



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO



DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“DISEÑO Y EVALUACIÓN DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE
DESVENLAFAXINA A PARTIR DE DISPERSIONES SÓLIDAS”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

Q.F.B. Ángel Guadalupe Tzanahua López
2202802080

COMITÉ TUTORIAL

Tutor: Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
Asesora: Dra. María Josefa Bernad Bernad
Asesora: Dra. Lizbeth Martínez Acevedo

MARZO, 2024

**“DISEÑO Y EVALUACIÓN DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE
DESVENLAFAXINA A PARTIR DE DISPERSIONES SÓLIDAS”**

Visto Bueno (Vo. Bo.) de Comité Tutorial

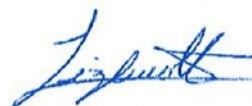
Tutor: Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón



Asesora: Dra. María Josefa Bernad Bernad



Asesora: Dra. Lizbeth Martínez Acevedo



Alumno: Q.F.B. Ángel Guadalupe Tzanahua López



Matrícula 2202802080

**“DISEÑO Y EVALUACIÓN DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE
DESVENLAFAXINA A PARTIR DE DISPERSIONES SÓLIDAS”**

Jurado de Examen de Grado

Presidente: Dra. Miriam Aidé Castillo Rodríguez



Vocal: M.C. Miguel Guerrero González



Secretario: Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón



RESUMEN

Las dispersiones sólidas son sistemas formados por fármacos y una matriz que funciona como vehículo inerte, ambos se dispersan molecularmente, para altera la cristalinidad del principio activo ocasionando que se modifique su solubilidad y velocidad de disolución, mejorando su mejor humectabilidad y dispersabilidad.

El presente estudio tuvo como objetivo diseñar y evaluar dispersiones sólidas de desvenlafaxina basadas en polímeros gastrorresistentes (Aquarius™ Control ENA) e hidrofílicos (Soluplus®, Methocel™, Kolliphor® P 188) para lograr una liberación retardada y prolongada del fármaco. Para ello se obtuvieron dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina mediante la aplicación de dos métodos: evaporación de solventes y método de fusión. En los productos obtenidos se analizaron su valoración (determinación de contenido de fármaco), ángulo de reposo, velocidad de flujo y se caracterizaron por calorimetría diferencia de barrido, espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X. Posterior, el producto se comprimió para obtener núcleos donde fueron evaluados sus perfiles de liberación, valoración, peso y dureza. Finalmente, los comprimidos se recubrieron con una capa entérica para evaluar su gastrorresistencia.

En los resultados obtenidos, las dispersiones sólidas mostraron un ángulo de reposo $< 21^\circ$. Los sistemas dispersos que contienen Soluplus® presentaron velocidades de flujo mayores de 1 g/s, comparadas con las de Kolliphor® P 188. Los arreglos moleculares identificados en las dispersiones sólidas fueron mezclas eutécticas, mezclas monotéticas, soluciones sólidas vítreas y soluciones sólidas cristalinas. En los espectros infrarrojos se identificaron interacciones de puentes de hidrógeno y de tipo dipolo-dipolo inducido. Los resultados para peso promedio y valoración (determinación de contenido de fármaco) de los núcleos cumplen con la especificación de 90 % - 110 %. Las formulaciones que contienen Soluplus® presentaron mayor dureza comparadas con las formulaciones con Kolliphor® P 188 debido a las distintas propiedades de deformación, favoreciendo una liberación del fármaco más lenta. Los perfiles de disolución casi todos los núcleos mostraron un factor de similitud mayor a 50 y se ajustaron al modelo de

Korsmeyer-Peppas. Los núcleos seleccionados, F3S y F7P, fueron recubiertos con una capa entérica, ambos cumplieron con la prueba gastrorresistencia.

En conclusión, los comprimidos de Succinato de Desvenlafaxina basados en polímeros hidrofílicos como Soluplus®, Methocel™ y Kolliphor® P 188 obtenidos mediante dispersiones sólidas de 4ª generación fueron capaces de lograr una liberación prolongada ajustándose en mayor medida a un modelo cinético de Korsmeyer-Peppas, mediante un mecanismo de transporte mixto por un proceso de difusión-erosión.

Palabras claves

Dispersión sólida, Succinato de Desvenlafaxina, Soluplus®, Kolliphor® P 188, Korsmeyer-Peppas

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

CONACYT: Se agradece por el apoyo económico (No. de solicitud: 2020-000026-02NACF-14382 y No. de apoyo: 775234) durante la estancia de la maestría, sin el cual no sería posible la culminación de este proyecto.

UAM Xochimilco: Gracias por todos los recursos (humanos, equipos y académicos) que me brindó para desarrollar y culminar el presente proyecto.

UNAM: Agradezco su colaboración, por la aportaron de instalaciones y personal para analizar las formulaciones de dispersiones sólidas.

Ashland Chemical de México, S.A. de C.V.: Gracias a todo el personal por su asesoramiento, tiempo y apoyo en varias actividades de mi proyecto. Muchos agradecimientos a los Q.F.B. Karen Villanueva, Q.F.B. Javier Rangel y Q.F.I. Carlos Jonas Palma Rico.

HELM de México, S.A.: Por la donación del fármaco, succinato de desvenlafaxina, sin su apoyo no hubiera sido posible el desarrollo de este proyecto.

Agradezco al **Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón**, por su apoyo brindado de manera incondicional durante el tiempo que se desarrolló este proyecto de investigación, su paciencia en cada corrección, explicación y comentario me fueron muy valiosos para culminar esta etapa de mi vida profesional.

Agradezco a la **Dra. María Josefa Bernad Bernad** y **Dra. Lizbeth Martínez Acevedo**, por sus aportaciones, instalaciones y recomendaciones durante la realización de esta investigación que contribuyeron el cierre de mi proyecto de investigación.

Agradezco a la **Dra. Miriam Aidé Castillo Rodríguez.** y al **Dr. Miguel Guerrero González,** por sus aportaciones y recomendaciones durante la revisión de mi proyecto de investigación. Gracias por aceptar mi invitación como sinodales y ver como culminó esta etapa de mi vida.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A **mí mismo**, por demostrarme que puedo pasar varias pruebas, sobre todo ser autodidacta en varias etapas del proyecto, tomar las decisiones pertinentes y sensatas que al final resultaron en el término de este ciclo. Gracias cuerpo y mente por todo este esfuerzo, valió la pena.

Mi gran motor de motivación, **Lian Adel**, desde que te vi por primera vez, me llenaste de mucha felicidad y me di cuenta de que hay muchos motivos porque seguir en este camino de la vida, por ti luchare, la veces que sean necesaria me levantara para continuar en la vida, solo con el objetivo de verte feliz y siempre seguiré superándome, dándote el mejor ejemplo como tu padre.

Al amor de mi vida, **Lucy**, este proyecto de investigación lo dedicó a tu nombre porque siempre has estado en los momentos malos y buenos de mi vida, me has visto crecer paso a paso, eres y serás el motivo para seguir adelante en la vida. Gracias, amor por estar a mi lado en esta etapa de mi vida, siempre juntos, te amo con toda mi alma.

A mis padres **Filiberto** y **María**, ustedes que siempre han confiado ciegamente en mí, aunque Madre, no estes presente físicamente, siempre te llevó en mi alma, mi corazón y mi ser, todos los días recuerdo tus grandes enseñanzas que me han ayudado a levantarme y seguir adelante como siempre lo hiciste hasta el final, nunca te diste por vencida a pesar de todo. Papá, gracias por apoyarme, darme tus consejos y, sobre todo, disfrutar varios momentos a tu lado.

A mis compañeros del laboratorio No. 106, **Jenifer, Javier Rangel, Jonas, Javier, Karen, Belén, Nayelli, Erika, Jazmín, Salvador, Joselin** y **Miriam**, por todo el apoyo en aclarar mis dudas, ayudarme en hacer algunas pruebas, instruirme y capacitarme en el manejo de equipos, asesorías de algún tema de mi proyecto, gracias, amigos, los recordare en mis memorias.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	ANTECEDENTES	3
3	MARCO TEÓRICO	6
3.1	Dispersión sólida.....	6
3.1.1	Número de componentes de un sistema disperso sólido	6
3.1.2	Arreglo molecular de un sistema disperso sólido.....	7
3.1.3	Generaciones de sistemas dispersos sólidos.....	10
3.1.4	Ventajas de las dispersiones sólidas	12
3.2	Procesos de fabricación de dispersiones sólidas.....	13
3.2.1	Método de fusión	13
3.2.2	Método de evaporación de solventes	15
3.2.3	Otros métodos de fabricación para obtener dispersiones sólidas	18
3.3	Métodos analíticos para caracterización de dispersiones sólidas.....	18
3.4	Sistema de liberación modificada	20
3.4.1	Mecanismos de liberación en los sistemas de liberación modificada	21
3.4.2	Sistemas controlados por hinchamiento	22
3.4.3	Modelos cinéticos para la predicción de la cinética de liberación	25
3.5	Succinato de Desvenlafaxina.....	29
3.5.1	Farmacodinamia de Succinato de Desvenlafaxina	29
3.5.2	Farmacocinética de Succinato de Desvenlafaxina	29
3.5.3	Propiedades fisicoquímicas y características de Succinato de Desvenlafaxina.....	30
3.5.4	Aplicaciones en dispersiones sólidas	36
4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38

5	HIPÓTESIS	40
6	OBJETIVOS	40
6.1	OBJETIVO GENERAL	40
6.2	OBJETIVOS PARTICULARES	40
7	MATERIALES Y MÉTODOS (METODOLOGÍA)	41
7.1	Materiales	41
7.2	Métodos de obtención y análisis	44
7.2.1	Curva de calibración para Succinato de Desvenlafaxina (linealidad y precisión del sistema).....	44
7.2.2	Obtención de dispersiones sólidas	44
7.2.3	Obtención de mezclas físicas de dispersiones sólidas	46
7.2.4	Caracterización fisicoquímica de dispersiones sólidas	46
7.2.5	Obtención de comprimidos de Succinato de Desvenlafaxina 100 mg de liberación prolongada	48
7.2.6	Pruebas fisicoquímicas para tabletas	48
7.2.7	Recubrimiento del sello y entérico para tabletas	50
7.2.8	Pruebas fisicoquímicas para comprimidos con capa entérica	50
8	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	52
8.1	Determinación de longitud de onda de máxima absorbancia para Succinato de Desvenlafaxina.....	52
8.2	Curva de calibración para Succinato de Desvenlafaxina (linealidad y precisión del sistema)	53
8.3	Obtención de dispersiones sólidas	54
8.3.1	Diseño de matriz de formulación para dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina	54
8.3.2	Parámetros de proceso de fabricación para dispersiones sólidas	56

8.4	Caracterización de propiedades fisicoquímicas de dispersiones sólidas y Succinato de Desvenlafaxina.....	57
8.4.1	Caracterización fisicoquímica de Succinato de Desvenlafaxina	57
8.4.2	Caracterización de propiedades fisicoquímicas de dispersiones sólidas.....	65
8.5	Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina.....	96
8.6	Parámetros de procesos de fabricación para sistemas de liberación modificada	99
8.7	Propiedades fisicoquímicas de los sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina.....	101
8.8	Perfil de disolución de los sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina.....	104
9	CONCLUSIONES	113
10	PERSPECTIVAS.....	115
11	REFERENCIAS.....	116
12	ANEXOS	127
12.1	Constancia de participación como expositor de cartel en el congreso internacional de la Sociedad de Química de México 2022	127
12.2	Constancia de participación como expositor de cartel en el IX Congreso Departamental de Sistemas Biológicos	128
12.3	Constancia del premio “Santiago Maza” en el LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Tercer Congreso Virtual.....	129
12.4	Constancias de participación en el LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Tercer Congreso Virtual.....	130
12.5	Diploma de agradecimiento como expositor de TRABAJO en la EXPO COIFFA EN LÍNEA – 2022	132

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de dispersiones sólidas por número de componentes: sistemas binarios, sistemas ternarios y sistemas multicomponentes	7
Figura 2. Clasificación de los procesos de fabricación para dispersiones sólidas.	13
Figura 3. Representación esquemática del método por fusión para dispersiones sólidas.....	14
Figura 4. Proceso de fabricación que se fundamentan en el método de fusión. ...	14
Figura 5. Representación esquemática del método de evaporación de solventes	16
Figura 6. Proceso de fabricación que se basan en el método de evaporación de solventes.....	17
Figura 7. Tipos de liberación modificada con respecto a la concentración plasmática y el tiempo.....	20
Figura 8. Mecanismo de liberación de fármacos por disolución	21
Figura 9. Clasificación de los sistemas de liberación de fármacos controlados por difusión.....	22
Figura 10. Matriz polimérica hinchada.....	23
Figura 11. Mecanismo de liberación del fármaco en un sistema hinchable	23
Figura 12. Proceso de expansión de la red gelificante durante un periodo de tiempo de $t_0 - t_t$: (a) ilimitado y limitado	25
Figura 13. Termogramas de DSC de las formas polimórficas V (monohidratada – hemidratada), VI, F, Z y Z1.....	31
Figura 14. Termogramas de DSC de las formas polimórficas y amorfas de Succinato de Desvenlafaxina	32
Figura 15. Difractogramas de rayos de las formas I, II, III, IV y V (anhidra e hidratada).....	32
Figura 16. Difractogramas de rayos X de las formas VI (anhidra e hidratada), VII, F, Z, Z1 y amorfa.....	33

Figura 17. Espectros de absorción de Succinato de Desvenlafaxina en diferentes medios de disolución.....	52
Figura 18. Curvas de calibración de Succinato de Desvenlafaxina en medio acuoso, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y solución de HCl 0.1 N.	53
Figura 19. Espectro infrarrojo de Succinato de Desvenlafaxina.....	58
Figura 20. Termograma de DSC de Succinato de Desvenlafaxina estudiada (izquierda) y comparación de termogramas de DSC de las formas polimórficas I y II de Succinato de Desvenlafaxina monohidrato (derecha).....	59
Figura 21. Termogramas de Succinato de Desvenlafaxina estudiado (Figura izquierda, segundo análisis de DSC) y de la forma polimórfica VI (Figura derecha).....	60
Figura 22. Difractograma de rayos X de Succinato de Desvenlafaxina estudiada.....	61
Figura 23. Difractograma de rayos X de las formas polimórficas I y II de Succinato de Desvenlafaxina reportadas.....	62
Figura 24. Difractograma de rayos X de la forma polimórfica VI de Succinato de Desvenlafaxina en condiciones normales (izquierda) y sometida a estabilidad acelerada.....	64
Figura 25. Comparación de termogramas de DSC de las mezclas monotéticas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P 188: Methocel™ K15M (F1P, F2P, F3P, F4P) o K100M (F5P) y sus componentes de la matriz portadora.....	69
Figura 26. Comparación de termogramas de DSC de las mezclas eutécticas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P188: Methocel™ K100M (F6P y F7P) y sus componentes de la matriz portadora.	71
Figura 27. Comparación de termogramas de DSC de las soluciones sólidas cristalinas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®: Methocel™ K15M (F1S y F2S) o K100M (F5S y F6S) y sus componentes de la matriz portadora.....	74

Figura 28. Comparación de termogramas de DSC de las soluciones sólidas vítreas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®: Methocel™ K15M (F1S y F2S) o K100M (F5S y F6S) y sus componentes de la matriz portadora.	76
Figura 29. Difractogramas de rayos X de las formulaciones F1P, F4P, F5P y F7P.....	78
Figura 30. Difractogramas de rayos X de la formulación F1P, mezcla física F1PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.....	79
Figura 31. Difractogramas de rayos X de la formulación F4P, mezcla física F4PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.....	79
Figura 32. Difractogramas de rayos X de la formulación F5P, mezcla física F5PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.....	80
Figura 33. Difractogramas de rayos X de la formulación F7P, mezcla física F7PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.....	80
Figura 34. Halo amorfo en dispersión sólida cristalina	81
Figura 35. Difractogramas de rayos X de las formulaciones F1S, F3S, F5S y F7S.....	83
Figura 36. Difractogramas de rayos X de la formulación F1S, mezcla física F1SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.	84
Figura 37. Difractogramas de rayos X de la formulación F3S, mezcla física F3SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.	84
Figura 38. Difractogramas de rayos X de la formulación F5S, mezcla física F5SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.	85
Figura 39. Difractogramas de rayos X de la formulación F7S, mezcla física F7SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.	85
Figura 40. Espectros infrarrojos de los excipientes: Labrafil® M2130 CS, Methocel™ K15M y K100M, Soluplus, Kolliphor® P 188 y Kollidon® 30.....	86
Figura 41. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Kolliphor® P 188.	88

Figura 42. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo apolar y polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Kolliphor® P 188.....	90
Figura 43. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Soluplus®.....	93
Figura 44. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo apolar y polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Soluplus®.....	95
Figura 45. Perfil de disolución de los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina-Kolliphor® P 188 con diferentes proporciones de Methocel™ K15M y/o K100M (HPMC) comparándose con el medicamento de referencia Pristiq®.....	105
Figura 46. Perfil de disolución de los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina-Soluplus® con diferentes proporciones de Methocel™ K15M y/o K100M comparándose con el medicamento de referencia Pristiq®.....	106
Figura 47. Perfil de disolución de los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina-Soluplus® y Succinato de Desvenlafaxina-Kolliphor® P 188 con diferentes proporciones de Methocel™ K15M y/o K100M (HPMC) comparándose con el medicamento de referencia Pristiq®.	107

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de dispersión sólidas a su arreglo molecular.....	8
Tabla 2.	Métodos analíticos para caracterización de dispersiones sólidas.	19
Tabla 3.	Diferentes modelos cinéticos.....	26
Tabla 4.	Tipo de mecanismo de transporte basados en el exponente de liberación.....	27
Tabla 5.	Propiedades fisicoquímicas y características de Succinato de Desvenlafaxina.....	35
Tabla 6.	Excipientes, fármaco y medicamento de referencia utilizados.	41
Tabla 7.	Materiales, disolventes y reactivos utilizados.	42
Tabla 8.	Instrumentos y equipos utilizados.....	43
Tabla 9.	Formulación de dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina.....	45
Tabla 10.	Longitud de onda de máxima absorbancia de Succinato de Desvenlafaxina en diferentes condiciones de disolución.	52
Tabla 11.	Resultados de linealidad y precisión del sistema.....	54
Tabla 12.	Diseño de matriz de formulación para dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina - Kolliphor® P 188.....	55
Tabla 13.	Diseño de matriz de formulación para dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina - Soluplus®.....	55
Tabla 14.	Intervalos de operación para cada parámetro de proceso en los métodos de fusión y evaporación de solventes.....	56
Tabla 15.	Rendimiento de dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina.....	57
Tabla 16.	Espectro infrarrojo picos principales de Succinato de Desvenlafaxina.....	58

Tabla 17. Comparación de grados 2-theta e intensidad relativa de Succinato de Desvenlafaxina estudiada y la forma polimórfica VI.	63
Tabla 18. Resultados y especificaciones de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina-Kolliphor® P 188.	66
Tabla 19. Resultados y especificaciones de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina-Soluplus®.	66
Tabla 20. Formulación general de sistemas de liberación modificada (S.L.M) de Succinato de Desvenlafaxina.	96
Tabla 21. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina - Kolliphor® P 188 parte 1.	97
Tabla 22. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina – Kolliphor® P 188 parte 2.	97
Tabla 23. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina - Soluplus® (F2S, F3S y F4S).	98
Tabla 24. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina - Soluplus® (F5S, F6S y F7S).	98
Tabla 25. Cantidades de agente protector y entérico, así como de los pesos teóricos de la ganancia en peso de cada parte del sistema de liberación modificada.	99
Tabla 26. Parámetros de proceso de la etapa de tableteado para obtener los núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina. .	99
Tabla 27. Parámetro de proceso de la etapa de recubrimiento de sello y entérico para núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina.	100
Tabla 28. Resultados de los atributos de calidad de cada formulación de núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina.	101
Tabla 29. Resultados del peso promedio de las tabletas de Succinato de Desvenlafaxina recubiertas con la capa de sello.	102

Tabla 30. Resultados de los atributos de calidad de los sistemas de liberación prolongada – retardara de Succinato de Desvenlafaxina.....	103
Tabla 31. Resultados del factor de similitud (f_2) de las formulaciones de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina – Kolliphor® P 188 y Succinato de Desvenlafaxina – Soluplus®.....	108
Tabla 32. Ajuste de modelos cinéticos de las formulaciones de sistemas de Succinato de Desvenlafaxina – Kolliphor® P 188, desvenlafaxina succunato – Soluplus® y del medicamento de referencia Pristiq® con los valores de coeficiente de determinación (R^2) y el criterio de información de Akaike.....	110
Tabla 33. Valores de “n” de la ecuación matemática del modelo cinético de Korsmeyer – Peppas de las formulaciones de Soluplus®, Kolliphor® P 188 y del medicamento de referencia Pristiq®.....	111
Tabla 34. Resultados de la predicción del tiempo donde la cantidad disuelto del fármaco es 100% en el medio de disolución de las formulaciones de Kolliphor® P 188, Soluplus® y del medicamento de referencia Pristiq®.....	112

1 INTRODUCCIÓN

La depresión mayor es un trastorno mental que se caracteriza por una tristeza profunda y pérdida de interés; además de una amplia gama de síntomas emocionales, cognitivos, físicos y del comportamiento. En México, los trastornos afectivos constituyen problemas graves de salud que necesitan abordarse de manera adecuada con un diagnóstico temprano, se presentan con una prevalencia de vida del 9.2%; entre los trastornos destacados se encuentra la depresión que se identifica en la población de 18 a 65 años con una frecuencia de 10.4% en mujeres, mientras que en hombres en un 5.4%. Este trastorno se caracteriza por aparecer en edades tempranas, reduciendo significativamente las funciones hasta llegar a ser incapacitante para el individuo afectado, conllevando a costos económicos significativos y comprometiendo su calidad de vida laboral, personal y social; además incrementa la probabilidad de que padezca comorbilidades, agravamiento de otros problemas de salud hasta ocasionar su muerte a edad temprana [González-Forteza, C., *et al.*, (2015); Wagner, F. A., *et al.*, (2012)].

El tratamiento farmacológico de la depresión se basa en fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), los antidepresivos tricíclicos y los Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Los IRSN son fármacos antidepresivos que actúan modificando los valores de serotonina en el cerebro, eficaces y seguros que representan un gran avance en el tratamiento de la depresión. La incidencia de efectos adversos es menor y, por lo general, estos se observan en la zona gastrointestinal. La desvenlafaxina pertenece a la familia de los ISRN, debido a su afinidad bloquea a los transportadores de serotonina, noradrenalina (NA) y débilmente a dopamina, lo que conduce a la inhibición de estos neurotransmisores endógenos permitiendo su efecto antidepresivo [Cardoner, N., (2013); Kamath, J., & Handratta, V. (2008)].

Los efectos adversos están en relacionados con las dosis administradas, algunos de ellos aparecen al inicio del tratamiento, o tras aumentar la dosis, ya que los

pacientes experimentan tolerancia a los efectos de la medicación, por lo que el apego al tratamiento es de suma importancia para lograr el éxito del tratamiento.

El apego al tratamiento es una de las ventajas que presumen los sistemas de liberación modificada de fármacos. Este tipo de sistemas permiten liberar el principio activo a una velocidad constante durante un periodo definido, que se puede controlar con la formulación del sistema. Por tanto, las formulaciones basadas en sistemas de liberación modificada son una propuesta favorable para la carga de algún inhibidor de recaptación de serotonina y noradrenalina debido a las ventajas que ofrecen frente a otras formas farmacéuticas [Chandana, N., *et al.*, (2013); Kumar, M., (2012)].

En el presente trabajo se diseñaron, desarrollaron y evaluaron formulaciones de sistemas de liberación modificada para desvenlafaxina basado en dispersiones sólidas, con el propósito de tratar los problemas de depresión en la población mexicana.

2 ANTECEDENTES

Los sistemas de liberación modificada se pueden dividir en sistemas de liberación retardada, sistemas de liberación controlada, sistemas de liberación sostenida, sistemas de liberación prolongada, sistemas de liberación específica en un sitio y sistemas de liberación en el receptor [Qiu, Y., *et al.*, (2017); Chandana, N., *et al.*, (2013)]. De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos duodécima edición, define a la liberación prolongada como aquella condición que presenta una formulación que le permite retrasar la liberación de el o los fármacos que contiene, incluyendo a los productos gastrorresistentes [Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2018)].

Las dispersiones sólidas (DS) han sido un tema de interés en los últimos años para la comunidad farmacéutica debido a su potencial para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua, desarrollar sistemas de liberación modificada, además de mejorar aspectos de estabilidad (Craig, D. Q. (2002); Leuner, C., & Dressman, J., (2000). En una dispersión sólida el fármaco generalmente se torna amorfo dentro de una red de polímero, dentro de estas estructuras el fármaco presenta velocidades de disolución más rápidas y mayor solubilidad aparente. La capacidad de formar interacciones intermoleculares (enlaces de hidrógeno, interacción iónica o interacciones dipolo-dipolo) es uno de los criterios más importantes en la formación de dispersiones sólidas. La selección de polímeros es muy importante ya que influye en la fabricación, la liberación y la estabilidad de la DS, dentro de los polímeros de interés se encuentran polímeros derivados del ácido polimetacrílico, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y sus derivados y el Soluplus® para aumentar un efecto de liberación prolongada; seguido de una capa de recubrimiento entérico que permite la resistencia a los fluidos gástricos, el cual está diseñado para desintegrarse, liberarse o disolverse cuando la formulación ingresa al duodeno para que sea absorbido el fármaco. Adicionalmente la incorporación de aditivos como tensoactivos pueden modificar la estabilidad y la liberación del fármaco. Los métodos más comunes para la

formación de DS son el método de fusión, evaporación de solventes, extrusión por fusión caliente (hot melt extrusion), fluido supercríticos, liofilización y secado por aspersión [Qiu, Y., *et al.*, (2017); Chandana, N., *et al.*, (2013)].

Los métodos de fusión y evaporación de solventes consisten en la preparación de un sistema disperso compuesto por una matriz hidrofílica acompañada de un fármaco, de tal manera, se modifique su solubilidad. Las ventajas que ofrecen las dispersiones sólidas provenientes de ambas técnicas son [Florence, A. T., & Attwood, D., (2015)]:

- Permiten la formación de dispersiones sólidas de fármacos termolábiles
- Utilizan polímeros con altos puntos de fusión
- Permiten mejorar la disolución y biodisponibilidad de fármacos pocos solubles

Un ejemplo de familia de fármacos que ayudan a combatir este trastorno son los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [Chand S. P., & Arif, H., (2021); González-Forteza, C., *et al.*, (2015); Wagner, F. A., *et al.*, (2012).

La desvenlafaxina es un fármaco que se caracteriza por inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina que ayuda a tratar la depresión; a diferencia de otros inhibidores posee varias ventajas [Cardoner, N., (2013)]:

- Posee mayor afinidad hacia el transportador de noradrenalina
- No presenta actividad inhibidora de la monoaminoxidasa
- No presenta afinidad por los receptores muscarínicos-colinérgicos, histaminérgicos H1 o adrenérgicos alfa-1, por lo que tiene menos efectos adversos
- Menos del 25% del fármaco es metabolizado por glucoronidación indicando un bajo riesgo de sufrir interacciones farmacológicas

- Los pacientes mantienen mayor apego a su tratamiento debido a que el medicamento se puede administrar una vez al día

Por otro lado, la estructura química (tabla 5) de desvenlafaxina contiene grupos carboxilos del anión succinato que adoptan una conformación anti, junto con los cationes (moléculas de desvenlafaxina) participan por separado en la formación de distintas redes O—H···O y N—H···O por enlaces de hidrógeno. Los cationes de desvenlafaxina y las moléculas de agua se autoensamblan para formar capas de panal, mientras que los aniones succinato generan estructuras de cintas lineales. Ambas redes se unen por enlaces de hidrógeno interconectadas [Venu, N., et al., (2008)]. Mientras que sus características fisicoquímicas son: peso molecular = 263.28 g/mol, solubilidad en agua = 1.4 mg/mL, log P = 1.8 pKa ácido = 10.45, pKa básico = 9.18. De acuerdo, al sistema de clasificación biofarmacéutica pertenece a la clase I (alta permeabilidad y solubilidad). Además, la desvenlafaxina es inestable bajo condiciones acidas [Pawar, S. M., et al., (2012)] Estas características del fármaco permiten la factibilidad de poder formularse en un sistema de liberación modificada, el cual puede ser retardada y a la vez prolongada para favorecer la estabilidad del fármaco y la concentración dentro de la ventana terapéutica por mayor tiempo al de una formulación convencional.

Es importante mencionar que México necesita fabricar productos farmacéuticos que sean accesibles, asequibles, económicos, seguros, eficaces y de calidad, para la población que padece de problemas de depresión. Para lograr esto, se requiere que se investigue la existencia de las patentes del medicamento de referencia para evitar que se infrinjan y se aplique la cláusula bolar que indica que se puede iniciar el desarrollo de un producto antes de 3 años que expide la patente, de esta forma, se inicie los estudios, pruebas y producción experimental correspondiente. Por lo tanto, durante la vigencia de la patente del medicamento de referencia, se deberá de proponer nuevas formulaciones de tabletas de liberación modificada de desvenlafaxina para la generación de nuevas formulaciones [Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2021].

3 MARCO TEÓRICO

3.1 Dispersión sólida

Las dispersiones sólidas son aquel grupo de sistemas que están constituidas por algún fármaco y una matriz que sirve como vehículo inerte constituido de excipientes, de tal forma que se altera la cristalinidad del principio activo ocasionando que se modifique su solubilidad y velocidad de disolución, mejorando su humectabilidad y dispersabilidad. La clasificación de las dispersiones sólidas dependerá del número de componente, del arreglo molecular (estructura molecular) y el estado físico de la matriz [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Florence, A. T., & Attwood, D., (2015); Huang, Y., & Dai, W. G. (2014); Allawadi, D., *et al.*, (2013); Dhirendra, K., *et al.*, (2009)].

3.1.1 Número de componentes de un sistema disperso sólido

En esta clasificación las dispersiones sólidas se dividen dependiendo del número de componentes (fármacos y excipientes) Figura 1. La función de los excipientes contribuye en modificar o favorecer su solubilidad del fármaco y el sistema de administración, de esta manera, se mejora la liberación mediante su control y permeabilidad a través de las membranas, incrementando su adhesividad del sistema en las mucosas y una mayor estabilidad a la formulación [Borde, S., Paul, S. K., & Chauhan, H. (2021); De Mohac, *et al.*, (2020); Guo, Y., Shalaev, E., & Smith, S. (2013)]. Entre las otras propiedades que proporcionan los excipientes son agente tensioactivo, portador (llamado vehículo o acarreador), mediador de pH (ácido o básico), estabilizador y gastrorresistencia [Borde, S., Paul, S. K., & Chauhan, H. (2021); Guo, Y., Shalaev, E., & Smith, S. (2013)].

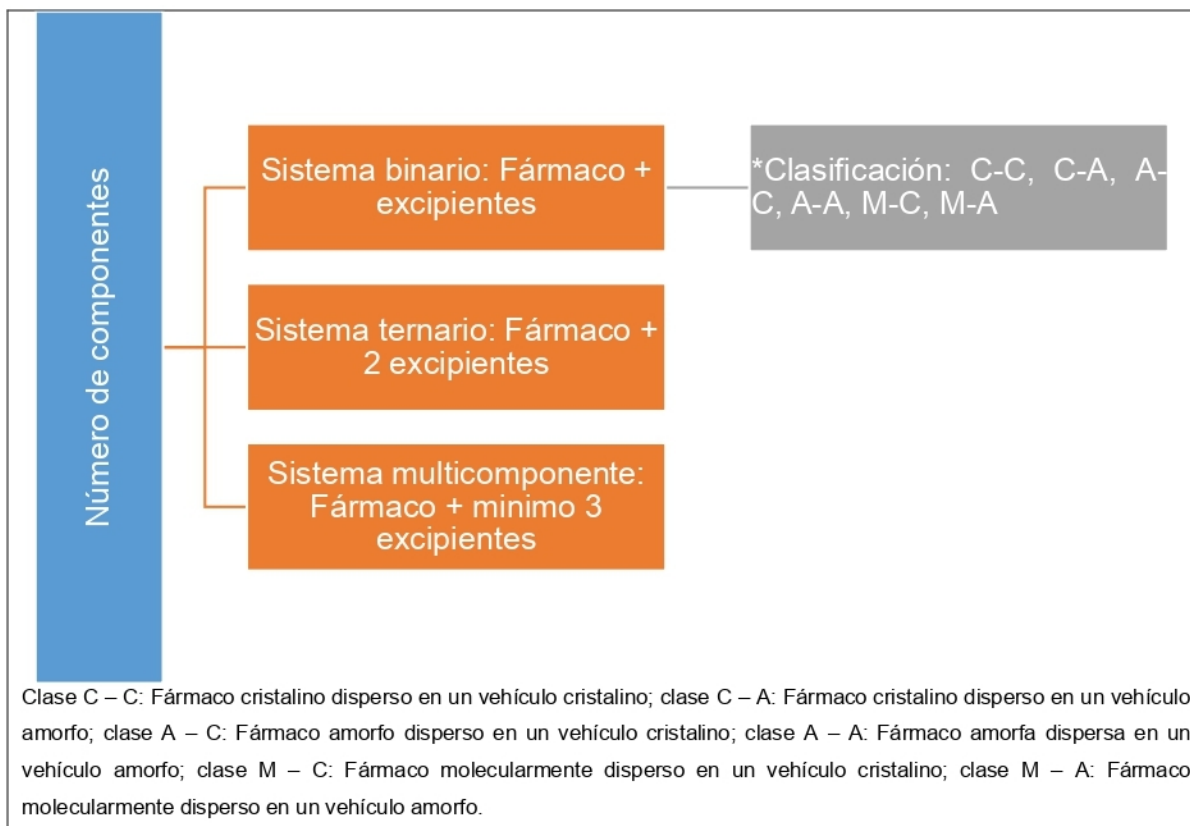


Figura 1. Clasificación de dispersiones sólidas por número de componentes: sistemas binarios, sistemas ternarios y sistemas multicomponentes [Tomado y modificado de Borde, S., Paul, S. K., & Chauhan, H. (2021); De Mohac, *et al.*, (2020); Al-Remawi, M., *et al.*, (2017); Guo, Y., Shalaev, E., & Smith, S. (2013)].

3.1.2 Arreglo molecular de un sistema disperso sólido

La clasificación por arreglo molecular se caracteriza por la disposición tridimensional de los átomos que tendrán en una molécula de cada componente (fármaco, polímero, vehículo o excipiente) que contiene la dispersión sólida, esto significa que se puede modificar el estado cristalino generando cambios en el polimorfismo o inducción de compuestos amorfos (Dhirendra, K., *et al.*, (2009)). Los estados cristalinos, amorfo o dispersos molecularmente del fármaco y de la matriz de inicio generan un arreglo molecular específico en la dispersión sólida resultante. Existen varios tipos: mezclas eutécticas, mezclas monotéticas, soluciones sólidas, solución vítrea, suspensión vítrea y suspensión sólida cristalina (Tabla 1) [Shah, N., *et al.*, (2014); Sharma, A., & Jain, C. P., (2011); Dhirendra, K., *et al.*, (2009)].

Tabla 1. Clasificación de dispersión sólidas a su arreglo molecular.

Arreglo molecular	Descripción
Mezclas monotéticas	Se forman a partir de un fármaco y un portador en estado cristalino. Estos sistemas monotéticos mantienen el punto de fusión tanto del portador y del principio activo sin que desaparezca en presencia de los demás componentes del sistema disperso, pero si se desplazan dependiendo de su relación en cantidad y la temperatura de fusión alcanzada. Además, las mezclas monotéticas se encuentra entre si como partículas cristalinas discretas [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Abdelkader, H., et al., (2014); Vo, C. L., Park, C., & Lee, B. J. (2013); Vippagunta, S. R., et al., (2007); Craig D.Q., (2002)].
Mezclas eutécticas	Están compuestas por dos componentes en estado cristalino (un fármaco y un portador o dos fármacos con diferentes solubilidades) que son completamente miscibles en estado líquido (fundidos) pero al solidificarse muestran una miscibilidad limitada. Sin embargo, en ciertas proporciones, inhiben la cristalización del otro componente dando a un sistema monofásico con un punto de fusión más bajo y mejorando la solubilidad del componente menos soluble. La temperatura reducida durante la formación de mezclas eutécticas puede cristalizar los componentes de manera simultánea resultando en una dispersión microfina con una mayor área superficial y mayor velocidad de disolución del fármaco. Las mezclas eutécticas se funden por debajo del punto de fusión de los componentes individuales [Abdelkader, H., et al., (2014); Allawadi, D., et al., (2013); Shah, N., et al., (2014); Sharma, A., & Jain, C. P., (2011)].
Soluciones sólidas	Se generan cuando un soluto no se incorpora de forma estequiométrica en la red cristalina del solvente y se dispersa completamente como moléculas individuales en el portador, generando un sistema monofásico disperso, y es miscible tanto en estado líquido como sólido. El producto homogéneo resultante sin interacciones intermoleculares se identifica al mostrar solo un evento de temperatura de transición vítrea localizado entre el fármaco y el portador [Bhusnure, O. G., et al., (2014); Karolewicz, B., et al., (2012); Tajarobi, F., Abrahmsén-Alami, S., & Larsson, A. (2011); Moore, M. D., & Wildfong, P. L. D. (2009)].

Tabla 1. Clasificación de dispersión sólidas a su arreglo molecular (continuación).

Arreglo molecular	Descripción
Soluciones sólidas amorfas (soluciones amorfas)	Son formadas por un portador de tipo amorfo y las moléculas del fármaco dispersas molecularmente dentro de la red amorfa del portador, de tal manera, la mezcla resultante es molecularmente homogénea, uniforme y miscible formando una sola fase o las moléculas del principio activo se suspenden en la superficie del vehículo. Cualquier solución vítrea se incluye como un sistema monofásico homogéneo [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Shah, N., <i>et al.</i> , (2014); Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J., (2013); Sharma, A., & Jain, C. P., (2011); Dhirendra, K., <i>et al.</i> , (2009); Van Drooge, <i>et al.</i> , (2006)].
Suspensiones sólidas amorfa (suspensiones vítreas)	Constituidos por un fármaco en estado cristalino y un portador (generalmente un polímero amorfo) que funciona como matriz transportadora, juntos producen un sistema disperso que no es homogéneo a nivel molecular y consta de dos fases separadas, en donde el principio activo se dispersa en grupos amorfos encontrados en un fase separada o concentrada; .de esta manera, al obtener un amorfo se aumenta la capacidad de disolución a diferencia con la forma cristalina [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J., (2013)]. La estabilidad física dependerá de la inmovilización (el fármaco amorfo es incrustado molecularmente en la matriz polimérica como solución sólida) y el aislamiento de las partículas amorfas en una matriz polimérica rígida [Vaka, S. R. K., <i>et al.</i> , (2014)].
Suspensiones sólidas cristalinas	Están constituido de un fármaco cristalino que se dispersa y suspende en una matriz portadora cristalina (por ejemplo, manitol) generando un sistema termodinámicamente estable sin interacciones moleculares, a diferencia de las mezclas eutécticas o las soluciones sólidas. Cabe señalar que las suspensiones sólidas cristalinas al identificarse por calorimetría diferencial de barrido presentan dos eventos térmicos propios del fármaco y el portador [Lin, L., <i>et al.</i> , (2017); Thommes, M., <i>et al.</i> , (2011)].

3.1.3 Generaciones de sistemas dispersos sólidos

Sobre la base de la composición de las dispersiones sólidas, se pueden clasificar en cinco generaciones.

