



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS  
EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN  
DE LA FORMA SÓLIDA FARMACÉUTICA  
PIOGLITAZONA-FLUVASTATINA EN DISTINTAS  
RELACIONES ESTEQUIOMÉTRICAS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO

PRESENTA  
MARCO ANTONIO VILLEDA VILLEGAS



CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DRA. FUENTES NORIEGA INES

VOCAL: DR. MORALES MORALES DAVID

SECRETARIO: DR. GERMAN ACACIO JUAN MANUEL

1er SUPLENTE: DRA. RIVERO CRUZ BLANCA ESTELA

2do SUPLENTE: DR. DORAZCO GONZALEZ ALEJANDRO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: RED DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN. INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. VASCO DE QUIROGA NO.15, COL. SECCIÓN XVI DELEGACIÓN TLALPAN, C.P. 14000, CIUDAD DE MÉXICO



ASESOR DEL TEMA:

DR. JUAN MANUEL GERMÁN ACACIO

ASESOR TÉCNICO:

DR. JOSÉ CARLOS PÁEZ FRANCO

SUSTENTANTE

MARCO ANTONIO VILLEDA VILLEGAS

## AGRADECIMIENTOS

La presente tesis se desarrolló gracias al financiamiento del proyecto DGAPA-UNAM PAPIIT IT200920 “*Estudios preclínicos a fases sólidas fármaco fármaco conteniendo clorhidrato de pioglitazona en presencia de estatinas*”. También se extiende el agradecimiento a los técnicos académicos: Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, M.Sc. Adriana Tejeda Cruz, I.Q. Eriseth Reyes Morales, M. en C. Alejandra Núñez Pineda, Dr. Uvaldo Hernández B., M. en C. Armando Navarro Huerta y Dra. Martha Elena García Aguilera. Se agradece al CCIQS-UNAM-UAEMex por el apoyo otorgado en la realización de los análisis térmicos y de difracción de rayos X de polvos a cargo de la M. en C. Alejandra Núñez Pineda y la M. en C. Melina Tapia Tapia mediante el proyecto DDM-2016 “**Preparación y caracterización de fases sólidas fármaco:fármaco conteniendo agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y factores de riesgo asociados**”. También se agradece a la Coordinación de la Investigación Científica-UNAM por el apoyo económico otorgado para la compra de reactivos químicos.

Asimismo se reconoce y agradece el apoyo del:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, especialmente a la Red de Apoyo a la Investigación.

Al Instituto de Química-UNAM

Al Conjunto E de la Facultad de Química de la UNAM, especialmente al Laboratorio 113 de biofarmacia a cargo de la Dra. Inés Fuentes Noriega, la M. en C. Kenneth Rubio Carrasco y todo su grupo de trabajo.

## DEDICATORIAS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, y en especial a mi heróica Facultad de Química que me dieron la oportunidad de desarrollarme y formarme como un profesionista de la química y como persona durante los años que cursé la carrera.

Un agradecimiento profundo a mi asesor, el Dr. Juan Manuel Germán Acacio por todo el apoyo, ayuda y consejos que me brindo para la realización de este trabajo, asimismo agradezco también al Dr. Juan Carlos Paez por la tutoría, los consejos y el apoyo que se me dió durante el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Ines Fuentes Noriega por apoyarme y permitirme ser parte de su laboratorio durante el desarrollo de esta tesis.

A la M. en C. Kenneth Rubio Carrasco por la asesoría, los consejos, comentarios y apoyo que me brindó, ya que fueron fundamentales para la conclusión adecuada del presente trabajo.

A mi madre, Beatriz Villegas Ruíz con cariño, respeto y admiración, por apoyarme y estar siempre a mi lado, por compartir mis angustias, las noches sin dormir, el estrés, pero sobre todo, los momentos de felicidad que llevaron a la culminación de esta carrera. Sin el apoyo incondicional, los consejos y comentarios, no hubiera logrado ser la persona y el profesionista que soy hoy en día.

A la Dra. Juana Villeda con gran admiración y respeto; quien fue fundamental en mi formación profesional, por apoyarme siempre, por todo el cariño que me brindó, pero sobre todo por creer en mí.

A mis hermanas Karen e Itzel Villeda por su cariño, apoyo y comprensión, por estar siempre en los momentos que las necesito, por alentarme a nunca rendirme y cumplir todas mis metas.

A mis abuelos por apoyarme y estar conmigo en los momentos importantes de mi vida, por motivarme a seguir creciendo y por el cariño que siempre me han brindado.

A mis amigos y compañeros que son parte fundamental de mi crecimiento personal y profesional, agradezco su apoyo, los consejos y el afecto que siempre me han brindado.

# ÍNDICE GENERAL

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Química en los sólidos</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Formas sólidas farmacéuticas</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Formas sólidas amorfas</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Cristales líquidos</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2.3</b>	<b>Formas sólidas cristalinas</b> .....	<b>20</b>
<b>3.2.4</b>	<b>Polimorfismo</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2.5</b>	<b>Cocristales</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Diabetes Mellitus</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Diabetes Mellitus Tipo 1</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Tratamiento</b> .....	<b>28</b>
<b>3.4</b>	<b>Clasificación SCB</b> .....	<b>29</b>
<b>3.5</b>	<b>Clorhidrato de Pioglitazona</b> .....	<b>30</b>
<b>3.5.1</b>	<b>Monografía</b> .....	<b>30</b>
<b>3.5.2</b>	<b>Farmacodinamia</b> .....	<b>31</b>
<b>3.5.3</b>	<b>Farmacocinética</b> .....	<b>31</b>
<b>3.6</b>	<b>Fluvastatina Sódica</b> .....	<b>32</b>
<b>3.6.1</b>	<b>Monografía</b> .....	<b>32</b>
<b>3.6.2</b>	<b>Farmacodinamia</b> .....	<b>33</b>
<b>3.6.3</b>	<b>Farmacocinética</b> .....	<b>33</b>
<b>3.7</b>	<b>Mecanoquímica</b> .....	<b>33</b>
<b>3.7.1</b>	<b>Condiciones preparativas dentro de las reacciones de molienda</b> .....	<b>34</b>
<b>3.7.2</b>	<b>Equipos utilizados para realizar síntesis mediante mecanoquímica</b> .....	<b>35</b>
<b>3.8</b>	<b>Técnicas de Caracterización</b> .....	<b>37</b>
<b>3.8.1</b>	<b>Difracción de rayos x de polvos (DRXP)</b> .....	<b>37</b>
<b>3.8.2</b>	<b>Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)</b> .....	<b>39</b>
<b>3.8.3</b>	<b>Calorimetría diferencial de barrido (CDB)</b> .....	<b>40</b>
<b>3.8.4</b>	<b>Análisis termogravimétrico (ATG)</b> .....	<b>41</b>
<b>3.9</b>	<b>Disolución</b> .....	<b>42</b>

3.9.1	Disolución intrínseca .....	43
3.9.2	Métodos de determinación de la velocidad de disolución intrínseca ....	43
3.9.3	Perfil de Disolución.....	47
4	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS .....</b>	<b>48</b>
5	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>48</b>
6	<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>49</b>
6.1	Reactivos, materiales y equipo.....	49
6.1.1	Reactivos .....	49
6.1.2	Materiales .....	49
6.1.3	Equipos .....	49
6.2	Metodología para la formación y caracterización de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV.....	50
6.3	Método analítico para cuantificar Fluvastatina.....	52
6.4	Preparación de soluciones .....	52
6.4.1	Preparación de las curvas de calibración .....	52
6.5	Validación del método analítico para la cuantificación de FLV en las diferentes formas sólidas conteniendo PGZ·HCl por cromatografía de líquidos (HPLC).....	53
6.5.1	Selectividad.....	53
6.5.2	Validación Del Sistema .....	53
6.5.3	Validación Del Método .....	54
6.6	Metodología para la realización de los perfiles de disolución intrínseca de las formas sólidas.....	56
6.7	Evaluación y cuantificación de los perfiles de disolución intrínseca.....	58
7	<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
7.1	Selectividad.....	61
7.2	Validación del sistema .....	62
7.2.1	Linealidad .....	62
7.2.2	Precisión (Repetibilidad).....	63
7.3	Validación del método.....	64
7.3.1	Linealidad y repetibilidad del método.....	64
7.3.2	Reproducibilidad .....	66
7.3.3	Exactitud.....	66
7.3.4	Estabilidad de la muestra.....	67
7.3.5	Influencia del filtro .....	68

<b>7.4</b>	<b>Evaluación y caracterización de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en distintas estequiometrías .....</b>	<b>69</b>
7.4.1	Selección de las formas sólidas sujetas a estudio .....	69
7.4.2	Forma sólida PGZ·HCl-FLV 1:1 (molienda en seco).....	70
7.4.3	Análisis de las formas sólidas PGZ·HCl -FLV (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10)74	
7.4.4	Análisis de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1). 78	
<b>7.5</b>	<b>Determinación de los perfiles de disolución .....</b>	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>85</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>86</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>96</b>



# 1 INTRODUCCIÓN

El proceso de estudio y desarrollo de un nuevo fármaco con potencial utilidad para el tratamiento de cualquier enfermedad, es fundamental establecer pruebas que permitan caracterizarlo adecuadamente tanto de manera *in vitro* como *in vivo*<sup>1</sup>.

El concepto de biodisponibilidad de un fármaco se refiere al grado o cantidad de ingrediente activo que se absorbe en la sangre y la velocidad a la que este proceso sucede en el sistema circulatorio<sup>2</sup>. Uno de los parámetros de gran importancia en la biodisponibilidad de un fármaco es la disolución de éstos, y en particular en los fármacos poco solubles. Por consiguiente, realizar estudios de disolución es fundamental para el desarrollo preclínico y clínico, que incluye la investigación, caracterización fisicoquímica y la elección de la mejor formulación para un fármaco. Asimismo, la prueba de disolución se ha posicionado como una de las herramientas analíticas con mayor relevancia para el control de calidad de las industrias farmacéuticas, esto debido a que genera modelos de disolución confiables, tomando en cuenta las propiedades inherentes de los diferentes fármacos o de las formas farmacéuticas<sup>3</sup>.

La prueba de disolución es un proceso de rutina aplicado como control de calidad para formas sólidas farmacéuticas. Sin embargo, no es la única aplicación que tiene, ya que también es utilizada para predecir y estudiar problemas de absorción de fármacos, principalmente cuando los fármacos se encuentran en el proceso inicial de desarrollo o en etapa de aprobación.

Las pruebas de disolución farmacopeicas son pruebas límite puntuales, cuya finalidad es evaluar la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento. Sin embargo, no nos provee información sobre la velocidad a la que el fármaco se disuelve. Por este motivo se recurre más comúnmente a un perfil de disolución para evaluar la similitud y eficacia entre fármacos sin aumentar los riesgos a la salud, debido a que esta prueba considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. El perfil de disolución se refiere a el método *in vitro* aceptado para la determinación de la intercambiabilidad entre un medicamento patente y un medicamento genérico.

La principal función que cumplen los estudios de perfil de disolución de fármacos, es encontrar la correlación entre los parámetros de disolución *in vitro* con parámetros *in vivo*, de manera que con esto sea posible pronosticar cómo afectan los cambios de formulación o de proceso de fabricación, sobre la biodisponibilidad del principio activo.

Los estudios de disolución *in vitro*, juegan un papel de gran importancia porque nos permiten establecer el perfil de disolución del fármaco puro (disolución intrínseca), así como del fármaco ya integrado a la forma farmacéutica (disolución aparente).

Cuando un fármaco tiene baja disolución intrínseca (por sus propias características), su disolución es el paso limitante o más lento de la cadena de eventos cinéticos.

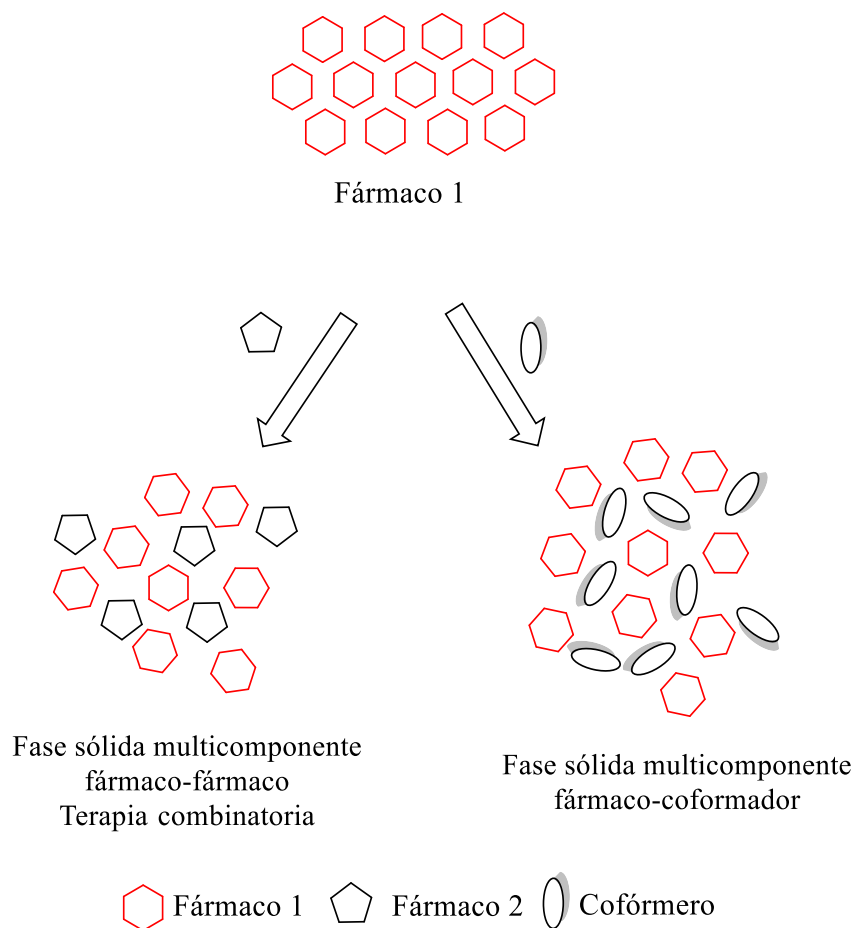
Conocer el parámetro de disolución intrínseca de una sustancia, es de gran ayuda para el proceso de búsqueda y selección de nuevos candidatos farmacéuticos, ya que esto es el punto de partida para desarrollar un medicamento clínicamente efectivo<sup>4</sup>.

Más del 90% de los fármacos ofertados en el mercado se venden como formas sólidas: tabletas, cápsulas, supositorios, etc<sup>5</sup>. Se estima que el 40% de los medicamentos aprobados y casi el 90 % de los medicamentos en proceso de desarrollo consisten en moléculas poco solubles en agua<sup>6</sup>.

En los últimos años la química e ingeniería de cristales y materiales<sup>7</sup>, han mostrado interés en el estudio y desarrollo de fases sólidas multicomponentes; con énfasis en los sólidos cristalinos. Dentro de estas formas sólidas se pueden destacar los: cocrystal farmacéuticos y sólidos coamorfos. La preparación de cocrystal farmacéuticos es una aproximación sintética que busca modificar las propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas de un principio activo, lo que permite obtener nuevos sólidos farmacéuticos con propiedades distintas al fármaco original. Se pueden modificar propiedades tales como: solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad fisicoquímica e higroscopia.

La cocrystalización altera las interacciones intermoleculares de los componentes participantes, y se considera una alternativa importante para modificar las propiedades de cualquier agente farmacéutico. Es importante destacar que los procesos de cocrystalización no realizan ninguna modificación covalentemente al fármaco problema. De esta manera los cocrystal generan un nuevo arreglo espacial, debido a la incorporación de un segundo componente (denominado cofórmico o agente cocrystalizante) el cual es incorporado a la celda unitaria del fármaco original. Esto provoca un cambio en el ordenamiento molecular del fármaco lo que da lugar a que adopte otro tipo de propiedades biofarmacéuticas y farmacéuticas, pero, sin modificar el efecto terapéutico del fármaco, debido a que las interacciones son débiles<sup>8,9</sup>.

La preparación de fases sólidas binarias fármaco fármaco (Figura 1), representan una gran ventaja en cuanto al tratamiento de enfermedades complejas como es la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) que requiere la administración continua de dos o más agentes farmacológicos para su tratamiento. La administración de un solo fármaco (monoterapia) para el tratamiento de la DMT2 parece no ser la mejor opción, ya que regularmente el efecto del fármaco recae sobre un sólo blanco terapéutico y la administración de un sólo fármaco a largo plazo puede presentar acción farmacológica limitada e incluso llegar a ser obsoleta.



**Figura 1.**

Uno de los principales intereses que se buscan en el desarrollo de nuevas fases sólidas farmacéuticas multicomponentes, es la mejora de la biodisponibilidad, propiedades de solubilidad y perfiles de disolución, particularmente para fármacos con baja solubilidad en agua. Regularmente las fases sólidas multicomponente: cocristales, sales o coamorfos pueden representar una mejora en la solubilidad y propiedades de disolución comparada con los fármacos originales.

Se recalca que esta tesis es una continuación de un proyecto de investigación que ya se encuentra descrito en una patente mexicana “FASES SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO CONTENIENDO TIAZOLIDINEDIONAS Y ESTATINAS” concedida el 26 de enero de 2022 (MX/a/2018/015062), número de título de patente 389662. En esta, se registró la preparación de diferentes fases sólidas por métodos mecanoquímicos: PGZ·HCl-RSV; PGZ·HCl-FLV; PGZ·HCl-PRV y PGZ·HCl-ATV (PGZ·HCl: clorhidrato de pioglitazona; RSV: rosuvastatina cálcica; FLV: fluvastatina sódica; PRV: pravastatina sódica y ATV: atorvastatina cálcica), en relaciones estequiométricas 1:1 y 2:1.

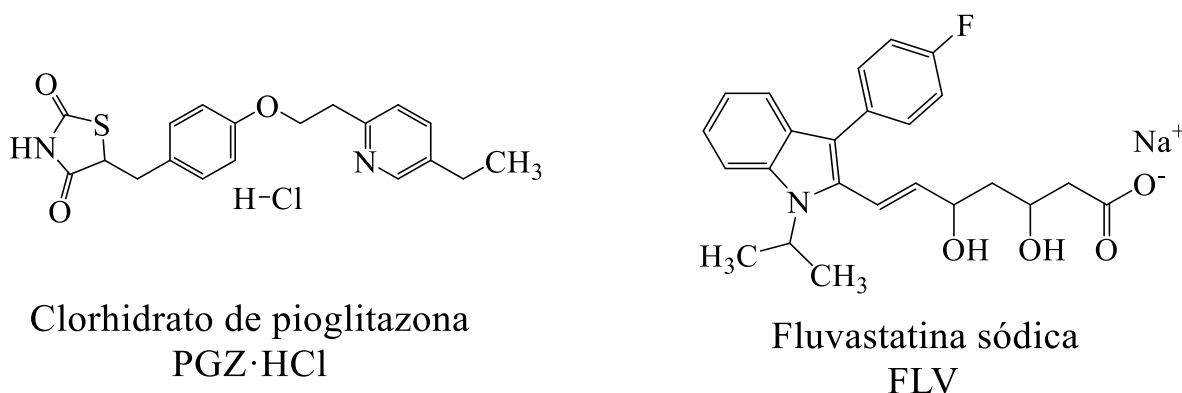
Asimismo, esta información se encuentra descrita en la tesis de licenciatura “Preparación Por Métodos Mecanoquímicos De Sales Fármaco: Fármaco

*Conteniendo Agentes Farmacéuticos Para El Control Glicémico En Presencia De Diversas Estatinas Para El Potencial Tratamiento De Diabetes Hiperlipidémica*". Esta tesis fue realizada por el licenciado en Química Chrystian Rivas Arzate<sup>10</sup>, en el año 2018. La tesis se puede consultar en el repositorio de tesis de la UNAM ([https://repositorio.unam.mx/contenidos/preparacion-por-metodos-mecanoquimicos-de-sales-farmaco-farmaco-conteniendo-agentes-farmaceuticos-para-el-control-365286?c=L0nZB5&d=false&q=\\*&i=2&v=1&t=search\\_0&as=0](https://repositorio.unam.mx/contenidos/preparacion-por-metodos-mecanoquimicos-de-sales-farmaco-farmaco-conteniendo-agentes-farmaceuticos-para-el-control-365286?c=L0nZB5&d=false&q=*&i=2&v=1&t=search_0&as=0)).

Para los intereses de esta tesis se subraya que en la tesis del licenciado Rivas Árzate y en la patente concedida, se describe la preparación y caracterización de la forma sólida PGZ·HCl-FLV en una relación estequiométrica 1:1, (Figura 2).

En esta tesis, se propone continuar con estos estudios. Específicamente en la preparación por métodos mecanoquímicos de fases sólidas binarias que contengan PGZ·HCl en presencia de FLV. De esta forma se reporta la preparación de esta forma sólida en diferentes relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; 1:10; 10:1; 8:1; 6:1; 4:1 y 2:1), las cuales fueron caracterizadas por diversas técnicas; térmicas (calorimetría de barrido diferencial, análisis termogravimétrico), de difracción de rayos X de polvos, espectroscópicas (FT-IR). Asimismo, se describen estudios de perfiles de disolución de estas formas sólidas para determinar si existe algún efecto al variar las proporciones estequiométricas.

Se destaca que PGZ·HCl es un agente empleado en el control glucémico y FLV es utilizado para el control de los niveles de colesterol y lípidos.



**Figura 2.** Estructuras químicas de los agentes farmacéuticos utilizados para la formación de la fase sólida binaria.

Se destaca que los resultados de este trabajo, fructificaron en la obtención de una publicación en una revista indizada y también en el registro de una patente mexicana ante el IMPI (Anexo II).

## 2 RESUMEN

Debido a los numerosos y alarmantes casos de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y 2 (DMT2), así como sus factores de riesgo asociados con estos padecimientos en nuestro país, principalmente con hiperlipidemia, hipertensión, problemas renales, etc., este proyecto está enfocado en el desarrollo de nuevas formas sólidas farmacéuticas binarias relacionados con el tratamiento del control glucémico e hiperlipidemia. Como parte de la estrategia de tratamiento de la DMT2, suelen administrarse combinaciones de dos o más fármacos, dependiendo del cuadro clínico que presente el paciente. En este sentido, estudios acerca de los mecanismos de interacción fármaco-fármaco en terapias combinatorias son necesarios, para poder determinar qué tipo de efecto sinérgico positivo o negativo puede representar este tipo de terapias.

En la presente tesis, se propone la preparación por métodos mecanoquímicos de una fase sólida binaria en donde se aglutinen los fármacos PGZ-HCl y FLV. El primer fármaco es un agente para el control glucémico y el segundo es empleado para controlar los niveles de colesterol y lípidos. El interés en la formación de formas sólidas binarias del tipo PGZ·HCl-FLV es buscar modificar las propiedades de solubilidad y perfiles de disolución principalmente de la FLV, que de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), es del tipo 2 (baja solubilidad, alta permeabilidad)<sup>11</sup>. Como se mencionó en la introducción, la preparación de formas sólidas multicomponente tales como: cocristales/sales multicomponente, coamorfos, mezclas eutécticas, permite mejorar la mayoría de las veces la solubilidad y perfiles de disolución de fármacos que presenten estos problemas. Se preparará esta forma sólida en diferentes relaciones estequiométricas entre los dos componentes, las cuales serán caracterizadas por diversas técnicas; térmicas, difracción de rayos X y espectroscópicas.

Lo que se busca con la formación de este sólido farmacéutico es que dentro de una misma fase sólida se amalgamen las propiedades farmacológicas de ambos fármacos para su potencial aplicación en el tratamiento de pacientes diabéticos (tipo 2) que presenten problemas de dislipidemia. Esto a través de la modificación de la solubilidad y la velocidad de disolución de la FLV que como ya se mencionó arriba es clase 2 de acuerdo al SCB. Por esta razón evaluaremos cada una de las distintas relaciones estequiométricas que se preparen de esta forma sólida para determinar qué efecto existe entre las diversas proporciones y perfiles de disolución.

## 3 ANTECEDENTES

### 3.1 Química en los sólidos

Dentro de la Química existe una rama que se enfoca al estudio de las características, propiedades, arreglos estructurales y aplicaciones de las sustancias que se encuentran en forma sólida. Nos referimos a la química del estado sólido. Los materiales sólidos, se pueden clasificar dependiendo de su ordenamiento molecular en: sólidos de corto alcance o de largo alcance. Esta clasificación es dada a un material según el tipo de arreglo o distribución que adoptan los átomos/moléculas dentro de su estructura, (Figura 3) es decir, según el grado de orden/periodicidad que presenten los átomos/moléculas con respecto al otro(a).

Sólidos de corto alcance

- Sólidos amorfos: son formas sólidas que no tienen un orden ni periodicidad en su estructura atómica/molecular. Estos se reparten de manera aleatoria.

Sólidos de largo alcance:

- Sólidos cristalinos: son formas sólidas en las que el arreglo de sus átomos/moléculas en su estructura es periódico y regular dando como resultado un patrón que se repite a lo largo de todo el arreglo molecular.
- Líquidos cristalinos: son sustancias que fluyen como líquidos, pero mantienen algunas de las características estructurales ordenadas de los sólidos cristalinos<sup>(7)</sup>.

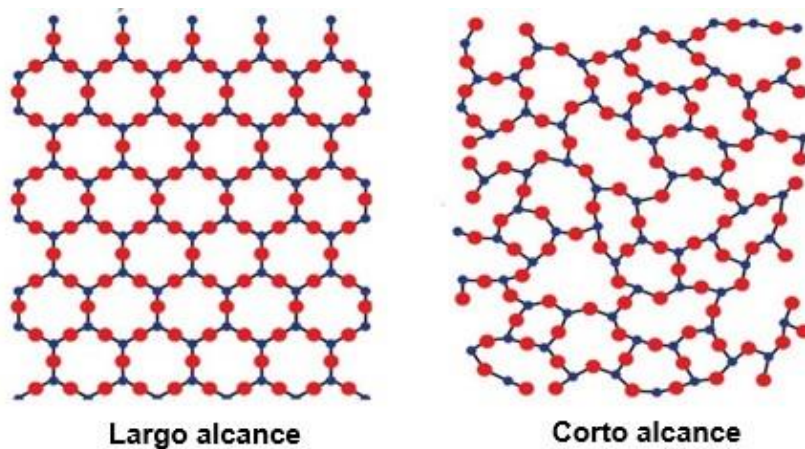


Figura 3: estructuras de los diferentes arreglos en sólidos

Cuando hablamos de la industria farmacéutica la gran mayoría de los sólidos farmacéuticos son categorizados como sólidos cristalinos, sin embargo, existen distintos tipos de sólidos utilizados para el desarrollo de medicamentos, y en la

actualidad se siguen investigando y desarrollando nuevas formas farmacéuticas, día con día.

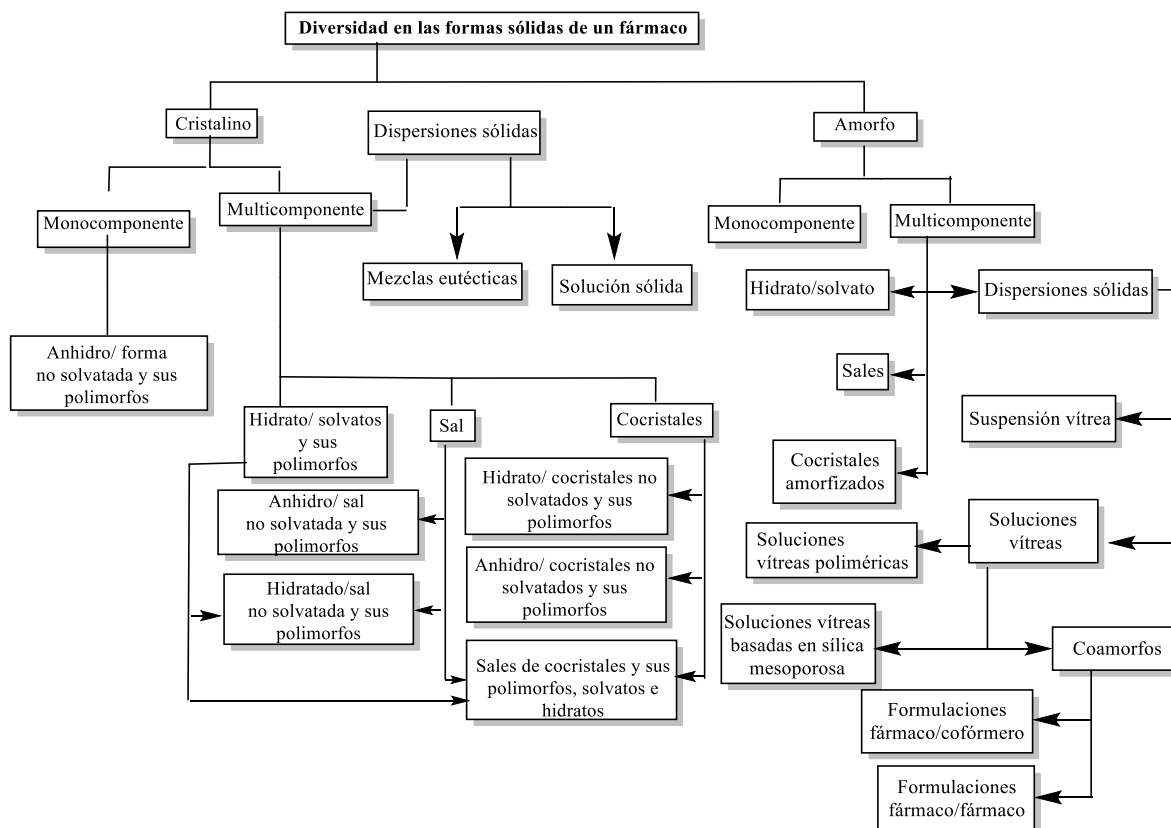
### **3.2 Formas sólidas farmacéuticas**

Últimamente la industria farmacéutica ha buscado reposicionar medicamentos (“fármacos viejos”) que perdieron su patente y que ya no pueden ser explotados económicamente<sup>12</sup>. El propósito en general es modificar las sustancias de interés para aumentar su eficacia clínica y/o farmacológica. O también para buscar un nuevo uso terapéutico en el tratamiento de alguna enfermedad. Este proceso involucra prácticamente todas las fases del desarrollo farmacéutico, desde el descubrimiento de una nueva sustancia hasta la fase clínica de éste. Es bien conocido que las sustancias de uso farmacéutico pueden existir en varias formas sólidas, cada una con diferentes propiedades de importancia farmacéutica, incluidas su estabilidad y la biodisponibilidad. En gran medida los productos farmacéuticos que se comercializan en la actualidad se presentan de forma sólida y se clasifican en formas sólidas cristalinas termodinámicamente estables y formas amorfas inestables. Por ello, actualmente es de gran relevancia el estudio de las formas farmacéuticas desde el punto de vista del estado sólido, así como su caracterización y control se encuentran en constante crecimiento.

Incluso cuando un producto se comercializa o se desarrolla como una solución o una formulación semisólida, el IAF (ingrediente activo farmacéutico, se destaca que de aquí en adelante se utilizará los términos fármaco e IAF de forma indistinta) se selecciona dependiendo de su capacidad de cristalizar, su facilidad de manipulación y que presente una mejor estabilidad química en comparación con los productos que se encuentran en fase líquida. Por lo tanto, en la actualidad la selección de la forma sólida óptima, es un aspecto crítico en el desarrollo de productos farmacéuticos.

Existen actualmente diversos tipos de sólidos en los que se puede encontrar una sustancia de interés farmacéutico (Figura 4)<sup>13</sup>. Comúnmente se emplean las formas termodinámicamente más estables en las fases de diseño, desarrollo y producción del producto final. Estas suelen ser en su gran mayoría fases sólidas cristalinas. Sin embargo, recientemente se han empleado otras formas, como son los sólidos amorfos<sup>15</sup>. Es bien sabido que un estado amorfo típicamente posee propiedades de mayor solubilidad y una mayor velocidad de disolución que su contraparte cristalina. La transformación de un fármaco en su forma amorfa ayuda a aumentar estas propiedades<sup>14</sup>.

Por ello, caracterizar por completo un sólido farmacéutico es un proceso indispensable para asegurar cuál de las posibles formas que pueda presentar mostrará una vida de anaquel larga.



**Figura 4:** Clasificación de un fármaco en función de su composición y su ordenamiento molecular. Adaptado de la referencia Solares-Briones et al. 2021<sup>13</sup>.

### 3.2.1 Formas sólidas amorfas

Los sólidos amorfos como se mencionó anteriormente poseen una estructura atómica con orden de corto alcance y por lo tanto no poseen un ordenamiento molecular definido, a diferencia de los materiales cristalinos. Estos materiales amorfos, también se distinguen de los sólidos cristalinos porque sus propiedades termodinámicas (entalpía, entropía, energía libre) son diferentes. Es por ello que representan una parte vital de la investigación farmacéutica, ya que se ha encontrado una gran aplicación, como la mejora de la biodisponibilidad, debido a que se puede aumentar de forma considerable la solubilidad, la velocidad de disolución y absorción con respecto a su contraparte cristalina<sup>14</sup>.

Las sustancias amorfas pueden formarse intencionalmente y no intencionalmente durante las operaciones de fabricación farmacéutica. Sin embargo, sus propiedades únicas y su naturaleza metaestable también plantean importantes retos en las aplicaciones comerciales de este concepto. Ya que, en realidad, sólo hay un puñado de productos farmacéuticos que contienen IAF amorfos que se han comercializado con éxito, a pesar de varias décadas de esfuerzos en investigación y desarrollo<sup>15,16</sup>. Se puede mencionar a Crestor® (forma comercial de la rosuvastatina cálcica) que se distribuye en el mercado en forma amorfa<sup>17</sup>. Se debe enfatizar que una fase



amorfa farmacéutica carece de energía de red cristalina, lo que facilita que las moléculas puedan ser liberadas de forma más fácil en el medio de disolución. Por esta razón una forma amorfa de un fármaco puede ser más soluble en agua, comparado con su contraparte cristalina. Es bien sabido que fármacos poco solubles en agua presentan altos valores termodinámicos de fusión ( $T_{fus}$ ,  $\Delta H_{fus}$  y  $\Delta S_{fus}$ ). Estos altos valores termodinámicos indican que presentan fuertes interacciones intermoleculares y un alto ordenamiento molecular. En el caso de las formas amorfas al carecer de energía de red cristalina disminuye su valor de  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$ , y en el caso del valor de  $\Delta S_{fus}$  aumentará debido a que aumenta la dispersión (aumento de la entropía). Las fases amorfas poseen una alta entropía ( $\Delta S$ ), ya que durante el proceso de transformación cristal→amorfo se detienen o congelan las moléculas lo más rápido posible, evitando que puedan reorganizarse y reestablezcan la red cristalina. Estas formas sólidas carecen de arreglo periódico de largo alcance y las moléculas se encuentran ordenadas de forma aleatoria. La alta energía libre y la baja densidad de estos sistemas significa que los fármacos amorfos se disuelven más rápido que sus formas cristalinas. Este cambio de solubilidad también se puede explicar utilizando el valor de la función de Gibbs de mezclado  $\Delta G_{mez}$  (Ecuación 1). Esta función termodinámica tiende a ser más negativo debido a que cuando se transforma un fármaco (cristal→amorfo) el valor de  $\Delta H_{fus}$  disminuye y el de  $\Delta S_{fus}$  aumenta. Esto favorece la espontaneidad de la solubilidad del fármaco amorfo.

$$\Delta G_{mezclado} = \Delta H_{mezclado} - T\Delta S_{mezclado} \quad (T \text{ es la temperatura en Kelvin}) \dots \text{Ecuación 1}$$

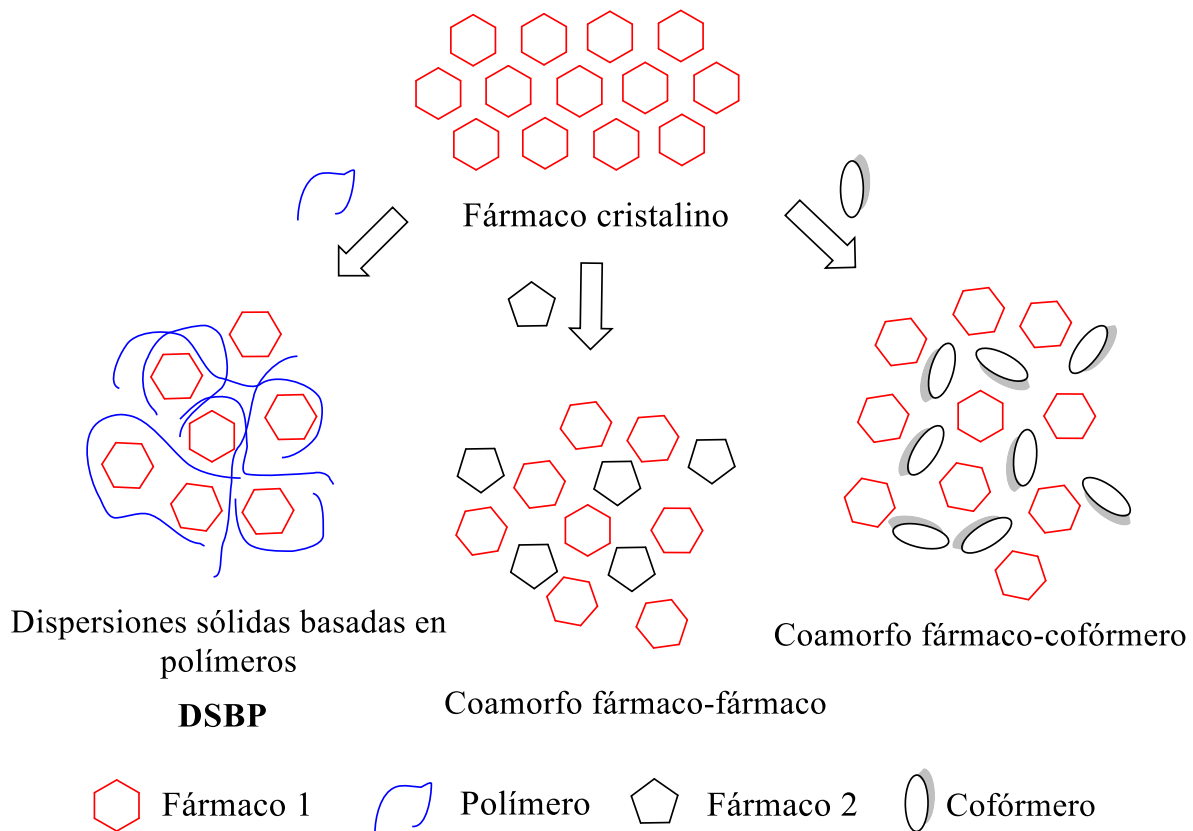
Hay 3 factores principales que determinan la disolución de un fármaco en ciertos disolventes. Cuando se coloca en un disolvente, la mezcla de estos se produce debido a la aleatorización, es decir, la entropía de mezclado que puede ser un factor determinante. El segundo factor es la entalpía: las interacciones intermoleculares y los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de soluto y disolvente son más fuertes en comparación con las interacciones soluto-soluto y disolvente-disolvente. Y como tercer factor tenemos la energía libre de mezclado que determinará la posibilidad y el alcance de la mezcla de soluto y disolvente en solución.

Uno de los inconvenientes cuando un fármaco se encuentra en estado amorfo es que son fases metaestables que poseen alta energía interna y alta movilidad molecular lo que provoca que tienda a recristalizarse<sup>18</sup>. Esto acorta la vida de anaquel del medicamento cuando su forma comercial es presentada como un amorfo.

Los sólidos amorfos pueden prepararse mediante procesos farmacéuticos comunes, como son: enfriamiento por fusión, molienda, granulación húmeda y secado de cristales solvatados<sup>19</sup>.

### 3.2.1.1 Sólidos Coamorfo

Actualmente una de las mayores preocupaciones para la industria farmacéutica es la aparición de fármacos que presenten una buena solubilidad en agua, por este motivo se ha puesto gran interés en el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas, entre ellas, se destacan los coamorfo farmacéuticos<sup>20</sup>. Los coamorfo farmacéuticos se definen como mezclas multicomponentes que consisten en el aglutinamiento de componentes moleculares de bajo peso molecular (al menos uno de ellos debe ser un fármaco) que se encuentran en estado amorfo formando una fase monofásica homogénea. Los coamorfo son formas sólidas multicomponente que son de gran ayuda cuando se busca aumentar la solubilidad de un fármaco. Estas formulaciones pueden contener dos fármacos de interés o un fármaco y un excipiente estabilizador (aminoácidos, azúcares, ácido cítrico, sacarina, etc.), Figura 5. Estos coamorfo han mostrado una alta estabilidad física y una mejor disolución intrínseca comparado con los fármacos amorfos monocomponentes. Estas son las razones que han llevado a que la industria farmacéutica se haya inclinado cada vez más al potencial estudio y desarrollo de estas formulaciones<sup>21-23</sup>. Adicionalmente, la preparación de dispersiones sólidas basadas en polímeros (DSBP, es otro método que se utiliza recurrentemente para evitar la tendencia de un fármaco a recristalizarse<sup>24,25</sup>). Las DSBP generalmente se pueden clasificar según su naturaleza en mezclas eutécticas, soluciones sólidas, soluciones y suspensiones vítreas<sup>26</sup>. Por lo tanto, agregar un polímero (hidrofílico) a un fármaco hidrofóbico (con baja solubilidad) lo atrapa en su matriz formando una DSBP, Figura 5. Los polímeros funcionan como estabilizadores que disminuyen la movilidad molecular interna, inhibiendo la nucleación y el crecimiento de cristales, lo que ralentiza el proceso de recristalización del fármaco atrapado. Sin embargo, las DSBP presentan desventajas tales como: (1) se requieren grandes cantidades de polímero para asegurar la mezcla molecular con el fármaco, lo que lleva a unidades de dosificación sobredimensionadas, (2) las DSBP son susceptibles a la humedad y al calor, lo que provoca su desestabilización molecular, (3) a veces pueden presentar problemas en el proceso de fabricación ya que presentan naturaleza pegajosa<sup>26</sup>.



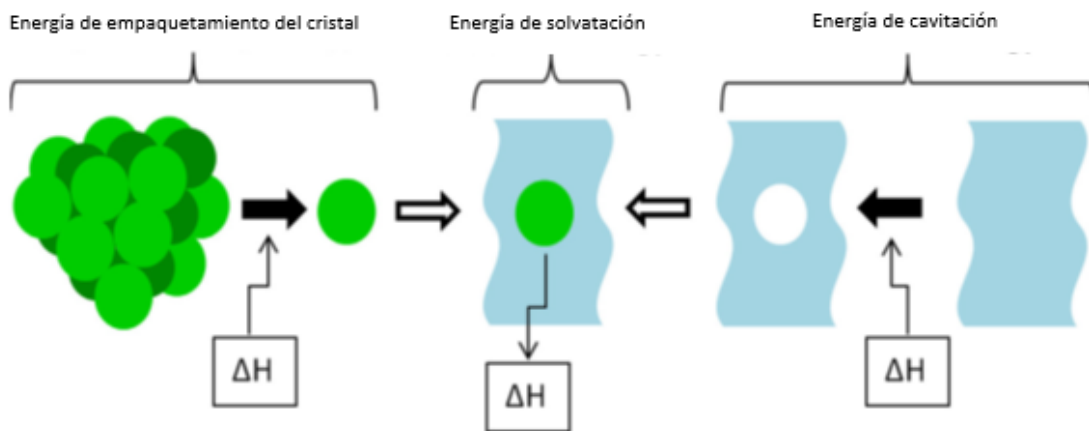
**Figura 5.** Representación de la preparación de DSBP y sistemas coamorfos.

La preparación de sistemas coamorfos puede ser una solución alternativa a estos problemas. Esta aproximación de formación de formas coamorfos (pertenece a la familia de las dispersiones sólidas, Figura 5) se basa en combinar dos o más componentes para formar una fase binaria amorfa homogénea. Se enfatiza que los componentes están en estrechas relaciones estequiométricas, al contrario de lo que se ve en las DSBP. En el caso de las formas farmacéuticas coamorfos, la incorporación de un coformador u otro fármaco limita la movilidad molecular del fármaco problema evitando la recrystalización<sup>26</sup>. Se destaca que el coformador es un término utilizado en la formación de cocrystalos, donde se refiere a un agente cocrystalizante. En este caso, en la preparación de coamorfos se utiliza este término como un agente molecular que se incorporará con el fármaco problema (coamorfo fármaco-cofórmero), Figura 5. Adicionalmente, los sistemas coamorfos presentan una gran variedad de enlaces no covalentes (enlace de hidrógeno,  $\pi$ - $\pi$ , interacciones iónicas) que les permiten tener una gran estabilidad molecular que evita la recrystalización, caso contrario a las DSBP que presentan interacciones intermoleculares más limitadas.

La forma de explicar porque los coamorfos pueden presentar mejoras en las propiedades de solubilidad de un fármaco problema es la siguiente.

La solubilidad (S) depende de al menos tres componentes: (a) energía de empaquetamiento cristalino, (b) energía de cavitación y (c) energía de solvatación:

$S = f(\text{energía de empaquetamiento cristalino} + \text{energía de cavitación} + \text{energía de solvatación/hidratación})$ , Figura 6<sup>27,28</sup>. El primer componente (energía de empaquetamiento cristalino) está relacionado en términos simples con la energía necesaria para romper la energía de la red cristalina ( $\Delta H_{fus}$ ) que conforma la fase sólida multicomponente. La energía de cavitación comprende la energía necesaria para acomodar las moléculas dentro de la disolución. Por último, la energía de solvatación/hidratación se refiere a la energía necesaria para establecer las interacciones intermoleculares soluto-solvato/hidrato. La energía de empaquetamiento cristalino es la que tiene la contribución más preponderante en el mejoramiento de las propiedades de solubilidad farmacéutica<sup>28</sup>. Por esta razón, nos centraremos con mayor atención en este factor entálpico. En el caso de los sistemas coamorfos, los valores de las funciones termodinámicas  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  disminuyen considerablemente comparado con los componentes originales. Cuando los valores de  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  se encuentran por debajo o en la media de los componentes originales, habitualmente se observa una mejora en las propiedades de solubilidad y disolución. En el caso de las fases coamorfos al ser de naturaleza amorfa carecen de energía de red cristalina ( $\Delta H_{fus}$ ) y esta situación favorece la liberación de las moléculas en el medio de disolución comparado con los cocrisales, ya que como se mencionó anteriormente, esta energía no debe ser abatida.



**Figura 6.** Representación gráfica de cómo las energías de empaquetamiento, de solvatación y de cavitación mejoran la solubilidad. Adaptado de la referencia Brough et al. 2013<sup>28</sup>.

Retomando la definición de  $\Delta G_{mez}$  en la sección 3.2.1, y aplicándola a sistemas coamorfos, esta propiedad termodinámica tiende a valores negativos, debido a la disminución de  $\Delta H_{fus}$  y al aumento del  $\Delta S_{fus}$  debido a que la mezcla de componentes se encuentra más dispersa.

### 3.2.2 Cristales líquidos

Los cristales líquidos son un estado intermedio entre el estado sólido y líquido. Con frecuencia también se les denomina a estos como estado mesomórfico o mesointermedio. En este estado de la materia se tiene un orden estructural medio,

ya que los átomos logran tener orden de largo alcance, sin embargo, la orientación de éstos átomos en la estructura no tiene periodicidad como en los sólidos cristalinos, esta es su principal diferencia entre ambos.

Los cristales líquidos son de tipo termotrópico y liotrópico, los líquidos liotrópicos son inducidos por la presencia del disolvente, y han sido ampliamente descritos en el contexto de la tecnología de emulsiones, mientras que los líquidos termotrópicos son inducidos por un cambio de temperatura y están esencialmente libres de disolvente, de los que se han documentado más aplicaciones farmacéuticas en la literatura actual. Los sistemas basados en este tipo de sólidos pueden aprovecharse en la rama farmacéutica debido a sus propiedades en cuanto a estabilidad termodinámica, altos niveles de solubilización, biodisponibilidad mejorada, protección contra la oxidación. Debido a esto, en la última década se ha incrementado su uso para dar lugar a una amplia gama de opciones en las que se busca mejorar la formulación del fármaco. Algunos de los sistemas de administración basados en cristales líquidos en los que se ha encontrado una aplicación son cremas, pomadas, geles, liposomas, dispersiones coloidales y parches transdérmicos.

### **3.2.3 Formas sólidas cristalinas**

Los cristales son sólidos que se caracterizan por tener una repetición periódica de un arreglo atómico/molecular de largo alcance. De esta forma la unidad asimétrica se define como la porción mínima necesaria de la celda unitaria para repetir el patrón atómico/molecular en tres dimensiones. Cada cristal está caracterizado por su celda unitaria, donde cada una de ellas consiste en exactamente la misma composición elemental y cada celda unitaria se diferencia de otras por las disposiciones y/o conformaciones de los átomos dentro de la red cristalina. Estas características que poseen los sólidos cristalinos son las que definirán cada una de las propiedades que darán identidad a nuestro sólido.

La cristalización juega un papel importante dentro de la industria farmacéutica, debido a que los procesos de cristalización utilizados usualmente están diseñados para obtener cristales con tamaño y pureza controlada. Durante el proceso de cristalización, las condiciones de alta sobresaturación y una mala velocidad de agitación, entre otros factores, afectan drásticamente las propiedades del producto obtenido, la distribución del tamaño del cristal y la morfología, donde se pueden generar polimorfos, isomorfos o ambos.

Los sólidos cristalinos pueden clasificarse a su vez en varios subtipos en función del número de componentes que conforman el sólido internamente, de forma homogénea. El sólido puede estar compuesto por el fármaco solo, o como aductos con una (binario), dos (ternario), tres, cuatro (cuaternario), o más especies químicas. Aunque el número de especies químicas, aparte del propio fármaco, puede aumentar sin límite, suele ser un número entero relativamente bajo.

La existencia de polimorfismo en una sustancia es el resultado de las diferencias en las conformaciones e interacciones con otras sustancias que asumen los sólidos durante los procesos de cristalización y de las interacciones inter e intramoleculares.

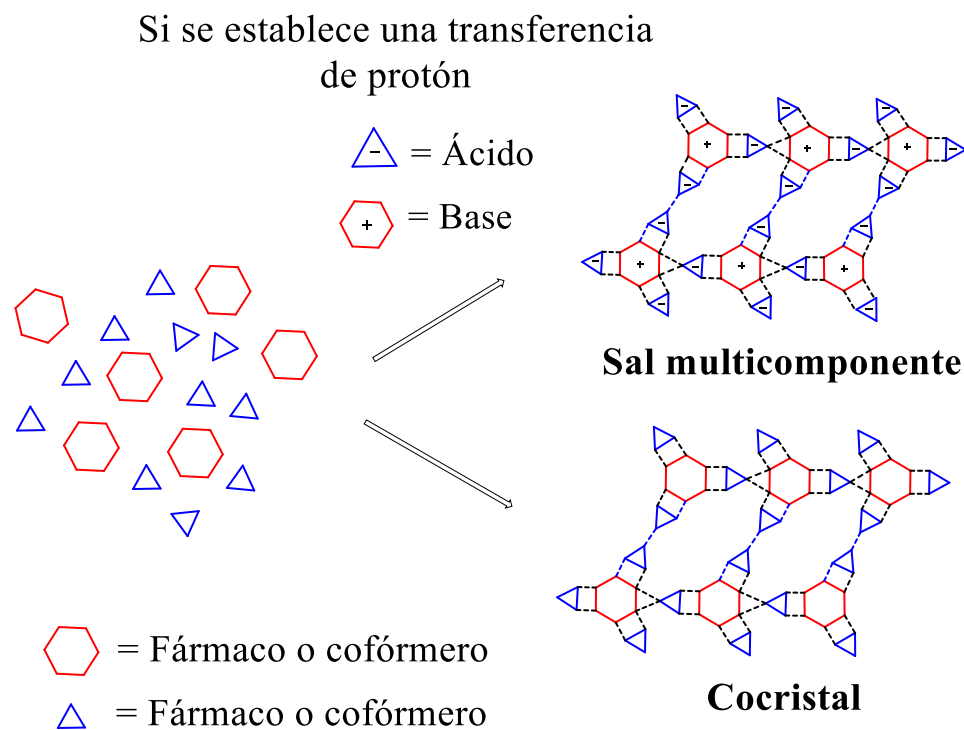
### 3.2.4 Polimorfismo

El polimorfismo es definido como la capacidad de una sustancia de existir en más de una fase cristalina, cada una con diferentes arreglos o conformaciones moleculares dentro de una misma red cristalina y estas dos fases distintas se denominan polimorfos. Es importante señalar que según la definición estricta de este término, dos polimorfos son diferentes únicamente de manera física, pero comparten las mismas características y propiedades químicas, esto debido a las diferencias estructurales de las redes cristalinas y a las distintas interacciones intra e intermoleculares que presentan, lo que lleva a modificar propiedades como la solubilidad, la estabilidad, la densidad y la biodisponibilidad de estos materiales.

