identidad por FITR, el IFA presenta un estado cristalino y los NLC un estado amorfo. El crioprotector seleccionado fue el Aerosil (dióxido de silicio) el cual tiene un efecto deslizante para los polvos, generando una mejor dispersión de

los NLC-Tel. Se propuso un diseño experimental factorial mixto para llevar a cabo los estudios de formulación.

La evidencia reportada del uso de QbD en combinación con la nanotecnología sugiere una nueva visión de la calidad en el desarrollo de productos farmacéuticos, siguiendo una metodología ordenada que podría llevar al cumplimiento consistente de calidad basada en el diseño. La reproducción de tabletas de telmisartán optimizadas bajo este enfoque es una propuesta prometedora de aseguramiento de calidad.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 LA CALIDAD POR EL DISEÑO EN DESARROLLO Y PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA

El sector farmacéutico es un área fundamentalmente reconocida por ser uno de los campos más exigentes en cuanto al cumplimiento de estándares de calidad, considerando el nivel crítico de los productos farmacéuticos que elabora.

Sin embargo, a pesar de ello, frecuentemente se reportan eventos que comprometen la calidad de los medicamentos, los que principalmente se encuentran asociados al diseño tanto del producto como de su proceso de fabricación. Así mismo, la inadecuada estandarización de los procesos obliga constantemente a la permanente actualización de la información reportada ante las agencias regulatorias para lograr la autorización de comercialización del producto, esto se traduce en costosas inversiones de recursos, tiempo y esfuerzo tanto para las empresas como para los organismos regulatorios. Por tal razón, durante los últimos años se han enfocado los esfuerzos hacia la búsqueda e implementación de estrategias de control basadas en la gestión del conocimiento y en la gestión del riesgo en calidad, las que en conjunto se han consolidado en el concepto de calidad basada en el diseño (*Quality by Design [QbD]*). QbD se propuso inicialmente por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2004, como parte de las iniciativas de aseguramiento de la calidad orientadas a construir la calidad de los productos desde el momento en el que estos son desarrollados y sus procesos de manufactura son establecidos. Así, este punto de vista aporta un avance significativo a la práctica habitual de evaluar la calidad durante el proceso de fabricación o en el producto final (*Quality by Test [QbT]*), permitiendo argumentar con evidencia y análisis las decisiones acerca de qué parámetros de producto y proceso deben ser controlados (Héctor et al., 2013).

La consolidación de la gestión del conocimiento como un factor determinante en la competitividad de las industrias del mundo globalizado ha cuestionado sus paradigmas acerca de la implementación de los conceptos de aseguramiento de la calidad, desarrollo de producto y productividad, y su apropiación en una compañía ha constituido una característica diferenciadora y generadora de ventajas competitivas. Para el caso de la industria farmacéutica, la gestión del conocimiento ha significado la evolución desde la calidad por ensayo (*Quality by Test [QbT]*) a la calidad desde el diseño (*Quality by Design [QbD]*), que fue propuesta por primera vez en 1992 por Joseph Juran en su libro *Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services* (Juran, 1992).

Desde la óptica de la *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), QbD es un acercamiento sistemático al desarrollo farmacéutico, que parte de objetivos predefinidos, haciendo énfasis en el conocimiento del producto y en la comprensión y el control de los procesos. En este sentido, QbD se fundamenta en el empleo de ciencia verificable y en la toma de decisiones en función de la gestión del riesgo en calidad. De esta forma se fortalece el aseguramiento de la calidad, al no limitarlo a la ausencia de desviaciones sino a una práctica que reduce integralmente el potencial de ocurrencia de las no conformidades sobre la base del conocimiento de las variables del producto y de su proceso productivo (Weinberg, 2011).

Por lo tanto, QbD ha permeado transversalmente todas las áreas del desempeño farmacéutico, encontrándose estudios que incluyen, por ejemplo, el diseño de principios activos, el desarrollo de formas farmacéuticas, su escalamiento y manufactura y, la formulación de metodologías para análisis, limpieza y control en proceso. Esto ha planteado oportunidades y retos en términos de productividad, los que han dado origen a la creación de modelos de manufactura más eficientes en la gestión de los insumos y del capital intelectual (Reklaitis et al., 2010).

Al igual que los conceptos de calidad que han precedido a QbD, para los que en diferentes tipos de organizaciones se ha demostrado la relación entre la innovación, el cumplimiento de los requisitos de los productos y la satisfacción de los clientes (Al-Hakim y Jin, 2014), es predecible que la puesta en marcha de programas de aseguramiento de la calidad que involucren QbD como uno de sus elementos esenciales, fortalezca la capacidad innovadora de una empresa.

Existe una diferencia fundamental entre el método convencional que comprueba la calidad mediante ensayos analíticos, QbT (*Quality by Test*), y el diseño de la calidad mediante QbD. En QbT la calidad del producto se pretende garantizar por medio de ensayos analíticos en los materiales de partida, un proceso de fabricación invariable, controles en proceso y análisis del producto final. Los ensayos satisfactorios de las materias primas y el producto a granel determinan si estos materiales son aceptables para su uso en la fabricación del producto; sin embargo, la idoneidad y el alcance de los análisis puede no ser suficiente para controlar la calidad de los materiales. Una vez realizado el proceso estándar de fabricación, se realizan los análisis del producto terminado para comprobar que cumple especificaciones y, si es así, se puede liberar el producto.

Así pues, lo que asegura la calidad bajo el enfoque tradicional, QbT, consiste en trabajar con un proceso inalterable y en aplicar un amplio número de análisis en el producto terminado. Una caracterización muy limitada de la variabilidad, insuficiente conocimiento de los CPP's y la precaución por parte de los reguladores conduce a unas especificaciones rígidas e inflexibles que impiden la liberación de productos que podrían tener aplicación clínica. El desconocimiento de las relaciones entre los ingredientes de la formulación y los parámetros de proceso y de cómo estos últimos pueden afectar a la calidad final conducen a resultados negativos ineficientes mientras que, si esta información es conocida, a menudo no se comparte con las agencias reguladoras. La calidad del producto es entonces alcanzada mediante

procesos de flexibilidad restringida y analíticas aplicadas al producto final. Se eluden cambios menores en el proceso de fabricación debido a lo gravoso de las variaciones y se inhiben los cambios de mejora continua.

Por contraste, QbD se focaliza en el diseño y el desarrollo para asegurar objetivos y atributos de calidad. Es fundamental la comprensión de cómo se relacionan los CPP's y CMA's con los CQA's y de cómo estos pueden modificarse para producir un producto de calidad. Se identifican las variables potenciales y se desarrolla una estrategia para controlarlas. Los análisis del producto terminado solo confirman la calidad del producto en lugar de formar parte del proceso de control como sucede en QbT. La calidad farmacéutica se garantiza mediante conocimiento y variaciones controladas. La consistencia del producto se establece a partir del diseño y control del proceso de fabricación. Aunque todos los productos tienen especificaciones, su papel difiere en ambos casos: en QbD los análisis versus especificaciones confirman la calidad del producto, en QbT los análisis forman parte del programa de control (Jó Cardoso, 2016).

De acuerdo con lo anterior y a manera de síntesis el enfoque de calidad por diseño (QbD), se define como “un enfoque sistemático del desarrollo que empieza con objetivos predefinidos y hace especial hincapié en la comprensión del producto y del proceso, así como en el control del proceso, basado en criterios científicos y en la gestión de los riesgos para la calidad” (ICHQ8).

Los resultados que se esperan con la implementación de un sistema QbD son los siguientes:

- Un mejor diseño del producto.
- Reducir los problemas en la producción.
- Reducción del número de variaciones requeridas en cambios post-autorización.
- Comprensión y mitigación del riesgo.

- Permitir la implementación de nuevas tecnologías de producción sin escrutinio regulatorio.
- Reducción del costo total de producción.
- Menor desperdicio.
- Autorización regulatoria más rápida.
- Hacer posible la mejora continua.
- Proporcionar un mejor conocimiento de los procesos y un mejor modelo de negocio.

Para obtener los beneficios deseables en el enfoque QbD, las herramientas clave son la incorporación de conocimiento previo, el uso de diseño estadístico de experimentos, el análisis de riesgos y la gestión del conocimiento.

El propósito de QbD es fomentar en las compañías farmacéuticas el desarrollo de conocimiento suficiente de sus productos y de sus procesos de fabricación; asegurar que dichos procesos son robustos y demostrar a las agencias reguladoras esta comprensión reforzada. Las agencias regulatorias a su vez han sugerido que este conocimiento más profundo de producto y proceso podría permitir un enfoque regulatorio más flexible (jó Cardoso, 2016).

2.2 LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) se considera uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de varias complicaciones asociadas con la enfermedad renal, daño ocular, accidente cerebrovascular y otras complicaciones asociadas con el endurecimiento de las arterias. La hipertensión se informó como la cuarta y séptima causa subyacente de muertes prematuras en los países desarrollados y en desarrollo, respectivamente (WHO, 2013). Además, se ha observado que la prevalencia de hipertensión aumenta en todo el mundo, y actualmente es uno de

los principales desafíos que amenazan la vida, por lo que se requiere un diagnóstico y tratamiento precisos.

Según la ONU, en el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total. Mientras que las complicaciones de esta causan anualmente 9.4 millones de muertes; causante de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías (la mortalidad total por cardiopatía isquémica), y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular (la mortalidad total por accidente cerebrovascular). La prevalencia de la HTA varía enormemente, a mayor edad mayor prevalencia (ONU, 2017).

Para lograr un mejor control de la HTA, es decir mantener a los pacientes hipertensos con cifras de presión arterial menores a 140/90 mmHg, se debe contar con un diagnóstico pronto y un tratamiento adecuado.

Actualmente, la variedad de fármacos antihipertensivos es muy amplia y comprende diferentes familias, con diversos mecanismos de acción. Las seis familias de fármacos que la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran como de primera línea son los diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Sin embargo, los medicamentos orales para el tratamiento de la hipertensión presentan ciertos inconvenientes que comprometen la biodisponibilidad del medicamento para ejercer al 100% su efecto terapéutico, entre ellos la baja solubilidad de los IFA's que llevan a una biodisponibilidad oral también baja, administraciones frecuentes que llevan a diferentes eventos adversos e incumplimiento del tratamiento por parte del paciente; para ello una se han buscado alternativas para tratar estos inconvenientes, que permitan mejorar la biodisponibilidad de los antihipertensivos orales, entre las que se cuenta el uso de nanoacarreadores (Bragulat et al., 2001).

Los medicamentos antihipertensivos se clasifican de acuerdo con su sitio primario o mecanismo de acción, entre ellos se incluyen:

- Fármacos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona).
- Fármacos simpaticomiméticos (metoprolol, prazosina, metildopa).
- Fármacos antagonistas de calcio (verapamilo, amlodipina, nifedipina).
- Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril, enalapril, fosinopril).
- Fármacos antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina II (losartán, **telmisartán**, ibersartan).
- Fármacos inhibidores directos de la renina (aliskiren).
- Fármacos vasodilatadores (fenoldopam, hidralazina, nitroprusiato).

En la tabla 1 siguiente podemos observar algunas de las formas farmacéuticas ya existentes para el tratamiento de la HTA (Acosta et al., 2017).

Tabla 1. Formas farmacéuticas de algunos antihipertensivos

Grupo farmacológico	Nombre genérico	Forma Farmacéutica
Diuréticos	Espironolactona, hidroclorotiazida, clortalidona, metolazona, bumetadina, furosemida, torasemida,	Tabletas, solución inyectable I.M o I.V., suspensión oral
Simpaticomiméticos	Amlodipino, felodipino, nifedipino, Atenolol, metoprolol, propanolol, prazosina,	Comprimidos, comprimidos de liberación prolongada, cápsulas, tabletas

Antagonistas de calcio	diltiazem, verapamilo	Tabletas, solución inyectable, grageas
Inhibidores de la enzimas convertidoras de la angiotensina	Captopril, enalapril,	Tabletas, comprimidos, cápsulas,
Antagonistas del receptor angiotensina II	lbersatán, losartán, telmisartán, valsartán	Tabletas, comprimidos, cápsulas,
Vasodilatadores	Diazóxido, hidralazina, nitroprusiato	Solución inyectable, tabletas,

Es claro que las formas farmacéuticas que predominan para este tipo de fármacos son las formas sólidas orales, en particular tabletas y cápsulas. De los anteriores, el grupo farmacológico de los antagonistas del receptor de angiotensina II es una de las categorías más importantes de fármacos prescritas para el tratamiento de la hipertensión arterial. En este trabajo se hace énfasis en el telmisartán, un fármaco clase II, que presenta una muy baja solubilidad y biodisponibilidad oral.

En el presente trabajo se ha elaborado un protocolo de desarrollo farmacéutico bajo el enfoque QbD para tabletas de NLC cargados con telmisartán, un fármaco clase II o de baja solubilidad, utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial perteneciente al grupo farmacológico de los ARA II. El camino marcado en este trabajo pretende proponer una alternativa a seguir para obtener una forma farmacéutica oral de NLC-Tel, que cumpla consistentemente con los atributos de calidad preestablecidos y que lleve en el futuro a la mejora del tratamiento y la calidad de vida del paciente.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ENFOQUE DE CALIDAD POR DISEÑO (QbD)

3.1.1 QbD EN EL DESARROLLO FARMACÉUTICO

La FDA y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) han abogado formalmente desde 2002 por una visión moderna para el desarrollo de productos farmacéuticos y su subsiguiente producción. Este planteamiento ha sido llamado QbD y se define como “un enfoque sistemático del desarrollo que empieza con objetivos predefinidos y hace especial hincapié en la comprensión del producto y del proceso, así como en el control del proceso, basado en criterios científicos y en la gestión de los riesgos para la calidad” (Jó Cardoso, 2016).

3.1.2 LOS ELEMENTOS DEL QbD

El desarrollo farmacéutico bajo el enfoque QbD debe incluir como mínimo los siguientes elementos (Zhang y Mao, 2017):

a) TPP (PERFIL DEL PRODUCTO OBJETIVO)

Este TPP (*Target Product Profile*) es construido a partir de las necesidades explícitas del consumidor, de los requerimientos de usuario que implica la infraestructura de su manufactura y de los requerimientos reguladores que debe cumplir el producto. El TPP es entendido como aquella información que se encontrará en la etiqueta del medicamento como por ejemplo la forma farmacéutica, la dosis, el principio activo, la estabilidad, etc. Igualmente se tiene en cuenta al consumidor secundario, es decir quien formula y administra el producto (García et al., 2015).

b) QTPP (PERFIL DE CALIDAD DEL PRODUCTO OBJETIVO).

Definir el QTPP (*Target Product Quality Profile*) se refiere a establecer los atributos cuantitativos y cualitativos que debe cumplir el producto para lograr la eficacia y

seguridad deseadas, como, por ejemplo: contenido de impurezas, ensayo de disolución, valoración, etc. Se puede partir de lo establecido por las Farmacopeas.

c) CQA (ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD).

Los CQA's (*Critical Quality Attribute [CQA]*) son definidos como aquellas características que después de un análisis de riesgo resultan ser necesariamente controladas. Estas se refieren usualmente al producto terminado, aunque pueden encontrarse en la materia prima y en los productos intermedios, teniendo como eje de decisión (criticidad) los requerimientos establecidos para los clientes internos y externos del proceso, sobre todo los indicadores de calidad y regulatorios que garanticen seguridad y eficacia del producto farmacéutico.

d) CMA (ATRIBUTOS DE CALIDAD DE LOS MATERIALES).