El grupo de dispersiones sólidas de primera generación emplean fármacos y portadores en un estado cristalino, por ejemplo, urea, azúcares (manitol, lactosa, sorbitol) y ácidos orgánicos, generando dispersiones sólidas cristalinas que se dividen a su vez en mezclas eutécticas o monotéticas. En ambos casos, se forman a través de un fármaco cristalino que se dispersa dentro de un vehículo cristalino. No obstante, existen dispersiones sólidas cristalinas que se encuentran en regiones de sistemas amorfos o moléculas separadas, como el caso de soluciones sólidas cristalinas [De Mohac, L. M., *et al.*, (2020); Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J., (2013)].

Los sistemas de dispersiones sólida de segunda generación están constituidos de portadores amorfos, principalmente polímeros (HPMC; HPC, PVP, PEG, PVPVA, HPMCP, HPMC AS, azúcares como trehalosa, sacarosa, inulina); dando lugar a dispersiones sólidas amorfa; clasificándose en soluciones sólidas amorfas (soluciones vítreas) y suspensiones sólidas amorfas [Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J. (2013); Van Drooge, D. J., *et al.*, (2006)].

Se puede señalar que, durante la formación de estos sistemas, las partículas del fármaco poseen un tamaño pequeño (nivel molecular) en su mayoría en un estado amorfo (aunque es posible que existan en cristales pequeños) que se dispersan en portadores amorfos, originando un estado sobresaturado debido a la solubilización forzada del fármaco. Sin embargo, hay que resaltar que el fármaco por lo general se encuentra en más de un estado en estas dispersiones sólidas, donde existe disuelto o suspendido en un portador, o presentarse en estado

amorfo y cristalino al mismo tiempo [Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J. (2013)]

La tercera generación de dispersiones sólidas utiliza tensoactivos o agentes autoemulsionables como vehículos (Poloxámero, gelucire 44/14, inutec SP1, Soluplus), o aditivos (lauril sulfato de sodio, tween 80, succinato de d-alfa tocoferilo polietilenglicol 1000, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno y lauril sacarosa) que mejoran la disolución, la estabilidad fisicoquímica y la humectabilidad de los fármacos; también, evitan la precipitación causada por la sobresaturación de dispersiones sólidas de segunda generación que origina la disminución de la concentración del principio activo *in vitro* o *in vivo* que impacta a la biodisponibilidad. Además, los tensoactivos anfifílicos aumentan la miscibilidad de la mezcla del fármaco con el vehículo, ocasionando la disminución del proceso de recristalización (evita la nucleación y la aglomeración) durante la formación de la dispersión sólida (enfriamiento o eliminación del disolvente) hasta su almacenamiento [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Bindhani S., & Mohapatra, S., (2018); Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J. (2013)].

Las dispersiones sólidas de cuarta generación son llamadas dispersiones sólidas de liberación controlada o modificada, aplicadas para fármacos con baja solubilidad en agua, con una vida media corta, presentan una vida útil reducida o requieren una liberación controlada. El objetivo de este grupo de dispersiones sólidas es modificar la liberación y mejorar la solubilidad del fármaco mediante el uso de portadores que sean polímeros insolubles en agua o polímeros hinchables (por ejemplo, etilcelulosa, Eudragit® RS o RL, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboxivinilpolímero (carbopol)) a través de los mecanismos de difusión y erosión [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Bindhani S., & Mohapatra, S., (2018); Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J. (2013)].

Las dispersiones sólidas de quinta generación su finalidad es mejorar el rendimiento funcional programado y controlado del producto final por medio de la formación de estructuras de tamaño nanométrico y micrométrico constituidas tanto del fármaco como de la molécula transportadora. El desarrollo de estructuras complejas de tamaño nanométrico varía desde el núcleo y sus capas; tanto el núcleo como la cubierta están compuestas por el fármaco y el material polimérico en diferentes proporciones para controlar la liberación de los sistemas de administración del principio activo durante el tratamiento [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020)].

3.1.4 Ventajas de las dispersiones sólidas

Su campo de aplicación en la industria farmacéutica es grande debido a sus diversas ventajas que ofrecen para modificar las propiedades de los fármacos: incremento de humectabilidad, modificación en la solubilidad y velocidad de disolución, mayor tiempo de estabilidad fisicoquímica, cambios polimórficos, reducción del tamaño de partícula atribuyendo un aumento en la superficie específica del sólido y permiten interactuar con los demás componentes del sistema disperso [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Florence, A. T., & Attwood, D., (2015); Huang, Y., & Dai, W. G. (2014)].

Además, si se utilizan excipientes especiales en la composición de la dispersión sólida puede ser capaces de controlar la liberación del fármaco y proporcionar una mayor estabilidad en condiciones de estrés (temperatura, humedad, luz) permitiendo que la biodisponibilidad se incremente y no se vea afectada. Por otro lado, la formulación de dispersiones sólidas con una gran cantidad de componentes, conocida como multicomponente favorecen una terapia con múltiples fármacos porque contiene polímeros adecuados que son capaces de mantener la estabilidad del sistema y controlan su liberación hasta llega a sus sitios de acción terapéutico [De Mohac, *et al.*, (2020)].

3.2 Procesos de fabricación de dispersiones sólidas

Para seleccionar algún método dependerá de las características físicas y químicas del principio activo (punto de fusión, solubilidad, permeabilidad, polimorfismo), estabilidad del fármaco, estudios previos de compatibilidad, recursos tecnológicos (equipos, instrumentos y aditamentos necesarios desde nivel laboratorio hasta un nivel industrial), áreas de producción especializadas (por ejemplo, sistemas de trampa para captar disolventes) y personal capacitado. Los procesos de fabricación para dispersiones sólidas se clasifican como se ilustra en la Figura 2 [Allawadi, D., *et al.*, (2013); Guo, Y., Shalaev, E., & Smith, S. (2013)].

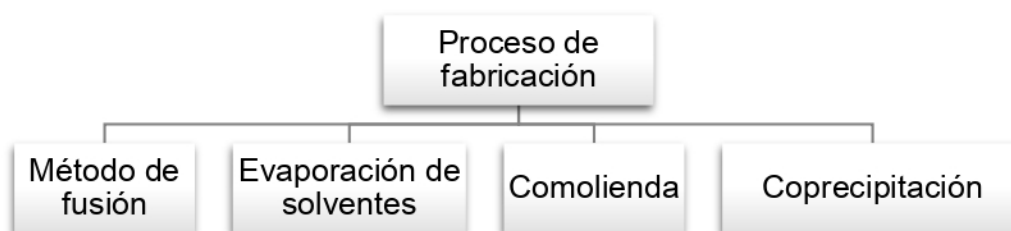


Figura 2. Clasificación de los procesos de fabricación para dispersiones sólidas.

3.2.1 Método de fusión

El método de fusión es simple y común para la fabricación de dispersiones sólidas, este proceso inicia con una etapa de calentamiento de los materiales (excipientes y fármacos), permitiendo que se fundan a una temperatura alcanzado el punto de fusión del principio activo o de la matriz portadora. De esta manera, se aumenta la movilidad molecular de los componentes y se dispersan homogéneamente, dando como resultado la disminución del tamaño de partícula dentro del sistema disperso que mejora la humectabilidad, obteniendo una mezcla homogénea fundida (Figura 3) [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020)].

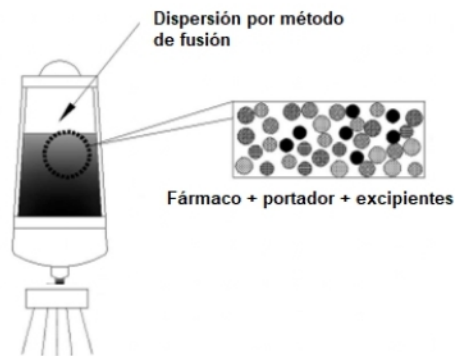


Figura 3. Representación esquemática del método por fusión para dispersiones sólidas [Tomado y modificado de Hejazi, F., & Tan, K.C., (2021)].

La mezcla líquida se enfría a una velocidad controlada para obtener una forma cristalina, o a velocidad rápida obteniendo una forma amorfa, a través de diferentes técnicas como el uso de refrigerador, enfriamiento por baño de hielo, criomolienda, inmersión en nitrógeno líquido, formación de capas sobre placas de acero de enfriamiento y luego colocarlo en placas Petri dentro de un desecador contenido en placas. Finalmente, a la masa sólida obtenida se le aplican otras operaciones unitarias como trituración, molienda, pulverización y/o tamizado para obtener la dispersión sólida con la distribución de tamaño de partícula requerido. Existen otros procesos que se fundamentan en el método de fusión y se ilustran en la Figura 4 [Bazzo, G. C., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K., (2020); Mendonsa, N., *et al.*, (2019); Norman, J., *et al.*, (2017); Vasconcelos, T., *et al.*, (2016); Meng, F., Gala, U., & Chauhan, H. (2015)].

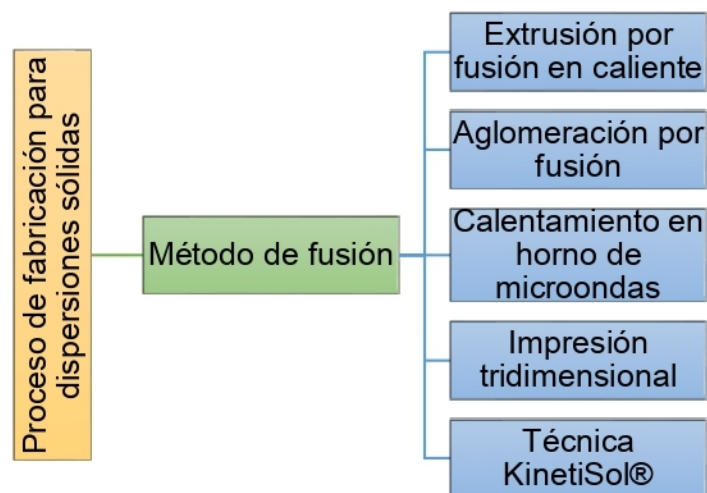


Figura 4. Proceso de fabricación que se fundamentan en el método de fusión.

Las ventajas más relevantes del método de fusión es su simplicidad y facilidad de aplicarlo en la formación de dispersión sólida y se considera como una tecnología de bajo costo. Esta técnica es adecuada para fármacos y/o matrices portadoras termosensibles, debido a que se puede aplicar temperaturas bajas (según el componente que posee el punto fusión más bajo) y evita la oxidación mediante el uso de un gas inerte como atmosfera controlada durante el proceso. Además, este método no necesita solubilizar los componentes en un disolvente. Sin embargo, existen algunas limitaciones como la compatibilidad física y química que presenta en la combinación del fármaco y la matriz portadora para formar una fase homogénea durante el calentamiento, obteniendo materiales sólidos heterogéneos; durante la etapa de enfriamiento si no es adecuada se reduce la miscibilidad ocasionando que el fármaco se recristalice y vuelva a su forma cristalina inicial, por último, si el proceso de calentamiento aplica temperaturas altas es probable que los componentes del sistema disperso sufran una degradación térmica [Bazzo, G. C., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K., (2020); Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020)].

3.2.2 Método de evaporación de solventes

El método de evaporación de solvente involucra la solubilización (disolución) del fármaco y de la matriz portadora en un sistema de disolvente volátil (Figura 5). En ocasiones se requiere una fase previa que consiste en precalentar el disolvente o calentarlo de manera lenta y continua para facilitar la solubilización de mezcla física y contribuir a la formación de un sistema homogéneo. De manera general, el proceso de fabricación contempla dos etapas: la primera es la disolución de la mezcla física del principio activo y los excipientes en un disolvente (como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno, acetato de etilo y cloroformo), mezcla de disolventes volátiles (presentan bajos puntos de ebullición) o sistemas de disolventes acuosos con sistemas orgánicos (mejoran la solubilidad de la mezcla y/o reducen la cantidad de uso de disolventes orgánicos) [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020)].

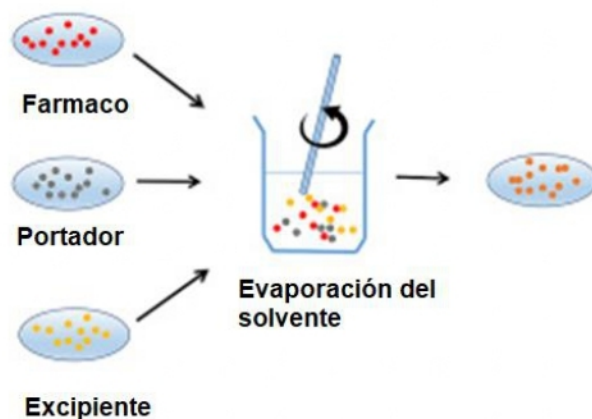


Figura 5. Representación esquemática del método de evaporación de solventes [Tomado y modificado de Sheng, X., *et al.*, (2018)].

En la segunda etapa se remueve el disolvente mediante el uso de alguna técnica de eliminación de disolvente que se dividen sin calor, como secado al vacío, secado por pulverización, liofilizado, liofilizado por pulverización y la liofilización ultrarrápida, y con calor que incluye el calentamiento de la mezcla en una placa de calentamiento con agitación, evaporación lenta del disolvente a baja temperatura bajo agitación externa constante, la aplicación de un rotavapor y el uso fluidos supercríticos. La dispersión sólida resultante requiere de otras etapas adicionales como molienda, pulverizado y/o tamizado para homogenizar y reducir el tamaño de partícula. [Borde, S., Paul, S. K., & Chauhan, H. (2021); Bhujbal, S. V., *et al.*, (2021); Meng, F., Gala, U., & Chauhan, H. (2015); Allawadi, D., *et al.*, (2013) Vasconcelos, T., Sarmento, B., & Costa, P. (2007)].

Otras técnicas de fabricación se basan en el principio del método de evaporación de solventes y se muestran en la Figura 6 [Borde, S., Paul, S. K., & Chauhan, H. (2021); Smeets, A., *et al.*, (2018); De Mohac, L. M., *et al.*, (2020); Nguyen, D. N., Clasen, C., & Van den Mooter, G. (2016); Meng, F., Gala, U., & Chauhan, H. (2015)].

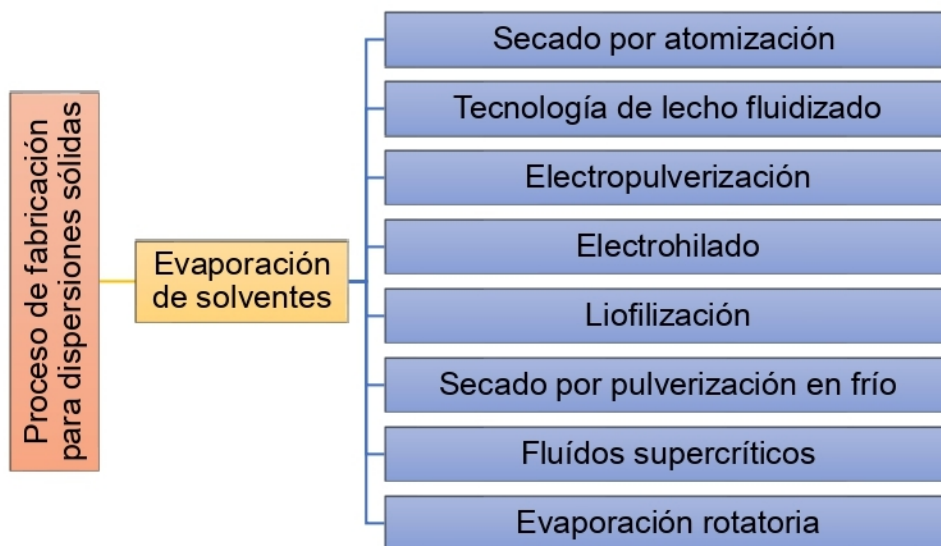


Figura 6. Proceso de fabricación que se basan en el método de evaporación de solventes.

La principal ventaja que presenta esta técnica a diferencia del método por fusión, es que evita la degradación térmica del principio activo y/o de los excipientes que constituyen a la matriz portadora durante la solubilización al aplicar un calentamiento no estresante a una baja temperatura y es posible lograrse el proceso de evaporación sin calor. Permite utilizar portadores o fármacos con altos puntos de fusión siempre y cuando que se disuelvan en un sistema de disolventes. También se emplean algunos tensioactivos en bajas cantidades, como Tween 80 y lauril sulfato de sodio para aumentar la solubilidad de la mezcla de los componentes en los disolventes.

Algunas desventajas que tiene este método es el tiempo prolongado que requiere para eliminar los volúmenes grandes de disolvente durante la etapa de evaporación, la solubilidad existente entre la matriz portadora y el fármaco en el sistema de disolventes en ocasiones es reducida y es difícil encontrar las proporciones adecuadas con llevando al uso de disolventes de una mayor toxicidad. Ambas situaciones con llevan a la presencia de disolventes residuales a pesar de que la mezcla disuelta se someta a una etapa de evaporación. Este disolvente residual es posible que cause toxicidad, y si el sistema disolvente contiene agua se manifiesta un efecto plastificante que reduce la temperatura de transición vítrea del sistema disperso provocando la separación de fases durante

su almacenamiento [Borde, S., Paul, S. K., & Chauhan, H. (2021); Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Meng, F., Gala, U., & Chauhan, H. (2015); Allawadi, D., *et al.*, (2013); Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007)].

3.2.3 Otros métodos de fabricación para obtener dispersiones sólidas

Existen otros métodos que no requieren la evaporación de solventes o fundir los componentes y se basan en operaciones mecánicas como el filtrado o la molienda, entre los más comunes son la coprecipitación y comolienda.

3.3 Métodos analíticos para caracterización de dispersiones sólidas

En la caracterización de sistemas dispersos sólidos se utilizan diferentes métodos analíticos cuantitativos y cualitativos con el fin de identificar cambios en las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas desde aspectos en la solubilidad, humectabilidad, distribución de tamaño de partícula, morfología, estado físico y cuestiones térmicas como el punto de fusión, presencia de interacciones moleculares y formación de nuevas formas polimórficas, amorfas o complejos.

El objetivo principal de la caracterización es lograr identificar la formación de una nueva forma cristalina, amorfa o entidad química a través de técnicas químicas y físicas. No existen reglas establecidas que determinen e identifiquen por completo si existe alguna interacción molecular que sea dominante en la dispersión sólida como las interacciones adhesivo que se relaciona a las fuerzas de atracción entre diferentes moléculas o las interacciones cohesivas que son fuerzas intermoleculares que ocurren entre la misma molécula

Las técnicas más utilizadas son la calorimetría diferencial de barrido, el análisis de difracción de rayos X y la espectroscopia infrarroja transformada de Fourier (FTIR) [[Ma, X., & Williams, R. O. (2019); Allawadi, D., *et al.*, (2013); Guo, Y., Shalaev, E., & Smith, S. (2013)]. A continuación, se muestra en la Tabla 2 los métodos analíticos y su información que se obtiene sobre la caracterización de dispersiones sólidas.

Tabla 2. Métodos analíticos para caracterización de dispersiones sólidas.

Método analítico	Información
Microscopia de luz polarizada	Confirmación cualitativa de cristales
Termomicroscopía	Cambios en la forma y apariencia debido a la temperatura
Difracción de rayos X	Cuantificación de la cristalinidad, miscibilidad y cinética de cristalización
Titulación por Karl Fischer	Contenido de agua
Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (IR-FT)	Interacciones a nivel molecular
FT-Raman	Interacciones a nivel molecular
Infrarrojo cercano	Cuantificación, forma sólida e interacciones a nivel molecular
Espectroscopia dieléctrica	Transición vítrea, movilidad molecular y cinética de cristalización
Microscopia electrónica de barrido	Morfología de las partículas
Calorimetría diferencial de barrido	Transición vítrea, cinética de cristalización, miscibilidad, relajación estructural y cuantificación
Microcalorimetría isotérmica	Cinética de cristalización, cuantificación y energía de superficie
Análisis termogravimétrico	Pérdida de masa a una temperatura elevada (proceso deshidratación)
Resonancia Magnética Nuclear de estado sólido	Estructura molecular en el sólido Interacción fármaco – vehículo y cuantificación
Pruebas de disolución	Liberación del fármaco
Angulo de reposo y velocidad de flujo	Fluidez del sólido, relacionado a las propiedades de humectabilidad

[Tomado y modificado de Ma, X., & Williams, R. O. (2019); Allawadi, D., *et al.*, (2013); Guo, Y., Shalaev, E., & Smith, S. (2013)].

3.4 Sistema de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada también llamados sistemas de liberación controlada, se definen como aquel grupo de formulaciones que permiten incorporar un fármaco, mejorando su eficacia y seguridad mediante el control de la velocidad, el tiempo y el sitio de liberación del principio activo a comparación de otras formas de dosificación convencionales que no presentan estas características, como soluciones y ungüentos [Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Abu-Thabit, N. Y., & Makhlof, A. S. H. (2018); Ding, H., (2016)]. Existen varios tipos de sistemas de liberación modificada como (Figura 7):

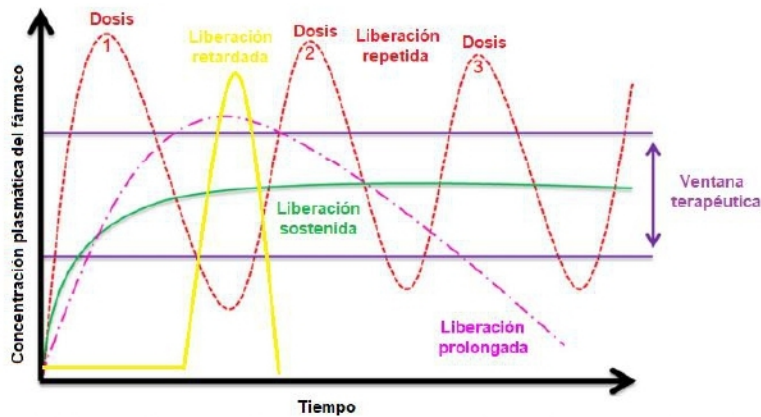


Figura 7. Tipos de liberación modificada con respecto a la concentración plasmática y el tiempo [Tomado y modificado de Abu-Thabit, N.Y., & Makhlof, A.S.H. (2018)].

- Sistema de liberación prolongada: se caracterizan porque el fármaco se absorbe durante un período de tiempo más prolongado a comparación que una forma de dosificación convencional. Además, se libera una concentración inicial del fármaco para que comience el efecto farmacológico, posteriormente la liberación continua de manera lenta.
- Sistemas de liberación retardada: la liberación del fármaco en estos sistemas ocurre en un tiempo diferente al de la liberación inmediata después de la administración. Las formulaciones con recubrimiento entérico son un ejemplo de este tipo de sistemas.
- Sistemas de liberación repetida: estos sistemas liberan fracciones del fármaco en diferentes intervalos de tiempo de manera intermitente [Sharma, S., Pahuja, S., & Sharma, N., (2018)].

3.4.1 Mecanismos de liberación en los sistemas de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada se clasifican de acuerdo con su mecanismo de liberación del fármaco: los principales son disolución, partición, difusión e hinchamiento [Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Bruschi, M., (2015)]:

3.4.1.1 Disolución

El mecanismo de liberación por disolución sucede cuando el medio de solvatación que rodea una partícula sólida del fármaco no está saturado y la superficie del sólido entra en contacto con el medio y las moléculas se solvatan, aumentando la concentración de soluto en el exterior, resultando en una capa límite alrededor del sólido donde el medio de disolución tiende a saturarse y la velocidad de disolución disminuye (Figura 8). La eliminación de la capa límite provoca la renovación del disolvente, aumentando la velocidad de disolución.

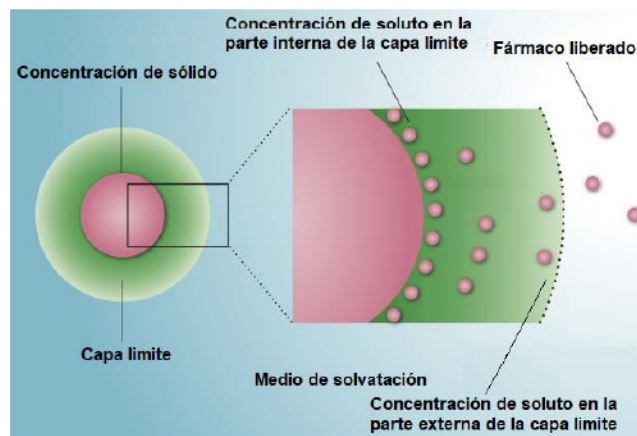


Figura 8. Mecanismo de liberación de fármacos por disolución [Tomado y modificado de Dahlgren, D., & Lennernäs, H., (2022)].

3.4.1.2 Mecanismo de liberación por partición

Algunos sistemas de liberación controlada están constituidos por uno o más grupos de materiales que poseen diferentes afinidades o polaridades, donde las moléculas del fármaco se encuentran en una interfaz entre dos materiales (por ejemplo, polímeros y aceites hidrófilos e hidrófobos) o fases (como la sangre, agua y biomembranas). Este movimiento entre fases depende de las concentraciones relativas del fármaco (o potenciales químicos) y sus afinidades por cada fase [[Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Bruschi, M., (2015)].

3.4.1.3 Difusión

El mecanismo de liberación por difusión consiste en que el sistema de liberación retenga las moléculas del fármaco y se liberen por difusión a través de membranas poliméricas insolubles en agua (sistemas de depósito o reservorio) o matrices poliméricas (sistemas monolíticos). Estos se clasifican en sistemas controlados por membrana y sistemas de matriz monolítica (sistemas matriciales) como se muestra en la Figura 9 [Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Bruschi, M., (2015); Siepmann, J., Siegel, A.R. & Siepmann, F., (2012); Wilson, C., (2011)].

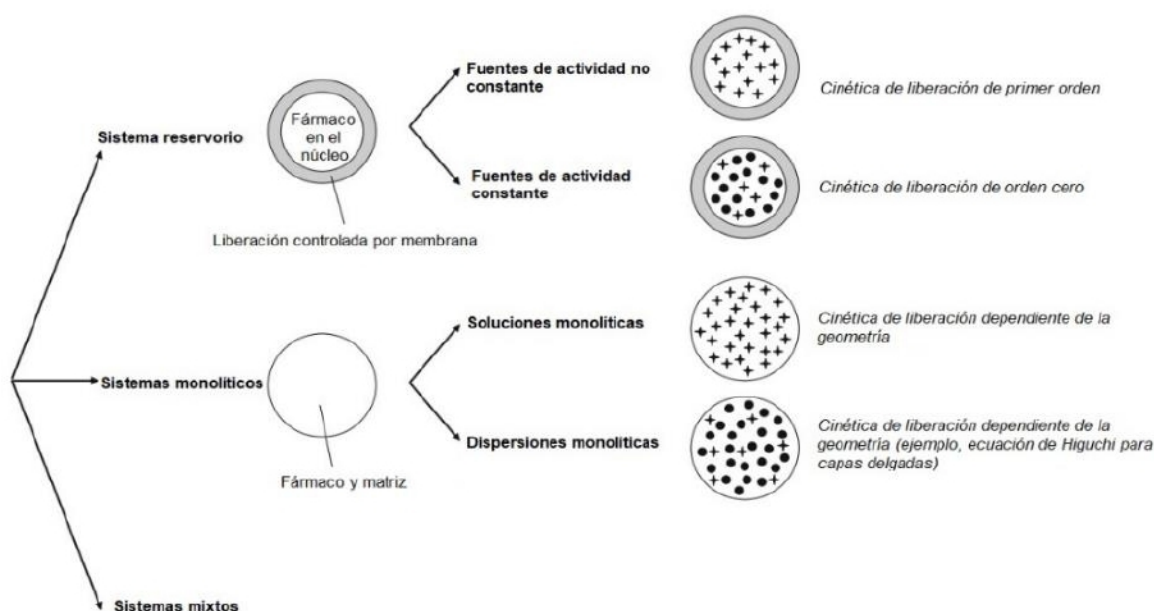


Figura 9. Clasificación de los sistemas de liberación de fármacos controlados por difusión [Tomado y modificado de Siepmann, J., Siegel, A.R. & Siepmann, F., (2012)].

3.4.2 Sistemas controlados por hinchamiento

En los sistemas controlados por hinchamiento se encuentra el fármaco disperso o disuelto en un polímero hidrofílico con características hinchables debido a su estado vítreo (duro y rígido). Durante el inicio de la liberación, el fármaco está incorporado en forma de partículas sólidas (por ejemplo, como cristales de fármaco y/o agregados amorfos) dentro de la matriz polimérica y las cadenas de polímero están muy entrelazadas y exhiben poca movilidad (Figura 10).

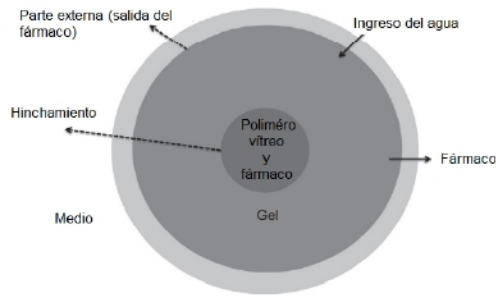


Figura 10. Matriz polimérica hinchada [Tomado y modificado de Bruschi, M., (2015)].

Al entrar en contacto en una solución acuosa, el agua ingresa y se difunde en la matriz, estas partículas comienzan a disolverse y la temperatura de transición vítrea del polímero disminuye por debajo de la temperatura ambiente; convirtiendo a la matriz en una consistencia gelificante provocando que exista una difusión lenta del fármaco fuera de la matriz polimérica y sus cadenas de polímeros se organizan en forma tridimensional, produciendo una red gelificante que se expande y forma el frente de expansión. El frente de expansión se mueve continuamente hacia adentro al entrar en contacto con el medio de disolución (Figura 11) [Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Ding, H., (2016); Bruschi, M., (2015); Siepman, J., & Siepman, F., (2012) Wilson, C., (2011)].

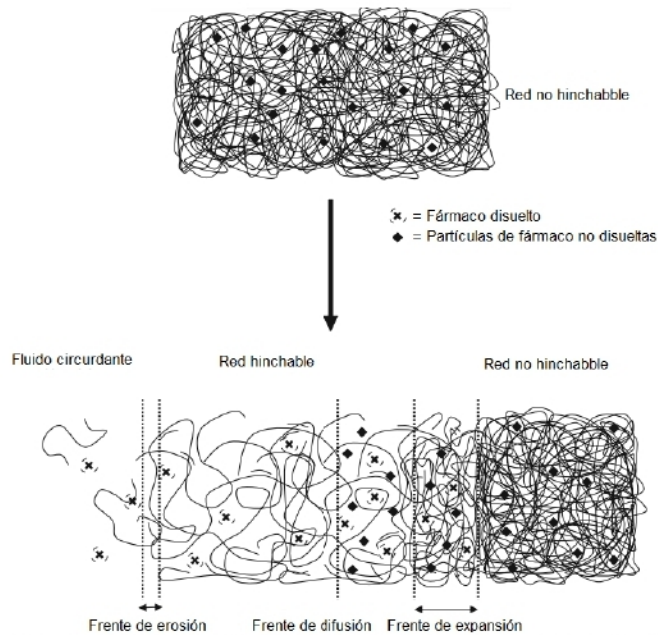


Figura 11. Mecanismo de liberación del fármaco en un sistema hinchable [Tomado y modificado de Siepman, J., & Siepman, F., (2012)]

La disolución del polímero sucede de manera lenta cuando el contenido de agua es lo suficientemente alto, permitiendo el desenredo de las cadenas del polímero contenidas en la red y se difunden a través de la capa límite líquida hacia el fluido circundante. Por consiguiente, hay una mayor movilidad macromolecular, y las cadenas comienzan a realizar movimientos reptacionales (semejante al moviendo de las serpientes) entre sí, cambiando las posiciones de desenredo. La expansión de volumen y la aparición de mayores espacios entre las cadenas poliméricas controlan la liberación del fármaco. El desenredado sucesivo de la cadena polimérica, la disolución del fármaco y la formación de la capa gelificante, originan que se reduzca la matriz polimérica inicial y desaparece cuando se hincha todo el polímero. A la par, la red gelificante se erosiona en el fluido circundante, formando un frente de erosión que se mueve hacia afuera debido a la expansión del sistema y luego hacia adentro conforme la cadena polimérica se disuelve. Estos sistemas se conocen como matrices hinchable solubles [Bruschi, M., (2015); Siepmann, J., & Siepmann, F., (2012)].

Sin embargo, en algunas ocasiones el hinchamiento del polímero es limitado y la matriz no desaparece. Este comportamiento se explica cuando el agua y el polímero no son suficientemente compatibles, si la longitud de la cadena del polímero es lo suficientemente grande o si se introducen enlaces cruzados para formar una red polimérica (Figura 12) [Bruschi, M., (2015)]. Otra situación es cuando la carga de fármaco supera su solubilidad en la red gelificante, coexistiendo formas disuelta y no disueltas. En este caso, está presente una tercera zona, llamada frente de difusión (Figura 11). Solo el fármaco disuelto está disponible para la difusión, mientras que el exceso no disuelto no difunde debido a la limitada solubilidad del principio activo [Siepmann, J., & Siepmann, F., (2012)].

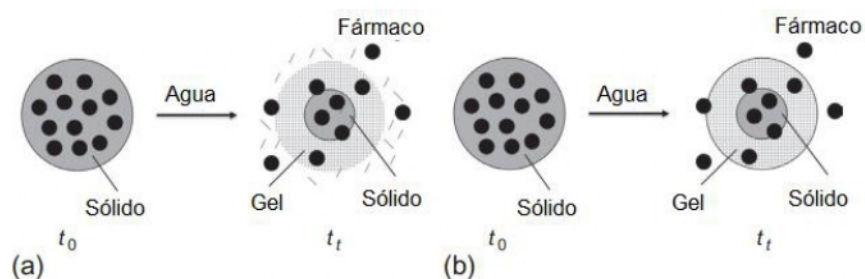


Figura 12. Proceso de expansión de la red gelificante durante un periodo de tiempo de $t_0 - t_t$: (a) ilimitado y limitado [Tomado y modificado de Bruschi, M., (2015)].

3.4.2.1 Factores que controlan al mecanismo de liberación por hinchamiento

El proceso de absorción e hinchamiento del agua requieren de una fuerza impulsora, que es generalmente un equilibrio de las fuerzas de disolución osmótica, electrostática y se favorece por la entropía del polímero en agua (controlada por las fuerzas elásticas del hidrogel formado). La hidrofiliicidad del polímero, la cantidad de enlaces iónicos y cruzados entre las cadenas del polímero determinarán el grado y control del proceso de hinchamiento. Por lo tanto, los polímeros hidrófobos tienen una baja afinidad por el agua, ocasionando que no se expandan significativamente. Entonces, la velocidad de hinchamiento controlará la liberación del fármaco [Bruschi, M., (2015)].

3.4.3 Modelos cinéticos para la predicción de la cinética de liberación

Los modelos cinéticos son expresiones y relaciones matemáticas que describe por medio de predicciones la cinética de un fármaco incorporado a un sistema de liberación fundamentándose en diferentes variables como la solubilidad, distribución de tamaño de partícula, tiempo de liberación, concentración liberada, tipo de matrices y geometría del sistema (tamaño y forma). Entre los principales modelos cinéticos se encuentran los descritos en la Tabla 3 [Bruschi, M., (2015); Helbling, I.M., Luna, J.A., & Cabrera, M.I., (2012)].

Tabla 3. Diferentes modelos cinéticos.

Modelo cinético	Ecuación
Cinética de orden cero	$f_t = K_0 t$
Cinética de primer orden	$f_t = 100(1 - e^{-K_1 t})$
Hixson – Crowell	$f_t = 100[1 - (1 - K_{HC} t)^3]$
Korsmeyer – Peppas	$f_t = K_{KP}(t^n)$
Higuchi	$f_t = K_H(t^{0.5})$
Variables	
f_t = Fracción del fármaco disuelto en un tiempo; W_t = Cantidad de fármaco en el momento t; W_0 = Cantidad de fármaco inicial; K_0 = Constante de liberación de orden cero; t = Tiempo; K_1 = Constante de liberación de primer orden; K_H = Constante de liberación del modelo de Higuchi; K_{HC} = Constante de liberación del modelo de Hixson – Crowell; K_{KP} = Constante de liberación del modelo de Korsmeyer – Peppas; n = Exponente de difusión o exponente de liberación de fármaco; e = Número de Euler	

[Tomado y modificado de Bruschi, M., (2015); Dash, S., *et al.*, (2010); Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)].

3.4.3.1 Cinética de orden cero

El modelo cinético de orden cero explica aquellos sistemas que liberan la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo de forma lenta, sus matrices no se disgregan en el medio circundante consiguiendo una acción farmacológica prolongada (por ejemplo, tabletas de matriz con fármacos de baja solubilidad, formas recubiertas, sistemas osmóticos, sistemas transdérmicos). La velocidad de liberación es independiente a la cantidad de fármaco que contiene el sistema. La ecuación de este modelo se muestra en la Tabla 3 [Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)].

3.4.3.2 Cinética de primer orden

En el caso del modelo cinético de primer orden describe que la liberación de los sistemas no es proporcional a la cantidad del fármaco que se encuentra en el interior del sistema matricial (como las matrices porosas para fármacos hidrosolubles), conforme pasa el tiempo se disminuye la concentración. La expresión matemática que define el modelo mencionado se aprecia en la Tabla 3 [Dash, S., *et al.*, (2010); Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)].

3.4.3.3 Modelo de Hixson – Crowell

La aplicación del modelo de Hixson-Crowell (Ecuación en la Tabla 3) describe la liberación de sistemas sólidos donde la disolución ocurre en planos paralelos a la superficie de la forma de dosificación, disminuyendo proporcionalmente con el tiempo en conjunto con sus dimensiones y la forma geométrica se mantiene constante. Los factores de superficie de partículas cúbicas o esféricas son constantes si la disolución es constante en todo el sistema. En la matriz polimérica de estos sistemas su liberación está limitada por la velocidad de disolución y no por la difusión [Bruschi, M., (2015); Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)].

3.4.3.4 Modelo de Korsmeyer – Peppas

Varios sistemas de liberación modificada se ajustan al modelo de Korsmeyer – Peppas debido a que contienen matrices poliméricas que muestran procesos de hinchamiento y erosión durante la liberación del fármaco. La ecuación del modelo de Korsmeyer – Peppas se indica en la Tabla 3. El valor de “n” indica el mecanismo de transporte por el cual sucede la liberación del fármaco (Tabla 4) [Bruschi, M., (2015); Dash, S., *et al.*, (2010); Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)].

Tabla 4. Tipo de mecanismo de transporte basados en el exponente de liberación.

Mecanismo de transporte	Geometría	Exponente de liberación (n)	Tasa en función del tiempo
Difusión Fickiana	Planar (capa delgada)	0.50	$t^{0.5}$
	Cilindro	0.45	$t^{0.45}$
	Esfera	0.43	$t^{0.43}$
Transporte no Fickiano o mixto	Planar (capa delgada)	$0.50 < n < 1.0$	$t^{0.50 < n < 1.0}$
	Cilindro	$0.45 < n < 0.89$	$t^{0.45 < n < 0.89}$
	Esfera	$0.43 < n < 0.85$	$t^{0.43 < n < 0.85}$
Caso II	Planar (capa delgada)	1.0	t^a
	Cilindro	0.89	$t^{0.89}$
	Esfera	0.85	$t^{0.85}$
Transporte super caso II	Planar (capa delgada)	$n > 1$	$t^{n > 1}$
	Cilindro	$n > 0.89$	$t^{n > 0.89}$
	Esfera	$n > 0.85$	$t^{n > 0.85}$

a = Liberación de orden cero

[Tomado y modificado de Bruschi, M., (2015); Dash, S., *et al.*, (2010); Costa, P., & Sousa, J.M., (2001)].