Existen diversos factores posibles para que una sustancia muestre polimorfismo, y en su mayoría suele ser difícil señalar una sola. Entre estos se encuentran el empaquetamiento; la conformación (que normalmente también mostrará un empaquetamiento diferente); el patrón/motivo de enlace, la quiralidad y el tautomerismo. El polimorfismo es relevante no sólo para los sólidos monocomponentes, sino también para los aductos de componentes múltiples (binarios, ternarios, cuaternarios, etc.). Los aductos se forman cuando existen múltiples especies químicas presentes en las redes cristalinas. Los aductos pueden clasificarse además en función de los estados de ionización de estas especies: iónicos, moleculares o iónicos/moleculares. Un aducto iónico es aquel que está formado por iones solos (cationes y aniones). Los aductos binarios regularmente son sales. Varios ácidos y bases pueden emparejarse para formar diferentes sales. El mismo par ácido/base puede formar sales de diferentes estequiometrías. En el caso de los aductos ternarios, se denominan sales mixtas, en las que interviene un ácido o una base adicional en la formación de la sal. Por otro lado, un aducto molecular es aquel que está formado por moléculas neutras. Dependiendo de los estados físicos de los componentes adicionales, puede ser un solvato o un cocrystal<sup>15,16,29</sup>.

### 3.2.5 Cocristales

Los cocristales farmacéuticos se definen como entidades cristalinas formadas por un IAF en presencia de un coformador (agente cocrystalizante) que se encuentra en relaciones estequiométricas definidas dentro de la red cristalina del fármaco, Figura 7. Ambos, fármaco y coformador se encuentran estabilizados dentro de la red cristalina mediante interacciones intermoleculares de naturaleza no covalente, como son; puentes de hidrógeno, interacciones  $\pi$  y fuerzas de van der Waals<sup>30</sup>.



**Figura 7.** Representación de la formación de cocristales.

Los cocristales han despertado gran interés como alternativas atractivas para el desarrollo de fármacos. Esto se debe a que las propiedades fisicoquímicas de los productos farmacéuticos pueden mejorarse mediante la obtención de estos sólidos utilizando la cocrystalización. La cocrystalización con compuestos farmacéuticamente aceptables (denominados en inglés como GRAS, generally recognized as safe<sup>31</sup>) no afecta la actividad farmacológica del IAF, pero sí puede mejorar las propiedades físicas, como la solubilidad, la higroscopia y el comportamiento de compactación. Mediante la cocrystalización se pueden encontrar más oportunidades para preparar una mayor diversidad de formas sólidas de sustancias farmacológicas que presenten el equilibrio adecuado de propiedades importantes para su desarrollo en un producto farmacológico viable y eficaz.

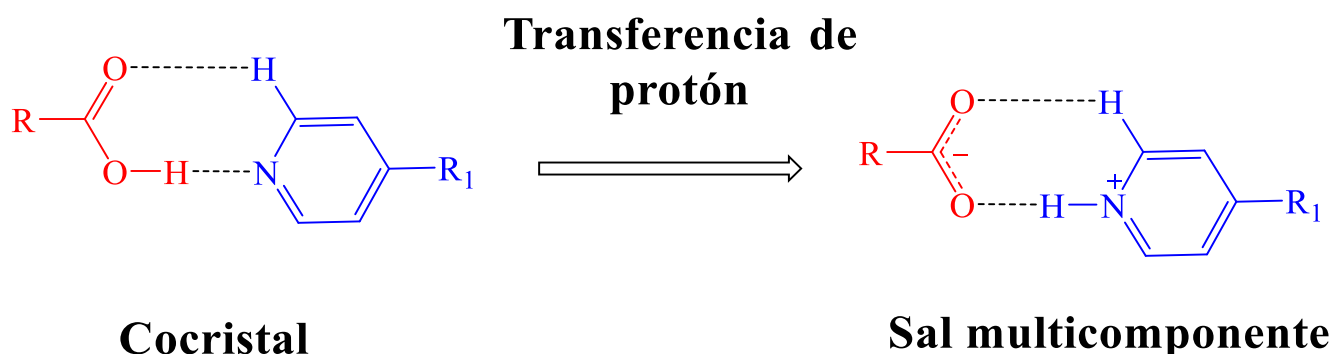
La cocrystalización es el resultado de las asociaciones moleculares que compiten entre moléculas similares, u homómeros, y moléculas diferentes o heterómeros. Los enlaces de hidrógeno son la base de los fenómenos de reconocimiento molecular en los sistemas farmacéuticos y son responsables de la generación de familias de redes moleculares con los mismos componentes moleculares (cristales monocomponentes y sus polimorfos) o con diferentes componentes moleculares (cristales multicomponentes o cocristales) en estado cristalino.

En estado puro los cocristales son sólidos cristalinos a temperatura ambiente. Los cocristales pueden poseer propiedades diferentes a las de los cristales de los

componentes originales. Además, los cocrisales tienen estructuras cristalinas diferentes a las de los constituyentes puros, y, por tanto, suelen presentar propiedades físicas muy distintas. Los cocrisales son una alternativa a las sales cuando éstas no tienen las propiedades adecuadas en estado sólido o no pueden formarse debido a la ausencia de sitios de ionización en el IAF. Los cocrisales con el mismo IAF tendrán propiedades farmacéuticas notablemente diferentes (punto de fusión, solubilidad, disolución, biodisponibilidad, absorción de humedad, estabilidad química, etc.), dependiendo de la naturaleza del segundo componente.

Un cocrystal incorpora dos moléculas neutras, siendo una de ellas un IAF y la otra un formador de cocrisales, en donde el coformador puede ser un excipiente u otro fármaco. Se ha demostrado que la cocrystalización farmacéutica es un método fiable para modificar las propiedades físicoquímicas y biológicas de los fármacos, como la solubilidad, la velocidad de disolución, la estabilidad, la higroscopia, la biodisponibilidad y la compresibilidad, sin alterar su comportamiento farmacológico<sup>8</sup>.

Ha existido mucho debate acerca de las diferencias que existen entre un cocrystal farmacéutico y una sal farmacéutica multicomponente, sin embargo, a pesar de estas múltiples controversias, aparentemente la principal distinción es si existe o no la transferencia de un protón entre sus componentes (Figura 8). Es decir, muchos cocrisales han sido preparados a través de la formación de enlaces de hidrógeno fuertes (p. ej. entre la participación de un ácido carboxílico y un aceptor de enlace de hidrógeno N-heterocíclico). La formación de un enlace de hidrógeno entre estos dos grupos funcionales puede dar como resultado la transferencia de un protón del ácido a la base. Este evento reemplaza la deseada interacción (enlace de hidrógeno H-enlace) O-H...N por el enlace de hidrógeno asistido por carga O<sup>-</sup>...H-N<sup>+</sup>. De esta forma, esta transferencia de protón da como resultado la formación de componentes IAF/coformador iónicos (sal multicomponente), en lugar de tener componentes neutros como es un cocrystal.



**Figura 8.** Representación de la transferencia de un protón en una sal multicomponente.



Los cocristales pueden exhibir una ventaja de solubilidad dramática comparado con la forma estable del fármaco cristalino. A menudo este aumento es comparable a productos farmacéuticos amorfos. Evaluando como se puede ver afectada la solubilidad ( $S = f$  (energía de empaquetamiento cristalino + energía de cavitación + energía de solvatación/hidratación) cuando se forman cocristales se puede analizar de la siguiente manera. Los valores de las funciones termodinámicas  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  en los cocristales, regularmente se encuentran en medio de los valores de los componentes originales. Sin embargo, en algunos casos el valor puede estar por arriba o por debajo de los valores de los constituyentes originales. Cuando los valores de  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  se encuentran por debajo o en la media de los componentes originales, habitualmente se observa una mejora en las propiedades de solubilidad y disolución. Por otro lado, el incorporar un segundo componente a la celda unitaria del fármaco problema, provoca que exista un aumento en la entropía  $\Delta S_{fus}$  debido a que existe un rearrreglo molecular. De acuerdo con la ecuación 1,  $\Delta G_{mez}$  va a tender a valores más negativos debido a las modificaciones en los valores de  $\Delta S_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  aumentando la solubilidad.

### 3.3 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por una concentración elevada de glucosa plasmática secundaria, que resulta en alteraciones de la secreción de insulina, en la acción de esta hormona en el organismo, o en ambas. La insulina es producida por las células  $\beta$  del páncreas, necesaria para usar y almacenar los combustibles metabólicos del organismo (hidratos de carbono, proteínas y grasas). Las personas con diabetes no producen la insulina necesaria. Con la deficiencia en la producción de insulina, aparece la hiperglucemia (aumento de la glucosa plasmática). La hiperglucemia crónica se asocia a daños, disfunciones y fallos a largo plazo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. En el desarrollo de la diabetes intervienen varios procesos patógenos. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas, con la consiguiente deficiencia de insulina, hasta la resistencia de los mismos tejidos a la acción de esta hormona<sup>32</sup>.

La diabetes mellitus contribuye a un notable incremento de las tasas de morbilidad y mortalidad, que puede reducirse gracias al diagnóstico y tratamiento adecuados. Los síntomas más característicos causados por esta enfermedad son polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida de peso y visión borrosa; además los pacientes que padecen esta enfermedad pueden ser más susceptibles a padecer infecciones. En cualquier caso, las consecuencias más graves se producen cuando aparece cetoacidosis o síndrome hiperosmolar no cetósico.

Una diabetes mal controlada puede ocasionar a largo plazo daños y enfermedades cardiovasculares, vasculares periféricas y cerebrovasculares ateroscleróticas,

además es común encontrar personas diabéticas con otros factores de riesgo asociados como: hipertensión, anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas y enfermedad periodontal. El impacto emocional y social de la diabetes y las exigencias del tratamiento pueden causar una importante disfunción psicosocial en los pacientes y sus familias.

La epidemia de la diabetes mellitus (DM) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una amenaza mundial. Se calcula que en el mundo existen más de 180 millones de personas con diabetes y es probable que esta cifra aumente a más del doble para 2030. En 2005 se registraron 1.1 millones de muertes debidas a la diabetes, de las cuales alrededor de 80% ocurrieron en países de ingresos bajos o medios, que en su mayoría se encuentran menos preparados para enfrentar esta epidemia.

En México, la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres. Las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos con más de 70 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales. Es importante destacar que según la Dirección General de Información en Salud el riesgo de defunción es mayor estadísticamente en mujeres que en hombres, diferencia importante a considerar a la hora de tomar acciones preventivas, de detección, diagnóstico y tratamiento de este padecimiento. La diabetes no es un factor de riesgo cardiovascular, más bien es un equivalente de enfermedad cardiovascular.

La DM es un padecimiento complejo que lleva implícito una serie de situaciones que comprometen el control en los pacientes, lo cual favorece el desarrollo de complicaciones, con los consecuentes trastornos en la calidad de vida, muertes prematuras e incremento en los costos de atención y tasas de hospitalización. Al igual que otros países, México enfrenta problemas diversos que limitan la eficacia de los programas institucionales para la contención de esta enfermedad. Destacan por su importancia el insuficiente abasto de medicamentos, equipo inadecuado y obsoleto en las unidades de salud, la inaccesibilidad a exámenes de laboratorio, deficiencias en el sistema de referencia y contrarreferencia de pacientes, limitaciones de los servicios de apoyo psicológico, nutricional, nula promoción de actividad física, automonitoreo y escasa supervisión de los servicios para alcanzar la adherencia terapéutica.

El descontrol metabólico y las consecuentes complicaciones se agravan cuando en los servicios de salud no se realiza una eficiente y oportuna detección y seguimiento de grupos con factores de riesgo, aunado a que en la población hay una percepción inadecuada y desconocimiento del riesgo para desarrollar diabetes. Lo anterior da lugar a que no se realice un diagnóstico oportuno y a que no se dé la pronta incorporación de los pacientes detectados al tratamiento<sup>33-35</sup>.

### **3.3.1 Diabetes Mellitus Tipo 1**

Se denomina Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) al tipo de diabetes en la que existe destrucción de células  $\beta$  del páncreas, lo que causa una deficiencia absoluta de insulina, también denominada diabetes insulino dependiente o diabetes juvenil. Los pacientes pueden ser de cualquier edad. Suelen ser con frecuencia delgados y experimentan polidipsia, poliuria y pérdida de peso significativa, comúnmente se presentan los signos y síntomas con insulinopenia antes de los 30 años de edad.

La DMT1 representa del 5 al 10% de todos los casos diagnosticados de diabetes. Las personas con DMT1 dependen de la administración de insulina exógena para evitar la cetoacidosis y la muerte. En esta forma de diabetes, el ritmo de destrucción celular es muy variable, siendo rápido en algunos individuos (principalmente bebés y niños) y lento en otros (principalmente adultos). Algunos pacientes, sobre todo niños y adolescentes, pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen una hiperglucemia modesta en ayunas que puede cambiar rápidamente a una hiperglucemia grave y/o a una cetoacidosis en presencia de una infección u otro tipo de estrés. Otros, especialmente los adultos, pueden conservar una función celular residual suficiente para evitar la cetoacidosis durante muchos años.

Existen algunos factores ambientales que afectan a los pacientes con DMT1, como son, algunas infecciones virales (rubeola, parotiditis) y el consumo de ciertas proteínas (como la albúmina en la leche). Estos factores pueden desencadenar una destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas. Cabe destacar que los pacientes con DMT1 también son propensos a otros trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, el vitíligo y la anemia perniciosa.

### **3.3.2 Diabetes Mellitus tipo 2**

Esta forma de diabetes (DMT2), también denominada diabetes no insulino dependiente, o diabetes del adulto, es causada por una resistencia a la insulina y los pacientes diagnosticados con este tipo de diabetes suelen tener una deficiencia relativa (más no absoluta) de insulina. Por lo menos al principio, y recurrentemente a lo largo de su vida, estos individuos no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. En la DMT2 no se produce destrucción de las células  $\beta$  y los pacientes no presentan ninguna de las otras causas de diabetes enumeradas en el apartado anterior<sup>32</sup>.

La DMT2 representa entre el 90 y el 95% de todos los pacientes diagnosticados con diabetes. Es una enfermedad progresiva, que en muchos individuos está presente bastante tiempo antes de ser diagnosticada. El desarrollo de la hiperglucemia es gradual, y muchas veces no es suficientemente intensa en los primeros estudios como para que el paciente note cualquiera de los síntomas clásicos de diabetes. Aunque no diagnosticados, esos individuos experimentan riesgo aumentado de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares.

La mayoría de los pacientes con esta forma de diabetes sufren de obesidad. Este factor es el que provoca cierto grado de resistencia a la insulina. La cetoacidosis rara vez se produce de forma espontánea en este tipo de diabetes; cuando se llega a presentar, suele surgir en asociación con el estrés de otra enfermedad, como una infección. La resistencia a la insulina puede mejorar con la reducción de peso y/o el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, pero rara vez se restablece la normalidad. El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta debido a factores medioambientales y genéticos, entre ellos, historia familiar de diabetes, edad avanzada, obesidad, en particular obesidad intraabdominal, inactividad física, antecedentes de diabetes gestacional, prediabetes y raza y/o etnia. Esta forma de diabetes se observa con mayor frecuencia en individuos con hipertensión o dislipidemia<sup>33-35</sup>.

### 3.3.3 Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus estas basados comúnmente en evaluar la concentración de glucosa en plasma (glucemia). Estos criterios (se muestran en la tabla 1) se han establecido y modificado según lo recomendado por las instituciones de salud pertinentes, National Diabetes Data Group (NDDG) y la OMS. Existen tres posibles formas comunes de realizar el diagnóstico, y cada una debe confirmarse de nuevo consecuentemente.

<b>Tabla 1. Criterios para diagnóstico de la DM</b>
<p>1. Una toma sanguínea casual Concentración de glucosa <math>\geq 200</math> mg/dl (11.1 mmol/l) *</p> <p><i>Se entiende como casual cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida.</i></p>
<p>2. GPA <math>\geq 126</math> mg/dl (7.0 mmol/l). *</p> <p><i>El ayuno se define como la no ingesta de alimentos durante al menos 8 horas</i></p>
<p>3. A las 2 horas GP <math>\geq 200</math> mg/dl (<math>\geq 11,1</math> mmol/l) en la PTOG *</p> <p><i>La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, (medida 2 h después de la administración de 75 g de glucosa disuelta en 375 mL de agua, en una PTOG)</i></p> <p>GPA: glucosa plasmática en ayunas; GP: glucosa plasmática; PTOG: prueba de tolerancia a la glucosa oral; hemoglobina A1C;</p> <p><i>*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, se deben repetir las pruebas para confirmar los criterios.</i></p>

Sin embargo, existe otra forma para el diagnóstico de la diabetes denominado método A1C (o de hemoglobina A1C). La A1C es un marcador ampliamente utilizado de la glucemia crónica, que refleja los niveles medios de glucosa en sangre durante un período de 2 a 3 meses. La prueba desempeña un papel fundamental en el tratamiento del paciente con diabetes, ya que se correlaciona bien con las

complicaciones microvasculares y, en menor medida, con las macrovasculares, y se utiliza ampliamente como biomarcador estándar para la adecuación del tratamiento glucémico.

Si bien no es un método totalmente recomendado aún para el diagnóstico de la DM, (debido a que no se tiene la debida estandarización del ensayo en todas las instituciones) recientemente un comité internacional de expertos ha realizado avances importantes en cuanto a la estandarización y ha informado tras una amplia revisión de las pruebas epidemiológicas establecidas y emergentes, que es posible hacer uso de la prueba para diagnosticar la diabetes, con un umbral de A1C  $\geq 6,5\%$ , y la ADA (American Diabetes Association) ha afirmado esta decisión. No obstante, la prueba diagnóstica debe realizarse con un método certificado por el Programa Nacional de Normalización de la Glicohemoglobina (NGSP) y estandarizado o trazable al ensayo de referencia del Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes<sup>33-36</sup>.

### 3.3.4 Tratamiento

El tratamiento una vez detectada la diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2, es un proceso que exige cambios en el estilo de vida de los pacientes, debido a que son varios los factores que se ven implicados en el tratamiento, tales como tratamiento nutricional (dieta), ejercicio físico y monitoreo constante de glucosa en sangre, sin embargo, por sí solos estos cambios, aunque importantes, son generalmente incapaces de revertir o detener el avance de la DM y es necesario también el tratamiento con medicamentos. El objetivo de este proceso es proporcionarle al paciente y a sus familiares las bases necesarias para llevar el mejor control posible de la glucemia, hiperlipidemia y la presión arterial, mejorando así su salud y su calidad de vida durante su enfermedad.

Existen actualmente una amplia gama de medicamentos disponibles para el control glucémico (Tabla 2).,

Clase	Compuesto	Mecanismo	Acción
<b>Biguanidas</b>	Clorhidrato de metformina	Activa AMPK	Producción de glucosa hepática ↓ Absorción de glucosa intestinal ↓ Acción de la insulina ↑
<b>Sulfonilureas (2ª generación)</b>	Glibenclamida Gliburida Glipizida Gliclazida Glimepirida	Cierra canales $K_{ATP}$ en células $\beta$ en membranas plasmáticas	Secreción de insulina ↑
<b>Meglitinidas</b>	Repaglinida Nateglinida	Cierra canales $K_{ATP}$ en células $\beta$ en membranas plasmáticas	Secreción de insulina ↑

<b>Tiazolidinedionas (Glitazonas)</b>	Clorhidrato de pioglitazona	Activa factor nuclear de PPAR $\gamma$	Sensitividad periférica de insulina $\uparrow$
	Rosiglitazona	Como arriba	Como arriba
<b>Inhibidores <math>\alpha</math>-Glucosidasa</b>	Acarbosa	Inhibe $\alpha$ -Glucosidasa intestinal	Digestión intestinal de carbohidratos (y consecuentemente absorción) lenta
	Miglitol		
<b>GLP-1 receptor agonista (mimetizadores de incretina)</b>	Exenatide	Activa receptores GLP-1 (células $\beta$ /páncreas endócrino;	Secreción de insulina $\uparrow$ (dependiente de glucosa)
	H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH <sub>2</sub>	cerebro/sistema nervioso autónomo	Secreción de glucosa $\downarrow$ (dependiente de glucosa)
	Liraglutide		Ralentiza vaciamiento gástrico Saciedad $\uparrow$
<b>Inhibidores de DPP-4 (aumentadores de incretina)</b>	Sitagliptina	Inhibe actividad de DPP-4	Activa concentración de GLP-1 $\uparrow$
	Vildagliptina		Activa concentración de GIP $\uparrow$
	Saxagliptina		Secreción de insulina $\uparrow$
	Linagliptina		Secreción de glucagón $\downarrow$
<b>Secuestradores de ácidos biliares</b>	Colesevelam <sup>®</sup>	Se une a ácido biliar/colesterol	Desconocida
<b>Agonistas de 2-dopamina</b>	Bromocriptina	Activa receptores dopaminérgicos	Altera la regulación hipotalámica del metabolismo Sensibilidad a la insulina $\uparrow$

**Tabla 2.** Propiedades y efectividad de agentes para el control glucémico. Adaptado de la referencia<sup>37</sup> (Standards of Medical Care in Diabetes—2012).

### 3.4 Clasificación SCB

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es una herramienta de clasificación en la que se catalogan a los fármacos con respecto a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad. El objetivo central de este sistema de clasificación es predecir el rendimiento *in vivo* de los productos farmacéuticos a partir de

mediciones *in vitro* de sus propiedades. Esto ocurre correlacionando el perfil de disolución *in vitro* del producto y la biodisponibilidad *in vivo*, basado en el reconocimiento de que la disolución del fármaco y la permeabilidad gastrointestinal son los parámetros fundamentales que controlan la tasa y el grado de absorción del fármaco<sup>38,39</sup>.

Así, con base en los parámetros fundamentales que definen la absorción de fármacos por vía oral en humanos, se logra esquematizar y definir la clasificación de los distintos fármacos biofarmacéuticos de la siguiente forma:

- Clase 1. Fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad,
- Clase 2. Fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad,
- Clase 3. Fármacos con alta solubilidad y baja permeabilidad,
- Clase 4. Fármacos con baja solubilidad y baja permeabilidad.

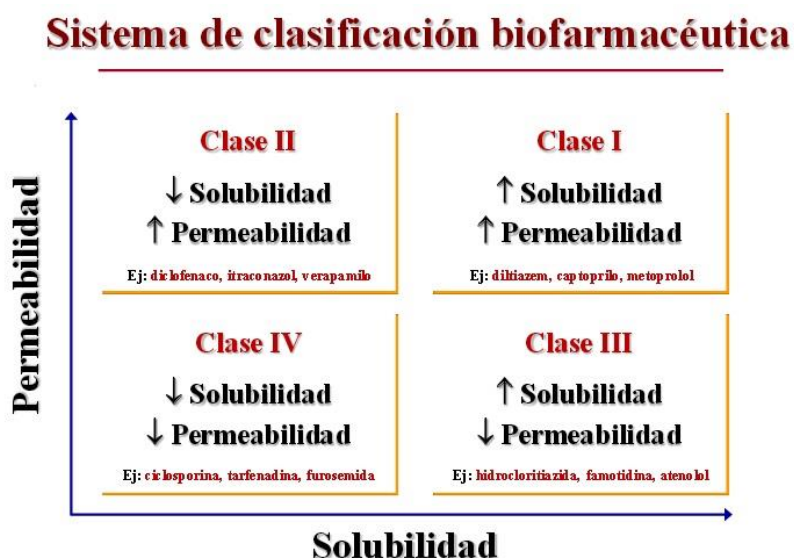


Figura 9. Clasificación SCB.

### 3.5 Clorhidrato de Pioglitazona

#### 3.5.1 Monografía

El Clorhidrato de Pioglitazona (PGZ-HCl, Figura 2 página 9) o comúnmente también llamado simplemente Pioglitazona (PGZ) es un fármaco de la familia de las tiazolidinedionas (Tabla 2, página 27) que es utilizado para el tratamiento de la DMT2, ya que funciona como agente antihiper glucémico.

Dentro de la clasificación SCB la pioglitazona se encuentra en los fármacos de clase II<sup>40</sup>. Es decir, cuenta con baja solubilidad, pero permeabilidad alta.

- Nombre IUPAC

5-[[4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]fenil]metil]-1,3-tiazolidine-2,4-diona

- Formula molecular

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

- Propiedades físicas y químicas<sup>41</sup>

Masa Molecular: 356.444 g/mol

Aspecto: sólido (polvo)

Color: incoloro

Olor: inodoro

Punto de fusión: 183-184 °C

Presión de vapor: 2.88x10<sup>-14</sup> mm Hg a 25 °C

pka: 5.2

Solubilidad: soluble en dimetilformamida, poco soluble en metanol y etanol, muy poco soluble en acetona y acetonitrilo, y prácticamente insoluble en agua.

### 3.5.2 Farmacodinamia

La PGZ mejora la acción de la insulina a través de la activación del receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas-gama (PPAR- $\gamma$ ). El receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\gamma$  se expresa con mayor intensidad en el tejido adiposo y con menor intensidad en el hígado y el músculo esquelético, y la activación del PPAR- $\gamma$  en estos tejidos refuerza los efectos de la insulina.

A diferencia de las sulfonilureas y las meglitinidas, la pioglitazona no aumenta las concentraciones plasmáticas de insulina y, actuando por sí sola, no hace que las concentraciones de glucosa caigan en un estado de hipoglucemia clínica, de ahí que la pioglitazona pueda ser catalogada como agente antihiper glucémico (no hipoglucémico).

### 3.5.3 Farmacocinética

La pioglitazona, se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal; el tiempo transcurrido para que se absorba la concentración máxima del fármaco en la sangre [concentración plasmática máxima (t<sub>maxc</sub>)] es de unas 2 horas. La pioglitazona se une casi por completo (>99%) a las proteínas



plasmáticas, y el volumen aparente de distribución de una dosis única es de aproximadamente 0,6 L/kg de peso corporal. La vida media plasmática de la pioglitazona es de 3 a 7 horas. El fármaco se metaboliza casi en su totalidad en el hígado a varios metabolitos, algunos de los cuales son activos. Las concentraciones de los metabolitos en el suero humano superan la concentración de la propia pioglitazona. La mayor parte (>70%) de una dosis oral de pioglitazona parece eliminarse como metabolitos a través de la bilis. Pequeñas cantidades de los metabolitos se recuperan en la orina y la eliminación renal de la pioglitazona por sí misma es insignificante<sup>42</sup>.

### 3.6 Fluvastatina Sódica

#### 3.6.1 Monografía

La Fluvastatina (FLV, Figura 2 página 9) es un fármaco de la familia de las estatinas, conocidos como inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Las estatinas son comúnmente utilizadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia, permitiendo controlar en los pacientes los niveles de colesterol y lípidos del organismo, lo que lleva a una reducción de los episodios de cardiopatía coronaria.

La Fluvastatina se tolera bien y tiene pocos efectos secundarios. La aparición de anomalías significativas en las enzimas hepáticas es infrecuente, y el riesgo de miositis y rabdomiólisis parece ser menor que con otras estatinas. Lo que hace de este fármaco la opción más viable en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria<sup>43,44</sup>.

Dentro de la clasificación SCB la Fluvastatina se encuentra en los fármacos de clase II<sup>11</sup>. Es decir, cuenta con baja solubilidad, pero permeabilidad alta.

- Nombre IUPAC

(E,3R,5S)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-propan-2-ilindol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-anoato de sodio

- Formula molecular

$C_{24}H_{25}FNNaO_4$

- Propiedades físicas y químicas<sup>45</sup>

Masa Molecular: 433.4 g/mol

Aspecto: sólido (polvo)

Color: amarillo

Olor: inodoro

Punto de fusión: 194-197 °C

Presión de vapor:  $1.91 \times 10^{-14}$  mm Hg a 25 °C

pka: 4.5.

### 3.6.2 Farmacodinamia

La Fluvastatina es un inhibidor competitivo y reversible de la HMG CoA reductasa, la enzima que limita la síntesis del colesterol. La inhibición de la biosíntesis del colesterol reduce el colesterol en las células hepáticas, lo que estimula la síntesis de los receptores de LDL y, por tanto, aumenta la captación de las partículas de LDL. El resultado final de estos procesos bioquímicos es una reducción de la concentración plasmática de colesterol.

### 3.6.3 Farmacocinética

La Fluvastatina se absorbe bien tras su administración oral. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es sólo del 24%. Durante su metabolismo de absorción la Fluvastatina sufre la hidroxilación de su anillo de indol en las posiciones 5 y 6 y la N-alkilación y beta-oxidación de las cadenas laterales. Sólo pequeñas cantidades de Fluvastatina se excretan sin cambios, y aproximadamente el 90% se elimina como metabolitos en las heces. Algunos estudios sugieren que la farmacocinética de la Fluvastatina, que incluye una amplia excreción biliar y la ausencia de metabolitos activos circulantes, podría estar asociada a una baja incidencia de reacciones adversas sistémicas<sup>45,46</sup>.

## 3.7 Mecanoquímica

La mecanoquímica es una rama de la química que ha sido utilizada últimamente como una herramienta muy versátil para sintetizar diversos compuestos y materiales<sup>47</sup>. Según la IUPAC, mecanoquímica se define como el proceso en el que una reacción química se ve inducida por la absorción directa de energía mecánica<sup>48</sup>.

Entre los materiales de alto grado de interés que se pueden sintetizar mediante la mecanoquímica podemos encontrar, nanomateriales avanzados aplicables a la industria energética, nanopartículas bacterianas, nanopartículas metálicas soportadas, síntesis de armazones metal-orgánicos (MOF), síntesis de moléculas orgánicas, bioconjugados basados en proteínas, y más recientemente en la industria química-farmacéutica con la posibilidad de crear nuevas fases sólidas con ingredientes activos farmacéuticos.

Las reacciones mecanoquímicas pueden entenderse teniendo en cuenta que es un proceso en el que participa la energía cinética producida por un fenómeno físico, como puede ser fricción, agitación, compresión o molienda, lo que da lugar a diversos fenómenos, como la fractura y abrasión. En consecuencia, y en términos generales, podría producirse un aumento del área superficial, lo que llevaría a un mejor contacto entre los reactivos y, por tanto, a una mayor velocidad de reacción

La síntesis mecanoquímica es una opción bastante recomendable desde el punto de vista de la Química Verde, con grandes ventajas ya que es una síntesis simple, que puede representar un menor número de pasos de síntesis (comparado con la clásica síntesis húmeda), y nos ofrece un enfoque ambiental benéfico debido a que tiene la capacidad de reducir o incluso eliminar el uso de disolventes. Puede presentar beneficios en la obtención de mejores rendimientos (comparado con la síntesis húmeda), ofreciendo una poderosa herramienta sintética en la obtención y preparación de nuevas moléculas y materiales<sup>49-51</sup>.

### **3.7.1 Condiciones preparativas dentro de las reacciones de molienda.**

Existen diversos fenómenos a través de los cuáles se puede llevar a cabo una reacción mecanoquímica, sin embargo, no todos los procesos conducen a la formación de la misma fase sólida. Es por eso que es de vital importancia considerar la influencia de las condiciones de preparación con el fin de asegurar que sean las condiciones óptimas asociadas al método mecanoquímico con el cuál se trabajará.

Inicialmente realizar una transformación química a través de un proceso mecanoquímico involucra la mezcla de dos o más componentes durante un proceso en el cual se aplica energía mecánica. Dentro de esta transformación, el mezclado de los componentes se puede llevar a cabo en total ausencia de disolvente(s) (MES: molienda en seco) o asistida por disolvente(s) (MAD) los cuales se añaden en cantidades catalíticas. Sin embargo, se conocen algunas otras condiciones que involucran el empleo de otras matrices como: (1) molienda asistida por un polímero (MAP); (2) molienda asistida por un líquido de cantidad variable (MALCV); y (3) molienda asistida por un líquido iónico (MALI).

Es importante señalar que en la preparación de cocrisales respectivamente, la literatura indica que se obtienen mayores ventajas empleando MAD por sobre las demás condiciones. Adicionalmente, estudios mecanoquímicos mostraron que al utilizar el método MAP en la preparación de cocrisales, se determinó que no existe un aumento en la velocidad de reacción, contrario a lo que se puede ver con MAD. Asimismo, utilizando el método MALI se demostró que puede existir un control polimórfico en la formación selectiva de cocrisales, pero este control depende en gran medida de la naturaleza de los líquidos iónicos empleados. Por otro lado, llevar a cabo las reacciones bajo MES implica un mínimo cambio molecular en el curso del proceso de la reacción, contrario al empleo del sistema MAD donde la acción del disolvente confiere mayor movilidad entre los componentes. Esta movilidad imparte grados adicionales de libertad (orientacional y conformacional) a las moléculas que afectan el resultado de la reacción<sup>47</sup>.

### 3.7.2 Equipos utilizados para realizar síntesis mediante mecanoquímica

Para realizar reacciones químicas utilizando mecanoquímica se requiere una fuente o un método que nos aporte energía mecánica, obligando a las moléculas a reaccionar entre sí. Comúnmente esto se realiza mediante la molienda de dos (o más) sustancias.

Para este procedimiento de mezcla o molienda se suele utilizar un mortero, aunque actualmente, existen equipos (molinos o moledoras) más sofisticados, precisos y prácticos para realizar esto<sup>13,47,49</sup>.

- Mortero con pistilo

El mortero con pistilo es un dispositivo regularmente hecho de piedra, cerámica, o algún mineral duro (ágata). Es utilizado para realizar molienda de diversos materiales aplicando una fuerza de forma manual con el pistilo sobre la superficie, generando energía mecánica, lo que causa cierta fricción y compresión entre las sustancias que se encuentran dentro, y en consecuencia se origina una reacción química.



Figura 10. Mortero con pistilo

- Molino

Los dispositivos mecánicos conocidos como molinos se basan en aplicar como fundamento la energía centrífuga, la fricción o la inercia. Los molinos de bolas constan de un contenedor en el cual se depositan bolas que actúan como dispositivos mecánicos, ya que se mueven libremente dentro de éste, el cual es sacudido fuertemente o gira en un eje determinado. Otro tipo de molinos contienen rodillos que utilizan energía provocada por la fricción de estos contra el material,

provocando así un cambio de energía que permita el inicio de la reacción química. En el caso de los molinos espigados, al someter el molino a un movimiento en su propio eje, se provoca que los reactivos coalicionen con las espigas dispuestas a lo largo del área interna del molino, ocasionando así una liberación de energía que da inicio a la reacción.

El molino planetario de bolas, es el equipo de mayor empleo en laboratorios para la síntesis mecanoquímica, Dicho dispositivo cuenta con un contenedor en donde se colocan unas pequeñas bolas metálicas, y su funcionamiento se basa en el principio de la aceleración centrífuga, en el cual el contenedor y el disco de soporte giran en direcciones opuestas, lo cual aumenta la fuerza que actúa sobre las bolas dispuestas en el contenedor, gracias a la combinación de ambos campos centrífugos, provocando que las sustancias en el contenedor colisionen entre sí, dando inicio a la reacción química<sup>50</sup>.

En algunos casos, las reacciones químicas también se dan entre un reactivo sólido y uno líquido: en ese caso, el proceso se denomina amasado.



**Figura 11.** Molino planetario utilizado en el desarrollo de la tesis.

Los molinos planetarios son ideales para la molienda ultra fina de materiales duros, semiduros, blandos, quebradizos, viscosos y húmedos.

La molienda se puede realizar en seco, en suspensión o bajo gas inerte. Además, los molinos planetarios se pueden emplear para mezclar y homogeneizar emulsiones y pastas o para aleaciones y activaciones mecánicas en la investigación de materiales.

### **3.8 Técnicas de Caracterización**

Realizar el análisis y caracterización de cualquier sustancia (nueva o conocida) es fundamental dentro de la investigación científica, en todas sus ramas, ya que cada sustancia tiene propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas, estructurales, etc. que son intrínsecas y únicas, generando así la identidad de dicho material. Cabe destacar que es crucial caracterizar una sustancia a partir de varias técnicas, ya que de lo contrario no se tendría un panorama completo sobre ella y no podríamos tener una evaluación de todas sus propiedades y aplicaciones.

Existe una amplia gama de técnicas para caracterizar una sustancia, basadas en diversos factores que es importante tomar en cuenta, como el estado físico de la sustancia, sus propiedades termodinámicas, la composición y propiedades químicas, la naturaleza de sus interacciones, etc.

En la presente tesis nos enfocaremos en la caracterización de sólidos por cuatro técnicas distintas, las cuales abordaremos, a continuación.

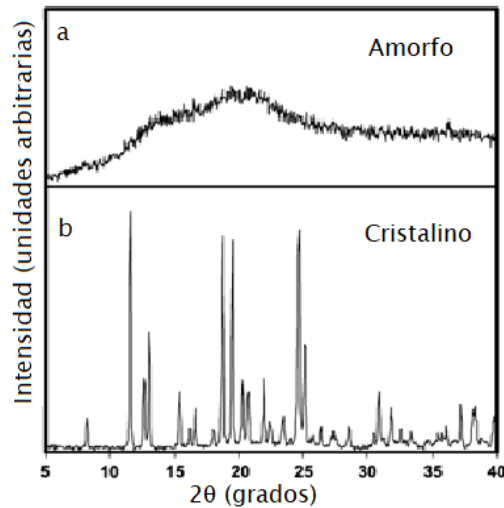
#### **3.8.1 Difracción de rayos x de polvos (DRXP)**

Esta técnica de caracterización tiene su fundamento en la interacción radiación-materia, en el caso particular de la difracción se utilizan rayos X. Los rayos X son radiación electromagnética de la misma naturaleza que la luz, pero de longitud de onda mucho más corta. Estos rayos se producen cuando una partícula cargada eléctricamente con suficiente energía cinética es frenada rápidamente. Habitualmente las partículas utilizadas son electrones y la radiación se obtiene en un dispositivo conocido como tubo de rayos X. La unidad de medida utilizada para los rayos X es el angstrom (Å) y los rayos usados en difracción tienen longitudes de onda en el rango 0.5-2.5 Å ( $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m.}$ ).

Para poder entender el fenómeno de difracción, primero se debe conocer, a que nos referimos cuando hablamos de un rayo difractado, podemos definir este como un rayo compuesto de un gran número de rayos dispersados (separados y desplegados en distintas direcciones) que se refuerzan mutuamente. La difracción es, por tanto, esencialmente un fenómeno de dispersión. Los átomos dispersan la radiación incidente (que está en contacto directo con el material o sustancia) en todas direcciones, y en algunas direcciones los rayos dispersados estarán completamente en fase (homogéneos o iguales) y por tanto se refuerzan mutuamente para formar rayos difractados.

Con base en los fundamentos anteriormente mencionados se deduce que la difracción de rayos x es una técnica estructural, en la que, al interactuar la radiación con los átomos del material, se generará un patrón de rayos difractados que nos proporciona una idea acerca de la distribución y el ordenamiento de los átomos dentro de la estructura del sólido. Esto nos ayuda a conocer que tan cristalino o amorfo será un sólido (Figura 12), puesto que a mayor orden estructural los rayos x

se difractarán en pocas direcciones y a menor orden estructural los rayos difractados estarán dispersados en todas direcciones<sup>51-53</sup>.



**Figura 12.** Difracción de rayos x de polvos de sacarosa (a) amorfa y (b) cristalina. Adaptado de la referencia Nunes et al. 2005<sup>53</sup>.

El equipo utilizado para llevar a cabo esta técnica es conocido como Difractómetro (Figura 13) y se compone principalmente de un tubo generador de rayos X que hace llegar la radiación a la muestra sólida, para posteriormente pasar al detector, que manda las señales y genera un esquema conocido como difractograma.



**Figura 13.** Difractómetro de Rayos X de Polvos

### 3.8.2 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

La espectroscopia infrarroja (IR) es otra de las técnicas que encuentran su fundamento en la interacción radiación-materia, en este caso la radiación correspondiente al intervalo de longitudes de onda de  $10^1$ - $10^4$   $\text{cm}^{-1}$  en el espectro electromagnético. Este fenómeno de espectroscopia IR se origina debido a que la radiación es absorbida por las moléculas de una sustancia dando la suficiente energía a los electrones que se encuentran en estado basal para acceder a un estado energético de mayor energía, provocando una vibración en el enlace de dicha molécula permitiéndonos determinar la frecuencia (número de onda) de dichos enlaces que se encuentran vibrando. La espectroscopia IR es sensible a la presencia de grupos funcionales en una molécula, es decir, fragmentos estructurales con determinados enlaces en común. Además, la intensidad de vibración de los enlaces en una molécula puede utilizarse para determinar la concentración de las especies en la muestra. Por otra parte, mediante la comparación de los espectros IR de dos muestras se puede determinar si ambas tienen o no la misma composición.

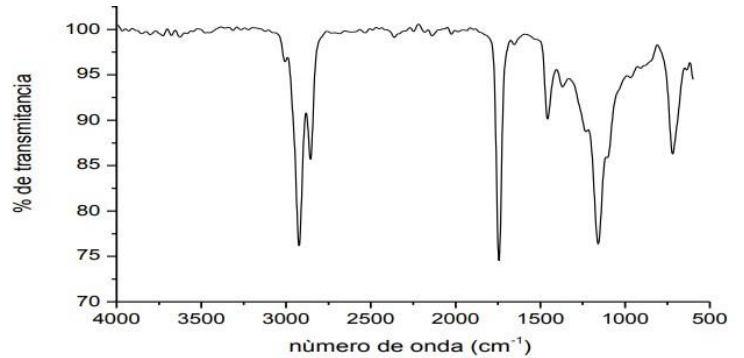
El equipo donde se lleva a cabo esta técnica es conocido como espectrómetro de infrarrojo (Figura 14). Actualmente también se les llama espectrómetros de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) porque son los más utilizados. Estos constan básicamente de una fuente de radiación, un detector y un interferómetro (es el encargado de la Transformada de Fourier). El resultado de la interacción entre la muestra y la energía en infrarrojo se lee en un espectro de infrarrojo (Figura 15), que es una representación gráfica de la intensidad de la radiación medida con respecto a los valores de longitud de onda.

La transformada de Fourier (FT) es un procedimiento matemático-informático que puede procesar y convertir rápidamente (microsegundos) la señal compleja que arroja un espectrómetro infrarrojo típico, utilizando un algoritmo. Gracias a este proceso matemático se ha hecho posible también el acoplamiento de los espectrómetros FTIR con otros instrumentos como termoanalizadores, cromatógrafos de gases y espectrómetros de masas<sup>54,55</sup>.





**Figura 14.** Espectrofotómetro IR



**Figura 15.** Espectro de IR

Esta espectroscopia presenta importantes ventajas como técnica analítica. Permite analizar muestras en cualquier estado de agregación, sólido, líquido o gas. Es una técnica sencilla y rápida (en muchos casos, se puede preparar la muestra, registrar el espectro y representarlo en pocos minutos) y presenta una alta sensibilidad. Además, los espectrómetros IR son relativamente baratos. Entre sus desventajas, la principal es que para que una muestra presente un espectro IR debe poseer enlaces químicos<sup>54</sup>.

### 3.8.3 Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Esta técnica es de las denominadas termoanalíticas, es decir utilizan la temperatura como principio fundamental con el objetivo de medir algunas propiedades termodinámicas del sólido como pueden ser la determinación del calor específico, la estabilidad del sólido, la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) y el punto de ebullición y fusión. El análisis térmico tal cual abarca todos los métodos de medida basados en el cambio, con la temperatura, de una propiedad física o mecánica del material. La Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) básicamente mide la diferencia de calor (absorbido o desprendido) entre una muestra y una referencia como una función de la temperatura. La muestra y la referencia son mantenidas aproximadamente a la misma temperatura durante el experimento<sup>56</sup>.

El equipo utilizado para esta técnica se denomina calorímetro (Figura 16). Todos los calorímetros se componen de una celda donde se produce el fenómeno térmico bajo estudio y otra segunda zona o bloque que rodea la celda<sup>54</sup>. Sin embargo, existen dos tipos principales de instrumentos para la caracterización por CDB; 1) CDB de potencia compensada y 2) CDB de flujo de calor. En el primero, se mide la potencia que hay que aportar o retirar del sistema para que la muestra y el material de referencia se mantengan a la misma temperatura cuando dicha muestra se somete a un programa de temperatura en una atmósfera controlada. En el segundo, se mide

la diferencia en el flujo de calor de la muestra y de la referencia mientras la temperatura de la muestra se aumenta (o disminuye) linealmente. Cabe destacar que ambos métodos nos arrojan la misma información, un termograma (Figura 17).



Figura 16. Calorímetro

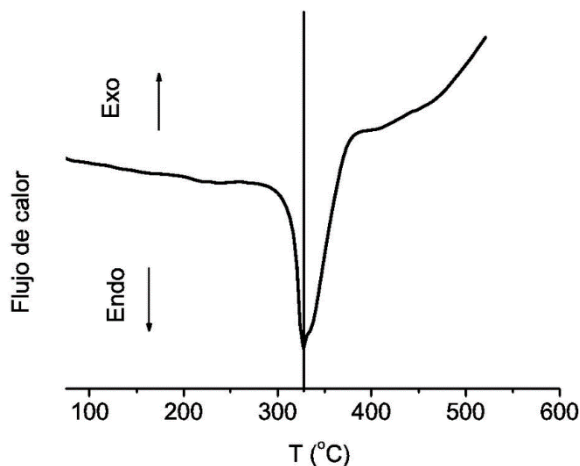


Figura 17. Termograma

El termograma es una curva de flujo calorífico en función de la temperatura o el tiempo. Existen dos convenciones diferentes al representar los efectos térmicos: las reacciones exotérmicas (liberación de calor) o endotérmicas (absorción de calor).<sup>56</sup>.

### 3.8.4 Análisis termogravimétrico (ATG)

El análisis termogravimétrico (ATG), al igual que la CDB es una técnica de análisis térmico, que principalmente nos proporciona información sobre la estabilidad térmica de la muestra y su composición. Lo que se detecta en esta técnica, son las variaciones (pérdida o ganancia) de masa de una muestra (que regularmente se encuentra en una atmósfera controlada) en función de la temperatura o del tiempo en que aumenta la temperatura. Existen principalmente tres tipos de equipos de análisis termogravimétrico.

1. Análisis termogravimétrico isoterma, en el que los cambios de masa se registran a una temperatura constante.
2. Análisis termogravimétrico cuasi -isoterma, en el que la muestra a analizar se calienta mientras la masa es constante y se estabiliza la temperatura mientras se van produciendo los cambios de masa.
3. Análisis termogravimétrico dinámico, en el que la muestra se calienta, en una atmósfera determinada, con una rampa de temperatura controlada.

El instrumento utilizado para realizar esta técnica es denominado termobalanza o balanza térmica (Figura 18) y consta de; una balanza analítica sensible; un horno, un sistema de gas de purga para proporcionar una atmósfera inerte (o algunas veces reactiva) y un sistema de cómputo para el control del instrumento y la adquisición y visualización de datos. Estos datos procesados nos generan una curva

llamada termograma o curva de descomposición térmica (Figura 19). Este termograma representa las variaciones de la masa o porcentaje de masa en función de la temperatura<sup>54</sup>.

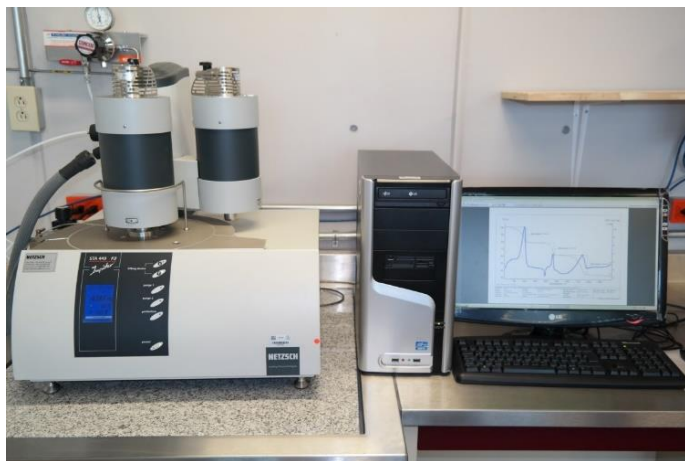


Figura 18. Termobalanza

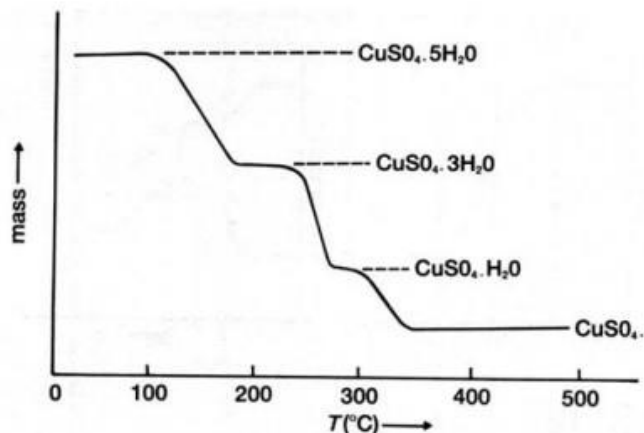


Figura 19. Termograma

### 3.9 Disolución

Se le denomina disolución al proceso en el cual las moléculas de una sustancia (soluto) interactúan con un disolvente para producir una solución. Esta interacción soluto-disolvente depende fundamentalmente de la afinidad que tengan entre sí las dos sustancias. Existen diversos tipos de soluciones (o disoluciones) con características definidas y distintas interacciones soluto-disolvente, nosotros abordaremos las interacciones sólido-líquido (sólido farmacéutico interactuando con un disolvente).

Dentro del área farmacéutica podemos definir de manera sencilla el proceso de disolución, como la separación de las moléculas de un fármaco y su interacción con una fase líquida que las rodeará formando una nueva fase homogénea.

El fenómeno de la disolución desempeña un papel importante en el estudio y análisis de las fases sólidas farmacéuticas debido a que afecta directamente a la biodisponibilidad de estos sólidos, es decir, la velocidad y grado de absorción que tendrá dentro del organismo al momento de ser administrado. Por consiguiente, es esencial la evaluación de la disolución de un fármaco, mediante pruebas de disolución, para el desarrollo preclínico y clínico de un fármaco, que incluye el cribado y la caracterización fisicoquímica de los IAF y el trabajo de formulación del producto<sup>3,57,58</sup>.

### **3.9.1 Disolución intrínseca**

La disolución intrínseca, es como tal una propiedad que delimitamos como única para cada sustancia y puede determinarse para cualquier fármaco a partir de un parámetro que se define como velocidad de disolución intrínseca. Este parámetro se ha utilizado para caracterizar los fármacos sólidos durante muchos años y generalmente se entiende como; la velocidad de disolución de un fármaco puro cuando permanecen constantes las condiciones de superficie, agitación o velocidad de agitación, temperatura, pH y fuerza iónica del medio de disolución.