Identificar los atributos críticos del material (*Critical Material Attribute [CMA]*) con una evaluación de riesgo, de manera que sobre una base científica, se establezca el impacto de las propiedades de los componentes de la formulación en el cumplimiento de los CQA.

e) CPP (PARAMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO).

Identificar los parámetros críticos del proceso (*Critical Process Parameter [CPP]*) y las fuentes de variación. Nuevamente su selección debe partir de un análisis de riesgo complementado con una verificación experimental de los parámetros priorizados.

f) AR (ANÁLISIS DE RIESGOS).

Se emplean diferentes herramientas de identificación y medición del riesgo prevalente para fallar en los CQA's. Utiliza como base la información técnica, experiencia o lineamientos establecidos sobre el principio activo, los excipientes y el proceso, generando un espacio de conocimiento, para encontrar aquellos requerimientos de información que deben ser resueltos y controlados con investigación posterior. Herramientas como los diagramas de Ishikawa, Análisis de

Modo-Falla-Efecto (AMEF) o el uso de matrices de estimación de riesgos son empleados para llevar a cabo este análisis. (ICHQ9).

3.1.3 FASES DEL QbD

La implementación de QbD en el ciclo de vida del desarrollo del producto implica un enfoque de cinco pasos o fases (Sarwar et al., 2019):

a) FASE 0 (PREFORMULACIÓN)

Esta fase consiste en:

- La evaluación cuidadosa del conocimiento biofarmacéutico disponible sobre los elementos multidimensionales de las "necesidades terapéuticas no satisfechas". Selección del API y ubicación del genérico.
- Las posibilidades relativas a la vía de administración (conceptualizar el producto (productos de referencia).
- La forma farmacéutica: justificación de los componentes (API, excipientes, contenedor-cierre, empaque), la selección de los materiales, su caracterización y estudios de compatibilidad (FF – FE – EE).

b) FASE 1. DEFINIR LOS OBJETIVOS DEL DESARROLLO DEL PRODUCTO (TPP Y QTPP).

En esta fase se describen las características fundamentales del API y del producto farmacéutico previsto. El concepto se centra en el paciente y lo que lleva el etiquetado del producto (se organiza en las secciones de la etiqueta).

Es definido en las etapas tempranas y se basa en el estado de la información disponible (conocimiento, know-how, experiencias, reportes, artículos). Debe actualizarse regularmente durante el ciclo de vida del desarrollo del producto. Con base en el apoyo de la literatura previa y la experiencia y la información de la fase cero, los objetivos del producto deseado primero se resumen en forma de un TPP. El TPP es un concepto centrado en el paciente y el etiquetado, habría que incluir de manera resumida (no limitativa):

- Forma farmacéutica (bien definida)
- Dosis y régimen de dosificación
- Vía de administración
- Mecanismo de acción
- Efectos no deseados conocidos
- Farmacocinética e información clínica
- Indicación terapéutica y consideraciones de uso
- Indicadores de eficacia (la mejor medición clínica)
- Población objetivo (costos)
- Franquicias y proveedores (tiempo de desarrollo)

Por su parte el QTPP es un resumen prospectivo de las características de calidad de un producto farmacéutico que idealmente se deberían alcanzar para obtener la calidad deseada.

- Deja definidos los objetivos del desarrollo farmacéutico
- Define aspectos que se pueden usar para diseñar y optimizar un proceso de formulación y fabricación.
- Debe contener propiedades del fármaco, rasgos funcionales y perspectivas clínicas del producto objetivo, para la población prevista de pacientes.
- Utiliza como base la información del TPP, es una extensión de este. Toma información de la literatura científica o farmacopea.
- En él se identifican los QA's y los CQA's, mediante el uso de un primer AR, centrados en seguridad y eficacia. Al usar la FEUM u otras farmacopeas se podrían establecer especificaciones.

Derivado de la creación del QTPP, en esta fase también se definen los QA's y los CQA's. Los QA's tiene límites de especificación de producto terminado o en proceso, que pueden ser críticos, ya que, en el curso del proceso, los resultados de las pruebas pueden mostrar poca variación, presentando un riesgo pequeño o nulo, por lo tanto, son considerados como no críticos. No todos los QA's tienen el mismo impacto en la seguridad y eficacia. Mientras que los CQA's constituyen una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para garantizar la calidad del producto deseado. De forma general los CQA's:

- Describen los rasgos de calidad funcional de un producto y se definen en el QTPP.
- Se identifican sobre la base de su influencia directa o indirecta sobre la seguridad y eficacia del producto y, en última instancia, sobre la gravedad del daño a los pacientes.
- De los muchos posibles QA, solo unos pocos vitales están delimitados como CQA.
- Los rangos aceptables se definen y monitorean a lo largo del ciclo de vida del producto (estrategias de control).

Constituyen las variables de respuesta (Y's) dentro de un diseño experimental, ya que deben ser estudiadas según la influencia de los CMA's y CPP's.

c) FASE 2 IDENTIFICACIÓN DE CMA'S Y CPP'S, Y SU RELACIÓN CON LOS CQA'S

En fase incluye:

a) **Diseño de la formulación o producto.**

El QTPP debe dictar los requisitos del diseño y proporciona una dirección para el trabajo de desarrollo requerido. Para ello hay que tomar en cuenta:

- El conocimiento previo (formulaciones con historial exitoso)
- Los datos de preformulación (excipientes compatibles, estabilidades)
- La experiencia de formulación (formulación viable, lo más simple posible, solo agregue un excipiente si hay una razón clara)

b) Diseño del proceso. Tomar en cuenta:

- La selección del proceso de fabricación, la cual estará fuertemente influenciada por el TPP/QTPP.
- El proceso de fabricación comercial final (líneas existentes).
- Análisis de operaciones unitarias (expertis + conocimiento técnico)

A partir del conocimiento técnico-científico en la formulación y operaciones unitarias es que en esta fase se definen los CMA's y los CPP's.

Los CMA's son alguna propiedad física, química, biológica o microbiológica o característica de un material de entrada que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para garantizar la calidad deseada de los productos farmacéuticos y que tienen impacto en la calidad de forma farmacéutica (Sharwar et al., 2019). Los CMA's:

- Se consideran elementos fundamentales, ya que regulan la calidad del producto por su influencia directa en los CQA's.
- El CQA's de un producto intermedio puede convertirse en un CMA para un paso de fabricación posterior.

Por otro lado, los CPP's son las variables clave en el desarrollo de un proceso de manufactura que pueden afectar el rendimiento y la variabilidad de la calidad de un producto (Sharwar et al., 2019). En ellos se puede tener que:

- Los parámetros de proceso sin ningún impacto en la variabilidad de los CQA's se discriminan como no críticos (Non-CPP).
- Los Non-CPP se fijan durante el ciclo de vida del producto

- En el desarrollo del proceso, los CPP's, son las variables con mayor impacto en las operaciones unitarias involucradas.

Los CMA's y CPP's se definen a través de un segundo AR, con base en información técnica, experiencia o lineamientos establecidos. En esencia estos elementos se asignan como las variables independientes (X's) dentro de un diseño experimental.

d) FASE 3 ESTABLECIMIENTO DEL ESPACIO DE DISEÑO Y EL ESPACIO DE CONTROL

En esta fase es donde se realiza la selección del DOE; tipo, herramientas estadísticas, ejecución y análisis de datos. El Espacio de Diseño es la región establecida en las variables de entrada, combinación multidimensional e interacción, que ha demostrado proveer una calidad asegurada (variabilidad despreciable). Es una zona dentro del rango operacional evaluado donde se tiene la menor variación de calidad y donde cualquier cambio en los CMA's y CPP's no lleva a riesgos en los CQA's (ver figura 1).

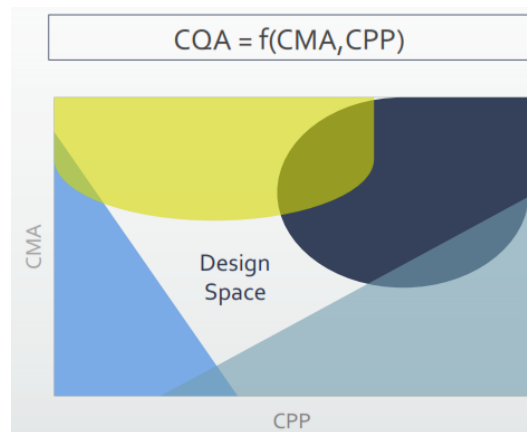


Figura 1. Esquema de identificación del Espacio de Diseño.

- Es también referido como rango aceptable comprobado.
- Es una función de una combinación multidimensional de CMA's y/o CPP's
- Se genera utilizando un diseño experimental a escala pequeña de laboratorio y/o piloto, y se extrapola y verifica a la escala de comercial mediante el establecimiento de una correlación, con la ayuda de parámetros independientes de la escala.
- Los movimientos fuera del espacio de diseño aprobado se considera un cambio y requiere aprobación regulatoria.
- Se puede obtener un diseño de espacio de producto (CMA-CQA) y diseño de espacio de proceso (CPP-CQA), o multidimensional (CMA-CPP-CQA).
- Está sujeto a aprobación.

e) FASE 4 ESCALAMIENTO Y VERIFICACIÓN DEL ESPACIO DE DISEÑO

En esta fase se realiza la verificación del modelado obtenido en el diseño experimental y la optimización de la formulación, a través de la reproducibilidad de lotes, transferencia de tecnología, lotes piloto, escalado y lotes de validación.

f) FASE 5 ESTRATEGIAS DE CONTROL Y MEJORA CONTINUA

En esta fase es donde se planean las estrategias de monitoreo y control.

- Está diseñado para asegurar la consistencia en la calidad del producto.
- Los elementos deben describir y justificar cómo el control en proceso de los materiales de entrada (API y excipientes), los intermedios (materiales en proceso) y los sistemas de cierre de contenedores impactan la calidad final del producto.
- Implementación de técnicas estadísticas, como el Control Estadístico de Procesos (índices de capacidad, cartas control, etc) para monitorear la calidad en el ciclo de vida del producto.

Cabe mencionar que las fases 3, 4 y 5 se generan a través de la ejecución de lo establecido en el protocolo de desarrollo bajo enfoque QbD. Que en la mayoría de los casos involucran la participación no solo de las áreas de Investigación y Desarrollo, sino también de las áreas de Almacenes, Aseguramiento y Control de calidad, Validación y Producción.

3.2 DESARROLLO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS CON ENFOQUE QbD

La formulación y el desarrollo de procesos de productos son un desafío para la industria farmacéutica de genéricos debido a la necesidad de llevarlos rápidamente al mercado sin grandes variabilidades inherentes al proceso, materiales y costos altos de desarrollo. Los 2 grandes desafíos que la industria enfrenta son:

- Tendencia a la disminución de los medicamentos
- Aumento al escrutinio regulatorio

Al tomar en cuenta estas variabilidades, los organismos regulatorios como la FDA, ha establecido que la industria farmacéutica productora de genéricos adopte el “QbD” al desarrollar formulaciones y procesos para un producto farmacéutico (Manjurul Kader,2016).

De acuerdo con la FDA, los beneficios de implementar QbD en el desarrollo de genéricos tendrán mejores prácticas en el desarrollo de productos y procesos (PPD) lo que se traduce en que podrían aumentar las ganancias netas hasta en un 20%. PPD determina directamente el costo de producción antes y después del lanzamiento comercial. Representa del 15 al 50% del gasto total en tiempo de investigación y desarrollo (I + D). El PPD también puede mejorar la eficacia general del equipo, una medida de rendimiento operativo estándar que es de aproximadamente un 35-50% para la industria farmacéutica en comparación con el 70-90% en otras industrias reguladas de manera comparable. El tiempo de inactividad en los procesos de fabricación aumenta los costos de producción. La aplicación de QbD en PPD asegura una reducción del tiempo perdido aumentando

así la rentabilidad general. Además, la FDA ha incorporado algunos elementos de QbD en la metodología QbR para CMC para medicamentos genéricos (Manjurul, 2016).

3.3 LA VÍA ORAL

3.3.1 PRIMERA VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

La vía oral es la forma de administración más utilizada para administrar fármacos y entre las formas posológicas orales, los comprimidos de distintos tipos son los más empleados en la mayoría de las terapias, ya que representa una forma cómoda y segura de administrar fármacos.

A través de ella, la tableta farmacéutica que es ingerida por la boca, pasa por el aparato digestivo donde es liberado el fármaco y posteriormente es absorbido en el tracto gastrointestinal hasta que éste ingresa a circulación sistémica. El índice de absorción varía dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y factores fisiológicos como el pH, los alimentos, la motilidad intestinal y la edad del paciente (ver figura 2).

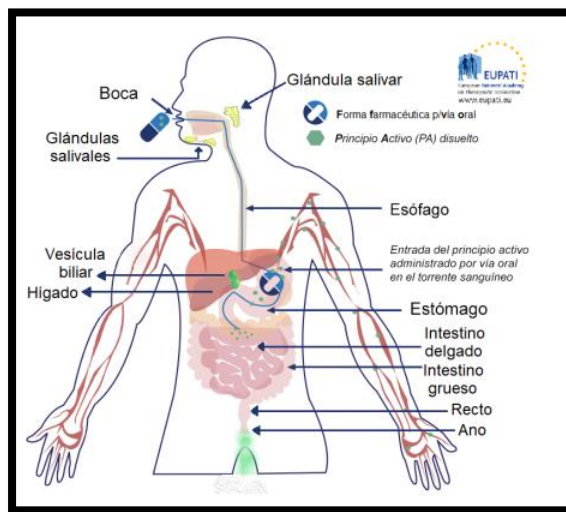


Figura 2. Representación esquemática del TGI y la vía oral (Ríos, 2020).

3.3.1.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Es una vía de administración que cuenta con más ventajas que desventajas, como que es la vía mayormente preferida por el paciente, económica, no causa dolor, ni es necesario usar dispositivos que invadan órganos o tejidos, no hay pérdida de la formulación por su viscosidad como sucede en las formulaciones para la piel, no hay irritación de la piel, se tienen variadas formas farmacéuticas, mientras que el tratamiento se puede interrumpir en cualquier momento cuando se presentan efectos no deseados. La mayor ventaja de la vía oral es su amplia área de absorción, que es de 300-400 m² (área del TGI).

Algunas de las desventajas son el estado de conciencia necesario por parte del paciente y su capacidad para deglutir (sobre todo en pediátricos y geriátricos), la solubilidad y la permeabilidad son propiedades que más afectan la absorción de los fármacos administrados por esta vía al regular el acceso de los IFA's al tracto gastrointestinal, el sabor desagradable que podría percibirse, la irritación de la mucosa gástrica, la absorción irregular del tubo digestivo por cambios de pH a lo largo de este y que está contraindicado el administrar un fármaco por esta vía cuando el paciente tiene vómito (Ruiz et al., 2002). Hasta el día de hoy ya se cuenta con varias estrategias tecnológicas que se han implementado durante la formulación para vencer estas desventajas.

3.3.2 ALTERNATIVAS PARA MEJORAR LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA ORAL

Uno de los principales problemas para la administración y formulación de fármacos es su pobre solubilidad, se ha visto que la prevalencia de fármacos clase II y clase IV representa más de 60% de las moléculas nuevas que se obtienen, por lo cual los investigadores se han visto en la necesidad de buscar alternativas para mejorar su administración (Ríos, 2020). En los últimos años ciencias emergentes como la

nanotecnología han traído beneficios a la tecnología farmacéutica, ya que diferentes nanoacarreadores mejoran la solubilidad del fármaco, su estabilidad y eficacia. Entre los nanosistemas propuestos se tienen las nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) como una forma alternativa en la administración de fármacos lipofílicos. Son sistemas coloidales con una alta proporción de agua (70-95%), elaborados principalmente a partir de lípidos fisiológicos sólidos que tienden a gelificar y a expulsar el fármaco durante el almacenamiento, presentan capacidad de carga limitada, son biodegradables y tienen buena tolerancia. Las propiedades y la estabilidad de las SLN se han mejorado mediante la adición de lípidos líquidos en los que el fármaco generalmente es más soluble, dando lugar a nuevos sistemas nanoparticulados conocidos como acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC).