A continuación, se explica brevemente en que consiste cada mecanismo de transporte [Bruschi, M., (2015)]:

- Difusión Fickiana: El mecanismo de transporte es difusión a través de una matriz parcialmente hinchada y una capa con una red llena de agua.
- Transporte mixto o no fickiano: El reordenamiento de las cadenas poliméricas es lento y es un mecanismo mixto por hinchamiento – difusión.
- Transporte caso II: Su liberación es de orden cero como las matrices porosas y hay un aumento de la velocidad de absorción del medio de disolución.
- Transporte super caso II: Durante el proceso de sorción, se produce tensión y ruptura del polímero rompiendo el núcleo del sistema matricial.

3.4.3.5 Modelo de Higuchi

Por lo general, el modelo de Higuchi describe la liberación de sistemas de liberación modificada específicamente de tipo matricial que contienen fármacos altamente solubles en agua y formulaciones transdérmicas. Se propuso el modelo en 1963, su ecuación se visualiza en la Tabla 3 y es aplicado para sistemas con distintas geometrías (comúnmente esféricos), planos y porosos, pero deben presentar los siguientes comportamientos [[Bruschi, M., (2015); Dash, S., *et al.*, (2010)]:

- La solubilidad es menor a la concentración inicial del fármaco en la matriz.
- La difusión del fármaco tiene lugar solo en una dimensión (el efecto de borde es insignificante).
- El espesor del sistema es mayor significativamente que el tamaño de partícula del fármaco.
- La matriz del sistema no sufre los procesos de disolución e hinchamiento (casi nulo); la difusividad del fármaco es constante.
- Siempre se logran condiciones Sink perfectas en el medio de liberación.

3.5 Succinato de Desvenlafaxina

La Succinato de Desvenlafaxina es una sal de desvenlafaxina, un metabolito activo de la venlafaxina. Al igual que su base actúa como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Actualmente, se utiliza para el tratamiento de la depresión y síntomas vasomotores asociados a la menopausia [Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (2020, 13 de Julio); Seo, H. J., *et al.*, (2010); Kamath, J., & Handratta, V. (2008)].

3.5.1 Fármacodinamia de Succinato de Desvenlafaxina

La Succinato de Desvenlafaxina inhibe de manera selectiva la recaptación de los transportadores de 5-hidroxitriptamina (mayor afinidad), noradrenalina y dopamina (baja afinidad). Este fármaco no ejerce actividad farmacológica en canales de iones de calcio, cloruro, potasio y sodio; carece de actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa y presenta efectos mínimos sobre los receptores muscarínicos, colinérgicos, histamínicos H1, adrenérgicos α 1 y las enzimas del citocromo P450 [Franeck, F., *et al.*, (2015); Liebowitz, M. R., & Tourian, K. A. (2010); Seo, H. J., *et al.*, (2010); Kamath, J., & Handratta, V. (2008)].

3.5.2 Farmacocinética de Succinato de Desvenlafaxina

La farmacocinética de la Succinato de Desvenlafaxina contempla las siguientes etapas [Franeck, F., *et al.*, (2015); Liebowitz, M. R., & Tourian, K. A. (2010); Seo, H. J., *et al.*, (2010); Kamath, J., & Handratta, V. (2008)]:

- I. Absorción: la absorción de la Succinato de Desvenlafaxina se lleva a cabo en el intestino delgado (íleon) la cual es pH dependiente, sin embargo, esta no es afectada por la ingesta de alimentos.
- II. Distribución: Mediante la administración oral de la Succinato de Desvenlafaxina la biodisponibilidad es de aproximadamente del 80 %, el tiempo medio para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en una dosis única de 100 mg es 7.5 horas y la semivida de eliminación media

oscila entre 9 y 15 horas. Por otro lado, la unión a proteínas es del 30 % independientemente a la concentración del fármaco

- III. Metabolismo: La Succinato de Desvenlafaxina se biotransforma mediante el metabolismo de fase II, generando metabolitos conjugados de glucurónido y sufre N-desmetilación oxidativa.
- IV. Eliminación: La principal ruta de eliminación de la Succinato de Desvenlafaxina es por medio de orina, aproximadamente el 45 % de la dosis no cambia molecularmente en orina. El 19 % del fármaco se excreta como un metabolito de glucurónido y menos del 5 % se excreta como N,O-didesmetilvenlafaxina.

3.5.3 Propiedades fisicoquímicas y características de Succinato de Desvenlafaxina

Actualmente, las formas polimórficas de Succinato de Desvenlafaxina solo han sido publicadas a través de patentes provenientes de varias compañías farmacéuticas, siendo las más destacadas Dr. Reddy's Laboratories, LTD, Wheth, Syn-Thon B.V., Teva Pharmaceutical Industries LTD, Cadi-La Healthcare Limited, Merck Development Centre Private Limited – Generics [UK] Limited y CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology Shijiazhuang Co. Ltd.

Existen un total de 12 polimorfos y una forma amorfa de Succinato de Desvenlafaxina, las posibles formas polimórficas que muestra la Succinato de Desvenlafaxina se han caracterizado a través de estudios de calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos X, denominadas por números romanos y letras como I, II, III, IV, V, VI, VII, F, Z y Z1 las cuales se muestran en las Figuras 13, 14, 15 y 16 [Yang, L., *et al.*, (2015); Dwivedi, S.D., *et al.*, (2012); Devarakonda, S.N., *et al.*, (2010); Thennati, R., *et al.*, (2009); Elfrink, W.W.J, & Prins, H.W., (2008); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007); Hadfield, A.F., *et al.*, (2002)].

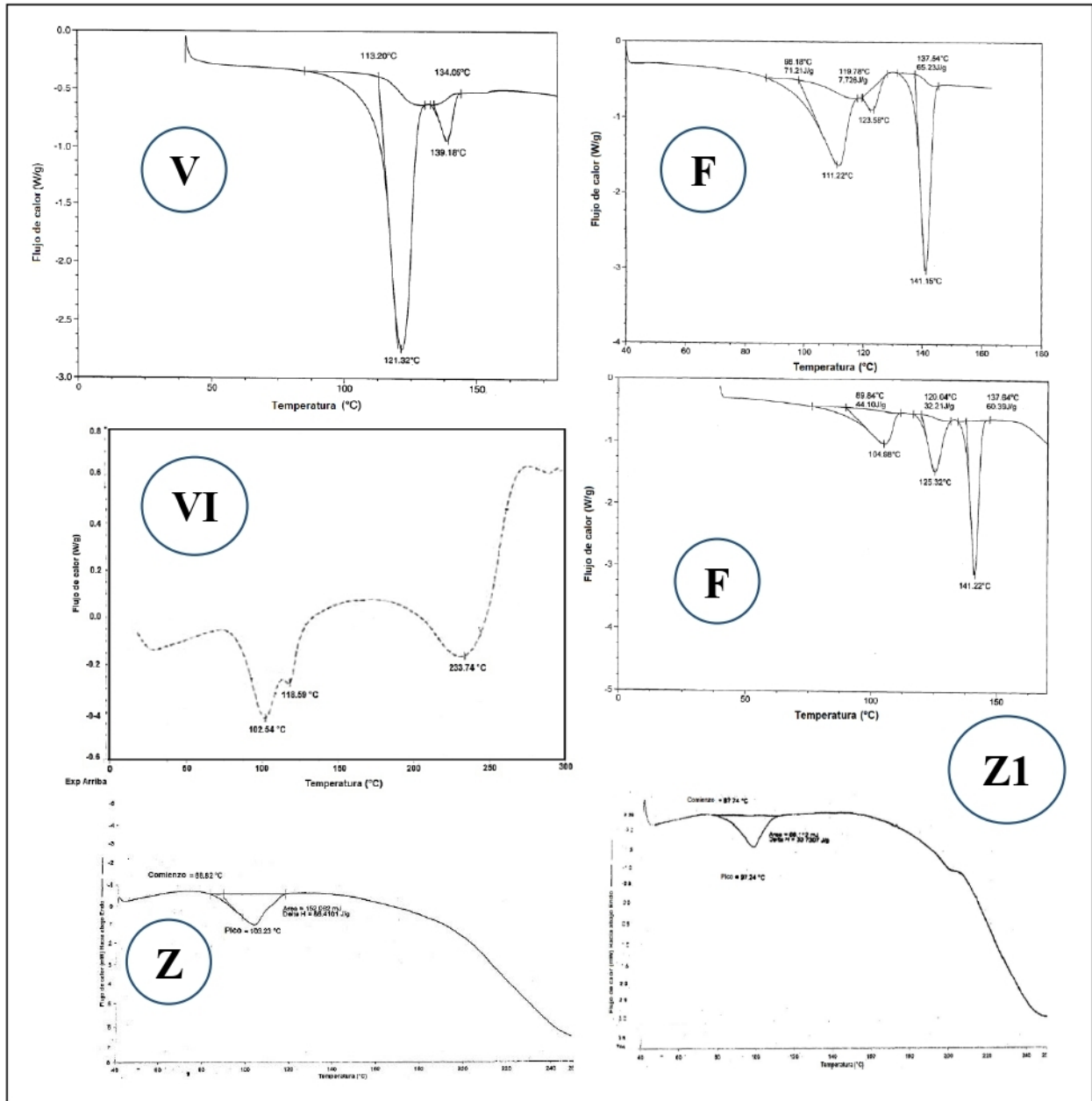


Figura 13. Termogramas de DSC de las formas polimórficas V (monohidratada – hemidratada), VI, F, Z y Z1 [Tomado y modificado de Yang, L., *et al.*, (2015); Jeregov, A., & Lancry, E., (2008); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007)].

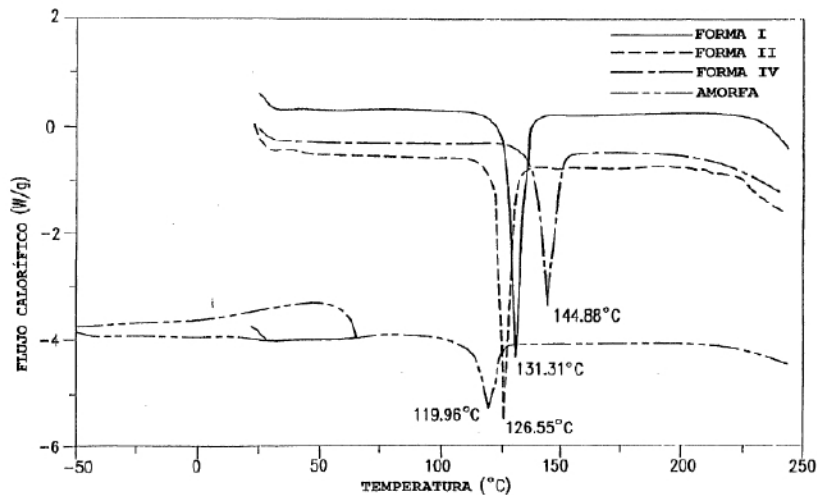


Figura 14. Termogramas de DSC de las formas polimórficas y amorfas de Succinato de Desvenlafaxina [Tomado y modificado de Hadfield, A.F., *et al.*, (2002)].

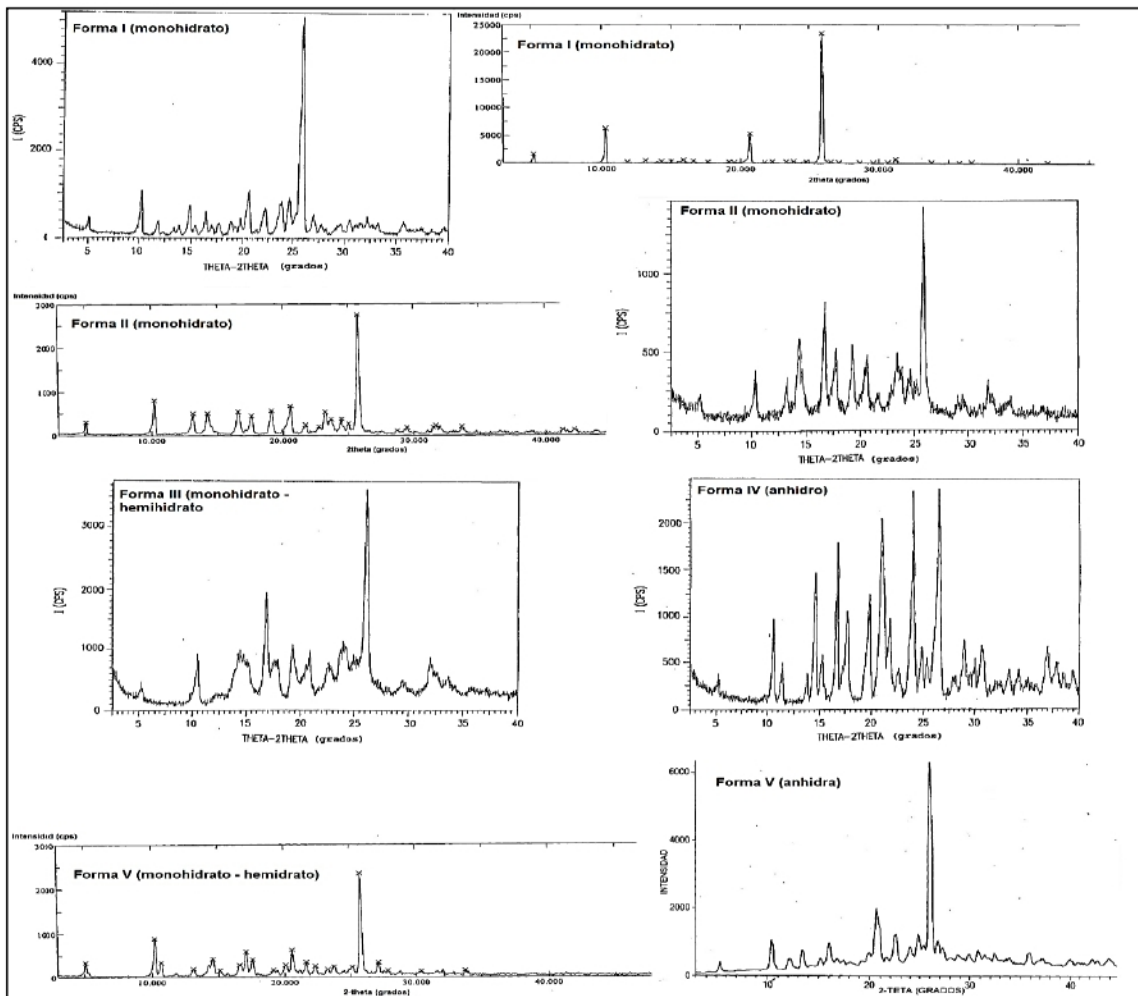


Figura 15. Difractogramas de rayos X de las formas I, II, III, IV y V (anhidra e hidratada) [Tomado y modificado de Yang, L., *et al.*, (2015); Devarakonda, S.N., *et al.*, (2010); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007); Hadfield, A.F., *et al.*, (2002)].

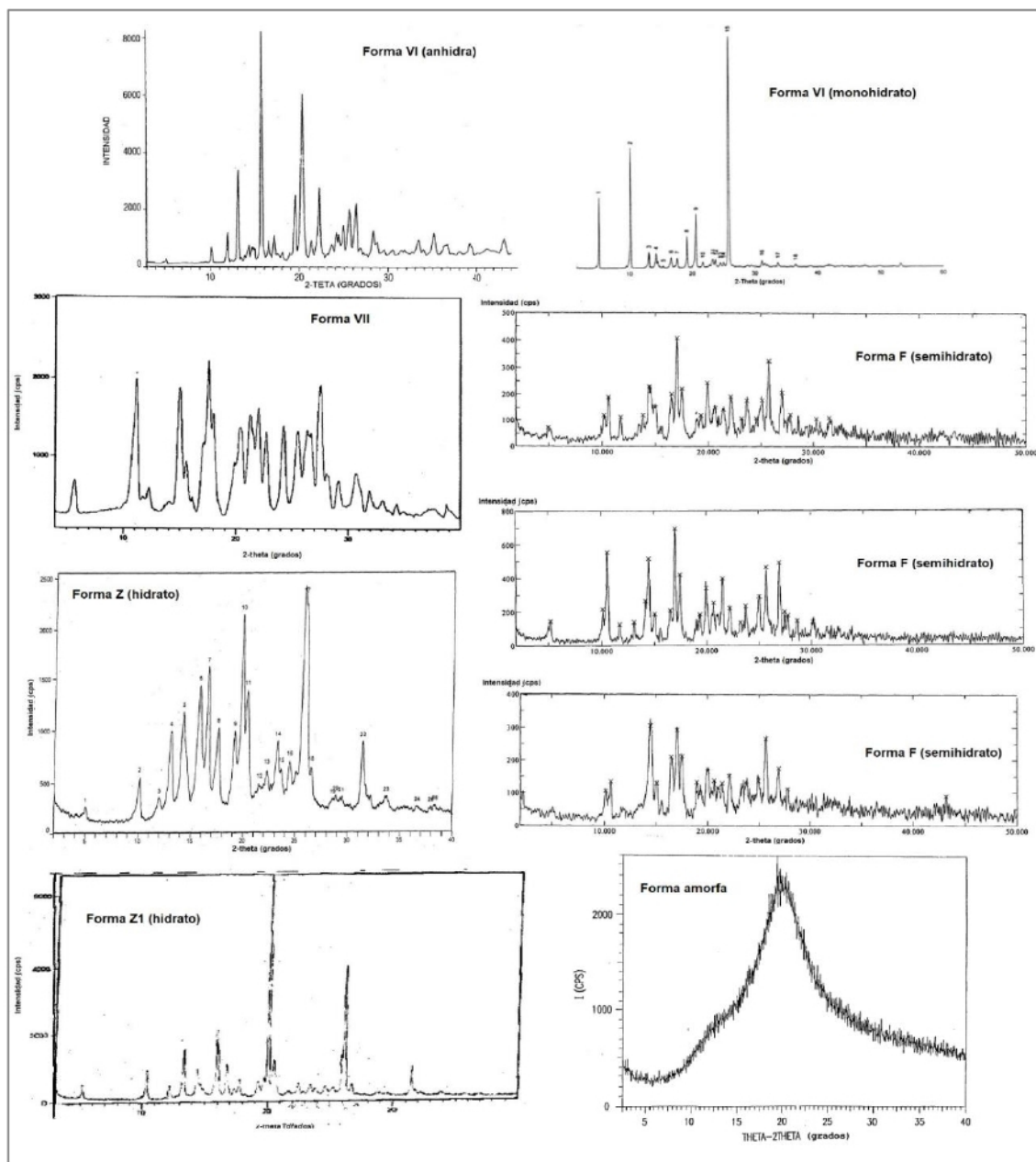


Figura 16. Difractogramas de rayos X de las formas VI (anhidra e hidratada), VII, F, Z, Z1 y amorfa [Tomado y modificado de Yang, L., et al., (2015); Dwivedi, S.D., et al., (2012); Devarakonda, S.N., et al., (2010); Thennati, R., et al., (2009); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007); Hadfield, A.F., et al., (2002)].

Los polimorfos existentes se dividen por sus formas anhidras (IV, V y VI) e hidratadas (I, II, III, VI, V, F, M, Z y Z1). Las formas hidratadas se subdividen en monohidratos (I, II y VI), hemihidratos – monohidratos (III y V) y semihidrato (F) [Devarakonda, S.N., et al., (2010); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007); Hadfield, A.F., et al., (2002)].

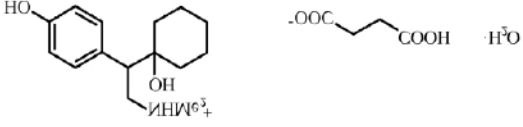
A partir de las formas I, II, III o IV Succinato de Desvenlafaxina se produce una forma amorfa en condiciones térmicas altas, presenta un evento de transición vítrea a partir de los 18 °C. Además, muestra una endoterma a los 119.96 °C. sin embargo, las formas amorfas no presentan algún evento térmico definido, por lo que el inventor teoriza la existencia de una conversión a otra forma cristalina antes de llegar a los 120 °C. Al someter a la forma amorfa en condiciones de humedad relativa $\geq 75\%$ se transforma al polimorfo II [Hadfield, A.F., *et al.*, (2002)].

Las formas polimórficas V y VI de Succinato de Desvenlafaxina se muestran tanto en formas anhidras e hidratadas, como monohidrato - hemidrato para el caso del polimorfo V y el polimorfo VI se puede mostrar como un monohidrato [Yang, L., *et al.*, (2015); Devarakonda, S.N., *et al.*, (2010); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007)].

La investigación realizada por Jegorov y Lancry desarrollaron dos nuevas formas cristalina de Succinato de Desvenlafaxina, una está constituida de las formas polimórficas I y II, fundidas a una presión controlada y la otra se forma a partir de una suspensión de la forma A de la base de desvenlafaxina en etanol, ácido succínico y tolueno a reflujo. Ambas formas cristalinas son monohidratos con un contenido de agua de 4.0 % - 5.5% y no se encuentran denominados por algún número romano o letra para su identificación [Jeregov, A., & Lancry, E., (2008)].

Las características y propiedades fisicoquímicas de la Succinato de Desvenlafaxina se describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas y características de Succinato de Desvenlafaxina.

Característica o propiedad fisicoquímica	Descripción o valor
Nombre común	Succinato de Desvenlafaxina
Nombre químico	Monohidrato de [2-(1-hidroxiciclohexil)-2-(4-hidroxifenil)etil]dimetilamonio 3-carboxipropanoato
Formula molecular	$C_{16}H_{26}NO_2^+ \cdot C_4H_5O_4 \cdot H_2O$
Estructura química	
Peso molecular	399.48 g/mol
Apariencia	Polvo blanco a casi blanco.
Solubilidad en agua	65.5 mg/mL a 13.6 mg/mL (bajo pH 2.8 a 7.3)*
Solubilidad (disolventes orgánicos a temperatura ambiente)	Etanol: 9.9 mg/mL n-Octanol: 0.8 mg/mL Propilenglicol: 47.8 mg/mL Polietilenglicol 400: 7.5 mg/mL
pKa	8.34 (grupo dimetilamino) 10.11 (grupo fenólico)
Punto de fusión	131°C
Log P	1.8
Sistema de clasificación biofarmacéutica	Clase I (alta solubilidad y baja permeabilidad)

[Tomado y modificado de da Silva, J. D., *et al.*, (2020); Franek, F., *et al.*, (2015); Pfizer Canada, (2018); Food and Drug Administration, (2008); Venu, N., *et al.*, (2008); European Medicines Agency, (2007)].

3.5.4 Aplicaciones en dispersiones sólidas

Actualmente solo existen tres investigaciones sobre dispersiones sólidas aplicadas en Succinato de Desvenlafaxina. La primera investigación se realizó en el año 2007 por Devarakonda y sus colaboradores, donde desarrollaron varias dispersiones sólidas amorfas aplicando el método de evaporación de solventes; las formulaciones contenían un portador como hidroxipropilcelulosa (HPC), polietilenglicol 6000, etilcelulosa y povidona, mientras que el disolvente utilizado fue metanol. Para el proceso de obtención requirieron que todos los componentes junto con el fármaco se colocaran y mezclaran en un matraz balón a 50°C; la solución que obtuvieron fue filtrada y evaporada a la misma temperatura de mezclado [Devarakonda, S.N., et al., (2010)].

Parthasaradhi Reddy y colaboradores en el año 2012, obtuvieron dispersiones sólidas amorfas formadas con Soluplus® mediante un proceso que comprendió [Parthasaradhi Reddy, B., et al., (2012)]:

- Una etapa para preparar una solución que contuvo una mezcla de Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en un disolvente (como metanol, metanol – Span® 80, etanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido) a temperatura ambiente con agitación constante durante 45 min. La solución resultante se filtró.
- Durante la segunda etapa se eliminó el disolvente a una temperatura de 65°C para obtener una dispersión sólida amorfa de Succinato de Desvenlafaxina.

El último trabajo fue llevado a cabo por Payghan y colaboradores en el 2015. Ellos diseñaron y desarrollaron formas de dosificación sólidas basadas en sistemas matriciales de liberación controlada a base de polímeros hidrofóbicos (Compritol 888 ATO, Precirol ATO 5 y aceite de ricino hidrogenado) mediante una técnica derivada del método de fusión, la granulación por fusión. El proceso de obtención consistió en calentar el polímero hidrofóbico a su punto de fusión, posteriormente,

el fármaco se adicione gradualmente con agitación constante para que fuera incorporado homogéneo. después, la mezcla resultante se trituro y tamizo por malla 16. Los comprimidos que se formularon a partir de las dispersiones sólidas obtuvieron una liberación máxima de 95% aproximadamente en un medio salino durante 24 horas y sus cinéticas se ajustaron a un modelo cinético de Korsmeyer – Peppas explicado por un mecanismo de difusión no Fickiano (mixto) [Payghan, S.A, Raut, M., & Kate, V.K., (2015)].

Todas las formulaciones desarrolladas se tratan de dispersiones sólidas binarias, constituidas de un fármaco y un portador para la formación de la dispersión sólida (a excepción del trabajo donde utilizaron metanol y Span® 20 que se trata de una dispersión sólida ternaria de tercera generación) [Payghan, S.A, Raut, M., & Kate, V.K., (2015); Parthasaradhi Reddy, B., et al., (2012); Devarakonda, S.N., et al., (2010)]. Sin embargo, la primera y segunda investigación se formularon dispersiones de segunda generación puesto que los polímeros utilizados se encuentran en un estado amorfo [Parthasaradhi Reddy, B., et al., (2012); Devarakonda, S.N., et al., (2010)], mientras que, en la tercera investigación se trata de dispersiones sólidas de cuarta generación debido al desarrollo de sistemas de liberación prolongada [Payghan, S.A, Raut, M., & Kate, V.K., (2015)].

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos afectivos como la depresión se han incrementado al paso de los años y por lo menos 15 de cada 100 habitantes de la población mexicana es afectado por este padecimiento. Existen varias terapias farmacológicas para combatir la depresión, entre los grupos de fármacos más destacados, se encuentra los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina debido a que presentan una menor frecuencia de efectos adversos y se aplican para tratar diferentes tipos de depresión, por eso se consideran como tratamiento de primera elección; dentro de estos se encuentra la Succinato de Desvenlafaxina.

Se sabe que la Succinato de Desvenlafaxina presenta buenas propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas puesto que pertenece a la clase I del sistema de clasificación biofarmacéutico. Sin embargo, existen varias áreas de oportunidad para potenciar dichas propiedades. Una de las estrategias es diseñar sistemas de liberación modificada basados en dispersiones sólidas basadas que tienen como ventaja modificar la solubilidad y atribuir una mayor estabilidad de las formas cristalinas o amorfas del fármaco, lo que favorece un estado de menor energía evitando un proceso de recristalización y precipitación durante la fabricación y almacenamiento hasta su administración. Por consiguiente, hay un mayor control en la liberación y disolución, dando lugar a un incremento en la biodisponibilidad y una mayor regulación en el volumen de distribución. Además, mejora su efectividad y disminuye las reacciones adversas durante la administración.

Entre los diferentes tipos de dispersiones sólidas que incluyen sistemas de liberación modificada, se encuentran las de cuarta generación constituidas de portadores capaces de controlar la liberación del fármaco (polímeros insolubles en agua o polímeros hinchables) dando como resultado un mayor control en la terapia farmacológica de algún IRSN como Succinato de Desvenlafaxina, y a la vez, la disminución o nula dosificación múltiple y la frecuencia a la baja dosificación.

Por tales motivos, la investigación que se propuso fue desarrollar un diseño enfocado a la formulación de sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina a una concentración de 100 mg con una matriz portadora, fabricado por el método de dispersión sólida y tecnología basada en el método de recubrimiento, con el fin de modificar la solubilidad y controlar la liberación para un mayor apego al tratamiento de los pacientes que sufren depresión en la población de México.

5 HIPÓTESIS

Si se diseñan formulaciones de Succinato de Desvenlafaxina de 100 mg realizando dispersiones sólidas a base de Kolliphor® P 188, Soluplus®, Methocel™ y Aquarius™ y como control ENA, entonces se obtendrá un medicamento de liberación retardada y prolongada con una cinética de primer orden.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar y evaluar dispersiones sólidas de desvenlafaxina basadas en polímeros gastrorresistentes (Aquarius™ Control ENA) e hidrofílicos (Soluplus®, Methocel™, Kolliphor® P 188) para lograr una liberación retardada y prolongada del fármaco.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- I. Identificar la Succinato de Desvenlafaxina por medio de métodos espectroscópicos, de difracción de rayos X y térmicos.
- II. Diseñar una matriz de formulación para la elaboración de sistemas de liberación retardada y prolongada de desvenlafaxina mediante polímeros gastrorresistentes e hidrofílicos (Kolliphor® P 188, Soluplus®, Methocel™ y Aquarius™ Control ENA) como componentes de la dispersión sólida.
- III. Definir los parámetros de proceso de fabricación y los atributos de calidad para la formulación de un sistema de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina que asegure la calidad de la formulación.
- IV. Evaluar las propiedades físicas y químicas de las formulaciones de Succinato de Desvenlafaxina de liberación modificada para asegurar la calidad y seguridad del producto.
- V. Evaluar la liberación de la fórmula de Succinato de Desvenlafaxina mediante perfiles de disolución en comparación con el medicamento de referencia de acuerdo con farmacopeas (FEUM y USP).

7 MATERIALES Y MÉTODOS (METODOLOGÍA)

7.1 Materiales

Se utilizaron los excipientes, fármaco, medicamento de referencia, materiales, reactivos, y disolventes indicados en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Excipientes, fármaco y medicamento de referencia utilizados.

Nombre	Lote	Fabricante y/o distribuidor
Succinato de Desvenlafaxina	DVSF21001	Aurore Pharmaceutical Private Limited - HELM de México, S.A.
Kolliphor® P 188	GNA19821B	BASF de México S.A. de C.V.
Soluplus®	77868636W0	
Kollidon® 30	G31396PT0	
Methocel™ K15M	D180F7T003	Colorcon de México, S. de R.L. de C.V.
Methocel™ K100M	INR483462	
Aquarius™ CONTROL ENA MAY218005 WHITE Coating System	0551506308	Ashland Chemical de México, S.A. de C.V.
Sello de recubrimiento Clear®*	230622	
Solución de sello para bombo**	IBH 13112121	
Labrafil® M2130 CS	136045	Gattefossé SAS y Químicos Lyontec, S.A.
Avicel® PH102	P207818346	Central De Drogas, S.A. de C.V.
Dióxido de silicio	HM20120715	
Estearato de magnesio	133472	
Pristiq® 100 mg	PJ4299	Pfizer S.A. de C.V.
*Compuesta de dióxido de silicio; PEG, copovidona, HPMC y povidona. **Mezcla de PVP K90 y PEG 6000.		

Tabla 7. Materiales, disolventes y reactivos utilizados.

Nombre	Lote	Fabricante y/o distribuidor
Agua desionizada	110522, 060212, 250422	Centro de Producción de Agua Xochimilco (CEPAX)
Alcohol etílico 96% G.L. Calidad U.S.P.	E022208FEB22031, E122014DIC20248	LITIMEX, S.A. de C.V. y Productos Químicos del Sur, S.A. de C.V.
Ácido clorhídrico 36.5%- 38.0%	L48C02	J.T. Baker y Productos Químicos del Sur, S.A. de C.V.
Fosfato de potasio monobásico cristal	C13C01	
Filtros de membrana de nylon de 0.45 µm	220207020	Membrane Solutions
Filtros de membrana de nylon de 0.45 µm	FONB30773C	Millipore

7.1.2. Instrumentos y equipos

Los instrumentos y equipos utilizados se describen en la Tabla 8.

Tabla 8. Instrumentos y equipos utilizados.

Equipo o instrumento	Marca	Modelo
Agitador	IKA	RW20
Bomba de vacío	Feli Welch	1400
Balanza analítica	OHAUS	ANALYTICAL Plus
Balanza analítica	Santorius	QUINTIX213-1S
Baño de agua con agitación	Julabo	SW22
Calorímetro	Netsch	214 Polyma
Desintegrador	Omron	DH48S-S(H5CN)
Difractómetro de rayos X	Bruker	Advance 08
Disolutor	VanKel	10-1200
Durómetro	Erweka	TBH 220 D
Durómetro	Sotax AG	MultiTest50 G2
Espectrofotómetro FT-IR	Perkin Elmer	Spectrum Two
Espectrofotómetro (I) UV-Vis	Perkin Elmer	lambda 2S
Espectrofotómetro (II) UV-Vis	Shimadzu	UV-1201
Estufa de secado	MMM Group	Venticell
Friabilizador	Logan	FAB-2
Parrilla de agitación magnética	Cole-Parmer	StableTemp
Potenciómetro	Corning Pinnacle	530
Recubridor	Vector Corporation	LDCS
Refrigerador	MABE	RME1436V
Semi-microbalanza explorer	OHAUS	EX125D
Tableteadora rotativa	Piccola	B-10

7.2 Métodos de obtención y análisis

7.2.1 Curva de calibración para Succinato de Desvenlafaxina (linealidad y precisión del sistema)

Se preparó una curva de calibración de Succinato de Desvenlafaxina en los diferentes medios de disolución (agua, solución de cloruro de sodio al 0.9%, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y solución de ácido clorhídrico 0.1N) y fueron evaluados los siguientes parámetros de desempeño del método:

- I. Linealidad del sistema: Se analizó por triplicado cada nivel de los 9 niveles de concentración de 5 µg/mL a 45 µg/mL de Succinato de Desvenlafaxina, los cuales se obtuvieron por medio de diluciones a partir de una dilución madre. La absorbancia (respuesta analítica) fue medida en el espectrofotómetro UV-Vis (II) a una longitud de onda de 225 nm. Los criterios de aceptación para evaluar la curva de calibración fueron el intervalo de confianza de la pendiente ($IC_{\beta 1}$) cumpliendo con un intervalo que no incluya el 0 y una $R^2 > 0.98$.
- II. Precisión del sistema: Se realizó por sextuplicado mediante la dilución de una solución madre hasta obtener una concentración de 22.22 µg/mL equivalente al 100% del analito. El coeficiente de variación fue el criterio de evaluación para la precisión del sistema cumpliendo una especificación menor igual al 1.5%.

7.2.2 Obtención de dispersiones sólidas

7.2.2.1 Diseño de matriz de formulación para dispersiones sólidas

Para la obtención de dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina se diseñó una matriz de formulación contemplando diferentes proporciones de fármaco y excipientes. La función y porcentajes de cada uno de los materiales en la formulación general de una dispersión sólida se mencionan en la Tabla 9. Para la identificación de las formulaciones se le asignó la siguiente nomenclatura: FXP

o FXS donde F = Formulación, X = Número consecutivo de formulación, P = Kolliphor® P 188 (Poloxámero) y S = Soluplus®.

Tabla 9. Formulación de dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina.

Componente	Porcentaje (%)	Función
Succinato de Desvenlafaxina	32%-46.5%	Principio activo
Kolliphor® P 188	32%-46.5%	Portador
Soluplus®	32%-45%	Portador
Methocel™ K100M	16%-18.6%	Agente de liberación prolongada
Methocel™ K15M	8.18%-28.93%	Agente de liberación prolongada
Kollidon® 30	3%-5%	Agente aglutinante
Labrafil® M2130 CS	2%-3%	Agente plastificante
Etanol *	0%	Solvente

*Se evaporó durante el proceso de fabricación. No forma parte del rendimiento final del producto.

7.2.2.2 Método de fusión para obtener dispersiones sólidas

En un recipiente de aluminio, se adicionó Kolliphor® P 188 y se calentó a 50°C – 56°C, enseguida, se agregó Succinato de Desvenlafaxina con el portador y se fundieron hasta formar una mezcla homogénea; posteriormente se incorporó el agente de liberación prolongada (Methocel™ K15M y/o K100M), el agente aglutinante (Kollidon® 30) y el agente tensoactivo (Labrafil® M2130 CS), manteniendo la temperatura a 53 °C ± 3 °C y mezclado hasta obtener una masa homogénea. Al final, se dejó secar la dispersión sólida durante 48 h a temperatura ambiente, posteriormente se trituró con un mortero y tamizó a través de un tamiz con malla No. 25. Cada formula obtenida se pesó y se calculó el rendimiento.

7.2.2.3 Método por evaporación de solventes para obtener dispersiones sólidas

En un recipiente de aluminio se le colocó Soluplus® y etanol entre un volumen de 3 mL a 6 mL hasta cubrir el excipiente por completo y se mezcló a una temperatura de calentamiento de 60°C – 70°C. Posteriormente, se agregó Succinato de Desvenlafaxina con el portador y se fundieron aplicando ciclos de calentamiento y mezclado al mismo intervalo de temperatura hasta formar una mezcla homogénea; después, se adicionó el Methocel™ K15M y/o K100M,

Labrafil® M 2130 CS y Kollidon® 30 con ciclos de calentamiento y mezclado hasta formar una masa homogénea. La dispersión sólida se enfrió a temperatura ambiente, y se dejó secar durante 48 h a temperatura ambiente. Al final, se trituró con un mortero y se tamizó a través de un tamiz con malla No. 25. Una vez obtenida la dispersión sólida obtenida, se pesó y calculó el rendimiento.

7.2.3 Obtención de mezclas físicas de dispersiones sólidas

Para la obtención de las mezclas físicas de las formulaciones de dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina, se diseñaron con la misma matriz de formulación de las dispersiones sólidas descritas en Tabla 9, a los cuales no se les aplicó el método de fusión o el de evaporación de solventes y su nomenclatura de identificación fue la misma que las formulaciones, pero agregando una letra "M" al final (FXPM o FXSM, donde M = Mezcla física).

7.2.4 Caracterización fisicoquímica de dispersiones sólidas

7.2.4.1 Valoración (determinación de contenido de fármaco) de dispersiones sólidas

Para cuantificar la cantidad de Succinato de Desvenlafaxina contenidas en las dispersiones sólidas obtenidas, se pesó una cantidad de dispersión sólida equivalente a 100 mg del fármaco y se diluyó con agua purificada, esta preparación fue la solución madre; posteriormente, se filtró a través de una membrana de nylon de 0.45 μm , se tomó una alícuota de 2 mL y se diluyó en 10 mL de agua desionizada. Finalmente, la absorbancia fue medida en el espectrofotómetro UV-Vis (II) a una longitud de onda de 225 nm.

7.2.4.2 Ángulo de reposo y velocidad de flujo de dispersiones sólidas

Las pruebas reológicas se realizaron de manera continua para cada una de las dispersiones sólidas utilizando un embudo de vidrio. El borde inferior del embudo se colocó a una distancia de 12.5 cm con respecto a la superficie de prueba. Se colocó el polvo de la dispersión en el embudo, enseguida se contó el tiempo en

que tardo en salir el sólido por completo a través del embudo. A partir de estos datos se calculó la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$V_f = \frac{P}{t}$$

Donde:

V_f =Velocidad de flujo

P =Peso en gramos

t =Tiempo

En caso de que fuera necesario se forzaba el polvo a salir debido a sus malas propiedades de flujo. Mientras para la determinación de ángulo de reposo se midió el diámetro y altura del lecho formado por el polvo, dicha información se utilizó para la fórmula siguiente:

$$AR = \frac{\tan^{-1}(2h)}{D}$$

Donde:

AR =Ángulo de reposo

h =Altura de lecho de polvos

D =Diámetro

7.2.4.3 Calorimetría diferencial de barrido

Cada una de las muestras problema (dispersiones sólidas, mezclas binarias, excipientes o fármaco) se pesaron en crisoles de aluminio entre un peso de 1 mg a 10 mg. Posteriormente, se taparon con una prensa y se perforo su tapa. Para el análisis se utilizó un intervalo de temperatura de 20°C a 250°C aplicando una velocidad de calentamiento de 10°C/min en el calorímetro Marca Netzsch, modelo 214 Polyma.