Existen diversos métodos para calcular la velocidad de disolución intrínseca, sin embargo, todos tienen la misma premisa, determinar la máxima cantidad que se puede solubilizar de un fármaco en agua y en otros medios comunes (a 37 °C) en función del tiempo. La solubilidad y la velocidad de disolución de los principios activos son de gran importancia en los estudios de preformulación de formas farmacéuticas, y, es por esto que es esencial realizar pruebas de disolución intrínseca para estas formulaciones.

Actualmente la aprobación de un medicamento depende de la evaluación de factores tales como solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética. Por consiguiente, las pruebas de disolución son una de las herramientas analíticas más importantes en el laboratorio de control de calidad (CC) de la industria farmacéutica. El desarrollo del método analítico suele implicar la selección del aparato de disolución, la optimización de los medios de disolución y las condiciones hidrodinámicas (la velocidad de agitación o de flujo) con el objetivo de proporcionar una reproducibilidad y una sensibilidad adecuada, buscando las especificaciones de disolución apropiadas. Por lo tanto, es muy beneficioso generar modelos de disolución fiables que puedan agilizar todas estas actividades teniendo en cuenta tanto las propiedades inherentes de los diferentes IAF o formas farmacéuticas como las condiciones específicas durante las mediciones de disolución<sup>3,58,59</sup>.

### **3.9.2 Métodos de determinación de la velocidad de disolución intrínseca**

#### **3.9.2.1 Método de la tableta suspendida**

El método de la tableta suspendida, fue una técnica diseñada en el año de 1958 por Nelson Eino con el propósito de estudiar la velocidad de disolución que presentaban algunos ácidos débiles en condiciones similares a las fisiológicas.

Esta técnica se realiza comprimiendo las muestras del fármaco a estudiar, para posteriormente colocarlos sobre una placa de aluminio que forma parte del brazo de una balanza, cuya función es registrar la pérdida del peso del comprimido en función del tiempo transcurrido. Para montar el comprimido del fármaco sobre la placa se utiliza cera, de tal forma que los bordes y una cara queden cubiertos, lo que permite que una sola cara este en contacto con el medio de disolución. Por consiguiente, se puede calcular la velocidad de disolución intrínseca dividiendo la cantidad disuelta (peso perdido) del fármaco entre el tiempo transcurrido<sup>3,4,60</sup>.

### **3.9.2.2 Método del disco rotatorio**

Este método diseñado en 1962, consiste en utilizar una prensa hidráulica aplicando una fuerza de compresión de  $3500 \text{ kg/cm}^2$  para realizar comprimidos de un fármaco, que posteriormente se colocarán en un soporte de acrílico con parafina, de tal forma que únicamente una cara del comprimido se vea expuesta al medio de disolución. Una vez montado el soporte con el respectivo comprimido, se une éste a una barra de metal conectada a un motor de agitación que se sumerge en un matraz redondo de tres bocas donde estará contenido el medio de disolución a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ . El fundamento para el cálculo de la velocidad de disolución intrínseca es el mismo que en el método de la tableta suspendida, determinar la cantidad de peso que se perdió del comprimido<sup>3,4</sup>.

### **3.9.2.3 Método del disco estacionario**

Esta técnica es básicamente una modificación del método abordado anteriormente, sin embargo, hay dos variables que se ven modificadas. Para este procedimiento se comienza comprimiendo el fármaco con ayuda de la prensa hidráulica, se fija el comprimido al soporte de acrílico y se introduce al medio de disolución a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , pero, en este caso se tomarán alícuotas en pequeños intervalos de tiempo, haciendo más exacto el cálculo de la cantidad disuelta en función del tiempo. Cabe resaltar que para esta técnica no tendremos un sistema que se encuentre en agitación, más bien el comprimido se mantendrá estático sumergido en el medio, durante el tiempo de análisis<sup>3,4</sup>.

### **3.9.2.4 Método de Wood**

El método de Wood fue elaborado por el Dr. John Wood en el año de 1963 y es el más utilizado para la realización de las pruebas de disolución. Esta técnica consiste en comprimir con alta presión una cierta cantidad a evaluar del fármaco puro en una matriz montada sobre un soporte (hechos de acero inoxidable) que se sumergirá en un recipiente que contenga el medio de disolución a utilizar. Posteriormente se hará girar a un determinado número de revoluciones por minuto. El cálculo de la velocidad de disolución se realiza calculando la cantidad del fármaco disuelto en el medio durante un intervalo de tiempo.

Es importante señalar que durante toda la prueba el comprimido del fármaco debe mantenerse íntegro y presentar una superficie constante de contacto con el medio. En el presente trabajo se utiliza este método para las pruebas de disolución.

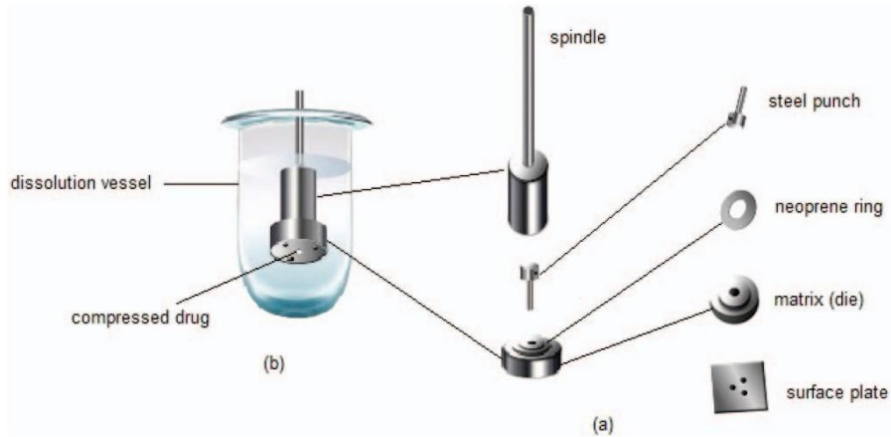
### **3.9.2.5 Métodos USP**

Conforme ha pasado el tiempo los métodos empleados para la determinación de la velocidad de disolución se han visto modificados, con el objetivo de estandarizar y facilitar la prueba de disolución intrínseca.

Según lo aprobado por la USP (Farmacopea de los Estados Unidos) existen dos métodos estandarizados para la realización de la prueba de disolución intrínseca: 1) El método del disco giratorio (comúnmente conocido también como método de Wood) y 2) el método del disco estacionario. Estos sistemas resultan ser lo suficientemente versátiles y eficientes para el estudio de las características y propiedades de las formulaciones farmacéuticas bajo gran variedad de condiciones de prueba.

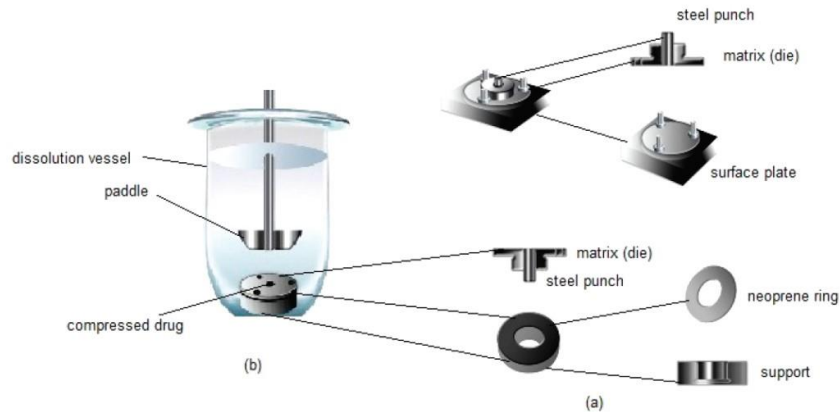
1. El método del disco giratorio consta de un aparato que contiene un punzón de acero, una matriz, una varilla de soporte, una placa de superficie (fabricados en acero inoxidable) y un anillo de neopreno (Figura 20). La placa de superficie tiene tres agujeros para fijar los tornillos de la matriz y para ayudar a la fabricación del fármaco comprimido. La matriz tiene una cavidad con un diámetro de 0,8 cm, donde se introduce el fármaco y el punzón y se someten a una fuerza de compresión. Por consiguiente, tras la separación de la base, el material queda expuesto en la cara de la matriz, que está acoplada a la varilla soporte. Una vez montado el sistema la varilla soporte debe descender hasta que la matriz se encuentre dentro del medio de disolución, el montaje de la matriz debe alinearse para reducir al mínimo las oscilaciones y no se debe permitir la formación de burbujas de aire sobre la superficie del compacto o de la matriz.
2. El método del disco estacionario consta de un aparato que contiene un punzón de acero, una matriz, un anillo de neopreno, una placa de superficie y soporte (Figura 21). El esquema de formación es similar al del aparato de disco giratorio. Sin embargo, en este caso, el montaje de la matriz se coloca en el fondo plano del vaso que contiene el medio de disolución, se necesita un soporte para sostener a la matriz y el punzón de tal manera que la zona donde se encuentra el fármaco quede fijada y expuesta hacia arriba, y el movimiento de rotación sea controlado por una paleta.

**Figura del**  
de Ferraz,



**20. Método disco rotatorio.**  
Recuperada Issa, M.G. & H.G. (2011)<sup>63</sup>.

**Figura 21. disco**  
de Issa, Ferraz, (2011)<sup>63</sup>.



**Método del estacionario.**  
Recuperada M.G. & H.G.

El montaje de la matriz y la unidad de mezclado se deben alinear para garantizar una hidrodinámica uniforme y no debe haber burbujas de aire presentes en la superficie del compacto durante la prueba<sup>61-64</sup>.

### 3.9.3 Perfil de Disolución

Un perfil de disolución esta teóricamente definido por la USP como la determinación experimental de la cantidad de fármaco en estado puro, disuelto en intervalos de tiempo y bajo condiciones experimentales controladas.

Los perfiles de disolución juegan un papel importante dentro de las regulaciones para el correcto desarrollo y comercialización de un nuevo producto farmacéutico, ya que se deben presentar y reportar las debidas pruebas preclínicas y clínicas antes de poder comercializarse.

Es crucial que las especificaciones *in vitro* de los productos se establezcan a partir de un perfil de disolución. Para las solicitudes de nuevos medicamentos, así como para las solicitudes de medicamentos genéricos, las especificaciones de disolución deben basarse en lotes clínicos, de biodisponibilidad y/o de bioequivalencia aceptables.

Una vez establecidas las especificaciones en una NDA (solicitud de fármaco nuevo, por sus siglas en ingles), se publican las especificaciones de disolución para la seguridad cualitativa lote a lote en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) como normas en compendio, que se convierten en las especificaciones oficiales para todos los productos de liberación inmediata posteriores con los mismos ingredientes activos. En general, estas normas de disolución en compendio son pruebas de disolución de un solo punto, no perfiles<sup>59,64</sup>.



## 4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS

Uno de los principales intereses que se buscan en el desarrollo de nuevas formas sólidas multicomponente es la mejora de la solubilidad y propiedades de disolución. La formación de estas fases sólidas, pueden modificar las propiedades de solubilidad y perfiles de disolución de fármacos poco solubles. La estrategia seguida en la preparación de estas formas es la incorporación de un segundo componente dentro de la fase sólida del fármaco con baja solubilidad. Esto provoca que se modifiquen las propiedades termodinámicas del fármaco original. Es bien sabido que la solubilidad acuosa y el perfil de disolución de un determinado fármaco se puede relacionar cuantitativamente con su  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  (temperatura y entalpía de fusión). Por lo general, fármacos con altos valores de  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  poseen fuertes interacciones intermoleculares y tienen baja solubilidad. La incorporación de un segundo componente en la fase sólida del fármaco problema, puede disminuir los valores de estos parámetros termodinámicos provocando un posible aumento en la solubilidad y perfil de disolución.

De esta forma, prepararemos mecanoquímicamente la forma sólida binaria PGZ·HCl-FLV en distintas relaciones estequiométricas para determinar qué efecto existe entre las diversas proporciones y sus perfiles de disolución y solubilidad. De esta forma, queremos modificar las propiedades de solubilidad y propiedades de disolución de la FLV, y asimismo corroborar si es un fármaco de baja solubilidad ya que existe discrepancia en la literatura acerca de esta propiedad<sup>11,65,66</sup>.

## 5 OBJETIVOS

- Preparar mediante métodos mecanoquímicos la fase sólida fármaco-fármaco conteniendo al agente farmacéutico FLV en presencia de PGZ·HCl en distintas proporciones estequiométricas.
- Caracterizar esta forma sólida binaria por medio de diferentes métodos analíticos: espectroscópicos, térmicos y de difracción de rayos X.
- Determinar el perfil de disolución de la fase sólida PGZ-FLV en diferentes proporciones estequiométricas y compararlo con los perfiles de disolución del fármaco puro para corroborar si existe alguna modificación.

## 6 DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 6.1 Reactivos, materiales y equipo

#### 6.1.1 Reactivos

Fluvastatina Sódica, Merck-Supelco México™ (FLV: PHR1620).  
Clorhidrato de Pioglitazona, Tokyo Chemical Industry™ (PGZ-HCl: P1901).  
Agua desionizada.  
Solución de Ácido fosfórico (0.01 mol/L) pH=2.  
Metanol grado HPLC, Tecsiquim™.

#### 6.1.2 Materiales

Tubos de vidrio de 5 mL.  
Matraz volumétrico de 10 mL.  
Matraz kitasato de 1000 mL.  
Probetas de 1000 mL.  
Espátula metálica (Cromo-Níquel).  
Gradilla.  
Tubos Falcón de 15 mL.  
Jeringas de plástico de 10 mL provistas de muestreadores de plástico y de filtros de teflón 0.35 µm.  
Termómetro de mercurio (50 grados Celcius).  
Matraces Erlenmeyer de 2000, 4000 y 6000 mL.  
Micropipetas de 200 y 1000 µL.  
Tubos eppendorf de 2 mL.  
Viales agilent para HPLC de 1.5 mL.  
Fracos graduados de Vidrio para HPLC de 500 y 1000 mL.  
Barras de agitación magnética.

#### 6.1.3 Equipos

Micromolino planetario Pulverisette 7 marca Fritsch.  
Tazones de acero inoxidable de 20 mL con tapas cerradas a presión mecánica.  
Esferas de acero inoxidable de 10 mm.  
Analizador térmico Netzsch modelo STA 449 F3 Jupiter.  
Difractómetro de polvos Bruker D8 Advance.  
Espectrofotómetro Infrarrojo Bruker ALPHA II Platinum ATR  
Disolutor Vankel VK7000 series  
Equipo desionizador de agua Elix Essential 3.  
Sistema de filtración para disolventes acuosos con una membrana de 0.45 µm.  
Balanza analítica Sartorius.  
Aparato de Wood.

Parrillas de calentamiento Thermo Scientific Cimarec.  
 Cromatógrafo de Líquidos de alta resolución (HPLC) Agilent Technologies 1260 series infinity II.  
 Columna Zorbax Eclipse XDB-C18 de 4.6 x 150 mm con un tamaño de partícula de 5 µm.

## 6.2 Metodología para la formación y caracterización de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV

La preparación de las fases sólidas se realizó mecanoquímicamente, utilizando un micromolino planetario de bolas, se pesaron en cantidades estequiométricas ambos reactivos y posteriormente se colocaron en un tazón de acero inoxidable que contenía 10 balines de acero (10 mm de diámetro). Estos tazones se introdujeron en el molino planetario para llevar a cabo la reacción y formación de estas formas sólidas. Los experimentos se realizaron a 600 rpm durante 150 minutos.

Se llevó a cabo una exploración de diversas fases sólidas PGZ·HCl-FLV variando las estequiometrías de ambos fármacos, para lo cual se calcularon y pesaron las correspondientes masas de los fármacos para cada estequiometría. La tabla 3 muestra las cantidades en mg de cada fármaco utilizadas en la preparación de las formas sólidas correspondientes.

**Tabla 3.** Cantidad de masa de los fármacos empleados para cada reacción.

Estequiometría PGZ·HCl-FLV	PGZ·HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ·HCl (%w)	FLV (%w)
1:1	182.7	203.3	47.33	52.67
1:2	94.5	205.7	31.48	68.52
1:4	58.3	252.7	18.75	81.25
1:6	47.4	304.5	13.47	86.53
1:8	33.9	267.3	11.25	88.75
1:10	31.5	332.0	8.67	91.33
2:1	202.7	113.9	64.02	35.98
4:1	251.6	69.6	78.33	21.67
6:1	302.7	57.7	83.99	16.01
8:1	303.5	43.5	87.46	12.54
10:1	302.6	34.9	89.66	10.34

Para la caracterización de las formas sólidas, se tomaron muestras de cada fase sólida y se realizaron análisis mediante diversas técnicas analíticas.

- Análisis Térmico

Se llevaron a cabo dos experimentos para el análisis térmico de las muestras, Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) y Análisis Termogravimétrico (ATG). Estos análisis se realizaron utilizando un analizador térmico simultáneo Netzsch STA 449 F3 Jupiter. Las muestras se colocaron (2-4 mg) en bandejas de aluminio no herméticas selladas y se escanearon a una velocidad de calentamiento de 10

°C/min desde 30-400 °C bajo una atmosfera de nitrógeno seco. También se predijeron los valores teóricos de la temperatura vítrea ( $T_g$ ) de las formas sólidas sintetizadas utilizando la ecuación de Gordon Taylor<sup>67</sup>.

$$T_{gmez} = \frac{w_1 T_{g1} + w_2 T_{g2} K}{w_1 + w_2 K} \quad \dots \text{ecuación 1}$$

Donde:

$$K = \frac{T_{g1} * \rho_1}{T_{g2} * \rho_2} \quad \dots \text{ecuación 2}$$

$T_{g1}$  y  $T_{g2}$  son las transiciones vítreas de los componentes 1 (FLV: 69.5 °C)<sup>66</sup> y 2 (PGZ.HCl: 64.4 °C)<sup>68</sup>.  $w_1$  y  $w_2$  son fracciones en peso de los componentes y  $T_{gmez}$  es la transición vítrea de la mezcla coamorfa. Los valores de densidad se obtuvieron de la bibliografía: FLV (1.20 g/cm<sup>3</sup>)<sup>69</sup> y PGZ.HCl (1.26 g/cm<sup>3</sup>)<sup>70</sup>

La cristalinidad de los fármacos participantes dentro del coamorfo se determinó utilizando la siguiente ecuación dada por Rawlinson et al.<sup>71</sup>

$$\%Cristalinidad = \frac{\Delta H_{m \text{ coam}}}{\Delta H_{farm} * w} * 100 \quad \dots \text{ecuación 3}$$

Donde  $\Delta H_{m \text{ coam}}$  es la entalpía del coamorfo (J/g) y  $\Delta H_{farm}$  es la entalpía del fármaco puro (J/g) y  $w$  es la fracción en peso del fármaco en el coamorfo.

- Difracción de Rayos X de polvos

Los experimentos de DRXP fueron realizados en un difractómetro Bruker D8 Advance con geometría Bragg-Bretano, radiación Cu  $K\alpha$  (1.54060 Å) y detector Linxeye. Cada muestra se midió mediante un barrido continuo entre 5-60° en  $2\theta$ , con un tiempo de paso de 151.19°/min y un tamaño de paso de 0.0198°.

- Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier.

Los experimentos de FT-IR se llevaron a cabo utilizando en un espectrómetro Bruker ALPHA II Platinum ATR con un dispositivo para muestras en estado sólido. Se realizaron 64 exploraciones con cada muestra.

- Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de estado sólido CP MAS (RMNES) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance II 300 (operando a: <sup>1</sup>H 300 MHz, <sup>13</sup>C 75 MHz y <sup>15</sup>N 30 MHz). Las medidas de RMNES se llevaron a cabo en una sonda CPMAS de doble resonancia con rotor de 4 mm a una velocidad de giro de 5-6 kHz con un tiempo de contacto de polarización cruzada de 2 ms y un retardo de 5 s. Además, se llevaron a cabo experimentos de HMBC y HSQC en un equipo Bruker Avance III 500 (operando a: <sup>1</sup>H 500 MHz, <sup>13</sup>C 125 MHz y <sup>15</sup>N de 50 MHz). Las medidas de RMN en solución se llevaron a cabo en una sonda de banda ancha de 4 mm con dos canales, en el canal heteronuclear puede medirse <sup>31</sup>P (202

MHz) hasta  $^{107}\text{Ag}$  (27 MHz), con gradientes en el eje Z. Para los experimentos HMBC y HSQC  $^{15}\text{N}$  se utilizó  $\text{NH}_3(\text{l})$   $\delta = 0$  ppm como referencia interna y glicina ( $\delta = 38$  ppm) como patrón secundario.

### 6.3 Método analítico para cuantificar Fluvastatina.

Se partió de las condiciones cromatográficas indicadas en la FEUM 13<sup>a</sup> edición en la monografía de tabletas de fluvastatina, haciendo algunos ajustes, tales como columna, flujo y proporción de fase móvil, quedando las condiciones finales que se muestran en la tabla 4, para posteriormente proceder la validación del método analítico.

**Tabla 4.** Condiciones cromatográficas para evaluar la validación.

Fase Móvil	MeOH:H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (0.01 mol/L) (75:25)
Fase Estacionaria	Columna C-18 Zorbax Eclipse
Flujo	1.000 mL/min
Volumen De Inyección	50 $\mu\text{L}$
Longitud De Onda	238 nm
Detector	UV-vis (arreglo de diodos)

## 6.4 Preparación de soluciones

### Medio de disolución

Agua desionizada: Filtrar agua desionizada a través de una membrana hidrofílica de 0.45  $\mu\text{m}$ . El agua desionizada fue tomada de un sistema Elix-3 Essential a una resistividad de 15  $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ .

### Solución Estándar de Fluvastatina Sódica 1 mg/mL

Pesar en la balanza analítica aproximadamente 10.6 mg de FLV equivalente a 10 mg de FLV transferir a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al aforo con el medio de disolución.

### Solución Estándar de la formulación PGZ·HCl-FLV 1 mg/mL

Pesar en la balanza analítica aproximadamente 20 mg de la sal coamorfa PGZ·HCl-FLV (1:1) equivalente a 10 mg de FLV llevando al aforo en un matraz volumétrico de 10 mL utilizando el 5% en volumen de DMSO para solubilizar el coamorfo debido a su baja solubilidad en el medio de disolución.

#### 6.4.1 Preparación de las curvas de calibración

A partir de la disolución estándar con una concentración de 1 mg/mL de FLV mencionada en el punto anterior, se realizaron curvas de calibración con niveles de

concentración de 10, 25, 50, 100 y 200 µg/mL. Los niveles de concentración fueron preparados mediante diluciones sucesivas.

De la misma forma para la formulación modelo [PGZ·HCl-FLV (1:1)] se realizaron por triplicado curvas de calibración con niveles de concentración de 10, 20, 50, 100 y 200 µg/mL. Estas concentraciones se prepararon mediante diluciones sucesivas. Estas curvas fueron preparadas a partir de la solución estándar enunciada anteriormente.

## **6.5 Validación del método analítico para la cuantificación de FLV en las diferentes formas sólidas conteniendo PGZ·HCl por cromatografía de líquidos (HPLC)**

### **6.5.1 Selectividad**

La selectividad es la capacidad que tiene el método analítico para medir de manera específica el analito de interés sin tener interferencia alguna de cualquier otro componente con el que pueda haber interacción del analito, como pueden ser: impurezas, productos de degradación o excipientes.

Para realizar la evaluación de la selectividad se llevó a cabo el siguiente procedimiento, preparar una muestra de la formulación estándar (PGZ·HCl-FLV) y el analito de referencia estándar (FLV) a una concentración de 200 µg/mL, posteriormente se leyeron las lecturas analíticas de: medio de disolución utilizado, fase móvil utilizada, la solución estándar de referencia y la formulación estándar.

Para que se pueda demostrar la selectividad del fármaco, y pueda ser aceptada esta prueba, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

### **6.5.2 Validación Del Sistema**

Para la validación del sistema fueron realizadas 2 curvas de calibración de FLV en el medio de disolución. Determinar la linealidad, la precisión y el error Relativo debido a la regresión (EER).

#### **6.5.2.1 Linealidad**

La linealidad es la propiedad que posee el método analítico de obtener respuestas instrumentales que sean directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra, dentro de un rango específico de concentraciones. El análisis estadístico se caracteriza por ser una regresión lineal, a partir de la cual se calcula la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r) y el(EER%).

Los criterios de aceptación para este análisis son: un coeficiente de correlación  $r \geq 0.99$  y  $EER\% \leq 2.0\%$

El EER% se calcula a partir de la ecuación:

$$EER\% = \frac{S_{y/x}}{\gamma} * 100$$

En donde:

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (m * \sum xy) - (b * \sum y)}{n - 2}}$$

$m$ = Pendiente

$b$ = Ordenada al origen

$S_{y/x}$ = Desviación estándar de la regresión

$\gamma$ = Valor promedio de la respuesta

$x$ = Concentración

$y$ = Respuesta

$n - 2$ = Grados de libertad

### 6.5.2.2 Precisión (Repetibilidad)

La repetibilidad es la precisión expresada como la concordancia entre las determinaciones analíticas independientes y/o desviación estándar obtenida al analizar repetidamente una misma muestra, en un periodo de tiempo corto sin modificar las condiciones de trabajo (procedimiento, objeto, analista, equipo de medida, reactivos o lugar). Para evaluar la repetibilidad se calcula el factor de respuesta, promedio ( $\bar{X}$ ), desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV%).

El criterio de aceptación corresponde a un  $CV\% \leq 2.0\%$

$$Factor\ respuesta = \frac{Respuesta\ de\ la\ muestra}{Concentración\ de\ la\ muestra}$$

### 6.5.3 Validación Del Método

#### 6.5.3.1 Linealidad

La evaluación de la linealidad del método se realizó preparando por triplicado una curva de calibración mediante el procedimiento especificado en el punto 6.4.1 y con los correspondientes niveles de concentración citados en ese mismo apartado. Este

experimento se realizó en dos días continuos de trabajo. Con estos datos se realiza el análisis de regresión lineal correspondiente y a partir de este se calcula el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m), ordenada al origen (b) y el error relativo asociado a la regresión (EER%).

Los criterios de aceptación correspondientes son: valor de  $r \geq 0.99$ ,  $EER\% \leq 3.0\%$

#### **6.5.3.2 Repetibilidad**

Este parámetro se evaluó a partir de los datos estadísticos de las curvas realizadas para la linealidad del método en un mismo día de trabajo. Al realizar el análisis correspondiente para la regresión lineal de las 3 curvas, se calcula el promedio (X), desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV%), para cada una de las concentraciones de la curva.

Como criterio de aceptación tenemos que el valor de  $CV\% \leq 3.0\%$

#### **6.5.3.3 Reproducibilidad**

La reproducibilidad es la precisión expresada como la concordancia o variación que se obtiene al analizar varias veces una muestra en diferentes condiciones ya sea en días distintos de trabajo o variando equipos, reactivos o analistas.

De las mediciones obtenidas para las curvas de linealidad en el día 1 y el día dos se analiza los datos para obtener el correspondiente análisis de regresión lineal y a partir de esto se calcula promedio (X), desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV%). El criterio de aceptación es un valor de  $CV\% \leq 3.0\%$

#### **6.5.3.4 Exactitud**

La exactitud de un procedimiento analítico expresa el grado de concordancia entre el valor que se acepta ya sea como un valor verdadero convencional o un valor de referencia aceptado y el valor encontrado. Es decir, se expresa como una diferencia entre el valor verdadero y el valor experimental.

#### **6.5.3.5 Estabilidad de la muestra**

Con la finalidad de determinar si a nuestras condiciones de trabajo nuestra muestra es estable, se prepara una solución con una concentración equivalente a 200 µg/mL de FLV en el medio de disolución. Se obtiene la respuesta analítica de esta muestra a las condiciones de trabajo (apartado 6.3) inmediatamente después de ser preparada, posteriormente se dejó a temperatura ambiente durante 6, 12 y 24 h. Una vez transcurrido este tiempo se le realizó nuevamente la lectura analítica.

Como criterio de aceptación la muestra se considera estable si la diferencia entre ambas respuestas analíticas es menor o igual al 2.0%

#### **6.5.3.6 Influencia del filtro**

Preparar soluciones a los niveles de concentraciones de 10 y 100 µg/mL de FLV respectivamente.



De cada muestra filtrar a través de un filtro de teflón de 35  $\mu\text{m}$  adaptado a una jeringa con cánula 6 veces y cada filtrado de aproximadamente 2 mL se colocan en viales para su posterior análisis, para comprobar que el analito de interés no se adhiera al filtro. Comparar las muestras filtradas y sin filtrar.

Calcular el por ciento retenido con la formulada, el criterio de aceptación establecido para este parámetro indica que la diferencia absoluta entre los promedios de la muestra sin filtrar y el de por lo menos 6 muestras filtradas no debe ser mayor al 2.0%

#### **6.5.3.7 Adecuabilidad**

Cada día de análisis se debe evaluar la adecuabilidad del sistema para ello preparar una solución 200  $\mu\text{g/mL}$  e inyectar por sextuplicado en el sistema cromatográfico, calcular el promedio (X), desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV%).

El criterio de aceptación establecido para este parámetro establece que el valor de CV% entre replicas debe ser menor a 2.0% para considerar que el sistema es adecuado y proceder al trabajo de rutina.

### **6.6 Metodología para la realización de los perfiles de disolución intrínseca de las formas sólidas.**

El primer factor a tomar en cuenta para la correcta realización de los perfiles de disolución fue la formación adecuada de los comprimidos, para lo cual se realizaron pruebas de compactación en el aparato de Wood (figura 22) con una prensa hidráulica (figura 23) con la finalidad de encontrar las condiciones óptimas de presión y la cantidad de masa adecuados.

Posteriormente, de encontrar las condiciones adecuadas para el comprimido de la forma sólida, se revisaron las condiciones aptas de disolución, para las propiedades de nuestro coamorfo. Los perfiles fueron determinados de acuerdo a las condiciones especificadas para FLV en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13<sup>a</sup> edición<sup>72</sup>.



**Figura 22.** Aparato de Wood



**Figura 23.** Prensa hidráulica para formar los comprimidos.

## Procedimiento para la formación del comprimido

1. Pesar en la balanza analítica 250 mg de la forma sólida (coamorfo).
2. Atornillar nuestra placa de acero a la parte inferior de la matriz de manera que se pueda acomodar el sólido sin que se pierda masa.
3. Depositar el sólido en la cavidad de la matriz.
4. Insertar el punzón en la cavidad de la matriz para que este pueda hacer presión sobre el sólido.
5. Colocar en la prensa hidráulica y comprimir a una presión de 250 kg/cm<sup>2</sup>
6. Desatornillar y retirar la placa y el punzón de la matriz.
7. Observar que el comprimido tenga expuesta un área superficial uniforme e íntegra en la cara de la matriz.
8. Colocar el tubo de soporte a la matriz
9. Por último ajustar el tubo con la matriz al disolutor para que se pueda realizar la ejecución del perfil.

## 6.7 Evaluación y cuantificación de los perfiles de disolución intrínseca

Para el estudio de disolución intrínseca se evaluaron las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en proporciones estequiométricas 1:1; 1:2; 1:4 y 1:6 debido a que estas fueron las únicas que presentaron una medición correcta de acuerdo a la técnica de la superficie constante. Asimismo, se realizó el perfil de la FLV (fármaco puro) para comparar y corroborar si las formulaciones presentaban algún cambio en su velocidad de disolución. Los perfiles de disolución se realizaron por triplicado. Las condiciones experimentales se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Condiciones experimentales empleadas para llevar a cabo el estudio de disolución.

<b>Aparato de disolución (disolutor)</b>	Vankel 7000, Aparato de Wood
<b>Temperatura del medio de disolución</b>	37 °C ± 0.5 °C
<b>Volumen del medio de disolución</b>	900 mL
<b>Velocidad de agitación</b>	100 rpm ± 4%
<b>Tiempos de muestreo</b>	10, 20, 30, 40 y 60 minutos
<b>Volumen de muestra tomada</b>	5 mL

Para la evaluación de FLV pura, así como la formulación 1:1 se tuvieron que realizar modificaciones en las condiciones, debido a la solubilidad que presentaron. El fármaco puro presentaba una solubilidad muy alta en el medio de disolución por lo cual se redujo el tiempo de muestreo (30 min.) para tener una medición adecuada de acuerdo a la técnica de la superficie constante. Por otro lado la formulación 1:1 presentó una solubilidad muy baja en el medio lo que implicaba que no había liberación del fármaco y no era cuantificable, debido a esto se aumentó el tiempo de

muestreo (150 min) para la forma sólida PGZ·HCl-FLV 1:1. Mas adelante se analizará a detalle mediante las interacciones químicas y fisicoquímicas las razones por las cuáles ocurre este fenómeno en cada forma sólida.

### **Procedimiento para evaluar los perfiles de disolución.**

1. Preparar el medio de disolución y degasificarlo.
2. Encender el disolutor y el termociclador.
3. Colocar los vasos vacíos en su respectiva posición y sujetarlos con los seguros de retención
4. Ajustar la velocidad de agitación (100 rpm) y la temperatura (37 °C).
5. Colocar el aparato de Wood, bajar el cabezal del disolutor hasta que la matriz toque el fondo del vaso. Ajustar los vástagos, subir el cabezal y colocar el medidor de altura para paletas.
6. Utilizando una probeta de 1000 mL, medir 900 mL del respectivo medio de disolución y llenar cada vaso del disolutor.
7. Cuando la temperatura del medio de disolución colocado en cada vaso alcance los 37 °C ± 0.5 °C, bajar los vástagos y tapar los vasos.
8. Encender el controlador de velocidad de agitación de los vástagos
9. Con ayuda de una jeringa provista de una cánula y un filtro de teflón, retirar una muestra de 5mL de cada vaso a cada tiempo de muestreo.
10. Llevar al equipo de HPLC y tomar la correspondiente respuesta analítica para cada una de las muestras tomadas.

### **Cálculos**

Para el cálculo de los miligramos de principio activo disuelto en el volumen de la muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo ( $E_i$ ) utilizamos la siguiente ecuación.

$$E_i = (X_i)(F_d)(V)$$

Donde:

$$X_i = \frac{Y_i - A}{B}$$

$E_i$  = Miligramos del principio activo disueltos en volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$  = Concentración del principio activo en mg/mL al i-ésimo tiempo de muestreo.

$F_d$  = Factor de disolución de la muestra.

$V$  = Volumen de muestra tomada en mL.

$Y_i$  = Absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra al i-ésimo tiempo de muestreo.

A = Ordenada al origen del gráfico de calibración.

B = Pendiente de la curva de calibración.

Con los datos obtenidos anteriormente se calcula la cantidad disuelta en miligramos.

$$D_i = \frac{(X_i)(F_d)(V_i)}{1000} + \sum_{i=0}^{n=1} E_i$$

Donde:

$$V_i = V_0 - [(n - 1)V]$$

$D_i$  = Miligramos disueltos al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$V_i$  = Volumen del medio de disolución al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$n$  = Número de extracciones al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$V_0$  = Volumen inicial del medio de disolución.

$V$  = Volumen de muestra tomada

Una vez obtenida la cantidad disuelta en mg se realiza un gráfico de estos datos en función del tiempo de muestreo realizados para obtener la ecuación de la recta. Para obtener el valor de la constante de velocidad de disolución intrínseca ( $K_{int}$ ) tomamos el valor de la pendiente de la ecuación de la recta y se divide entre el área superficial de la tableta, como se observa en la ecuación siguiente:

$$K_{int} = \frac{m}{A_s}$$

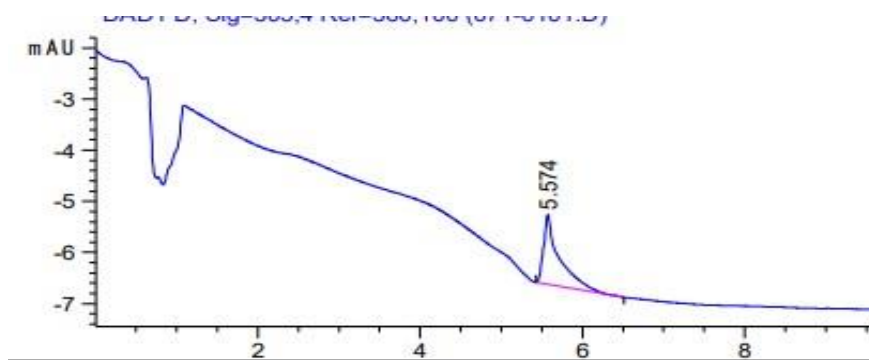
$K_{int}$  = Constante de disolución intrínseca

$m$  = Pendiente de la ecuación de la recta

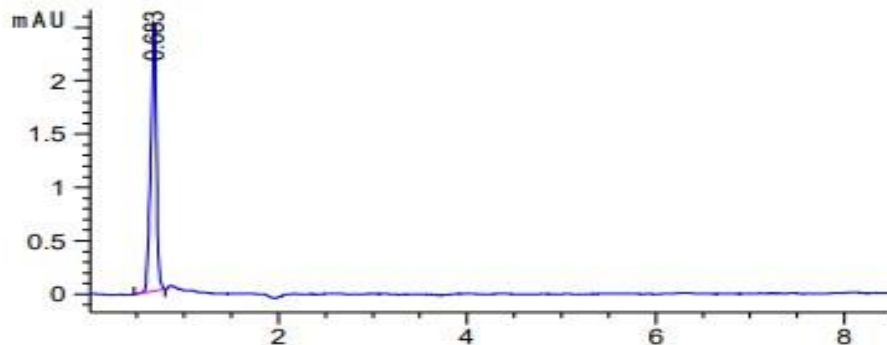
$A_s$  = Área superficial de la tableta

## 7 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

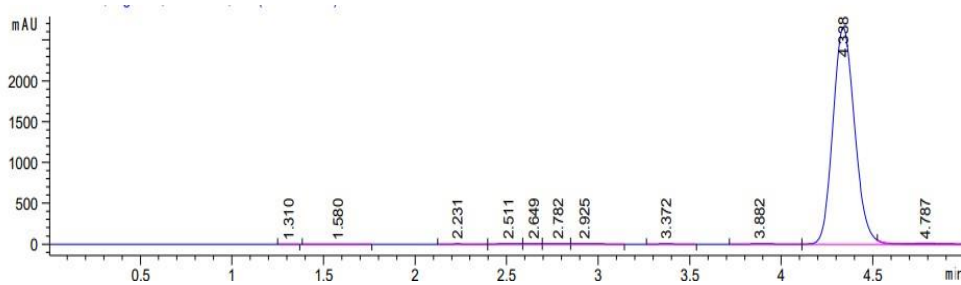
### 7.1 Selectividad



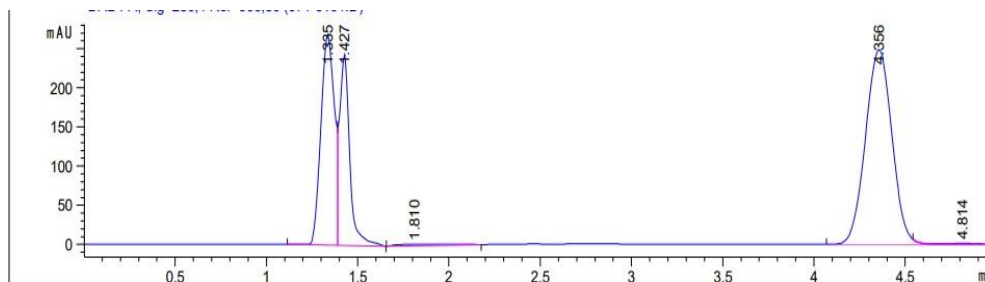
Medio de disolución



Fase móvil



Solución estándar de referencia (FLV)



### Formulación de PGZ.HCl -FLV

Se puede observar que no existe ninguna sustancia que interfiera con la medición del análito de interés por lo que se logra concluir que el método es selectivo para la sustancia problema.

## 7.2 Validación del sistema

### 7.2.1 Linealidad

En la siguiente tabla (Tabla 6) se presentan los resultados obtenidos para la linealidad del sistema, así mismo el gráfico 1 representa la curva promedio que relaciona la respuesta analítica (absorbancia) y la concentración nominal. Las mediciones se realizaron a una longitud de onda de 238 nm.

**Tabla 6.** Linealidad del sistema correspondiente a la cuantificación de Fluvastatina sódica.

Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva promedio
10	$1.11 \times 10^3$	$1.11 \times 10^3$	$1.11 \times 10^3$
25	$2.81 \times 10^3$	$2.70 \times 10^3$	$2.75 \times 10^3$
50	$5.61 \times 10^3$	$5.53 \times 10^3$	$5.57 \times 10^3$
100	$1.15 \times 10^4$	$1.15 \times 10^4$	$1.15 \times 10^4$
200	$2.29 \times 10^4$	$2.29 \times 10^4$	$2.29 \times 10^4$
Ordenada al origen (b)	-67.51	-135.06	-111.43
Pendiente (m)	$1.15 \times 10^5$	$1.15 \times 10^2$	$1.15 \times 10^2$
Correlación (r)	0.999	0.999	0.999
ERR%	0.63	1.10	0.92

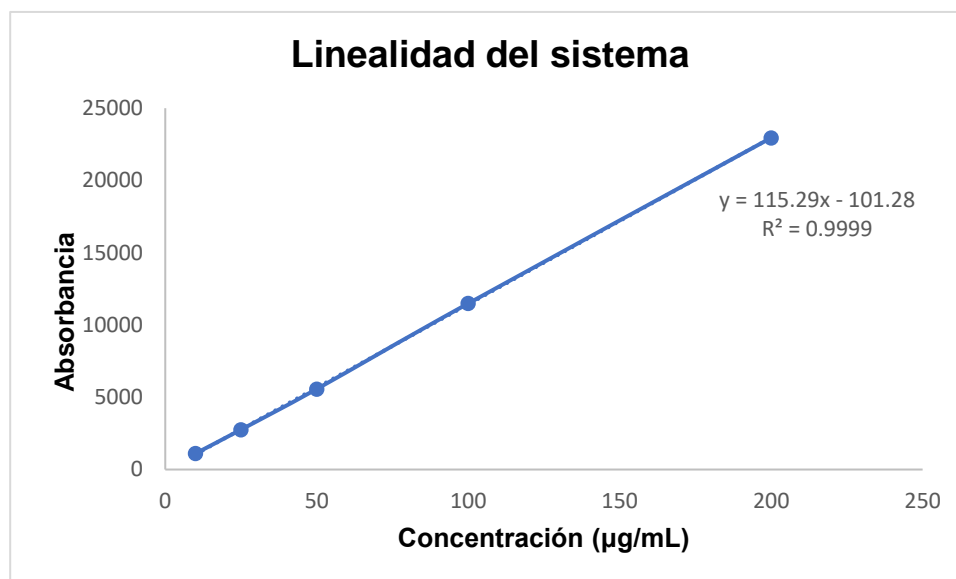


Gráfico 1. Linealidad observada en FLV

### 7.2.2 Precisión (Repetibilidad)

Para evaluar la precisión del sistema se presentan en la tabla 7 los valores calculados del factor respuesta, así como el promedio, DE y CV%.

Tabla 7. Precisión del sistema para FLV

Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Factor respuesta curva 1	Factor respuesta curva 2
10	$1.11 \times 10^3$	$1.11 \times 10^3$	$1.11 \times 10^3$	$1.11 \times 10^3$
25	$2.81 \times 10^3$	$2.71 \times 10^3$	$1.12 \times 10^2$	$1.08 \times 10^2$
50	$5.61 \times 10^3$	$5.53 \times 10^3$	$1.12 \times 10^2$	$1.10 \times 10^2$
100	$1.15 \times 10^4$	$1.15 \times 10^4$	$1.14 \times 10^2$	$1.14 \times 10^2$
200	$2.29 \times 10^4$	$2.29 \times 10^4$	$1.14 \times 10^2$	$1.14 \times 10^2$
			<b>Promedio</b>	$1.12 \times 10^2$
			<b>DE</b>	1.99
			<b>CV%</b>	1.77

Según los datos obtenidos en las dos pruebas anteriores podemos observar que el sistema es lineal y preciso en el rango de concentraciones utilizadas ya que los valores establecidos para cada parámetro, coeficiente de correlación (r) es mayor a 0.99, EER% menor al 2.0% y CV% menor al 2.0 % y cumplen con lo especificado para validar la linealidad y repetibilidad del sistema.



### 7.3 Validación del método

#### 7.3.1 Linealidad y repetibilidad del método

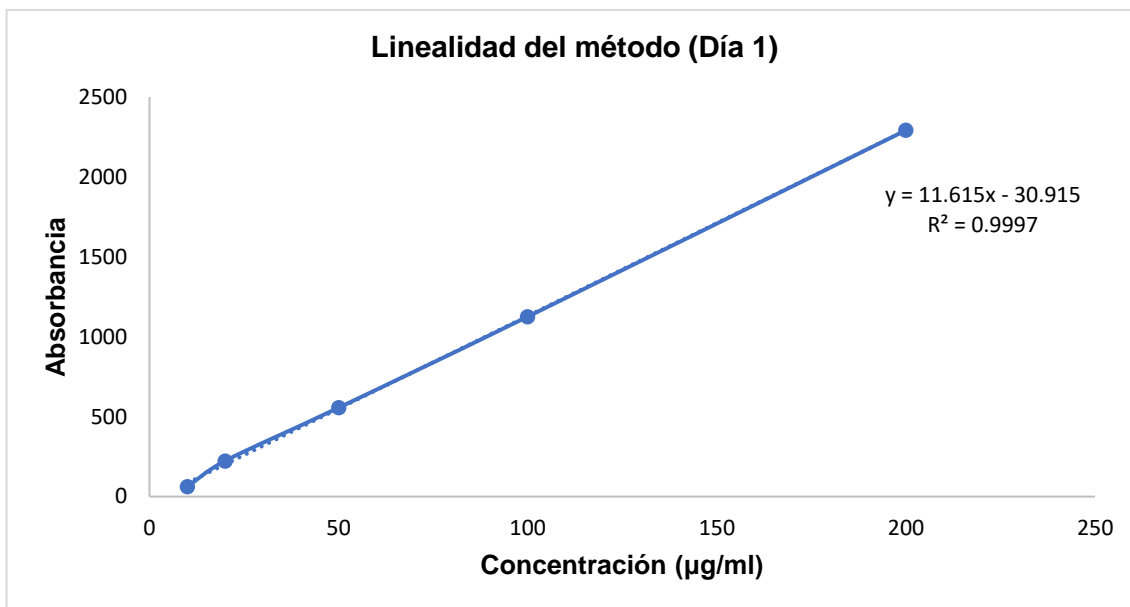
En las tablas 8 y 9 se presentan los resultados obtenidos para la linealidad y repetibilidad del método, de la reacción modelo de la forma sólida PGZ·HCl-FLV, asimismo en los gráficos 2 y 3 se presentan los datos de la regresión lineal asociada a estos parámetros.

**Tabla 8.** Linealidad y repetibilidad (día 1) para la forma sólida PGZ.HCl-FLV

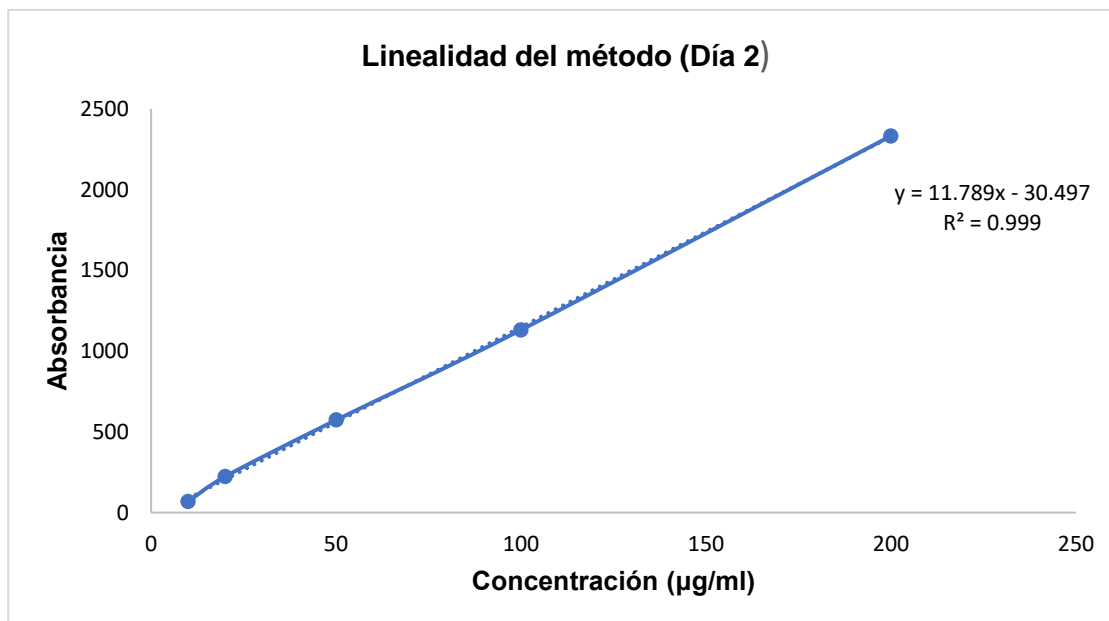
Concentración (µg/ml)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	CV%
10	70.21	67.32	69.50	69.01	1.51	2.18
20	2.25 x10 <sup>2</sup>	2.21 x10 <sup>2</sup>	2.20 x10 <sup>2</sup>	2.22 x10 <sup>2</sup>	2.88	1.30
50	5.80 x10 <sup>2</sup>	5.79 x10 <sup>2</sup>	5.58 x10 <sup>2</sup>	5.72 x10 <sup>2</sup>	12.35	2.16
100	1.14 x10 <sup>3</sup>	1.13 x10 <sup>3</sup>	1.12 x10 <sup>3</sup>	1.13 x10 <sup>3</sup>	8.19	0.72
200	2.31 x10 <sup>3</sup>	2.35 x10 <sup>3</sup>	2.33 x10 <sup>3</sup>	2.33 x10 <sup>3</sup>	18.04	0.77
Ordenada al origen (b)	-22.57	-32.88	-36.04	-30.50		
Pendiente (m)	11.69	11.89	11.79	11.79		
Correlación (r)	0.999	0.999	0.999	0.999		
ERR%	2.34	2.53	2.25	2.27		

**Tabla 9.** Linealidad y repetibilidad (día 2) para la forma sólida PGZ·HCl-FLV

Concentración (µg/ml)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	CV%
10	63.29	60.61	61.95	61.95	1.34	2.17
20	2.24 x10 <sup>2</sup>	2.19 x10 <sup>2</sup>	2.25 x10 <sup>2</sup>	2.23 x10 <sup>2</sup>	3.57	1.60
50	5.61 x10 <sup>2</sup>	5.59 x10 <sup>2</sup>	5.46 x10 <sup>2</sup>	5.56 x10 <sup>2</sup>	8.27	1.49
100	1.13 x10 <sup>3</sup>	1.13 x10 <sup>3</sup>	1.12 x10 <sup>3</sup>	1.13 x10 <sup>3</sup>	8.78	0.78
200	2.26 x10 <sup>3</sup>	2.35 x10 <sup>3</sup>	2.26 x10 <sup>3</sup>	2.30 x10 <sup>3</sup>	52.68	2.30
Ordenada al origen (b)	-21.37	-42.45	-28.93	-30.92		
Pendiente (m)	11.42	11.94	11.48	11.62		
Correlación (r)	0.999	0.999	0.999	0.999		
ERR%	2.56	2.28	2.40	2.24		



**Gráfico 2.** Regresión lineal para la linealidad del método (día 1).



**Gráfico 3.** Regresión lineal para la linealidad del método (día 2).

De acuerdo con los valores observados para cada parámetro evaluado; el coeficiente de correlación ( $r$ ) es mayor a 0.99, EER% es menor al 3.0% y CV% para cada nivel de concentración en las tres curvas es menor a 3.0%. Por esto se concluye que el método es lineal y repetible en el intervalo de concentraciones evaluado para Fluvastatina en la forma sólida PGZ·HCl-FLV.