3.4 NANOTECNOLOGÍA

La nanotecnología es la ciencia que comprende el estudio, diseño, desarrollo, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a una escala nano, es decir, a un nivel de átomos y moléculas.

Cuando se aplica en el área de la salud se tiene la nanomedicina/nanofarmacia, con el desarrollo de nanoestructuras o nanoacarreadores, cuyos intereses están dirigidos al diseño de las partículas, materiales y dispositivos que se puedan administrar y dirigir específicamente a un tejido, sin activar la respuesta inmune, siendo capaces de acceder a áreas del cuerpo a las que ha sido difícil penetrar con otras tecnologías actuales. Adicionalmente, el uso de nanopartículas se ha empleado como estrategia de control de liberación, potenciadores de permeabilidad a través de tejidos y solubilización de fármacos de baja solubilidad como los Clase II y IV de la clasificación Biofarmacéutica. (Nanofarmacéuticos, 2018).

3.4.1 LOS NANOACARREADORES FARMACÉUTICOS

Son sistemas de administración de fármacos en escala nanométrica con el propósito de depositarlos de forma efectiva y selectiva, en concentraciones que maximicen su efectividad. Las nanopartículas son estructuras a nivel escala atómica, molecular y macromolecular dirigida a la creación controlada y el uso de estructuras, dispositivos y sistemas entre 1 a 1000 nanómetros.

En el área farmacéutica se han propuesto diferentes nanopartículas como liposomas, nanopartículas poliméricas, microemulsiones, nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y nanoacarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC). Estas dos últimas se han utilizado para solubilizar fármacos lipofílicos como el telmisartán, y han llamado la atención por las ventajas que estos presentan a diferencia de las demás nanopartículas.

Los SLN y NLC consisten en matrices formadas por un lípido solidificado con patrones cristalinos específicos, que podrían incluir nanocompartimentos que contienen el lípido líquido. Presentan un tamaño de 50-1000 nm y se mantienen estabilizadas en suspensión acuosa mediante concentraciones relativamente altas de tensoactivos o polímeros hidrofílicos. Estos dos tipos de nanopartículas lipídicas (NL) poseen la integridad física de las partículas sólidas de forma definida y preservan la estabilidad química y física de sus ingredientes (Garzón et al., 2008).

3.4.2 ACARREADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS (NLC)

Los NLC son sistemas de administración de fármacos que se componen de lípidos sólidos y líquidos como matriz central, en la figura 3 se observan las estructuras y los tipos de NLC que existen. Se ha demostrado que las NLC revelan algunas ventajas para la terapia farmacológica sobre los acarreadores convencionales (SLN), incluida una mayor solubilidad de fármacos hidrofóbicos, capacidad de mejorar la estabilidad durante el almacenamiento, una mayor permeabilidad y

biodisponibilidad, efectos adversos reducidos, una vida media prolongada y un suministro dirigido a los tejidos.

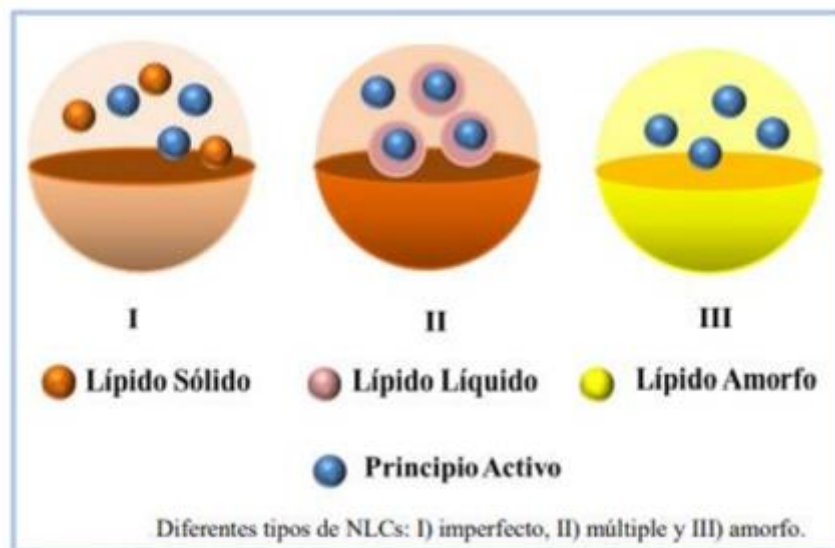


Figura 3. Diagrama esquemático que ilustra las estructuras y tipos de las NLC.

Las NLC Han llamado la atención como acarreadores de fármacos debido a sus ventajas, ya que los lípidos sólidos y líquidos aumentan la carga del fármaco, solubilizando fármacos lipofílicos, modulan la liberación y mejoran la estabilidad del sistema (Ríos, 2020).

3.5 TELMISARTÁN

El telmisartán es un fármaco que se clasifica dentro de los fármacos antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina II. Tiene como fórmula empírica $C_{33}H_{30}N_4O_2$, es caracterizado como un polvo cristalino blanco a amarillento, prácticamente insoluble en agua, con un peso molecular de 514.63 g/mol, su estructura química se muestra en la figura 4. Presenta baja solubilidad en medio

acuoso y alta permeabilidad intestinal, clasificándose como clase II en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. La dosis recomendada de telmisartán es de 20 a 80 mg una vez al día, tiene una vida media de 24 h, una solubilidad acuosa pobre de 0.0035 mg/ml (prácticamente insoluble en agua) en el rango de pH de 2 a 9, con un log P de 7.7, pKa de 3.65 (ácido fuerte), pKa de 4.1 y de 6.13 (base fuerte), con un punto de fusión de 261-263 °C y una biodisponibilidad oral de 42% (PubChem, 2020). Se encuentra disponible principalmente en tabletas.

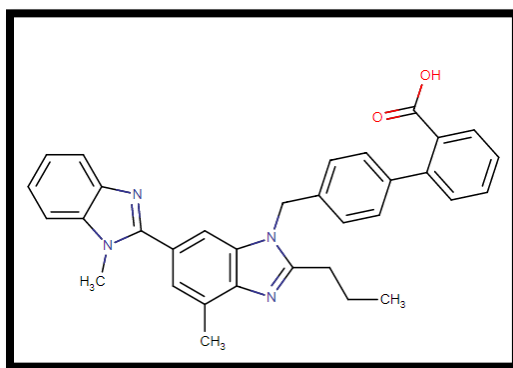


Figura 4. Estructura química del telmisartán (drugbank, 2020).

4. ANTECEDENTES

Algunos estudios como el de Gulin Amasya y colaboradores mostraron que la implementación de QbD en combinación con la tecnología de nanopartículas, permite obtener y optimizar NLC's de tristearina (TS), tripalmitina (TP), lecitina (L), Tween[®] 80 y Transcutol[®] como lípidos sólidos, lípidos líquidos y tensoactivos, respectivamente. Con base en el estudio farmacéutico guiado por QbD encontraron un nanomaterial optimizado de 205.8 ± 9.34 nm, con EE de $48.17\% \pm 1.43$, que fueron incluidos en el desarrollo de una formulación de hidrogel alternativa para el tratamiento de cáncer de piel (Gulin, 2019).

En otro estudio se utilizó el enfoque QbD para desarrollar una formulación bioequivalente de telmisartán, en comparación con el producto comercial denominado Micardis VR. En la evaluación del QTPP y el CQA se estableció la disolución del fármaco como un CQA. El rango del espacio de diseño se optimizó utilizando el diseño compuesto central centrado. La solución aglutinante, el agente desintegrante y el tiempo de fabricación por granulación húmeda se identificaron como valores X que afectan los valores Y (tiempo de desintegración, dureza, friabilidad, disolución del fármaco a los 30 min). La tableta seleccionada a través del espacio de diseño mostró una velocidad de disolución similar a la de la tableta Micardis VR a pH 1.2 (Ga-Hui Oh, 2017).

Por otro lado, en el equipo de trabajo del Laboratorio de Investigación en Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia se obtuvieron NLC cargados con telmisartán, por homogenización en caliente, utilizando, compritol[®] 888, ácido oleico y Tween[®]80. En este estudio se evaluó la liberación y la permeabilidad intestinal de telmisartán de estos nanoacarreadores. Los resultados obtenidos mostraron una permeabilidad intestinal tres veces mayor de telmisartán en NLC y una liberación prolongada de 6-8 h a partir de los sistemas (Ríos, 2020). Fue posible secarlos por liofilización, dando un polvo cohesivo sin flujo. Ahora lo que se pretende es

desarrollar un protocolo de desarrollo farmacéutico con enfoque QbD para obtener una forma farmacéutica sólida (tabletas) para los NLC-telmisartán.

5. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo farmacéutico convencional que se ha utilizado durante años, se basa en la evaluación de la calidad mediante pruebas de ensayo y error, dinámica que con el tiempo han dejado de utilizarse por diversas cuestiones. En estos métodos, la calidad del producto se asegura controlando las materias primas (es decir, medicamentos y excipientes) y las técnicas de fabricación. Los productos terminados deben cumplir con las especificaciones de las agencias reguladoras y cuando esto no ocurre, los fabricantes deben reiniciar el proceso e identificar las causas de la falla. Así, los procedimientos de prueba de calidad son costosos y pueden originar variaciones que disminuyan la seguridad de los productos farmacéuticos finales.

Es por ello, que, para superar estos inconvenientes, se utiliza el enfoque de calidad por diseño (QbD), para mejorar los procesos de fabricación y asegurar la calidad y la seguridad del producto final a partir del diseño. QbD simplifica y ahorra costos en los procesos de fabricación, mediante la implementación de especificaciones de calidad del producto final relacionadas con el desempeño clínico, evitando la variabilidad, mejorando el diseño del proceso, aumentando la eficiencia de la fabricación y facilitando la gestión de cambios posteriores a la aprobación. En las últimas décadas, la investigación relacionada con los nanosistemas ha iniciado una revolución tecnológica en los medicamentos con varios investigadores aplicando QbD en el desarrollo de sistemas de acarreadores de fármacos. Es por ello que en el presente trabajo se pretende desarrollar un protocolo de desarrollo farmacéutico con enfoque QbD para tabletas de NLC-Tel.

Debido al problema de biodisponibilidad que presenta el telmisartán del grupo farmacológico ARA II, se han propuesto varias estrategias para mejorar el uso de este fármaco en el tratamiento de la hipertensión arterial. Es por lo anterior que en este proyecto se desea desarrollar un protocolo de desarrollo farmacéutico con enfoque QbD para tabletas de NLC-Tel que al llevar a cabo su ejecución mediante a este método presenten mejor biodisponibilidad en comparación con en el telmisartán comercial.

6. HIPÓTESIS

Establecer un protocolo de desarrollo farmacéutico con enfoque QbD para tabletas de NLC-Tel permitirá establecer un método ordenado de desarrollo, basado en enfoque científico y de administración de riesgos, para una futura ejecución en la formulación y obtención de tabletas por compresión directa.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un esquema de desarrollo farmacéutico bajo enfoque QbD para la obtención de tabletas de NLC-Tel, iniciando con la ejecución de la Fase 0 o de preformulación.

7.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Estructurar la fase 0 del QbD con estudios de preformulación sobre el IFA y los NLC cargados con telmisartán como ingredientes principales de las tabletas.
- Reproducir y caracterizar NLC cargados con telmisartán, mediante el método de homogenización en caliente, hasta recuperarlos como materia prima en polvo seco.
- Validar la metodología analítica por espectrofotometría UV para cuantificar telmisartán en las diferentes etapas del proyecto.
- Estructurar la fase 1 del QbD mediante el establecimiento del TPP y QTPP con base en la revisión de la información técnico-científica y regulatoria para tabletas de telmisartán y establecer los CQA's.
- Estructurar la fase 2 del QbD definiendo los CMA's y CPP's para proponer una formulación objetivo y proceso de manufactura.
- Establecer un diseño experimental para su futura aplicación en estudios de formulación y desarrollo en las fases posteriores del QbD.

8. EQUIPOS Y MATERIALES

8.1 EQUIPOS

- Computadora o PC para la escritura de las fases
- Agitador IKA®/ RW20
- Balanza analítica OHAUS TRAVELER®/TA3001
- Balanza Electrónica SHIMADZU®/ ATX 224
- Espectrofotómetro UV-vis AGILENT®/ CARY 60
- Espectrómetro FT-IR NICOLET 6700 ThermoScientific®
- Homogeneizador IKA®/ULTRA TURRAX T18 DSI NS: 03413283
- Parrilla de agitación con calefacción IKA®/C-MAG HS 7
- Parrilla de multiagitación IKA®/ RO15
- Potenciómetro JENCO®/PH 6175 NS: JC00215
- Rayos X BRUKER® D8-ADVANCE
- Zetasizer MALVERN/ZEN3690 NS: MAL1132797

8.2 MATERIAS PRIMAS

- Telmisartán GRISI SÉ NATURAL
- Kolliphor® P 188 SIGMA Life Science
- Ácido oleico DROGUERÍA COSMOPOLITA
- Compritol® 888 CG ATO GATTEFOSSÉ
- D-Mannitol® SIGMA-ALDRICH
- Hidróxido de sodio y Ácido clorhídrico J.T. BAKER®
- Fosfato de sodio monobásico y dibásico J.T. BAKER®
- Agua destilada
- Metanol J.T. BAKER®
- Sorbitol SIGMA-ALDRICH

- Aerosil® SIGMA-ALDRICH
- Dextrosa SIGMA-ALDRICH
- Membrana de diálisis de celulosa (4.3 cm de ancho y 2.7 cm de diámetro) SIGMA-ALDRICH® (5 mm de poro y corte de peso molecular de 14 kDa).