7.2.4.4 Difracción de rayos X

En esta determinación, se utilizó el difractómetro de rayos X Bruker, modelo Advance 08. Se pesaron 100 mg de la muestra problema pulverizada (fármaco, excipientes, dispersiones sólidas o mezclas físicas) y se colocaron dentro de un portador de muestras y fueron expuestas a una radiación de CuK α ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$, 40 KV, 40 mA), a intervalos de 2θ ángulos, a una velocidad angular de 2° (2θ)/minutos) en la región de 3° a 60° (2θ) por 10 minutos.

7.2.4.5 Espectroscopia infrarroja

Para realizar esta identificación, se pesaron 10 mg de la muestra problema (fármaco, excipientes, dispersiones sólidas o mezclas físicas) y se analizó en un intervalo de longitud de onda de $4000 - 550 \text{ cm}^{-1}$ en el espectrofotómetro FT-IR marca Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

7.2.5 Obtención de comprimidos de Succinato de Desvenlafaxina 100 mg de liberación prolongada

Para obtener la mezcla de polvos para tabletas se adicionó y mezcló la dispersión sólida con los excipientes en el siguiente orden: I. Avicel® PH102 por 3 min; II. Dióxido de silicio coloidal por 2 min; III. Estearato de magnesio por 1 min. La mezcla de polvos resultante se compactó en una tableteadora Piccola modelo B-10 utilizando punzones de 10 mm, con una presión de compactación de 4 kN para obtener comprimidos entre 310 mg y 320 mg.

7.2.6 Pruebas fisicoquímicas para tabletas

7.2.6.1 Variación de masa para tabletas

Se pesaron 10 tabletas de cada formulación en la balanza analítica marca OHAUS, modelo ANALYTICAL Plus. Posteriormente, se calculó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación de las mediciones.

Nota 1: Esta prueba fue realizada para tabletas sin recubrir, tabletas recubiertas con sello y tabletas con capa entérica.

7.2.6.2 Resistencia a la ruptura (dureza) para tabletas

Se midió la dureza de cada una de las tabletas de las diferentes formulaciones con el durómetro marca Erweka, modelo TBH 220 D. Para cada comprimido se colocó de forma diametral entre las dos platinas y se registró la lectura del equipo.

Nota 2: Esta prueba fue realizada para tabletas sin recubrir y tabletas con capa entérica.

7.2.6.3 Valoración (determinación de contenido de fármaco) para tabletas

Para cuantificar la cantidad de Succinato de Desvenlafaxina contenidas en los comprimidos obtenidos, se pesó una cantidad de dispersión sólida equivalente a 100 mg del fármaco y se diluyó con agua purificada, esta preparación fue la solución madre; posteriormente, se filtró a través de una membrana de nylon de 0.45 μm , se tomó una alícuota de 2 mL y se diluyó en 10 mL de agua desionizada. Finalmente, la absorbancia fue medida en el espectrofotómetro UV-Vis (II) a una longitud de onda de 225 nm.

7.2.6.4 Perfil de disolución para tabletas

El perfil de disolución se llevó a cabo por sextuplicado utilizando el disolutor VanKel modelo 10-1200 con el aparato 1 (canastillas), 900 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 fueron colocados en cada vaso del disolutor; el medio de disolución se calentó hasta llegar a una temperatura de 37°C. Los comprimidos (medicamento de referencia o formulación) se colocaron en cada una de las canastillas y se programó el equipo a 37°C y 100 rpm. La toma de muestras se llevó a cabo durante 12 h a intervalos de tiempo establecidos de 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h y 12 h. Se filtró cada una de las muestras con una membrana nylon de 0.45 μm . Las muestras filtradas se cuantificaron en el espectrofotómetro UV-Vis (II) a una longitud de onda 225 nm. En cada perfil de

disolución se calculó su factor de similitud (f_2), además, se analizaron los resultados del porcentaje de liberación mediante el ajuste de modelos cinéticos y el criterio de información de Akaike (AIC, por sus siglas en inglés).

7.2.7 Recubrimiento del sello y entérico para tabletas

En el recubrimiento del sello para las tabletas de Succinato de Desvenlafaxina 100 mg de liberación prolongada. Se inició con la preparación de la dispersión líquida de Clear® a una concentración de sólidos al 15% (constituida de 45 g del sólido disuelto en 255 mL de agua desionizada), se mezcló con agitación constante durante 30 min. La etapa de recubrimiento se llevó a cabo en el recubridor marca Vector Corporation, modelo LDCS. Previamente, se colocó un sello al bombo de recubrimiento y se dejó secar, después, las tabletas se precalentaron entre una temperatura de 35°C - 40°C. En seguida, la dispersión de Clear® fue aplicada sobre las tabletas a una presión de aspersion 40 psi - 42 psi. La ganancia en peso de las tabletas se monitoreo midiendo su masa en la balanza analítica, marca Santorius, modelo QUINTIX213-1S hasta obtener un 3% de ganancia.

Durante la aplicación del recubrimiento del sello, se preparó la dispersión líquida del recubrimiento entérico (Aquarius™ CONTROL ENA MAY218005 WHITE Coating System) a una concentración de sólidos al 19% (compuesta de 75 g del sólido disuelto en 325 mL de agua desionizada), se mezcló con agitación constante durante 30 min. Se les aplico el recubrimiento entérico a las tabletas recubiertas con el sello a una presión de aspersion de 40 psi - 42 psi. La ganancia en peso de las tabletas con sello se monitoreo midiendo su masa en la balanza analítica, marca Santorius, modelo QUINTIX213-1S hasta obtener una ganancia del 10%.

7.2.8 Pruebas fisicoquímicas para comprimidos con capa entérica

7.2.8.1 Funcionalidad de capa entérica para comprimidos con capa entérica

Se deposito una tableta recubierta previamente pesada en cada uno de los tubos de la canastilla del Desintegrador, marca Omron, modelo DH48S-S(H5CN). Las

tabletas recubiertas fueron sometidas a las condiciones ácidas del medio (solución de ácido clorhídrico 0.1 N) durante 2 h en agitación constante. La canastilla se retiró del equipo y a las tabletas se les retiró el exceso de la solución con un papel absorbente. Al final, se midió la masa de la tableta y se inspeccionó si la capa entérica sufrió algún cambio físico, para después calcular el porcentaje de absorción.

7.2.8.2 Prueba de gastrorresistencia para comprimidos con capa entérica

En un vaso de disolutor se vació 1000 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N y se colocó en el baño de agua del equipo hasta alcanzar una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Los comprimidos con capa entérica se colocaron en cada una de las canastillas del aparato 1 y el equipo fue programado a una temperatura de 37°C a 100 rpm durante 2 h, terminado el tiempo se muestreo 2 mL de la solución de ácido clorhídrico 0.1 N, enseguida, se retiró el medio ácido y se vertió 1000 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 en el vaso del disolutor y se continuó trabajando en el equipo por 45 min a las mismas condiciones (37°C a 100 rpm). Pasado el tiempo se tomaron muestras de 2 mL y se retiró del vaso de disolutor. Cada muestra se filtró a través de una membrana de nylon de $0.45\ \mu\text{m}$. Finalmente, la muestra filtrada fue cuantificada en un espectro UV-Vis (II) a una longitud de onda de 225 nm. Los cálculos se realizaron con la ecuación de la recta de la curva de calibración y se consideró las diluciones efectuadas.

7.2.8.3 Variación de masa para comprimidos con capa entérica

Esta prueba fue realizada como se indica en el numeral 7.2.6.1. con la balanza analítica, marca Santorius, modelo QUINTIX213-1S.

7.2.8.4 Resistencia a la ruptura (dureza) para comprimidos con capa entérica

Esta prueba fue realizada como se indica en el numeral 7.2.6.2. con el durómetro, marca Sotax AG, modelo MultiTest50 G2.

8 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Determinación de longitud de onda de máxima absorbancia para Succinato de Desvenlafaxina

El barrido espectral de Succinato de Desvenlafaxina evaluado de 190 nm-400 nm en los medios de disolución de ácido clorhídrico 0.1 N, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y agua, se presentó en una longitud de onda de máxima absorbancia de 224 nm en las tres condiciones (Tabla 10 y Figura 17).

Tabla 10. Longitud de onda de máxima absorbancia de Succinato de Desvenlafaxina en diferentes condiciones de disolución.

Condiciones de disolución	Absorbancia máxima promedio	Longitud de onda promedio (nm)
Agua	0.24080	224
Sol. de HCl 0.1N	0.22026	224
Sol. de fosfatos pH 6.8	0.23111	224

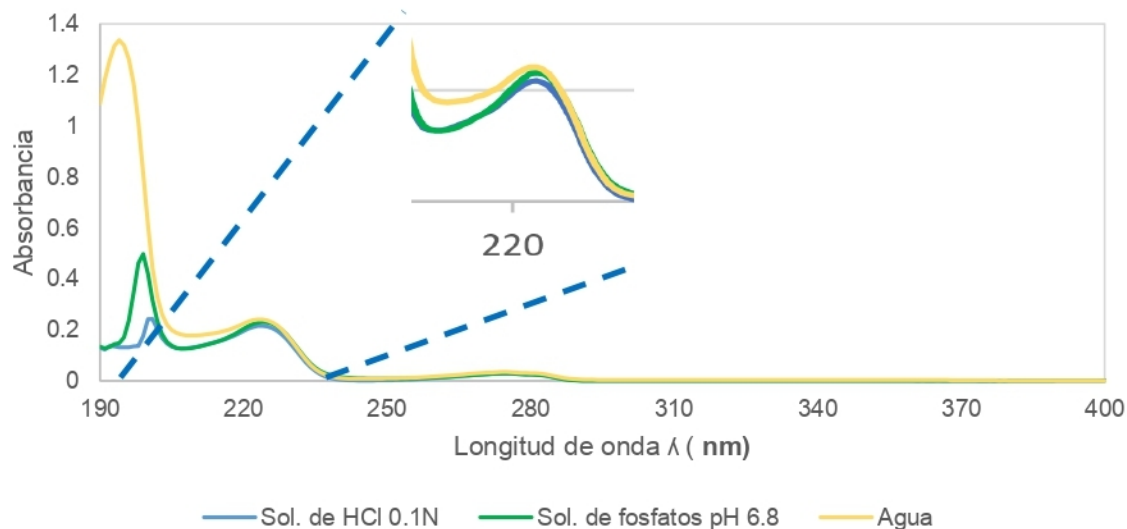


Figura 17. Espectros de absorción de Succinato de Desvenlafaxina en diferentes medios de disolución.

El espectro de absorción para Succinato de Desvenlafaxina varía en función del pH del medio de disolución debido al grado de ionización del fármaco (Pawar, S. M., *et al.*, (2012); Wagner, F. A., *et al.*, (2012); EMA, (2007)].

8.2 Curva de calibración para Succinato de Desvenlafaxina (linealidad y precisión del sistema)

La curva de calibración de Succinato de Desvenlafaxina se realizó en solución de ácido clorhídrico 0.1 N, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y medio acuoso por triplicado. En cada curva se analizaron nueve puntos de muestreo, las concentraciones examinadas ($5\mu\text{g/mL}$ – $45\mu\text{g/mL}$) y sus absorbancias obtenidas se muestran en la Figura 18.

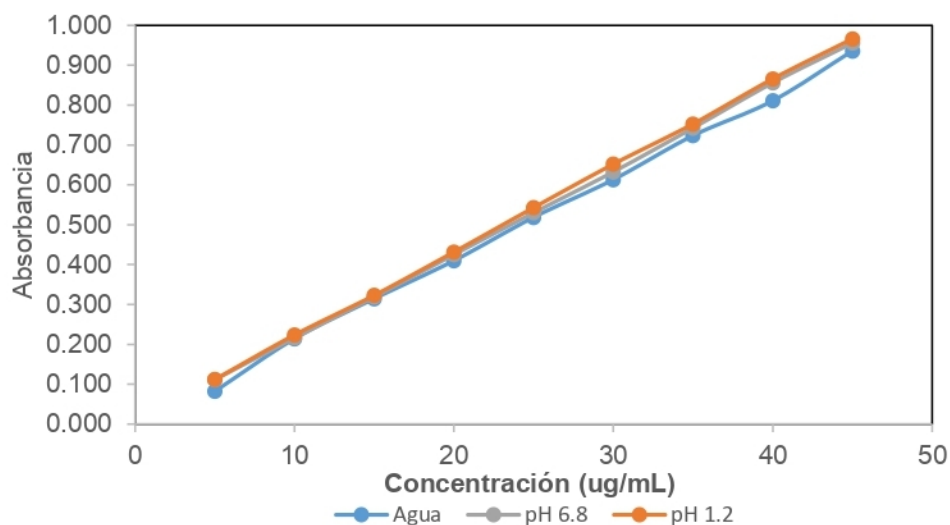


Figura 18. Curvas de calibración de Succinato de Desvenlafaxina en medio acuoso, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y solución de HCl 0.1 N.

Los resultados obtenidos de la ecuación de la línea recta, las pruebas de linealidad del sistema y precisión del sistema, del mismo modo que las especificaciones para cada una se indican en la Tabla 11. En los resultados de las pruebas de linealidad del sistema se observa que el método es lineal bajo los diferentes medios de disolución, ya que se cumple con la especificación del coeficiente de Pearson (R^2), obteniendo valores mayores a 0.980 y el intervalo de confianza de la pendiente ($IC_{\beta 1}$) no incluye el 0. De igual forma cumple con la precisión del sistema puesto que se obtienen coeficientes de variación dentro de la especificación ($\%CV \leq 1.5\%$) [Vega-Rodríguez, G., *et al.*, (2011); CNQFBM, (2002)].

Tabla 11. Resultados de linealidad y precisión del sistema.

Prueba	Especificación	Resultado		
		Agua	HCl 0.1 N	pH 6.8
Ecuación de la línea recta	Sin especificación	Y=0.0208-0.051	Y=0.0214+0.058	Y=0.0212-0.029
Linealidad del sistema	R ² (>0.98)	0.9988	0.9999	0.9999
	IC _{β1} (no incluye el 0)	0.0201-0.0214	0.0210-0.0214	0.0212-0.0216
Precisión del sistema	CV (≤1.5%)	1.0890%	0.9865%	0.8661%

En los resultados de las pruebas de linealidad del sistema se observa que el método es lineal bajo los diferentes medios de disolución, ya que se cumple con la especificación del coeficiente de Pearson (R²), obteniendo valores mayores a 0.980 y el intervalo de confianza de la pendiente (IC_{β1}) no incluye el 0. De igual forma cumple con la precisión del sistema puesto que se obtienen coeficientes de variación dentro de la especificación (%CV ≤ 1.5%) [Vega-Rodríguez, G., *et al.*, (2011); CNQFBM, (2002)].

8.3 Obtención de dispersiones sólidas

8.3.1 Diseño de matriz de formulación para dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina

La formulación general de las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina, se dividió en dos grupos dependiendo el tipo de portador, Kolliphor P 188 o Soluplus®. Los sistemas dispersos sólidos formulados se clasifican de cuarta generación y multicomponentes que contienen Methocel™ K15M y/o Methocel™ K100M como agente de liberación prolongada y están compuestas de cinco a seis componentes. El agente de liberación prolongada, Methocel™ K15M y/o Methocel™ K100M en las proporciones y porcentajes propuestos, se indican en las Tablas 12 y 13. La matriz de formulación se diseñó para evaluar la liberación de Succinato de Desvenlafaxina y el tipo de dispersión sólida resultante.

Tabla 12. Diseño de matriz de formulación para dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina - Kolliphor® P 188.

Componente	Porcentaje (%)						
	F1P (%) (1:1) *	F2P (%) (1:1:0.5) *	F3P (%) (1:1:0.75) *	F4P (%) (1:1:0.9) *	F5P (%) (1:1:0.5) *	F6P (%) (1:1:0.75) *	F7P (%) (1:1:0.9) *
Succinato de Desvenlafaxina	46.50	37.20	33.82	32.07	37.20	33.82	32.07
Kolliphor® P 188	46.50	37.20	33.82	32.07	37.20	33.82	32.07
Methocel™ K100M	0.00	0.00	0.00	0.00	18.60	16.91	16.04
Methocel™ K15M	0.00	18.60	25.36	28.86	0.00	8.45	12.83
Kollidon® 30	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Labrafil® M2130 CS	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

*Proporción (fármaco-portador-agente de liberación prolongada). Las celdas de color azul indican que se utilizó 0.00 % de Methocel™ K100M o Methocel™ K15M.

Tabla 13. Diseño de matriz de formulación para dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina - Soluplus®.

Componente	Porcentaje (%)						
	F1S (%) (1:1)*	F2S (%) (1:1:0.5)*	F3S (%) (1:1:0.75)*	F4S (%) (1:0.9:0.9)*	F5S (%) (1:1:0.5)*	F6S (%) (1:1:0.75)*	F7S (%) (1:0.9:0.9)*
Succinato de Desvenlafaxina	45.00	36.00	32.73	32.14	36.00	32.73	32.14
Soluplus®	45.00	36.00	32.73	28.93	36.00	32.73	28.93
Methocel™ K100M	0.00	0.00	0.00	0.00	18.00	16.36	16.07
Methocel™ K15M	0.00	18.00	24.54	28.93	0.00	8.18	12.86
Kollidon® 30	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Labrafil® M2130 CS	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

*Proporción (fármaco-portador-agente de liberación prolongada). ** Etanol: 3 mL– 6 mL, se evaporó durante el proceso de fabricación. Las celdas de color azul indican que se utilizó 0.00 % de Methocel™ K100M o Methocel™ K15M.

8.3.2 Parámetros de proceso de fabricación para dispersiones sólidas

Para el método de fusión se utilizó el portador Kolliphor® P 188 debido a su bajo punto de fusión de 52 °C – 57 °C. Para la técnica de evaporación de solventes se empleó Soluplus® porque es un polímero hidrofílico y soluble en etanol. Con la finalidad de obtener dispersiones sólidas con un mayor rendimiento y una apariencia física adecuada (sin grumos, un color homogéneo y no sobrehumectadas), se determinaron los intervalos de operación para los parámetros de proceso de cada método indicados en la Tabla 14.

Tabla 14. Intervalos de operación para cada parámetro de proceso en los métodos de fusión y evaporación de solventes.

Parámetro de proceso	Intervalos de operación	
	Método de fusión	Evaporación de solventes
Temperatura de baño María	50°C – 56 °C	60°C – 70°C
Tiempo de agitación	3 min – 5 min	3 min– 5 min
Tiempo de calentamiento (reposo)	30 min - 60 min	5 min - 10 min

Los rendimientos obtenidos de las dispersiones sólidas de Kolliphor® P 188% oscilaron entre 97% y 98%; los de Soluplus® fueron entre 95% y 98% (Tabla 17). La diferencia de rendimientos se debe al tipo de polímero portador y método de fabricación empleados en las dispersiones sólidas; Soluplus® es un polímero que fácilmente se adhiere en las superficies debido a su aumento de viscosidad al solubilizarse en etanol, requiriendo más ciclos de mezclado durante el proceso de evaporación de solventes, perdiendo un porcentaje del rendimiento en la operación unitaria.

Tabla 15. Rendimiento de dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina.

Formulación	Componentes	Proporción	Rendimiento (%)
F1P	Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P 188	1:1	98.02
F2P	Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P 188: Methocel™ K15M	1:1:0.5	97.64
F3P		1:1:0.75	98.10
F4P		1:1:0.9	98.58
F5P	Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P 188: Methocel™ K100M	1:1:0.5	98.60
F6P	Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P 188: Methocel™ K100M-K15M	1:1:0.75	98.40
F7P		1:1:0.9	98.14
F1S	Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®	1:1	97.41
F2S	Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®: Methocel™ K15M	1:1:0.5	97.10
F3S		1:1:0.75	96.71
F4S		1:0.9:0.9	96.97
F5S	Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®: Methocel™ K100M	1:1:0.5	95.70
F6S	Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®: Methocel™ K100M- K15M	1:1:0.75	98.72
F7S		1:0.9:0.9	97.26

8.4 Caracterización de propiedades fisicoquímicas de dispersiones sólidas y Succinato de Desvenlafaxina.

8.4.1 Caracterización fisicoquímica de Succinato de Desvenlafaxina

Para caracterizar Succinato de Desvenlafaxina se realizaron los estudios de espectroscopia infrarroja (IR), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y difracción de rayos X.

8.4.1.1 Estudio de espectroscopia infrarroja en Succinato de Desvenlafaxina

El espectro infrarrojo (IR) de Succinato de Desvenlafaxina se indica en la Figura 19 y Tabla 16, en el cual se muestra las principales señales de vibración de acuerdo con sus números de onda que corresponde a los siguientes grupos funcionales y enlaces:

Tabla 16. Espectro infrarrojo picos principales de Succinato de Desvenlafaxina.

Enlace y vibración	Tipo de región del IR	No. de onda (cm ⁻¹)
-OH (estiramiento)	Región de grupos funcionales	3456
C-H (estiramiento de carbono sp ³)		2932
C-H (estiramiento de carbono sp ²)		2850
-OH (estiramiento carboxilato)		2716
C=O (estiramiento)		1648, 1608
-CH=CH- o CH ₃ -N (estiramiento)		1468
C-OH (estiramiento)		1396
C-N C-O (estiramientos)	Región de huella digital	1266, 1246
=C-H (flexión)		1150
Anillo fenólico disustituido: posición <i>para</i> (flexión)	Región de onda larga	1098
		950
		744

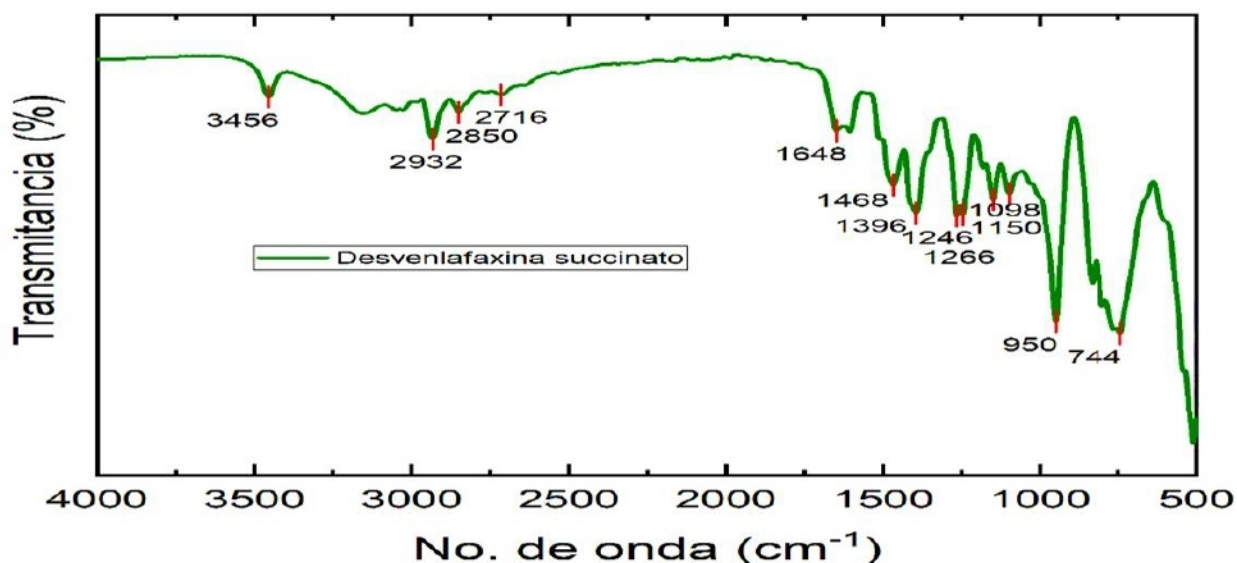


Figura 19. Espectro infrarrojo de Succinato de Desvenlafaxina.

8.4.1.2 Estudio de calorimetría diferencial de barrido en Succinato de Desvenlafaxina

La Succinato de Desvenlafaxina presenta aparentemente una señal pronunciada y ancha con dos picos traslapados, dicho comportamiento es característico de un efecto enantiotrópico, esto significa que un polimorfo tiene la capacidad de transformarse en otra forma polimórfica más estable cuando se modifican las condiciones termodinámicas (por ejemplo, aumento de la temperatura o presión).

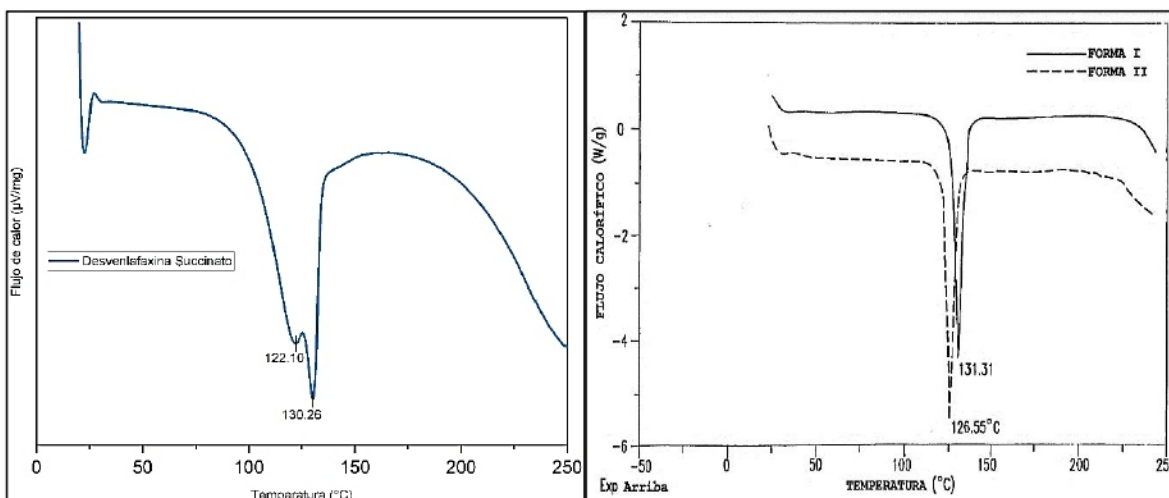


Figura 20. Termograma de DSC de Succinato de Desvenlafaxina estudiada (izquierda) y comparación de termogramas de DSC de las formas polimórficas I y II de Succinato de Desvenlafaxina monohidrato (derecha) [Tomado y modificado de Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007)].

La Succinato de Desvenlafaxina estudiada tiene dos eventos endotérmicos, el primero sucede a la temperatura de 122.10°C y el segundo a 130.26°C (Figura 20); entre los polimorfos reportados de dos patentes muestran dichas temperaturas de punto de fusión en las formas I (127.06 °C-131.31 °C) y II (123.26°C-126.55°C) propias de formas monohidratos [Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007)]; entonces, se observa un cambio del polimorfo II al polimorfo I manifestándose un efecto enantiotrópico; este efecto fue identificado en una investigación de carboxina llevado a cabo por Frampton y sus colaboradores [Frampton, C. S., Frampton, E. S., & Thomson, P. A. (2018)].

Para comprobar el efecto enantiotrópico se realizó el análisis por segunda vez (Figura 21) cambiando el flujo de nitrógeno de 40 mL/min a 50 mL/min para

incrementar la presión del sistema con el fin de separar los eventos térmicos [Clas, S. D., Dalton, C. R., & Hancock, B. C., (1999)]. Aunque el termograma resultante mostró dos señales térmicas separadas, el desplazamiento no fue el esperado, ya que la primera presenta dos picos, uno bien definido a la temperatura de 110.10°C y el otro se encuentra traslapado en el primer pico con poca definición a 122.52°C, mientras que la segunda endoterma es un pico más pronunciado y ancho que los anteriores que alcanza una máxima temperatura de 193.59 °C.

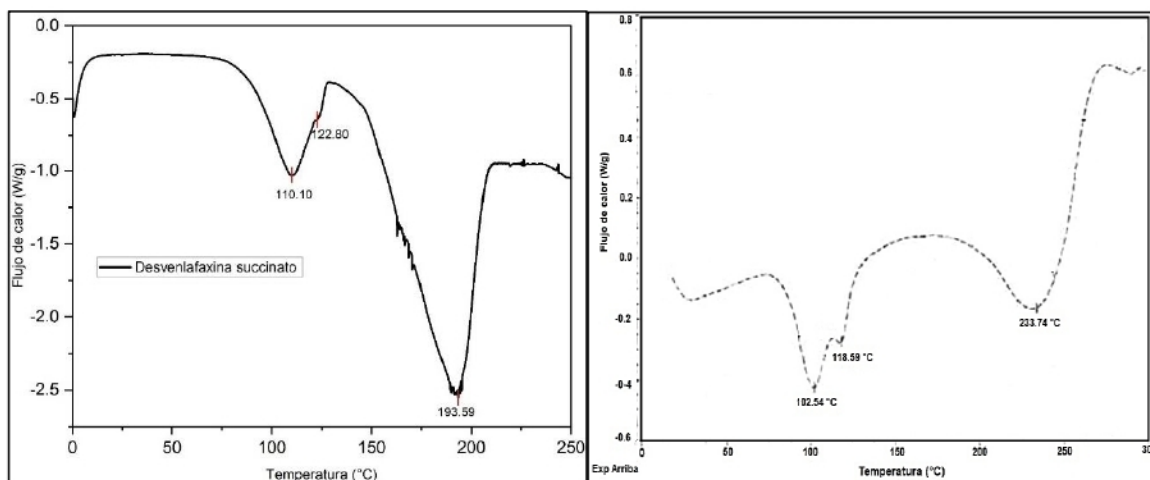


Figura 21. Termogramas de Succinato de Desvenlafaxina estudiado (Figura izquierda, segundo análisis de DSC) y de la forma polimorfica VI (Figura derecha) [Tomado y modificado de Yang, L., et al., (2015)].

Al comparar los termogramas de DSC de otras formas polimórficas reportadas, se encontró que la forma VI presenta un patrón similar al obtenido (Figura 21). La forma polimórfica VI es un monohidrato de Succinato de Desvenlafaxina y muestra tres puntos endotérmicos: una señal presenta dos picos endotérmicos donde uno se ubica en la temperatura de 102.54 °C y el otro pico está en la temperatura de 118.59°C; 233.75°C para el tercer pico [Yang, L., et al., (2015)]. La diferencia entre el termograma de la forma polimórfica VI encontrado en la literatura y el segundo termograma obtenido hay un desplazamiento en las temperaturas y es posible explicarse por los cambios en varios factores como el uso de otro equipo, velocidad de calentamiento, flujo de nitrógeno (presión) y la cantidad de la muestra [Clas, S. D., Dalton, C. R., & Hancock, B. C., (1999)]. A pesar de estas diferencias, ambos termogramas muestran un patrón muy similar

en sus eventos endotérmicos, por tal motivo se demuestra térmicamente que la Succinato de Desvenlafaxina estudiada es la forma polimórfica VI, sin embargo, se realizó un análisis de rayos X para confirmar el resultado.

8.4.1.3 Estudio de difracción de rayos X en Succinato de Desvenlafaxina

Al investigar la información de cada forma polimórfica, solo es posible comparar el fármaco analizado con los polimorfos monohidratados, en este caso las formas I, II, VI y M debido a que su contenido de agua se encuentra aproximadamente entre 4.0% a 5.5 % [Yang, L., et al., (2015); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007); Hadfield, A.F., et al., (2002)]. La especificación de la Succinato de Desvenlafaxina estudiada por el fabricante Aurore Pharmaceuticals Private Limited es muy similar al intervalo mencionado de la literatura, 4.0% a 5.2% [Reddy, I.A., Rao, K.V.S., & Rao, A.S.S.M., (2021)]. Las formas polimórficas I, II, VI y M fueron elegidas para comparar e identificar el polimorfo de la Succinato de Desvenlafaxina estudiada mediante el uso de los datos de los grados 2-theta y la intensidad relativa (en algunos casos el área bajo la curva) de cada uno de los difractogramas de rayos X de la literatura (Figuras 22 y 23) [Yang, L., et al., (2015); Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007); Hadfield, A.F., et al., (2002)].

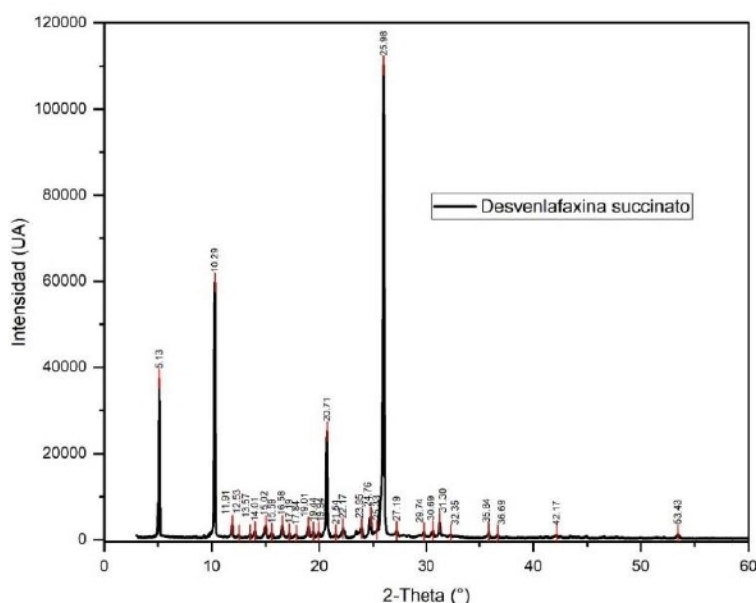


Figura 22. Difractograma de rayos X de Succinato de Desvenlafaxina estudiada.

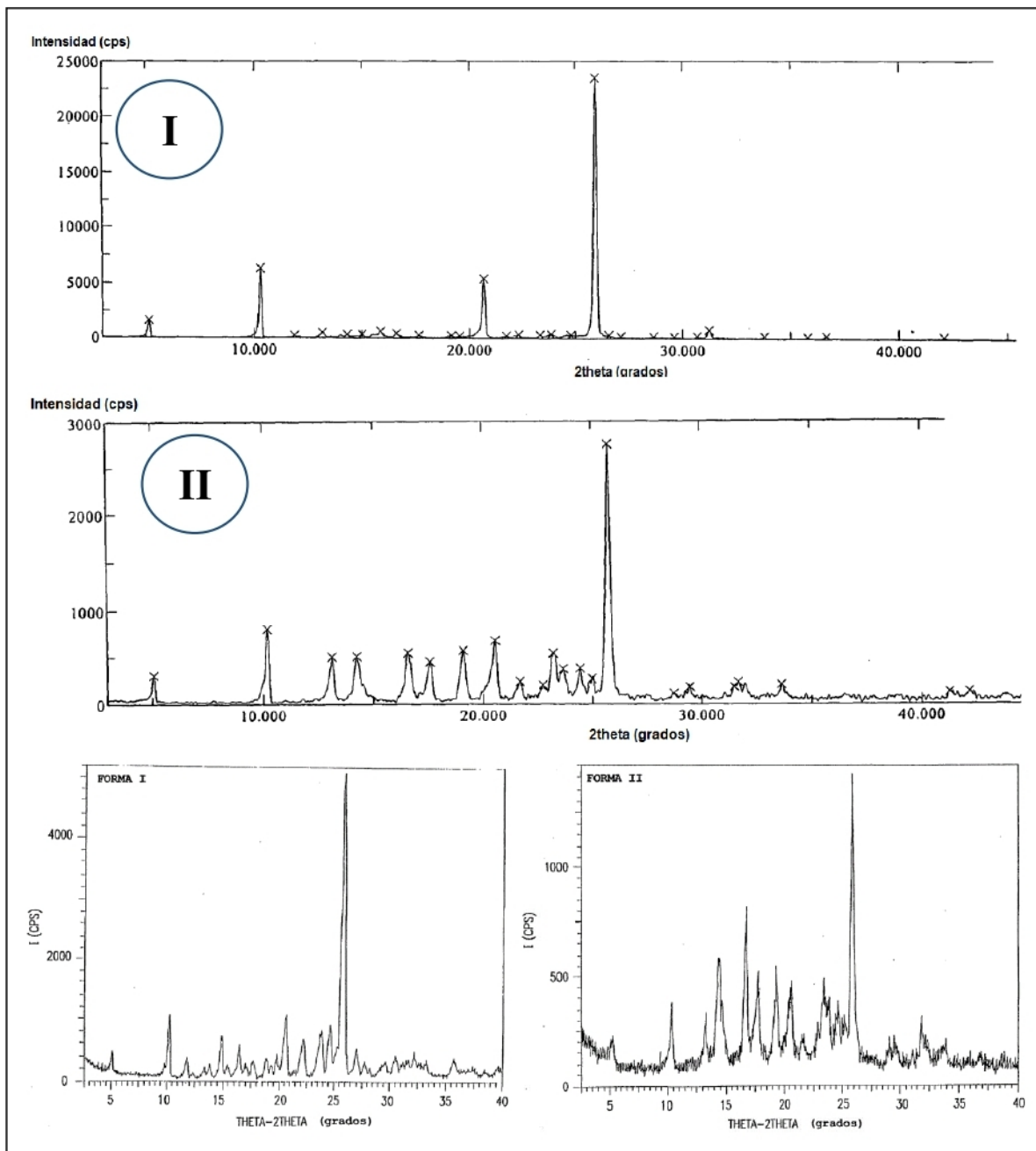


Figura 23. Difractograma de rayos X de la formas polimórficas I y II de Succinato de Desvenlafaxina reportadas [Tomado y modificado de Huang C.G. & Huang, M.H., (2007); Hanfield, A.F., et al., (2003)].

Durante la comparación de la forma polimórfica VI con la Succinato de Desvenlafaxina estudiada se analizó un total de dieciocho porcentajes de área bajo la curva de los picos de las intensidades de cada uno de los ángulos 2-theta, los cuales eran los disponibles en los difractogramas de rayos X del polimorfo VI

sometido a un estudio de estabilidad celerada (40 °C – 65 % HR) y en condiciones normales (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación de grados 2-theta e intensidad relativa de Succinato de Desvenlafaxina estudiada y la forma polimórfica VI.

No.	Fármaco utilizado		Forma polimórfica VI en CN*		Forma polimórfica VI en CEA**	
	2-Theta (°)	% área	° 2-Theta (°)	% área	2-Theta (°)	% área
1	5.134	18.733	5.135	15.996	5.117	12.010
2	10.292	36.042	10.259	36.913	10.257	36.035
3	17.841	0.451	17.621	4.124	17.638	3.773
4	19.007	2.640	19.144	10.197	19.219	6.519
5	20.706	20.506	20.638	24.134	20.598	25.593
6	21.536	0.472	21.663	1.997	21.679	1.625
7	22.169	3.789	23.299	5.402	23.298	4.769
8	25.331	2.052	25	3.785	25.038	0.456
9	25.983	100.000	25.86	100.000	25.821	100.000

*CN= Condiciones normales **CEA= Condiciones de estabilidad acelerada

[Tomado y modificado de Yang, L., et al., (2015)].

De manera visual, las señales se ven muy parecidas en los difractogramas de rayos X polvos del polimorfo VI comparándolo con la Succinato de Desvenlafaxina estudiada (Figuras 22 y 24). Sin embargo, al observar el difractograma del polimorfo VI en condiciones normales, muestra el pico 8 más grande que la Succinato de Desvenlafaxina y contrastándolo con el difractograma de condiciones de estabilidad acelerada, este disminuye debido a la exposición de temperatura y humedad relativa altas afectando al movimiento de las moléculas, siendo mayor y disminuyendo su orientación en el ángulo 2-theta en aproximadamente 19° [Yang, L., et al., (2015)].