### 7.3.2 Reproducibilidad

A continuación, en la tabla 10 se muestran los resultados de las concentraciones recuperadas para cada uno de los niveles evaluados de la forma sólida PGZ·HCl-FLV. Se recabaron los datos realizando por triplicado las curvas patrón y se tomó la respuesta analítica en 2 días distintos de análisis.

**Tabla 10.** Reproducibilidad del método para la forma sólida PGZ.HCl-FLV

Concentración ( $\mu\text{g/ml}$ )	Concentración Recuperada ( $\mu\text{g/ml}$ )						Promedio	DE	CV%
	Día 1			Día 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
10	8.41	8.93	8.92	9.02	8.99	8.97	8.87	0.23	2.58
20	21.56	21.91	22.20	21.66	22.13	21.72	21.86	0.26	1.20
50	51.07	50.43	50.13	52.70	52.06	51.17	51.26	0.97	1.89
100	100.51	98.52	99.79	101.45	98.52	100.23	99.84	1.15	1.16
200	199.45	200.51	199.95	204.52	200.34	205.47	201.71	2.59	1.28

A partir de los datos anteriores se observa que se cumple con el criterio de aceptación para la reproducibilidad, debido a que los valores calculados para el coeficiente de variación en cada nivel de concentración no superan el 3.0%. Con esto se concluye que el método es reproducible en el intervalo de concentración evaluado para nuestra forma sólida.

### 7.3.3 Exactitud

En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos para evaluar la exactitud del método. Este parámetro se determinó a través del cálculo del porcentaje de diferencia (en valor absoluto) entre el valor real y el experimental, el cual se obtuvo con el promedio de la concentración recuperada (experimental), para cada nivel de concentración y la concentración real, a partir de 3 curvas patrón.

**Tabla 11.** Resultados para la exactitud del método.

Concentración ( $\mu\text{g/ml}$ )	Concentración recuperada ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	%Diferencia
10	10.16	9.65	10.88	10.23	2.29
20	20.23	20.28	20.66	20.39	1.95
50	51.05	50.88	51.03	50.99	1.97
100	101.05	99.60	100.82	100.49	0.49
200	199.21	199.78	199.11	199.36	0.32

Se puede observar que los valores para el %diferencia correspondientes en cada punto de concentración son menores al 3.0% para todo el intervalo de concentraciones evaluadas dentro de la curva patrón, de esta manera podemos concluir que el método se considera exacto.

#### 7.3.4 Estabilidad de la muestra

La metodología utilizada para la evaluación de la estabilidad de la muestra se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 intervalos de tiempo. Dado que teníamos que asegurarnos de que la muestra fuera estable por lo menos durante el tiempo que duraba la prueba de disolución y la cuantificación en el HPLC. Los resultados obtenidos de las lecturas en el equipo para cada tiempo se muestran en las tablas 12, 13 y 14 respectivamente.

**Tabla 12.** Resultados de estabilidad a 6 horas.

<b>T AMBIENTE</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>0.2 mg/mL</b>	<b>%Recobro</b>
<b>0</b>	2271.04	100
<b>6</b>	2239.57	98.61
<b>Promedio</b>	2255.30	
<b>DE</b>	22.25	
<b>CV%</b>	0.99	

**Tabla 13.** Resultados de estabilidad a 12 horas.

<b>T AMBIENTE</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>0.2 mg/mL</b>	<b>%Recobro</b>
<b>0</b>	2271.04	100
<b>12</b>	2228.06	98.12
<b>Promedio</b>	2249.60	
<b>DE</b>	30.40	
<b>CV</b>	1.35	

**Tabla 14.** Resultados de estabilidad a 24 horas.

<b>T AMBIENTE</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>0.2 mg/mL</b>	<b>%Recobro</b>
<b>0</b>	2271.04	100
<b>24</b>	2187.37	96.32
<b>Promedio</b>	2229.20	
<b>DE</b>	59.16	
<b>CV</b>	2.65	

De acuerdo con los resultados para la estabilidad de la muestra se concluyó que al menos la muestra se mantiene estable a temperatura ambiente durante 12 h, ya que la diferencia entre la medición inicial y la correspondiente a 6 y 12 h no fue mayor al 2.0%. Por esto se concluye que la metodología utilizada para la evaluación del perfil de disolución y la correspondiente cuantificación de la forma sólida PGZ·HCl-FLV se puede realizar de forma adecuada. También podemos observar que la muestra no permanece estable a temperatura ambiente más de un día, sin embargo, en refrigeración, la muestra es estable por un periodo de al menos 48 h.

### 7.3.5 Influencia del filtro

Para la evaluación de este parámetro se midió la respuesta analítica del equipo a dos concentraciones de referencia ubicadas en el intervalo de la curva patrón. Se tomó una concentración alta y una baja para el análisis. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en las tablas 15 y 16.

**Tabla 15.** Influencia del filtro en una muestra de concentración 10 µg/mL.

<b>Concentración 10 µg/mL</b>			
<b>Filtradas</b>	<b>Muestra filtrada</b>	<b>Muestra sin filtrar</b>	<b>%Retención</b>
1	63.34	64.33	0.76
2	62.70	62.90	
3	62.45	64.13	
4	63.72	65.66	
5	65.48	64.04	
6	63.87	63.42	
<b>Promedio</b>	63.59	64.08	
<b>DE</b>	1.08	0.94	
<b>CV</b>	1.70	1.46	

**Tabla 16.** Influencia del filtro en una muestra de concentración 100 µg/mL.

<b>Concentración 100 µg/mL</b>			
<b>Filtradas</b>	<b>Muestra filtrada</b>	<b>Muestra sin filtrar</b>	<b>%Retención</b>
1	1199.08	1237.78	0.56
2	1197.79	1232.67	
3	1208.40	1218.52	
4	1230.89	1212.64	
5	1221.25	1211.71	
6	1231.56	1216.62	

<b>Promedio</b>	1214.83	1221.66	
<b>DE</b>	15.22	10.92	
<b>CV</b>	1.25	0.89	

Como se puede observar en los resultados anteriores, el filtro de teflón no presenta ninguna interferencia para realizar la toma de la muestra en la evaluación del perfil de disolución, ya que, según el análisis el porcentaje retenido es únicamente del 0.76% y del 0.56% para las muestras de concentración 10 µg/mL y 100 µg/mL respectivamente, cumpliendo el criterio de aceptación (menor al 2.0%).

## 7.4 Evaluación y caracterización de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en distintas estequiometrías

### 7.4.1 Selección de las formas sólidas sujetas a estudio

El presente trabajo como ya se había mencionado anteriormente, es la extensión de un proyecto enfocado en estudiar el comportamiento de diversas fases sólidas farmacéuticas multicomponentes y sus propiedades. Los primeros estudios para preparar la forma sólida PGZ·HCl-FLV se llevaron a cabo con la relación estequiométrica (1:1) con el propósito de formar la sal **PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>**. Esta estequiometría se utilizó como reacción modelo permitiendo explorar la formación de diversas fases sólidas binarias, que se forman dependiendo de las condiciones a las que se sometan los componentes de inicio (disolvente, tiempo de molienda, temperatura).<sup>10</sup>

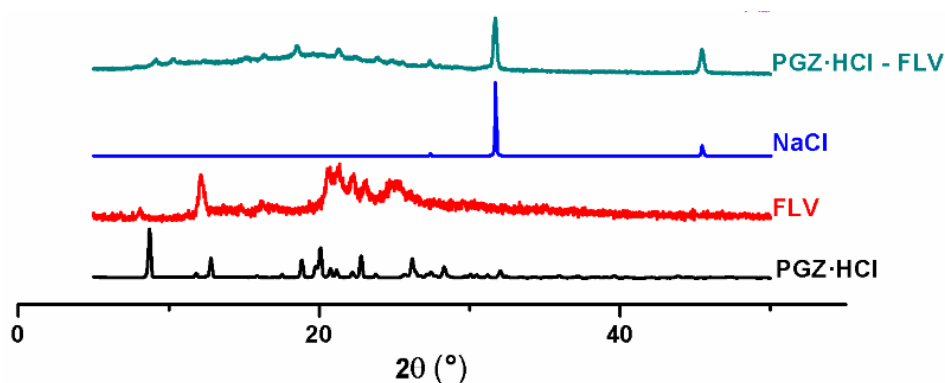
Para motivos de la presente tesis, se estudiará la sal coamorfa **PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>**, que se forma mecanoquímicamente mediante molienda en seco. Se explorarán distintas proporciones molares de los componentes, de manera que se pueda observar si existe un cambio en sus propiedades debido al exceso de alguno de los reactivos. Cabe destacar que la relación molar 1:1 de esta forma sólida ya fue descrita en la tesis de licenciatura "Preparación Por Métodos Mecanoquímicos De Sales Fármaco: Fármaco Conteniendo Agentes Farmacéuticos Para El Control Glicémico En Presencia De Diversas Estatinas Para El Potencial Tratamiento De Diabetes Hiperlipidémica", Facultad de Química-UNAM. Esta tesis fue realizada por el licenciado en Química Chrystian Rivas Arzate<sup>10</sup> en el año 2018. En la presente tesis se presentan algunos estudios que no se describieron anteriormente. Como, por ejemplo, se extendieron las relaciones estequiométricas entre los fármacos involucrados y se realizaron estudios de perfiles en disolución. Se destaca que se retomó información presentada en la tesis de 2018 y se presentan en esta para explicar muchos de los experimentos descritos.

En este caso, las estequiometrías evaluadas fueron (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10) manteniendo PGZ·HCl constante y variando FLV y posteriormente las proporciones inversas fueron exploradas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1) manteniendo constante FLV y variando PGZ·HCl. De acuerdo con lo reportado en la tesis del licenciado Chrystian

Rivas, se determinó que las mejores condiciones para formar coamorfos fue llevar la reacción en seco. Por este motivo, la exploración de las diferentes relaciones molares entre los dos fármacos será molienda en seco.

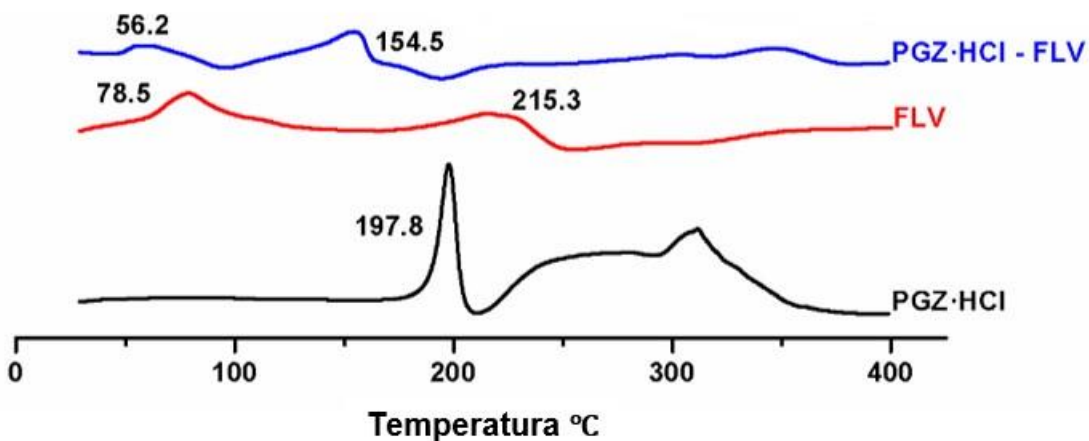
#### 7.4.2 Forma sólida PGZ·HCl-FLV 1:1 (molienda en seco)

A primera vista, la forma sólida binaria presenta un difractograma diferente al de los fármacos puros Figura 24. En el caso particular de la estequiometría 1:1 presentó una considerable contribución amorfa; sin embargo, se observan incipientes reflexiones debidas al PGZ·HCl. Además, se observa la presencia de NaCl, un subproducto esperado de la reacción de molienda.



**Figura 24.** Difractograma de la fase sólida PGZ·HCl-FLV (1:1).

Esta fase sólida también se evaluó por DSC, Figura 25. Los datos termodinámicos se concentran en la Tabla 17.



**Figura 25.** Termograma DSC de la fase sólida PGZ·HCl-FLV (1:1)

Muestra	PGZ·HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ·H Cl (%w)	FLV (%w)	T <sub>fus</sub> primer pico (°C)	T <sub>inicio fus</sub> Segundo pico (°C)	T <sub>fus</sub> Segundo pico (°C)	ΔH <sub>fus</sub> Segund o pico J/g	T <sub>g</sub> exp/ T <sub>g</sub> cted °C	%Cristali nidad PGZ·HCl	%Cristali nidad FLV
PGZ·HCl	-	-	-	-	-	190.0	197.8	125.5	64.4	-	-
FLV	-	-	-	-	78.6	186.2	215.6	97.0	69.5	-	-
PGZ·HCl-FLV	97.46	107.49	46.86	53.14	T <sub>c</sub> : 95.8 exo	T <sub>fus</sub> : 140.6	T <sub>fus</sub> : 154.5	38.73	56.2/67.07	65.85	75.13

**Tabla 17.** Datos termodinámicos para la forma sólida PGZ·HCl-FLV (1:1)

En el caso de FLV, se observa un primer evento térmico a 78,5 °C y corresponde a la liberación de una molécula de agua de hidratación, con respecto a los datos proporcionados por el TGA, mientras que a 215,3 °C corresponde a la temperatura de fusión (T<sub>fus</sub>). PGZ·HCl muestra un termograma DSC con un único evento correspondiente a la temperatura de fusión en 197,8 °C. El termograma DSC de la forma sólida PGZ·HCl-FLV 1:1 presenta tres eventos térmicos: temperatura vítrea (T<sub>g</sub>: 56,2 °C), temperatura de cristalización (T<sub>c</sub>: 95,8 °C, exo), y T<sub>fus</sub>: 154,5 °C. La presencia de un único valor de T<sub>g</sub> sugiere la miscibilidad de los componentes para formar una monofase amorfa (coamorfa), ya que, si se observaran dos valores de T<sub>g</sub>, indicaría que la mezcla de los constituyentes se encuentran separados en dos fases. El evento T<sub>g</sub> presenta una endoterma de relajación entálpica, ver Anexo I. Típicamente, una señal de T<sub>g</sub> no presenta una contribución endotérmica. Cuando la tiene, se debe a una relajación entálpica (ΔH) debida al envejecimiento o relajación de la muestra amorfa. Este efecto de relajación entálpica endotérmica aumenta a medida que la forma sólida envejece o se relaja con el tiempo. El grado de relajación que puede presentar uno de los componentes de la mezcla es función del cambio de entalpía. Esto debe considerarse como un equilibrio de paso de un estado vítreo a un líquido superenfriado. En este caso, la forma sólida PGZ·HCl-FLV 1:1 (en seco) presentó una contribución de relajación de entalpía de 11,66 J/g, ver Anexo I. El evento de cristalización (ΔH<sub>c</sub>) presenta un valor de entalpía de 22,1 J/g. La presencia de un evento T<sub>c</sub> se debe al PGZ·HCl; como se discute en la sección 7.4.4. El PGZ·HCl es reactivo a la amorfización por molienda con bolas. Los porcentajes de cristalinidad de cada fármaco dentro del coamorfo se determinaron utilizando la ecuación de Rawlinson (sección 6.2, ecuación 3.), Tabla 17. Se encontraron valores para PGZ·HCl (65,85%) y FLV (75,13%). Por lo tanto, se sugiere que una vez formado el coamorfo (amorfo monofásico), ambos fármacos no pueden estabilizarse mutuamente en forma amorfa, sufriendo recristalización en ambos casos. Cabe señalar que incluso cuando este coamorfo presenta el establecimiento de fuertes interacciones como el enlace de hidrógeno asistido por carga (véase la sección 7.4.3, Figura 29), no sirve como factor estabilizador para evitar el efecto de entalpía de relajación.

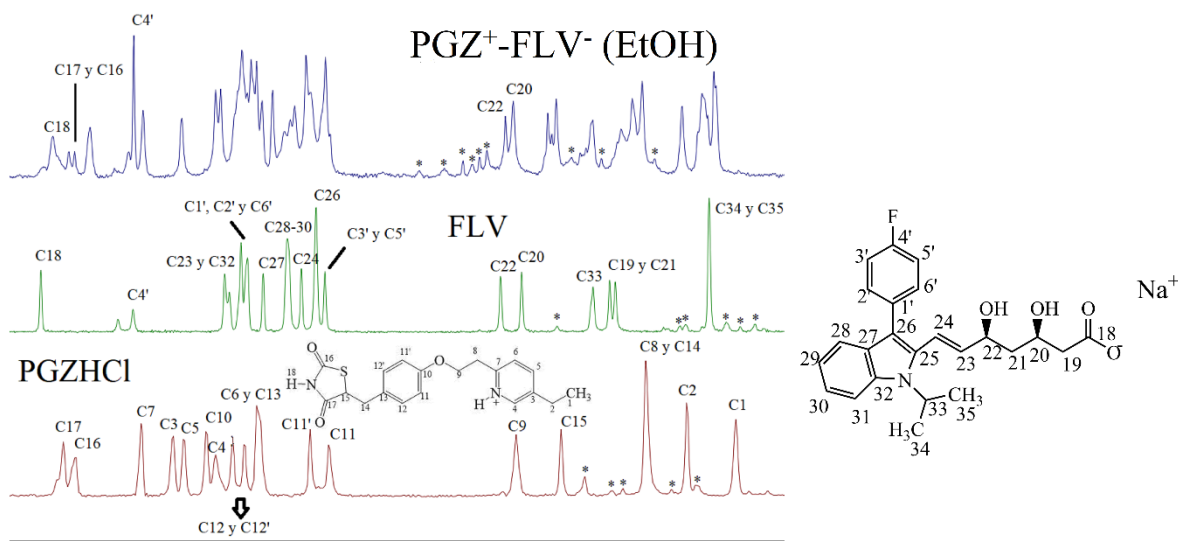
El valor de T<sub>g</sub> para la forma sólida PGZ·HCl-FLV se calculó (67,07 °C) utilizando la ecuación de Taylor Gordon (sección 6.2, ecuación 1). Hay que considerar que esta ecuación no toma en cuenta las interacciones que pueden presentar los



componentes. De esta forma, se ha argumentado que cuando el valor calculado es inferior al experimental, se debe a un establecimiento de interacciones no contempladas. En nuestro caso, ocurre lo contrario, el valor calculado está por encima. En este sentido, aparte del hecho de que la ecuación de Taylor Gordon no considera la interacción entre los componentes, deben influir otros factores imprevistos, de ahí esta desviación. Aparentemente, los efectos de la entalpía de relajación no se consideran en esta ecuación, y esto puede contribuir en el hecho de que los valores experimentales y calculados no se correlacionen bien.

Cabe destacar que de los resultados presentados en la tesis del Licenciado Chrystian Rivas, también se exploró la forma PGZ·HCl-FLV 1:1 (etanol). De acuerdo con los resultados obtenidos, se determinó que era una sal con alta cristalinidad. Esta forma sólida binaria se analizó mediante Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido (RMNES)  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$  Figura 26-27. Esto ayudó a verificar la formación del sintón  $-\text{COO}^- \cdots \text{H}-\text{N}^+_{\text{pir}}$  en esta forma sólida que es una interacción de enlace de hidrógeno asistida por carga, ver Figura 29. La asignación de  $\delta$  en RMNES  $^{13}\text{C}$  de FLV se hizo con base en lo ya reportado<sup>73</sup>. La determinación de  $\delta$  en RMNES  $^{13}\text{C}$  de PGZ·HCl se hizo comparando lo ya reportado  $\delta$  de NMR en solución en  $d_6$ -DMSO<sup>74</sup>. Como puede verse en la Figura 26, se encuentran los espectros RMNES  $^{13}\text{C}$  de PGZ·HCl, FLV, y  $\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-$  (etanol). Cabe destacar que en el caso del espectro de FLV, las señales a 158,1 y 162,5 ppm se deben a un desdoblamiento de C4' debido a un acoplamiento escalar espín-espín C4'-F de 267 Hz<sup>73</sup>. En el espectro  $\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-$ , sólo se indican los átomos de  $^{13}\text{C}$  más importantes que participan en interacciones moleculares relevantes. Por ejemplo, en el primer caso, se observa un  $\Delta\delta = -2,54$  ppm ( $\delta_{178,5}^{\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-} - \delta_{181,04}^{\text{FLV}}$ ) en el átomo C18. Esto indica que C18 sufrió un desplazamiento a campo alto, experimentando protección debido a que el grupo  $-\text{COO}^-$  de FLV estableció una nueva interacción intermolecular una vez que se formó la sal  $\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-$ , lo que sugiere la formación del sintón  $-\text{COO}^- \cdots \text{H}-\text{N}^+_{\text{pir}}$ . Posteriormente se observan C17 y C16 en  $\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-$  a  $\Delta\delta_{\text{C17}} = -1,3$  ppm ( $\delta_{174,4}^{\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-} - \delta_{175,7}^{\text{PGZ}\cdot\text{HCl}}$ ) y  $\Delta\delta_{\text{C16}} = 0,8$  ppm ( $\delta_{73,2}^{\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-} - \delta_{172,4}^{\text{PGZ}\cdot\text{HCl}}$ ). C17 y C16 corresponden a los grupos carbonilo  $-\text{C}=\text{O}$  del anillo TZD de PGZ·HCl.

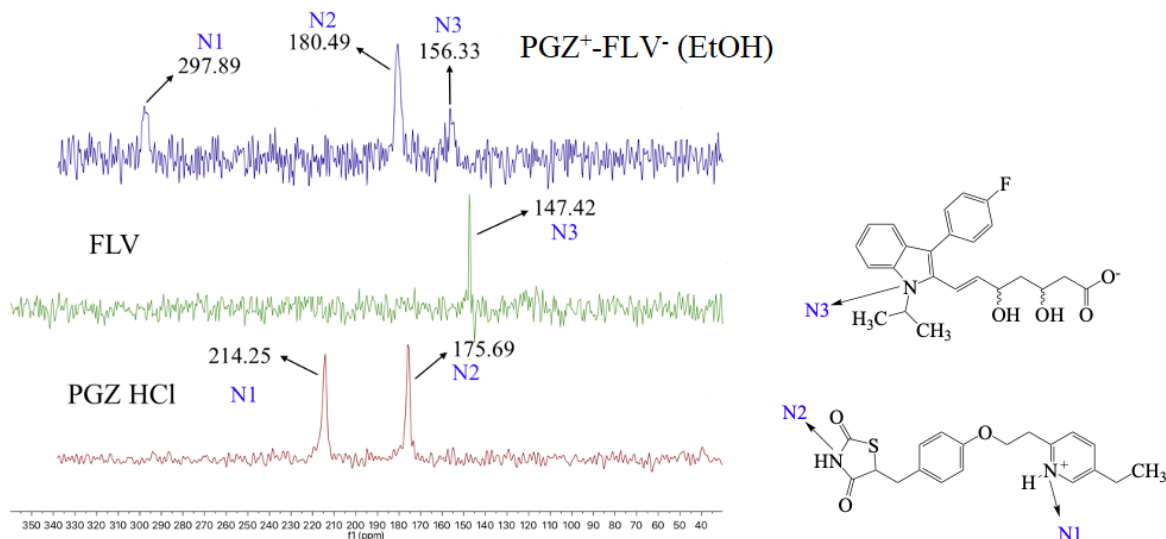
Además, se observa en C4' una vez formado  $\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-$ , un  $\Delta\delta_{\text{C4}'} = 0$  ppm ( $\delta_{158,8}^{\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-} - \delta_{158,8}^{\text{PGZ}\cdot\text{HCl}}$ ); sin embargo, se observa una disminución del acoplamiento escalar espín-espín C4'-F de 112,5 Hz. Posteriormente, se observan desplazamientos en los carbonos C22 y C20 ( $-\text{C}-\text{OH}$ ) de FLV en  $\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-$ ,  $\Delta\delta_{\text{C22}} = -0,8$  ppm ( $\delta_{69,2}^{\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-} - \delta_{70,0}^{\text{PGZ}\cdot\text{HCl}}$ ) y  $\Delta\delta_{\text{C20}} = 2,5$  ppm ( $\delta_{67,4}^{\text{PGZ}^+-\text{FLV}^-} - \delta_{64,9}^{\text{PGZ}\cdot\text{HCl}}$ ).



**Figura 26.** Espectros  $^{13}\text{C}$  SSNMR de PGZ·HCl, FLV y PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (estequiometría 1:1).

También, se realizaron experimentos de espectroscopia HSQC y HMBC. Las figuras A8 y A9 (Anexo I) muestran los espectros HMBC y HSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  NMR de PGZ·HCl en  $d_6$ -DMSO. Basándose en estos experimentos, se determinaron los valores  $\delta$  (en solución) de los núcleos  $^{15}\text{N}$  para PGZ·HCl<sup>74</sup>. Estas determinaciones de  $\delta$  sirvieron para asignar los valores de  $\delta$  de RMNES  $^{15}\text{N}$ .

Con respecto a los espectros RMNES  $^{15}\text{N}$  para PGZ·HCl, FLV y PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>, se presentan en la Figura 27. La señal N1 (PGZ·HCl), y comparada con N1 (PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>), se aprecia un  $\Delta\delta = 83.64$  ppm ( $\delta$  297.89 PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> -  $\delta$  214.25 PGZ·HCl), lo que indica que se está formando el sintón  $-\text{COO}^- \cdots \text{H}-\text{N}^+_{\text{pir}}$ , basado en lo reportado<sup>75-81</sup>. Posteriormente, N2 muestra un  $\Delta\delta = 4,80$  ppm y N3 un  $\Delta\delta = 8,91$  ppm. Estos valores de  $\Delta\delta$  en N2 y N3 reflejan que estos átomos están participando en interacciones intermoleculares de fuerza moderada. Sin embargo, el  $\Delta\delta$  mucho mayor observado en N1 indica que se está produciendo un enlace de hidrógeno asistido por carga  $-\text{COO}^- \cdots \text{H}-\text{N}^+_{\text{pir}}$  y que PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> es una sal [43]. Esta correlación con la  $\Delta\delta$  observada en RMNSS  $^{13}\text{C}$  de C18 FLV muestra la formación del sintón. De esta forma se observa que mediante molienda de bolas en seco, se puede acceder selectivamente a la formación de la sal coamorfa (estequiometría 1:1).



**Figura 27.** Espectros  $^{15}\text{N}$  RMNES de PGZ-HCl, FLV y PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>

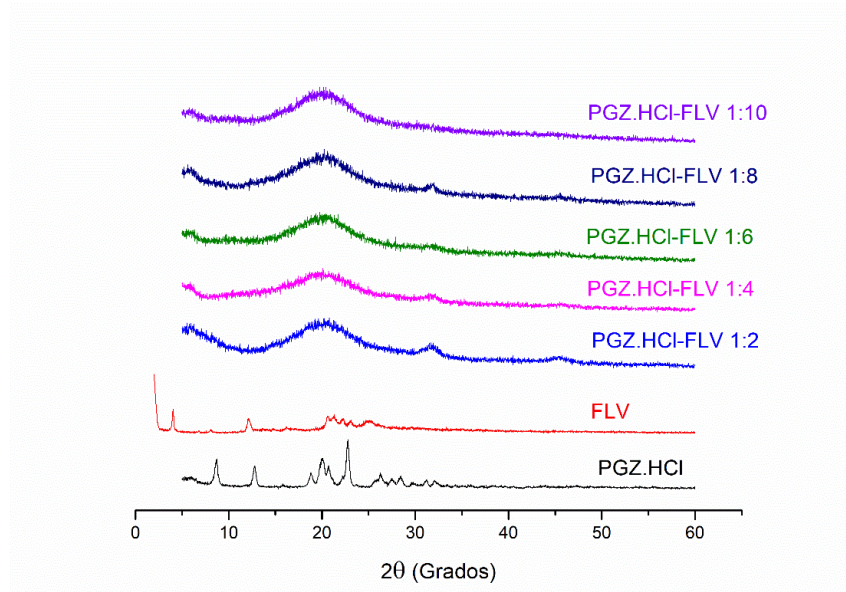
Con estos resultados, se puede decir que la forma sólida obtenida es una sal coomorfa (PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>), de acuerdo con lo observado mediante FT-IR (sección 7.4.3).

#### 7.4.3 Análisis de las formas sólidas PGZ·HCl -FLV (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10)

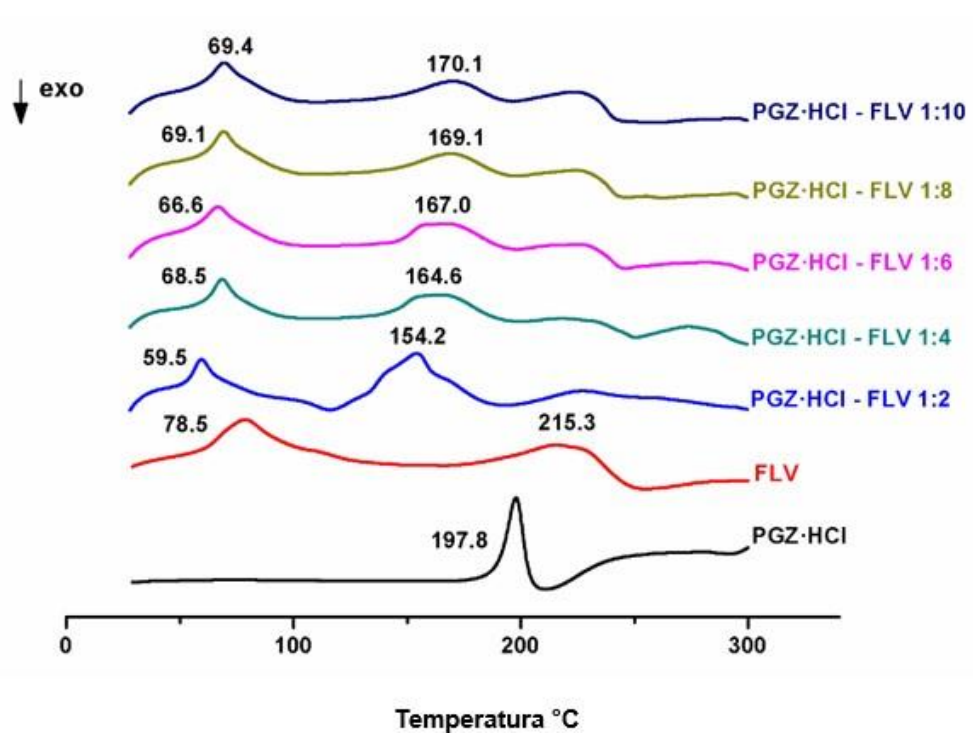
En todas las proporciones, mediante estudios de DRXP (Figura 26), se observó la presencia de un halo en el intervalo  $2\theta$  (15-30°). Esto indica inicialmente la formación de un coomorfo en cada una de las relaciones estequiométricas evaluadas, sin embargo, al observar los termogramas CDB (Figura 27) se aprecia algo distinto. Los termogramas CDB-ATG individuales se encuentran en el Anexo I (Figura A2). Todos los CDB presentan un primer evento endotérmico que, según el ATG, se atribuye a moléculas de agua de hidratación. Concretamente la estequiometría 1:2 presenta un termograma con valores de:  $T_g$ : 42.4 °C,  $T_c$ : 116.0 °C (exo),  $T_{fus}$ : 154.2 °C, siendo estos resultados muy similares a los correspondientes para el coomorfo 1:1 (Tabla 17). Mediante la ecuación 3 (apartado 6.2), se calcularon los valores para determinar el porcentaje de cristalinidad de los componentes dentro de la fase sólida; PGZ·HCl: 99.01% y FLV: 58.85%. A partir de esto se puede decir que el grado de recristalización de PGZ·HCl está muy avanzado. Todos los datos termodinámicos se encuentran en la tabla 18. Debido a estos resultados obtenidos, debe haber una superposición de la entalpía de relajación endotérmica en el caso de hidratación de las moléculas de agua. La presencia de moléculas de agua de hidratación es atribuible a la recristalización de la FLV. Se calculó de forma teórica el valor de  $T_g$  para la estequiometría 1:2 a partir de la ecuación de Gordon Taylor (ecuaciones 1 y 2, apartado 6.2) obteniéndose un valor de 67.86 °C. Este valor está por encima del valor experimental. Hay que tomar en consideración que hay factores no contemplados en esta ecuación, que afectan para que no se obtenga una correlación adecuada de los valores experimentales y

los calculados, como son, el efecto de la endoterma de relajación entálpica y las moléculas de agua alojadas dentro de la fase sólida. Por consiguiente, se sugiere que esta forma sólida PGZ·HCl -FLV 1:2 es una sal coamorfa, pero con un estado muy avanzado de relajación de sus componentes, por el alto porcentaje de recristalización calculado. Se llega a la conclusión de que es una sal coamorfa según los resultados de FTIR, (se discutirán un poco más adelante en esta misma sección). Adicionalmente a que se observa en DRXP dos protuberancias a  $2\theta$  en  $32$  y  $46^\circ$  estas debidas al NaCl amorfo producto de una reacción de metátesis entre ambos componentes iniciales.

En el caso de las otras relaciones molares, se propone que son una mezcla de FLV coamorfa (1:1; o 1:2) y amorfo sin reaccionar. Se sugiere que el coamorfo (1:1; o 1:2) existe dentro de estas fases sólidas porque se observan valores de  $T_g$  muy cercanos a los observados anteriormente. En el CDB, no se observan eventos  $T_c$  después de  $T_g$ , como se ha observado en las estequiometrías 1:1 o 1:2, que se atribuyeron a la relajación entálpica de los componentes. Esto indica, que no hay equilibrio al pasar de un estado vítreo a un líquido superenfriado.<sup>82</sup> Se calcularon los valores de  $T_g$ , pero se encuentran por encima de los valores experimentales (Tabla 18). De nuevo, esta discrepancia se atribuye a factores no considerados en la ecuación, como se mencionó en el coamorfo 1:2. Además, aquí se trata de fases sólidas que son mezclas (FLV coamorfa y amorfa sin reacción). Se puede observar que a medida que aumenta el %w de FLV el valor calculado de  $T_g$  se desvía mucho del valor experimental. Hay que tener en cuenta que, en los difractogramas, a  $2\theta$  ( $32$  y  $46^\circ$ ), aparecen dos protuberancias que son debidas a la formación de NaCl amorfo. Esto indica que en las formas sólidas (1:4; 1:6; 1:8 y 1:10), se debe formar la sal coamorfa PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> 1 :1, y el resto es FLV amorfa sin reaccionar. Además, se observa que a medida que aumenta la proporción de FLV, disminuyen los valores de  $\Delta H_m$ . No es obvio observar en la curva de la primera derivada un segundo valor de  $T_g$  debido a la FLV amorfa que queda sin reaccionar, pero se debe a que está superpuesto por el primer evento endotérmico observado en todos los CDB.



**Figura 26.** DRXP Difractograma de las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10)

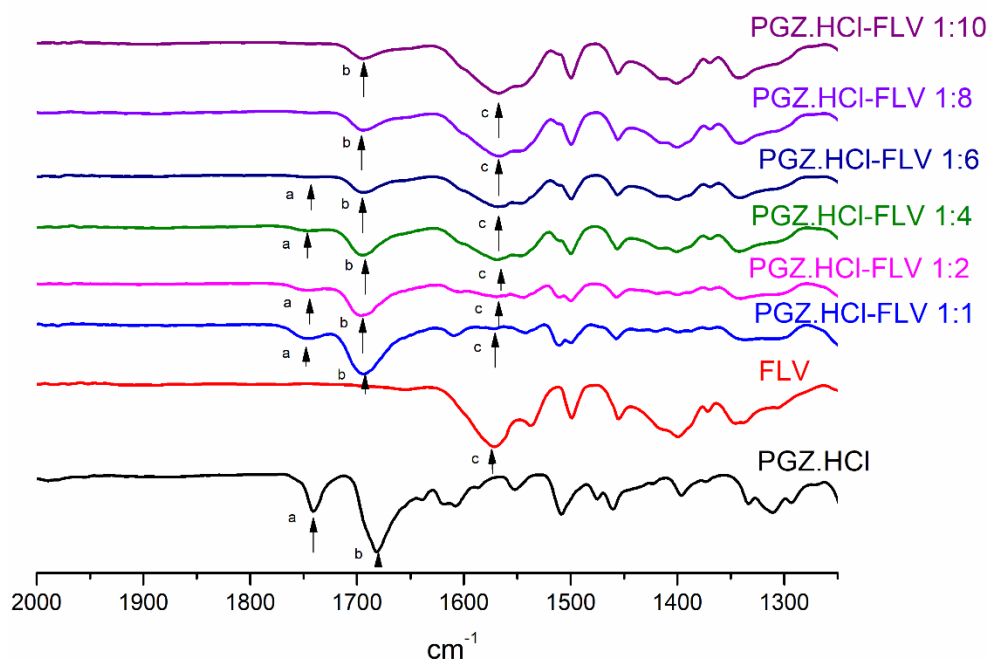


**Figura 27.** CDB Termogramas de las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10)

**Tabla 18.** Datos termodinámicos para las diferentes formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10)

Estequiometría	PGZ.HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ:HC I (%w)	FLV (%w)	T <sub>fus</sub> primer pico (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	T <sub>inicio fus</sub> (°C)	T <sub>fus</sub> (°C)	ΔH <sub>fus</sub> J/g	T <sub>g exp</sub> /T <sub>g teo</sub> °C	%Cristalinidad PGZ.HCl	%Cristalinidad FLV
1:2	94.5	205.7	31.48	68.52	59.3	116.0	132.2	154.2	39.12	42.4/67.86	99.01	58.85
1:4	58.3	252.7	18.75	81.25	68.5	-	119.4	164.6	64.71	46.0/68.52	-	-
1:6	47.4	304.5	13.47	86.53	66.6	-	135.3	167.0	54.68	48.7/68.79	-	-
1:8	33.9	267.3	11.25	88.75	69.1	-	122.5	169.1	52.59	49.9/68.91	-	-
1:10	31.5	332.0	8.67	91.33	69.4	-	119.8	170.1	48.2	50.9/69.04	-	-

Por otro lado, el análisis por medio FT-IR de todas estas estequiometrías mostró lo siguiente, Figura 28 (espectro ampliado en el intervalo de 2000-1300 cm<sup>-1</sup>). Los espectros completos se encuentran en el Anexo I (A3). Se evaluaron los modos vibracionales -C=O<sub>PGZ</sub><sup>+</sup> (1744 y 1690 cm<sup>-1</sup>)<sup>83</sup> y -C=O<sub>FLV</sub><sup>-</sup> (1576 cm<sup>-1</sup>)<sup>73</sup> de los fármacos puros (Tabla 19). También se incluyó el espectro de la sal coamorfa 1:1 obtenida por molienda en seco (Figura 26).



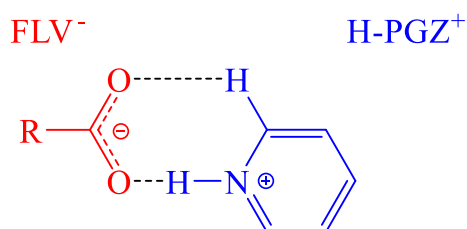
**Figura 28.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10).

Modos vibracionales	PGZ·HCl	FLV	PGZ·HCl-FLV (1:1)	PGZ·HCl-FLV (1:2)	PGZ·HCl-FLV (1:4)	PGZ·HCl-FLV (1:6)	PGZ·HCl-FLV (1:8)	PGZ·HCl-FLV (1:10)
-C=O <sub>PGZ</sub> (a, b) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1741 b: 1682		a: 1743 (2) b: 1693 (9)	a: 1744 (3) b: 1697 (15)	a: 1743 (2) b: 1695 (13)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)
-C=O <sub>FLV</sub> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		1572	1548 (24)	1546 (26)	1568 (8)	1565 (7)	1567 (5)	1565 (7)

$|\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>| = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 19.** Asignación de las bandas vibracionales de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en proporciones (1:2; 1:4; 1:6; 1:8; y 1:10).

Comparando el fármaco puro PGZ·HCl con las formas sólidas obtenidas, la vibración -C=O<sub>PGZ</sub> (b) presenta valores de desplazamiento ( $\Delta\nu_{\text{promedio}} \sim 11,6$  cm<sup>-1</sup>). Esto indica que hubo cambios en las interacciones moleculares implicadas. Y a medida que aumenta el %w de FLV en las muestras, esta vibración disminuye en intensidad. Con respecto a -C=O<sub>PGZ</sub><sup>+</sup> (a), no se pueden atribuir cambios en las interacciones moleculares participantes, ya que los valores de  $\Delta\nu$  son bajos. Aunque gradualmente, a medida que aumenta %w FLV, la intensidad de esta banda disminuye. Por otro lado, para la banda correspondiente a -C=O<sub>FLV</sub><sup>-</sup> en las estequiometrías (1:1 y 1:2) los valores de  $\Delta\nu$  indican la formación del sintón -COO<sup>-</sup>...H-N<sup>+</sup><sub>pir</sub> (figura 29), atribuyéndose esto a la formación de una sal coamorfa, pero, a medida que aumenta %w FLV, el valor de  $\Delta\nu$  decrece, ya que, como se ha mencionado anteriormente, la fase sólida se encuentra mezclada con FLV amorfa y sal coamorfa 1:1. En este caso, a medida que aumenta el %w de FLV, aumenta la intensidad de las bandas -C=O<sub>FLV</sub><sup>-</sup>.

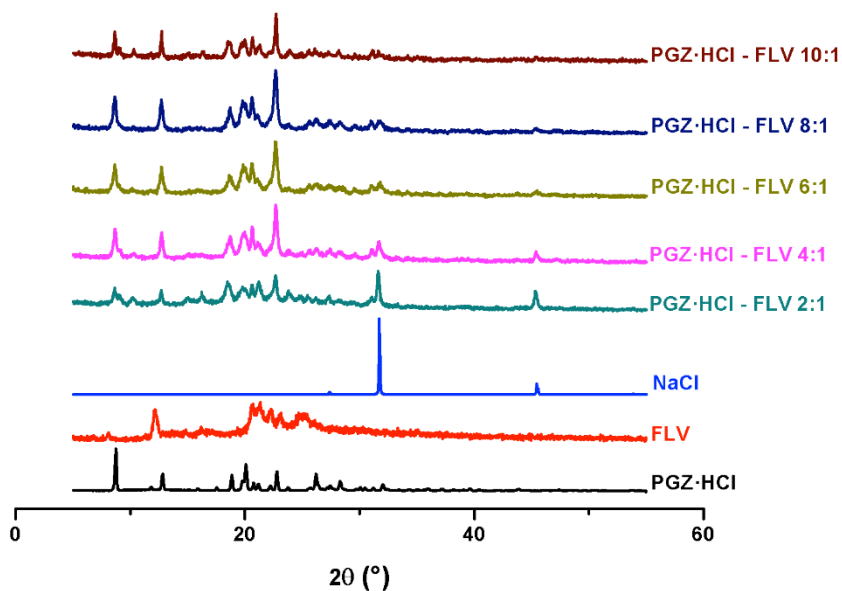


**Figura 29.** Reconocimiento molecular -COO<sup>-</sup>...<sup>+</sup>H-N<sub>pir</sub> (sintón)

#### 7.4.4 Análisis de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

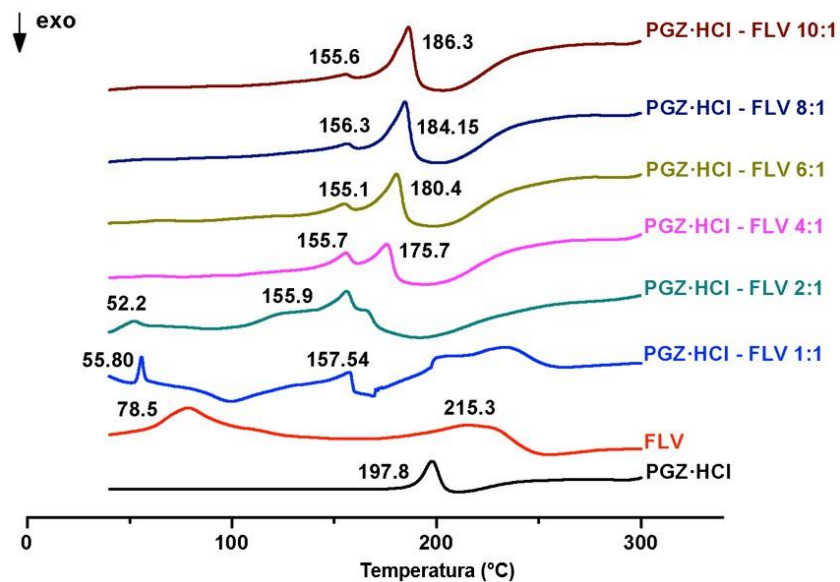
El análisis de estas formas sólidas mediante DRXP, demostró específicamente en la relación estequiométrica 2:1, que es posible observar la formación de NaCl, sin embargo, en las demás relaciones molares, conforme %w PGZ·HCl aumenta, estas reflexiones disminuyen en intensidad. En primera instancia, en todas estas relaciones estequiométricas no se puede constatar la formación del coamorfo, ya que no se observa la presencia de un halo en el difractograma y sí las reflexiones características del PGZ·HCl (Figura 30). Se intentó amorfizar PGZ·HCl puro por molienda en seco (150 min), Figura A4. Sin embargo, los resultados demostraron que no es posible amorfizarlo al menos por molienda con bolas. En las otras

proporciones (4:1; 6:1; 8:1, y 10:1), se observa que a medida que aumenta el %w de PGZ·HCl, también aumenta la intensidad de sus reflexiones.



**Figura 30.** DRXP Difractograma de las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

Con respecto a los resultados obtenidos por CDB, se observa lo siguiente (Figura 31 y Tabla 20). Los termogramas CDB-ATG individuales se encuentran en el Anexo I (Figura A5).



**Figura 31.** CDB Termogramas de las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).



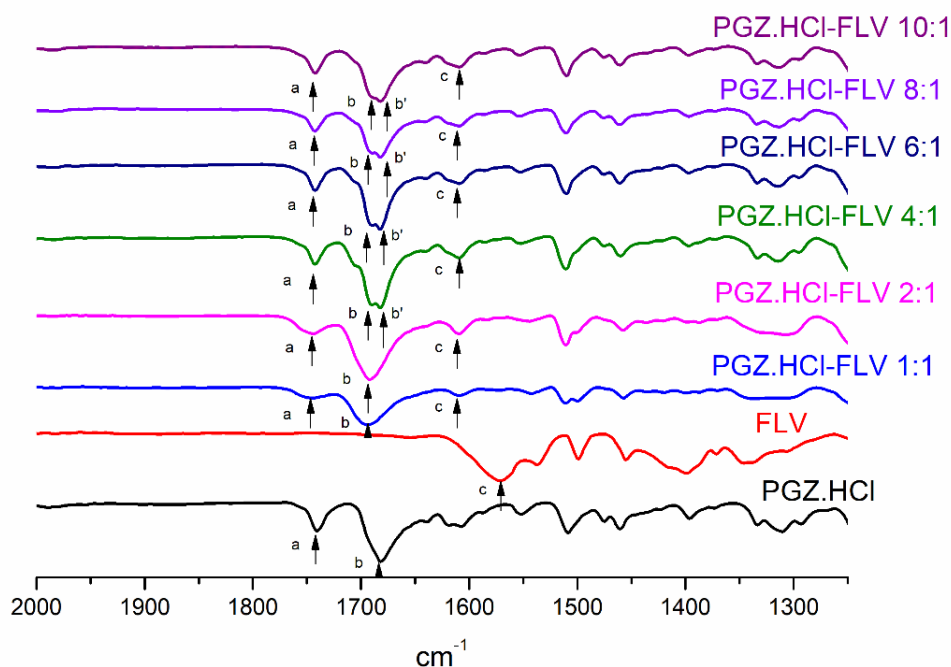
Estequiometría	PGZ·HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ·HCl (%w)	FLV (%w)	T <sub>fus</sub> primer pico (°C)	T <sub>inicio Segundo pico</sub> (°C)	T <sub>fus</sub> segundo pico (°C)	ΔH <sub>fus</sub> segundo pico J/g	T <sub>g</sub> exp/ T <sub>g</sub> calc °C
2:1	202.7	113.9	64.02	35.98	-	N.D.	155.9	18.5	47.2/66.20
4:1	251.6	69.6	78.33	21.67	155.7	N.D.	155.7	14.9	54.5/65.48
6:1	302.7	57.7	83.99	16.01	155.1	N.D.	155.1	9.34	59.6/65.19
8:1	303.5	43.5	87.46	12.54	156.3	N.D.	156.3	6.53	52.6/65.02
10:1	302.6	34.9	89.66	10.34	155.6	N.D.	155.6	5.28	52.0/64.91

**Tabla 20.** Datos termodinámicos para las diferentes formas sólidas PGZ·HCl-FLV en proporciones (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

En la relación molar 2:1, los eventos de T<sub>g</sub> no pueden observarse a simple vista, sin embargo, esto se logra con la primera derivada del CDB, Figura A5. Se observa un valor de T<sub>g</sub> (47.2 °C) que indica la formación de la sal coamorfa (1:1; o 1:2), seguido de un segundo T<sub>g</sub> (111.2 °C), que indica que el PGZ·HCl permaneció sin reaccionar. La T<sub>g</sub> calculada de manera teórica con la ecuación de Gordon Taylor, para el primer valor, es de 66.20°C, que no se correlaciona bien con la experimental, y esto puede deberse a la presencia de las dos fases (coamorfo y PGZ·HCl sin reaccionar), (Tabla 20).

En el caso de las otras estequiometrías, no es evidente observar el valor de T<sub>g</sub> pero basado en la curva de la primera derivada del CDB, fue posible percibirlo, Figura A5. En todos los casos (4:1 (54.5 y 105.1 °C); 6:1 (59.6 y 99.2 °C); 8:1 (52.6 y 105.0 °C); y 10:1 (52.0 y 109.2 °C)) se puede observar la presencia de dos eventos de transición vítrea. Esto indica que hay una mezcla de dos formas sólidas dentro de la fase. Dado que, en todos los casos, el primer valor de T<sub>g</sub> es muy próximo al de la sal coamorfa PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (1:1; o 1:2), esta forma está presente en la fase. La otra forma sólida debe ser PGZ·HCl sin reaccionar. En todas estas relaciones estequiométricas, se observan dos eventos endotérmicos en el intervalo de ~130-200 °C. El primer pico se atribuye a la T<sub>fus</sub> de la sal coamorfa 1:1 y el segundo a la T<sub>fus</sub> del PGZ·HCl sin reaccionar. A medida que aumenta el %w de PGZ·HCl en cada muestra, aumenta el valor de ΔH<sub>fus</sub> correspondiente a este fármaco que se encuentra sin reaccionar (4:1 (54.5 J/g); 6:1 (79.7 J/g); 8:1 (88.69 J/g); y 10:1 (95.0 J/g), al contrario del ΔH<sub>fus</sub> de la sal coamorfa 1:1 que disminuye, Figura A5.

Todas estas relaciones molares se analizaron también por FT-IR para observar los cambios en las interacciones intermoleculares que participan entre los componentes. La figura 32 muestra una expansión en el rango de 2000-1300 cm<sup>-1</sup>. La Tabla 21 muestra los valores de frecuencia de los modos de vibración. Los espectros completos de todas estas muestras se encuentran en el Anexo I (Figura A6). En el caso de la vibración -C=O<sub>FLV</sub><sup>-</sup>, al comparar los valores del fármaco puro con las formas sólidas binarias se observa un desplazamiento (intervalo Δν = 36-37 cm<sup>-1</sup>). Esto nos indica que se estableció el sintón -COO<sup>-</sup>...H-N<sup>+</sup><sub>pir</sub> Tabla 21.