9. METODOLOGÍA

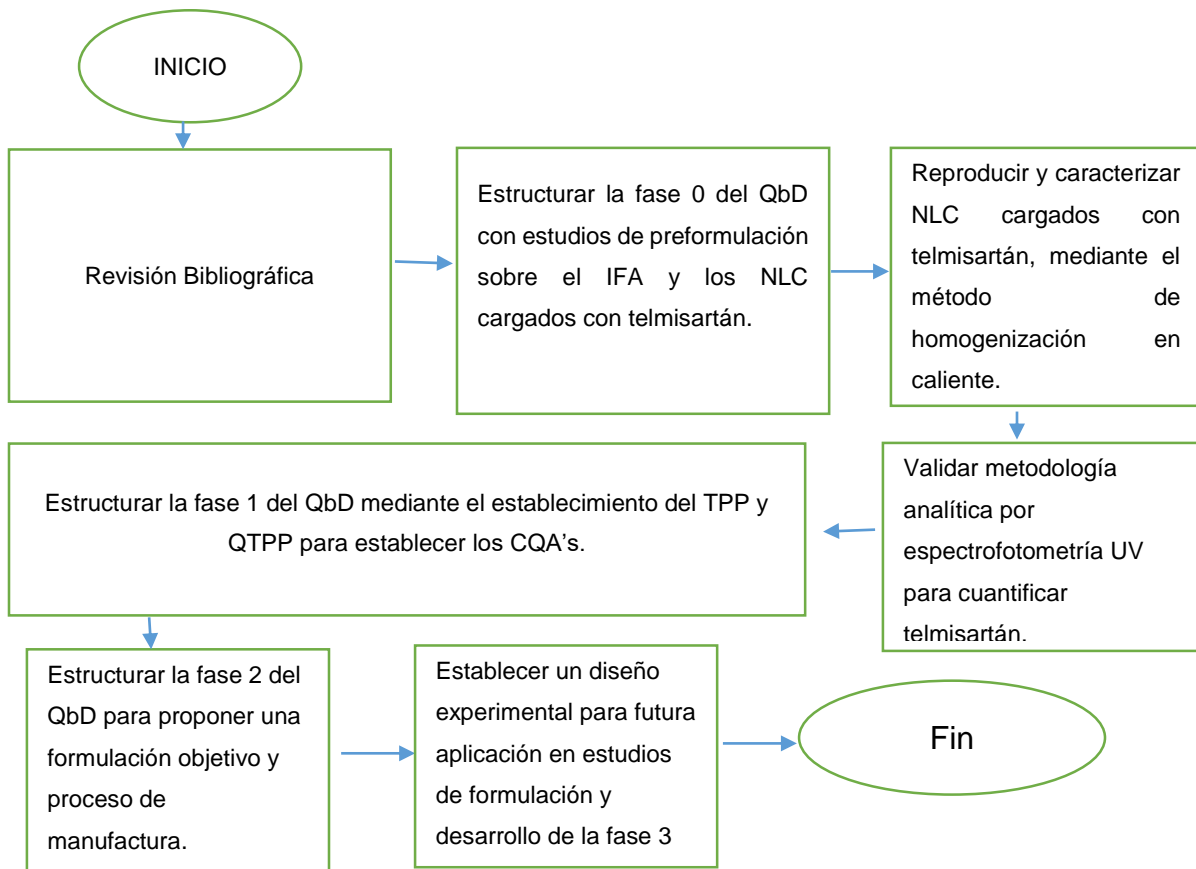


Figura 5. METODOLOGÍA GENERAL ESQUEMATIZADA.

9.1 REVISIÓN BIBLIOGRAFÍA

Para el desarrollo de este proyecto se consultaron fuentes de información científicas tales como; revistas, artículos, páginas web y libros relacionados con el área en tecnología farmacéutica, nanotecnología, tecnología artificial, organismos regulatorios, QbD, etc. en relación con el proyecto a realizar.

Posteriormente se definió la estructura del proyecto y con base en la información técnica y científica se procedió a realizar el proyecto de una manera secuencial. En cada etapa del proceso se llevó a cabo la comparación correspondiente de los resultados obtenidos con la literatura científica de los experimentos o las investigaciones ya realizadas.

9.2 FASE 0; PREFORMULACIÓN

9.2.1 IDENTIDAD DEL IFA POR UV Y FTIR

- a) Se realizó un barrido espectral por espectrofotometría UV de una solución de 25 $\mu\text{g/mL}$ telmisartán, disuelto previamente en metanol y leyendo en un equipo espectrofotométrico UV/Vis Cary 60, en un rango de 200 a 400 nm, determinando la longitud de onda del pico de máxima absorción del telmisartán y comparando contra espectro de referencia disponible en la literatura.
- b) El espectro IR del fármaco se obtuvo con la finalidad de corroborar la identidad y obtener el patrón de referencia para los estudios IR de los NLC. Se colocó 1 mg de telmisartán en el espectrofotómetro IR (ABB Inc., Modelo MB 3000) con FTIR/ATR (Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier/Reflectancia Total Atenuada). Las muestras se analizaron con una resolución de 150 escaneos, en el rango de 300 a 4000 cm^{-1} .

9.2.2 METODOLOGÍA ANALÍTICA POR UV PARA CUANTIFICAR TELMISARTÁN

Se realizó la validación de un método analítico con base en lo establecido en la guía de validación de métodos editada por el Colegio de QFB's (Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. C., 2002) y la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Para demostrar los criterios de aceptación de la validación del método se evaluaron los siguientes parámetros de desempeño:

- a) ESPECIFICIDAD: Para determinar el uso del método se realizaron barridos de diferentes soluciones o matrices analíticas en el espectro UV, en un rango de 200 a 400 nm, utilizando agua destilada como blanco. Lo anterior con la finalidad de verificar que las absorbancias de las soluciones no presentan absorción o señal a la longitud de onda de máxima absorción del telmisartán. Se evaluaron soluciones de buffer pH 1.2 (HCl 0.1 N), buffer de fosfatos pH 6.8, y NaOH 1 M como matrices analíticas.
- b) LINEALIDAD: se realizó una curva de calibración con 5 puntos; una concentración mínima de 5 µg/mL y una máxima de 25 µg/mL de telmisartán. Para la solución stock se pesaron 10 mg de telmisartán en 10 ml de metanol, obteniendo una concentración de 1000 µg/mL de la solución de stock. El agua destilada se usó como blanco, las muestras se analizaron en un equipo espectrofotométrico Cary-60, registrando las absorbancias obtenidas. Posteriormente se realizó en Excel un análisis de regresión para obtener la ecuación de la recta, el coeficiente de determinación r^2 , intervalos de confianza (IC) para el intercepto y la pendiente, así como el coeficiente de variación para la razón señal/concentración.

- c) VERACIDAD: Se prepararon tres concentraciones, un alta de 25 µg/mL, una mediana de 15 µg/mL, y una baja de 5 µg/mL por triplicado, a las cuales se les midió la absorbancia, y con la ecuación de la linealidad se determinó el recobro del fármaco con la aplicación de la ecuación 1. Asimismo, se obtuvo el CV de los recobros y el IC para los mismos.

$$\%recobro = \frac{\text{concentración real}}{\text{concentración teórica}} \times 100$$

Ecuación 1. Fórmula para determinar el porcentaje de recobro (Ríos, 2020).

- d) REPETIBILIDAD: Se prepararon dos concentraciones conocidas (10 y 20 µg/mL) por triplicado a las cuales se les determinó su absorbancia, para posteriormente determinar el CV a la señal analítica obtenida.
- e) LÍMITES DE CUANTIFICACIÓN (LC) Y DETECCIÓN (LD). El LC se determinó, aplicando la ecuación 2 y el LD con la ecuación 3, donde DE es la desviación estándar del intercepto o blanco obtenido en la linealidad:

$$LC = \frac{10 * DE}{Pendiente}$$

Ecuación 2. Límite de cuantificación

$$LD = \frac{3.3 * DE}{Pendiente}$$

Ecuación 3. Límite de detección

9.2.3 REPRODUCCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS NLC-Tel

Se realizó la reproducción de NLC-Tel por medio del método de homogenización en caliente, escalando a la encapsulación a 500 mg de fármaco. Para la reproducción de NLC-Tel se pesaron de manera proporcional los siguientes materiales: compritol® 888 (1000 mg), ácido oleico (500 mg), kolliphor® p188 (315 mg), telmisartán (500 mg) y se utilizó un volumen de 50 ml de agua destilada. Una vez pesado y medido el volumen de los materiales a utilizar para la reproducción de NLC-Tel se establecieron dos fases, una acuosa y una oleosa.

- Fase oleosa: se mezclaron los lípidos (compritol® 888 y el ácido oleico) con el fármaco (telmisartán) calentando en un baño maria a una temperatura de 88 °C, con la finalidad de fundir el compritol® 888.
- Fase acuosa: se mezcló el kolliphor® p188 en 50 ml de agua, calentando la mezcla a una temperatura de 88°C.

Una vez alcanzada la temperatura ideal en la cual ambas fases se encuentran en una mezcla homogénea, se vertió la fase acuosa en la fase oleosa, homogenizando a 12000 rpm durante 6 minutos en Ultraturrax T18®. Los NLC obtenidos se recuperaron como una suspensión acuosa, la cual fue colocada en una bolsa de diálisis para eliminar el fármaco no encapsulado y con ello determinar la eficiencia de encapsulación.

9.2.3.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA Y PDI

Para la medición del tamaño de partícula, se utilizó un equipo Zetasizer Nano-ZS90 Malvern. Se colocó 1 mL de muestra de la suspensión de NLC en una celda de poliestireno con tapa (ver figura 6), previamente diluida en agua destilada para obtener lecturas correctas en el equipo. Las condiciones de operación fueron: ángulo de 90°, temperatura de 25°C y agua como medio dispersante. La celda se insertó en el compartimento del equipo y se realizó la medición por triplicado, con 16 lecturas en cada corrida, además de una muestra de suspensión de NLC sin fármaco.



Figura 6. Celda para medir talla y PDI.

9.2.3.2 POTENCIAL Z

Se utilizó un equipo Zetasizer Nano-ZS90 Malvern. La celda de potencial Zeta (Ver Figura 7) se llenó con muestra de suspensión de NLC-Tel, previamente diluida en agua destilada. Las mediciones se realizaron por triplicado, además de una muestra de suspensión de NLC sin fármaco.



Figura 7. Celda para medir potencial Z

9.2.3.3 EFICIENCIA DE ENCAPSULACIÓN Y DE CARGA

La eficiencia de encapsulación de los NLC-Tel se llevó a cabo con el método espectrofotométrico validado. Los lotes fabricados (con un volumen final de 30 mL) fueron colocados en bolsas de diálisis de 20 cm de largo, las cuales se sumergieron en vasos de precipitados de 200 mL que contenían 125 mL de NaOH 1M. Los sistemas sumergidos se mantuvieron bajo agitación magnética durante 2 h, a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo establecido, se recolectó una muestra de 3 mL del medio exterior que se vertió en una celda de cuarzo, analizando la concentración de telmisartán libre a 296 nm. El porcentaje de encapsulación se calculó con la ecuación de la eficiencia de encapsulación (ver ecuación 4). Las pruebas se realizaron por triplicado.

$$\text{Eficiencia de encapsulación (\%)} = \frac{VD_T - VD_F}{VD_T} \times 100$$

Ecuación 4. Eficiencia de encapsulación.

Donde: VD_T =es la cantidad inicial de telmisartán, VD_F es la cantidad libre de telmisartán, medida en el medio de dializado (Aditya, y otros, 2014).

Para la eficiencia de carga se tomaron 10 mg de NLC-Tel secos (liofilizados, ver punto 9.2.4), los cuales se disolvieron en 3 mL de metanol, con agitación magnética, durante 5 minutos. De ahí se filtraron las muestras y se tomó una alícuota de 1 mL para medir la cantidad de telmisartán a 296 nm, usando como blanco agua destilada. La eficiencia de carga se determinó con la siguiente ecuación:

$$\text{Eficiencia de carga (\%)} = \frac{\text{masa de fármaco encapsulado}}{\text{Masa de NLC}} \times 100$$

Ecuación 5. Eficiencia de carga

9.2.4 SECADO DE LOS NLC-Tel

9.2.4.1 SELECCIÓN DEL MEJOR CRIOPROTECTOR

Con la finalidad de definir las mejores condiciones de liofilización de los NLC-Tel se evaluaron 4 crioprotectores para determinar el crioprotector ideal y añadirlo a la formulación. Los cuatro crioprotectores seleccionados fueron Aerosil[®] (dióxido de silicio), manitol, dextrosa y sorbitol. Las concentraciones utilizadas fueron a 1, 1.5 y 2 %w/v con respecto al volumen de suspensión de NLC-Tel.

1 ml suspensión con la concentración de prueba se colocó en un tubo Eppendorf[®], y se congeló con hielo seco y se liofilizó durante 24 h a -80 °C. Una vez liofilizadas las muestras se tomó una pequeña cantidad de masa seca, aproximadamente 5 mg, la cual se resuspendió en 1 ml de agua destilada en un tubo Eppendorf[®], manteniendo en agitación magnética durante 30 min. Cada muestra resuspendida fue evaluada por talla promedio y PDI como se indicó anteriormente. El mejor

crioprotector y concentración se determinó por ANOVA, considerando el menor tamaño de partícula obtenido y el menor PDI.

9.2.4.2 EVALUACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO: CRISTALINIDAD POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Se realizó la caracterización del estado sólido con un difractómetro de rayos x BRUKER D8- ADVANCE. Las muestras que se analizaron fueron los componentes de las NLC-Tel; telmisartán, compritol® 888, una mezcla física de lípidos (ácido oleico y compritol® 888), los NCL libres de fármaco y los NLC-Tel. 5 mg de cada muestra se colocaron en un platillo de silicio, el análisis se realizó en un rango de 5° a 60° (2 θ), a un tamaño de paso de 0.02 °/s.

9.2.4.3 COMPATIBILIDAD QUÍMICA POR ESPECTROMETRÍA INFRARROJO

Se realizaron los espectros IR de cada uno de los componentes de NLC-TEL como se indicó en el punto 8.2.1. Los espectros IR se obtuvieron para determinar si había presencia del fármaco en los NLC-TEL optimizados y el comportamiento de cada una de las materias primas (compritol® 888, ácido oleico, kolliphor® p188) tanto solas como en mezcla física y muestras de NLC sin fármaco.

9.3 FASE 1; TPP, QTPP Y DEFINICIÓN DE CQA's

9.3.1 ESTABLECIMIENTO DEL TPP y QTPP.

Tomando en cuenta las especificaciones farmacopeicas, las BPF, los requerimientos de usuario, así como la información técnico-científica consultadas en diferentes fuentes se llevó a cabo la elaboración del Perfil del Producto Objetivo (TPP) y el Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP) para el desarrollo de una

tableta de liberación prolongada de telmisartán preformulado en Acarreadores Lípidicos Nanoestructurados (NLC). Para el TPP objetivo se consideraron la forma farmacéutica, la vía de administración, la población objetivo, las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas y farmacocinéticas del IFA en cuestión. Mientras que el QTPP contempla los QA's descritos en la monografía USP correspondiente a tabletas de telmisartán.

9.3.2 ESTABLECIMIENTOS DE LOS CQA'S

Posteriormente, en el QTPP se definieron los Atributos de Calidad (QA's) preestablecidos para el producto, aquellos requerimientos farmacopeicos indicados por la regulación vigente que debe cumplir el producto farmacéutico a desarrollar. Con un primer análisis de riesgos (AR-1), con una matriz de estimación de riesgos, a partir de los QA se evaluó el grado de impacto o fallo de estos sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto y con ello se definieron los Atributos Críticos de Calidad (CQA's) para ser introducidas como variables en el diseño experimental (Variables de respuesta o Y's).

9.4 FASE 2; CMA'S Y CPP'S, PROPUESTA DE FORMULACIÓN Y DESARROLLO DE PROCESO DE MANUFACTURA.

Una vez definidos los CQA's se prosiguió a determinar los parámetros críticos en el desarrollo de las tabletas de NLC-Tel, tanto los Atributos Críticos de los Materiales (CMA's) y los Parámetros Críticos de Proceso (CPP's) que pueden afectar la estos CQA's y con ello la calidad, seguridad y eficacia del producto final.

Para fijar los CMA's, con base en la literatura científica, investigaciones recientes y experiencia profesional se realizó una propuesta de formulación con materiales utilizados en la fabricación de tabletas por compresión directa. Para cada material se justificó su uso en la fórmula y mediante un segundo análisis de riesgo (AR-2)

con matriz de estimación de riesgos se evaluó su grado de efecto por fallo sobre los CQA's definidos anteriormente.