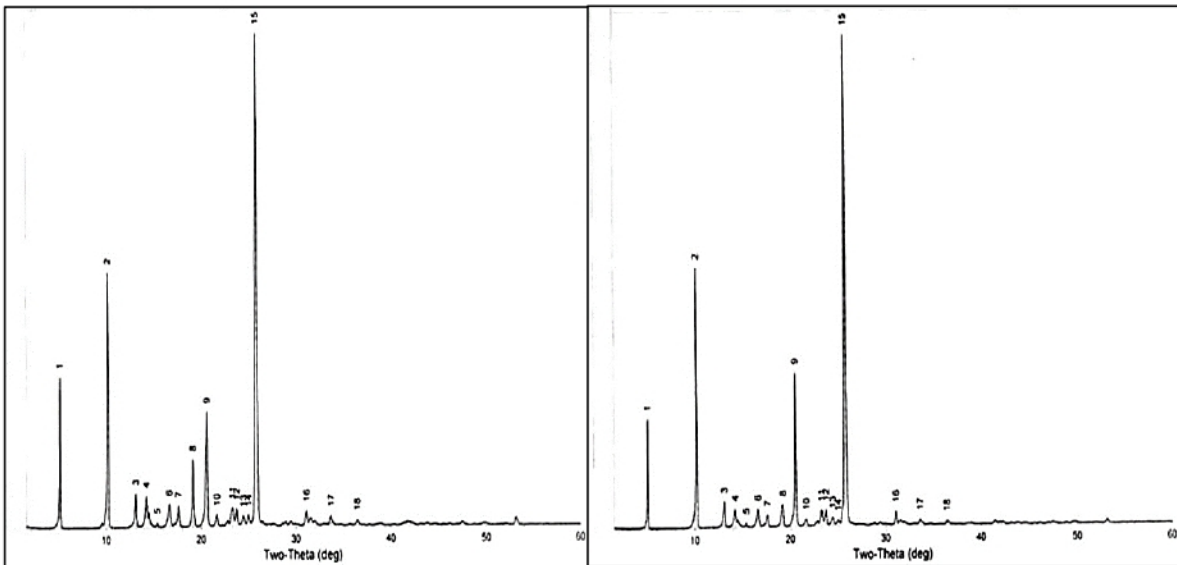


Figura 24. Difractograma de rayos X de la forma polimórfica VI de Succinato de Desvenlafaxina en condiciones normales (izquierda) y sometida a estabilidad acelerada [Tomado y modificado de Yang, L., et al., (2015)].

Particularmente, el mencionado comportamiento del polimorfo VI en condiciones de estabilidad acelerada que muestra en su difractograma es similar al de Succinato de Desvenlafaxina estudiada. Aunque Yang y colaboradores en el 2015 estudiaron la estabilidad acelerada de la forma polimórfica VI durante un periodo de seis meses, el fármaco no fue afectado en sus propiedades fisicoquímicas, aprobando las especificaciones de cada atributo de calidad (valoración, impurezas totales, otras impurezas, contenido de ácido succínico, valoración, humedad y descripción). Otras diferencias que se identificaron en los difractogramas de rayos X de la forma polimórfica VI y de la Succinato de Desvenlafaxina estudiada fueron:

- El pico No. 7 de intensidad de los difractogramas del polimorfo VI en condiciones normales y sometido a estabilidad acelerada tiene un ángulo 2-theta de aproximadamente de 23° , mientras que en la Succinato de Desvenlafaxina estudiada presenta un ángulo 2-theta de alrededor de 22° .
- Algunos picos de los difractogramas del polimorfo VI muestran una mayor intensidad (3, 4, 6, 7, 8 y 12) a diferencia que la Succinato de Desvenlafaxina estudiada.

8.4.2 Caracterización de propiedades fisicoquímicas de dispersiones sólidas

Se seleccionaron y analizaron las propiedades fisicoquímicas las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina con los portadores Kolliphor® P 188 y Soluplus® para asegurar que el producto obtenido tenga las propiedades fisicoquímicas de un sistema de liberación modificada.

En la valoración se encontró que el contenido de Succinato de Desvenlafaxina resultante en las formulaciones de los sistemas dispersos sólidos fabricados por los dos portadores (Kolliphor® P 188 y Soluplus®) se encuentran entre 102% - 103% (Tablas 17 y 18). De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13ª edición (FEUM), indica que la especificación para la prueba de valoración de productos farmacéuticos en formas sólidas es 90% - 110%, cumpliendo con la valoración del principio activo.

El ángulo de reposo obtenido de las formulaciones de dispersiones sólidas fue menor a 21° (Tablas 18 y 19), por lo tanto, se cumple la especificación de la determinación de acuerdo con la FEUM 13ª edición (menor a 30°). Por lo tanto, presentan una excelente capacidad de flujo que es importante durante las operaciones unitarias (como mezclado y llenado) que requiere en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas (comprimidos o capsulas).

Los valores obtenidos de las velocidades de flujo de cada dispersión sólida que contienen Soluplus® fueron mayores de 1 g/s, comparadas con las formulaciones compuestas por Kolliphor® P 188 en las cuales la velocidad de flujo fue menor a 1 g/s (Tablas 17 y 18). Se sabe que, existe una mayor fricción entre las partículas de los sistemas dispersos sólidos que presenten una baja velocidad de flujo comparadas con aquellas con alta velocidad de flujo [Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2018)], entonces, las dispersiones sólidas que contienen Kolliphor® P188 presentan una mayor fricción entre sus partículas.

Tabla 18. Resultados y especificaciones de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina-Kolliphor® P 188.

Formulación	Pruebas fisicoquímicas		
	Valoración (90%-110%)	Angulo de reposo (<30°)	Velocidad de flujo (g/s)
F1P	101.90	10.72	0.71
F2P	102.10	10.82	0.67
F3P	102.35	11.35	0.60
F4P	102.68	13.70	0.58
F5P	102.89	12.13	0.75
F6P	102.35	18.41	0.53
F7P	102.79	20.16	0.50

Tabla 19. Resultados y especificaciones de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina-Soluplus®.

Formulación	Pruebas fisicoquímicas		
	Valoración (90%-110%)	Angulo de reposo (<30°)	Velocidad de flujo (g/s)
F1S	102.52	10.43	1.33
F2S	100.70	10.76	2.10
F3S	103.33	12.01	1.39
F4S	103.65	12.25	1.44
F5S	103.11	11.59	1.84
F6S	103.33	18.95	1.80
F7S	103.54	19.08	2.23

Cada una de las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina se caracterizó por medio de las pruebas de DSC, difracción de rayos X y espectroscopia infrarroja. Primero fueron analizados los termogramas de DSC y los difractogramas de rayos X para identificar el estado cristalino y el sistema

disperso del fármaco (arreglo molecular), posteriormente, se identificaron las interacciones intermoleculares de cada dispersión sólida mediante espectros de IR.

8.4.2.1 Estudio de calorimetría diferencial de barrido en dispersiones sólidas (identificación del arreglo molecular)

Las siete formulaciones de dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina fabricadas por el método de fusión que contienen como matriz portadora Kolliphor® P 188 se dividieron con base en el comportamiento de los eventos endotérmicos que mostraron en los análisis de DSC. En particular los termogramas de DSC de las formulaciones F1P, F2P, F3P, F4P y F5P exhiben dos picos endotérmicos, los cuales se aproximan a las temperaturas de puntos de fusión de Succinato de Desvenlafaxina (130.26 °C) y Kolliphor® P 188 (58.03 °C) (Figura 25).

Al observar con más detalle los resultados se nota una relación inversamente proporcional en el desplazamiento de las señales térmicas obtenidas y las proporciones del agente de liberación modificada, Methocel™ K100M, conforme se aumenta la cantidad de este material la temperatura del principio activo y del portador se reduce desde la formulación F1P a la F4P.

Los eventos endotérmicos del fármaco y del portador más pronunciados se observaron en la formulación F1P que contiene la proporción 1:1 de fármaco-portador (58.47°C y 126.13°C), mientras que las formulaciones F2P, F3P y F4P que contienen el agente de liberación prolongada, Methocel™ K15M, en una diferente proporción de 0.5, 0.75 y 0.90, en las primeras dos proporciones tanto el evento endotérmico del Kolliphor® P 188 y Succinato de Desvenlafaxina se mantuvieron casi igual (57.70 °C vs 57.70 °C y 120.63 °C vs 121.60 °C), comparándolas con la formulación F1P se observa una disminución de la temperatura. La formulación F5P contiene Methocel™ K100M y contrastándola

con la formulación F1P que no contiene ningún agente de liberación prolongada existe una diferencia hacia la baja de los picos endotérmicos (58.47 °C vs 57.70 °C y 126.13 °C vs 121.80 °C).

Para confirmar si los cambios solo son físicos o la formación de una dispersión sólida, se analizó una mezcla física de los componentes y se comparó con los eventos endotérmicos de las formulaciones. Se analizaron las mezclas físicas más representativas de las formulaciones: F1P, F4P y F5P. La Figura 25 muestra la comparación de los termogramas de DSC de cada una de las formulaciones con sus respectivas mezclas físicas y los excipientes que contienen.

Al comparar los eventos endotérmicos de las formulaciones F1P, F2P, F3P, F4P y F5P contra las mezclas físicas F1PM, F4PM y F5PM hay una diferencia en la temperatura, específicamente una disminución de los grados centígrados en los sistemas dispersos formulados; otro evento endotérmico que se presenta en cada dispersión sólida es una temperatura mayor de 200°C, la cual se debe a la degradación térmica de cada muestra, este pico es más pronunciado y a una menor temperatura en las mezclas físicas a comparación de las muestras de las formulaciones. Por lo tanto, las formulaciones son térmicamente más estables que las mezclas físicas.

De acuerdo con la clasificación de arreglo molecular que presenta una dispersión sólida, todas las formulaciones mencionadas son mezclas monotéticas debido a que exhiben dos picos endotérmicos, lo que significa que las dispersiones sólidas existen en dos fases, una propia del fármaco y otra de la matriz portadora [Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020); Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Abdelkader, H., *et al.*, (2014); Vo, C. L., Park, C., & Lee, B. J. (2013); Vippagunta, S. R., *et al.*, (2007)].

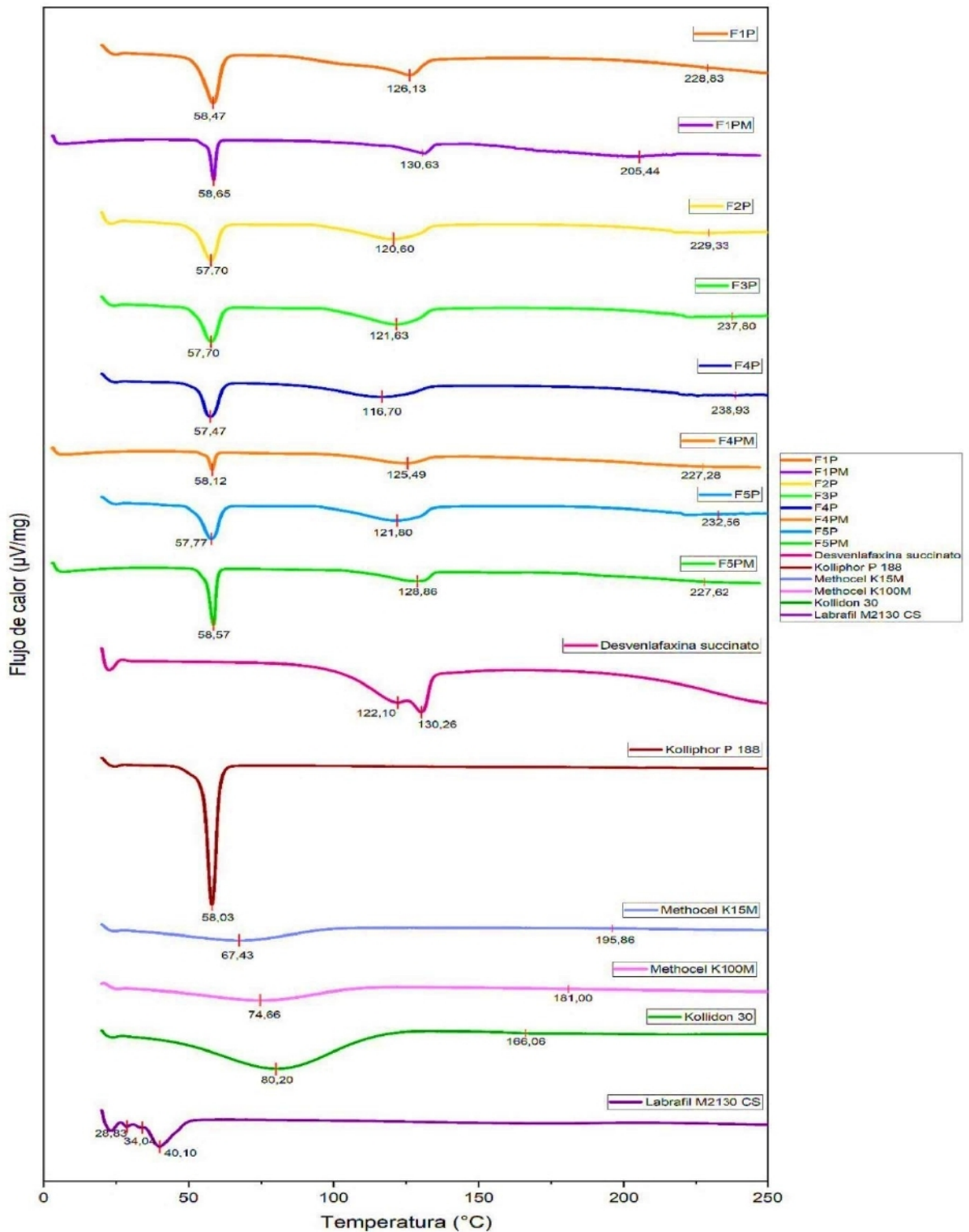


Figura 25. Comparación de termogramas de DSC de las mezclas monotéticas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P 188: Methocel™ K15M (F1P, F2P, F3P, F4P) o K100M (F5P) y sus componentes de la matriz portadora.

Las mezclas monotéticas obtenidas están constituidas en un gran porcentaje por componentes que se encuentran en un estado cristalino como Succinato de Desvenlafaxina, Kolliphor® P 188 y Labrafil® M2130 CS, mientras que Methocel™ K100M, Methocel™ K15M y Kollidon® 30 son materiales amorfos.

Por otra parte, las formulaciones F6P y F7P son dispersiones sólidas con un arreglo molecular de mezcla eutéctica puesto que solo presenta un evento endotérmico más bajo que del componente con menor punto de fusión, como es el caso del Kolliphor® P 188 [França, M. T., *et al.*, (2022); Bazzo, G. C., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K., (2020); Yam, N., Li, X., & Jasti, B.R., (2011)]. En los termogramas de DSC de las mezclas eutécticas de las formulaciones F6P y F7P no aparece alguna curva del fármaco o de los componentes de la matriz portadora, solo se observa un evento endotérmico propio de la degradación térmica del fármaco aproximadamente entre 220 a 230°C; el punto eutéctico de la formulación F7P se desplazó más a comparación que la formulación F6P (Figura 26).

Además, en la formulación F6P su degradación térmica se presentó a una menor temperatura a diferencia de la formulación F7P (224.50 °C vs 237.40 °C), esto significa que la segunda formulación que contiene una mayor proporción de agente de liberación modificada (Methocel™ K15M y K100M) posee una mayor estabilidad. Al comparar la mezcla física contra las formulaciones F6P y F7P, no presentan los dos eventos endotérmicos y solo se encuentra uno, esto es una característica propia de las mezclas eutécticas debido a que todos componentes de la dispersión solo están en una sola fase. La Figura 26 muestra los termogramas de DSC de las formulaciones F6P y F7P comparándolos con la mezcla física F7PM y los excipientes que componen a la matriz portadora.

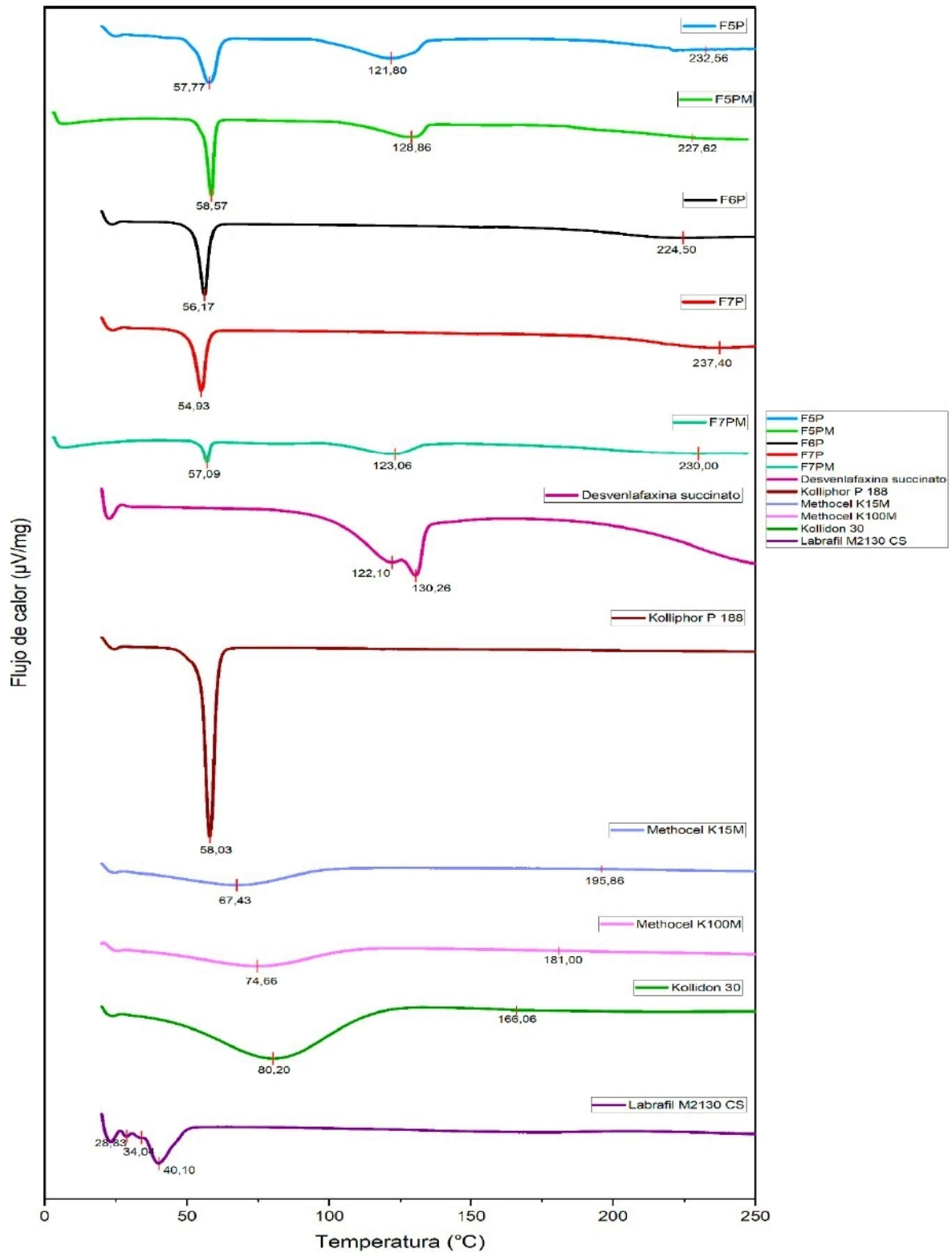


Figura 26. Comparación de termogramas de DSC de las mezclas eutécticas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Kolliphor® P188: Methocel™ K100M (F6P y F7P) y sus componentes de la matriz portadora.

Por otra parte, las formulaciones de dispersiones sólidas que contienen como matriz portadora Soluplus®, mostraron diferentes comportamientos en los termogramas de DSC a comparación que los sistemas dispersos sólidos constituidos con Kolliphor® P 188. Los termogramas de DSC se dividieron en dos grupos: el primer grupo solo se muestra un evento endotérmico muy pronunciado y el segundo grupo no presenta ningún pico endotérmico definido.

Las dispersiones sólidas F1S, F2S, F5S y F6S presentan un evento endotérmico definido y pronunciado, conforme se aumenta la cantidad de Methocel™ el punto de fusión se incrementa. El pico endotérmico de la formulación F1P fue el más bajo en temperatura (111.26 °C) y no contiene Methocel™ K100M; por otro lado, la formulación F2S presentó el evento endotérmico más alto (122.63 °C) (Figura 27).

En las formulaciones F2S, F5S y F6S se observa un evento endotérmico aproximadamente en 71 °C – 82°C, el cual probablemente se deba al proceso de evaporación del agua residual proveniente de los polímeros amorfos (Methocel™, Soluplus® y Kollidon® 30) y etanol. Además de presentar un pico endotérmico bien definido (122.93 °C, 116.96 °C y 117.90°C) en dichas dispersiones sólidas, se puede identificar otro evento endotérmico, la temperatura de transición vítrea; las formulaciones F2S y F6S muestran dos eventos de relajación de transición vítrea entre 42 °C y 51°C; esto indica la formación fases amorfas separadas de fármaco y portador.

A diferencia de la formulación F5S, la cual solo manifiesta una endoterma de relajación de transición vítrea a los 42.53°C lo que indica que el fármaco y la matriz portadora están molecularmente dispersos. Sin embargo, las tres dispersiones sólidas aun presentan el evento endotérmico del punto de fusión de Succinato de Desvenlafaxina, pero a una temperatura menor a la del fármaco por sí solo, lo que indica que se trata de soluciones sólidas cristalinas y no soluciones sólidas amorfas. Una de las razones por las que aparecen las temperaturas de transición bajas es por el contenido de agua que se encuentra en la dispersión

sólida y disminuyendo las interacciones entre el fármaco y la matriz portadora [Dedroog, S., *et al.*, (2020); Dinge, A. V., *et al.*, (2012); Caron, V., *et al.*, (2011); Sertsou, G., *et al.*, (2002)].

Así mismo, en la formulación F1S está ausente de transiciones vítreas y no se visualiza una endoterma del proceso de evaporación de agua y etanol; sin embargo, la principal señal térmica del punto de fusión (111.26 °C) se nota que presenta un pico unido debido al efecto enantiotrópico que sufre el fármaco (123.00 °C). De igual manera, dicha formulación se considera como una solución sólida cristalina.

El pico endotérmico de la degradación térmica de las formulaciones mencionadas de dispersiones sólidas aparece a una menor temperatura a diferencia que sus mezclas físicas, pero este evento térmico es menos pronunciado en los sistemas dispersos obtenidos; por lo tanto, la degradación sucede en un menor grado. También, el evento endotérmico de relajación del proceso de evaporación de agua se presenta en las mezclas físicas representativas, el cual es mayor a comparación de las formulaciones; entonces, las dispersiones sólidas sufren una menor degradación térmica y son más estables. La comparación de los distintos termogramas de DSC de las formulaciones, mezclas físicas, fármacos y sus excipientes se muestran en la Figura 27.

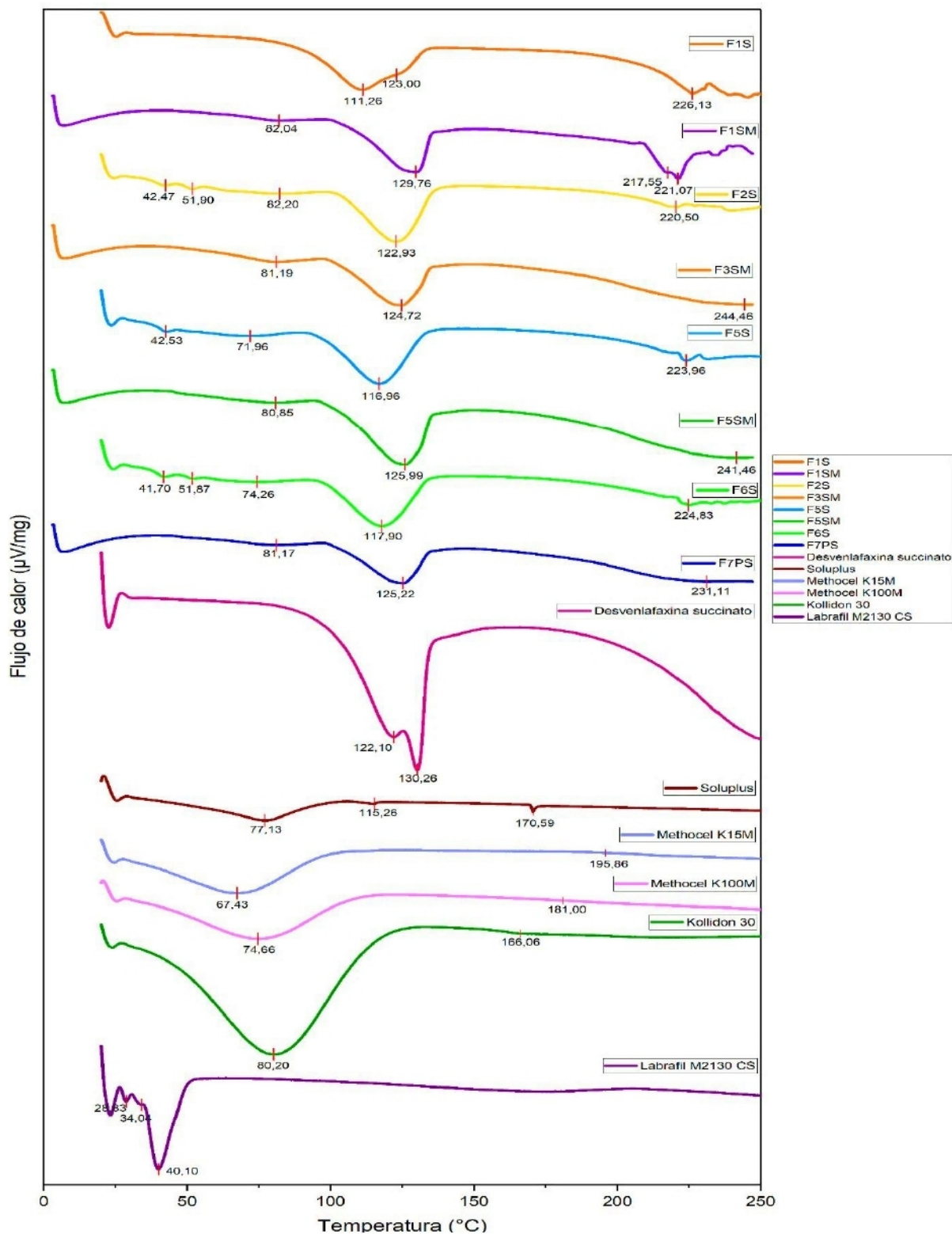


Figura 27. Comparación de termogramas de DSC de las soluciones sólidas cristalinas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®: Methocel™ K15M (F1S y F2S) o K100M (F5S y F6S) y sus componentes de la matriz portadora.

El otro grupo de dispersiones sólidas que contienen Soluplus® se caracterizan por no presentar en sus termogramas de DSC un evento endotérmico definido del punto de fusión, en este caso se encuentran las formulaciones F3S, F4S y F7S (Figura 28). Dichos sistemas dispersos muestran un evento de transición de vítrea indicativo de que sus componentes se encuentran en una sola fase (aproximadamente 40 °C – 42 °C), en caso contrario, las de soluciones sólidas cristalinas F2S y F6S que presentaron dos transiciones vítreas cada uno. Otra diferencia importante son las proporciones de Methocel™ K15M y/o Methocel™ K100M que contienen estas dispersiones sólidas (0.7 y 0.9) [Caron, V., *et al.*, (2011); Sertsou, G., *et al.*, (2002)].

Entre las diferencias que se encuentra en las mezclas físicas y los sistemas dispersos sólidos formulados son:

- Solo se presentan transiciones vítreas en las formulaciones indicando que los componentes se encuentran de manera monofásica.
- El evento endotérmico de Succinato de Desvenlafaxina se visualiza en las mezclas físicas y no en las formulaciones debido a la dispersabilidad y amorfización del principio activo dentro de la dispersión sólida.
- A pesar de que el pico máximo de los eventos endotérmico de la degradación térmica comienza antes en las dispersiones sólidas obtenidas (F3S = 231.40 °C, F4S = 236.03 °C y F7S = 230.73 °C) que las mezclas físicas, estas últimas presentan eventos térmicos más grandes y pronunciados indicando una mayor degradación del fármaco, por lo que son menos estables que las formulaciones.

Las características de los sistemas dispersos sólidos mencionadas en los puntos anteriores prueban el comportamiento de soluciones sólidas amorfas también conocidas como soluciones vítreas. La Figura 28 contiene los diferentes termogramas de DSC de las formulaciones de los sistemas dispersos sólidos, Succinato de Desvenlafaxina, mezclas físicas y excipientes.

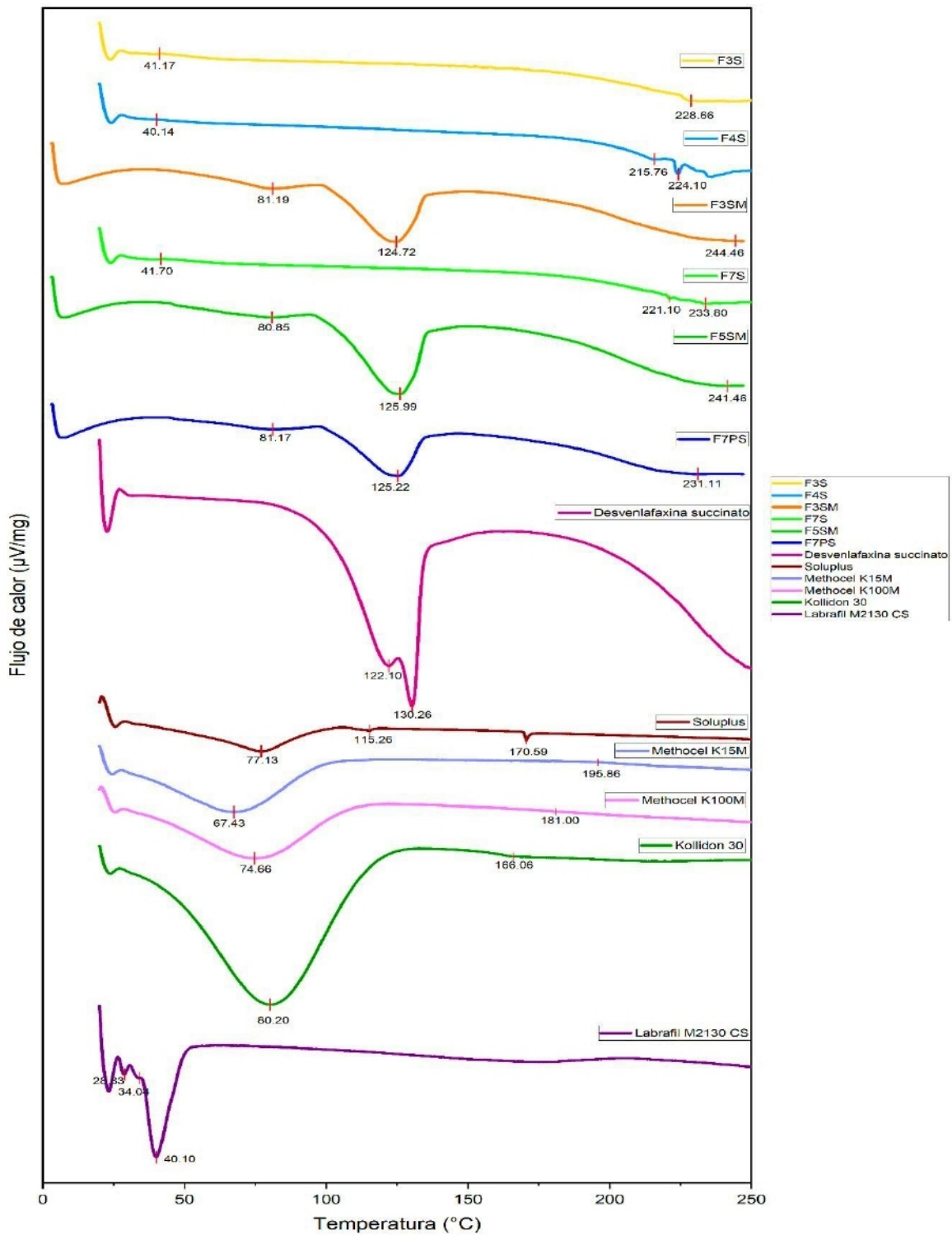


Figura 28. Comparación de termogramas de DSC de las soluciones sólidas vítreas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina: Soluplus®: Methocel™ K15M (F1S y F2S) o K100M (F5S y F6S) y sus componentes de la matriz portadora.

El proceso de evaporación de agua y etanol en las soluciones vítreas obtenidas se encuentra ausente a comparación con las soluciones sólidas cristalinas donde era evidente este comportamiento al observarse el evento endotérmico entre 70°C – 80°C. Otro dato relevante que se visualiza en los termogramas de DSC de las soluciones sólidas cristalinas y de las soluciones sólidas amorfas son las transiciones vítreas que exhiben aproximadamente entre 40°C – 42 °C (excepción la formulación F1P); comparando los eventos térmicos de las muestras físicas donde no se visualiza dicho evento endotérmico, se puede descartar que se trate de restos de Labrafil® M2130 CS que haya faltado incorporarse en los sistemas dispersos sólidos. Además, al colocar un poco del polvo obtenido de las diferentes dispersiones sólidas en un horno de secado a la temperatura de 45 °C, el estado sólido cambia a una apariencia más maleable, suave y a la vez elástica indicativo del estado vítreo de los sistemas dispersos.

En general, la proporción y el porcentaje de Methocel™ K15M y K100M juegan un papel importante en la obtención de soluciones sólidas cristalinas y amorfas, ya que a mayor cantidad de estos polímeros se modificará la cristalinidad del fármaco, viéndose reflejada en la disminución temperatura de fusión hasta llegar a su amorfización sin presentar algún evento endotérmico definido y pronunciado como es el caso de las formulaciones F3S, F4S y F7S (Figura 28).

8.4.2.2 Estudio de difracción de rayos X (identificación del estado cristalino)

En el estudio de difracción de rayos X se analizaron las formulaciones de Kolliphor® P 188: F1P, F4P, F5P y F7P, debido a que contienen las proporciones de Methocel™ (K15M o K100M) y arreglos moleculares más representativas entre las formulaciones desarrolladas. La intensidad de las señales de cada uno de los difractogramas de rayos X se puede relacionar con la cristalinidad de manera proporcional. Se observa que disminuyeron las intensidades de los cuatro ángulos 2-theta principales de Succinato de Desvenlafaxina (5.13°, 10.29°, 20.71° y 25.98°) en las cuatro formulaciones de dispersiones sólidas aproximadamente 65% (formulación F4P) hasta 95% (formulación F1P), indicando que existe una

disminución de la cristalinidad del fármaco. Mientras que la reducción de las intensidades de los picos de los demás ángulos 2-theta alcanzó un 50% observándose en las Figuras 29, 30, 31, 32 y 33 [Bazzo, G. C., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K., (2020); Abdelkader, H., *et al.*, (2014); Reitz, E., *et al.*, (2013); Thommes, M., *et al.*, (2011); Margarit, M. V., Rodríguez, I. C., & Cerezo, A. (1994)].

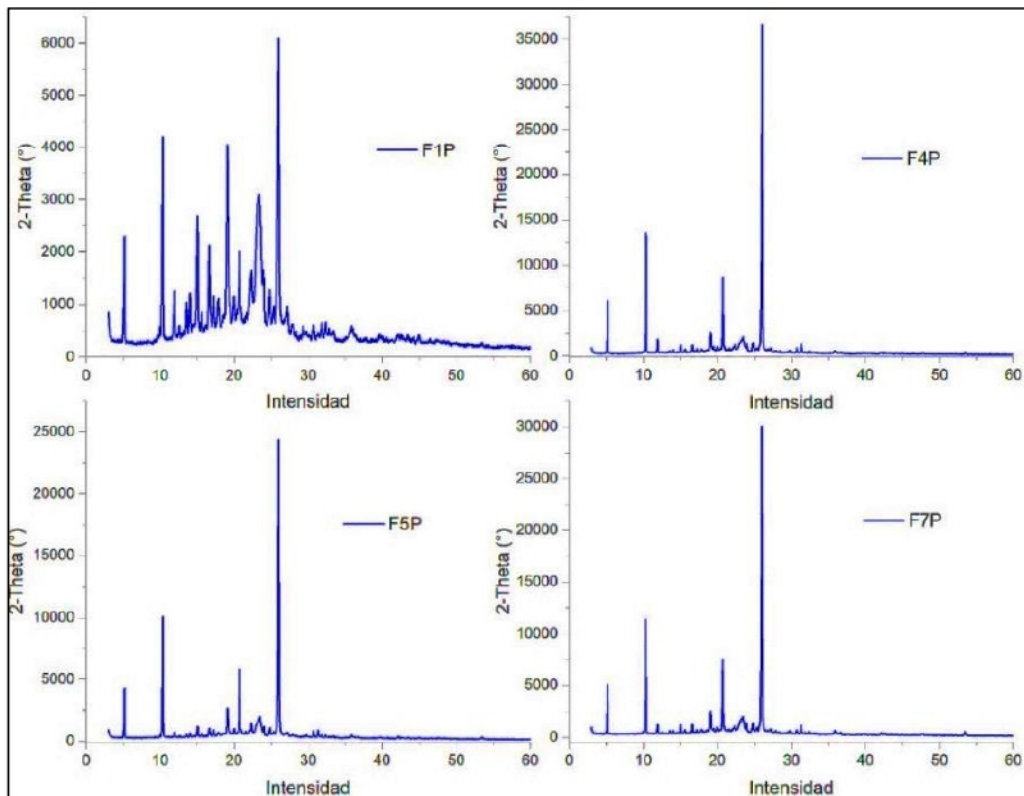


Figura 29. Difractogramas de rayos X de las formulaciones F1P, F4P, F5P y F7P.

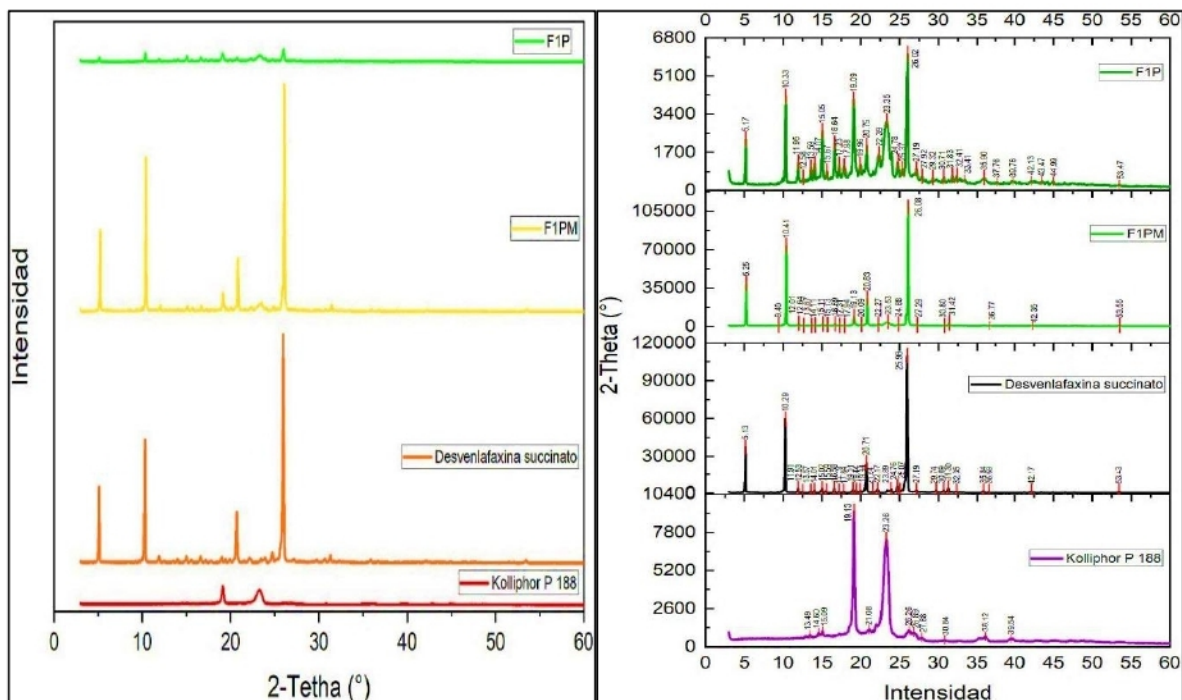


Figura 30. Difractogramas de rayos X de la formulación F1P, mezcla física F1PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.