**Figura 32.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

Modos vibracionales	PGZ.HCl	FLV	PGZ.HCl-FLV (2:1)	PGZ.HCl-FLV (4:1)	PGZ.HCl-FLV (6:1)	PGZ.HCl-FLV (8:1)	PGZ.HCl-FLV (10:1)
-C=O <sub>PGZ<sup>+</sup></sub> (a,b,b') ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1741 b: 1682		a: 1742 (1) b: 1692 (10)	a: 1742 (1) b: 1682 (0) b': 1680 (2)	a: 1743 (2) b: 1682 (10) b': 1680 (2)	a: 1743 (2) b: 1682 (0) b': 1678 (4)	a: 1743 (2) b: 1684 (2) b': 1680 (2)
-C=O <sub>FLV</sub> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		1572	1609 (37)	1609 (37)	1608 (36)	1609 (37)	1608 (36)

[ $\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>] = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 21.** Asignación de las bandas vibracionales de las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

Por otro lado, en el caso del modo vibracional -C=O<sub>PGZ<sup>+</sup></sub> (a y b), los valores  $\Delta\nu$  son muy bajos. Excepto para las estequiometrías 2:1 y 6:1 donde se observan valores  $\Delta\nu$  de 10, lo que indica que se produjo un cambio en las interacciones moleculares participantes. Sin embargo, a medida que aumenta la proporción estequiométrica de PGZ.HCl, la banda de 1682 cm<sup>-1</sup> se convierte en un doblete, lo que indica que existen dos tipos de H-PGZ<sup>+</sup> dentro de la fase sólida. El que participa en la sal coamorfa 1:1 y el que quedó sin reaccionar. Esto corrobora lo observado anteriormente en los análisis CDB, donde independientemente de la relación estequiométrica, se detecta la formación del coamorfo (1:1; o 1:2) y simultáneamente, se observa PGZ.HCl sin reaccionar.

## 7.5 Determinación de los perfiles de disolución

Se llevaron a cabo los estudios de disolución de la FLV pura, así como de las formas sólidas PGZ·HCl (1:4; y 1:6), junto con la sal coamorfa PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (1:1; y 1:2), Figura 33. La Figura A7 muestra los gráficos con otra escala en el eje y para observar los perfiles de disolución con más detalle. Para la realización de los perfiles se utilizó el medio de disolución recomendado por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13<sup>a</sup> edición, que es agua pura.<sup>72</sup> Inicialmente se intentó determinar la cantidad disuelta de FLV en los perfiles de disolución de las formas sólidas donde se varió el %w PGZ·HCl (2:1; 4:1; 6:1; 8:1, y 10:1), pero fue imposible cuantificarlo ya que las tabletas eran insolubles en el medio. Asimismo, no fue posible determinar la correspondiente cantidad disuelta de FLV para las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:8; y 1:10), debido a la alta solubilidad que tenían estos comprimidos en el medio, en consecuencia, no nos permitía llevar a cabo de manera correcta la técnica de superficie constante mediante el método de Wood para una cinética de orden cero, para estas proporciones molares. Los valores de  $K_{int}$  se presentan en la Tabla 22.

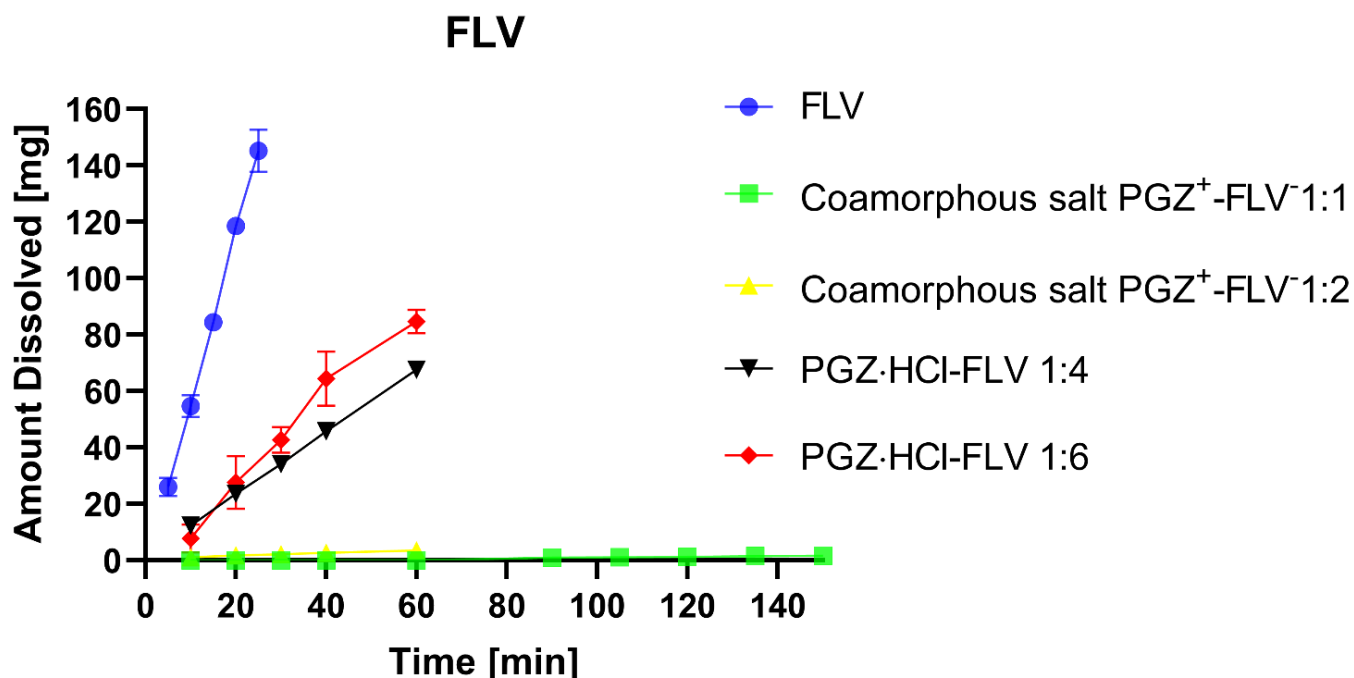


Figura 33. Perfiles de disolución de FLV pura y las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en proporciones (1:1; 1:2; 1:4 y 1:6).

	FLV pura	Sal coamorfa PGZ <sup>+</sup> -FLV (1:1)	Sal coamorfa PGZ <sup>+</sup> -FLV (1:2)	PGZ-HCl-FLV (1:4)	PGZ-HCl-FLV (1:6)
$K_{int}$ mg/cm <sup>2</sup> -min	13.6270 ± 0.8127	0.0220 ± 0.0014	0.1057 ± 0.0113	2.4953 ± 0.0309	3.5049 ± 0.3547

**Tabla 22.** Valores de  $K_{int}$  para FLV pura y las formas sólidas PGZ.HCl-FLV en proporciones (1:1; 1:2; 1:4 y 1:6).

Las formas sólidas amorfas pueden proporcionar velocidades de disolución más rápidas y mayores concentraciones en solución en comparación con sus contrapartes cristalinas.<sup>18,20,24,28</sup> En general, las formas cristalinas de los fármacos, son termodinámicamente más estables (mayor densidad y punto de fusión) y, en consecuencia, tienen mayor energía libre y menor solubilidad en comparación con sus homólogos amorfos.<sup>28</sup> En este caso, cuando se formen los coamorfos, presentarán valores de energía de red cristalina disminuidos en comparación con los componentes iniciales. Esta modificación en la energía de la red cristalina altera el empaquetamiento cristalino, contribuyendo significativamente a mejorar la solubilidad, ya que las moléculas se orientan aleatoriamente debido a que estos sistemas carecen de una red cristalina ordenada. Esta situación favorece fácilmente la liberación de moléculas aisladas. Esto produce una sobresaturación una vez que la forma coamorfa se introduce en el medio acuoso, ya que se liberan grandes cantidades del fármaco en la solución, lo que se conoce como "efecto resorte". La duración de este efecto depende de la tendencia del fármaco a recrystalizar en solución. Esta situación de sobresaturación puede limitarse si el proceso de transformación del estado amorfo del fármaco al estado cristalino es muy rápido.<sup>84</sup> En caso contrario, esta sobresaturación puede beneficiarse cuando la transformación amorfo→cristal se produce más lentamente, lo que se conoce como "efecto paracaídas". La prolongación del "efecto paracaídas" en sistemas coamorfos dependerá de la naturaleza del segundo componente, ya que éste puede retrasar e impedir la nucleación y el crecimiento cristalino del primer componente, ralentizando el proceso de cristalización.<sup>24</sup> Así, este concepto de "resorte-paracaídas" puede explicar la ventaja de solubilidad de los coamorfos farmacéuticos. El coamorfo se disocia en grupos de fármacos amorfos o nanocristalinos (efecto resorte), que se transforman a través de polimorfos metaestables de rápida disolución hacia la formación de una fase cristalina estable siguiendo las etapas de la ley de Ostwald.<sup>20</sup>

Según el valor determinado para  $K_{int}$  de la FLV pura (13.6270 ± 0.8127 mg/cm<sup>2</sup>-min), indica que este fármaco se disuelve rápidamente en agua. La pendiente es muy pronunciada, lo que puede considerarse el "efecto resorte".<sup>20</sup> Tras 25 minutos, se han liberado aproximadamente 145 mg de FLV. En el caso de las otras formas sólidas, la evaluación de los estudios de disolución intrínseca debe analizarse por separado.

Para la sal coamorfa 1:1, el perfil de disolución muestra un  $K_{int}$  muy bajo (0.0220 ± 0.0014 mg/cm<sup>2</sup>-min). Inicialmente, este resultado no era el esperado, ya que, como se menciona anteriormente, las formas coamorfos presentan una reducción de los valores de red cristalina ( $\Delta H_{fus}$ : sal coamorfa 1:1: 38.73 J/g vs FLV pura: 97.00 J/g)

lo que facilita la liberación y el enriquecimiento súbito de la concentración del fármaco en el medio. Esto indica que lo que probablemente está ocurriendo es que la transformación amorfo→cristal de FLV se produce muy rápidamente. Se ha propuesto que el mecanismo de prolongación de la sobresaturación para dispersiones sólidas poliméricas puede presentar tres escenarios.<sup>85</sup>

(A) El fármaco se disuelve y se libera rápidamente en la solución, aumentando rápidamente la concentración de moléculas, y posteriormente, el fármaco se precipita debido a la transformación amorfo→cristal.

(B) Simultáneamente, el fármaco y el polímero se liberan progresivamente, mientras que el fármaco permanece amorfo en la superficie de las partículas no disueltas.

(C) El fármaco y el polímero se liberan progresivamente; sin embargo, el fármaco se encuentra en forma de cristales en la superficie de las partículas no disueltas.

Dentro de estos tres escenarios, se señala que el polímero desempeña un papel importante, ya que puede actuar como "retardador" o "acelerador" de la transformación amorfo→cristal. Y esto depende en gran medida de las interacciones fármaco-polímero (formación y ruptura de enlaces de hidrógeno y/o interacciones hidrofóbicas). Esto es importante, ya que la contribución de estas interacciones puede retrasar o acelerar el proceso de nucleación y crecimiento del cristal. Asimismo, el grado de lipofilia que presente el polímero puede acelerarlo o retardarlo.

Aunque estas situaciones se proponen para sistemas poliméricos en dispersión sólida, la situación (C) explica lo que ocurre en nuestro sistema. No hay que olvidar que los coamorfos entran dentro de las familias de las dispersiones sólidas.<sup>86</sup>

En los coamorfos se ha mencionado que, para sistemas binarios, en los que ambos componentes presentan fuertes interacciones intermoleculares, el coformador puede facilitar la disolución del fármaco poco soluble. Así, la velocidad de disolución del componente poco soluble depende de la solubilidad del coformador.<sup>87</sup> En este sentido, el PGZ·HCl presenta una solubilidad a pH 7.39 en tampón de glicina de 0.020 mmol/L y de 0.033 mmol/L en tampón de fosfato (pH 7.40), revelando que la solubilidad depende del tipo de solución amortiguadora, así como del valor del pH.<sup>88</sup> En este sentido, PGZ·HCl es de clase II según SCB y es insoluble en agua.<sup>89</sup> Con base en esto, la sal PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> con alta cristalinidad presenta interacciones intermoleculares muy fuertes en comparación con la sal coamorfa 1:1 ( $\Delta H_{fus}$ : 223.6 vs 38.73 J/g). Esto indica que probablemente cuando el H-PGZ<sup>+</sup> se libera de la forma coamorfa al medio acuoso, su baja solubilidad acelera la nucleación de la sal PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>, alojando esta fase cristalina en las partículas no disueltas. Esto impide que la FLV se libere. Algo interesante a destacar es que durante los primeros 60 min no se observa liberación de FLV, sin embargo, después de este tiempo, este fármaco se libera muy lentamente (150 min, ~2 mg). Se puede argumentar que

cierta cantidad de la sal cristalizada en la superficie de las partículas no disueltas se redisuelve, liberando FLV.

En el caso del otro coamorfo (1:2), se encontró un comportamiento de liberación de FLV similar al observado con el coamorfo (1:1). Se propone que el H-PGZ<sup>+</sup> se libera rápidamente, pero debido a su baja solubilidad en el medio, se acelera el proceso de nucleación para formar la sal cristalina PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>. Por esta razón, se observa un efecto de sobresaturación tan bajo.

En el caso de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:4; y 1:6) se observa un perfil diferente. Como se menciona en la sección 7.3.2, estas formulaciones binarias son mezclas de dos fases sólidas: sal coamorfa 1:1 y FLV amorfa sin reaccionar. Sin embargo, la FLV amorfa puede liberarse en el medio acuoso. Se observa que a medida que aumenta el %w de FLV en cada fase sólida, también aumenta el valor de  $K_{int}$ . Cabe destacar aquí que el comportamiento de liberación de FLV en estas formas sólidas es diferente del observado con las sales coamorfos 1:1 o 1:2. En las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:4, y 1:6), la Fluvastatina sódica está siendo liberada; en este caso, el contraión Na<sup>+</sup> no acelera la recristalización del fármaco, al contrario de lo que ocurre con la sal coamorfa, donde el contraión H-PGZ<sup>+</sup>, debido a su escasa solubilidad en agua, sí acelera este proceso.

Teniendo esto en cuenta, la FLV pura presentaba un perfil de disolución considerado como "efecto resorte". Sin embargo, para los coamorfos 1:1 y 1:2, aparentemente el gran avance de la relajación entálpica, indica que los componentes se encuentran en un estado avanzado de recristalización, por lo que, al entrar en el medio de disolución, se transforman en la sal de alta cristalinidad, presentando un proceso de liberación de FLV muy pobre. Por otro lado, en el caso de las otras formas sólidas, su comportamiento de liberación de FLV fue dependiente del contenido de %w.

## 8 CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis, evaluación y caracterización de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en distintas relaciones estequiométricas y mediante diversas técnicas analíticas se logró caracterizar estas diferentes formas binarias. La síntesis se efectuó mediante reacciones mecanoquímicas demostrando que es una herramienta muy versátil para la formación de diversas fases sólidas.

Se desarrolló y validó de forma correcta el método analítico por cromatografía de Líquidos de alta resolución para la cuantificación de estas formas sólidas PGZ·HCl-FLV. Asimismo, se determinó que el método analítico fue lineal, preciso, exacto, adecuado y estable en el rango de concentraciones 10-200 µg/mL, en el medio de disolución (agua desionizada).

Explorando las relaciones molares, ya sea manteniendo constante PGZ·HCl y variando FLV o viceversa, sólo en el caso de la proporción molar 1:2 se pudo

obtener otra forma coamorfa. En el caso de los otros resultados, se observó que son una mezcla de formas sólidas que coexisten simultáneamente con el coamorfo (1:1 o 2:1) junto con el fármaco que está en exceso. Cuando la FLV está en exceso se encuentra en forma amorfa. En el caso del PGZ·HCl se encuentra en forma semicristalina.

Por otra parte, la FLV pura presentó un perfil de disolución considerado como "efecto resorte". Desafortunadamente, en los coamorfos 1:1 y 1:2, aparentemente el estado de recristalización que presentan los componentes, aunado a la insolubilidad del PGZ·HCl acelera el proceso de transformación amorfo→cristal, lo que hace que el comportamiento de liberación de la FLV sea muy pobre. Por otro lado, en el caso de las otras formas sólidas, su comportamiento de liberación de FLV fue dependiente del contenido de %w.

Se observó que PGZ·HCl no resultó ser un coformador adecuado en la formación de coamorfos. A partir de los resultados, se formaron las formas coamorfos 1:1 y 1:2, pero presentaron relajación entálpica entre los componentes, aun cuando se detectó la presencia del sintón, que es una interacción de enlace de hidrógeno asistida por carga  $\text{COO}^- \cdots \text{H-N}_{\text{pir}}$ , que se esperaba diera estabilidad al sistema.

## 9 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mehta, A. C. Dissolution Testing of Tablet and Capsule Dosage Forms. *J Clin Pharm Ther* **1993**, *18* (6), 415–420. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1993.tb00880.x>.
- (2) Beas-Zárate, C. , U. M. Biodisponibilidad y Bioequivalencia De Medicamentos. . In *Tópicos de Actualización en Neurobiología III: Excitotoxicidad y Cognición en Enfermedades Neurodegenerativas: Aspectos Básicos, Clínicos y Sociales*; Beas Zárate Carlos, Ureña Guerrero Mónica Elisa, Rivera Cervantes Martha C., Eds.; Universidad de Guadalajara: Guadalajara, 2010; Vol. 1, pp 342–343. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4177.1043>.
- (3) Maceda Nava, L. E. La Disolución Intrínseca En La Actualidad , Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 2021.
- (4) Lazcano Acosta, Y. A. Estudio De Disolución Intrínseca De Cocrystalos De Metformina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 2016.
- (5) Shekunov, B. Y.; York, P. Crystallization Processes in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. *J Cryst Growth* **2000**, *211* (1–4), 122–136. [https://doi.org/10.1016/S0022-0248\(99\)00819-2](https://doi.org/10.1016/S0022-0248(99)00819-2).

- (6) Kalepu, S. ; N. v. Insoluble Drug Delivery Strategies: Review of Recent Advances and Business Prospects. *Acta Pharm. Sin. B* **2015**, *5* (5), 442–453.
- (7) Chavan, R. B.; Yadav, B.; Lodagekar, A.; Shastri, N. R. Multicomponent Solid Forms: A New Boost to Pharmaceuticals. In *Multifunctional Nanocarriers for Contemporary Healthcare Applications*; 2018; pp 273–300. <https://doi.org/10.4018/978-1-5225-4781-5.ch010>.
- (8) Singh Sekhon, B. Pharmaceutical Co-Crystals-a Review ARS Pharmaceutica Pharmaceutical Co-Crystals-a Review. **2009**.
- (9) Guo, M.; Sun, X.; Chen, J.; Cai, T. Pharmaceutical Cocrystals: A Review of Preparations, Physicochemical Properties and Applications. *Acta Pharm Sin B* **2021**, *11* (8), 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>.
- (10) Rivas Arzate, C. Preparación Por Métodos Mecanoquímicos de Sales Fármaco:Fármaco Conteniendo Agentes Farmacéuticos Para El Control Glicémico En Presencia de Diversas Estatinas Para El Potencial Tratamiento de Diabetes Hiperlipidémica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 2018.
- (11) Singh, S.; Sharma, N.; Kaur, G. Central Composite Designed Solid Dispersion for Dissolution Enhancement of Fluvastatin Sodium by Kneading Technique. *Ther Deliv* **2020**, *11* (5), 313–328. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0025>.
- (12) Pushpakom, S.; Iorio, F.; Evers, P. A.; Escott, K. J.; Hopper, S.; Wells, A.; Doig, A.; Williams, T.; Latimer, J.; McNamee, C.; Norris, A.; Sanseau, P.; Cavalla, D.; Pirmohamed, M. Drug Repurposing: Progress, Challenges and Recommendations. *Nat Rev Drug Discov* **2019**, *18* (1), 41–58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>.
- (13) Solares-Briones, M.; Coyote-Dotor, G.; Páez-Franco, J. C.; Zermeño-Ortega, M. R.; de la O Contreras, C. M.; Canseco-González, D.; Avila-Sorrosa, A.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J. M. Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (6), 790. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060790>.
- (14) Kim, D.; Kim, Y.; Tin, Y.-Y.; Soe, M.-T.-P.; Ko, B.; Park, S.; Lee, J. Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (8), 1318. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081318>.



- (15) Zhang, G. G. Z.; Zhou, D. Crystalline and Amorphous Solids. In *Developing Solid Oral Dosage Forms*; Elsevier, 2017; pp 23–57. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00002-9>.
- (16) Sánchez González, E. G. V. O. J. I. E. C. C. H.-A. V. J. M. S. R. Importancia de La Investigación Acerca Del Estado Sólido Durante Las Etapas Iniciales Del Desarrollo de Medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Ciudad de México October 3, 2016, pp 7–28.
- (17) Belozeroва, N. M.; Bilski, P.; Jarek, M.; Jencyk, J.; Kichanov, S. E.; Kozlenko, D. P.; Mielcarek, J.; Pajzderska, A.; Wąsicki, J. Exploring the Molecular Reorientations in Amorphous Rosuvastatin Calcium. *RSC Adv* **2020**, *10* (55), 33585–33594. <https://doi.org/10.1039/D0RA06108E>.
- (18) Alonzo, D. E.; Zhang, G. G. Z.; Zhou, D.; Gao, Y.; Taylor, L. S. Understanding the Behavior of Amorphous Pharmaceutical Systems during Dissolution. *Pharm Res* **2010**, *27* (4), 608–618. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-0021-1>.
- (19) Yu, L. Amorphous Pharmaceutical Solids: Preparation, Characterization and Stabilization. *Adv Drug Deliv Rev* **2001**, *48* (1), 27–42. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00098-9).
- (20) Babu, N. J.; Nangia, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst Growth Des* **2011**, *11* (7), 2662–2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>.
- (21) Lenz, E.; Jensen, K. T.; Blaabjerg, L. I.; Knop, K.; Grohganz, H.; Löbmann, K.; Rades, T.; Kleinebudde, P. Solid-State Properties and Dissolution Behaviour of Tablets Containing Co-Amorphous Indomethacin–Arginine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2015**, *96*, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.011>.
- (22) Jensen, K.; Löbmann, K.; Rades, T.; Grohganz, H. Improving Co-Amorphous Drug Formulations by the Addition of the Highly Water Soluble Amino Acid, Proline. *Pharmaceutics* **2014**, *6* (3), 416–435. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6030416>.
- (23) Wairkar, S.; Gaud, R. Development and Characterization of Microstructured, Spray-Dried Co-Amorphous Mixture of Antidiabetic Agents Stabilized by Silicate. *AAPS PharmSciTech* **2019**, *20* (3), 141. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1352-9>.

- (24) Shi, Q.; Moinuddin, S. M.; Cai, T. Advances in Coamorphous Drug Delivery Systems. *Acta Pharm Sin B* **2019**, *9* (1), 19–35. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.08.002>.
- (25) Chavan, R. B.; Thipparaboina, R.; Kumar, D.; Shastri, N. R. Co Amorphous Systems: A Product Development Perspective. *Int J Pharm* **2016**, *515* (1–2), 403–415. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.043>.
- (26) Karagianni, A.; Kachrimanis, K.; Nikolakakis, I. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics* **2018**, *10* (3), 98. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030098>.
- (27) Sathisaran, I.; Dalvi, S. Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. *Pharmaceutics* **2018**, *10* (3), 108. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030108>.
- (28) Brough, C.; Williams, R. O. Amorphous Solid Dispersions and Nano-Crystal Technologies for Poorly Water-Soluble Drug Delivery. *Int J Pharm* **2013**, *453* (1), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.05.061>.
- (29) Imran, T. S. S. V. R. I. S. Liquid Crystals Pharmaceutical Application: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences* **2012**, *1* (2), 6–11.
- (30) Bolla, G.; Sarma, B.; Nangia, A. K. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs. *Chem Rev* **2022**, *122* (13), 11514–11603. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00987>.
- (31) Burdock, G. A.; Carabin, I. G. Generally Recognized as Safe (GRAS): History and Description. *Toxicol Lett* **2004**, *150* (1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.07.004>.
- (32) Germán-Acacio, J. M.; Meza-Sánchez, D. E.; Morales-Morales, D. Therapeutically Relevant Natural Products as AMPK Activators in the Treatment of Diabetes. In *Bioactive Natural Products*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier, 2020; Vol. 66, pp 57–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817907-9.00003-9>.
- (33) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2003**, *26* (suppl\_1), s5–s20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5>.
- (34) *Para La Prevención, Tratamiento y Control De La Diabetes Mellitus.*; Secretaria de Salud : Estados Unidos Mexicanos, 2010.

- (35) Krause A, K. L. M. M. *Dietoterapia*, Decimotercera.; Elsevier: Barcelona, España, 2013; Vol. 1.
- (36) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2014**, *37* (Supplement\_1), S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.
- (37) Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care* **2012**, *35* (Supplement\_1), S11–S63. <https://doi.org/10.2337/dc12-s011>.
- (38) Amidon, G. L.; Lennernäs, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res* **1995**, *12* (3), 413–420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>.
- (39) Benet, L. Z. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *J Pharm Sci* **2013**, *102* (1), 34–42. <https://doi.org/10.1002/jps.23359>.
- (40) Sugita, M.; Kataoka, M.; Sugihara, M.; Takeuchi, S.; Yamashita, S. Effect of Excipients on the Particle Size of Precipitated Pioglitazone in the Gastrointestinal Tract: Impact on Bioequivalence. *AAPS J* **2014**, *16* (5), 1119–1127. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9646-z>.
- (41) *PubChem Compound Summary for CID 4829, Pioglitazone*. National Center for Biotechnology Information .
- (42) Day, C.; Bailey, C. J. Pioglitazone. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*; Enna, S. J., Bylund, D. B., Eds.; Elsevier, 2007; pp 1–4. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62424-9>.
- (43) Plosker, G. L.; Wagstaff, A. J. Fluvastatin. *Drugs* **1996**, *51* (3), 433–459. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651030-00011>.
- (44) Lawrence, J.; Reckless, J. Fluvastatin. *Expert Opin Pharmacother* **2002**, *3* (11), 1631–1641. <https://doi.org/10.1517/14656566.3.11.1631>.
- (45) *PubChem Compound Summary for CID 23663976, Fluvastatin sodium*. National Center for Biotechnology Information .
- (46) Valentovic, M. Fluvastatin. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*; Elsevier, 2007; pp 1–4. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61780-5>.
- (47) Muñoz Tecocoatzi, M. F.; Páez Franco, J. C.; Coyote Dotor, G.; Dorazco González, A.; Miranda Ruvalcaba, R.; Morales Morales, D.; Germán Acacio, J. M. Mecanoquímica: Una Herramienta Importante En La Reactividad En El Estado Sólido. *TECNOCIENCIA Chihuahua* **2022**, *16* (2), e973. <https://doi.org/10.54167/tch.v16i2.973>.

- (48) *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*; Gold, V., Ed.; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- (49) Colacino, E.; Isoni, V.; Crawford, D.; García, F. Upscaling Mechanochemistry: Challenges and Opportunities for Sustainable Industry. *Trends Chem* **2021**, *3* (5), 335–339. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2021.02.008>.
- (50) Paneque-Quevedo, A. A. Mecanoquímica: Una Visión General Más Allá de La Química Inorgánica. *Revista Cubana de Química* **2019**, *31* (1), 71–86.
- (51) Cullity, B. D. *Elements of X-Ray Diffraction*, Second.; Addison-Wesley Publishing Company., 1978; Vol. 1.
- (52) Melgarejo, J. C. , P. J. A. , G. S. , L. X. Técnicas de Caracterización Mineral y Su Aplicación En Exploración y Explotación Minera. *Boletín de La Sociedad Geológica Mexicana* **2010**, *62* (1), 1–23.
- (53) Nunes, C.; Mahendrasingam, A.; Suryanarayanan, R. Quantification of Crystallinity in Substantially Amorphous Materials by Synchrotron X-Ray Powder Diffractometry. *Pharm Res* **2005**, *22* (11), 1942–1953. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-7626-9>.
- (54) Faraldos, M. G. C. *Técnicas de Análisis y Caracterización de Materiales*, Segunda.; Consejo Superior de Investigaciones Científicas: Madrid, 2011.
- (55) Thompson, J. M. *Infrared Spectroscopy*, First.; Pan Stanford Publishing: Singapore, 2018; Vol. 1.
- (56) Mano, J. F. Propiedades Térmicas de Los Polímeros En La Enseñanza de La Ciencia e Ingeniería de Materiales. *Journal of Materials Education* **2003**, *25* (4–6), 155–170.
- (57) Abrami, M.; Grassi, M.; Masiello, D.; Pontrelli, G. Dissolution of Irregularly-Shaped Drug Particles: Mathematical Modelling. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2022**, *177*, 199–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.06.012>.
- (58) Shekunov, B.; Montgomery, E. R. Theoretical Analysis of Drug Dissolution: I. Solubility and Intrinsic Dissolution Rate. *J Pharm Sci* **2016**, *105* (9), 2685–2697. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.006>.
- (59) Food and Drug Administration. *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*; Food and Drug administration: USA, 1997.

- (60) Nelson, E. Comparative Dissolution Rates of Weak Acids and Their Sodium Salts\*\*School of Pharmacy, University of California Medical Center, San Francisco 22, California. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)* **1958**, 47 (4), 297–299. <https://doi.org/10.1002/jps.3030470422>.
- (61) Amini, E.; Hochhaus, G. Dissolution and Drug Release. In *Inhaled Medicines*; Elsevier, 2021; pp 225–266. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814974-4.00008-0>.
- (62) Reppas, C.; Vrettos, N.-N.; Dressman, J.; Andreas, C. J.; Miyaji, Y.; Brown, J.; Etherson, K.; Hanley, S.; Karkossa, F.; Karlsson, E.; Klein, S.; Maier, G.-M.; McAllister, M.; Mistry, N.; Rosenblatt, K.; Schäfer, K. J.; Smith, K. L.; Tomaszewska, I.; Williams, J.; Winge, F.; Vertzoni, M. Dissolution Testing of Modified Release Products with Biorelevant Media: An OrBiTo Ring Study Using the USP Apparatus III and IV. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2020**, 156, 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.025>.
- (63) Issa, M. G.; Ferraz, H. G. Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System. *Dissolut Technol* **2011**, 18 (3), 6–13. <https://doi.org/10.14227/DT180311P6>.
- (64) Convención de la USP. *Farmacopea de Los Estados Unidos de América 37 Formulario Nacional 32*; USP : USA, 2014; pp 1030–1035.
- (65) Sharma, N. ; S. S. ; K. G. ; A. S. Preformulation Studies of Fluvastatin Sodium with Polyvinyl Pyrollidone K-30 and Polyethylene Glycol 6000. *Plant Arch* **2019**, 19, 1373–1377.
- (66) Papageorgiou, G.; Papadimitriou, S.; Karavas, E.; Georgarakis, E.; Docoslis, A.; Bikiaris, D. Improvement in Chemical and Physical Stability of Fluvastatin Drug Through Hydrogen Bonding Interactions with Different Polymer Matrices. *Curr Drug Deliv* **2009**, 6 (1), 101–112. <https://doi.org/10.2174/156720109787048230>.
- (67) Newman, A.; Zografi, G. Commentary: Considerations in the Measurement of Glass Transition Temperatures of Pharmaceutical Amorphous Solids. *AAPS PharmSciTech* **2020**, 21 (1), 26. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1562-1>.
- (68) Kapourani, A.; Vardaka, E.; Katopodis, K.; Kachrimanis, K.; Barmpalexis, P. Crystallization Tendency of APIs Possessing Different Thermal and Glass Related Properties in Amorphous Solid Dispersions. *Int J Pharm* **2020**, 579, 119149. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119149>.

- (69) [https://www.chemsrc.com/en/cas/93957-54-1\\_237852.html](https://www.chemsrc.com/en/cas/93957-54-1_237852.html).
- (70) International Agency for Research on Cancer, W. H. O. Pioglitazone and Rosiglitazone. 2016, pp 319–373.
- (71) Rawlinson, C. F.; Williams, A. C.; Timmins, P.; Grimsey, I. Polymer-Mediated Disruption of Drug Crystallinity. *Int J Pharm* **2007**, *336* (1), 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.029>.
- (72) Secretaría de Salud, C. permanente de la F. de los E. U. Mexicanos. Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). México 2022.
- (73) Borgmann, S. H. M.; Bernardi, L. S.; Rauber, G. S.; Oliveira, P. R.; Campos, C. E. M.; Monti, G.; Cuffini, S. L.; Cardoso, S. G. Solid-State Characterization and Dissolution Properties of Fluvastatin Sodium Salt Hydrates. *Pharm Dev Technol* **2013**, *18* (2), 525–534. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.727000>.
- (74) Al-Majed, A.; Bakheit, A. H. H.; Abdel Aziz, H. A.; Alharbi, H.; Al-Jenoobi, F. I. Pioglitazone. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology; Brittain Excipients and Related Methodology*; Academic Press, Ed.; 2016; Vol. 41, pp 379–438. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.11.002>.
- (75) Bolla, G.; Nangia, A. Novel Pharmaceutical Salts of Albendazole. *CrystEngComm* **2018**, *20* (41), 6394–6405. <https://doi.org/10.1039/C8CE01311J>.
- (76) Zhao, L.; Hanrahan, M. P.; Chakravarty, P.; DiPasquale, A. G.; Sirois, L. E.; Nagapudi, K.; Lubach, J. W.; Rossini, A. J. Characterization of Pharmaceutical Cocrystals and Salts by Dynamic Nuclear Polarization-Enhanced Solid-State NMR Spectroscopy. *Cryst Growth Des* **2018**, *18* (4), 2588–2601. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00203>.
- (77) Li, Z. J.; Abramov, Y.; Bordner, J.; Leonard, J.; Medek, A.; Trask, A. V. Solid-State Acid–Base Interactions in Complexes of Heterocyclic Bases with Dicarboxylic Acids: Crystallography, Hydrogen Bond Analysis, and <sup>15</sup>N NMR Spectroscopy. *J Am Chem Soc* **2006**, *128* (25), 8199–8210. <https://doi.org/10.1021/ja0541332>.
- (78) Li, P.; Chu, Y.; Wang, L.; Wenslow, R. M.; Yu, K.; Zhang, H.; Deng, Z. Structure Determination of the Theophylline–Nicotinamide Cocrystal: A Combined Powder XRD, 1D Solid-State NMR, and Theoretical Calculation Study. *CrystEngComm* **2014**, *16* (15), 3141–3147. <https://doi.org/10.1039/C4CE00012A>.
- (79) Cerreia Vioglio, P.; Catalano, L.; Vasylyeva, V.; Nervi, C.; Chierotti, M. R.; Resnati, G.; Gobetto, R.; Metrangolo, P. Natural Abundance <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C Solid-State NMR Chemical Shifts: High Sensitivity Probes of

- the Halogen Bond Geometry. *Chemistry - A European Journal* **2016**, *22* (47), 16819–16828. <https://doi.org/10.1002/chem.201603392>.
- (80) Skorupska, E.; Kaźmierski, S.; Potrzebowski, M. J. Solid State NMR Characterization of Ibuprofen:Nicotinamide Cocrystals and New Idea for Controlling Release of Drugs Embedded into Mesoporous Silica Particles. *Mol Pharm* **2017**, *14* (5), 1800–1810. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00092>.
- (81) Stevens, J. S.; Byard, S. J.; Seaton, C. C.; Sadiq, G.; Davey, R. J.; Schroeder, S. L. M. Proton Transfer and Hydrogen Bonding in the Organic Solid State: A Combined XRD/XPS/SsNMR Study of 17 Organic Acid–Base Complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (3), 1150–1160. <https://doi.org/10.1039/C3CP53907E>.
- (82) Shamblin, S. L.; Zografi, G. Enthalpy Relaxation in Binary Amorphous Mixtures Containing Sucrose. *Pharm Res* **1998**, *15* (12), 1828–1834. <https://doi.org/10.1023/A:1011997721086>.
- (83) Pandit, V.; Gorantla, R.; Devi, K.; Pai, R. S.; Sarasija, S. Preparation and Characterization of Pioglitazone Cyclodextrin Inclusion Complexes. *Journal of Young Pharmacists* **2011**, *3* (4), 267–274. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.90234>.
- (84) Guzmán, H. R.; Tawa, M.; Zhang, Z.; Ratanabanangkoon, P.; Shaw, P.; Gardner, C. R.; Chen, H.; Moreau, J.; Almarsson, Ö.; Remenar, J. F. Combined Use of Crystalline Salt Forms and Precipitation Inhibitors to Improve Oral Absorption of Celecoxib from Solid Oral Formulations. *J Pharm Sci* **2007**, *96* (10), 2686–2702. <https://doi.org/10.1002/jps.20906>.
- (85) Huang, Y.; Dai, W.-G. Fundamental Aspects of Solid Dispersion Technology for Poorly Soluble Drugs. *Acta Pharm Sin B* **2014**, *4* (1), 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>.
- (86) Vullendula, S. K. A.; Nair, A. R.; Yarlagadda, D. L.; Navya Sree, K. S.; Bhat, K.; Dengale, S. J. Polymeric Solid Dispersion Vs Co-Amorphous Technology: A Critical Comparison. *J Drug Deliv Sci Technol* **2022**, *78*, 103980. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103980>.
- (87) Dengale, S. J.; Grohgan, H.; Rades, T.; Löbmann, K. Recent Advances in Co-Amorphous Drug Formulations. *Adv Drug Deliv Rev* **2016**, *100*, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>.
- (88) Jouyban, A.; Soltanpour, S. Solubility of Pioglitazone Hydrochloride in Binary and Ternary Mixtures of Water, Propylene Glycol, and Polyethylene Glycols 200, 400, and 600 at 298.2 K. *AAPS*

*PharmSciTech* **2010**, *11* (4), 1713–1717.  
<https://doi.org/10.1208/s12249-010-9551-4>.

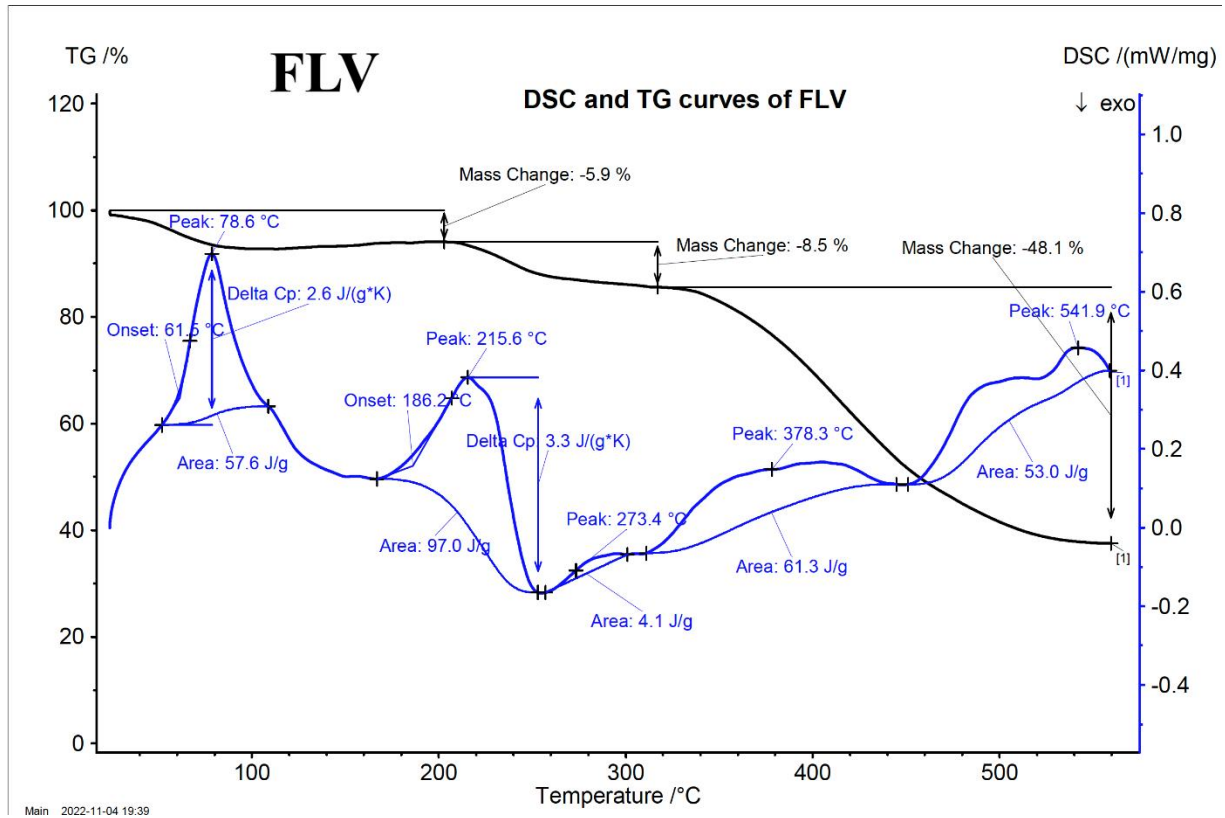
- (89) Satheeshkumar, N.; Shantikumar, S.; Srinivas, R. Pioglitazone: A Review of Analytical Methods. *J Pharm Anal* **2014**, *4* (5), 295–302.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2014.02.002>.

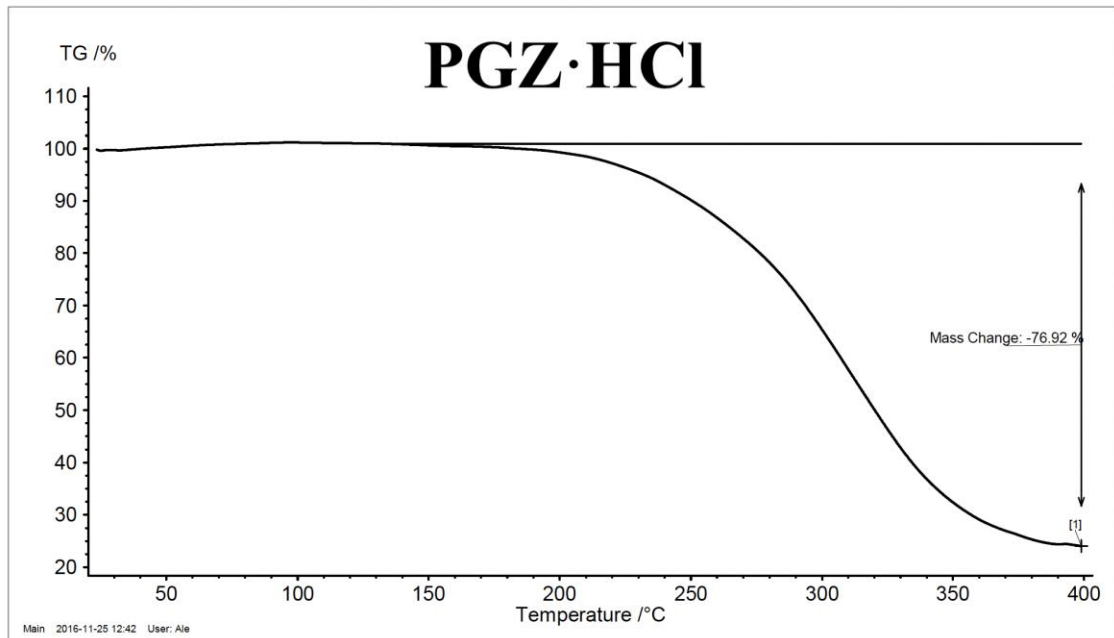
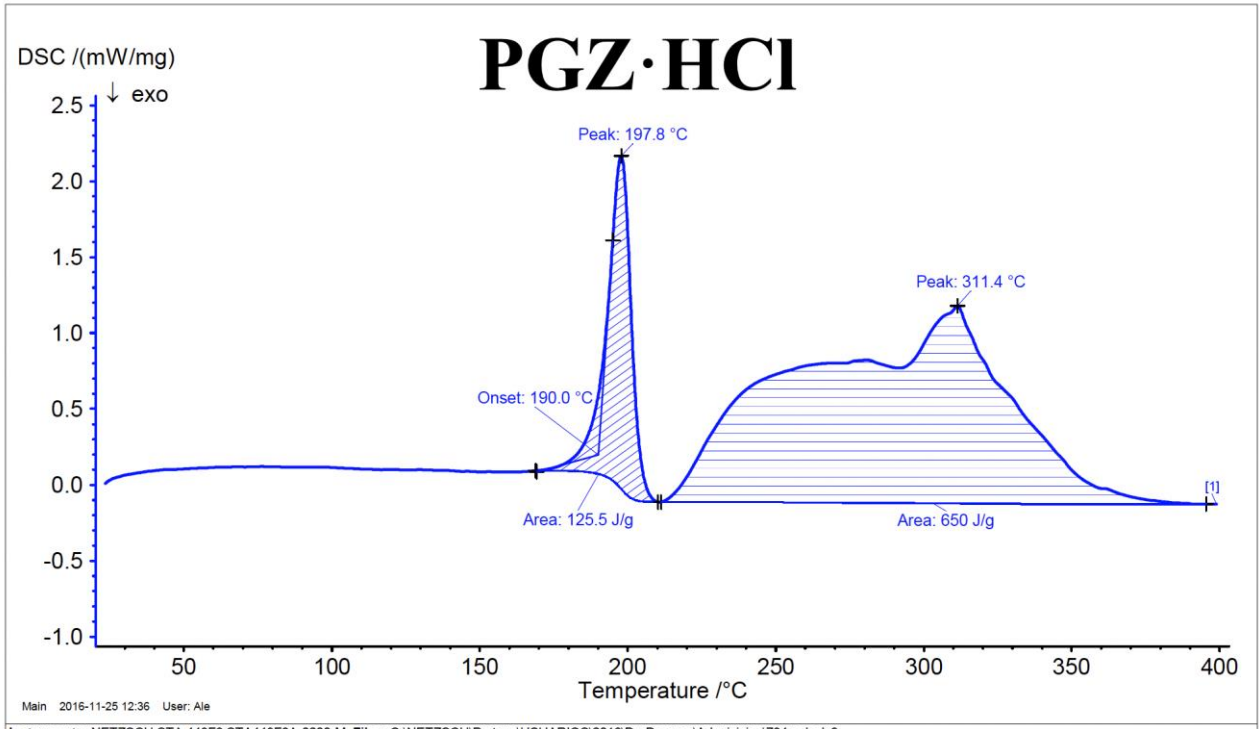


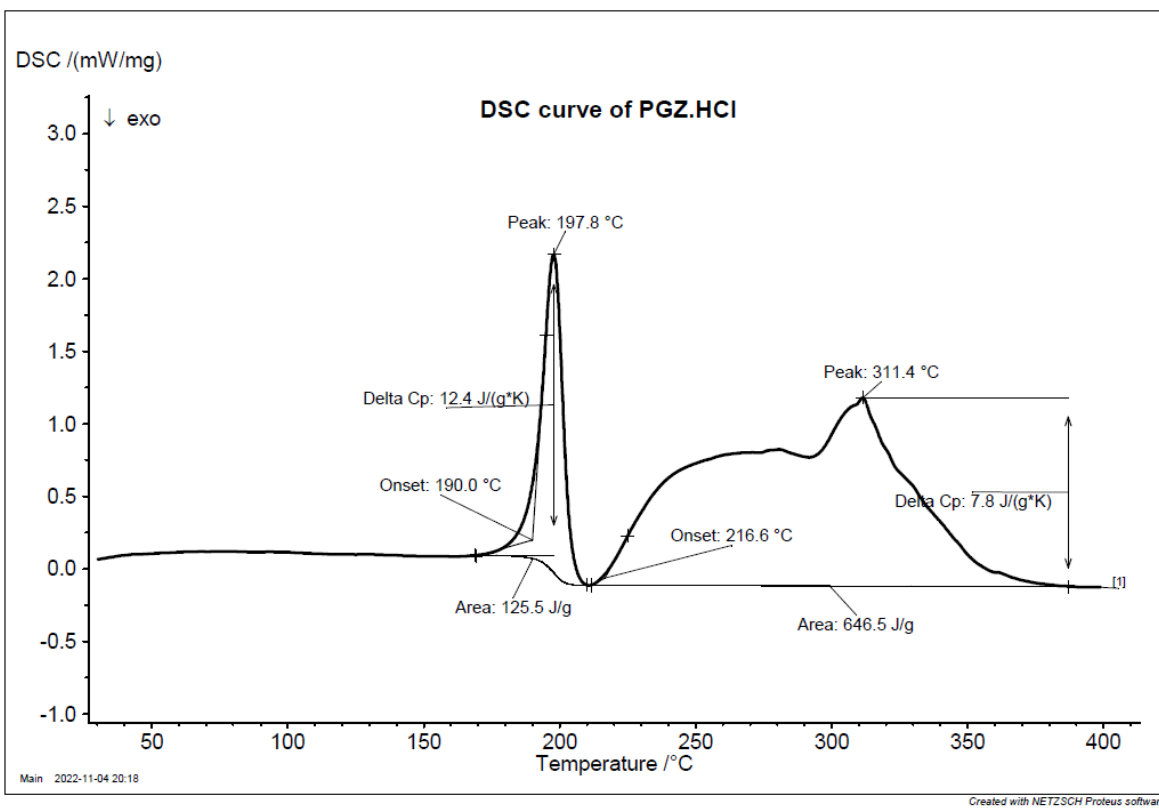
# 10 ANEXOS

## Anexo I

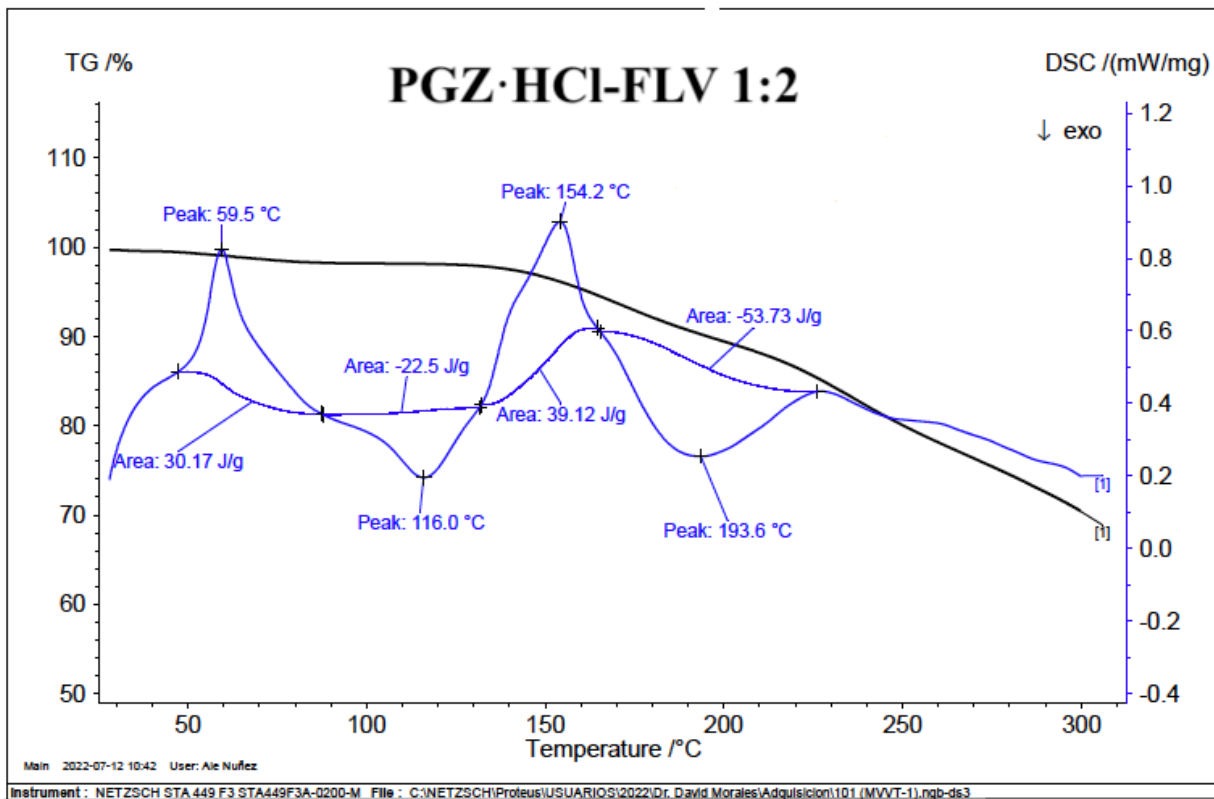
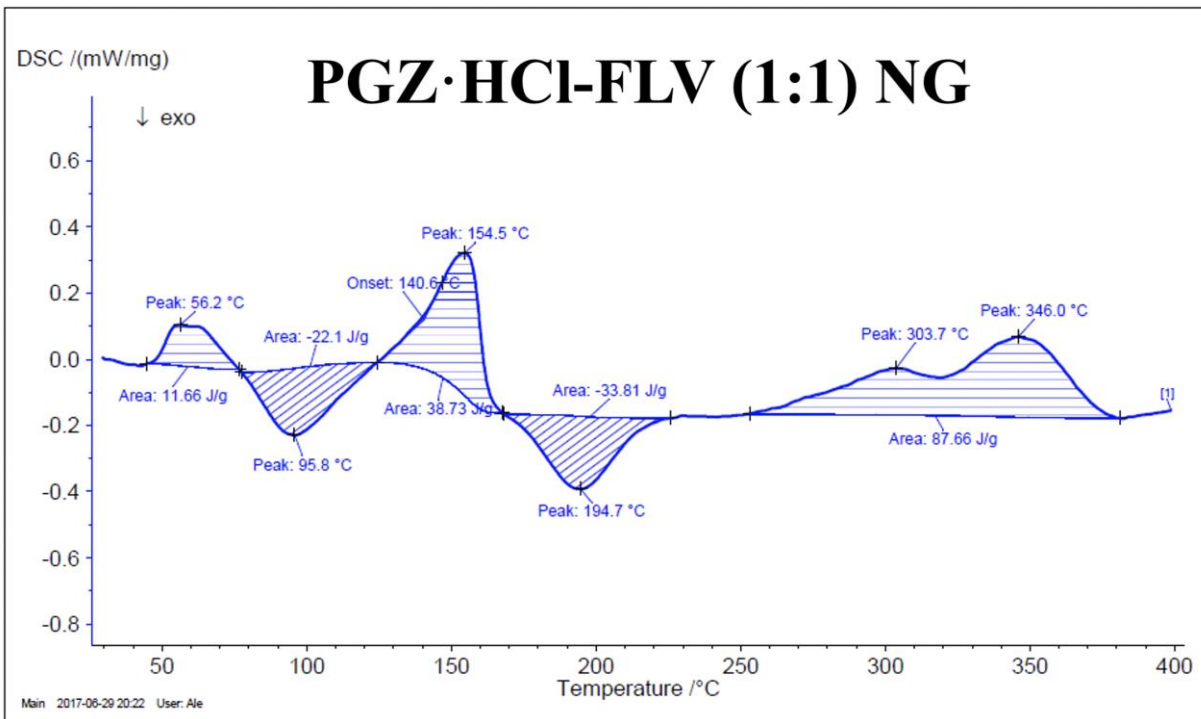
- Gráficos complementarios.