Para determinar los parámetros críticos de proceso, primero se establecieron las operaciones unitarias en el proceso de fabricación de las tabletas de NLC-Tel, así como los parámetros de control para cada una de las operaciones, todo en un diagrama de flujo del proceso. Después con un análisis similar al anterior, mediante matriz de estimación de riesgos se llevó a cabo un tercer análisis de riesgos (AR-3) para definir cuáles de los parámetros conocidos en cada operación unitaria podría afectar por fallo uno o más de los CQA's, estableciendo el grado de impacto y con ello la inclusión o consideración de estos parámetros en el desarrollo del diseño experimental.

Los CMA's y CPP's definidos se establecieron como los factores de estudios (variables independientes, X's) en el diseño experimental.

9.5 ESTABLECIMIENTO DE UN DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA FUTURA ETAPA DE FORMULACIÓN.

Considerando el análisis de las fases anteriores se estableció una propuesta de diseño experimental para los estudios de formulación, en el que se consideró principalmente el número de factores y los objetivos de optimización. Para cada factor se definieron los niveles de trabajo. En los resultados se muestra la matriz de diseño a ejecutar para su futuro análisis y obtención del espacio de diseño en la fases faltantes del desarrollo por QbD.

10.RESULTADOS

10.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se consultaron fuentes de información científicas tales como; revistas, artículos, páginas web y libros relacionados con el área en tecnología farmacéutica, nanotecnología, tecnología artificial, organismos regulatorios, QbD, etc.

Posteriormente se comenzó con el plan de trabajo para el desarrollo farmacéutico de una forma farmacéutica sólida con el enfoque de Calidad por Diseño (QbD).

10.1.1 ALCANCE DEL PROTOCOLO

Esta propuesta aplica al desarrollo farmacéutico de tabletas de NLC-Tel, de lote de desarrollo, escala laboratorio de máximo 500 g. El desarrollo implica la obtención de la formulación bajo criterios previamente establecidos en un TPP y QTPP. No se incluye el escalamiento a lotes de producción, transferencia de tecnología, escalamiento y lotes de validación.

10.2 FASE 0: PREFORMULACION.

10.2.1 CARACTERIZACIÓN DEL TELMISARTÁN

Las figuras 8 y 9 se muestran el espectro UV e IR del telmisartán, respectivamente. Puede observarse en la figura 8 el máximo del telmisartán a una longitud de onda de 296 nm y el anillo de benceno en la región de 740 y 757 cm^{-1} de huellas dactilares característicos del telmisartán en la figura 8. Estos corresponden con los espectros reportados en la literatura (Dubey et al., 2014) y (Ríos, 2020).

En la tabla 2 se presentan las frecuencias de ondas características del telmisartán. En la figura 12 se puede apreciar el difractograma por rayos X del telmisartán, donde se evidencia que muestra un estado sólido cristalino.

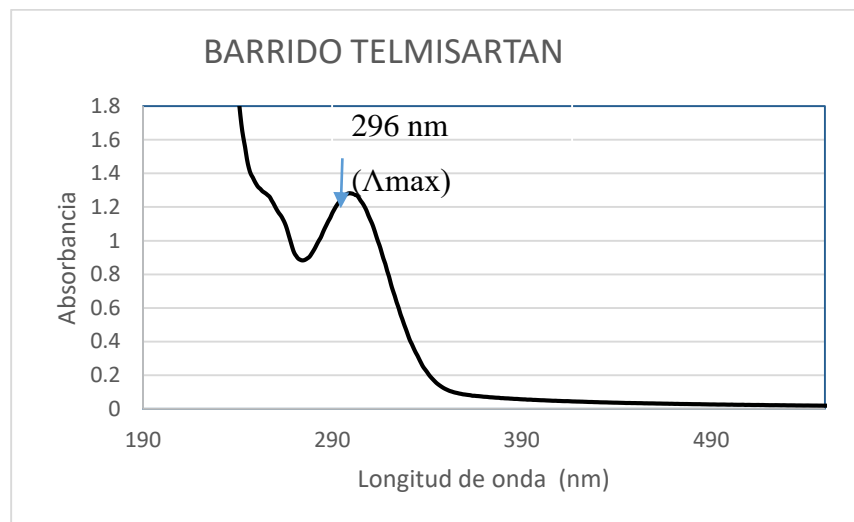


Figura 8. Barrido espectral UV del telmisartán.

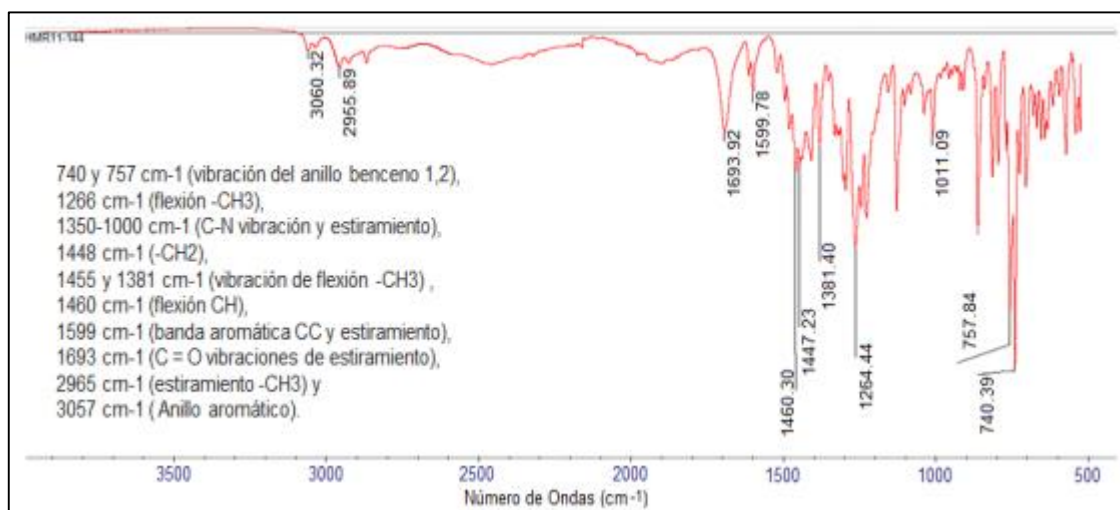


Figura 9. Espectro IR del telmisartán.

Tabla 2. Frecuencia de ondas características del telmisartán.

Grupo funcional	Tipo de vibración	Frecuencia (cm ⁻¹)
Anillo Aromático	Estiramiento	1693
Anillo Aromático	Huellas dactilares Vibración 1,2	740 - 757
-CH ₃	Estiramiento	3057
-CH ₃	Flexión	1266
C-N	Vibración y estiramiento	1350-1000
-CH ₂	-	1448
-CH ₃	Vibración de flexión	1455 y 1381
CH	Flexión	1460
CC banda aromática	Estiramiento	1599
C=O	Vibración de estiramiento	1693
-CH ₃	Estiramiento	2965

10.2.1 MÉTODO ANALÍTICO

Se realizó un barrido espectral del telmisartán, mediante el cual se comprobó que su absorción no se vería comprometida estando en las soluciones pH 1.2, pH 6.8, NaOH 1 M y agua destilada que se utilizarían en cada etapa del proceso (Figura 10).

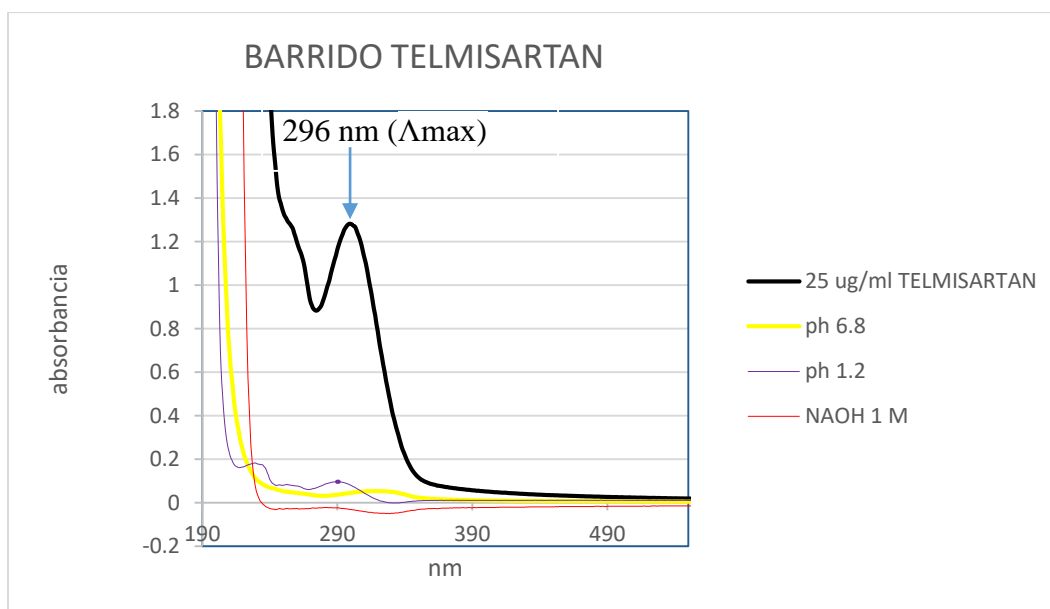


Figura 10. Barrido espectral UV del telmisartán.

La tabla 3 resume los resultados obtenidos para los parámetros de desempeño en la validación del método. Los resultados evidencian que el método es confiable para cuantificar telmisartán en las etapas de desarrollo farmacéutico.

Tabla 3. Resultados de los parámetros de desempeño en la validación del método.

Parámetro	Especificación	Resultado
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$ $CV < 3\%$ $IC_m =$ la pendiente no debe incluir el cero $IC_b =$ el intercepto debe incluir el cero	$r^2 = 0.9985$ $CV = 0.79\%$ $IC_m = 0.0476$ a 0.0498 $IC_b = -0.0277$ a 0.0094
Repetibilidad	$CV \leq 3\%$	$CV = 1.93 \%$
Exactitud	$CV \leq 3\%$ del porcentaje de recobro $IC_{recobro}$ debe incluir el 100 %	$CV = 0.995\%$ $\% \text{ de Recobro} = 102.0 \%$
LC	-	1.77 ug/mL
LD	-	0.58 ug/mL

10.2.2 OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS NLC-TEL

Empleando el método de homogenización en caliente, se obtuvieron 4 lotes de NCL sin fármaco (blanco) y 4 lotes de NLC con fármaco, esto se realizó para determinar si había diferencias entre los lotes fabricados y cualitativamente observar si eran óptimas para la formulación. La tabla 4 concentra los resultados obtenidos del proceso de caracterización. Se obtuvieron NLC-Tel con un tamaño de 104.5 nm. El valor del PDI es un parámetro que indica la dispersión de tamaños de las poblaciones de las nanopartículas, un valor del PDI menor a 0.5 es aceptable ya que indica que hay una población monodispersa; el valor del PDI obtenido es de 0.44 por que cumple con el criterio establecido por la literatura (Danaei, 2018). La eficiencia de encapsulación es un parámetro que determina el porcentaje de fármaco encapsulado, el cual se observó en un 99.68%, el cual se considero bueno

y aceptable. La eficiencia de carga evidencia un 16% de telmisartán en la masa de polvo obtenida, este valor será empleando para determinar la cantidad de NLC a agregar a la formulación y contar con la dosis establecida en el desarrollo de las tabletas.

Tabla 4. reporta la caracterización de los NLC con y sin fármaco

NLC's	TALLA PROMEDIO (nm)	PDI	POTENCIAL Z (mV)	EE (%)	EC (%)
Sin fármaco (NLC)	19.1 ± 4.22	0.373 ± 0.36	-14.7 ± 2.19	N/A	N/A
Con fármaco (NLC-Tel)	104.5 ± 73.5	0.442 ±	-8.26 ± 1.08	99.68 ± 0.21	16.0 ± 2.6

n = 4 lotes

N/A = no aplica

10.2.3 NLC-TEL MATERIA PRIMA

10.2.3.1 SELECCIÓN DEL CRIOPROTECTOR

Los NLC-Tel se liofilizaron para obtener un polvo seco (masa). Con la finalidad de obtener un polvo de NLC-Tel liofilizado redispersable en contacto con agua, sin la formación de aglomerados de los nanoacarreadores. Se evaluaron 4 crioprotectores, Aerosil®, dextrosa, manitol y sorbitol, a concentraciones de 1.0, 1.5 y 2.0 %w/v con respecto al volumen de suspensión, para posteriormente determinar el crioprotector adecuado para la futura manufactura de los NLC-Tel. Muestras de NLC-Tel con cada uno de los crioprotectores probados se resuspendieron en agua, midiendo el tamaño promedio y el PDI mediante dispersión dinámica de luz. En la figura 11 se muestra el efecto del tipo de crioprotector, en donde se observa el tamaño promedio de la resuspensión en función de la concentración. En análisis de

varianza mostró diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los crioprotectores evaluados.

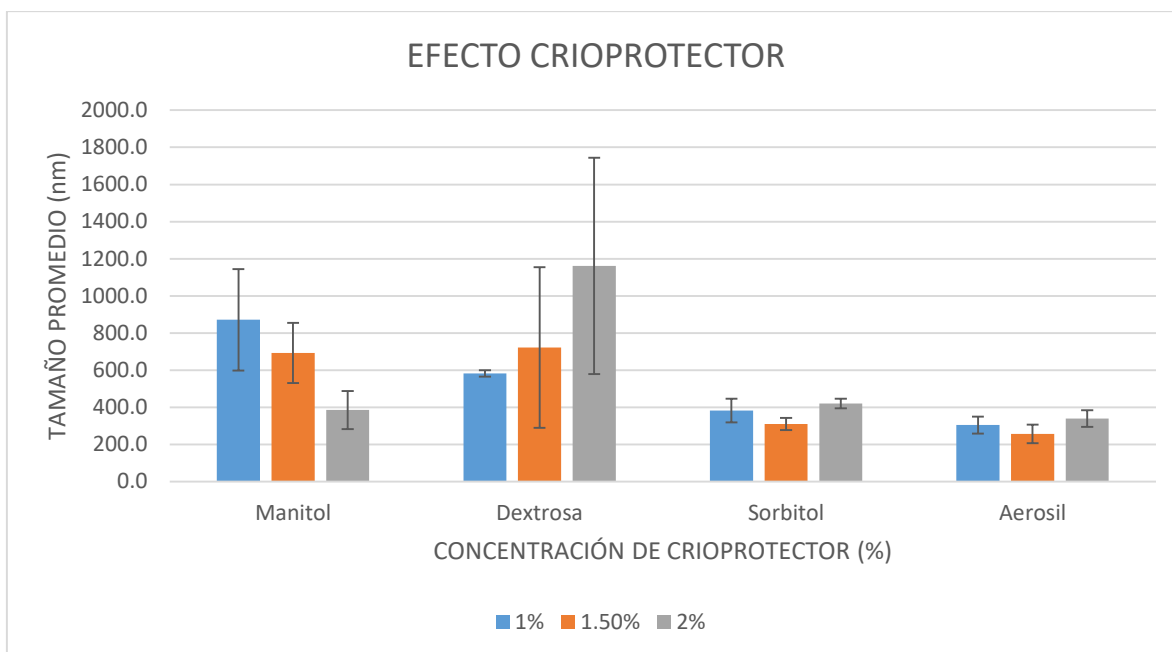


Figura 11. Tamaño de partícula promedio de NLC-Tel resuspendidos en agua que fueron liofilizados con los crioprotectores de prueba.