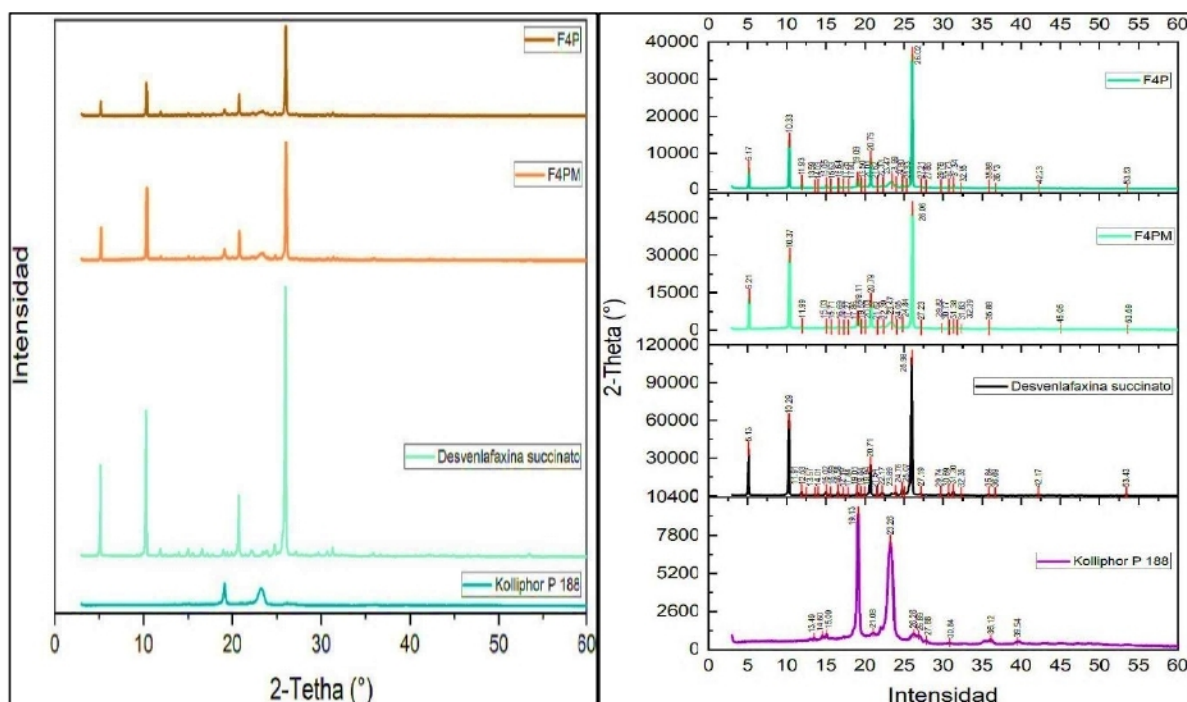


Figura 31. Difractogramas de rayos X de la formulación F4P, mezcla física F4PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.

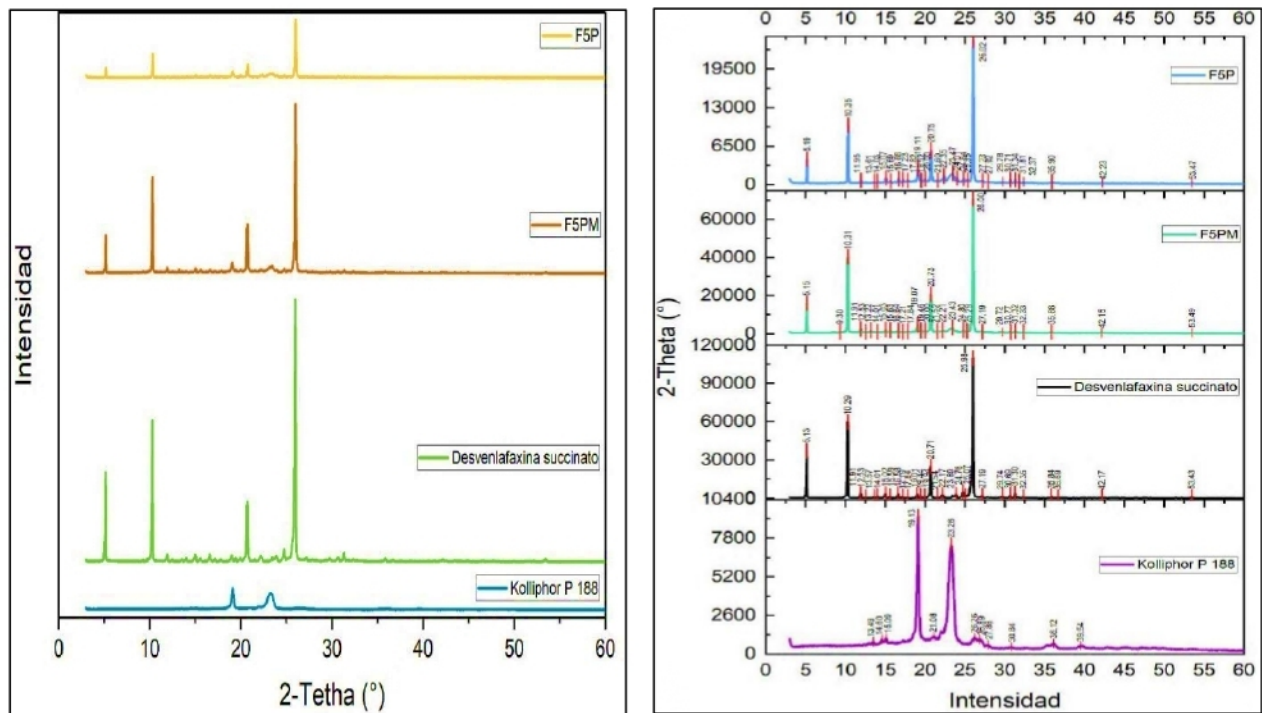


Figura 32. Difractogramas de rayos X de la formulación F5P, mezcla física F5PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.

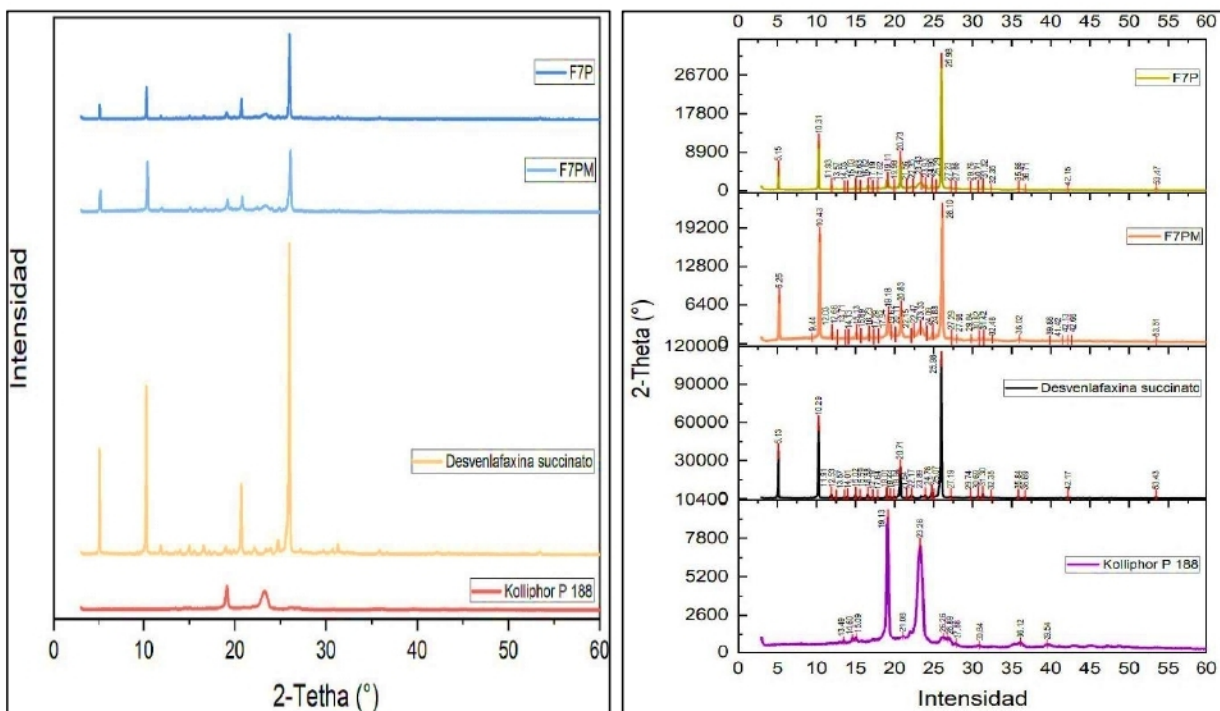


Figura 33. Difractogramas de rayos X de la formulación F7P, mezcla física F7PM, Succinato de Desvenlafaxina y Kolliphor® P 188 en el mismo gráfico.

Además, se observó que la cantidad y el tipo de Methocel™ reduce la cristalinidad del fármaco, en este caso las formulaciones que contienen Methocel™ K100M lo hace en un mayor grado a diferencia con Methocel™ K15M debido a la diferencia de pesos moleculares entre los polímeros. De manera general, las mezclas físicas muestran picos cristalinos más prolongados a comparación que las dispersiones sólidas son más chicos, por lo que se indica que no existe un efecto de dilución del fármaco debido a las proporciones de la formulación. Aparentemente, las principales señales de Kolliphor® P 188 están presentes en las formulaciones de Succinato de Desvenlafaxina.

De que existen modificaciones en las señales de los picos de los difractogramas de las dispersiones sólidas de Succinato de Desvenlafaxina, no se identificó algún pico adicional que apareciera en la estructura cristalina. De acuerdo con las investigaciones realizadas por Dedroog y sus colaboradores en el año 2020 mencionan que existe una cristalinidad parcial de los sistemas dispersos cuando los picos de las señales son más pequeñas que las del fármaco por sí solo y/o sus picos se superponen en un halo amorfo (Figura 34).

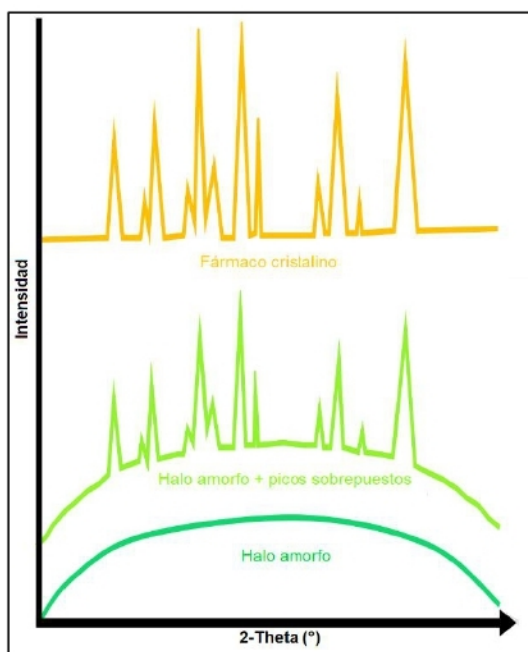


Figura 34. Halo amorfo en dispersión sólida cristalina [Tomado y modificado Dedroog, S., *et al.*, (2020)].

La disminución de los picos del fármaco se observa como principal comportamiento en las dispersiones sólidas desarrolladas de Succinato de Desvenlafaxina con Kolliphor® P 188 y Methocel™ K15M o K100M y la formulación F1P se aprecia un ligero un halo amorfo. Aunque se observó este comportamiento de amorfización en los picos en las formulaciones de Kolliphor® P 188, las dispersiones sólidas obtenidas no se consideran amorfas y solo se mantienen en un estado cristalino térmicamente más activo como mezclas monotéticas (F1P, F4P y F5P).

Por otra parte en los sistemas dispersos sólidos constituidos de Soluplus® hay que señalar que la concentración del fármaco es mayor en la formulación F1S (45.00%), seguido de las formulaciones F2S y F5S (36.00%), después las formulaciones F3S y F6S (32.73%) y por ultimo las formulaciones F4S y F7S (32.14%); no obstante, aunque la cantidad fue igual de fármaco en varios sistemas dispersos sólidos, el tipo y la cantidad de Methocel™ si influye por ejemplo la formulación F3S, la cual solo contiene Methocel™ K15M en una proporción de 0.7 y dio como resultado una solución vítrea, sin embargo, en la formulación F6S está constituida de Methocel™ K 100M y 15M en una proporción 0.5:0.2, resulto en una solución sólida cristalina, observándose que solo se obtuvo una solución sólida amorfa al aumentar la proporción de Methocel™ K15M a 0.2 hasta obtener 0.5:0.4 en la formulación F7S.

Para confirmar el estado cristalino de las dispersiones sólidas obtenidas de Succinato de Desvenlafaxina con Soluplus® y Methocel™ se llevó a cabo el análisis de difracción de rayos X, seleccionando solo aquellos sistemas dispersos representativos basado en su composición y arreglo molecular (F1S, F3S, F5S y F7S) y sus difractogramas se muestran en la Figura 35. Sin embargo, se esperaba que las formulaciones F3S y F7S tuvieran un comportamiento totalmente amorfo, sin presentar picos definidos en sus ángulos 2-theta; por lo tanto, las soluciones vítreas de las formulaciones F3S, F4S y F7S se encuentran en un estado parcialmente cristalino, entonces, se incluyen dentro del grupo de soluciones

sólidas cristalinas. En la Figura 35 se aprecia que el halo amorfo está presente en las cuatro formulaciones estudiadas (F1S, F3S, F5S y F7S) en los difractogramas, lo que indica que existe modificación de la cristalinidad del fármaco [Dedroog, S., *et al.*, (2020)].

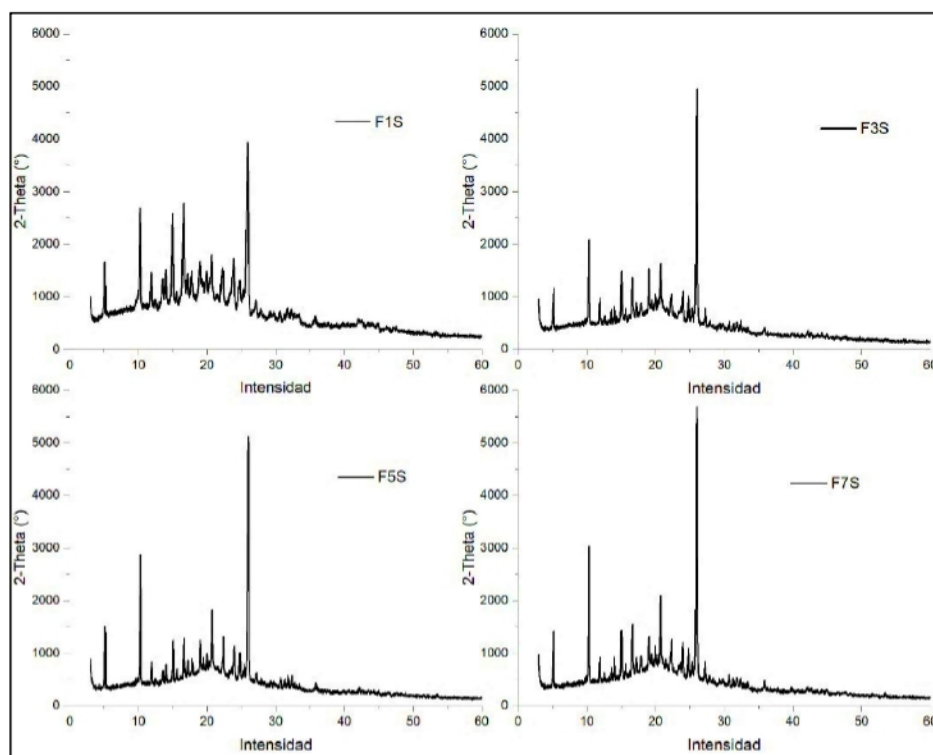


Figura 35. Difractogramas de rayos X de las formulaciones F1S, F3S, F5S y F7S.

Los difractogramas de las formulaciones, mezclas físicas, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® se compararon en un mismo plano de un gráfico para contrastar las intensidades (Figuras 36, 37, 38 y 39); observándose que las mezclas físicas presentan picos cristalinos más grandes a diferencia en las formulaciones de sistemas dispersos cristalinos son más pequeños, indicando que no existe un efecto de dilución del fármaco debido a las proporciones de la formulación.

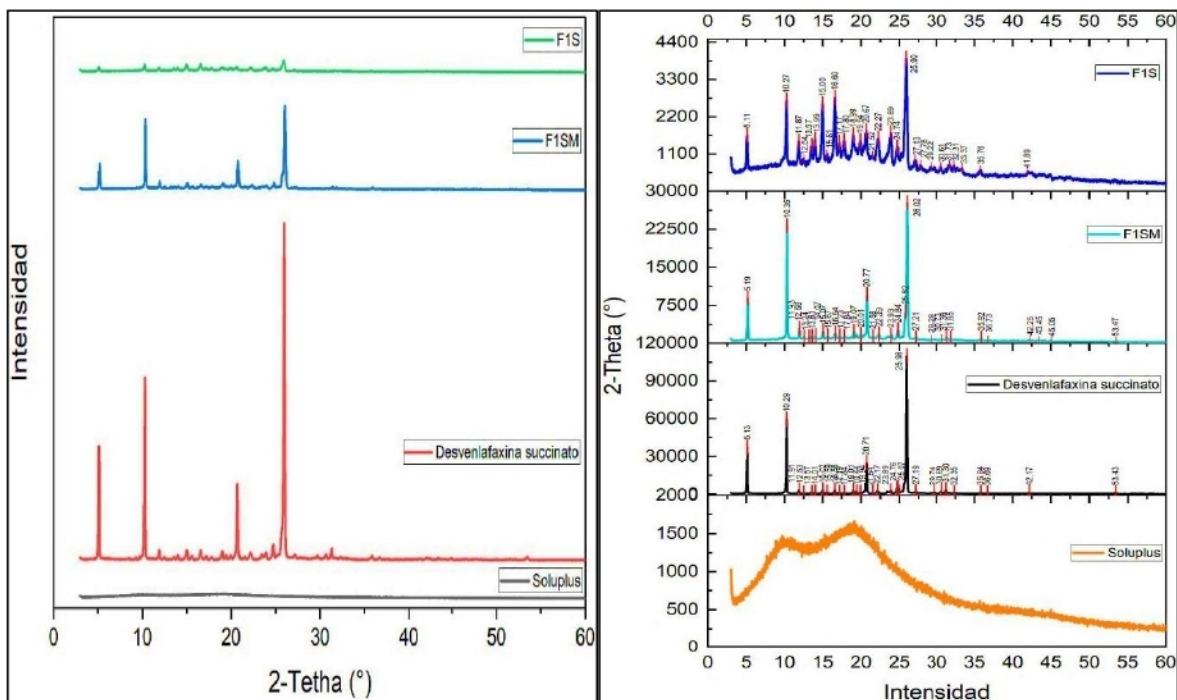


Figura 36. Difractogramas de rayos X de la formulación F1S, mezcla física F1SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.

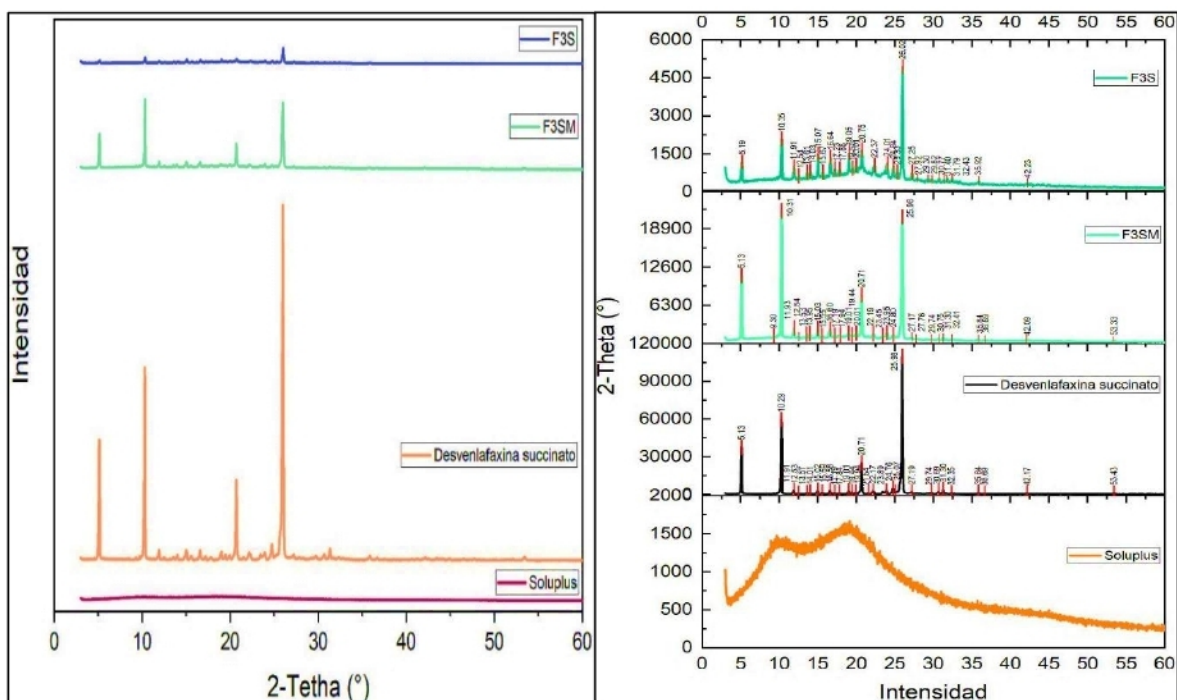


Figura 37. Difractogramas de rayos X de la formulación F3S, mezcla física F3SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.

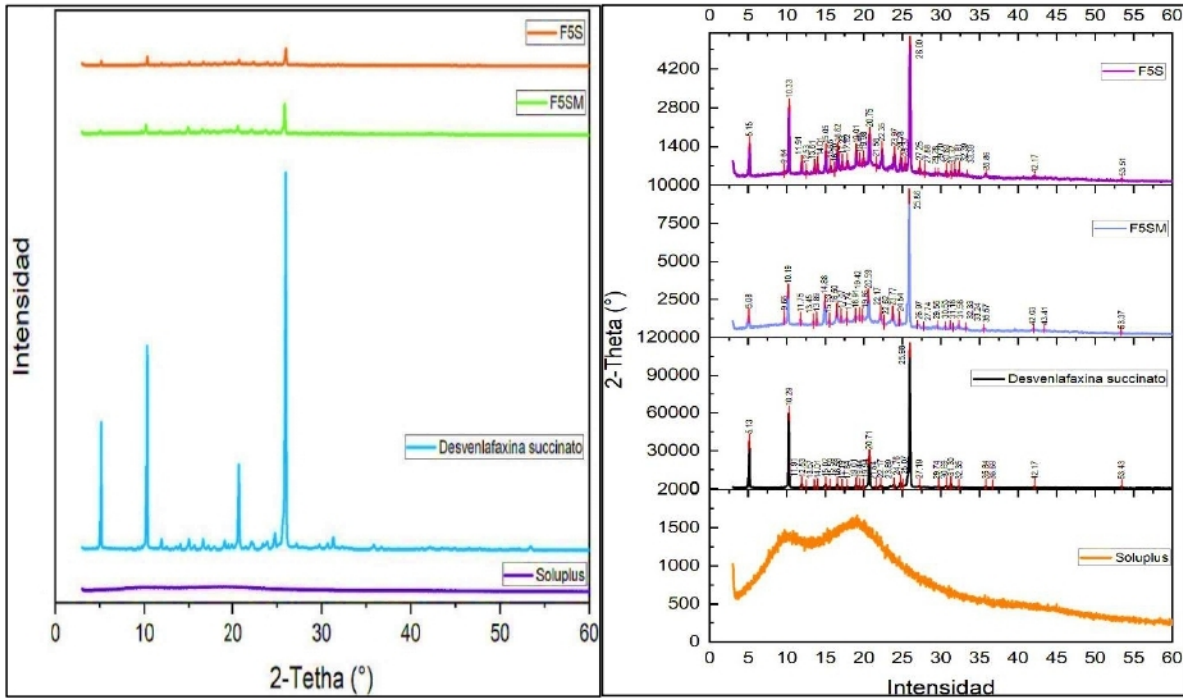


Figura 38. Difractogramas de rayos X de la formulación F5S, mezcla física F5SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.

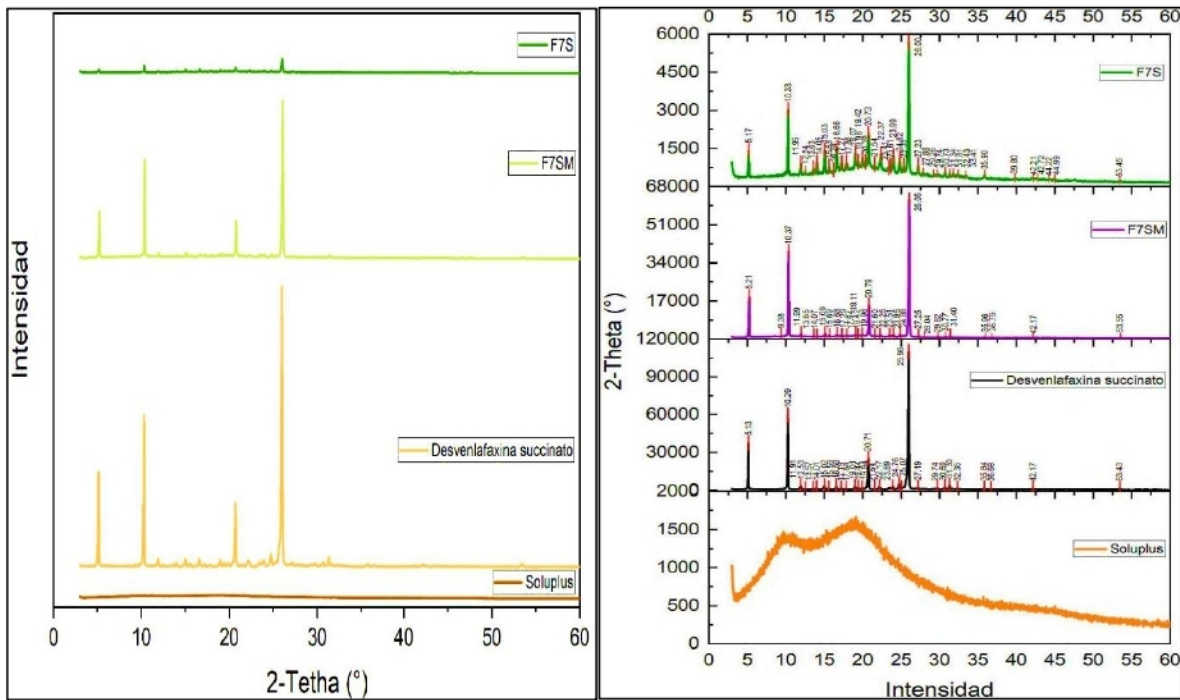


Figura 39. Difractogramas de rayos X de la formulación F7S, mezcla física F7SM, Succinato de Desvenlafaxina y Soluplus® en el mismo gráfico.

Las cuatro intensidades principales de los ángulos 2-theta propios del fármaco puro (5.13° , 10.29° , 20.71° y 25.98°) son más pequeños en las formulaciones obtenidas, aproximadamente se redujeron en un 95 % mientras que las señales de menor tamaño se disminuyeron alrededor de un 50%. Además, se observó que algunas señales propias del fármaco desaparecen y aparecen nuevas señales en las dispersiones sólidas. El Soluplus® es un polímero que se encuentra en un estado amorfo que ayuda a la disminución de la cristalinidad del fármaco. En todos los casos se confirma que la cristalinidad del fármaco se modificó en los sistemas dispersos sólidos [Caron, V., et al., (2011); Sertsou, G., et al., (2002)].

8.4.2.3 Estudio de espectroscopia infrarroja (identificación de interacciones moleculares)

La última parte de la caracterización fisicoquímica de las dispersiones sólidas consistió en identificar los cambios en los espectros infrarrojo para determinar si existe algún tipo de interacción molecular entre los grupos funcionales y los átomos de los diferentes componentes de las formulaciones. En la Figura 40, se observan los espectros infrarrojos de los excipientes utilizados para las formulaciones de dispersiones sólidas.

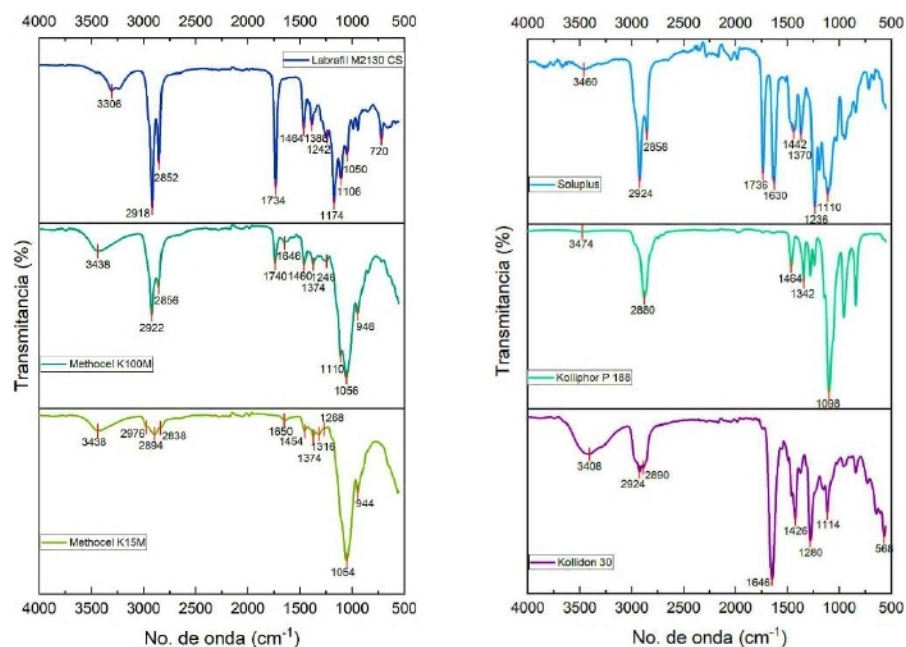


Figura 40. Espectros infrarrojos de los excipientes: Labrafil® M2130 CS, Methocel™ K15M y K100M, Soluplus, Kolliphor® P 188 y Kollidon® 30.

Posterior, se obtuvieron los espectros infrarrojos de las formulaciones de las dispersiones sólidas, para estudiar las interacciones de los componentes de cada de estas.

En la Figura 41, se observan los espectros IR de los grupos funcionales y enlaces de tipo polar (como -OH, C=O, CH₃-N C-OH, C-N o C-O) de las formulaciones de Kolliphor® P 188, donde el espectro IR de color azul claro representa al de Succinato de Desvenlafaxina, seguido de las formulaciones de las dispersiones solidas (F1P, F4P, F5P y F7P) así como las mezclas físicas (F1PM, F4PM, F5PM y F7PM). De forma general las señales de bandas del principio activo identificados se presentan en las 4 formulaciones de dispersiones sólidas y en sus mezclas físicas (Figura 41).

En la comparación de las formulaciones y sus mezclas físicas, se muestran una similitud en su número de onda en las bandas observadas, sin embargo, en la formulación F1P se identificó una diferencia con las mezclas físicas F1PM, F4PM y F5PM se ubica una banda entre el número de onda de 1392 cm⁻¹ - 1396 cm⁻¹ que podría corresponder al estiramiento del enlace C-OH del fármaco (1396 cm⁻¹, Figura 42) y de Labrafil® M2130 CS (1388 cm⁻¹, Figura 40); mientras que las formulaciones F3S, F5S y F7S y la mezcla física F7PM no presentan dicha señal, este comportamiento podría tratarse de interacciones de puentes de hidrogeno.

En todas las formulaciones de Kolliphor® P 188 y sus mezclas físicas se identificó una banda entre el número de onda de 1736 cm⁻¹ - 1742 cm⁻¹ que corresponde al grupo funcional éster C-O-C=O proveniente de Methocel™ K100M (1740 cm⁻¹, Figura 40) y del Labrafil® M2130 CS (1734 cm⁻¹, Figura 40).

Nota 3: Las bandas de los espectros IR de los enlaces polares se visualizan en un recuadro de color verde en las Figuras 41, 42, 43 y 44 y las bandas de los enlaces apolares se visualizan en un recuadro de color azul menta en las Figuras 42 y 44.

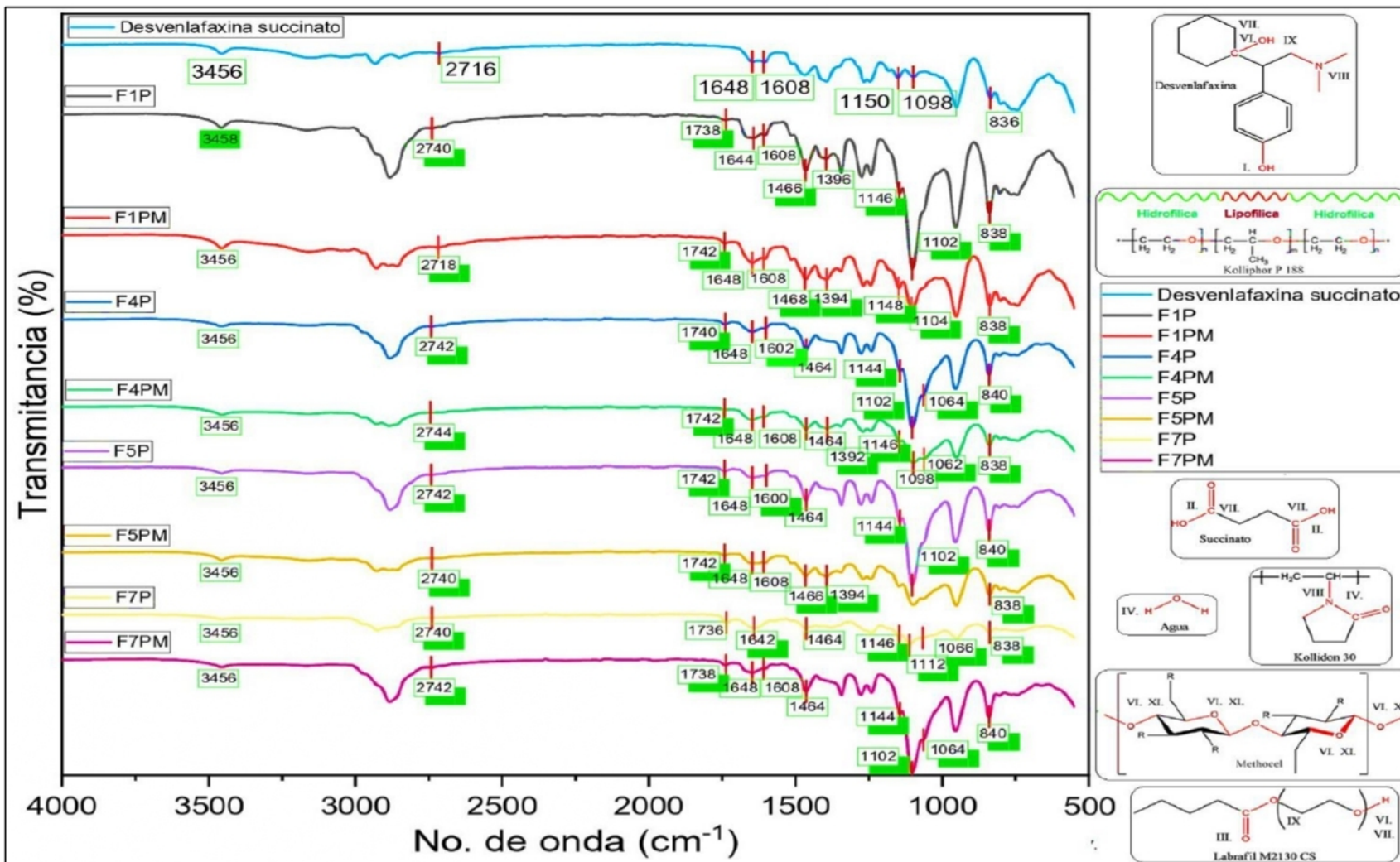


Figura 41. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Kolliphor® P 188.

Por otra parte, en la Figura 42 se observan los espectros IR de las formulaciones y sus mezclas físicas de Kolliphor® P 188 de los enlaces o grupos funcionales apolares (C-H, -CH₃, -CH=CH-, C-N, N-CH₃ y -CH₂) y polares. Al comparar las bandas, se observa que la señal de la banda de 1468 cm⁻¹ de Succinato de Desvenlafaxina corresponde al estiramiento de los enlaces -CH=CH- o CH₃-N (Figura 42) el cual está ausente en las formulaciones de las dispersiones sólidas Kolliphor® P 188 y sus mezclas físicas.

Otra diferencia significativa son las bandas de presentes en el número de onda 2932 cm⁻¹ y 2850 cm⁻¹ que se encuentran separados en Succinato de Desvenlafaxina que corresponde a las señales de los estiramientos de los enlaces C-H, específicamente de carbonos sp² y sp³, sin embargo, en las dispersiones sólidas y sus mezclas físicas se identifican como una banda unida con una longitud de onda diferente, localizado en el número de onda entre 2882 cm⁻¹ – 2884 cm⁻¹, específicamente en las formulaciones F1P, F4P, F5P y la mezcla física F7PM. Mientras que las bandas de Succinato de Desvenlafaxina mencionados se identificaron en la formulación F7P y en las mezclas físicas.

En la formulación F7P se encontró una nueva señal en el número de onda de 1416 cm⁻¹ (recuadro de color azul menta en la Figura 42), generalmente pertenece a los movimientos de estiramiento y flexión de los enlaces -CH₂-C=C, -C-H, C-CH₂ con CH₂ o CH₃. Los cambios identificados y mencionados podrían indicar la presencia de interacciones dipolo-dipolo entre estos enlaces que se encuentran los componentes de los sistemas dispersos mencionados.