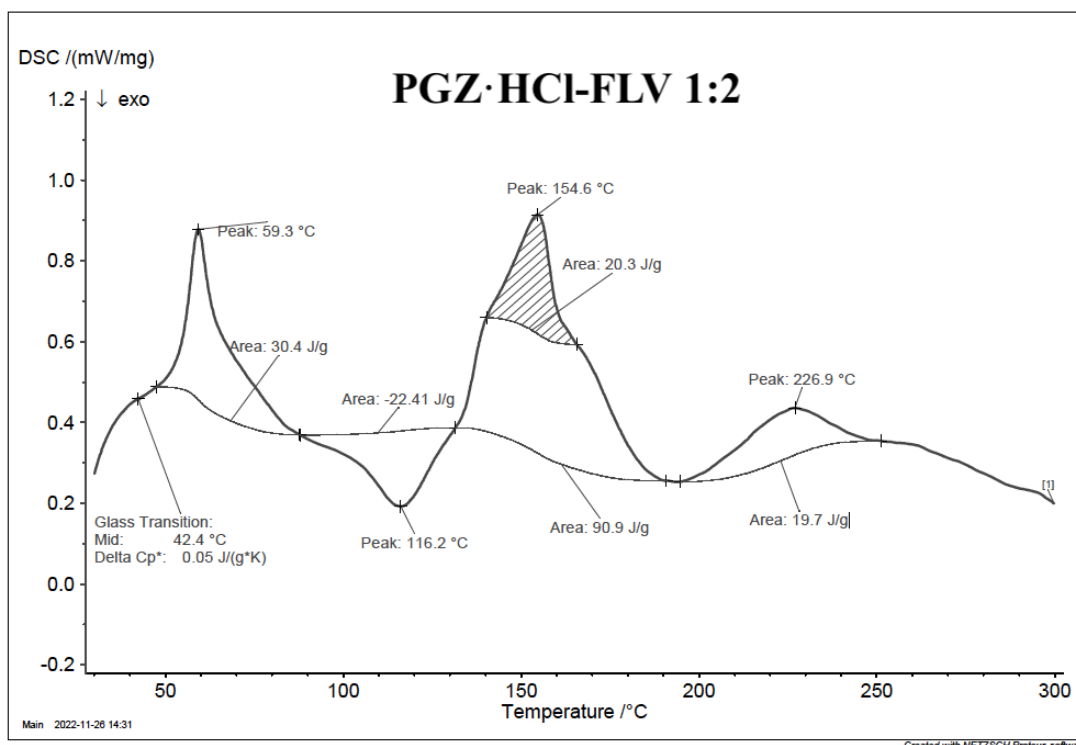
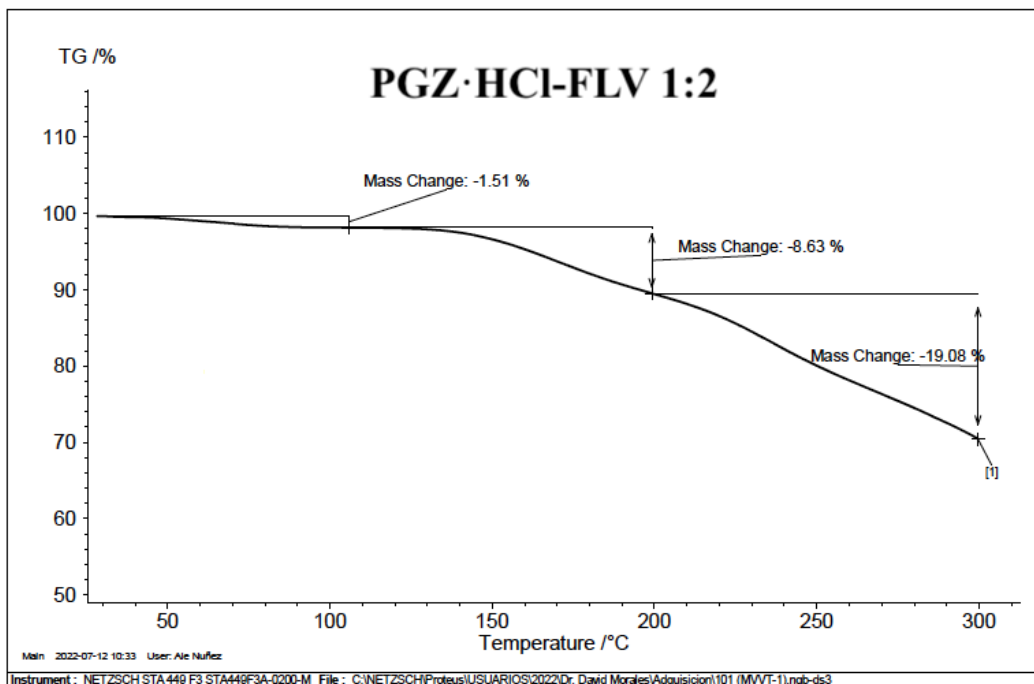


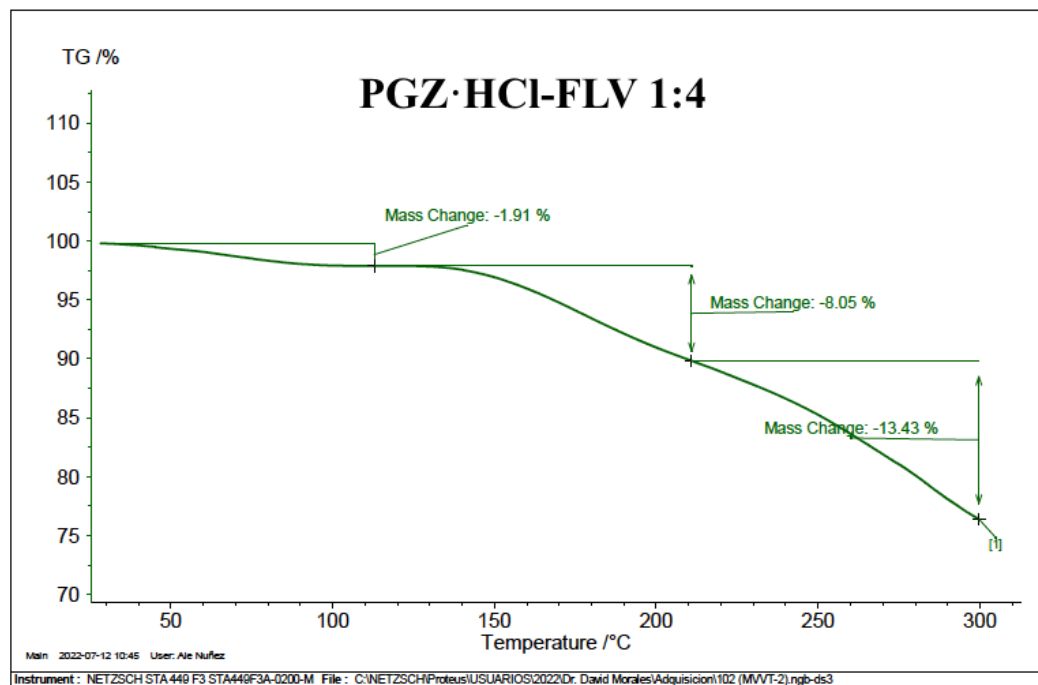
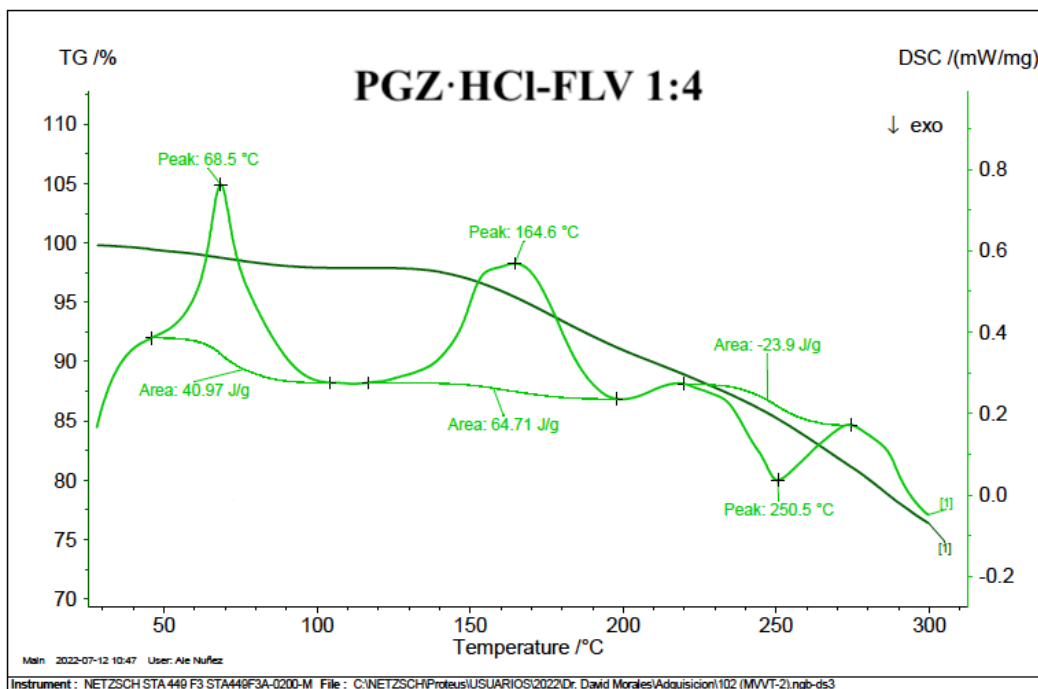


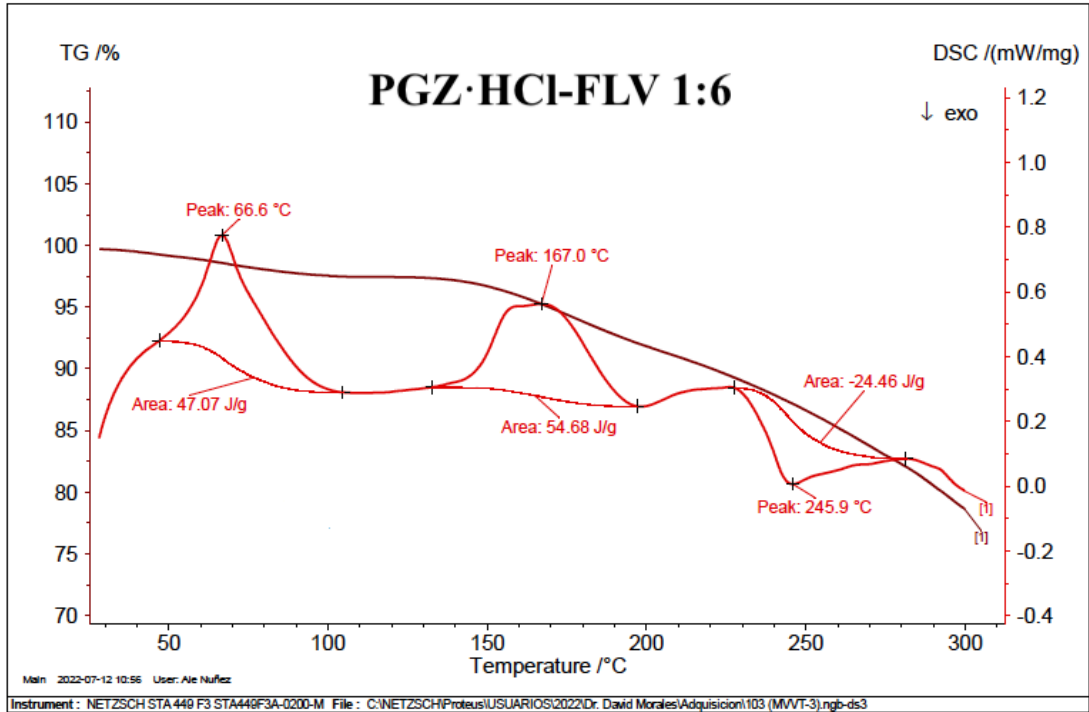
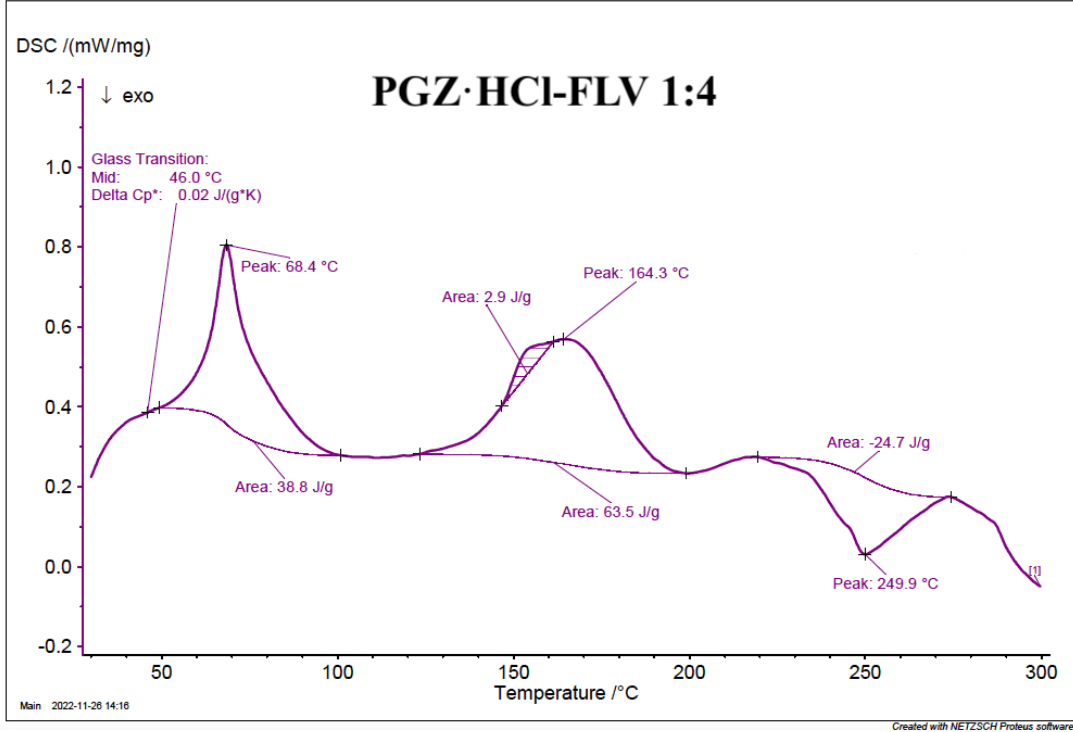


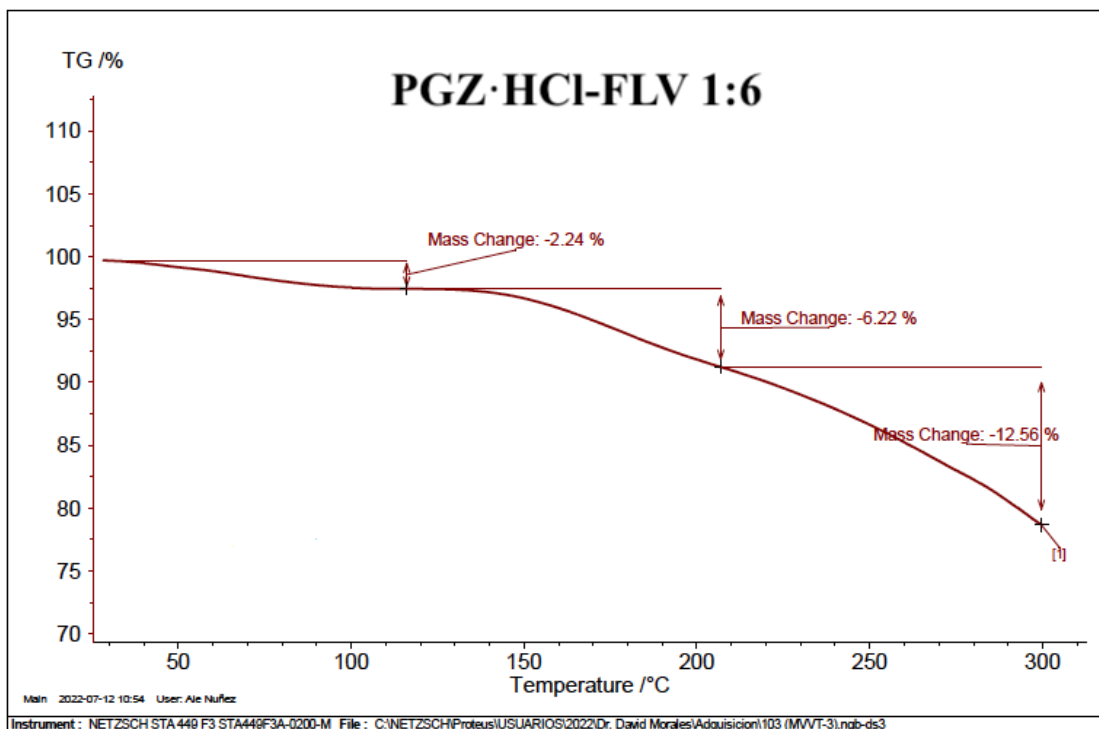
**Figura A1.** Termogramas individuales CDB-ATG para los farmacos puros PGZ·HCl y FLV.



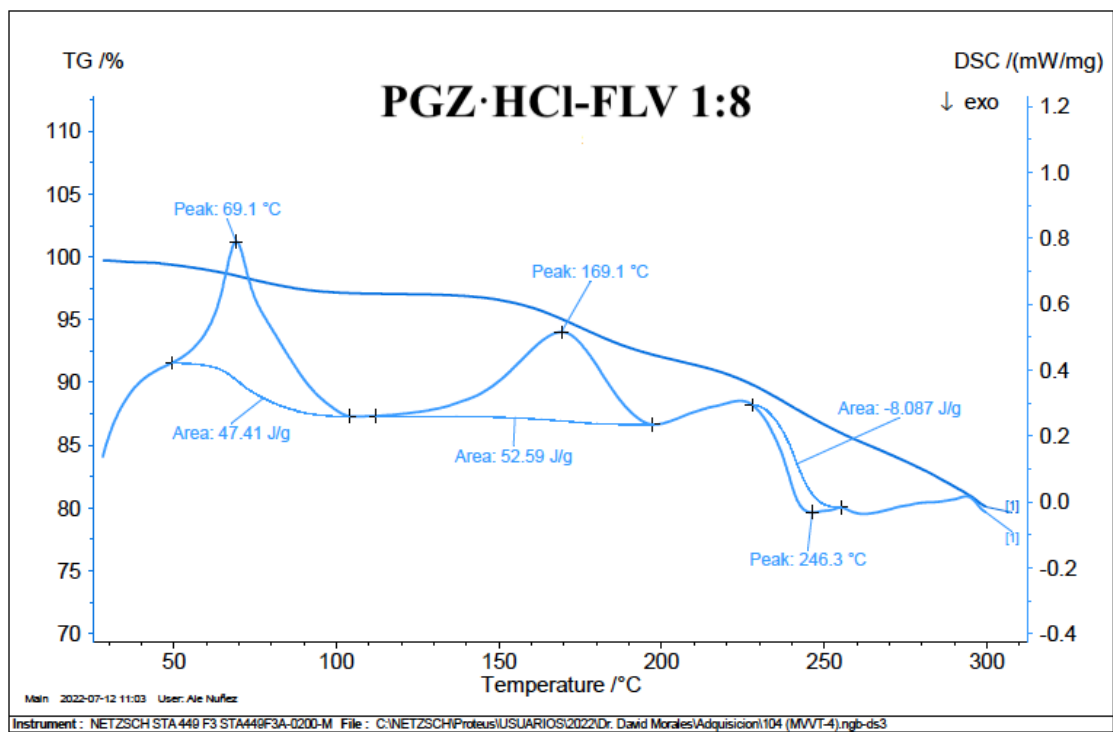
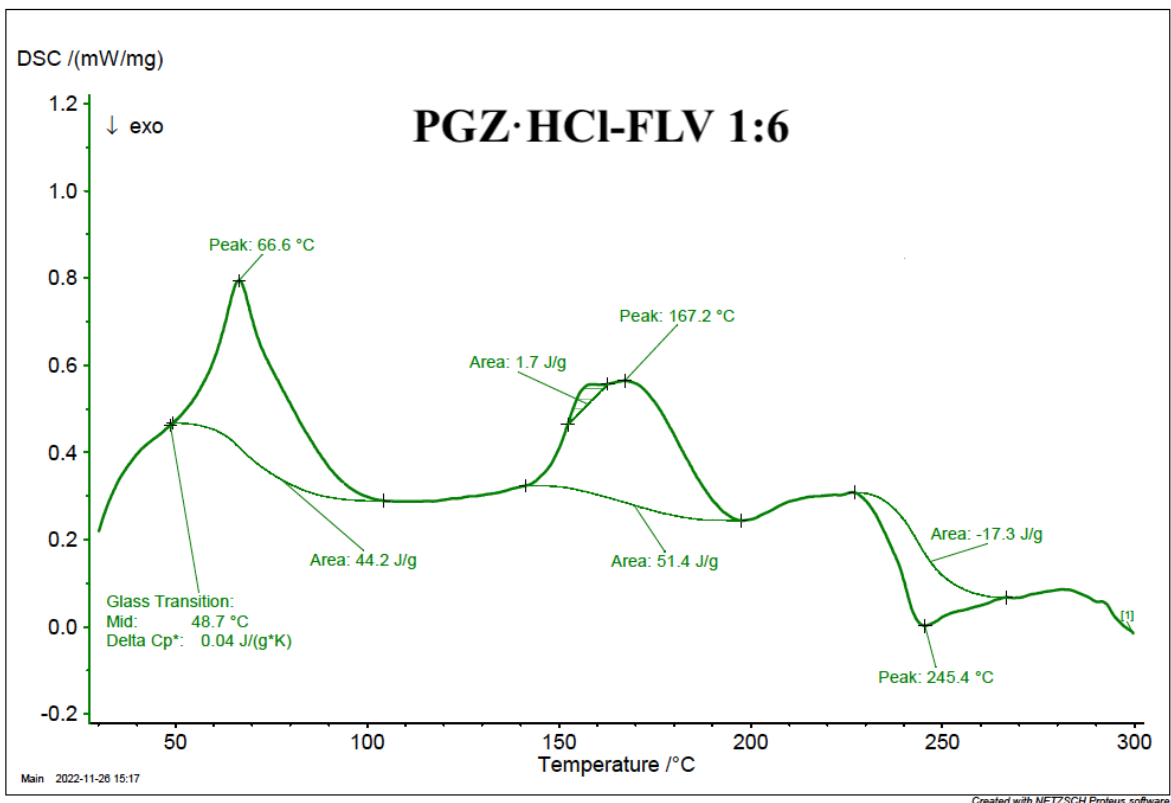


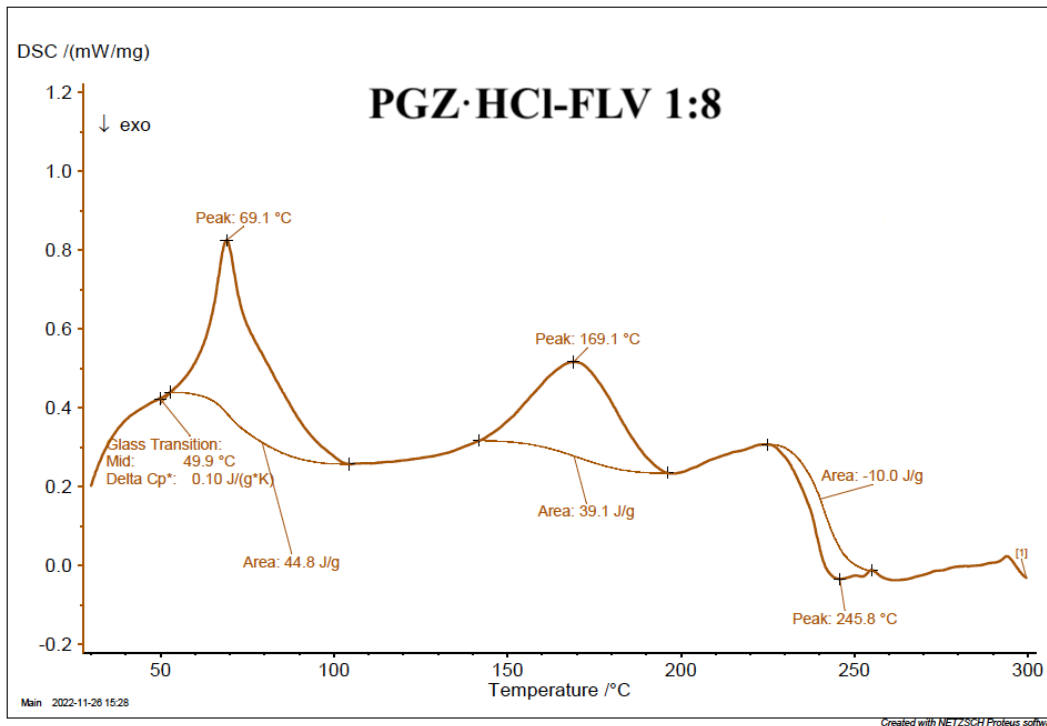
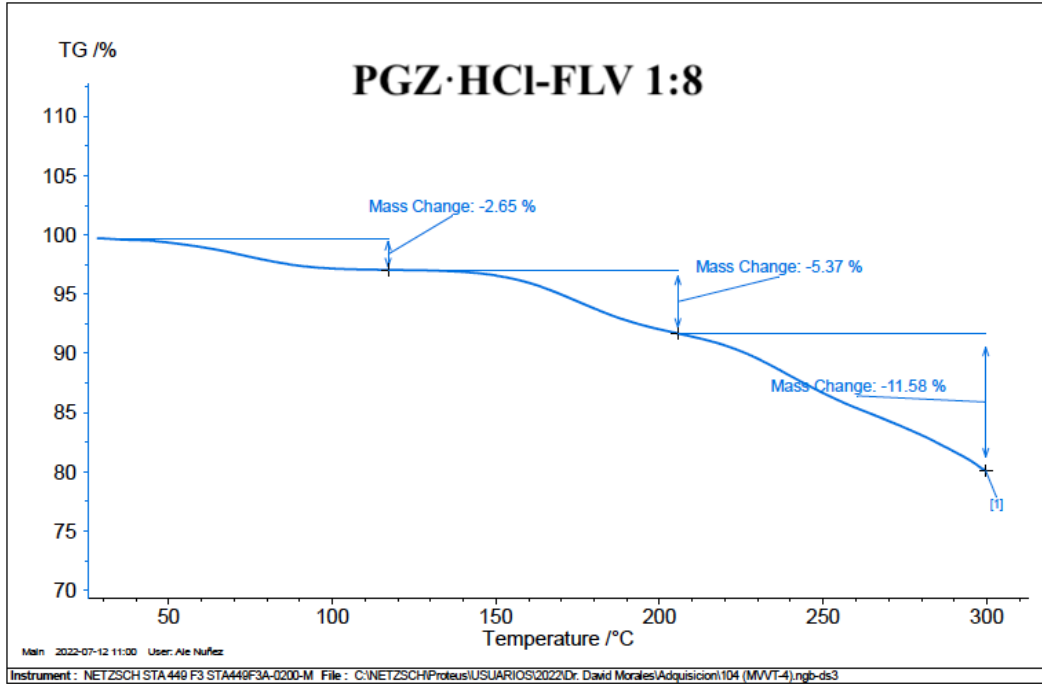


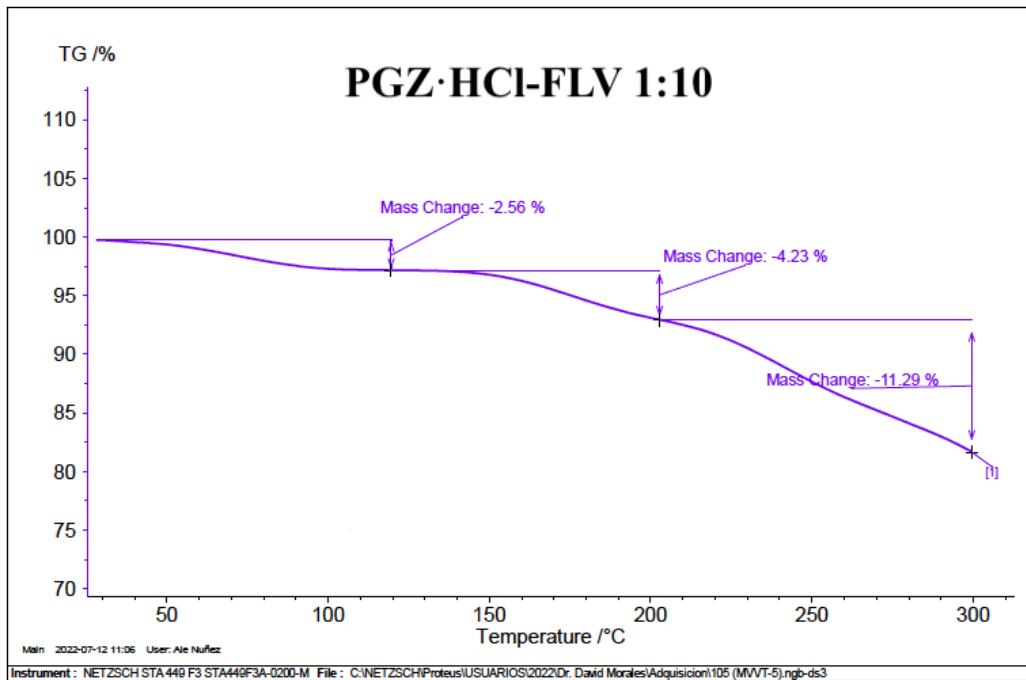
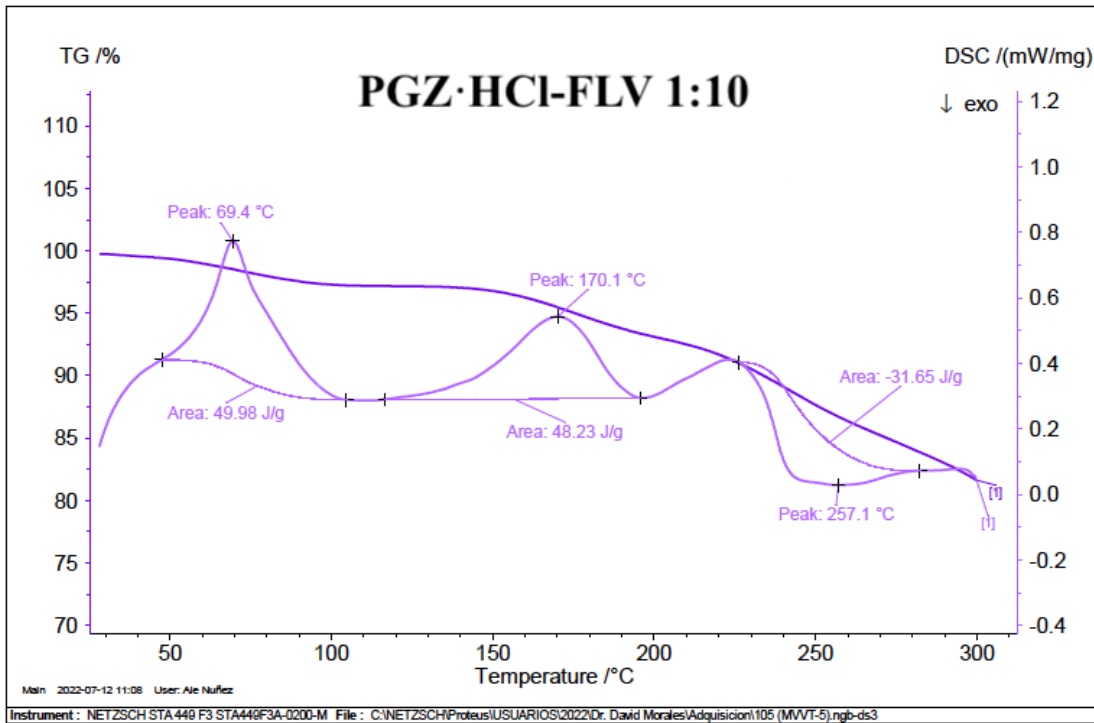


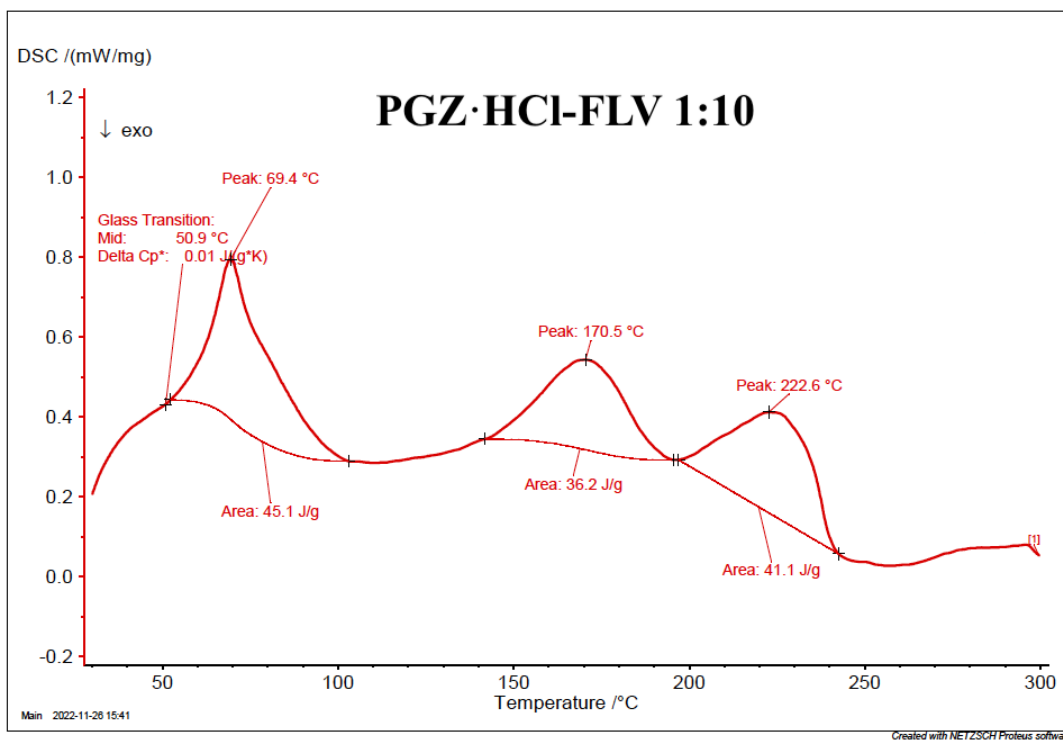




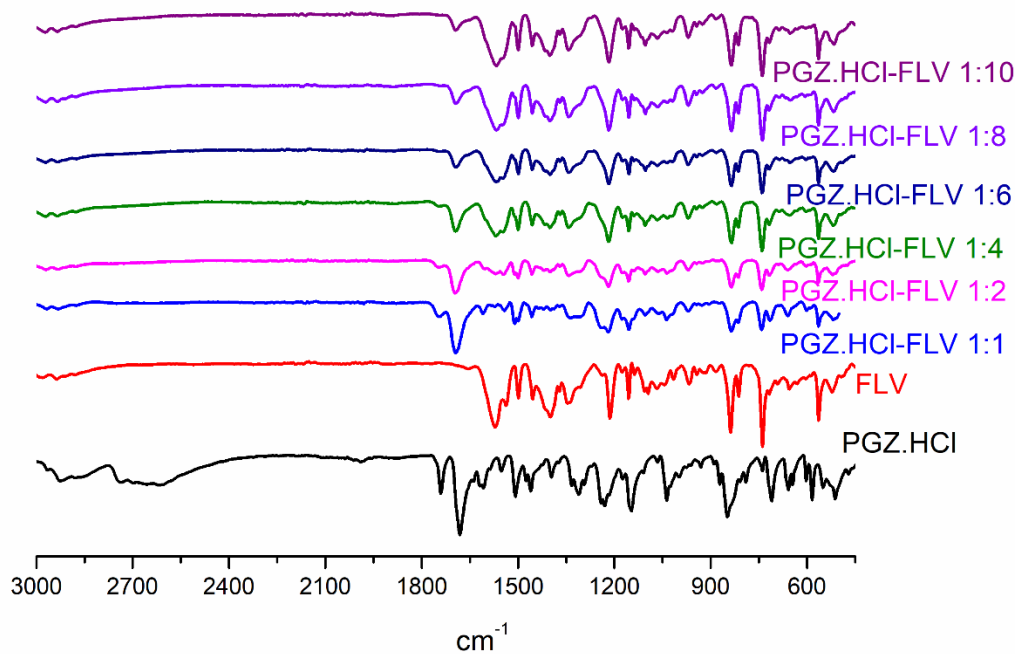




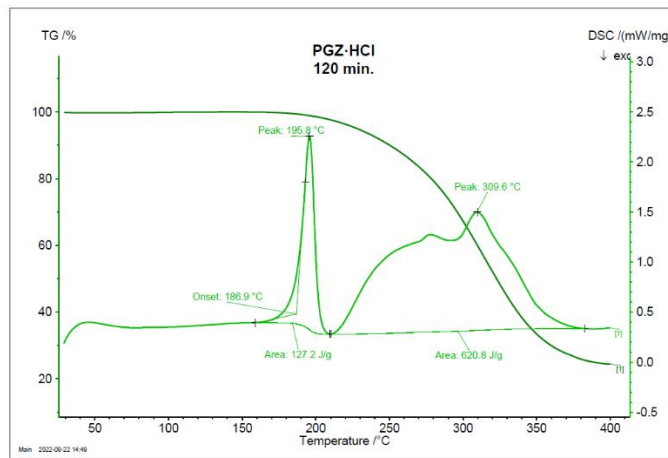
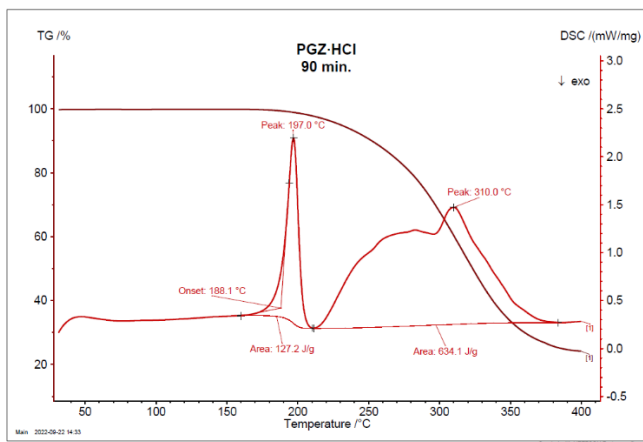
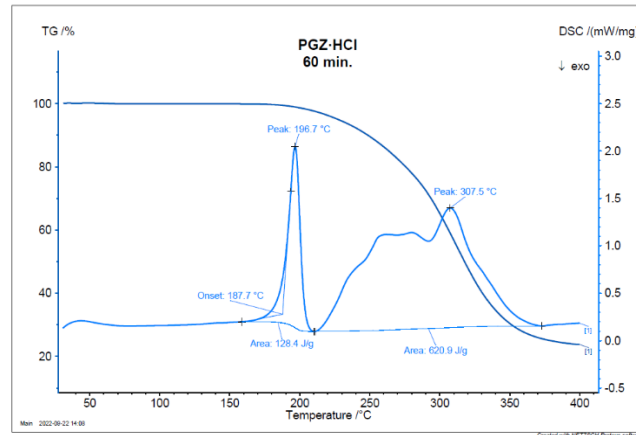
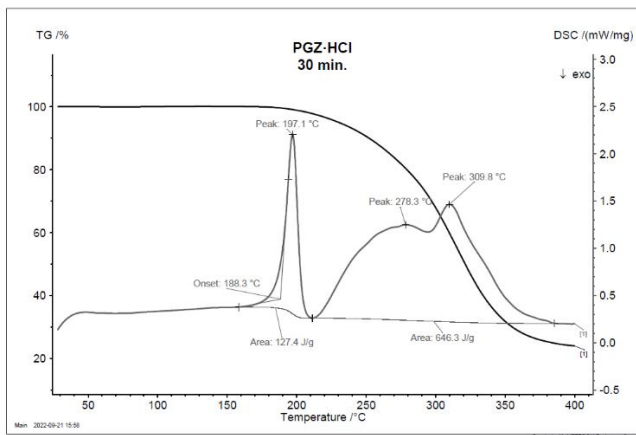
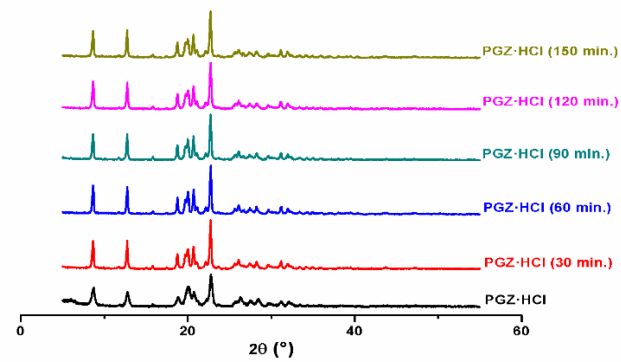
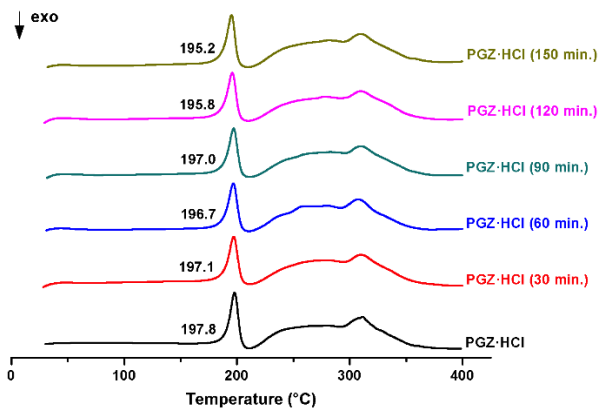


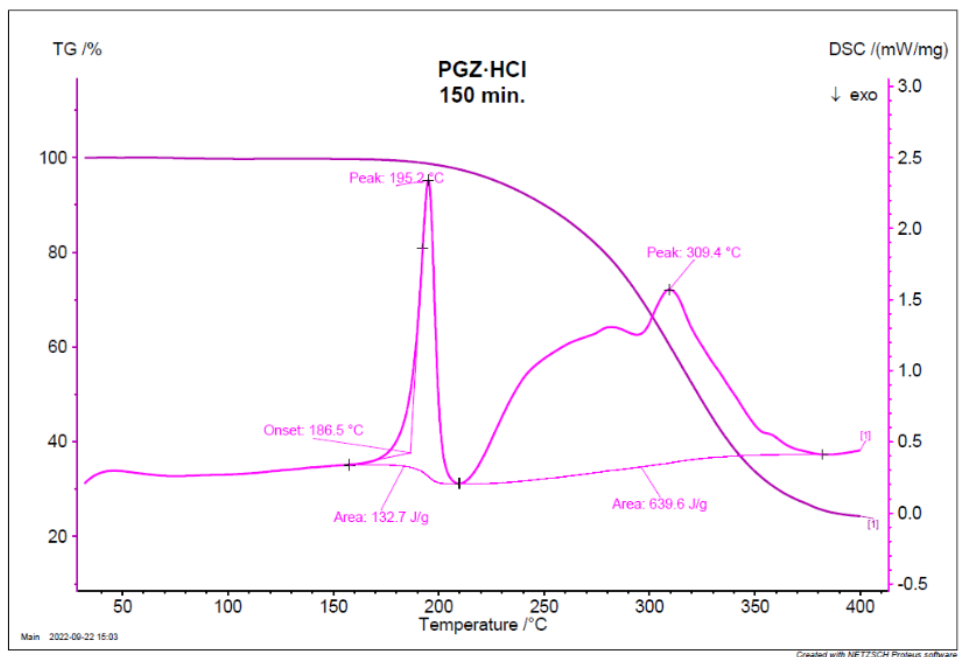


**Figure A2.** Termogramas individuales CDB-ATG para las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en diferentes proporciones estequiométricas (1:1, 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

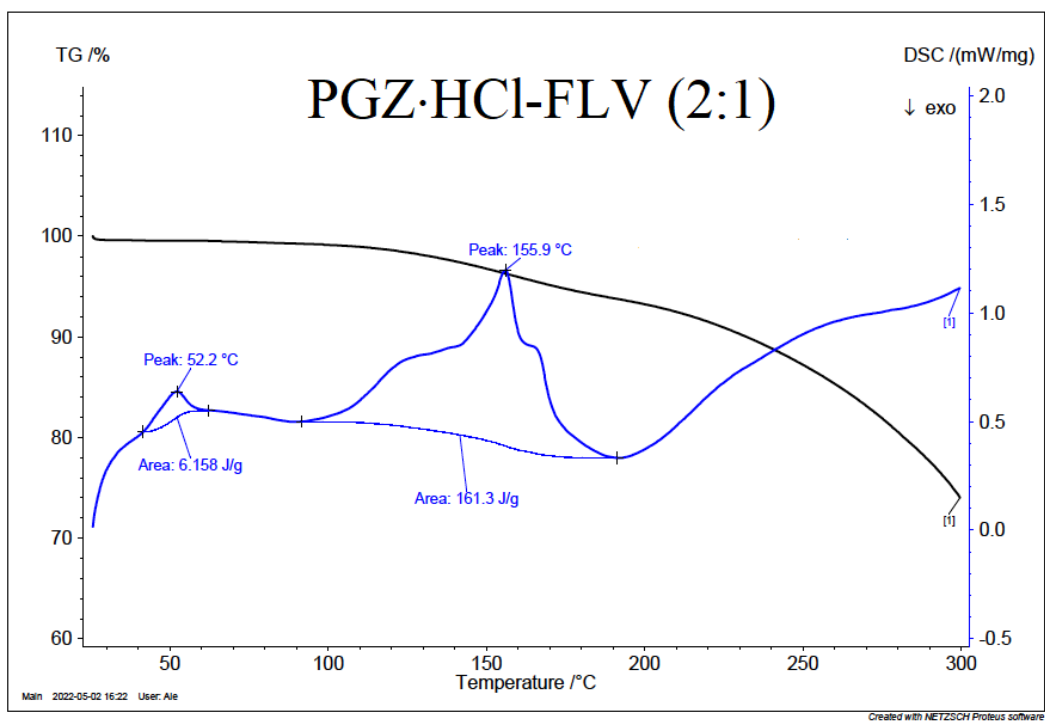


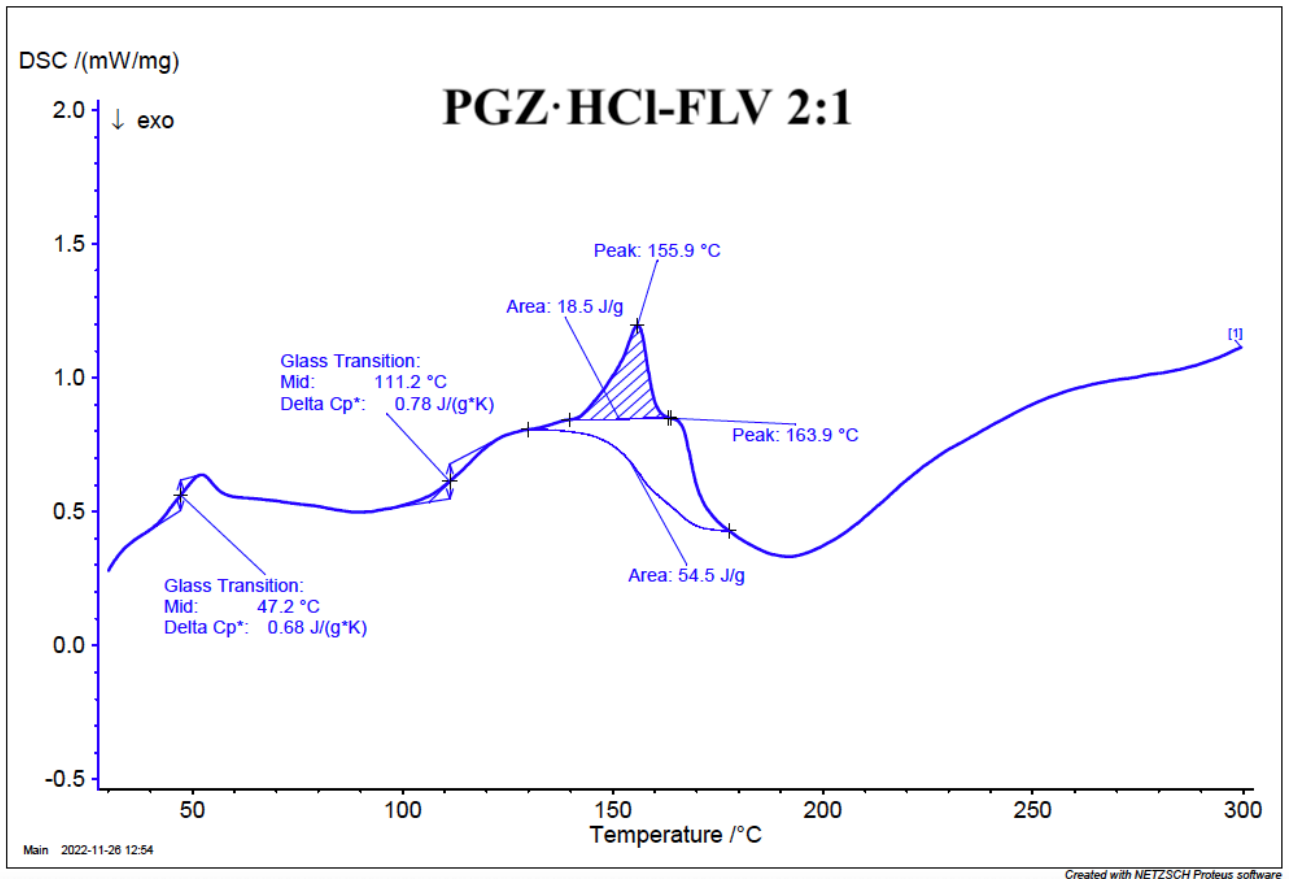
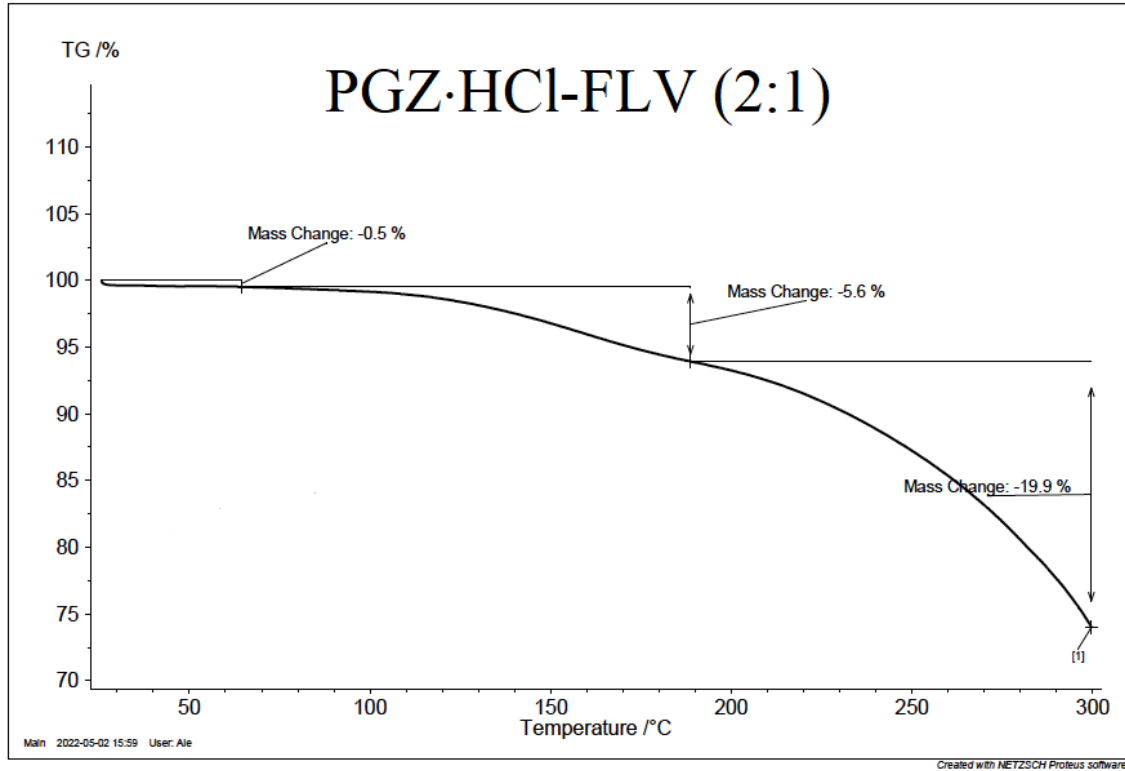
**Figura A3.** Espectro completo FT-IR para las formas sólidas PGZ·HCl-FLV en diferentes proporciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