Al analizar los datos, se puede observar que el Aerosil® al 1.5 % es el que presenta mejores propiedades sobre el tamaño promedio de los NLC-Tel, incluso con la menor variación, debido posiblemente al tamaño nanométrico que presenta el dióxido de silicio, estabilizando la suspensión de nanopartículas. En un estudio realizado para la formulación de portadores de lípidos nanoestructurados dirigidos a LDL cargado con paclitaxel también se reporta el Aerosil® como un buen agente crioprotector (Emami, 2012). La menor talla promedio obtenida se asume como la de menor agregación. Cabe mencionar que, en la manufactura de tabletas, el Aerosil® es un material que se utiliza como deslizante para el flujo de polvos, por lo que considerarlo en la obtención de la materia prima de NLC-Tel le pondría doble

funcionalidad al material. Se puede apreciar que con dextrosa y manitol se obtienen agregados de nanopartículas después de ser humectados, con una amplia variación, por lo que no serían adecuados para obtener un polvo que se pueda incluir en la obtención de tabletas.

10.2.3.2 CARACTERIZACIÓN POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

En la caracterización por Difracción de Rayos X, se observa que el telmisartán presenta cristalinidad en su forma natural, caracterizada por los numerosos picos mostrados en el difractograma (Figura 12). La literatura científica reporta un estudio de DRX para telmisartán donde se encontraron picos similares a los obtenidos en el presente estudio, siendo los más distinguibles a los 7°, 15°, 23° y 25° (R. PURI, 2016), (K. RIOS, 2020). En el difractograma obtenido experimentalmente, se observaron los picos notables a 7°, 15°, 23° y 25° que, comparando el difractograma del telmisartán con los presentes artículos revisados son similares en los rangos de 2θ en donde se observan los picos característicos del telmisartán.

En la mezcla física de los materiales utilizados se observa el pico característico del telmisartán a los 7°, aunque se visualiza el pico más pequeño. Al analizar el difractograma de los NLC-Tel, ya no se observa que el pico característico del telmisartán a los 7°, lo cual indica que el fármaco presenta un estado de amorficidad después de ser incorporado en los NLC, lo que puede favorecer su solubilización.

También se observó cristalinidad en el Compritol® 888 a los 21° y 24°, picos que se mantienen en el difractograma de los NLC-Tel, indicando que la cristalinidad del lípido no disminuyó. El Kolliphor® p188 tiene dos picos en 19° y en 23°, los cuales aparecen igual en la mezcla física, pero en NLC-Tel estos picos disminuyen, pero se mantienen presentes. En el difractograma de los NLC sin fármaco se observan los picos de los componentes de los NLC, la cristalinidad del lípido beneficia la

capacidad de carga, ya que por su desarreglo en la estructura de los NLC se permite mayor carga de fármaco.

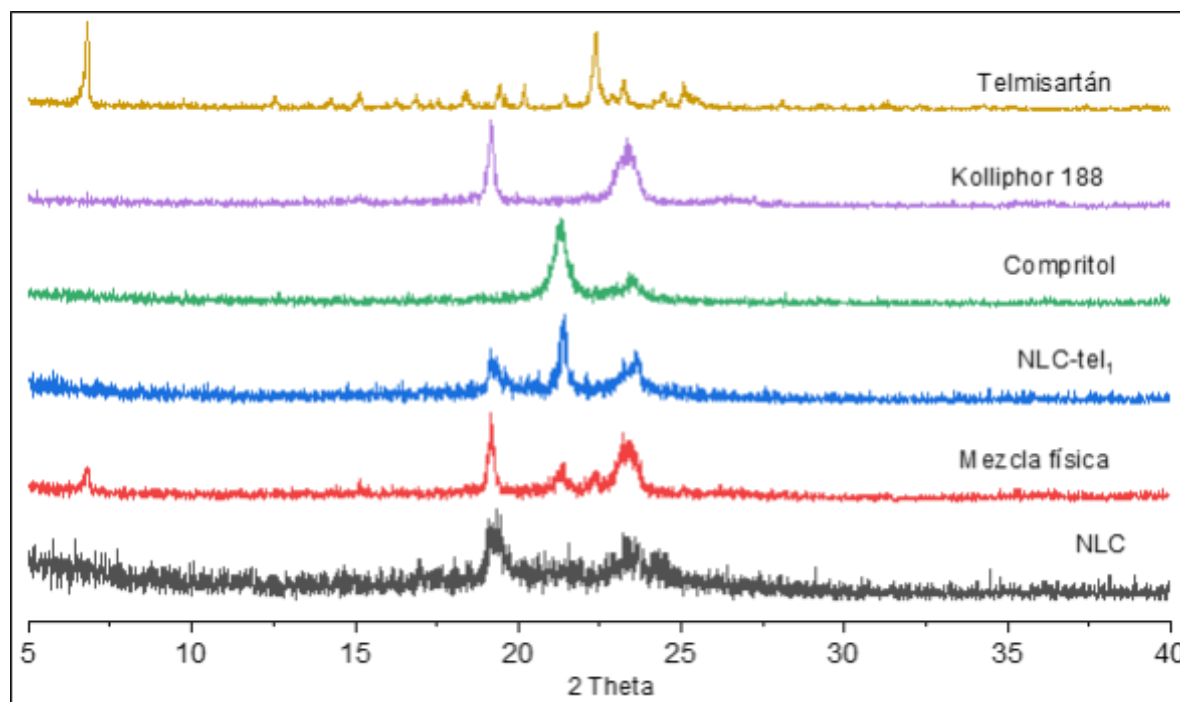


Figura 12. Difractogramas de los materiales y los sistemas obtenidos.

10.2.3.3 COMPATIBILIDAD POR IR

Los espectros de FTIR evidenciaron la presencia del fármaco en los acarreadores lipídicos nanoestructurados, observándose la presencia de las bandas características (figura 13) del telmisartán; Anillo Aromático 693 cm^{-1} , Anillo aromático $740 - 757\text{ cm}^{-1}$, $-\text{CH}_3$ 3057 cm^{-1} , $-\text{CH}_3$ 1266 cm^{-1} , C-N $1350-1000\text{ cm}^{-1}$, $-\text{CH}_2$ 1448 cm^{-1} , $-\text{CH}_3$ 1455 cm^{-1} y 1381 cm^{-1} , CH 1460 cm^{-1} , CC 1599 cm^{-1} , C=O 1693 cm^{-1} y $-\text{CH}_3$ 2965 cm^{-1} en los números de onda y con un espectro extraído de la literatura (Ríos, 2020).

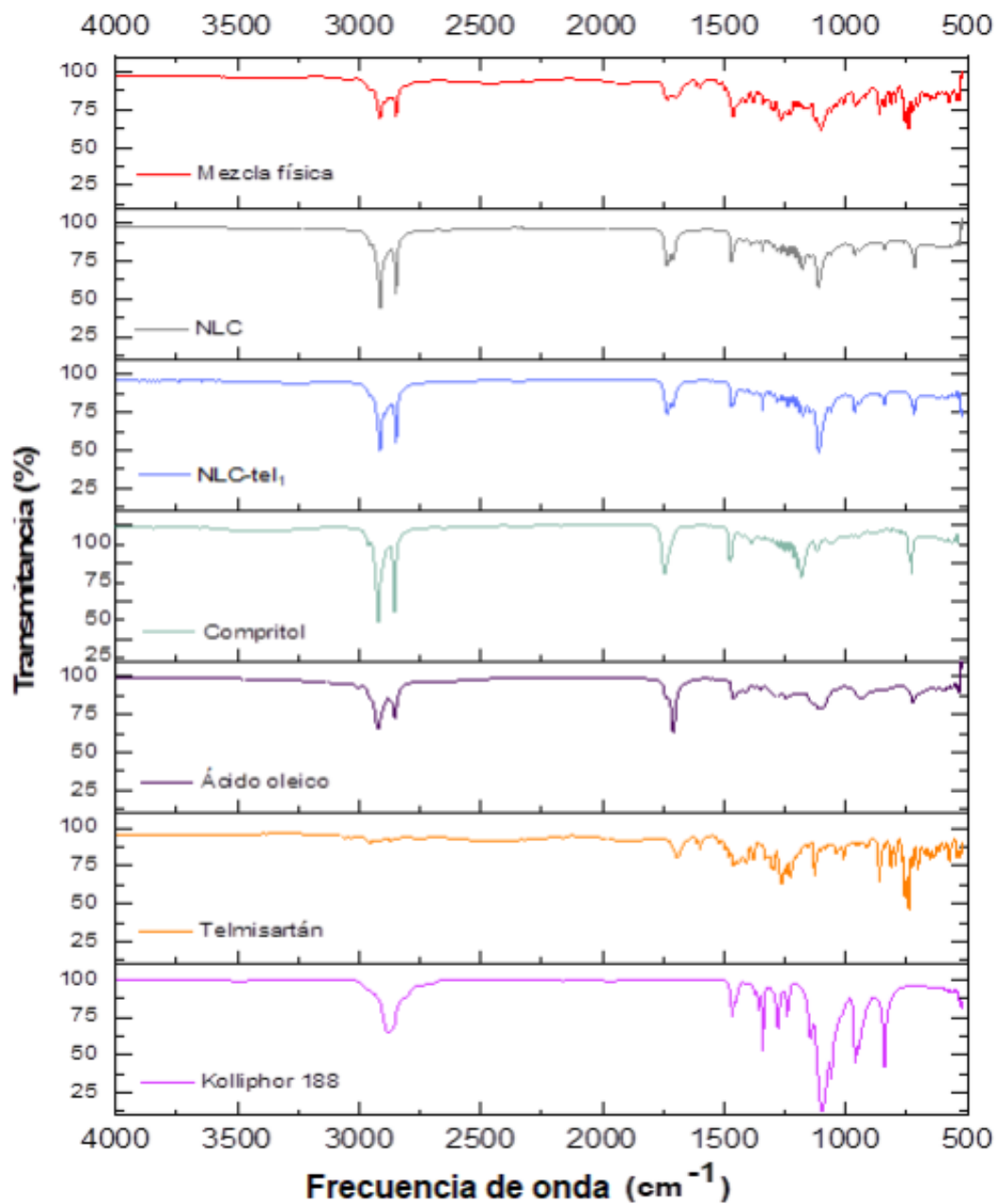


Figura 13. Espectros IR de los materiales y los sistemas obtenidos.

10.3 FASE 1: TPP, QTPP Y CQA's

10.3.1 ESTABLECIMIENTO DEL TPP Y QTPP

En las etapas tempranas de desarrollo se estableció el TPP y QTPP a través del uso y revisión de información técnico-científica, documentos oficiales (FEUM), requerimientos de usuario y regulatorios. En el presente estudio, el producto que se pretende diseñar son tabletas de NLC-Tel que contengan los ingredientes activos requeridos, de tamaño, forma y peso adecuados para poder ser administrada por vía oral. El TPP se elaboró con base a la información que se encontró en la etiqueta del medicamento; la forma farmacéutica, vía de administración, la dosis, el principio activo y la indicación terapéutica. Igualmente se tiene en cuenta al consumidor secundario, es decir quien formula y administra el producto. En la tabla 5 se resume el perfil del producto objetivo tomando en cuenta la información mencionada anteriormente.

Tabla 5. Perfil de Producto Objetivo (TPP).

En relación con	Parámetro del Perfil	Objetivo	Justificación
Principio Activo	Telmisartán Encapsulado en NLC	Requerimiento farmacéutico y estrategia para mejora de la disolución y permeabilidad	Responsable del efecto terapéutico, motivo de investigación en seguridad y eficacia
Forma Farmacéutica	Tabletas de compresión directa, de liberación prolongada, no recubiertas.	Requerimiento farmacéutico para la administración del IFA. Obtención bajo BPF. Requerimiento para resguardo de la estabilidad de los NLC.	Equivalencia farmacéutica, propuesta de forma de dosificación. Cumplimiento con NOM-059-SSA1-2015

Vía de administración	Oral	Tener la misma vía de administración que la patente comercial. Selección por frecuencia de uso y aceptabilidad del paciente.	Equivalencia farmacéutica, cumplimiento y apego del paciente al tratamiento
Seguridad	Seguridad y estabilidad	Estabilidad física y compatibilidad de ingredientes durante la vida útil del medicamento	Cumplir con NOM-073-SSA1-2005
Indicación terapéutica	Medicamento antihipertensivo	Atención de la hipertensión arterial, necesidad terapéutica.	Morbilidad y mortalidad de casos con HTA
Dosis y régimen de dosificación	Dosis de 20 mg. 1 cada 12 horas	Controlar la HTA en los pacientes	Mejorar la calidad de vida de los pacientes con este padecimiento
	Población objetivo	Pacientes hipertensos	Grupo de personas con una necesidad terapéutica específica
Sistema contenedor	Envase primario	Blíster impermeable a la humedad y gases	Requerimiento interno para el producto Adecuado para la manipulación del medicamento
	Contenido	Cajas con 20 tabletas	Requerimiento interno para el producto.

Una parte importante de QbD es identificar el perfil de calidad del producto objetivo, QTPP (Quality Target Product Profile). El QTPP es un resumen de las características de calidad de un producto farmacéutico que idealmente se alcanzarán para asegurar la calidad deseada. Se analizaron las características de calidad del producto objetivo, se listaron junto con las especificaciones que deben cumplir (QA). En la

tabla 6 se enlistan las características del QTPP a evaluar en el producto objetivo y en la tabla 7 se encuentra el QTPP generado.

Tabla 6. Características para considerar en el desarrollo del QTPP.

CARACTERÍSTICAS PARA QTPP	PARÁMETRO DE QTPP
Atributos Físicos	Dimensiones
	Apariencia
	Friabilidad
	Uniformidad de peso (peso promedio)
	Dureza
Atributos Químicos	Estabilidad
	Identidad
	Valoración
	Uniformidad de dosis
	Impurezas
Atributos fisicoquímicos / biofarmacéuticos	Disolución
	Desintegración

10.3.2 ESTABLECIMIENTO DE LOS QA Y CQA

Una vez definidos los parámetros a evaluar dentro del QTPP es necesario identificar los atributos críticos de calidad, CQA's. La tabla 7 presenta el QTPP generado con los atributos a alcanzar con la justificación del producto. En el perfil se llevó a cabo un AR para establecer en el mismo aquellos atributos que deben investigarse y evaluar en los procesos de formulación.