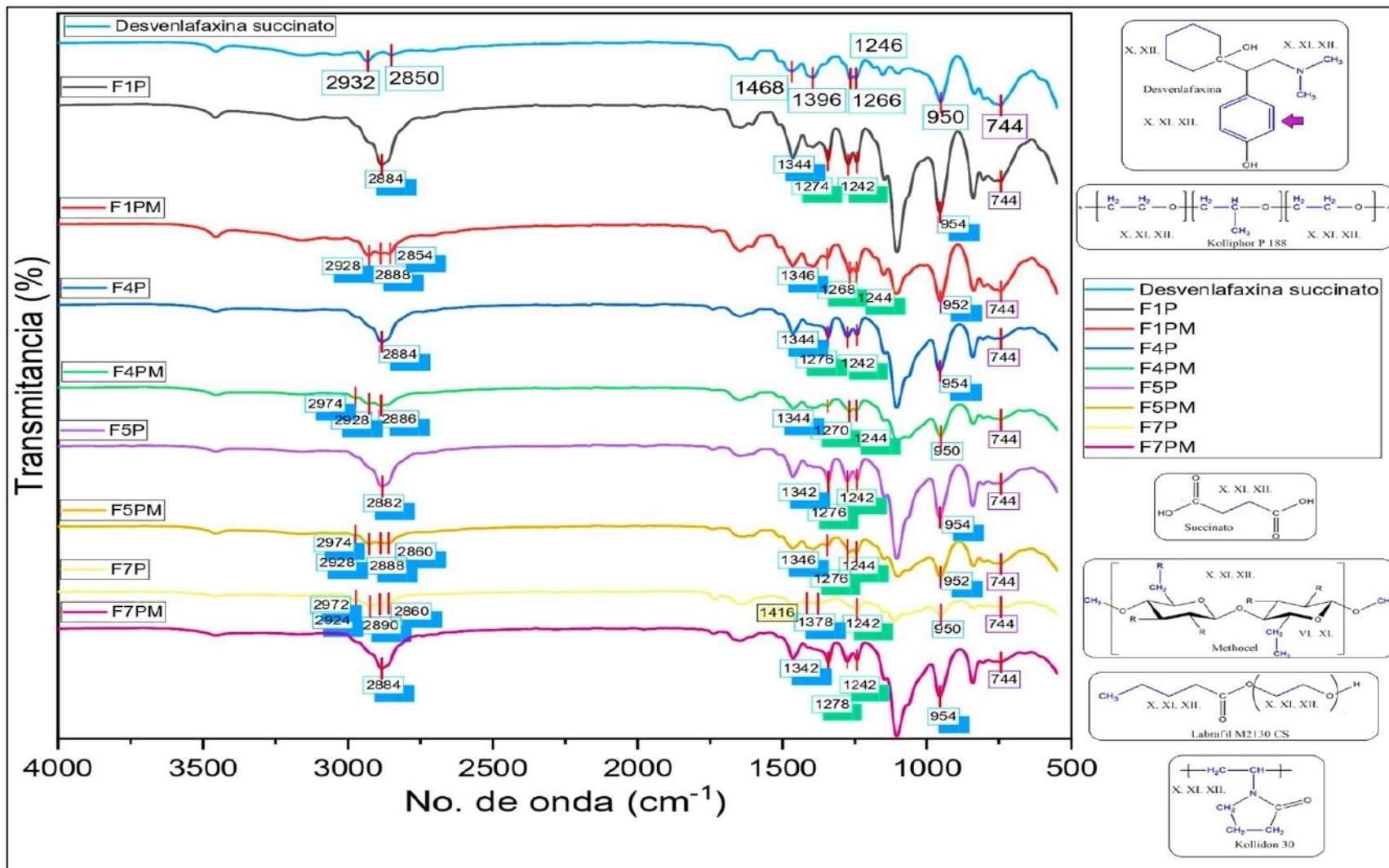


Figura 42. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo apolar y polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Kolliphor® P 188.

En la Figura 43 se visualizan los espectros IR de las formulaciones de Soluplus® y sus mezclas físicas de los grupos funcionales y enlaces de tipo polar (por ejemplo -OH, C=O, CH₃-N, C-OH, C-N o C-O). Una de las similitudes observadas fue que todas las bandas principales de Succinato de Desvenlafaxina se identificaron en las formulaciones de los sistemas dispersos sólidos estudiados (F1S, F3S, F5S y F7S) y sus mezclas físicas (F1SM, F3SM, F5SM y F7SM).

En la formulación F7S y su mezcla física, se observa una diferencia en el número de onda de la banda del estiramiento del enlace -OH perteneciente al carboxilato de Succinato de Desvenlafaxina (2716 cm⁻¹) que cambio en la formulación F7S (2702 cm⁻¹) y su mezcla física F7SM (2742 cm⁻¹). Además, se identificó que en la formulación F3S y su mezcla física presenta una señal aproximadamente a los 1688 cm⁻¹ que no se encontró en los demás sistemas dispersos de Soluplus® y de Kolliphor® P 188 (recuadro de color azul menta en la Figura 43), esta banda es secundaria y proviene de la banda principal de 1644 cm⁻¹; generalmente en el número de onda mencionada se encuentran señales de grupos funcionales que contienen carbonilos C=O como ésteres, amidas, ácidos carboxílicos, derivados de ácidos carboxílicos contenidos en las moléculas de los excipientes utilizados en las formulaciones de las dispersiones sólidas de Soluplus®.

Por otra parte, en la Figura 44 se observan los espectros IR de las formulaciones y sus mezclas físicas de Soluplus® de los enlaces o grupos funcionales apolares (C-H, -CH₃, -CH=CH-, C-N, N-CH₃ y -CH₂) y polares. En el enlace polar del estiramiento del enlace C-OH del fármaco (1396 cm⁻¹, Figura 44) y de Labrafil® M2130 CS (1388 cm⁻¹, Figura 40) se observa que cambia su número de onda en la formulación F7S y su mezcla física donde está ausente dicha señal.

En las formulaciones F3S y F5S y la mezcla física F3SM se identifica una banda secundaria (entre 1182 cm⁻¹ – 1184 cm⁻¹, recuadro de color azul menta, Figura 43) en la banda principal de 1112 cm⁻¹, generalmente corresponde a las vibraciones de los enlaces C-O, C-O-C, R-OH (alcohol secundario) y -R-O-C=O (grupo éster).

Estos cambios podrían indicar la presencia de interacciones puentes de hidrógeno.

En todos los espectros IR de las formulaciones de dispersiones sólidas que contienen Soluplus® y sus mezclas físicas (Figura 43), se identificó una banda entre el número de onda de 1734 cm^{-1} - 1738 cm^{-1} que corresponde al grupo funcional éster (C-O-C=O) propio del mismo Soluplus® (1736 cm^{-1} , Figura 40), Methocel™ K100M (1740 cm^{-1} , Figura 40) y de Labrafil® M2130 CS (1734 cm^{-1} , Figura 40).

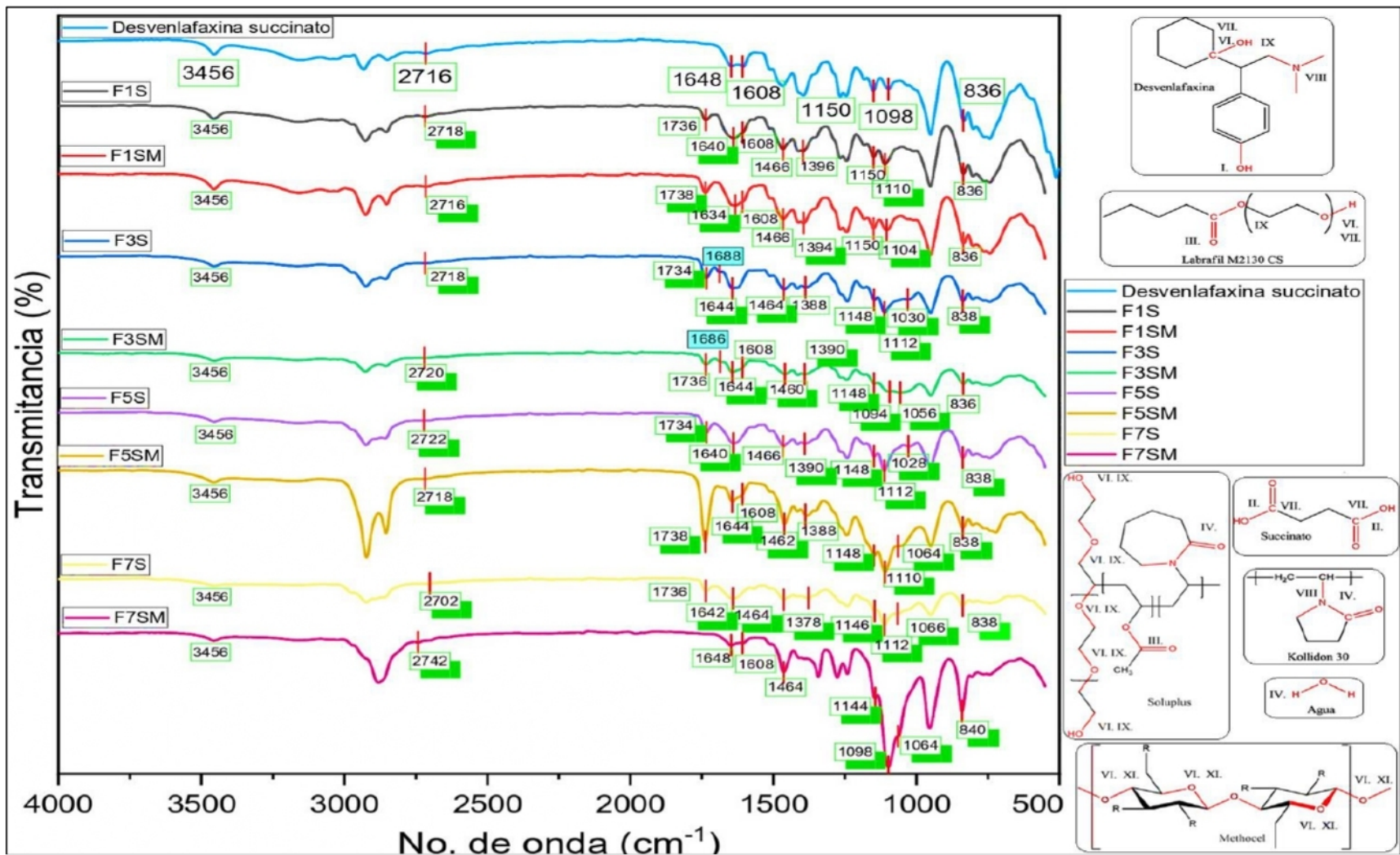


Figura 43. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Soluplus®.

De manera general, las bandas principales de los enlaces apolares (recuadros de color verde, Figura 44) del principio activo también se identifican en las formulaciones y sus mezclas físicas (excepción F7SM, solo se visualiza una banda en el número de onda de 2882 cm^{-1} en lugar de las bandas de 2932 cm^{-1} y 2850 cm^{-1} que se encuentran separados en Succinato de Desvenlafaxina que corresponde a las señales de los estiramientos de los enlaces C-H). En la formulación F1S se identifica una banda en el número de onda de 2974 cm^{-1} que no se encuentra en el principio activo ni en su mezcla física, el mismo caso pasa en la formulación F7S, pero aparece otra banda en el número de onda de 2892 cm^{-1} .

En las formulaciones F3S con su mezcla física F3SM, F5S con su mezcla física F3SM y F7S se encontró una señal nueva que tiene un número de onda de 1416 cm^{-1} (recuadro de color azul menta, Figura 44), generalmente pertenece a los movimientos de estiramiento y flexión de enlaces $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, $-\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{CH}_2$ con CH_2 o CH_3 . Por lo tanto, los cambios mencionados en las bandas anteriores podrían indicar la presencia de interacciones dipolo-dipolo entre estos enlaces que se encuentran los componentes de los sistemas dispersos mencionados.

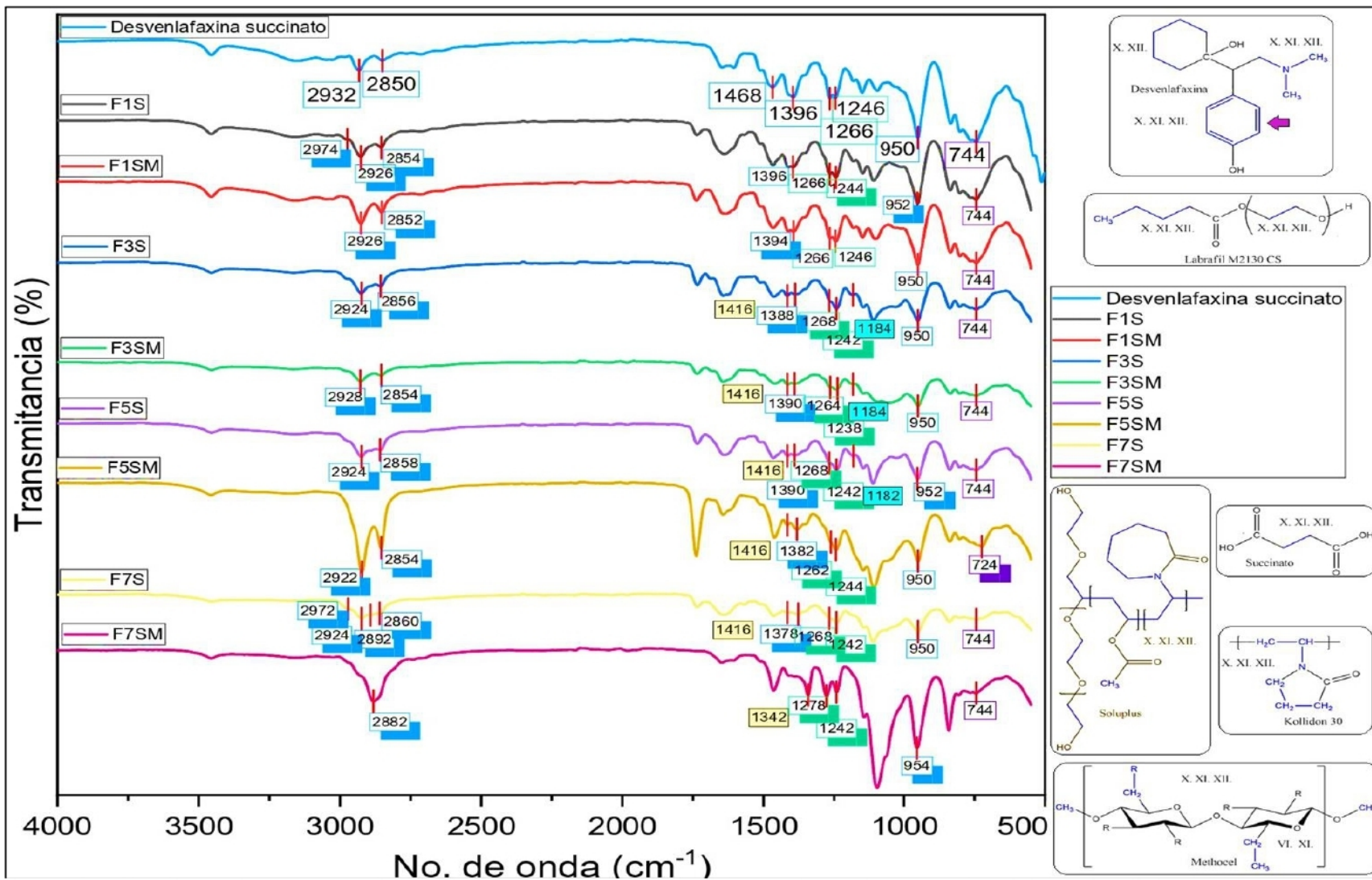


Figura 44. Identificación de grupos funcionales y enlaces de tipo apolar y polar en los espectros infrarrojos de los sistemas dispersos de Soluplus®.

8.5 Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina

La formulación general de los sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina está constituida por un núcleo formado por cuatro componentes, una capa de sello y una capa entérica. La capa de sello fue requerida para evitar una incompatibilidad con el núcleo y la capa entérica porque la Succinato de Desvenlafaxina se considera una base débil que puede interaccionar con materiales ácidos como los derivados del ácido metacrílico del que está compuesto el Aquarius™ CONTROL ENA MAY218005 WHITE Coating System. La capa entérica proporciona un efecto retardado evitando que el principio activo sea liberado en el medio ácido del estómago y así lograr llegar al intestino delgado, específicamente inicie su liberación en el duodeno debido a la disociación de dicha capa en un pH 5.5. La función y porcentajes de cada uno de los materiales en la formulación general se menciona en la Tabla 20.

Tabla 20. Formulación general de sistemas de liberación modificada (S.L.M) de Succinato de Desvenlafaxina.

Componente	Porcentajes	Función	Parte del S.L.M.
Dispersión sólida	84.0 %-98.0 % ¹	Agente activo (granulado)	Núcleo
Celulosa microcristalina PH 102	3.3 %-13.6 % ¹	Diluyente	
Estearato de magnesio	1.0 %	Lubricante	
Dióxido de silicio coloidal	0.5 %	Deslizante	
Clear®	3 % ²	Agente protector	Capa de sello
Aquarius™ CONTROL ENA MAY218005 WHITE Coating System	10 % ³	Agente entérico	Capa entérica

1. Ajuste por valoración; 2. Ganancia en peso del núcleo; 3. Ganancia en peso del núcleo con capa de sello.

Las dispersiones sólidas F1P y F1S fueron descartadas para desarrollar sistemas de liberación modificada debido a que no contienen el agente de liberación prolongada, Methocel™ K15M o Methocel™ K100M. El resto de las formulaciones de Soluplus® y Kolliphor® P 188 fueron utilizadas para desarrollar sistemas de liberación prolongada debido a que contienen algún tipo de Methocel™; la cantidad de dispersión sólida empleada fue ajustada de acuerdo con la valoración.

El diseño de matriz de formulación de los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina que contienen ambos portadores se muestra en las Tablas 21, 22, 23 y 24.

Tabla 21. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina - Kolliphor® P 188 parte 1.

Insumos	Proporción (fármaco-portador-agente de liberación prolongada)								
	F2P Formula 2 (1:1:0.5)			F3P Formula 3 (1:1:0.75)			F4P Formula 4 (1:1:0.9)		
	Peso (mg)	Porcentaje (%)	30 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)
Dispersión sólida (equivalente a 100 mg Succinato de Desvenlafaxina) ¹	268.82	86.72	N/A	295.7	92.41	N/A	311.80	97.44	N/A
Ajuste por valoración ²	263.29	84.93	7.90	288.0	90.00	5.76	304.60	95.20	6.09
(100 %) ³	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A
Celulosa microcristalina PH 102**	42.06	13.57	1.26	27.20	8.50	0.54	10.60	3.30	0.21
Estearato de magnesio	3.10	1.00	0.09	3.20	1.00	0.06	3.20	1.00	0.06
Dióxido de silicio coloidal	1.55	0.50	0.05	1.60	0.50	0.03	1.60	0.50	0.03
Total	310.00	100.00	9.30	320.00	100.00	6.40	320.0	100.00	6.40

¹Cantidad de dispersión sólida al 100%; ²Cantidad ajustada por valoración de la dispersión sólida, N/A = No aplica; ³100% = Peso al 100% de acuerdo con el ajuste por valoración.

Tabla 22. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina – Kolliphor® P 188 parte 2.

Insumos	Proporción (fármaco-portador-agente de liberación prolongada)								
	F5P Formula 5 (1:1:0.5)			F6P Formula 6 (1:1:0.75)			F7P Formula 7 (1:1:0.9)		
	Peso (mg)	Porcentaje (%)	30 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)
Dispersión sólida (equivalente a 100 mg Succinato de Desvenlafaxina) ¹	268.80	84.01	N/A	295.70	92.41	N/A	311.80	97.44	N/A
Ajuste por valoración ²	303.40	94.80	6.07	286.20	89.43	5.72	300.80	94.01	6.02
(100 %) ³	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A
Celulosa microcristalina PH 102**	11.80	3.70	0.24	29.00	9.07	0.58	14.40	4.49	0.29
Estearato de magnesio	3.20	1.00	0.06	3.20	1.00	0.06	3.20	1.00	0.06
Dióxido de silicio coloidal	1.60	0.50	0.03	1.60	0.50	0.03	1.60	0.50	0.03
Total	320.00	100.00	6.40	320.00	100.00	6.40	320.00	100.00	6.40

¹Cantidad de dispersión sólida al 100%; ²Cantidad ajustada por valoración de la dispersión sólida, N/A = No aplica; ³100% = Peso al 100% de acuerdo con el ajuste por valoración.

Tabla 23. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina - Soluplus® (F2S, F3S y F4S).

Insumos	Proporción (fármaco-portador-agente de liberación prolongada)								
	F2S Formula 2 (1:1:0.5)			F3S Formula 3 (1:1:0.75)			F4S Formula 4 (1:0.9:0.9)		
	Peso (mg)	Porcentaje (%)	30 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)
Dispersión sólida (equivalente a 100 mg Succinato de Desvenlafaxina) ¹	277.78	89.61	N/A	305.5	95.46	N/A	311.3	97.27	N/A
Ajuste por valoración ²	275.85	88.98	8.28	298.5	93.27	5.97	303.0	94.70	6.06
(100 %)	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A
Celulosa microcristalina PH 102 ³	29.50	9.52	0.89	16.7	5.23	0.33	12.2	3.80	0.24
Estearato de magnesio	3.10	1.00	0.09	3.2	1.00	0.06	3.2	1.00	0.06
Dióxido de silicio coloidal	1.55	0.50	0.05	1.6	0.50	0.03	1.6	0.50	0.03
Total	310.0	100.00	9.30	320.0	100.00	6.40	320.0	100.00	6.40

¹Cantidad de dispersión sólida al 100%; ²Cantidad ajustada por valoración de la dispersión sólida, N/A = No aplica; ³100% = Peso al 100% de acuerdo con el ajuste por valoración.

Tabla 24. Diseño de matriz de formulación para sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina - Soluplus® (F5S, F6S y F7S).

Insumos	Proporción (fármaco-portador-agente de liberación prolongada)								
	F5S Formula 5 (1:1:0.5)			F6S Formula 6 (1:1:0.75)			F7S Formula 7 (1:0.9:0.9)		
	Peso (mg)	Porcentaje (%)	30 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)	Peso (mg)	Porcentaje (%)	20 tab (g)
Dispersión sólida (equivalente a 100 mg Succinato de Desvenlafaxina) ¹	277.8	86.81	N/A	305.5	95.46	N/A	311.3	97.27	N/A
Ajuste por valoración ²	302.4	94.50	6.05	295.7	92.39	5.91	300.6	93.94	6.01
(100 %) ³	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A	(100)	N/A	N/A
Celulosa microcristalina PH 102**	12.8	4.00	0.26	19.5	6.11	0.39	14.6	4.56	0.29
Estearato de magnesio	3.2	1.00	0.06	3.2	1.00	0.06	3.2	1.00	0.06
Dióxido de silicio coloidal	1.6	0.50	0.03	1.6	0.50	0.03	1.6	0.50	0.03
Total	320.0	100.00	6.40	320.0	100.00	6.40	320.0	100.00	6.40

¹Cantidad de dispersión sólida al 100%; ²Cantidad ajustada por valoración de la dispersión sólida, N/A = No aplica; ³100% = Peso al 100% de acuerdo con el ajuste por valoración.

Las formulaciones F3S y F7P de cada portador presentaron los valores de factor de similitud más alto, entonces se seleccionaron para ser recubiertas por una capa de sello y entérico. La Tabla 25 indica las cantidades empleadas de los excipientes y ganancia de pesos del comprimido por capa.

Tabla 25. Cantidades de agente protector y entérico, así como de los pesos teóricos de la ganancia en peso de cada parte del sistema de liberación modificada.

Parte del sistema de liberación modificada y excipientes	Cantidades		
	F3S (mg)	F7P (mg)	Porcentaje (%)
Núcleo	320.00	320.00	100.00
Clear®	9.60	9.60	3.00
Núcleo con capa de sello	329.60	329.60	100.00
Aquarius™ CONTROL ENA MAY218005 WHITE Coating System	32.96	32.96	10.00
Núcleo con capa de sello y entérica	362.56	362.56	362.56

8.6 Parámetros de procesos de fabricación para sistemas de liberación modificada

Para fabricar de manera controlada los sistemas de liberación modificada desde la obtención de los núcleos de los sistemas de liberación prolongada hasta recubrirlos con el agente protector y el agente entérico, se determinó y empleo los mismos parámetros de procesos de fabricación para todas las formulaciones de Sluplus® y Kolliphor® P 188. Los parámetros de proceso de fabricación para obtener los sistemas de liberación modificada se mencionan en las Tablas 26 y 27.

Tabla 26. Parámetros de proceso de la etapa de tableado para obtener los núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina.

Parámetro de proceso	Valor de operación
Presión de compactación	4 kN
Punzones	10 mm
Velocidad rotativa	6 rpm

Tabla 27. Parámetro de proceso de la etapa de recubrimiento de sello y entérico para núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina.

Parámetro de proceso	Intervalos de operación	
	Recubrimiento de sello	Recubrimiento entérico
Entrada de temperatura de aire	70 °C – 85 °C	75 °C – 85 °C
Salida de temperatura de aire	35 °C – 40 °C	35 °C – 40 °C
Entrada de flujo de aire	28 CFM – 29 CFM	28 CFM – 29 CFM
Velocidad de bombo	20 rpm – 28 rpm	26 rpm – 28 rpm
Velocidad de bomba peristáltica	10 rpm – 12 rpm	9 rpm – 12 rpm
Bomba de tiempo reverso	5 s – 9 s	5 s – 9 s
Presión de boquilla	35 PSI – 40 PSI	40 PSI – 41.3 PSI

8.7 Propiedades fisicoquímicas de los sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina

Las propiedades fisicoquímicas que se analizaron como atributos de calidad para los núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina fueron tres: dureza, peso y valoración. La Tabla 28 describe los resultados de los atributos de calidad mencionados:

Tabla 28. Resultados de los atributos de calidad de cada formulación de núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina.

Formulación	Peso			Valoración (90 %-110 %)	Dureza (kp)
	Promedio (mg) (90 %-110 %)	D.E.	C.V. (%)		
F2S*	305.81	0.94	0.31	101.94	10.28
F3S	318.28	0.48	0.15	100.83	9.12
F4S	319.87	0.47	0.15	99.68	9.06
F5S	319.90	0.48	0.15	100.25	11.04
F6S	320.31	0.62	0.19	101.07	9.58
F7S	319.98	0.39	0.12	101.89	7.66
F2P*	306.76	0.39	0.13	99.82	5.56
F3P	316.48	1.88	0.60	100.45	5.46
F4P	315.15	1.43	0.45	102.27	5.19
F5P	319.03	1.19	0.37	101.17	5.46
F6P	318.50	1.36	0.43	101.46	5.60
F7P	319.18	1.44	0.45	100.01	4.94

*Estas formulaciones de tabletas se consideró con un peso promedio teórico de 310 mg (F2S y F2P). En el resto de las formulaciones fueron considerado un peso promedio teórico de 320 mg.

Los resultados de la valoración obtenida de cada una de las formulaciones de los núcleos de sistemas de liberación prolongada se mantienen entre 90% - 110%. En el caso del peso promedio de las formulaciones de Kolliphor® P 188 están en 306.76 mg – 319.18 mg y de las formulaciones de Soluplus® tienen un peso promedio de 305.81 mg – 320.31 mg. Ambas pruebas cumplieron con la especificación de la FEUM 13^a para formas farmacéutica sólidas.

Mientras que, la dureza varía entre las formulaciones, observándose que hay una relación proporcional entre la cantidad de Methocel™ K15M y/o K100M y la dureza obtenida, ya que a menor cantidad del agente de liberación prolongada se posee

una menor dureza, por lo tanto, las fuerzas de cohesión entre partículas se encuentran reducidas, provocando la disminución de la ruptura en las tabletas. Al comparar los dos grupos de formulaciones con diferente portador, las que contienen Soluplus® presentan una mayor dureza comparadas con las constituidas con Kolliphor® P 188 debido a las distintas propiedades de deformación. Probablemente en Soluplus® predominen más las propiedades de deformación de tipo plásticas que elásticas originando el aumento de la fuerza de unión entre las partículas dando como resultado un comprimido con una mayor resistencia mecánica (dureza) [Brady, J., *et al.*, (2017); Ilic, I., *et al.*, (2013); Li, X.H., *et al.*, (2013)]. Durante la compresión no se observaron problemas de laminación o adherencia en ningún de los comprimidos fabricados.

Las formulaciones F3S y F7P fueron seleccionadas para ser recubiertas con la capa de sello, cada núcleo gana un 3% de peso equivalente a 9.6 mg, llegando a un peso promedio teórico de 329.6 mg. Los resultados del peso promedio se visualizan en la Tabla 29.

Tabla 29. Resultados del peso promedio de las tabletas de Succinato de Desvenlafaxina recubiertas con la capa de sello.

Formulación	Peso		
	Promedio (mg) (90 %-110 %)	D.E.	C.V. (%)
F3S	329.80	2.06	0.62
F7P	331.14	3.14	0.95

Ambos núcleos cubiertos de las dos formulaciones se encuentran en un peso promedio entre 90 % - 110 % (296.64 % - 362.56 mg, donde el 100 % = 329.6 mg) de acuerdo con la especificación de FEUM 13^a para formas farmacéutica sólidas [Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2018)].

Los atributos de calidad que fueron evaluados para los sistemas de liberación prolongada – retardara de Succinato de Desvenlafaxina que contienen una capa de sello y una capa entérica fueron peso, dureza, friabilidad, prueba de

gastrorresistencia y prueba de funcionalidad entérica, los resultados se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30. Resultados de los atributos de calidad de los sistemas de liberación prolongada – retardara de Succinato de Desvenlafaxina.

Formulación	Peso			Dureza (kp)	Friabilidad (<1.0 %)	Gastrorresistencia		F.E. ³ (%)
	Promedio (mg) (90 %-110 %)	D.E.	C.V. (%)			F.A. ¹ (<10%)	F.S.A. ² (>5%)	
F3S	364.90	1.85	0.51	16.48	0.03	0.00	18.86	3.64
F7P	362.00	1.41	0.39	8.6	0.03	0.00	16.40	3.43

¹Fase ácida; ²Fase de solución amortiguadora; ³Funcionalidad entérica

El peso promedio de las tabletas recubiertas de las dos formulaciones se mantuvo entre 90 % – 110 % (326.30 mg - 398.82 mg donde el 100% es igual 362.56 mg); la friabilidad resultante es menor a 1.0% de pérdida de peso; la prueba de gastrorresistencia en la fase ácida es menor al 10% mientras que la fase de solución amortiguadora es mayor al 5%; los atributos de calidad mencionado cumplen con sus especificaciones establecidas por la FEUM 13^a [Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2018)].

Por otra parte, la prueba de funcionalidad entérica evaluó la ganancia en peso de la capa entérica en una condición de solución de HCl 0.1 N resultó en un 3.64 % para la formulación F3S y un 3.43 % en la formulación F7P, fue semejante el resultado en ambos comprimidos recubiertos. No se observó deslavamiento o desintegración de la capa entérica.

Mientras que, la dureza fue mayor en los comprimidos con recubrimiento a diferencia de los núcleos que no lo contienen debido a las capas de sello y entérico que aumenta la dureza. Entre las formulaciones F3S y F7P, F3S es más dura a comparación que F7P, diferencia debida principalmente a la influencia de las propiedades de deformación del tipo de portador [Brady, J., *et al.*, (2017); Ilić, I., *et al.*, (2013) Li, X.H., *et al.*, (2013)].

8.8 Perfil de disolución de los sistemas de liberación modificada de Succinato de Desvenlafaxina

El perfil de disolución se evaluó para los núcleos de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina sin recubrimiento de capa de sello y entérica comparándose con el perfil de disolución del medicamento de referencia pristiq®. El comportamiento del porcentaje disuelto con relación al tiempo se disminuyó en las formulaciones que contiene Kolliphor® P 188 conforme se incrementó la proporción de Methocel™ K15M y/o K100M (Figura 45), esto fue porque [Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Ding, H., (2016); Bruschi, M., (2015); Siepman, J., & Siepman, F., (2012) Wilson, C., (2011); Hiremath, P. S., & Saha, R. N., (2008)]:

- El Methocel™ del grupo K se caracteriza por formar matrices gelificantes hinchables de alta viscosidad causando que el movimiento de las partículas del fármaco sea más lento.
- Entre mayor sea la cantidad utilizada de Methocel™ del grupo K y se emplee un número Methocel™ K de un número mayor (por ejemplo, K4, K15M o K100M) se obtendrá una matriz gelificante de gran tamaño con canales internos más largos ocasionado que las partículas del fármaco tarden más tiempo en transportarse hacia el exterior y la difusión disminuya.

Sin embargo, la formulación F7P fue la que se acercó más al perfil de disolución del medicamento de referencia liberando un 80.22 % de Succinato de Desvenlafaxina a las 12 h, cercano a la liberación del último punto de muestreo de pristiq®, 77.01 %.

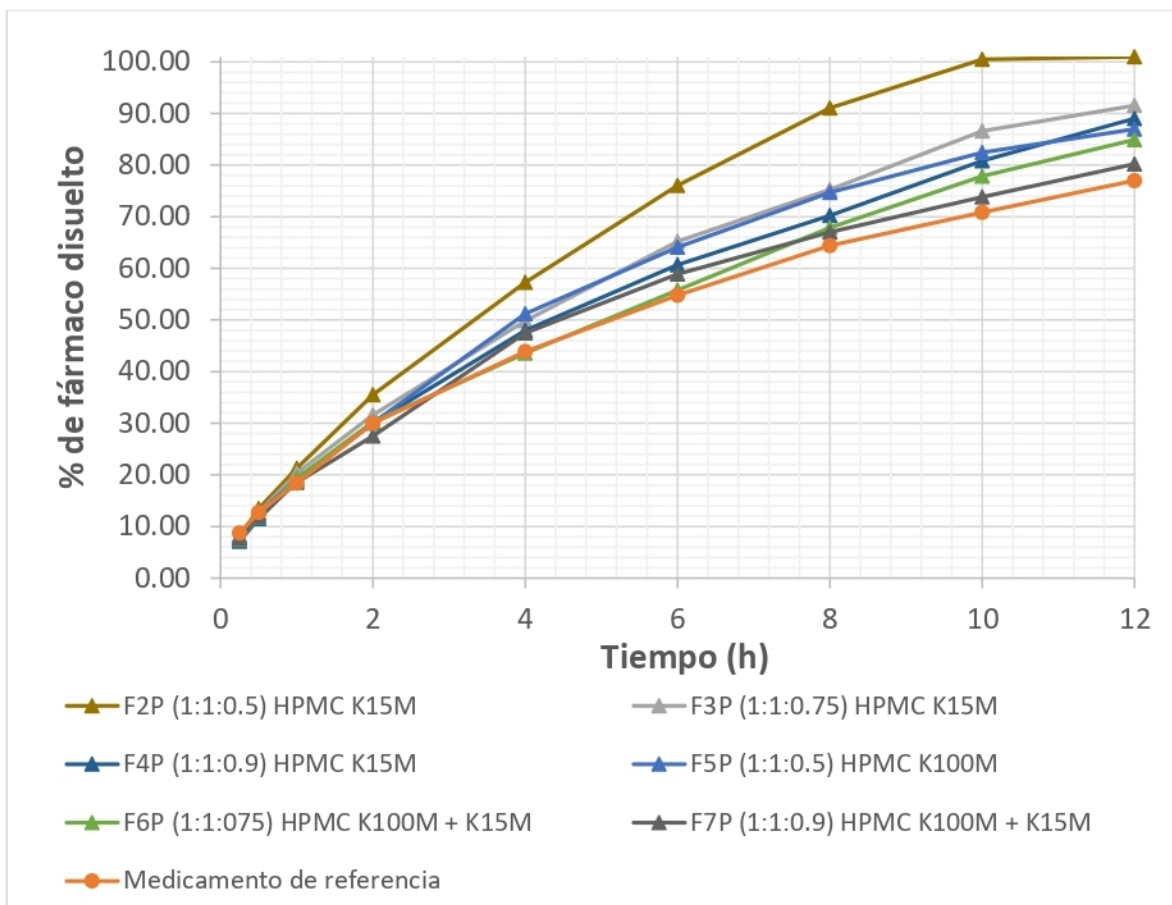


Figura 45. Perfil de disolución de los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina-Kolliphor® P 188 con diferentes proporciones de Methocel™ K15M y/o K100M (HPMC) comparándose con el medicamento de referencia Pristiq®.

De igual manera, el comportamiento del porcentaje disuelto en los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina que contiene Soluplus® con diferentes proporciones de Methocel™ K15M y K100M es similar al de las formulaciones de Kolliphor® P 188 (Figura 46). El porcentaje disuelto se ve disminuido porque se incrementa la cantidad de Methocel™ o se cambia el tipo de polímero a uno que posee mayor viscosidad resultando en una liberación más lenta debido al aumento de la capa gelificante y la generación de canales con mayor longitud en la matriz hinchable [Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Ding, H., (2016); Bruschi, M., (2015); Siepmann, J., & Siepmann, F., (2012) Wilson, C., (2011); Hiremath, P. S., & Saha, R. N., (2008)].

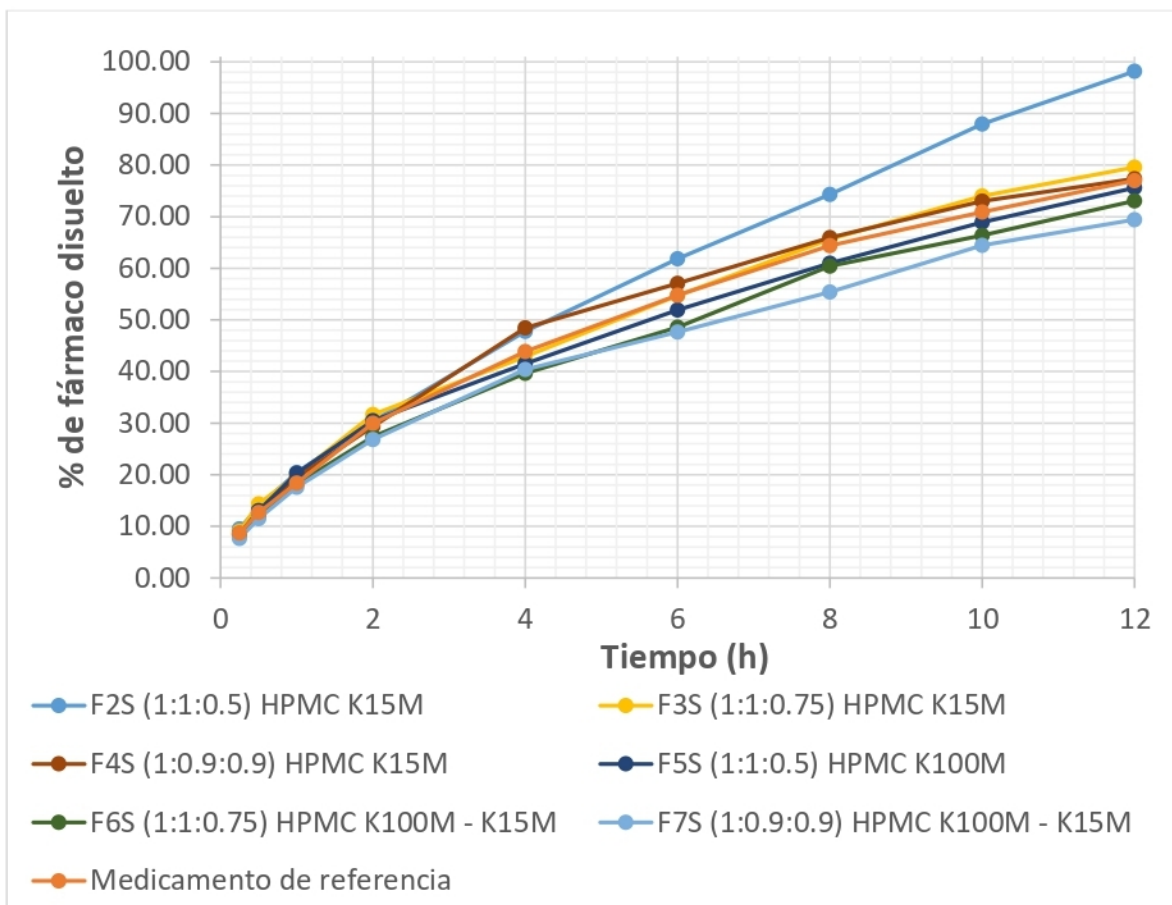


Figura 46. Perfil de disolución de los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina-Soluplus® con diferentes proporciones de Methocel™ K15M y/o K100M comparándose con el medicamento de referencia Pristiq®.