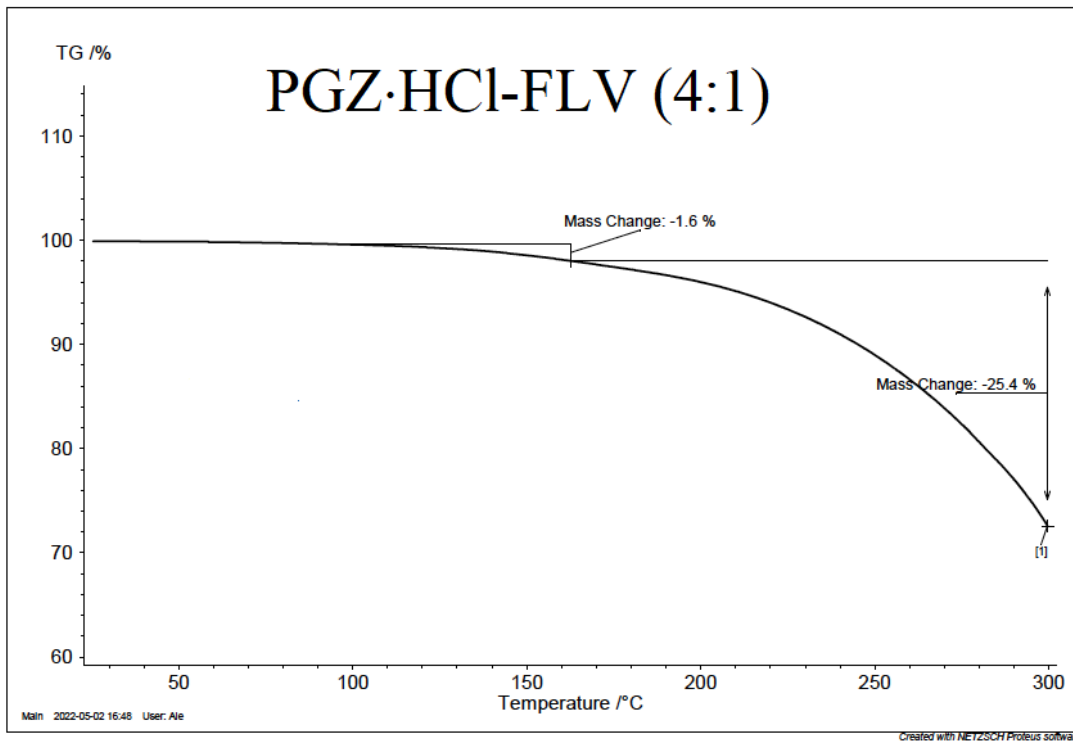
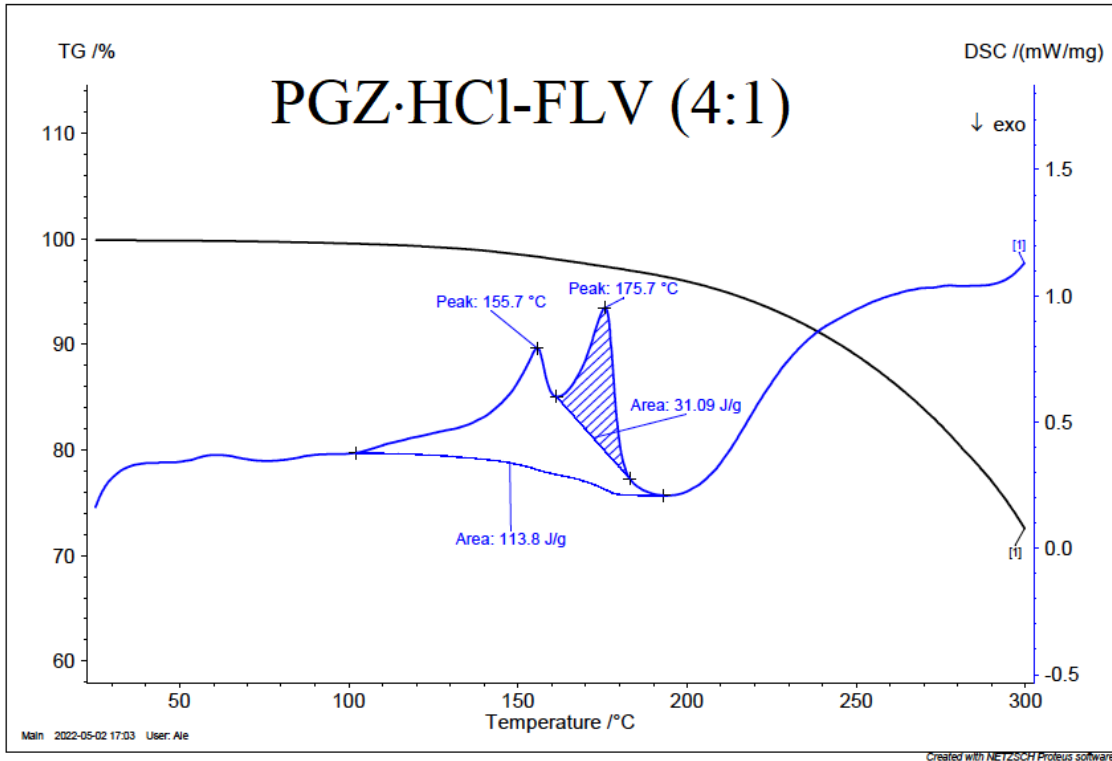




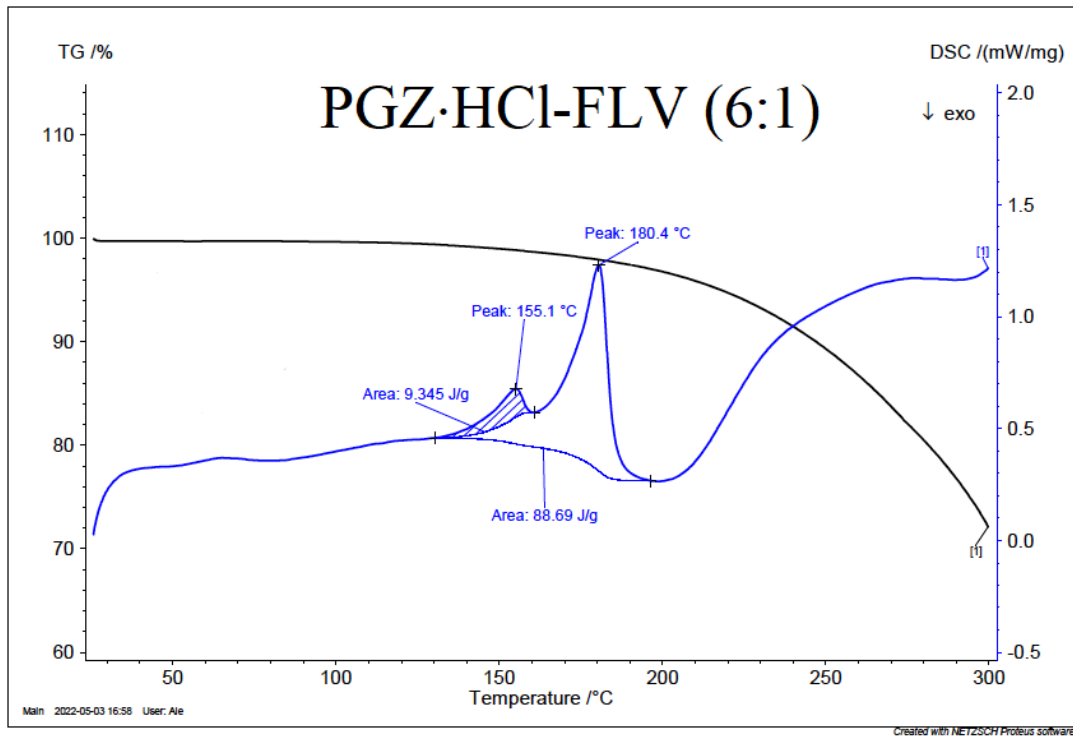
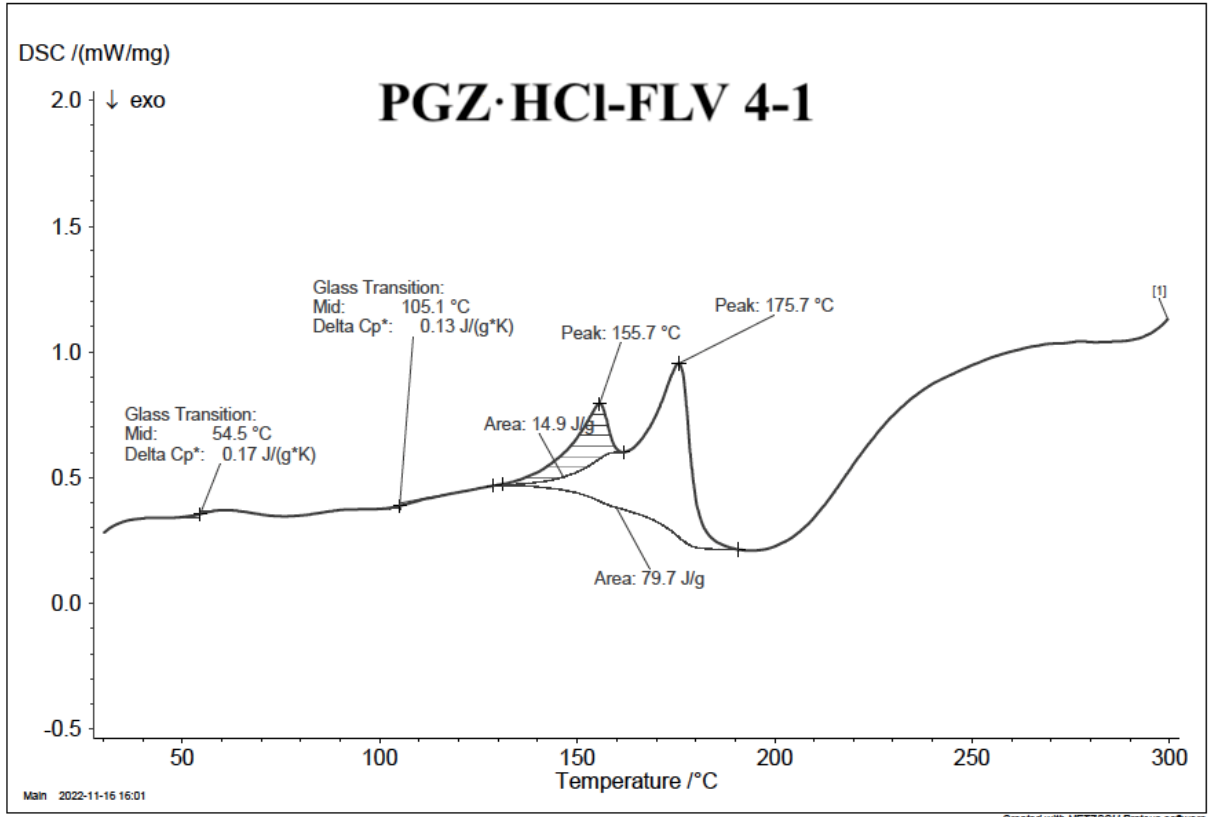
**Figura A4.** Evaluación para la forma amorfizada del fármaco PGZ·HCl

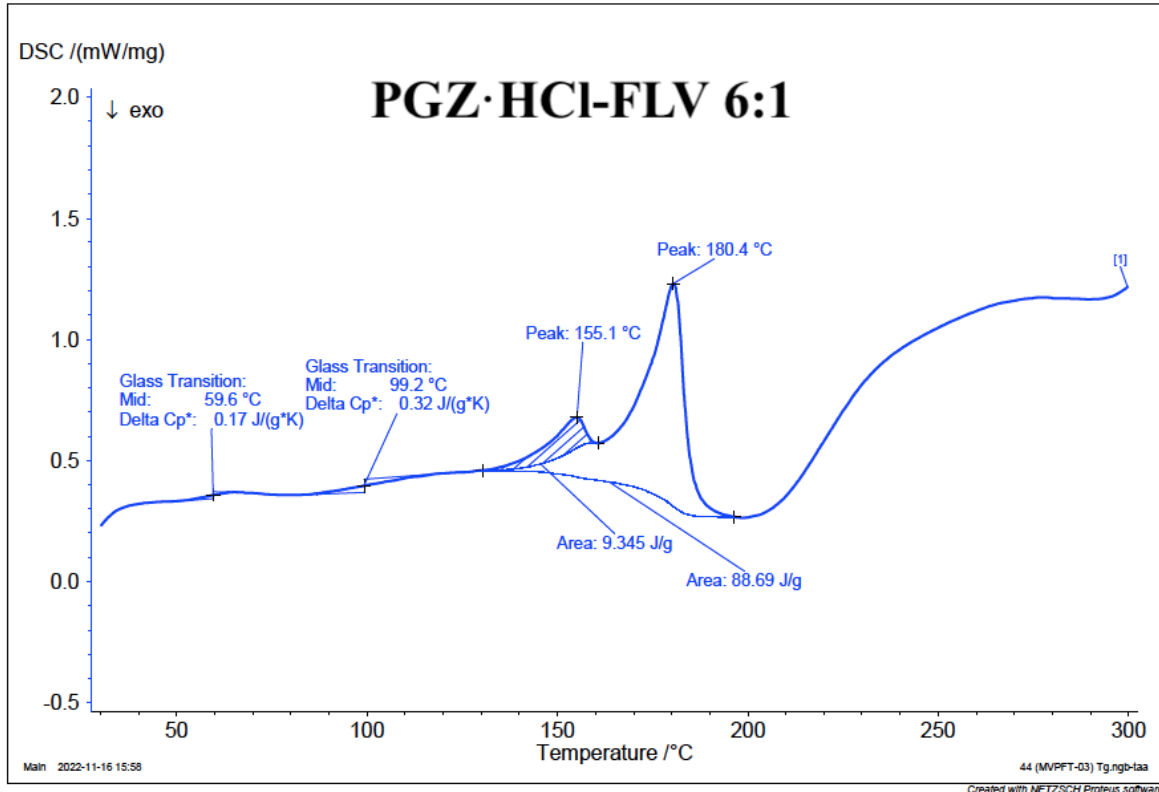
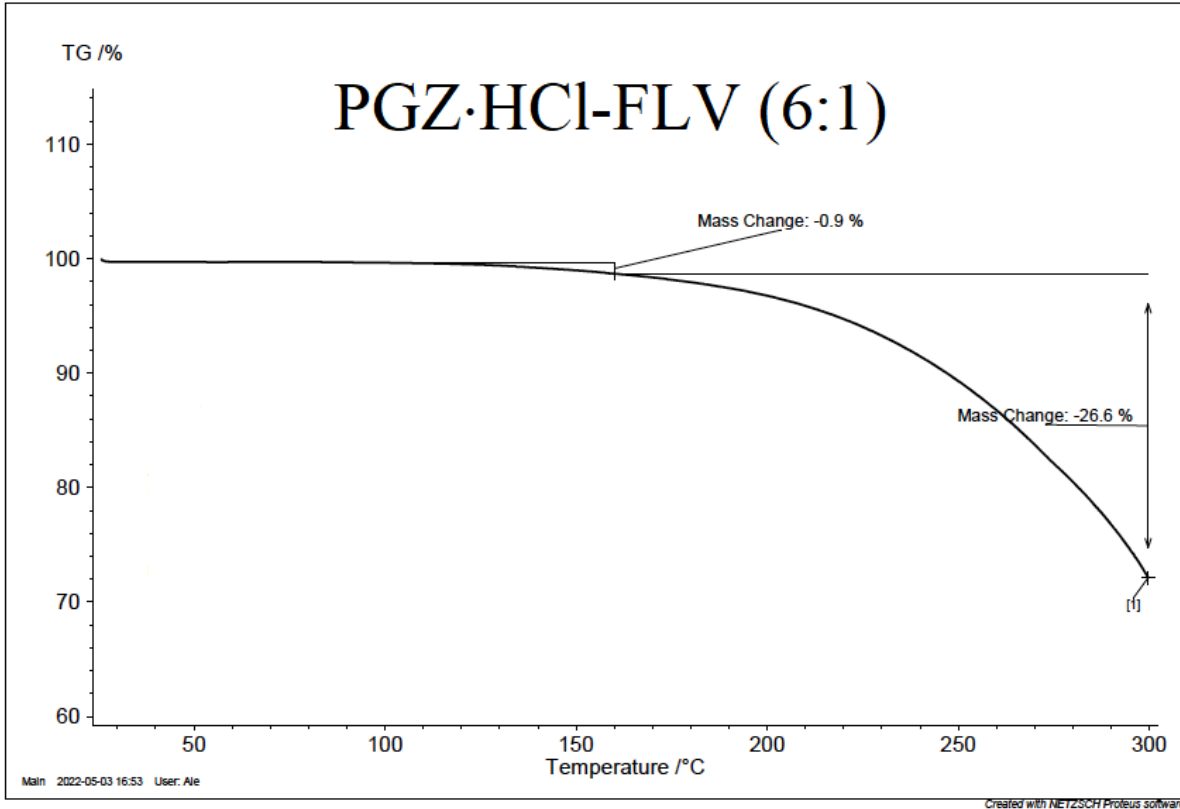


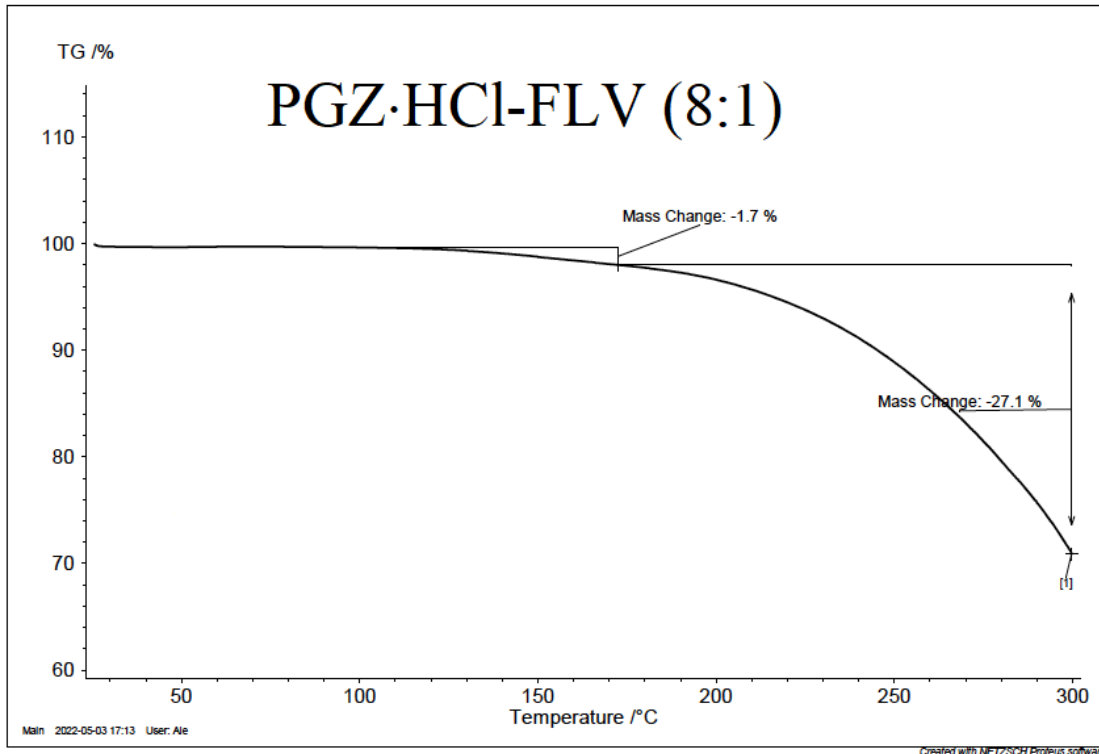
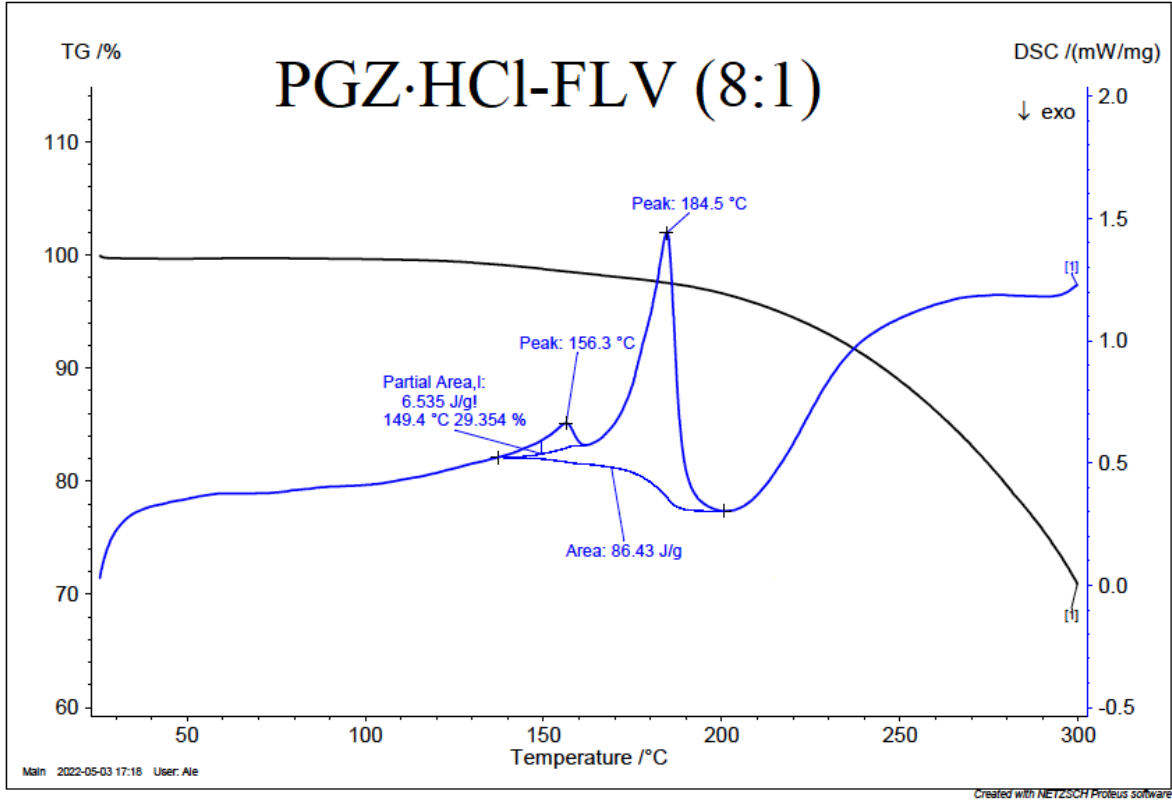


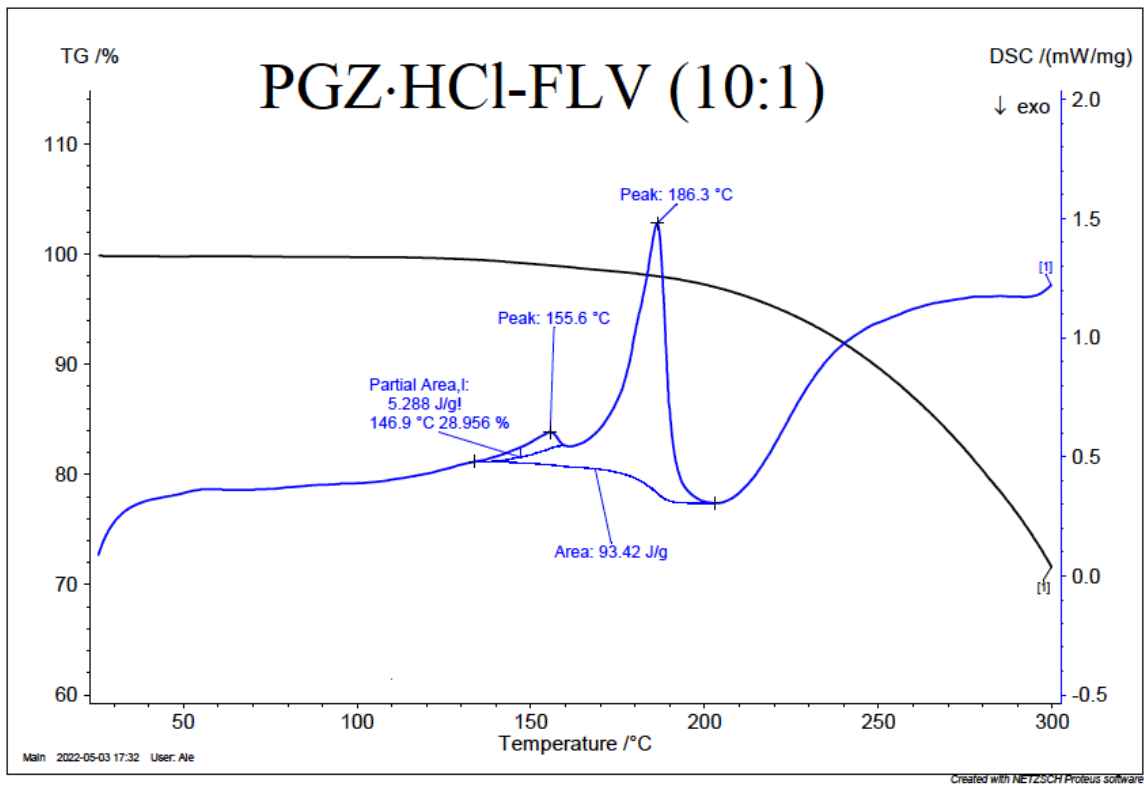
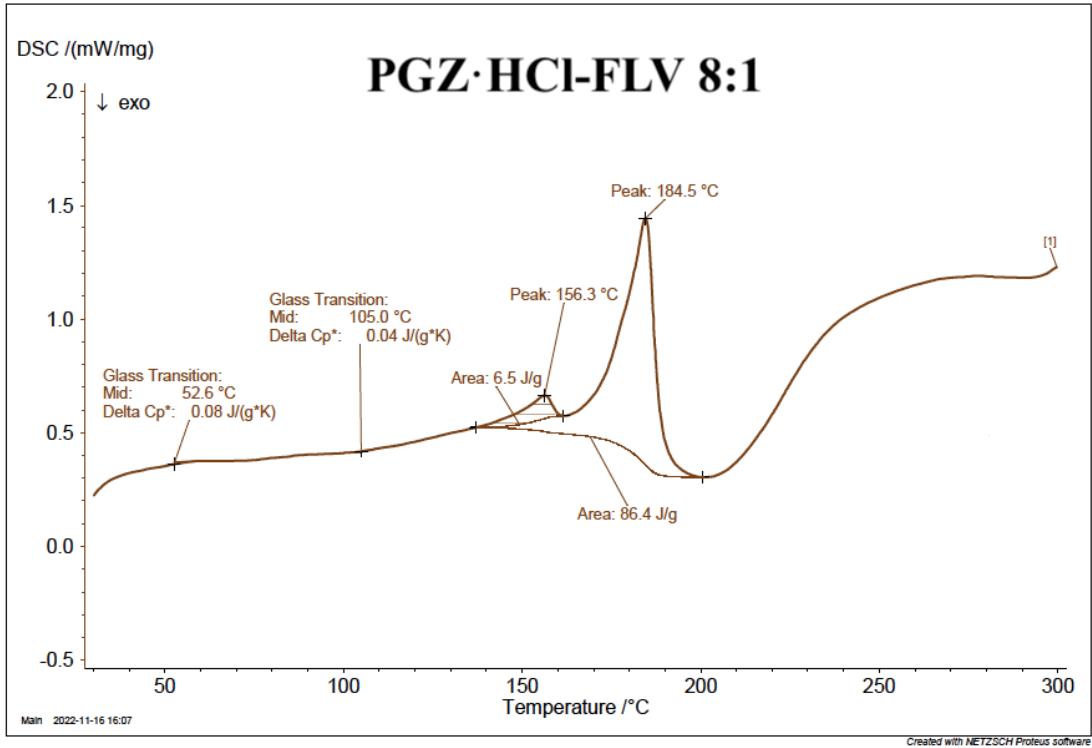


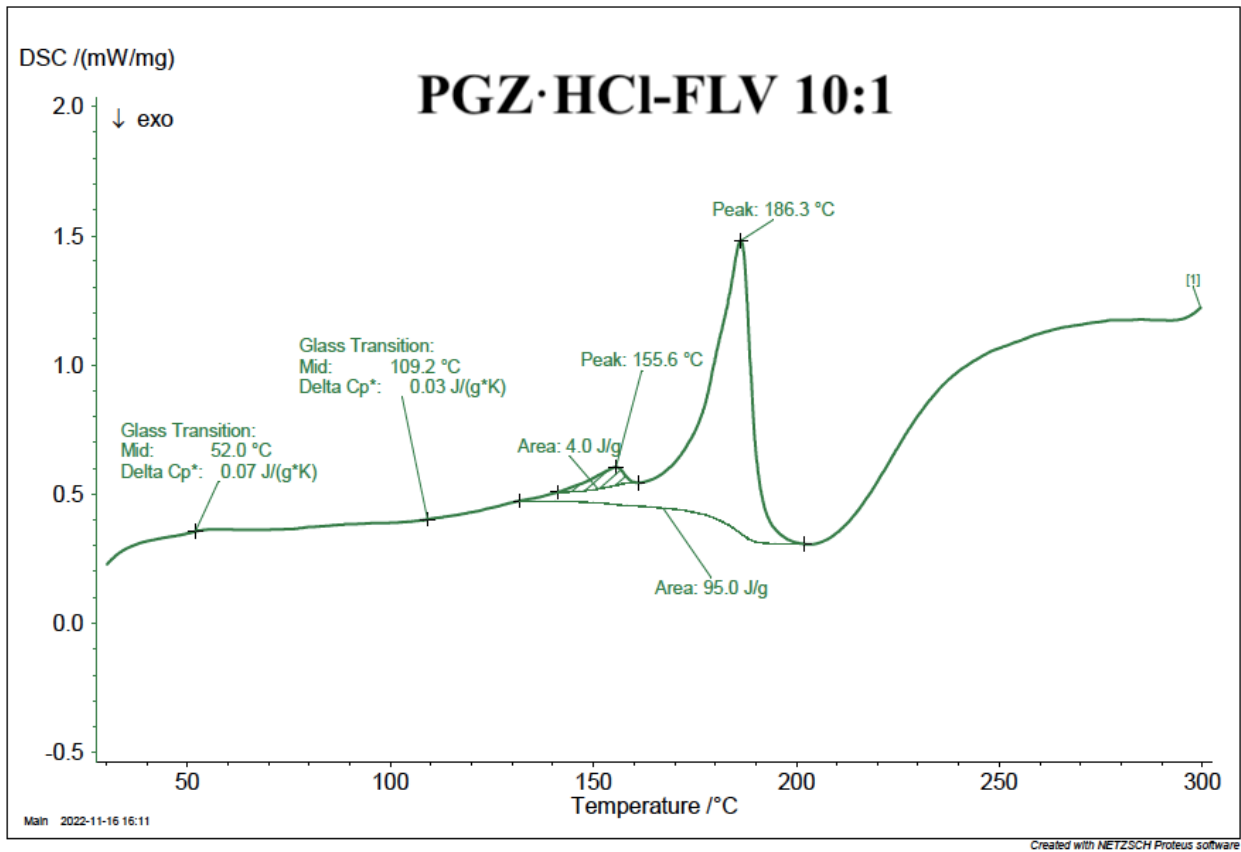
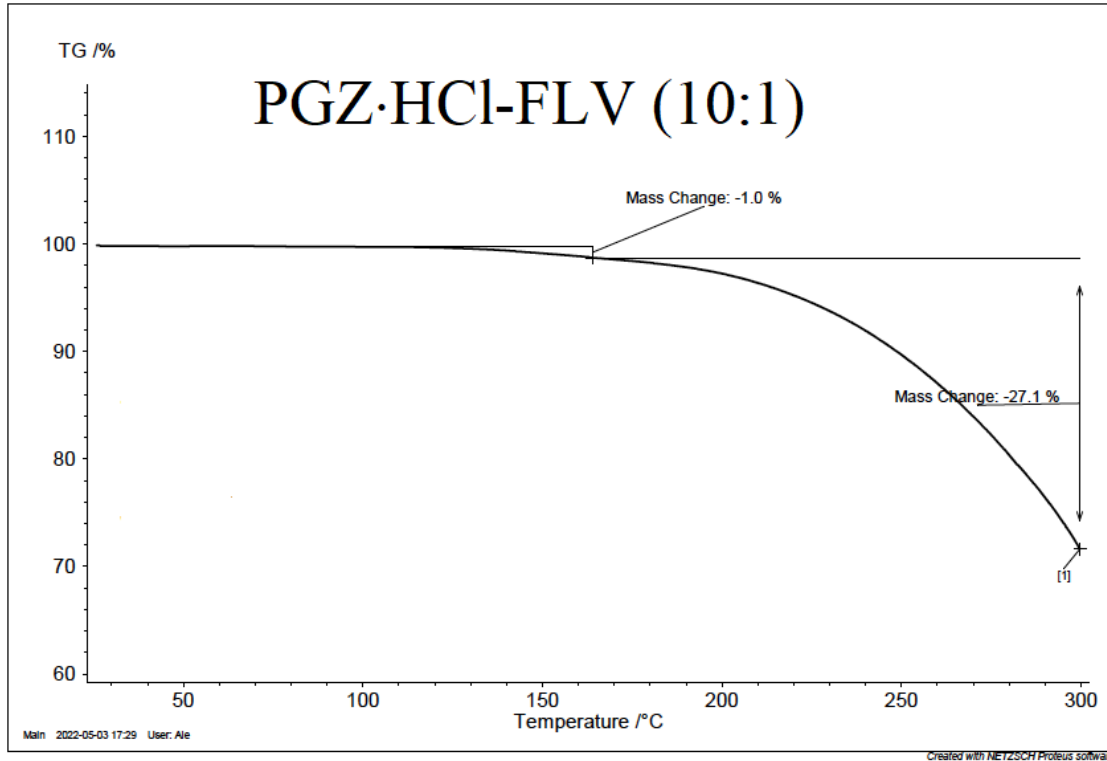












**Figura A5.** Termogramas individuales CDB-ATG para las formas sólidas PGZ-HCl-FLV en diferentes proporciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

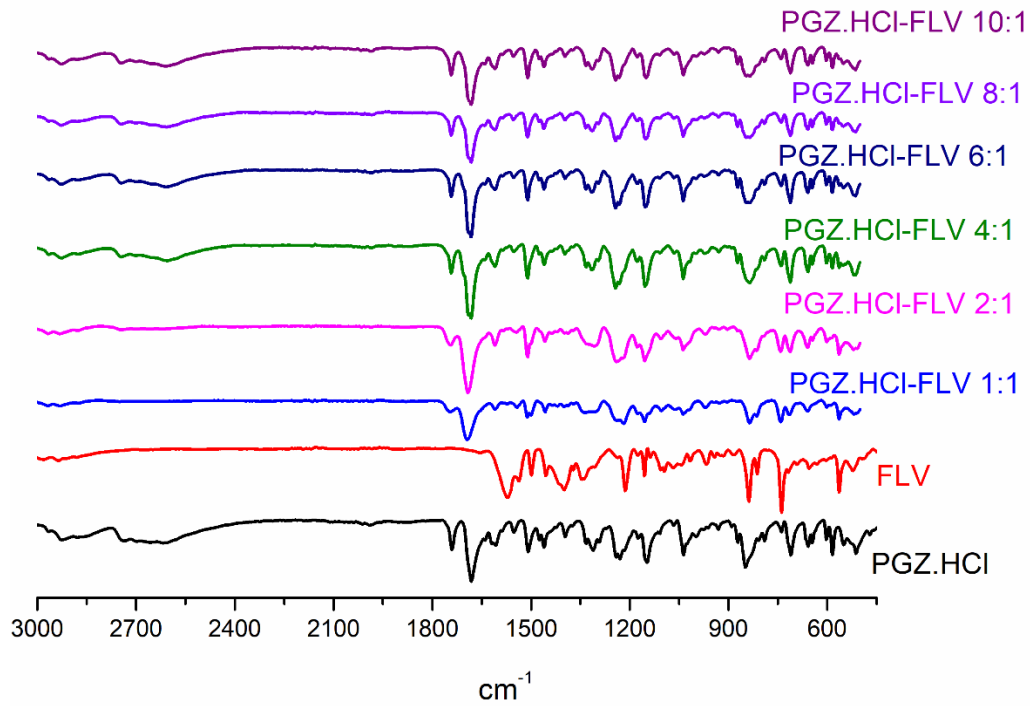


Figura A6. Espectro completo FT-IR para las muestras sólidas PGZ·HCl-FLV en diferentes proporciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

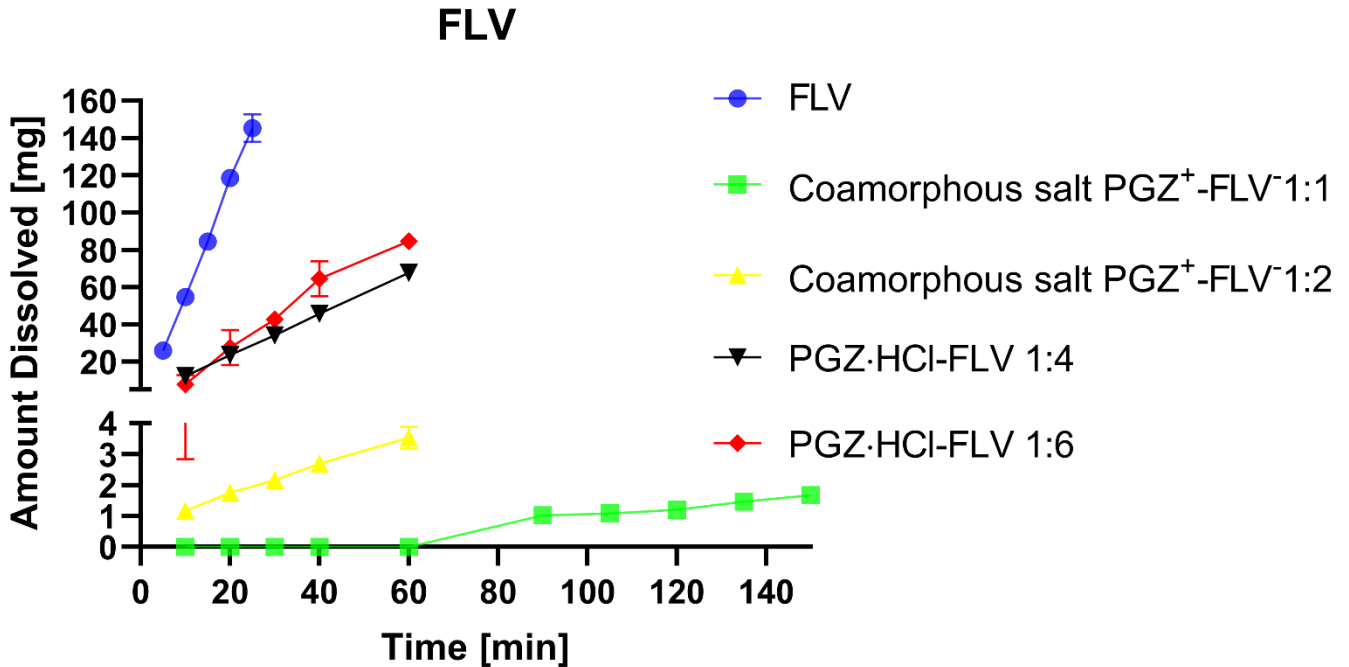


Figura A7. Perfiles de disolución a diferente escala en el eje y, mostrando los perfiles con más detalle

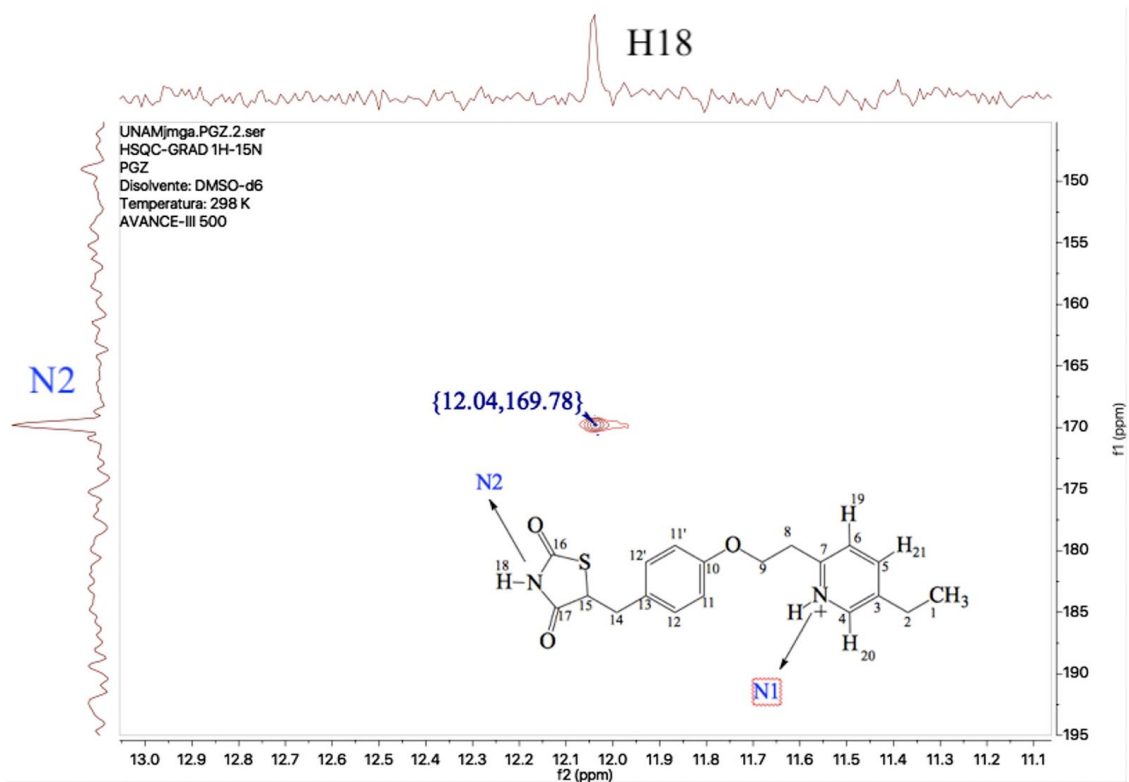


Figura A8. Espectro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  RMN de PGZ-HCl en  $\text{d}_6$ -DMSO

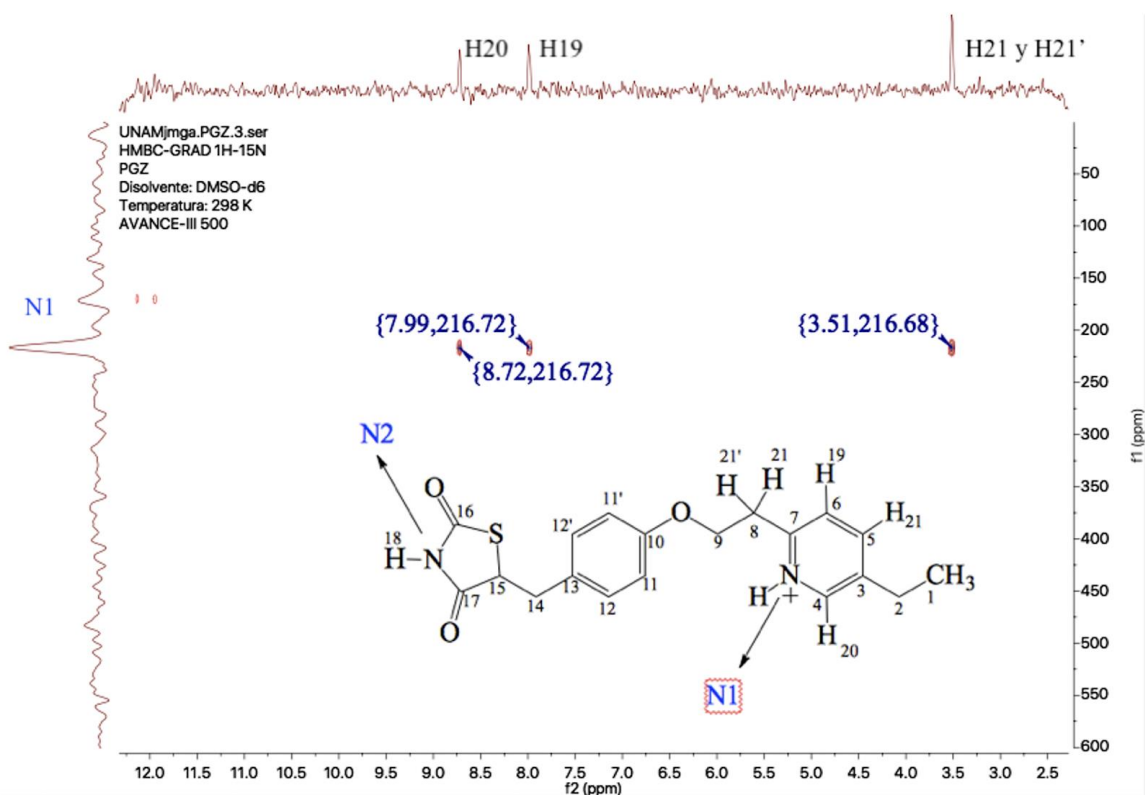





Figura A9. Espectro HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  RMN de PGZ-HCl en  $\text{d}_6$ -DMSO

## Article

# Diversity of Solid Forms Promoted by Ball Milling: Characterization and Intrinsic Dissolution Studies of Pioglitazone Hydrochloride and Fluvastatin Sodium Drug–Drug Systems

Marco Villeda-Villegas <sup>1</sup>, José C. Páez-Franco <sup>1</sup>, Guadalupe Coyote-Dotor <sup>1</sup>, Alejandra Núñez-Pineda <sup>2,3</sup>, Alejandro Dorazco-González <sup>3</sup> , Inés Fuentes-Noriega <sup>4</sup>, Kenneth Rubio-Carrasco <sup>4</sup>, Helen P. Toledo Jaldín <sup>5</sup>, David Morales-Morales <sup>3</sup>  and Juan Manuel Germán-Acacio <sup>1,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de la Investigación Científica-UNAM, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, Ciudad de Mexico 14000, Mexico; villedamarco@gmail.com (M.V.-V.); paez@cic.unam.mx (J.C.P.-F.); ibtcoyotedg@gmail.com (G.C.-D.)
- <sup>2</sup> Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable CCIQS UAEM-UNAM Carretera Toluca-Atlatomulco km 14.5, Toluca 50200, Mexico; anp@unam.mx
- <sup>3</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de Mexico 04510, Mexico; adg@unam.mx (A.D.-G.); damor@unam.mx (D.M.-M.)
- <sup>4</sup> Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Farmacia, Facultad de Química-UNAM, Ciudad de México 04510, Mexico; ifuentes@unam.mx (I.F.-N.); krc@quimica.unam.mx (K.R.-C.)
- <sup>5</sup> Technological Superior Studies Tianguistenco, Mechanical Engineering, Santiago Tianguistenco 52650, Mexico; helenpao@hotmail.com
- \* Correspondence: jmga@cic.unam.mx



**Citation:** Villeda-Villegas, M.; Páez-Franco, J.C.; Coyote-Dotor, G.; Núñez-Pineda, A.; Dorazco-González, A.; Fuentes-Noriega, I.; Rubio-Carrasco, K.; Toledo Jaldín, H.P.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J.M. Diversity of Solid Forms Promoted by Ball Milling: Characterization and Intrinsic Dissolution Studies of Pioglitazone Hydrochloride and Fluvastatin Sodium Drug–Drug Systems. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 781. <https://doi.org/10.3390/ph16060781>

Academic Editor: Stephen Byrn

Received: 31 January 2023

Revised: 3 May 2023

Accepted: 12 May 2023

Published: 24 May 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

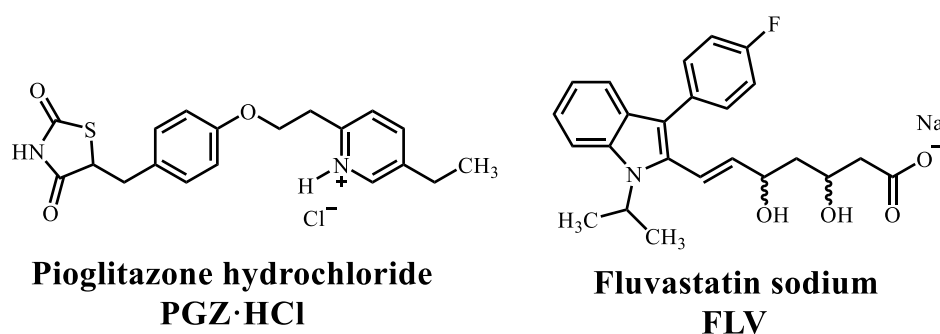
**Abstract:** Coamorphous salt in a 1:1 ratio prepared by ball milling from Fluvastatin sodium (FLV) and Pioglitazone hydrochloride (PGZ·HCl) can be selectively formed by neat grinding (NG). Furthermore, the salt–cocrystal continuum was preferably formed by employing liquid-assisted grinding (LAG) using ethanol (EtOH). Attempts to prepare the coamorphous salt starting from the salt–cocrystal continuum by NG were unsuccessful. Interestingly, through ball milling by NG or LAG, a great diversity of solid forms (PGZ·HCl-FLV 1:1) could be accessed: NG and hexane (coamorphous); ethyl acetate (physical mixture); EtOH (salt–cocrystal continuum); and water (which presents two  $T_g$ , indicating immiscibility of the components). An exploration was performed at different drug-to-drug ratios by NG. By differential scanning calorimetry (DSC), the presence of two endothermic events was observed in this screening: incongruous melting point (solidus) and excess of one of the components (liquidus), except in the 1:1 solid form. From these results, eutectic behavior was observed. Through the construction of a binary phase diagram, it was determined that the 1:1 molar ratio gives rise to the formation of the most stable coamorphous composition. Dissolution profile studies of these solid forms were carried out, specifically on pure FLV and the solid forms of PGZ·HCl-FLV (1:2; 1:4; and 1:6), together with the coamorphous 1:1 salt. By itself, pure FLV presented the highest  $K_{int}$  ( $13.6270 \pm 0.8127$  mg/cm<sup>2</sup>·min). On the other hand, the coamorphous 1:1 showed a very low  $K_{int}$  ( $0.0220 \pm 0.0014$  mg/cm<sup>2</sup>·min), indicating very fast recrystallization by the FLV, which avoids observing a sudden release of this drug in the solution. This same behavior was observed in the eutectic composition 1:2. In the other solid forms, the value of  $K_{int}$  increases along with the %w of FLV. From the mechanochemical point of view, ball milling by NG or LAG became an important synthetic tool since it allows obtaining a great variety of solid forms to explore the solid-state reactivity of the drug–drug solid-form PGZ HCl-FLV.