Tabla 7. Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP) con AR y definición de CQA's

Parámetro del Perfil (QA)		Objetivo / Especificación	Justificación	AR	¿Es un CQA?
Atributos Físicos	Dimensiones	Determinar las dimensiones físicas de las tabletas de telmisartán. Altura y diámetro. El valor máximo de variación es del 5% del peso estandarizado. Altura = 0.4 cm Diámetro = 0.7 cm	Para determinar la uniformidad y variación del contenido de las tabletas y así facilitar el empaquetado de las unidades tanto el blisteado, como el llenado de dosis múltiples	B	No
	Friabilidad	Medir la resistencia de abrasión para que la pérdida de material sea escasa. El valor aceptable debe ser menor o igual a 1%.	Para que las tabletas tengan resistencia a recibir golpes y abrasión durante de fabricación	M	No
	Apariencia	Determinar la apariencia visual de las tabletas aceptables para el cliente/ paciente. Sin rayaduras, sin defectos visuales	El agrado visual influye en la aceptación del producto farmacéutico.	B	No
	Uniformidad de peso (peso promedio)	Determina la uniformidad del contenido. El valor permitido de variación es menor al 5%. Peso promedio objetivo = 75 mg	Que las tabletas de NLC-Tel cuenten con la tolerancia permitida de uniformidad de peso establecida y asegurar que el peso las tabletas se homogéneo en cada lote.	M	No
	Dureza	Determinar la estabilidad mecánica de las tabletas mediante a la resistencia que oponen a una fuerza de presión. Valor establecido entre 8 y 15 kp.	Las tabletas requieren de una cierta dureza para soportan el choque mecánico o manipulación durante su fabricación. Dureza adquirida que marque resistencia de los NLC-Tel al ser comprimidos	M	No
Atributos Químicos	Estabilidad	Determinar la estabilidad de las tabletas. Con un t ₉₀ para al menos 3 años de vida de anaquel.	Asegurar la estabilidad de las tabletas y evitar su degradación o interacción de los componentes de la formulación.	A	Sí

	Identidad	Determinar la presencia del fármaco. Rango establecido: UV 296 nm. Cumple con la referencia.	Asegurar la presencia del fármaco en las tabletas de telmisartán.	M	No
	Valoración	Determinar la concentración exacta de telmisartán en las tabletas. El contenido deberá encontrarse entre 95 y 105% de acuerdo con marbete y monografía.	Determinar el contenido de telmisartán en las tabletas para garantizar la seguridad de la dosis.	A	Sí
	Uniformidad de dosis	Determinar la homogeneidad de los pesos de las tabletas de telmisartán. El VA < L1 (15%)	Tener una variación controlada de dosis en las tabletas de telmisartán.	A	Sí
	Impurezas	Determinar la presencia de impurezas en el telmisartán. Criterio de aceptación 90.0-110.0 %	La presencia de impurezas puede afectar la calidad, eficacia y seguridad del telmisartán.	M	No
Atributos fisicoquímicos / biofarmacéuticos	Disolución	Determinar el porcentaje de disolución de las tabletas de telmisartán en un determinado tiempo. El valor aceptable es la disolución de más el 80% del fármaco en menos de 30 min.	La disolución es una prueba importante para verificar que las tabletas se disuelven en el tiempo establecidos por la farmacopea y así ejercer su efecto terapéutico y tener una buena biodisponibilidad. Además representa una prueba de equivalencia en el desarrollo de medicamentos genéricos.	A	Sí
	Desintegración	Obtener tabletas que se desintegren en un tiempo establecido o necesario en partículas sin que implique su disolución. El tiempo de desintegración debe ser menor a 30 min.	Tener la preparación de una fórmula óptima, en un comportamiento <i>in vivo</i> posterior a la humectación de la tableta.	B	No

Nivel de riesgo		¿Afecta seguridad y eficacia?
Bajo	B	No de forma directa
Medio	M	De forma directa, pero se puede asumir el riesgo. alguna evaluación podría ejecutarse.
Alto	A	De forma directa No se puede asumir el riesgo, debe ser medida y Evaluada en la investigación y desarrollo.

10.4 FASE 2: CMA'S, CPP'S, FORMULACIÓN Y PROCESO DE MANUFACTURA.

10.4.1 PROPUESTA DE FORMULACIÓN Y DESARROLLO DEL PROCESO DE MANUFACTURA.

Para determinar los CMA's, y los CPP'S, con base en la literatura científica, investigaciones recientes y experiencia profesional se realizó una propuesta de formulación y desarrollo del proceso con materiales utilizados en la compresión directa (Alpizar, 2010).

En la tabla 8 se observa la formulación propuesta para tabletas de NLC-Tel, en donde se muestra el contenido de la forma farmacéutica.

Tabla 8. Formulación propuesta para las tabletas NLC-Tel.

Componente	Material	Justificación	%w/w en la fórmula
API	Telmisartán encapsulado en NLC	IFA: Efecto terapéutico	26.7
Excipientes las tabletas	Lauril sulfato de sodio	Agente humectante y solubilizante	1.5
	Candidatos: <ul style="list-style-type: none">Lactosa (soluble)Avicel® Ph-101 (insoluble)	Aumento de volumen de las tabletas. Evaluar los candidatos propuestos	c.b.p
	Crospovidona	Desintegrante en la tableta para garantizar la liberación de los NLC	5
	Candidatos: <ul style="list-style-type: none">PVPAlmidón pregelatinizado	Aglutinante en el proceso de compresión directa. Evaluar los candidatos propuestos	5-10
	Estearato de magnesio	Agente lubricante. Necesario para la eyección de las tabletas en el proceso de compresión.	0.5

	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante. Necesario para el buen flujo de los polvos en el proceso de compresión.	0.5
Materiales de Empaque	Blíster de PVDC	Contacto con las tabletas (envase primario). Material impermeable	
	Cartón	Contacto con el envase primario (envase secundario)	

Por otro lado, la figura 14 muestra la línea de operaciones unitarias para la manufactura de las tabletas de NLC-Tel. Las operaciones unitarias para la fabricación se ajustan a un proceso para compresión directa.

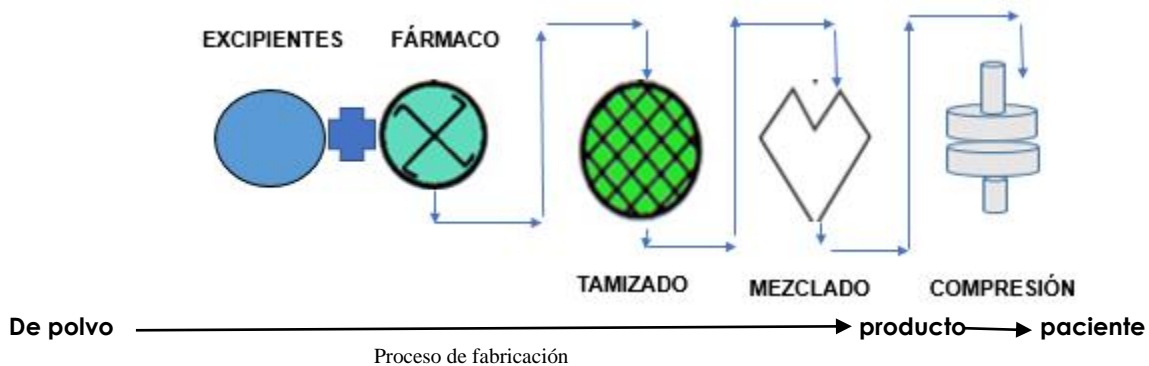


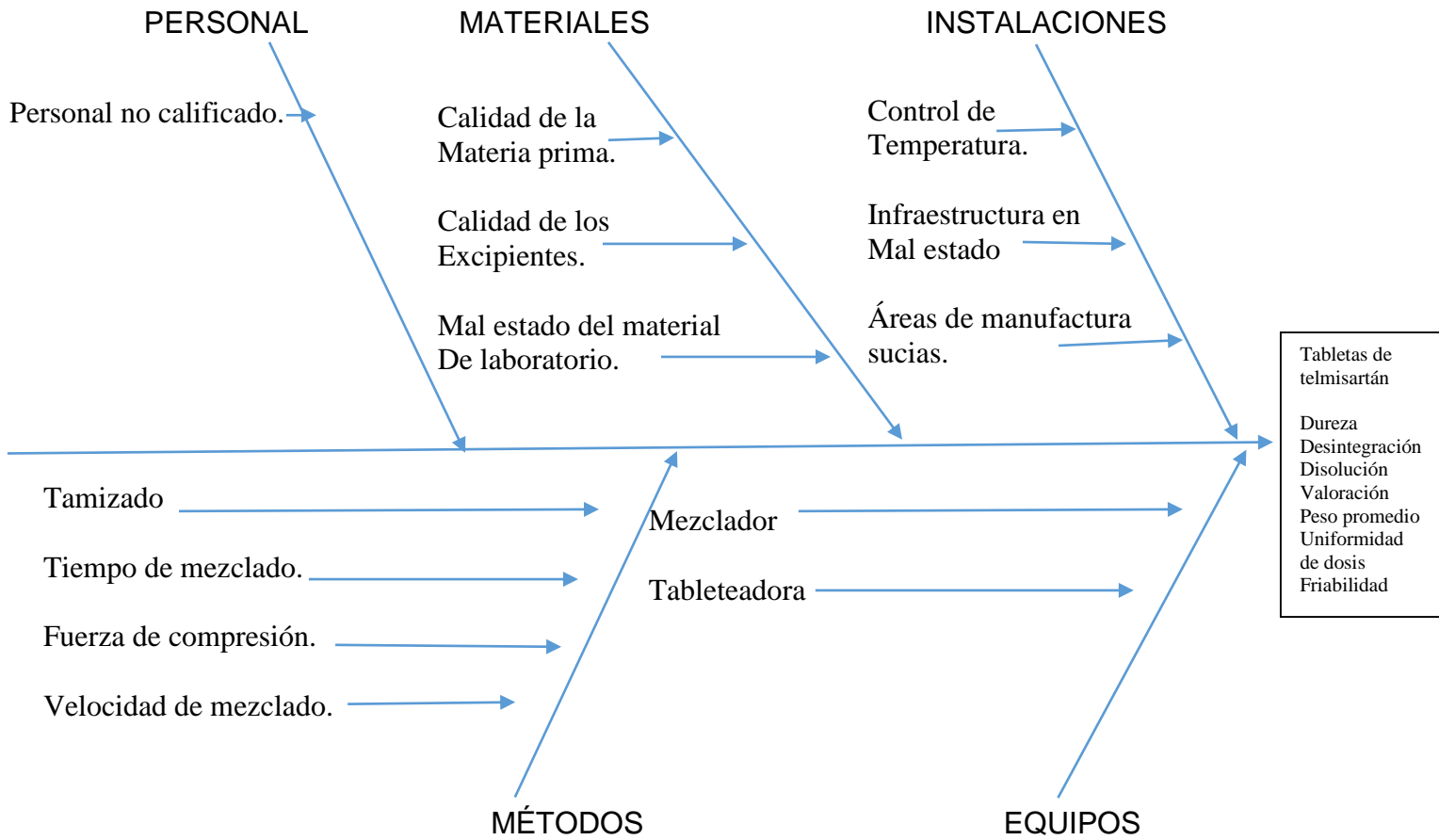
Figura 14. Diagrama de flujo del proceso de compresión directa para tabletas de NLC-Tel

10.4.2 PARÁMETROS CRÍTICOS; CMA'S Y CPP'S

En esta fase se deben determinar los atributos críticos de los materiales utilizados, CMA's (Critical Material Attributes) y los CPP's (Critical Process Parameters), cuya variabilidad podría tener impacto en un CQA y que por tanto deben ser monitorizados o controlados para asegurar que el proceso produce la calidad deseada en el producto. Un apropiado análisis de riesgos que permita identificar cómo afecta la variabilidad de las variables de entrada, es decir CMAs y CPPs, sobre el producto final, determinará el espacio de diseño, DS (Design Space), en el que la fabricación

del producto permite obtener con garantías los CQAs del producto final. Para ello se determinaron los parámetros críticos CMA'S Y CPP'S mediante un AR, con diagrama de Ishikawa o de pescado (figura 15) y matrices de estimación de riesgos (tablas 9 y 10).

Figura 15. Diagrama de Ishikawa o pescado para el AR.



Derivado del análisis de causa-efecto anterior, se determinó en la siguiente matriz de estimación de riesgos las variables que podrían afectar los CQA's marcados en el QTPP elaborado.

Tabla 9. Atributos Críticos de los Materiales (CMA's)

Material	Factor de Riesgo ¿qué pasa si falla?	AR	¿Afecta un CQA?	¿Cuál?
Telmisartán encapsulado en NLC	La cantidad de fármaco sería menor a la establecida. Un control desde la preformulación podría asumir el riesgo.	M	Sí	Valoración, Uniformidad de Dosis
Diluyente para compresión directa	Podría no proporcionar propiedades mecánicas adecuadas en la manufactura y manipulación de las tabletas.	A	Sí	Disolución, Friabilidad, Dureza, Peso promedio
Aglutinante para compresión directa	Podría afectar la compactación de las tabletas, afectar el proceso de manufactura y por tanto no contar con resistencia mecánica. Se podría dañar la estructura de los NLC.	A	Sí	Disolución, Friabilidad, Dureza
Lubricante-deslizante	Además, causar problemas con la disolución del fármaco se podrían presentar daños en la apariencia e integridad de las tabletas.	A	Sí	Disolución
Desintegrante	Podría no permitir la liberación de los NLC desde la matriz de la tableta. Un superdesintegrante podría reducir o asumir el riesgo.	M	Sí	Disolución
Envase primario y secundario	Podría afectar la estabilidad del medicamento. Un material altamente evaluado como impermeable a la humedad y gases permite reducir o asumir el riesgo.	M	Si	Estabilidad

Tabla 10. Parámetros Críticos de Proceso (CPP's).

Proceso (Operación Unitaria)	Parámetro	Factor de Riesgo	AR	¿Afecta un CQA?	¿Cuál?
Tamizado	Número de malla	Uso de partículas no homogéneas. Se asume el riesgo por control del tamaño.	B	No	Ninguna

Mezclado	Tiempo	Mezcla no homogénea o segregación.	A	Sí	Valoración, Uniformidad de Dosis
	Equipo	Mezcla no homogénea o segregación. El riesgo se puede asumir o controlar por conocimiento del equipo de mezclado disponible.	B	Sí	Valoración, Uniformidad de Dosis
Compresión	Equipo	Afecta la compactibilidad de la mezcla por interacción de la matriz y el polvo. Se puede asumir el riesgo mediante el control y conocimiento del equipo disponible.	M	Sí	Dureza, Friabilidad, Disolución, Desintegración
	Fuerza de compresión	Afecta la dureza de la formulación.	A	Sí	Disolución, desintegración, dureza, friabilidad

Nivel de riesgo		¿Requiere investigación?
Bajo	B	No se requiere
Medio	M	Puede requerirse
Alto	A	Se requiere

10.5 ESTABLECIMIENTO DE UN DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA FUTURA ETAPA DE FORMULACIÓN.

Considerando el análisis de las fases anteriores y el número de parámetros críticos (factores) se seleccionó un diseño experimental fraccionado con puntos centrales bajo los elementos que se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Elementos para el desarrollo del diseño experimental para los estudios de formulación

Factores	Niveles		Variables de respuesta
	-1	+1	
X ₁ = Tipo de diluyente	Lactosa	Avicel pH-101	Y ₁ = Dureza
X ₂ = Aglutinante	PVP	Almidón pregelatinizado	Y ₂ = Friabilidad
X ₃ = Concentración de aglutinante	5%	10%	Y ₃ = Valoración
X ₄ = Lubricante	Ausente 0%	Presente 0.5%	Y ₄ = Uniformidad de Dosis
X ₅ = Tiempo de mezclado	5 min	15 min	Y ₅ = Disolución – Liberación
X ₆ = Fuerza de compresión	0.5 N	1 N	
Diseño experimental:	Factorial fraccionado 2 ^{k-p} con puntos centrales		
Estudio estadístico:	<ul style="list-style-type: none"> • Multivariado • ANOVA • Técnicas de regresión múltiple • Metodología de Superficie de Respuesta • Optimización por función de deseabilidad 		
Significancia:	Los efectos son considerados significativos para un valor $p < 0.05$.		

Los experimentos o corridas que se esperan evaluar para estudiar el impacto de los factores que se enlistaron anteriormente sobre las tabletas de NLC-Tel por compresión directa para que sea posible el modelado estadístico, con la optimización de la fórmula y proceso se muestran en la matriz de diseño de la tabla 12.