Las formulaciones F5S de la F7S obtuvieron una liberación más baja comparadas con el medicamento de referencia Pristiq®. Las cuales contienen Methocel™ K100M o una mezcla con Methocel™ K15M – K100M debido a que forman una matrices gelificante con un mayor grado de viscosidad.

A pesar de que se aplicó la misma proporción de fármaco – portador - agente de liberación prolongada en las formulaciones de los sistemas de liberación prolongada se observó diferencia en la liberación debido al tipo de portador, específicamente, en las formulaciones que contienen Soluplus® tuvieron un comportamiento más prolongado a diferencia de las que contienen Kolliphor® P 188 (Figura 47). Es probable que este efecto se deba a que los portadores interactúan con el agente liberación prolongada ocasionando esta diferencia de

liberaciones de Succinato de Desvenlafaxina con respecto a la relación de porcentaje de fármaco disuelto – tiempo [Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021); Ding, H., (2016); Bruschi, M., (2015); Siepman, J., & Siepman, F., (2012) Wilson, C., (2011); Hiremath, P. S., & Saha, R. N., (2008)].

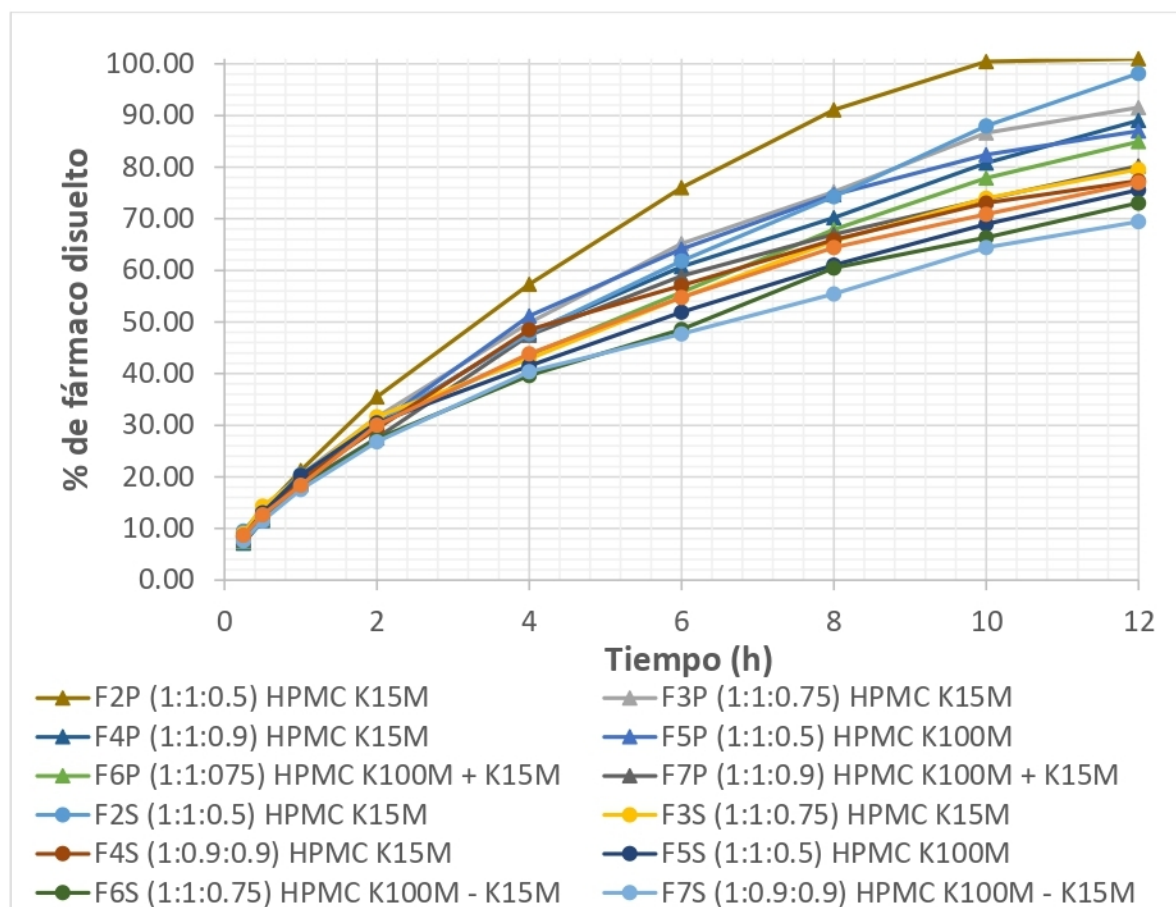


Figura 47. Perfil de disolución de los sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina-Soluplus® y Succinato de Desvenlafaxina-Kolliphor® P 188 con diferentes proporciones de Methocel™ K15M y/o K100M (HPMC) comparándose con el medicamento de referencia Pristiq®.

Se compararon las curvas de perfiles de disolución del medicamento de referencia y la formulación de prueba por medio del factor de similitud (f_2), donde si se obtiene un valor de igual a 50 o mayor, pasa el parámetro y se considera que solo difiere en menos del 10 % entre las curvas de los perfiles de disolución. A partir de las formulaciones de Soluplus® desde F3S hasta F7S y F3P – F7P en las formulaciones de Kolliphor® P 188 obtuvieron un factor de similitud mayor al 50 %,

cumpliendo con el parámetro (Tabla 31). Los factores de similitud más altos de cada grupo formulaciones de Soluplus® y Kolliphor® P 188 fueron 77.40 en la formulación F7P y 85.03 para F3S [Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2018); Jung-Cook, H., *et al.*, (2012).].

Tabla 31. Resultados del factor de similitud (f_2) de las formulaciones de sistemas de liberación prolongada de Succinato de Desvenlafaxina – Kolliphor® P 188 y Succinato de Desvenlafaxina – Soluplus®.

Kolliphor® P 188		Soluplus®	
Formulación	f_2	Formulación	f_2
F2P	37.51	F2S	49.79
F3P	52.18	F3S	85.03
F4P	60.51	F4S	82.71
F5P	56.63	F5S	82.78
F6P	70.43	F6S	71.47
F7P	77.40	F7S	63.30

Para determinar cuál era el modelo cinético que se ajustaba el perfil de disolución de las formulaciones desarrolladas de Succinato de Desvenlafaxina y del medicamento de referencia Pristiq® se utilizó el complemento de Excel llamado DDSolver creado en el año 2010 por Zhang y colaboradores. En la evaluación del ajuste del modelo cinético se utilizó los parámetros estadísticos de coeficiente de determinación (R^2) y el criterio de información de Akaike, los resultados se indican en la Tabla 32. En las formulaciones de Soluplus® se ajustan al modelo de Korsmeyer – Peppas; sin embargo, las formulaciones de Kolliphor® P 188 que no se ajustan a dicho modelo son F2P y F5P (se ajustan al modelo de Hixson – Crowell y primer orden). El comportamiento de la formulación F2P podría explicarse a través del modelo de Hixson – Crowell porque la matriz gelificante formada por Methocel™ se erosiona disminuyendo sus dimensiones, pero mantiene su forma estructural [Bruschi, M., (2015); Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)]. La liberación de las matrices gelificantes hinchables puede explicarse su liberación por el modelo cinético de primer orden porque no es proporcional a la concentración de fármaco que se encuentra en el interior del sistema matricial y se disminuye al paso del tiempo [Dash, S., *et al.*, (2010); Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)].

A pesar de las diferencias entre el ajuste de los modelos cinéticos encontrados en las dos formulaciones mencionadas, todas las formulaciones de sistemas de liberación prologada de Succinato de Desvenlafaxina muestran matrices gelificantes, por tal causa su comportamiento es explicado a través del modelo de Korsmeyer – Peppas que se fundamenta en la liberación de fármacos por medio de una matriz gelificante que presentan procesos de hinchamiento y erosión [Bruschi, M., (2015); Dash, S., *et al.*, (2010); Costa, P., & Sousa, J. M., (2001)]. En este caso las matrices gelificantes son generadas por Methocel™ K15M y Methocel™ K100M. La cinética de liberación del medicamento de referencia también se explica por el modelo de Korsmeyer – Peppas.

Tabla 32. Ajuste de modelos cinéticos de las formulaciones de sistemas de Succinato de Desvenlafaxina – Kolliphor® P 188, desvenlafaxina succinato – Soluplus® y del medicamento de referencia Pristiq® con los valores de coeficiente de determinación (R^2) y el criterio de información de Akaike.

Modelo cinético	Valores	M.R.	F2P	F3P	F4P	F5P	F6P	F7P	F2S	F3S	F4S	F5S	F6S	F7S
Orden cero	R^2	0.82	0.87	0.88	0.89	0.85	0.89	0.84	0.92	0.82	0.80	0.81	0.84	0.82
	Akaike	63.84	67.78	64.38	62.53	65.28	61.69	64.03	61.32	64.01	65.42	63.59	61.61	61.85
Primer orden	R^2	0.97	0.98	0.99	0.99	0.99	0.98	0.98	0.98	0.96	0.97	0.95	0.96	0.95
	Akaike	48.19	49.32	39.70	39.12	36.27	43.87	43.44	50.30	49.67	48.63	51.28	48.98	50.43
Higuchi	R^2	0.99	0.97	0.98	0.98	0.98	0.98	0.99	0.97	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99
	Akaike	33.83	54.05	46.74	46.60	46.40	44.22	42.60	50.53	32.96	37.91	27.05	33.76	30.24
Korsmeyer-Peppas	R^2	1.00	0.99	1.00	1.00	0.99	1.00	0.99	1.00	1.00	0.99	1.00	1.00	1.00
	Akaike	25.89	49.03	33.42	26.47	40.71	19.54	37.37	21.66	22.92	37.02	17.16	19.63	22.16
Hixson-Crowell	R^2	0.94	0.99	0.99	0.98	0.98	0.97	0.96	0.98	0.94	0.94	0.92	0.94	0.92
	Akaike	53.97	40.17	45.35	46.07	47.60	48.87	51.57	48.68	54.44	55.06	55.56	53.36	54.54

El valor “n” identificado en la ecuación matemática del modelo cinético de Korsmeyer – Peppas representa el mecanismo de transporte por el cual sucede la liberación del fármaco, clasificándose por cuatro grupos: difusión Fickiana, transporte no Fickiano o mixto, caso II y transporte super caso II. Tanto las formulaciones de Soluplus® y Kolliphor® P 188 y el medicamento de referencia Pristiq® sus valores de “n” se encuentra entre 0.538 - 0.641 correspondiendo al mecanismo de transporte mixto o no fickiano (Tabla 32) [Bruschi, M., (2015)]. Los valores de “n” de cada formulación se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33. Valores de “n” de la ecuación matemática del modelo cinético de Korsmeyer – Peppas de las formulaciones de Soluplus®, Kolliphor® P 188 y del medicamento de referencia Pristiq®.

Kolliphor® P 188		Soluplus®		Pristiq®	
Formulación	n	Formulación	N	Formulación	N
F2P	0.604	F2S	0.641	Pristiq®	0.550
F3P	0.600	F3S	0.549	N/A	
F4P	0.612	F4S	0.538		
F5P	0.583	F5S	0.537		
F6P	0.605	F6S	0.561		
F7P	0.571	F7S	0.546		
*N/A = No aplica					

Este mecanismo de transporte explica que existe un reordenamiento de las cadenas poliméricas de manera lenta ocasionado que se lleven a cabo los procesos de mecanismos mixto por hinchamiento – difusión en la matriz gelificante.

Como última parte se despejó la ecuación matemática del modelo cinético para lograr predecir el tiempo donde la liberación del fármaco se encuentre el 100 % en el medio de disolución. Los resultados se muestran en la Tabla 34.

En el medicamento de referencia se espera que el 100 % de cantidad de fármaco sea liberada a las 18.58 h (18 h con 35 min). Las formulaciones de Soluplus® y Kolliphor® P 188 que alcanzaron los tiempos más prolongados para alcanzar el 100 % de fármaco liberado fueron F7P y F7S, ambas contienen las proporciones de Methocel™ K15M y K100M más altas.

Tabla 34. Resultados de la predicción del tiempo donde la cantidad disuelto del fármaco es 100% en el medio de disolución de las formulaciones de Kolliphor® P 188, Soluplus® y del medicamento de referencia Pristiq®.

Kolliphor® P 188		Soluplus®		Pristiq®	
Formulación	t(h)	Formulación	t(h)	Formulación	t(h)
F2P	10.37	F2S	12.45	Pristiq®	18.58
F3P	13.10	F3S	17.73	N/A	
F4P	14.18	F4S	17.99		
F5P	14.03	F5S	20.11		
F6P	15.43	F6S	20.72		
F7P	16.69	F7S	22.95		
*N/A = No aplica					

Las formulaciones obtenidas por dispersiones sólidas contienen una mezcla de polímeros hidrofílicos y tensoactivos que ayudan a que el fármaco no sufra sobresaturación durante la disolución; de tal manera la liberación prolongada sea en mayor medida controlada.

Además, el uso de polímeros hidrofílicos ayuda a proporcionar una mayor estabilidad fisicoquímica y probablemente una mayor solubilidad, conllevando a que se mejore la biodisponibilidad del fármaco [Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020); Bindhani S., & Mohapatra, S., (2018)].

9 CONCLUSIONES

Durante las etapas de obtención de los sistemas de liberación prolongada y retardada basados en dispersiones sólidas de cuarta generación se definieron los parámetros de proceso de fabricación con sus intervalos de operación y los atributos de calidad de las formulaciones, de esta manera, se aseguró la calidad del sistema y la liberación del producto (sistemas disperso sólido, sistema de liberación prolongada y sistema de liberación prolongada – retardada) equivalente a una dosis de 100 mg de Succinato de Desvenlafaxina.

La caracterización fisicoquímica logró identificar el estado cristalino de Succinato de Desvenlafaxina que corresponde a la forma monohidratada polimórfica VI a través de los métodos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X; los principales grupos funcionales de su estructura química se corroboraron por espectroscopia infrarroja. En las formulaciones compuestas por Soluplus® se observó que sus arreglos moleculares pertenecen a soluciones sólidas cristalinas y soluciones sólidas amorfas, debido a la reducción cristalina del fármaco y a la presencia de puntos de fusión más bajos o ausencia de estos. A diferencia, de los arreglos moleculares que se obtuvieron en las dispersiones sólidas constituidas por Kolliphor® P 188 que fueron de tipo cristalino, específicamente, mezclas monotéticas y mezclas eutécticas, ambos presentaron una reducción en la cristalinidad del fármaco y mostraron de uno a dos eventos endotérmicos.

A través de diseños de matrices de formulaciones de Succinato de Desvenlafaxina basadas en polímeros hidrofílicos como Soluplus®, Methocel™ y Kolliphor® P 188 se obtuvieron dispersiones sólidas de cuarta generación capaces de lograr una liberación prolongada ajustándose en mayor medida a un modelo cinético de Korsmeyer-Peppas mediante un mecanismo de transporte mixto (no Fickiano) por un proceso de difusión–erosión y un factor de similitud mayor a 50 en gran parte de los sistemas de liberación. Mientras que en el diseño de la matriz de las formulaciones de sistemas de liberación retardada se seleccionó una formulación

de cada grupo de sistemas dispersos sólidos de Soluplus® y Kolliphor® P 188 para ser recubiertas con una capa entérica constituida de Aquarius™ Control ENA, donde ambas propuestas cumplieron con las pruebas de gastrorresistencia y funcionalidad entérica. Concluyendo así que las formulaciones F3S y F7P son las más relevantes basado en sus resultados de factor de similitud en el perfil de disolución.

10 PERSPECTIVAS

- La aplicación de dispersiones sólidas de cuarta generación empleando polímeros hidrofílicos pueden lograr obtener sistemas de liberación modificada para fármacos antidepresivos del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como Succinato de Desvenlafaxina.
- El uso y combinación de polímero hidrofílicos amorfos y cristalinos como Soluplus®, Kolliphor® P 188 y Methocel™ promueven la modificación del estado cristalino y la liberación del fármaco.
- Los métodos de fusión y evaporación de solventes para generar sistemas de liberación modificado es posible escalarlos a un nivel de planta piloto hasta productiva dependiendo de los parámetros de proceso de las operaciones unitarias y la evaluación de los atributos de calidad.

11 REFERENCIAS

- Abdelkader, H., Abdallah, O. Y., Salem, H., Alani, A. W., & Alany, R. G., (2014). Eutectic, monotectic and immiscibility systems of nimesulide with water-soluble carriers: phase equilibria, solid-state characterisation and in-vivo/pharmacodynamic evaluation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(10), 1439–1450.
- Abu-Thabit, N. Y., & Makhlof, A. S. H. (2018). Historical development of drug delivery systems: From conventional macroscale to controlled, targeted, and responsive nanoscale systems. En N.Y. Abu-Thabit & A.S.H. Makhlof (Eds), *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications* (Vol. 1, pp. 3–41). Woodhead Publishing Series in Biomaterials.
- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(19), 5905.
- Allawadi, D., Singh, N., Singh, S., & Arora, S., (2013). Solid dispersions: a review on drug delivery system and solubility enhancement. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(9), 2094-2105.
- Bazzo, G. C., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K., (2020). Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 588, 119741.
- Bhujbal, S. V., Mitra, B., Jain, U., Gong, Y., Agrawal, A., Karki, S., & (Tony) Zhou, Q., (2021). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2505–2536.
- Bhusnure, O.G., Kazi, P.A., Gholve, S.B., Ansari, M.M.A.W. & Kazi, S.N., (2014). Solid dispersion: an ever green method for solubility enhancement of poorly water soluble drugs soluble drugs. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 4(4), 906-918.
- Bindhani S., & Mohapatra, S., (2018). Recent approaches of solid dispersion: a new concept toward oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2), 72–8.

- Borde, S., Paul, S. K., & Chauhan, H. (2021). Ternary solid dispersions: classification and formulation considerations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1–18.
- Brady, J., Dürig, T., Lee, P.I., & Li, J.-X., (2017). Polymer properties and characterization. En Y. Qiu, Y. Chen, G.G.Z. Zhang, L. Yu & R.V. Mantri (Eds), *Developing Solid Oral Dosage Forms* (pp. 181–223). Academic Press.
- Bruschi, M., (2015). Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems. *Woodhead Publishing*. 15 – 28.
- Cardoner, N., (2013). Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. *Psiquiatría Biológica*, 20(1-2), 2 – 7.
- Caron, V., Tajber, L., Corrigan, O. I., & Healy, A. M. (2011). A comparison of spray drying and milling in the production of amorphous dispersions of sulfathiazole/polyvinylpyrrolidone and sulfadimidine/polyvinylpyrrolidone. *Molecular pharmaceuticals*, 8(2), 532–542.
- Chand S. P., & Arif, H., (2021). Depresión. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Enero 2021. Consultado: 31 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>
- Chandana, N., Gopinath, H., Bhowmik, D., Williamkeri, I., & Reddy, T., (2013). Modified release dosage forms. *Journal of Chemical Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 13 – 21.
- Clas, S. D., Dalton, C. R., & Hancock, B. C., (1999). Differential scanning calorimetry: applications in drug development. *Pharmaceutical science & technology today*, 2(8), 311–320.
- CNQFBM, (2002). Guía de validación de métodos analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (2020, 13 de Julio). Listado actualizado de medicamentos de referencia 2021/01. *Secretaría de Salud*.
- Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2018). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12ª edición. Secretaría de Salud.

- Costa, P., & Sousa, J. M., (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123–133.
- Craig D.Q., (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 231(2), 131–144.
- da Silva, J. D., de Sousa, V. P., Cabral, L. M., Davanço, M. G., Meulman, J., de Oliveira Carvalho, P., & Campos, D. R. (2020). In Vitro-In Vivo Correlation for Desvenlafaxine Succinate Monohydrate Extended Release Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 21(5), 195.
- Dahlgren, D., & Lennernäs, H., (2022). Oral drug delivery, absorption and bioavailability. En T. Kenakin & D. S. Riddick (eds), *Comprehensive Pharmacology* (Vol. 1, pp. 406 – 437). Elsevier.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., & Chowdhury, P., (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67(3), 217–223.
- De Mohac, L.M., Raimi-Abraham, B., Caruana, R., Gaetano, G., Licciardi, M., (2020). Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57 (2020) 101750, 1 – 6.
- Dedroog, S., Pas, T., Vergauwen, B., Huygens, C., & Van den Mooter, G. (2020). Solid-state analysis of amorphous solid dispersions: Why DSC and XRPD may not be regarded as stand-alone techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 178, 112937.
- Devarakonda, S.N., Yarraguntla, S.R., Nalivela, V., Thaimattan, R., Peddireddy, S., Raghupati, B., Baig, M.A., Gade, S.R., Mallepalli, S.R., Chitta, V., Bollikonda, S., Mohanarangam, S., & Kadoina, R., (2010). O-Desmetilvenlafaxina (Patente de México. No. MX/a/2010/000214). Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.
- Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N., & Atin, K., (2009). Solid dispersions: a review. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(2), 234 – 246.

- Ding, H., (2016). Modified-Release Drug Products and Drug Devices. En L. Shargel, & A. Yu, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (7a ed., vol. pp. 567 – 614). McGraw-Hill.
- Dinger, A. V., Lebo, D., Canney, D.J., Abou-Gharbia, M., Borenstein, M., Fassihi, R., & Bi, Y.V., (2012). *Eutectic mixtures of drugs with poor aqueous solubility – solid. state characterization and dissolution studies* [Tesis de doctorado, Temple University].
- Dwivedi, S.D., Prasad, A., Roy, R.U.-M., (2012). Polymorphic forms of O-Desmethyl-Venlafaxine succinate field of the invention (Patente de International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty. No. WO 2012/046250 A2). World Intellectual Property Organization.
- Elffrink, W.W.J, & Prins, H.W., (2008). Polymorph of desvenlafaxine succinate (Patente del International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty. No. WO 2008/110338). World Intellectual Property Organization.
- European Medicines Agency, (2007). Withdrawal assessment report for pristiqs. Londres, Inglaterra, 1-29.
- Florence, A. T., & Attwood, D., (2015). Physicochemical Principles of Pharmacy: In Manufacture, Formulation and Clinical Use. *Pharmaceutical Press*. 7-68.
- Food and Drug Administration, (2008). Chemistry Review(s): Pristiq (Desvenlafaxine Succinate) Extended Release Tablets. Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos.
- Frampton, C. S., Frampton, E. S., & Thomson, P. A. (2018). Two polymorphic forms of the oxathiin systemic fungicide active carboxine. *Acta crystallographica. Section E, Crystallographic communications*, 74(Pt 12), 1741–1745.
- França, M. T., Martins Marcos, T., Costa, P. F. A., Bazzo, G. C., Nicolay Pereira, R., Gerola, A. P., & Stulzer, H. K. (2022). Eutectic mixture and amorphous solid dispersion: Two different supersaturating drug delivery

- system strategies to improve griseofulvin release using saccharin. *International Journal of Pharmaceutics*, 615, 121498.
- Franek, F., Jarlfors, A., Larsen, F., Holm, P., & Steffansen, B. (2015). In vitro solubility, dissolution and permeability studies combined with semi-mechanistic modeling to investigate the intestinal absorption of desvenlafaxine from an immediate- and extended release formulation. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 77, 303–313.
 - González-Forteza, C., Hermosillo-De la Torre, A. E., Vacío-Muro, M. A., Peralta, R., & Wagner, F. A., (2015). Depresión en adolescentes. Un problema oculto para la salud pública y la práctica clínica. *Salud Pública*, 72(4), 149 – 155.
 - Guo, Y., Shalaev, E., & Smith, S. (2013). Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. *Trends in Analytical chemistry*, 49 (2013), 137 – 144.
 - Hadfield, A.F., Shah, S.M., Winkley, M.W., Sutherland, K.W., Provost, J.A., Park, A., Shipplett, R.A., Russell, B.W., & Weber, B.T., (2002). Nueva sal de succinate de O-desmetil-venlafaxina (Patente de México. No. PA/a/2003/007043). Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.
 - Hejazi, F., & Tan, K.C., (2021). Introduction. En *Advanced solid mechanics: simplified theory* (1a ed., pp. 1-6). Taylor & Francis group.
 - Helbling, I.M., Luna, J.A., & Cabrera, M.I., (2012). *Modelado matemático de la liberación controlada de fármacos desde dispositivos vaginales de tipo matriz monocapa con geometría de toro* [Tesis de doctorado, Universidad Nacional Del Litoral].
<https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/441/Tesis.pdf?sequence=1>
 - Hiremath, P. S., & Saha, R. N., (2008). Controlled release hydrophilic matrix tablet formulations of isoniazid: design and in vitro studies. *AAPS PharmSciTech*, 9(4), 1171–1178.

- Huang, Y., & Dai, W. G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta pharmaceutica Sinica*. B, 4(1), 18–25.
- Huang, C.G., & Huang, M.H., (2007). Crystalline polymorphs of desvenlafaxine succinate and their preparations (Patente de Estados Unidos. No. US 7820,716 B2). United States Patent and Trademark Office.
- Ilić, I., Govedarica, B., Šibanc, R., Dreu, R., & Srčić, S., (2013). Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *International Journal of Pharmaceutics*, 446(1-2), 6–15.
- Jadav, N.B., & Paradkar, A., (2020). Solid dispersions: technologies used and future outlook. En R. Shegokar (Ed.), *Nanopharmaceutics* (1a ed., Vol. 1, pp. 91 – 120). Elsevier.
- Jeregov, A., & Lancry, E., (2008). Crystal forms of O-Desmethylvenlafaxine succinate (Patente de International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty. No. WO 2008/156748 A2). World Intellectual Property Organization.
- Jung-Cook, H., de Anda-Jáuregui, G., Rubio-Carrasco, K., & Mayet-Cruz, L., (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(3), 67-71.
- Kamath, J., & Handratta, V. (2008). Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder: a critical review of the evidence. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(12), 1787–1797.
- Karolewicz, B., Górnjak, A., Probst, S., Owczarek, A., Pluta, J., & Żurawska-Płaksej, E., (2012). Solid dispersions in pharmaceutical technology. Part I. Classification and methods to obtain solid dispersions. *Polimery w Medycynie*, 42 (1), 17 – 27.
- Kumar, M., (2012). Modified release formulations to achieve the quality target product profile (QTPP). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(8), 2376 – 2386.

- Leuner, C., & Dressman, J., (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 50(1), 47-60.
- Li, X. H., Zhao, L. J., Ruan, K. P., Feng, Y., Xu, D. S., & Ruan, K. F. (2013). The application of factor analysis to evaluate deforming behaviors of directly compressed powders. *Powder Technology*, 247, 47–54.
- Liebowitz, M. R., & Tourian, K. A. (2010). Efficacy, safety, and tolerability of Desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: a systematic review of clinical trials. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 12(3), PCC.09r00845.
- Lin, Ling; Quan, Guilan; Peng, Tingting; Huang, Zhengwei; Singh, Vikramjeet; Lu, Ming; Wu, Chuanbin (2017). Development of Fine Solid-Crystal Suspension with Enhanced Solubility, Stability, and Aerosolization Performance for Dry Powder Inhalation. *International Journal of Pharmaceutics*, 533 (1), 84 – 92.
- Ma, X., & Williams, R. O. (2019). Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 50, 113–124.
- Margarit, M. V., Rodríguez, I. C., & Cerezo, A. (1994). Physical characteristics and dissolution kinetics of solid dispersions of ketoprofen and polyethylene glycol 6000. *International Journal of Pharmaceutics*, 108(2), 101–107.
- Mendonsa, N., Almutairy, B., Kallakunta, V. R., Sarabu, S., Thipsay, P., Bandari, S., & Repka, M. A. (2019). Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: An overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101459, 1 – 46.
- Meng, F., Gala, U., & Chauhan, H. (2015). Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(9), 1401–1415.

- Moore, M. D., & Wildfong, P. L. D. (2009). Aqueous Solubility Enhancement Through Engineering of Binary Solid Composites: Pharmaceutical Applications. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 4(1), 36–49.
- Nguyen, D. N., Clasen, C., & Van den Mooter, G. (2016). Pharmaceutical Applications of Electrospraying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2601–2620.
- Norman, J., Madurawe, R. D., Moore, C. M., Khan, M. A., & Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 39–50.
- Parthasaradhi Reddy, B., Rathnakar Reddy, K., Muralidhara Reddy, D., Subash Chander Reddy, K., & Vamsi Krishna, B., (2012). Desvenlafaxine succinate solid dispersion (Patente de India. No. WO 2013/164857 A1). World Intellectual Property Organization).
- Pawar, S. M., Khatal, L. D., Gabhe, S. Y., & Dhaneshwar, S. R. (2012). LC-UV and LC-MS evaluation of stress degradation behavior of desvenlafaxine. *Journal of pharmaceutical analysis*, 2(4), 264–271.
- Payghan, S.A, Raut, M., & Kate, V.K., (2015). Development of sustained release desvenlafaxine succinate hydrophobic matrix system using melt granulation technique. *Literati Journal of Pharmaceutical Drug Delivery Technologies*, 01 (01), 14-26.
- Pfizer Canada, (2018). Pristiq® (desvenlafaxine succinate) Product Monograph. *Wyeth LLC, Canada*. 1 – 53.
- Qiu, Y., Che, Y., Zhang, G., Yu, L., & Mantri, R., (2017). Developing solid oral dosage forms. *Pharmaceutical theory and Practice*. Academic Press. Estados Unidos. 519–554.
- Reddy, I.A., Rao, K.V.S., & Rao, A.S.S.M., (2021). Certificate of analysis – desvenlafaxine succinate USP. Aurore Pharmaceuticals Private Limited.
- Reitz, E., Vervaet, C., Neubert, R. H. H., & Thommes, M. (2013). Solid crystal suspensions containing griseofulvin – Preparation and bioavailability testing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 83(2), 193–202.

- Seo, H. J., Sohi, M. S., Patkar, A. A., Masand, P. S., & Pae, C. U. (2010). Desvenlafaxine succinate: a newer antidepressant for the treatment of depression and somatic symptoms. *Postgraduate medicine*, 122(1), 125–138.
- Sertsou, G., Butler, J., Scott, A., Hempenstall, J., & Rades, T. (2002). Factors affecting incorporation of drug into solid solution with HPMCP during solvent change co-precipitation. *International journal of pharmaceuticals*, 245(1-2), 99–108.
- Shah, N., Sandhu, H., Choi, D.S., Chokshi, H., & Malick, A.W., (2014). Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice. *Springer Science+Business Media*, 35 – 90.
- Sharma, A., & Jain, C. P., (2011). Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. *International Journal of Drug Delivery*, 3 (2011), 149-170.
- Sharma, S., Pahuja, S., & Sharma, N., (2018). Immediate release tablets: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(8), 3607-3618.
- Sheng, X., Tang, J., Bao, J., Shi, X., & Su, W. (2018). Enhancement of in vitro dissolution and in vivo performance/oral absorption of FEB-poloxamer-TPGS solid dispersion. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 408–415.
- Siepmann, J., Siegel, A.R. & Siepmann, F., (2012). Diffusion controlled drug delivery systems. En J. Siepmann; R.A. Siegel & M. J. Rathbone, *Fundamentals, and applications of controlled release drug delivery* (pp. 127 – 152). Springer.
- Siepmann, J., & Siepmann, F., (2012). D Swelling Controlled Drug Delivery Systems. En J. Siepmann; R.A. Siegel & M. J. Rathbone, *Fundamentals, and applications of controlled release drug delivery* (pp. 127 – 152). Springer.
- Smeets, A., Koekoekx, R., Clasen, C., & Van den Mooter, G. (2018). Amorphous solid dispersions of darunavir: Comparison between spray drying and electrospraying. *European journal of pharmaceuticals and*

biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, 130, 96–107.

- Tajarobi, F., Abrahmsén-Alami, S., & Larsson, A. (2011). Dissolution Rate Enhancement of Parabens in PEG Solid Dispersions and Its Influence on the Release from Hydrophilic Matrix Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(1), 275–283.
- Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020). A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 10(3), 359–369.
- Thennati, R., Rehani, R.B., Patel, N.V., & Kansara, R.R., (2009). Novel crystalline forms of desvenlafaxine succinate (Patente de International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty. No. WO 2009/118758 A2). World Intellectual Property Organization.
- Thommes, M., Ely, D. R., Carvajal, M. T., & Pinal, R. (2011). Improvement of the dissolution rate of poorly soluble drugs by solid crystal suspensions. *Molecular Pharmaceutics*, 8(3), 727–735.
- Vasconcelos, T., Marques, S., das Neves, J., & Sarmiento, B. (2016). Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 100, 85–101.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12(23-24), 1068–1075.
- Vaka, S. R. K., Bommana, M. M., Desai, D., Djordjevic, J., Phuapradit, W., & Shah, N., (2014). Excipients for Amorphous Solid Dispersions. En M. J. Rathbone (Ed.), *Amorphous Solid Dispersions Theory and Practic* (pp. 91 – 120). Springer.
- Van Drooge, D. J., Hinrichs, W. L. J., Visser, M. R., & Frijlink, H. W. (2006). Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 310(1-2), 220–229.

- Vega-Rodríguez, G., Vega-Segura, V, & Montaña-Chávez, R.Y., (2011). Criterios para la validación de métodos fisicoquímicos. Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.
- Venu, N., Sreekanth, B. R., Ram, T., & Devarakonda, S. (2008). Desvenlafaxine succinate monohydrate. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 64(5), o290–o292.
- Vippagunta, S.R., Wang, Z., Hornung, S., Krill, S.L., (2007). Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, 294–304.
- Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3), 799–813.
- Wagner, F. A., González-Forteza, Sánchez-García, S., García-Peña, C., & Gallo, j. J., (2012). Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 35 (3), 3 – 11.
- Wilson, C., (2011). Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. *SpringerLink*. 3 – 43.
- Yam, N., Li, X., & Jasti, B.R., (2011). Interactions of topiramate with polyethylene glycol 8000 in solid state with formation of new polymorph. *International Journal of Pharmaceutics*, 411(1-2), 86–91.
- Yang, L., Yuanpei, S., Yun, H., Lianfu, S., Shixia, W., & Lee, B., (2015). Novel desvenlafaxine succinate monohydrate crystal form and preparation method thereof (Patente de China. No. CN106146323B). Global Dossier.
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., & Xie, S., (2010). DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *The AAPS Journal*, 12(3), 263–271.

12 ANEXOS

12.1 Constancia de participación como expositor de cartel en el congreso internacional de la Sociedad de Química de México 2022

 **UADY**
UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE YUCATÁN
EST. 1931

Sociedad Química de México, A. C.
otorga la presente

 **SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.**
"La química nos une"

CONSTANCIA

a

**Ángel Guadalupe Tzanahua López, Jorge Esteban Miranda Calderón,
María Josefa Bernard Bernard, Lizbeth Martínez Acevedo**
por su participación presentando el Trabajo Profesional en Modalidad Cartel Virtual titulado

**Caracterización fisicoquímica de dispersiones solidas de desvenlafaxina
succinato basadas en la cuarta generación. CISQM-QS-CP03**

en el Marco de las Actividades del
Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2022,
"Una Química: Muchas Voces"

29 de agosto al 2 de septiembre de 2022
Mérida, Yucatán, México.


Dr. David Quintanar Guerrero
Presidente Nacional Electo
Presidente de Congresos
Sociedad Química de México, A.C.


M. en C. Wendy Fanny Brito Loeza
Presidente del Comité Organizador Local CISQM 2022
Pro-secretaría, Comité Ejecutivo Nacional
Sociedad Química de México, A.C.


Dr. Alfonso Ramón García Márquez
Cordinador del CISQM2022
Tesorero, Comité Ejecutivo Nacional
Sociedad Química de México, A.C.

12.2 Constancia de participación como expositor de cartel en el IX Congreso Departamental de Sistemas Biológicos



DEPARTAMENTO DE SISTEMAS
BIOLÓGICOS
Jefaturas de Áreas de Investigación

Otorgan la presente **CONSTANCIA** a:

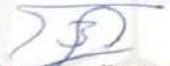
Ángel Tzanahua, María Josefa Bernard, Lizbeth Martínez Acevedo, Jorge E. Miranda


Por obtener el premio al **mejor cartel** (Eje Tecnología Farmacéutica) titulado:

“Sistemas de liberación prolongada de Desvenlafaxina succinato a partir de dispersiones sólidas”

En la sesión de carteles del IX Congreso del Departamento de Sistemas Biológicos

Realizado en la Ciudad de México, los días 13 y 14 de octubre de 2022.


Dr. Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos


Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
Jefatura del Área de Investigación
Tecnología Farmacéutica

12.3 Constancia del premio “Santiago Maza” en el LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Tercer Congreso Virtual



LV Congreso
Nacional de Ciencias
Farmacéuticas
14 al 16
de noviembre **2022**

La Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

otorga la presente
CONSTANCIA a:

Tzanahua López Ángel Guadalupe, Miranda Calderón Jorge Esteban,
Bernard Bernard María Josefa, Martínez Acevedo Lizbeth,
Quirino Barrera Carlos Tomas, Jiménez Reyes Lucia

Como **ganadores del Premio “Santiago Maza”** por su trabajo de investigación:

“Liberación prolongada a partir de dispersiones sólidas de 4^a generación”

presentado en el **LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas** y Tercer Congreso Virtual
del 14 al 16 de noviembre, 2022

“Por la superación técnica y científica”



Dra. Angélica Meneses Acosta
Presidente de AFM A.C.

Dr. Cairo David Toledano Jaimes
Director de Ciencia y Tecnología, AFM

12.4 Constancias de participación en el LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Tercer Congreso Virtual



LV Congreso
Nacional de Ciencias
Farmacéuticas
14 al 16
de noviembre **2022**

La Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

otorga la presente
CONSTANCIA a:

**Tzanhua López Ángel Guadalupe, Miranda Calderón Jorge
Esteban, Bernard Bernard María Josefa, Martínez Acevedo Lizbeth
, Jimenez Reyes Lucia**

por su trabajo de investigación:

Análisis comparativo de métodos de obtención de sistemas dispersos sólidos



presentado en el **LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas** y Tercer Congreso Virtual,
del 14 al 16 de noviembre, 2022
"Por la superación técnica y científica"

Dra. Angélica Meneses Acosta
Presidente de AFM A.C.

Dr. Cairo David Toledano Jaimes
Director de Ciencia y Tecnología, AFM



LV Congreso
Nacional de Ciencias
Farmacéuticas
14 al 16
de noviembre **2022**

La Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

otorga la presente
CONSTANCIA a:

**Tzanahua López Ángel Guadalupe, Miranda Calderón Jorge
Esteban , Bernard Bernard María Josefa, Martínez Acevedo Lizbeth
, Jiménez Reyes Lucia**

por su trabajo de investigación:

Liberación prolongada a partir de dispersiones sólidas de 4ª generación



presentado en el **LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas** y Tercer Congreso Virtual,
del 14 al 16 de noviembre, 2022
"Por la superación técnica y científica"

Dra. Angélica Meneses Acosta
Presidente de AFM A.C.

Dr. Cairo David Toledano Jaimes
Director de Ciencia y Tecnología, AFM

12.5 Diploma de agradecimiento como expositor de TRABAJO en la EXPO COIFFA EN LÍNEA – 2022



LA CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE FACULTADES DE FARMACIA, A.C.

*Otorga el presente:
DIPLOMA DE AGRADECIMIENTO A:*

*Tzanahua, A.; Miranda, J.; Bernard, M.; Martínez, L.; Quirino, C.;
Jiménez, L.*

*Por su destacada participación en la EXPO COIFFA EN LÍNEA – 2022
Con el trabajo:*

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE SISTEMAS DISPERSOS SÓLIDOS DE UN IRSN

SIMPOSIO IBEROAMERICANO EN LÍNEA - COIFFA - 2022- SALUD GLOBAL Y SOSTENIBILIDAD

Guatemala, 18 y 19 de noviembre de 2022.


Dr. Fernando Ramos
Presidente
-COIFFA-


Dr. Efigio Rolando López García
Secretario General
-COIFFA-