Tabla 12. Matriz de diseño 2^{k-p} con punto central. Cada corrida representa una formulación a evaluar

Corrida	X ₁ Diluyente	X ₂ Aglutinante	X ₃ Concentración Aglutinante	X ₄ Lubricante	X ₅ Tiempo Mezclado	X ₆ Fuerza Compresión
1	Avicel Ph-101	PVP	5	0	5	1
2	Lactosa	Almidón	6.5	0.25	10	0.75
3	Avicel Ph-101	PVP	6.5	0.25	10	0.75
4	Avicel Ph-101	PVP	6.5	0.25	10	0.75
5	Lactosa	PVP	6.5	0.25	10	0.75
6	Lactosa	Almidón	6.5	0.25	10	0.75
7	Avicel Ph-101	Almidón	6.5	0.25	10	0.75
8	Lactosa	Almidón	5	0	15	0.5
9	Lactosa	PVP	8	0.5	5	0.5
10	Avicel Ph-101	Almidón	5	0.5	5	0.5
11	Lactosa	PVP	5	0.5	15	1
12	Lactosa	Almidón	6.5	0.25	10	0.75
13	Avicel Ph-101	Almidón	6.5	0.25	10	0.75
14	Lactosa	PVP	6.5	0.25	10	0.75
15	Avicel Ph-101	Almidón	6.5	0.25	10	0.75
16	Avicel Ph-101	Almidón	8	0.5	15	1
17	Avicel Ph-101	PVP	8	0	15	0.5
18	Lactosa	Almidón	8	0	5	1
19	Avicel Ph-101	PVP	6.5	0.25	10	0.75
20	Lactosa	PVP	6.5	0.25	10	0.75

10.6 PROPUESTA DE CONTENIDO DE PROTOCOLO

Con los elementos y fases evaluados anteriormente un protocolo de desarrollo bajo enfoque QbD debería contener como mínimo el siguiente contenido:

Título

1. Objetivo
2. Alcance
3. Definiciones
4. Responsabilidades
5. Fase 0; Preformulación
6. Fase 1; Perfil de Producto Objetivo (TPP) y Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP)
7. Diseño de la Formulación y el Proceso de Manufactura
8. Fase 2; CMA's, CPP's
9. Fase 3; Estudios de formulación y Diseño Experimental
10. Criterios de Optimización para el Espacio de Diseño
11. Entregables o reporte
12. Autorizaciones

11. CONCLUSIONES

En esta propuesta se desarrolló un esquema de trabajo bajo enfoque QbD para la obtención de tabletas NLC-Tel, el cual permite establecer una formulación y el proceso a través de la generación de conocimiento con fundamento científico.

- Se llevaron a cabo los estudios de preformulación o Fase 0, en los que se caracterizaron las materias primas, se obtuvieron NLC-Tel óptimos para la formulación de tabletas de telmisartán y se estableció el mejor crioprotector.
- Fue posible establecer un TPP y un QTPP que contemplan los requerimientos de usuario y organismos regulatorios para el desarrollo de una forma de dosificación oral para NLC-Tel.
- Con la implementación de QbD se establecieron los CMA'S y CPP'S que afectan las CQA's.
- La información generada permitió establecer una propuesta de diseño experimental, a partir del diseño de una formulación y proceso de manufactura, el cual podrá ejecutarse en ensayos de formulación futuros.

La integración del concepto QbD con técnicas modernas como la nanotecnología es un desarrollo importante para la industria farmacéutica, ya que se puede ahorrar tiempo y costos; además garantiza un producto de alta calidad.

12. PERSPECTIVAS

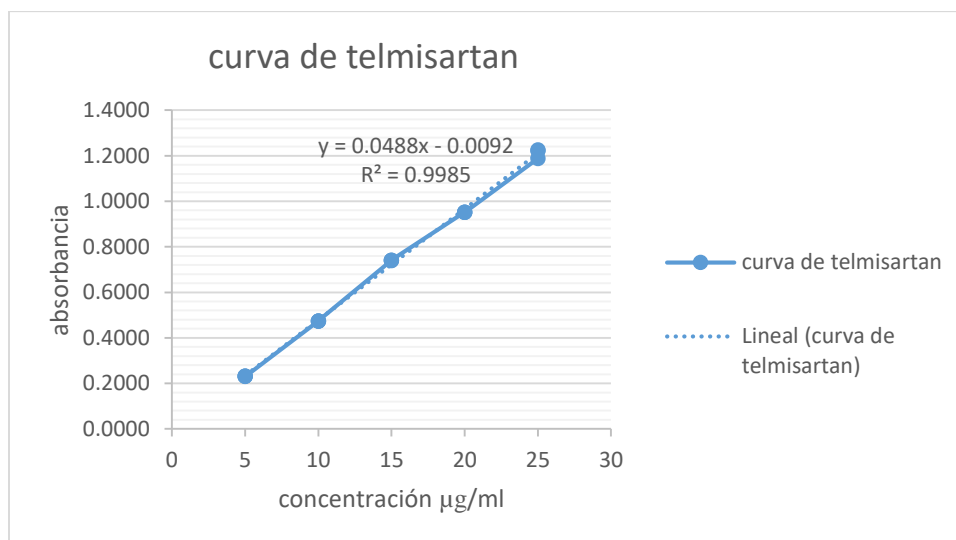
Como trabajo a futuro se busca:

- Llevar a cabo la ejecución de las fases 3,4 y 5 del QbD.
- Realizar los estudios de formulación con base en el diseño experimental.
- Validar el modelo generado con tres lotes de manufactura para evaluar que se ha alcanzado el producto objetivo.
- Llevar a cabo procesos de escalado y pruebas de estabilidad.

- Definir estrategias de monitoreo y control con base en criterios de control estadístico de proceso.

13. ANEXOS

Anexo 1. Curva de calibración del telmisartán a 296 nm.



14. BIBLIOGRAFÍA

- Alcalá Alcalá, S., & Quintanar Guerrero, D. (2014). La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos. *Mundo Nano Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 7(12), 32-48. doi:10.22201/ceiich.24485691e.2014.12.49709
- Alpizar Ramos , M., & Hernández Baltazar , E. (2010). *Formas Farmacéuticas Sólidas* . ciudad de mexico.
- Aburahma, M. H., & Badr-Eldin, S. M. (2014). Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals. *Expert Opinion Drug Delivery*, 11(12), 1865-1883.
- Aditya, N. P., Macedo, A. S., Doktorovova, S., Souto, E. B., Kim, S., Chang, P. S., & Ko, S. (8 de Noviembre de 2014). Development and evaluation of lipid nanocarriers for quercetin delivery: A comparative study of solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), and lipid nanoemulsions (LNE). *LWT Food Science and Technology*, 59(1), 115-121.
- Amarante Borba, P. A., Cavalleri, C., Klüppel Riekes, M., Nicolay Pereira, R., Ramos Pezzini, B., S. Canto, R. F., & K. Stulzer, H. (Enero de 2014). Telmisartan: Quality Control, Purity and Solid State Characterization. *Latin American Journal of Pharmacy*, 33(4), 557-566. Recuperado el 05 de Febrero de 2019, de https://www.researchgate.net/publication/269996536_Telmisartan_Quality_Control_Purity_and_Solid_State_Characterization
- Bioteconológica, C. N. (2021). *Telmisartan* .
- Bendersky, M., & Filippini, F. (2018). Antagonistas de los Receptores AT 1 de Angiotensina II (ARA II) en Hipertensión y Patologías asociadas. *Al Cuidado de la Vida*, 1-34. Recuperado Enero 23, 2020, de <http://www.saha.org.ar/files/congress/25/toma-de-posicion.pdf>
- Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica* (12a ed.). Mc Graw Hill.

- Calderón, L., Cantillo, S., Camargo, A., & Lozano, J. (s.f.). Conceptos biofarmacéuticos relacionados con la Absorción y Permeabilidad. *Taller 1*.
- Campos Nonato, I., Hernández Barrera, L., Rojas Martínez, R., Pedroza, A., Medina García, C., & Barquera Cervera, S. (2013). Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública de México*, 55(2).
- CÁRDENAS, K. O. (junio de 2020). “Desarrollo de Acarreadores Lipídicos Nanoestructurados (NLC) con telmisartán para administración oral; caracterización física y eficacia in vitro”. Obtenido de “Desarrollo de Acarreadores Lipídicos Nanoestructurados (NLC) con telmisartán para administración oral; caracterización física y eficacia in vitro.
- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. C. (2002). Guía de Validación de Métodos Analíticos. *Colegio Nacional de QFB México*.
- Correa González, Y. X., Paillíé Jiménez, D., Valenzuela Correa, A. L., Rojas Cardozo, M. A., & Mora Huertas, C. E. (24 de Febrero de 2016). Propolis based lipid nanoparticles as carriers of cosmetic actives: Development, characterization and safety evaluation. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 45(1), 147-168.
doi:<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n1.58026>
- Dominguez, s. (s.f.). *Avances en Tecnología Farmacéutica*. Obtenido de Avances en Tecnología Farmacéutica.
- Drugbank*. (26 de Noviembre de 2020). Obtenido de drugbank.
- El-Gizawy, S. A., Hussien, M., & Essa, E. (2019). Investigation of the effect of formulation additives on telmisartan dissolution rate: development of oral 78 disintegrating tablets. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 6(4), 12-20.
- E. Bragulat, M. A. (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *ELSEVIER*, 215-221.
- Emami, R. V. (2013). Formulación de portadores de lípidos nanoestructurados dirigidos a LDL cargados con paclitaxel: un estudio detallado de preparación, condición de liofilización y citotoxicidad in vitro. *nanomateriales*, 1-10.

- FEUM. (30 de Junio de 2016). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*.
Obtenido de
<http://www.farmacopea.org.mx/Repositorio/Documentos/167.pdf>
- G. Reklaitis, J. K. (2010). Ciencia de la ingeniería farmacéutica. Nuevos enfoques para el desarrollo y la fabricación farmacéutica. *Chemical Engineering Science*, 4-7.
- García Aponte , O. F., vallejo días , b. m., & Mora Huertas , C. E. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *ScienceDirect*, 68-78.
- Garcia Montoya, E. (5 de junio de 2001). *Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia*. Obtenido de Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia .
- Garzon serra, G. f. (s.f.). Las nanopartículas sólidas lipídicas y los acarreadores lipídicos nanoestructurados en usos terapéuticos . *Razón y Palabra* .
- Garzón, h. v. (2008). preparacion de nanoparticulas solidas lipidicas (SLN) y de acarreadores lipidicos nanoestructurados (NLC). *revista mexicana de ciencias farmacéuticas* , 50-66.
- Gutierrez, c. (2004). las nanoparticulas: pequeñas particulas con gran potencial . *el ININ hoy* .
- GUIDELINE, I. H. (agosto de 2009). *PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2)* . Obtenido de PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2) :
https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
- Gulin Amasyaa, B. A.-B. (2019). *QbD guided early pharmaceutical development study: Production of lipid nanoparticles by high pressure homogenization for skin cancer treatment*.
- Herrera Ruiz, D., Hernández Baltazar, E., Espinosa Lara, J. C., de la Luz Martínez, I., Beltrán Torres, A. A., & Martínez Alejo, J. M. (17 de Noviembre de 2012). Técnicas de complejidad variable para evaluar la absorción de fármacos.

Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 43(1), 18-32. Recuperado el 12 de Diciembre de 2018, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000100003

- IMSS. (15 de Julio de 2015). *Hipertensión Arterial*. Obtenido de <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/hipertension-arterial>
- Ingunn Tho, A. B.-B. (agosto de 2011). *Quality by design (QbD) approaches for the compression step of tableting*. Obtenido de Quality by design (QbD) approaches for the compression step of tableting: <https://scihub.tw/https://doi.org/10.1517/17425247.2011.633506>
- Jó cardoso, E. (2016). LA CALIDAD POR EL DISEÑO ENDESARROLLO Y PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA. *Tiro y Retiro*.
- Juran. (20 de mayo de 1986). *la triologia de la calidad*. Obtenido de la triologia de la calidad.
- Juran. (1992). *jurán sobre la calidad por diseño: los nuevos pasos para planificar la calidad en bienes y servicios*.
- L. Al-Hakim, C. J. (2014). Innovación de calidad: conocimiento, teoría y prácticas.
- Manjurul , K. (2016). Mitigación de los riesgos del desarrollo de productos farmacéuticos genéricos: una aplicación de enfoques de calidad por diseño (QbD) y revisión basada en preguntas (QbR). *Ipec americas*.
- Marcotegui, F., Zabalza, M. Á., & Gozalo, M. J. (2002). *Farmacia Hospitalaria* (Vol. 2). Recuperado el 27 de Mayo de 2019
- MONTOYA, E. G. (5 de junio de 2001). *Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia* .
- Mozafari, M., Ataei, S., Danaei, M., & Hazansadeh Davarani, F. (2018). Impacto del tamaño de partícula y el índice de polidispersidad en las aplicaciones clínicas de los sistemas nanoportadores lipídicos. *ResearchGate*.

- ONU. (2017). *Hipertensión*. Obtenido de Hipertensión:
<https://www.who.int/topics/hypertension/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Organización Mundial de la Salud. Recuperado Enero 1, 2020, de World Health Organization:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Park, S. J., García, C. V., Shin, G. H., & Kim, J. T. (2017). Development of nanostructured lipid carriers for the encapsulation and controlled release of vitamin D3. *Food Chemistry*, 225, 213-219.
- Rios cardenas , K. O. (junio de 2020). *Desarrollo de Acarreadores Lipídicos Nanoestructurados (NLC) con telmisartán para administración oral; caracterización física y eficacia in vitro*". Obtenido de Desarrollo de Acarreadores Lipídicos Nanoestructurados (NLC) con telmisartán para administración oral; caracterización física y eficacia in vitro".
- Rocha Saleme, C. J. (2013). Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables . *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 42 (2)*, 190-214.
- Sarwar, R. K. (2019). Enfoque de calidad por diseño como herramienta sistemática para el desarrollo de productos nanofarmacéuticos. *ScienceDirect* , 717-725.
- Sara Cunha, C. P. (2020). *Using the quality by design (QbD) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: A review*.
- SIGMA-ALDRICH. (21 de Diciembre de 2018). *SIGMA-ALDRICH*. Obtenido de SIGMA-ALDRICH:
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/o1008?lang=es®ion=MX>
- Sosa Rosado, J. M. (2010). Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. *Anales de la Facultad de Medicina*, 71(4), 241-244. Obtenido de <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v71n4/a06v71n4>
- Toro Escobar, J. M. (2005). Control de la hipertensión arterial con medicamentos: actualización 2005. *Iatreia*, 18(1), 49-59. Recuperado Abril 14, 2020, de

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932005000100004&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0121-0793

Thapa, C., Ahad, A., Aqil, M., Sarim Imam, S., & Sultana, Y. (2018). Formulation and optimization of nanostructured lipid carriers to enhance oral bioavailability of telmisartán using Box-Behnken design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 431-439.

Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Farmacología y Terapéutica Facultad de Medicina. (s.f.). *Formas farmacéuticas y vías de administración de fármacos*. Madrid.

Villafuerte, g. ,. (2008). nanopartículas lipídicas sólidas . *revista mexicana de ciencias farmacéuticas* , 38-52.

Villafuerte Robles, L. (2009). Nanotecnología Farmacéutica. *Razón y Palabra*, 14(68), 12-13, 15.

Weinberg. (2011). Calidad por diseño, en cumplimiento normativo con costes reducidos: para las industrias farmacéutica, biológica y de dispositivos médicos.

World Health Organization. (2004). Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Recuperado Enero 27, 2020, de <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/16.3.html>

zhang , l., & mao, s. (2017). Aplicación de la calidad por diseño en el desarrollo farmacológico actual. *ScienceDirect*, 1-2017.