**Keywords:** drug–drug coamorphous; drug–drug salt–cocrystal continuum; mechanochemical reactions; intrinsic dissolution experiments; fluvastatin sodium; pioglitazone hydrochloride; XPS experiments



## 1. Introduction

Fluvastatin sodium (FLV) belongs to the family of statins, drugs specialized in lowering cholesterol [1–3] (Scheme 1). Statins inhibit HMG-CoA reductase, implying a reduction in cholesterol synthesis in the blood [1,3]. Likewise, pioglitazone hydrochloride (PGZ·HCl) is part of the class of thiazolidinediones (TZDs) and rosiglitazone (Scheme 1). TZDs are insulin-sensitizing drugs, also known as PPAR $\gamma$  inhibitors [4]. These molecules can reduce plasma glucose and insulin levels, improving the lipid disorders that patients with type 2 diabetes mellitus may present [5]. In this sense, combining statins with TZD may benefit treating dyslipidemic diabetic individuals [4,5]. FLV was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 1998 and was patented in 1994 as Lescol $\text{\textcircled{R}}$ , which expired in 2011 [2]. Lescol $\text{\textcircled{R}}$  was presented to the market as immediate release (capsule) or sustained release (8 h 80 mg matrix tablet, Lescol $\text{\textcircled{R}}$ XL) [6]. FLV exhibits various crystalline structures, which impacts this drug's solubility performance and dissolution profiles. Many of these different crystalline structures have been patented. Still, the solid-state and dissolution profile characterization has been vague and poorly informed [2].



**Scheme 1.** Molecular structures of PGZ·HCl and FLV.

In this sense, Cardoso et al. studied intrinsic dissolution rates (IDR) of various crystalline forms of FLV. They evaluated different crystalline forms: FLV raw material (RM), FLV USP (reference substance), and FLV crystallized in multiple solvents, ethanol, and acetonitrile. In general, FLV (RM) presented the best dissolution profile, and the authors comment that these IDR values may depend on the polymorphism and morphology of FLV [2]. On the other hand, there is a discrepancy in the literature in determining whether FLV has solubility problems. Some authors mention that it belongs to class II [7] according to the biopharmaceutical classification system (BCS) (low solubility and high permeability). In this way, Sharma et al. mention that FLV is class II. For this, they prepared solid dispersions (SDs) by kneading, combining FLV with polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) and polyvinyl pyrrolidone K-30 (PVP K30), to improve the solubility of the drug in question [7]. The findings showed improvements in the in vitro experiments (solubility and dissolution profiles) compared to the pure drug. Before this article, Sharma published the preparation of SDs (FLV in the presence of PEG 6000 and PVP K30) but prepared differently [8]. They mention that FLV is practically insoluble in water; additionally, they do not specify what happened to the solubility of the FLV-SDs systems. El-Helw has also published the preparation of nanostructured lipid carriers containing FLV (FLV-NLC) to increase the aqueous solubility of the statin [9]. This work aimed to prepare these FLV-NLCs to improve the bioavailability of FLV. The drug-release experiments indicated it to be a sustained-release system that considerably enhanced bioavailability.

On the other hand, Bikiaris et al. mention that FLV is highly soluble in water (>50 g/L) [10]. The authors prepared different SDs (Eudragit RS 100, Chitosan, and PVP) with FLV. They only performed drug release profiles for FLV-PVP since they described that PVP dissolves rapidly in water. The highest release rate was observed for FLV-PVP containing 10–20 %w of FLV. As the FLV content increased in the SDs, the release rate decreased. Although they do not specify whether they conducted release rate experiments

with the other SDs, the authors mention that depending on the drug carrier, it produces completely different dissolution profiles for each SD, suggesting that each matrix follows a different drug release mechanism.

FLV is highly hygroscopic, making it unstable as it exhibits various conformational changes. These conformational changes are due to modifications in intermolecular interactions, which can alter its solubility in water and its bioavailability [11].

In this sense, there are disagreements about whether FLV should be considered a class II drug or a highly water-soluble compound. In this way, we want to follow the premise that Cardoso mentioned, depending on the crystalline form of FLV, which can affect its solubility and dissolution profiles. This paper describes the mechanochemical preparation by ball milling the solid-form drug–drug PGZ·HCl-FLV in different stoichiometric ratios. Due to the great synthetic versatility that mechanochemistry has shown in recent years, these solid forms will be prepared using neat grinding (NG) and liquid-assisted grinding (LAG) [12,13]. We chose PGZ·HCl as a drug cofomer due to the potential therapeutic benefit in combinatorial therapy presented by TZD statins in diabetic patients with dyslipidemia [4,5]. It should be remembered that coamorphous materials belong to the SD family and are based on combining two or more low-molecular-weight components to form a homogeneous amorphous monophasic solid form [14–16]. In this sense, IDR studies will be carried out on the solid forms obtained through mechanochemical exploration to determine if these properties were modified. Furthermore, IDR studies explain the relationship between the dissolution rate and the solid form in which the drug is found [17]. In this way, these studies are vital in formulating pharmaceutical dosage forms.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Materials

All the pharmaceutical reagents were purchased from Tokyo Chemical Industry™ (PGZ·HCl: P1901) or Merck-Supelco México™ (FLV: PHR1620) and were used as received. The solvents were purchased from Tecsiquim™ and were used as received.

### 2.2. Methods

#### 2.2.1. NG or LAG Solvent Screening (Stoichiometry Ratio 1:1)

NG or LAG solvent screening was performed to prepare the solid forms using a Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch device. [12] PGZ·HCl (97.46 mg, 0.248 mmol) and FLV (107.49 mg, 0.248 mmol) were used in a 1:1 stoichiometric ratio. For every LAG experiment, 100 µL of solvent was added. The solvents used were hexane, ethyl acetate (AcOEt), ethanol (EtOH), and water [12,13]. Stainless steel bowls of 20 mL containing 10 stainless steel balls (10 mm diameter) were used. The NG or LAG experiments were conducted at 600 rpm for 30 min.

#### 2.2.2. Evaluation of the Formation of the Multicomponent Salt PGZ-FLV (EtOH, Stoichiometric Ratio 1:1) at Different Grinding Times

Mechanochemical studies of PGZ-FLV (LAG with EtOH) were carried out by lengthening the milling times (Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch device) and applying heat treating (H.T.) at 140 °C. PGZ·HCl (194.92 mg, 0.496 mmol) and FLV (214.98 mg, 0.496 mmol) were used. At the beginning, 100 µL EtOH was added. Stainless steel bowls of 20 mL containing 10 stainless steel balls (10 mm diameter) were used. The experiments were carried out at 600 rpm. A sample was periodically withdrawn to be analyzed by XRPD at 30, 60, 90, and 120 min. To the sample at 120 min was applied H.T. (120 min + H.T.). H.T. was carried out using an OMH60 Heratherm Thermo Scientific® mechanical convection oven. An initial temperature of 50 °C was started, with a heating rate of 10 °C/min, and the maximum temperature reached 140 °C (for 1 h). Once the powders have been removed from the oven, they are ground while hot in an agate mortar for 30 min (120 min + H.T.).

### 2.2.3. Evaluation of the Amorphization Ability of the PGZ·HCl

Starting with 250 mg of PGZ·HCl, it was ball-milled in a Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch device for 150 min under NG. Stainless steel bowls of 20 mL containing 10 stainless steel balls (10 mm diameter) were used. The experiments were carried out at 600 rpm. A sample was periodically withdrawn to be analyzed at 30, 60, 90, and 120 min. It should be noted that approximately 40 mg of the sample was periodically removed (30, 60, 90, 120, and 150 min) to be characterized by XRPD and DSC-TGA.

### 2.2.4. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-FLV Solid Forms (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 and 1:10)

Table 2 shows the amounts in mg of each drug used to prepare the corresponding solid forms. For each solid form, NG was used for 30 min. A Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch device was used. Stainless steel bowls of 20 mL containing 10 stainless steel balls (10 mm diameter) were used. The experiments were carried out at 600 rpm.

### 2.2.5. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-FLV Solid Forms (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1)

Table 4 shows the amounts in mg of each drug used to prepare the corresponding solid forms. For each solid form, NG was used for 30 min. A Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch device was used. Stainless steel bowls of 20 mL containing 10 stainless steel balls (10 mm diameter) were used. The experiments were carried out at 600 rpm.

### 2.2.6. Thermal Analysis

Different types of equipment were used interchangeably to carry out the DSC and TGA experiments. A simultaneous thermal analyzer Netzsch STA 449 F3 Jupiter was used. A DSC Q100 V9.9 Build 303 (TA instruments) was used. Additionally, a TGA Q5000 V3.17 Build 265 (TA instruments) equipment was employed. The samples were placed (2–4 mg) in sealed non-hermetic aluminum pans and were scanned at a heating rate of 10 °C/min from 30–400 °C under a dry nitrogen atmosphere. The calculated glass temperature ( $T_g$ ) values of synthesized solid forms were predicted employing the Gordon–Taylor equation [18].

$$T_{g_{mix}} = \frac{w_1 T_{g1} + w_2 T_{g2} K}{w_1 + w_2 K} = \frac{T_{g1} \cdot \rho_1}{T_{g2} \cdot \rho_2}$$

$T_{g1}$  and  $T_{g2}$  are glass transition of components 1 (FLV: 69.5 °C) [10] and 2 (PGZ·HCl: 64.4 °C) [19],  $w_1$  and  $w_2$  are weight fractions of the components, and  $T_{g_{mix}}$  is the glass transition of the coamorphous mixture. Density values were obtained from the literature: FLV (1.20 g/cm<sup>3</sup>) [20] and PGZ·HCl (1.26 g/cm<sup>3</sup>) [21].

The crystallinity of the participating drugs within the coamorphous mixture was determined using the Rawlinson equation [22].

$$\%Crystallinity = \frac{\Delta H_{m \text{ coamorphous}}}{\Delta H_{m \text{ drug}} \cdot w} \cdot 100$$

where  $\Delta H_{m \text{ coamorphous}}$  is the enthalpy of the coamorphous mixture (J/g),  $\Delta H_{m \text{ drug}}$  is the enthalpy of the pure drug (J/g), and  $w$  is the weight fraction of the drug in the coamorphous mixture.

### 2.2.7. X-ray Powder Diffraction (XRPD)

XRPD experiments were carried out in a Bruker D8 Advance diffractometer with Bragg–Bretano geometry, Cu K $\alpha$  radiation (1.54060 Å), and a Linxeye detector. Each sample was measured by a continuous scan between 5 and 60° in  $2\theta$ , with a step time of 151.19°/min and a step size of 0.0198°.

### 2.2.8. Nuclear Magnetic Resonance

CP MAS solid-state NMR (SSNMR) spectra were recorded in a Bruker Avance II 300 spectrometer (operating at  $^1\text{H}$  300 MHz,  $^{13}\text{C}$  75 MHz, and  $^{15}\text{N}$  30 MHz). SSNMR measurements were carried out on a 4 mm double rotor resonance CP-MAS probe at a 5–6 kHz spinning rate with a cross-polarization contact time of 2 ms and delay of 5 s. In addition, HMBC and HSQC experiments were carried out in a Bruker Avance III 500 (operating at  $^1\text{H}$  500 MHz,  $^{13}\text{C}$  125 MHz, and  $^{15}\text{N}$  50 MHz). Solution NMR measurements were carried out on a 4 mm broadband probe with two channels; the heteronuclear channel can be tuned  $^{31}\text{P}$  (202 MHz) until  $^{107}\text{Ag}$  (27 MHz), with Z-axis gradients. The HMBC and HSQC  $^{15}\text{N}$  experiments used  $\text{NH}_3(\text{l})$   $\delta = 0$  ppm as the internal reference and glycine ( $\delta = 38$  ppm) as the secondary standard.

### 2.2.9. FT-IR

An ALPHA II Platinum ATR Bruker spectrometer with a device for solid-state samples was used. In total, 64 scans were performed on each sample.

### 2.2.10. Intrinsic Dissolution Studies

The intrinsic dissolution constants ( $K_{\text{int}}$ ) were determined according to the conditions established in the Pharmacopoeia of the United Mexican States (PUMS) 13th edition [23]. The experiments used tablets prepared with a hydraulic press with a pressing force of  $250 \text{ kg/cm}^2$ . Dissolution rates were determined using Wood's apparatus according to the pharmacopoeial technique (PUMS 13th edition). Dissolution profiles were performed using distilled water ( $\text{pH} = 6.50$ ) as the established dissolution medium for Fluvastatin sodium salt (PUMS 13th edition). Distilled water was obtained from an Elix-3 Essential system at  $15 \text{ m}\Omega\cdot\text{cm}$  resistivity. The experiments were carried out in triplicate at  $37^\circ\text{C}$  under constant stirring (100 rpm) in a continuous volume of 900 mL. The profiles were quantified using an Agilent 1260 series Infinity II HPLC equipment, with a high-performance autosampler (G1367E) under the following chromatographic conditions: mobile phase MeOH and 0.01 M  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{pH} = 2$  (75:25), a flow of 1 mL/min, using a Zorbax Eclipse XDB-C18 column,  $4.6 \times 150 \text{ mm}$ , a particle size of  $5 \mu\text{m}$ , a diode array UV-vis detector, and samples were measured at a wavelength of 238 nm.

### 2.2.11. Eutectic Binary Mixture Screening by DSC Data

The binary phase diagram was constructed from the thermograms of the different molar ratios prepared by NG. In the case of molar proportions 2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1, the appearance of two endothermic events (solidus and liquidus points) was clear [24]. It should be noted that these samples were run at a heating rate of  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . However, in the case of molar ratios 1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10, this differentiation of the solidus and liquidus points was not so evident, and they were run at  $2^\circ\text{C}/\text{min}$  since we have previously seen that, to improve the visualization precision in some thermal events, it is necessary to change the rates heating [25]. These samples were run on a Netzsch STA 449 F3 Jupiter simultaneous thermal analyzer. In ratios 1:8 and 1:10, it was impossible to differentiate the two events of incongruent fusion and excess of PGZ·HCl. In addition, the Tammann triangle plot was constructed using the values of  $\Delta H_{\text{m}}$  solidus run at  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  [26]. The  $\Delta H_{\text{m}}$  solidus of outcomes 1:8 and 1:10 were not considered in the plot because they could not be determined precisely on the thermogram.

### 2.2.12. Scanning Electron Microscopy Studies (SEM)

SEM evaluated the morphology of each solid form on a JEOL (JSM-6610) microscope. For sample preparation, the specimen was dried and fixed on a stub with carbon double-stick tape and then coated with gold for 90 s under vacuum using a Denton IV sputtering chamber.

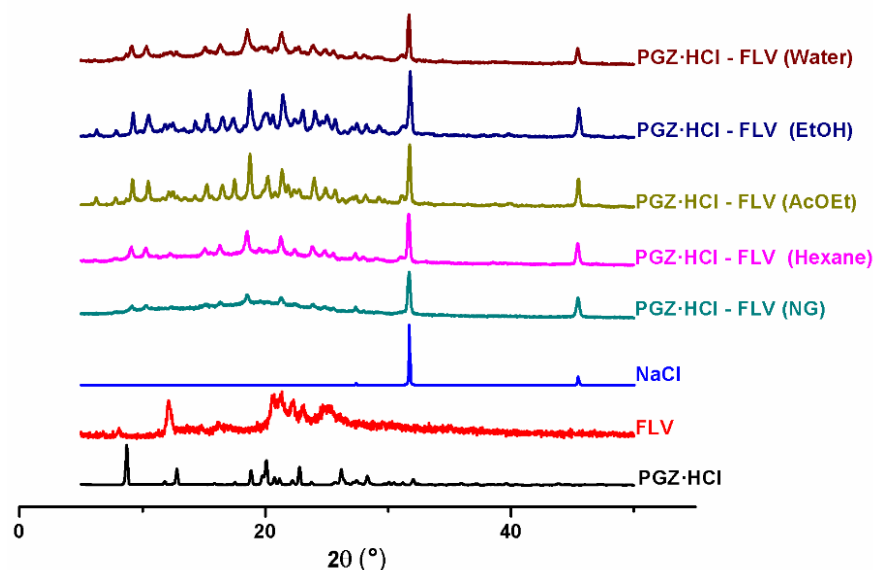
### 2.2.13. X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS)

XPS analyses were carried out in an ultra-high vacuum (UHV) system scanning XPS microprobe PHI 5000 Versa Probe II, with an Al  $K_{\alpha}$  X-ray source ( $h\nu = 1486.6$  eV) monochromatic with a 100  $\mu\text{m}$  beam diameter and a multi-channel detector (MCD) analyzer. The XPS spectra were obtained at  $45^{\circ}$  to the normal surface with constant analyzing energy (CAE)  $E_0 = 117.40$  and  $11.75$  eV survey surface and a high-resolution narrow scan. The peak positions were referenced to the background Ag  $3d_{5/2}$  photopeak at  $368.20$  eV, with an FWHM of  $0.56$  eV, and C  $1s$  hydrocarbon groups at  $285.00$  eV, Au  $4f_{7/2}$  at  $84.00$  eV central peak core level position. The XPS spectrum was fitted with the MultiPak PHI software [27] and a spectral data processor SDP v 4.1 [28].

## 3. Results

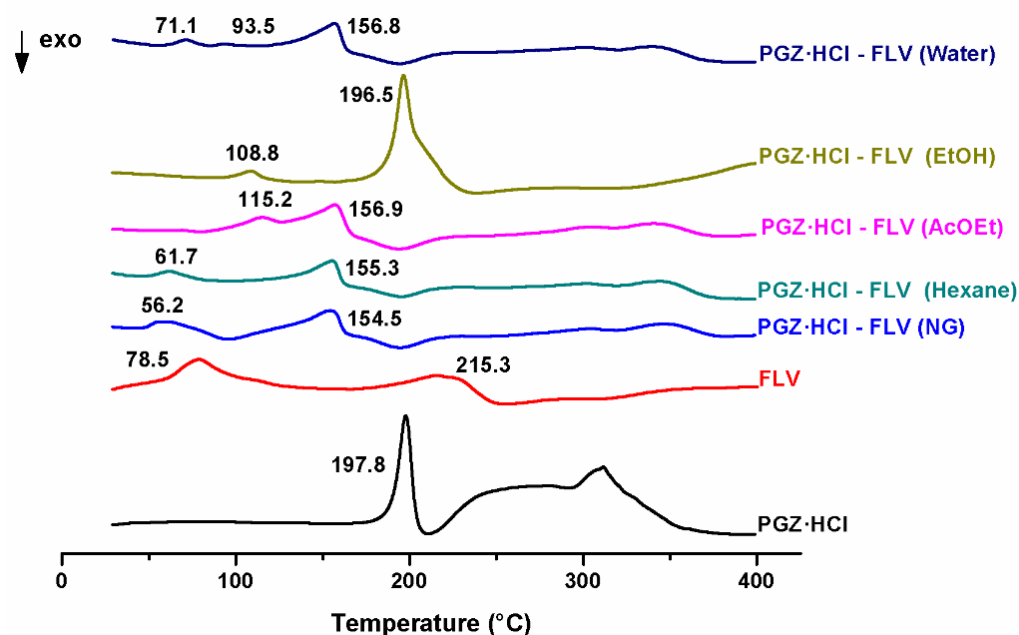
### 3.1. NG and LAG Solvent Screening (Stoichiometry 1:1)

The first studies for preparing this solid binary form PGZ·HCl-FLV were carried out in the stoichiometric ratio (1:1). This molar ratio was used as a reaction model to explore mechanochemical reactions by NG or LAG. LAG employed various solvents (hexane, AcOEt, EtOH, and water) to see their effect on forming the solid form. Initially, the results were analyzed by XRPD (Figure 1). At first glance, the solid binary forms obtained by NG or LAG present a different diffractogram than pure drugs. In fact, in the case of NG, it was the one that showed a considerable amorphous contribution; however, incipient reflections due to PGZ·HCl are noted. In addition, the presence of NaCl, an expected byproduct of the grinding reaction, is observed. In the case of the diffractogram of the solid form (EtOH), the corresponding result is 120 + H.T. (Section 2.2.2).



**Figure 1.** Diffractograms of the solid phases PGZ·HCl-FLV (1:1) prepared by NG or LAG solvent screening.

Additionally, these solid phases were also evaluated by DSC (Figure 2). In the case of the thermogram of the solid form (EtOH), the corresponding result is 120 + H.T. (Section 2.2.2). The Supplementary Material (Figure S1) presents the individual DSC-TGA thermograms of the solid binary forms and pure drugs. The thermodynamic data of all the outcomes are concentrated in Table 1.



**Figure 2.** DSC thermograms of the solid phases PGZ·HCl-FLV (1:1) prepared by NG or LAG solvent screening.

**Table 1.** Thermodynamic data of the different outcomes prepared by NG or LAG solvent screening.

Outcome NG or LAG Solvent Screening	PGZ·HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ·HCl (%w)	FLV (%w)	T <sub>first peak</sub> (°C)	T <sub>onset second peak</sub> (°C)	T <sub>m second peak</sub> (°C)	ΔH <sub>m second peak</sub> J/g	T <sub>g exp</sub> /T <sub>g clcd</sub> °C	%Cristallinity PGZ·HCl	%Cristallinity FLV
PGZ·HCl	-	-	-	-	-	190.0	197.8	125.5	64.4 [19]	-	-
FLV	-	-	-	-	78.6	186.2	215.6	97.0	69.5 [10]	-	-
NG	97.46	107.49	46.86	53.14	T <sub>c</sub> : 95.8 exo	T <sub>m</sub> : 140.6	T <sub>m</sub> : 154.5	38.73	56.2/67.07	65.85	75.13
Hexane	97.46	107.49	46.86	53.14	-	T <sub>m</sub> : 135.5	T <sub>m</sub> : 155.3	46.16	61.7/67.07	78.49	89.55
AcOEt	97.46	107.49	46.86	53.14	T <sub>m</sub> : 115.2	-	T <sub>m</sub> : 156.9	98.8	-	-	-
EtOH	97.46	107.49	46.86	53.14	-	188.4	196.5	223.6	108.8/44.28	-	-
Water	97.46	107.49	46.86	53.14	-	136.8	156.8	47.95	71.1 and 93.5/44.28	-	-

In the case of FLV, a first thermal event is observed at 78.5 °C and corresponds to the release of a water molecule of hydration, concerning the data provided by the TGA. In contrast, 215.3 °C corresponds to the melting temperature (T<sub>m</sub>) [2]. PGZ·HCl shows a DSC thermogram with a single event corresponding to the melting temperature of 197.8 °C [29]. The DSC thermogram of the solid-form PGZ·HCl-FLV (NG) presents three thermal events: (T<sub>g</sub>: 56.2 °C), crystallization temperature (T<sub>c</sub>: 95.8 °C, exo), and T<sub>m</sub>: 154.5 °C. The presence of a single T<sub>g</sub> value suggests the miscibility of the components to form an amorphous single-phase (coamorphous) mixture since if two T<sub>g</sub> values were observed, it would indicate that the mixture of the constituents would be separated into two phases [30]. The T<sub>g</sub> event presents an enthalpy relaxation endotherm [18]. Typically, a T<sub>g</sub> signal does not exhibit an endothermic contribution. When it has one, it is due to an enthalpic relaxation (ΔH) due to the aging or relaxation of the amorphous sample [18]. This endothermic enthalpy relaxation effect increases as the solid form ages or relaxes. The degree of relaxation that one of the components in the mixture can present is a function of the enthalpy change. This should be considered an equilibrium of going from a glassy state to a supercooled liquid [31]. In this case, the solid-form PGZ·HCl-FLV 1:1 prepared by NG presented an enthalpy relaxation contribution of 11.66 J/g (Figure S1). The crystallization event (ΔH<sub>c</sub>) shows an enthalpy value of 22.1 J/g. This T<sub>c</sub> event is due to PGZ·HCl, as discussed in Section 3.3. PGZ·HCl is reluctant to being amorphized by ball milling. The crystallinity percentages of each drug within the coamorphous mixture were determined using the Rawlinson equation (Section 2.2.6) (Table 1). PGZ·HCl (65.85%) and FLV (75.13%) values were found. Therefore, it is suggested that once the coamorphous (single-phase amorphous) mixture is formed,

both drugs cannot stabilize each other in an amorphous form, undergoing recrystallization in both cases. It should be noted that even when this coamorphous mixture establishes strong interactions (see Section 3.2, Figure 8), it does not serve as a stabilizing factor to avoid the enthalpy effect of relaxation. This recrystallization process of one of the components within coamorphous systems has already been seen previously in tadalafil-repaglinide [32].

The solid phase PGZ·HCl-FLV (hexane) presents only two events— $T_g$ : 61.7 °C and  $T_m$ : 155.3 °C. The calculation of the percentage crystallinity of the components was FLV (89.55%) and PGZ·HCl (78.49%). Comparing these results with those obtained for the solid form prepared by NG, the latter presents a greater amorphous contribution. Based on this, the formation of the coamorphous 1:1 mixture can be further favored using NG. The binary phase PGZ HCl-FLV (AcOEt) from the DSC is a physical mixture since it presents two fusion events (115.2 and 156.9 °C). The solid phase PGZ·HCl-FLV (EtOH) exhibits an enthalpy relaxation endotherm (108.8 °C), and the melting temperature is observed at  $T_m$ : 196.5 °C. Finally, PGZ·HCl-FLV (water) presents two values of  $T_g$  (71.1 and 93.5 °C). After these events, the  $T_m$  event is observed at 156.6 °C. The presence of two  $T_g$  indicates that the components are physically separated [30].

The  $T_g$  value for NG was calculated (67.07 °C) using the Gordon–Taylor equation (Section 2.2.6). It should be considered that this equation does not consider the interactions that the components may present [33,34]. In this way, it was argued that when the calculated value is below the experimental value, it is due to an establishment of interactions not contemplated. In our case, the opposite happens; the estimated value is higher. In this regard, it can be mentioned that with sucrose inhibiting its crystallization, adding various polymers can prevent this due to the additives establishing interactions with the carbohydrate [35]. The authors point out that molecular mobility should not be viewed as the only factor controlling the inhibition of sucrose crystallization. Other thermodynamic and geometric factors must be considered within the nucleation processes that give rise to recrystallization [35]. Thus, apart from the fact that the Gordon–Taylor equation does not consider the interaction between the components, other unforeseen factors must exert an influence, hence this deviation. The relaxation enthalpy effects are not considered in this equation which may affect the fact that the experimental and calculated values correlate poorly.

With these results, it can be said that the solid form obtained from NG is coamorphous.

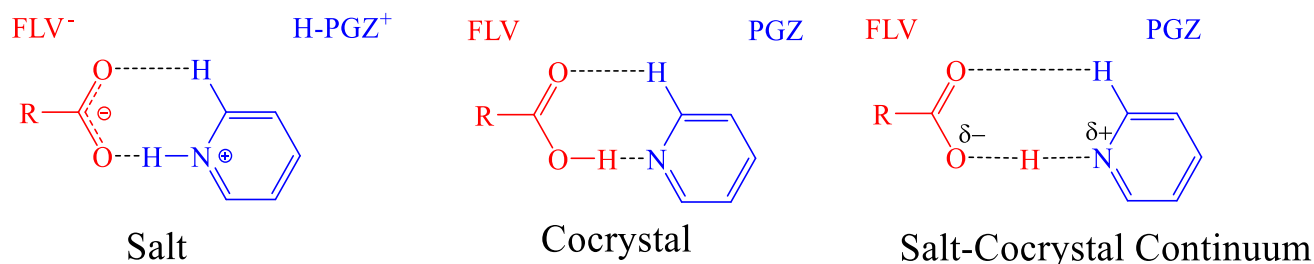
On the other hand, employing LAG using EtOH favored the formation of the salt–cocrystal continuum. Later in this section, we will describe how this material was determined to have formed using X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). Note the great difference in  $\Delta H_m$  values among the coamorphous form obtained by NG and the salt–cocrystal continuum obtained by LAG using EtOH (Table 1). This solid form presents a  $\Delta H_m$  value 5.77 higher than the coamorphous mixture obtained by NG.

We evaluated the stability of the salt–cocrystal continuum at different milling times and applied H.T. to prove if this may favor coamorphous formation (Figure S2). Unfortunately, we could not observe any change from the diffractograms once the salt–cocrystal continuum was formed, increasing the milling times and applying H.T. This does not favor the formation of the coamorphous mixture.

Rades et al. have recently published the obtaining of coamorphous systems by ball milling (carbamazepine (CBZ)) starting from the cocrystal CBZ-TAR 1:1 (TAR: tartaric acid) [36]. Notably, other cocrystals were explored in an attempt to amorphize them by ball milling, but the results were unsuccessful. They observed that in physical mixtures (CBZ–MEA, CBZ–TAR, and CBZ–SAC, MEA: maleic acid and SAC: saccharin), it was possible to access the formation of the corresponding coamorphous mixture by ball milling, although they showed short stability times and tended to recrystallize. Likewise, they also found that these CBZ-coformer systems, starting from a physical mixture, are more feasible to obtain the coamorphous mixture by ball milling than to try to prepare the coamorphous mixture from the cocrystal. This is mentioned by the unsuccessful attempt to obtain the coamorphous mixture from the salt–cocrystal continuum by extending the milling times

(Figure S2). This may be because the  $\Delta H_m$  value is so high (Table 1) compared to pure drugs. As a result, stronger intermolecular interactions are established within the crystal lattice of the salt–cocrystal continuum. The energy provided by ball milling is not enough to break them down and amorphize the components to give rise to the coamorphous mixture. Something interesting to mention is that the LAG screening solvent and NG promoted different binary solid forms: NG and hexane (coamorphous); AcOEt (physical mixture); EtOH (salt–cocrystal continuum) and water (which presents two  $T_g$ , indicating immiscibility of the components). It has already been mentioned that LAG confers mobility to the components involved, imparting additional degrees of freedom (orientational and conformational) to the molecules that affect the result of the reaction, which otherwise cannot be accessed by NG [37]. This diversity in obtaining different solid forms prepared by LAG or NG can allow studying the formation mechanisms of cocrystals since at least three mechanisms have been proposed: molecular diffusion, eutectic formation, and mediation by an amorphous phase [12]. This demonstrates the potential of mechanochemistry to obtain solid forms that can be considered intermediates to propose reaction mechanisms. Studies show a cocrystal can be formed via an amorphous state [38,39].

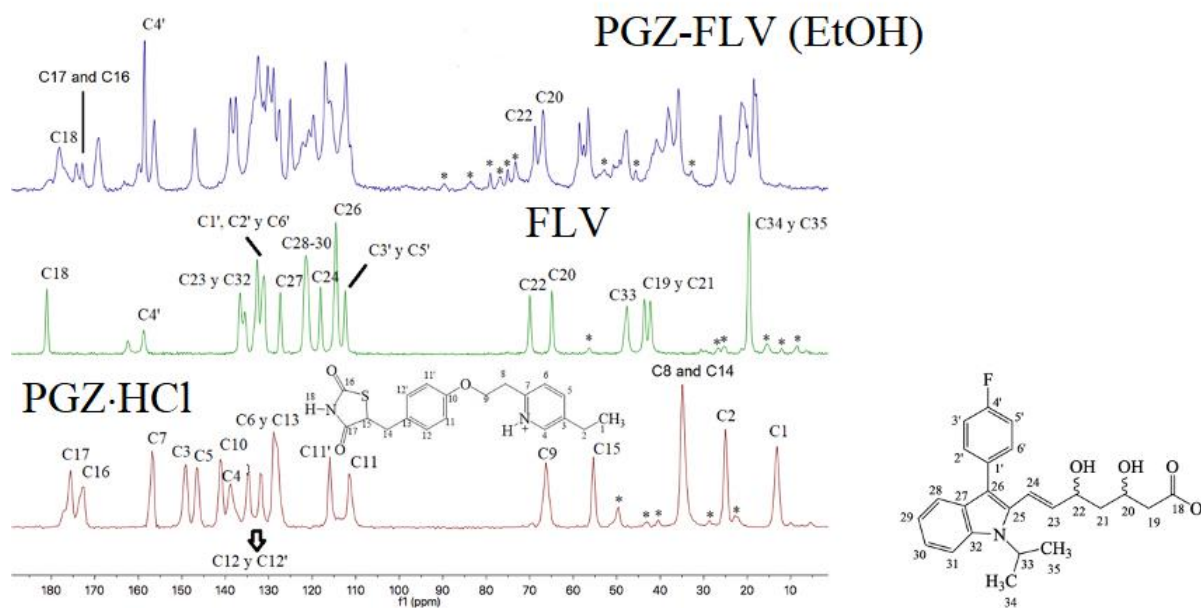
As mentioned, this section will discuss why the solid form obtained by LAG using EtOH is a salt–cocrystal continuum, mainly using SSNMR and XPS. In this case, the outcome 120 + H.T. was used. The salt–cocrystal continuum form is when a proton is between the acid and the base (quasi-proton state, equidistant between the two) [40]. Using these analytical techniques, we can differentiate what situation this solid form is in depending on the synthon it has formed (Figure 3).



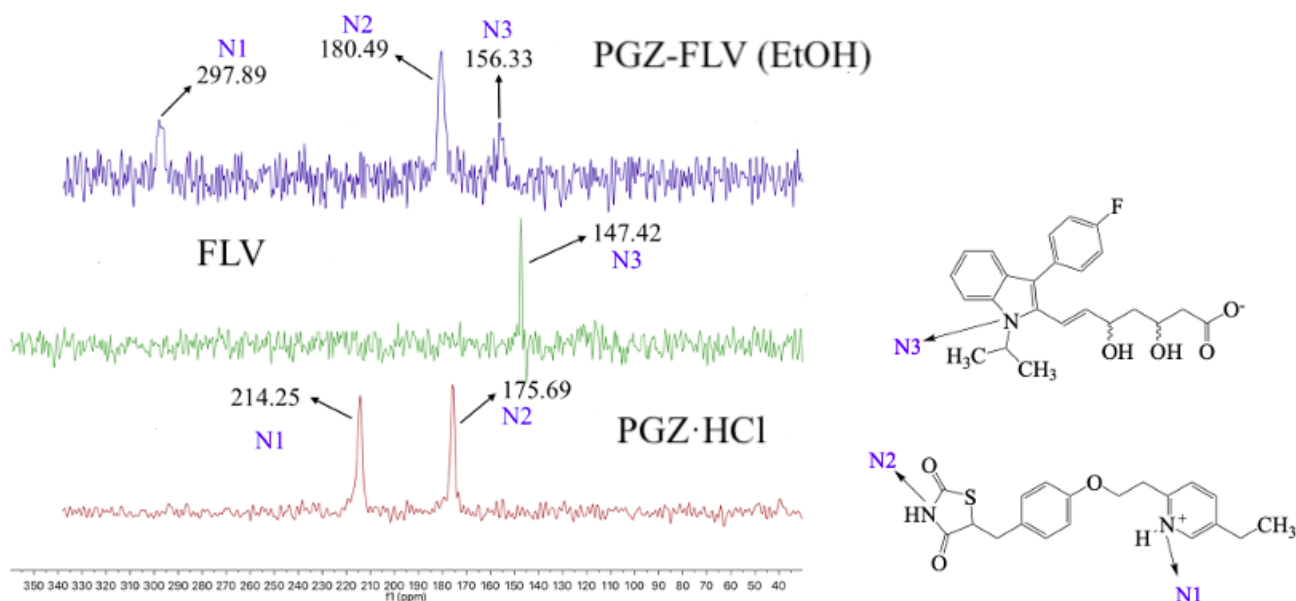
**Figure 3.** Molecular recognition  $-\text{COO}^- \cdots \text{H-N}_{\text{pyr}}$  (salt),  $-\text{COOH} \cdots \text{N}_{\text{pyr}}$  (cocrystal), or  $-\text{COO}^{\delta-} \cdots \text{H} \cdots \delta^+ \text{N}_{\text{pyr}}$  (salt-cocrystal continuum).

This solid-form PGZ-FLV (EtOH) was analyzed by  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  SSNMR (Figures 4 and 5). The assignment of  $\delta$  in  $^{13}\text{C}$  SSNMR of FLV was made based on what has already been reported [2]. In  $^{13}\text{C}$ , SSNMR of PGZ-HCl was determined by comparing the already reported NMR in solution in  $d_6$ -DMSO [41]. As can be seen in Figure 4, the  $^{13}\text{C}$  SSNMR spectra of PGZ-HCl, FLV and the solid-form PGZ-FLV (EtOH) are found. Notably, in the case of the FLV spectrum, the signals at 158.1 and 162.5 ppm are due to a splitting of C4' due to a scalar spin–spin C4'–F coupling of 267 Hz [2]. On the other hand, in the solid-form PGZ-FLV (EtOH) spectrum, only the most important  $^{13}\text{C}$  atoms that participate in relevant molecular interactions are indicated. For example, in the first instance, a  $\Delta\delta = -2.54$  ppm ( $\delta$  178.5<sub>solid-form PGZ-FLV (EtOH)} –  $\delta$  181.04<sub>FLV}</sub>) can be observed in the C18 atom. This indicates that C18 underwent an upfield shift experiencing protection because the  $-\text{COO}^-$  group of FLV established a new intermolecular interaction once it was formed, suggesting the formation of a new synthon. Subsequently, C17 and C16 in the solid-form PGZ-FLV (EtOH) a  $\Delta\delta\text{C17} = -1.3$  ppm ( $\delta$  174.4<sub>solid-form PGZ-FLV (EtOH)} –  $\delta$ (75.7<sub>PGZ-HCl}</sub>) and  $\Delta\delta\text{C16} = 0.8$  ppm ( $\delta$  (73.2<sub>solid-form PGZ-FLV (EtOH)}) –  $\delta$  172.4<sub>PGZ-HCl}</sub>) are observed. C17 and C16 correspond to the carbonyl groups  $-\text{C}=\text{O}$  of the TZD ring of PGZ-HCl.</sub></sub></sub>





**Figure 4.**  $^{13}\text{C}$  SSNMR spectra of PGZ·HCl, FLV, and the solid-form PGZ-FLV (EtOH) (stoichiometry 1:1). \* Spinning sidebands.



**Figure 5.**  $^{15}\text{N}$  SSNMR spectra of PGZ·HCl, FLV, and the solid-form PGZ-FLV (EtOH).

Additionally,  $\text{C4}'$  of the FLV once the solid-form PGZ-FLV (EtOH) is formed, a  $\Delta\delta\text{C4}' = 0$  ppm ( $\delta 158.8_{\text{solid-form PGZ-FLV (EtOH)}} - \delta 158.8_{\text{PGZ·HCl}}$ ) is observed; however, a decrease in the scalar spin–spin coupling is detected  $\text{C4}'\text{-F}$  of 112.5 Hz. Subsequently, shifts are perceived in carbons  $\text{C22}$  and  $\text{C20}$  ( $-\text{C-OH}$ ) of the FLV in the solid-form PGZ-FLV (EtOH), a  $\Delta\delta\text{C22} = -0.8$  ppm ( $\delta 69.2_{\text{solid-form PGZ-FLV (EtOH)}} - \delta 70.0_{\text{PGZ·HCl}}$ ) and  $\Delta\delta\text{C20} = 2.5$  ppm ( $\delta 67.4_{\text{solid-form PGZ-FLV (EtOH)}} - \delta 64.9_{\text{PGZ·HCl}}$ ).

In addition, HSQC and HMBC spectroscopy experiments were performed. Figures S3 and S4 show the HMBC and HSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  NMR spectra of PGZ·HCl in  $d_6$ -DMSO. These experiments determined values (in solution) of the  $^{15}\text{N}$  nuclei in PGZ·HCl [41]. These  $\delta$  determinations served to assign the  $\delta$  values of  $^{15}\text{N}$  SSNMR.

Concerning  $^{15}\text{N}$  SSNMR spectra for PGZ·HCl, FLV, and the solid-form PGZ-FLV (EtOH), they are presented in Figure 5. The N1 (PGZ·HCl) signal, compared to N1 of the solid binary

form EtOH, shows a  $\Delta\delta = 83.64$  ppm ( $\delta_{297.89}$  solid-form PGZ-FLV (EtOH)  $- \delta_{214.25}$  PGZ·HCl), indicating that a new interaction was formed [42–51]. In the first instance, the chemical shift value of N1 in the solid-form PGZ-FLV (EtOH) indicates that it is a deprotonated pyridine moiety [43,48]. This suggests that the carboxylate abstracted the proton. In this way, molecular recognition of the type  $-\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{pyr}}$  (cocrystal) or  $-\text{COO}^{\delta-}\cdots\text{H}\cdots\delta^+\text{N}_{\text{pyr}}$  (salt–cocrystal continuum) was established (Figure 3). Unfortunately, several attempts to crystallize this solid binary form (EtOH) failed to prove that proton transfer existed. However, XPS can be an important tool for differentiating whether a multicomponent solid form is a salt, cocrystal, or salt–cocrystal continuum [40,43,52]. According to the pK<sub>a</sub> rule of three ( $\Delta\text{pK}_a = \text{pK}_{a[\text{base}]} - \text{pK}_{a[\text{acid}]}$ ), [53] considering the pK<sub>a</sub> values of the initial components PGZ·HCl (4.02<sub>strongest acidic</sub> and 5.65<sub>strongest basic</sub>) [54] and FLV (4.5), ref.[55]  $\Delta\text{pK}_a < 0$  indicates a neutral binary adduct (cocrystal). Although the found value of  $\Delta\text{pK}_a$  was 0.48, it should not be considered a salt since it must satisfy  $\Delta\text{pK}_a > 3$ , while if the difference is less than 1, a cocrystal is obtained. It should be remembered that this is an empiric rule. The N 1s XPS spectra of PGZ·HCl, FLV, and the solid binary form (EtOH) are shown in Figure S5. They exhibit peaks corresponding to the photoemissions of C=NH<sup>+</sup> (C7=N1) and C-NH (C4-N1 and C16/17-N2) for PGZ·HCl, C-N (C25/32/33-N3) for FLV, and C=N (C7=N1), C-NH (C4-N1 and C16/17-N2), and C-N (C25/32/33-N3) for PGZ-FLV (EtOH). The photoemission corresponding to C=NH<sup>+</sup> (398.65 eV) for PGZ·HCl experienced a shift of  $-0.20$  eV in agreement with that observed in PGZ-FLV (EtOH) (398.45 eV). The chemical shift was calculated according to the formula ( $\Delta\text{BE} = \text{BE}_{\text{binary adduct}} - \text{BE}_{\text{initial component}}$ ; binding energy (BE)). This change in chemical shift to lower binding energy indicates the disappearance of localized positive charge, implying that N1 is being deprotonated [52,56]. Recently, Tothadi et al., using XPS N 1s BE combined with single-crystal X-ray diffraction, were able to unequivocally assign in which situation different binary adducts are found according to the different synthons described in Figure 3 [40]. It is concluded in a general way that, according to N 1s BE, the cocrystals containing the moieties above, the values will be found in the interval of 398.7–398.9 eV, and the case of salts, in 400.1–401.1 eV. By comparing the reported binary solid forms, the values of  $\Delta\text{BE}$  can be taken as a reference to determine where our results fit. According to this article, the  $\Delta\text{BE}$  to decide whether it is a cocrystal–salt continuum is 0.4–0.6 eV. However, in the case of the binary system 3,5-Dinitrobenzoic Acid-4-Cyanopyridine with a  $\Delta\text{BE}$  of 0.0 eV, they found that it was a salt–cocrystal continuum. When the salt has been formed, a  $\Delta\text{BE}$  of 0.8–2.7 eV is observed. In the case of cocrystals, a  $\Delta\text{BE}$  of 0.0 eV was reported. From our results, we can propose that the salt–cocrystal continuum was formed (Figure 3); however, we cannot fully state this without single-crystal X-ray diffraction results. However, what can be confirmed is that the H-PGZ<sup>+</sup> pyridinium fragment is deprotonated once it interacts with FLV, according to SSNMR and XPS. In the other peaks corresponding to the photoemissions of C-NH (400.20 eV) for PGZ·HCl and C-N (399.85 eV) for FLV, no chemical shift change is observed according to the spectrum of PGZ-FLV (EtOH) (Figure S5).

Subsequently, in the <sup>15</sup>N SSNMR spectra, N2 shows a  $\Delta\delta = 4.80$  ppm and N3 a  $\Delta\delta = 8.91$  ppm. The very small  $\Delta\delta$  observed in N2 and N3 reflect that these atoms are participating in intermolecular interactions of moderate strength. Thus, it is observed that by utilizing NG or LAG, it is possible to selectively access the formation of the coamorphous mixture (NG, stoichiometry 1:1) or, on the other hand, the salt–cocrystal continuum.

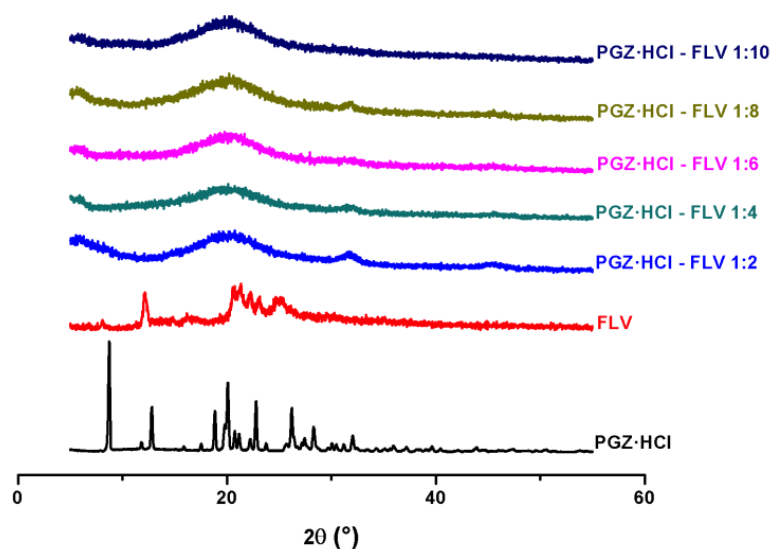
In this way, employing NG, ball milling will be carried out to form the coamorphous mixture of the solid-form PGZ·HCl-FLV in different stoichiometric ratios.

The salt–cocrystal continuum sample was also analyzed by FT-IR, and the full and expanded spectra (2000–1200 cm<sup>-1</sup>) are presented in Figure S6. The table with the frequency values is also shown in Figure S6. The vibrational modes  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$  (a and b; 1744 and 1690 cm<sup>-1</sup>) [57] and  $-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV}}$  (1576 cm<sup>-1</sup>) [2] of the pure drugs were evaluated. Shifts at high frequencies were observed in all vibrational modes analyzed:  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$  (a and b;  $\Delta\nu = 18$  and 21) and  $-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV}}$  ( $\Delta\nu = 39$ ). According to what has been published, it is described that the carboxylate fragment in the Fluvastatin sodium salt was recorded as

1576 and 1573  $\text{cm}^{-1}$  [10,11]. In the specific case of  $-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV}}$ , the shift at high frequencies is consistent with that observed in XPS, where the pyridinium fragment is deprotonating in the presence of the carboxylate.

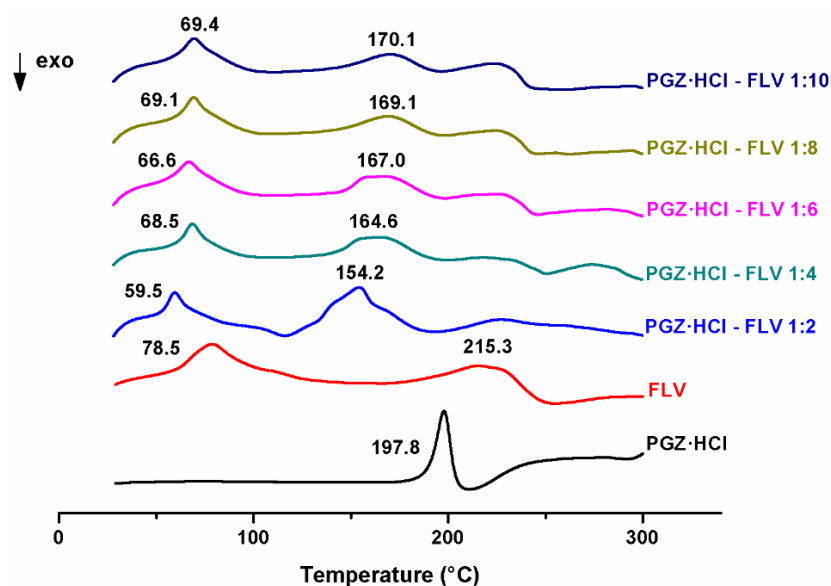
### 3.2. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-FLV Solid Forms (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 and 1:10)

Different molar ratios (1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10) were explored and evaluated by XRPD (Figure 6), keeping PGZ·HCl constant and varying FLV.



**Figure 6.** XRPD diffractograms of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10).

All proportions showed the presence of a halo in interval  $2\theta$  ( $\sim 15\text{--}30^\circ$ ). Initially, these results indicate coamorphous formation due to amorphous contributions in all explored stoichiometric ratios; however, the evaluation of the DSC thermograms shows something different (Figure 7). Additionally, in XRPD, two bulges are observed at  $2\theta$  at  $32$  and  $46^\circ$  due to amorphous NaCl. The intensity of these decreases as the %w of FLV increases in the samples.



**Figure 7.** DSC thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10).

All individual DSC-TGA thermograms for these outcomes are found in Figure S7. Thermodynamic data of these solid forms are presented in Table 2. Based on the curve of the first derivative of the DSC, all the samples allowed us to see the events of  $T_g$  (Figure S7).

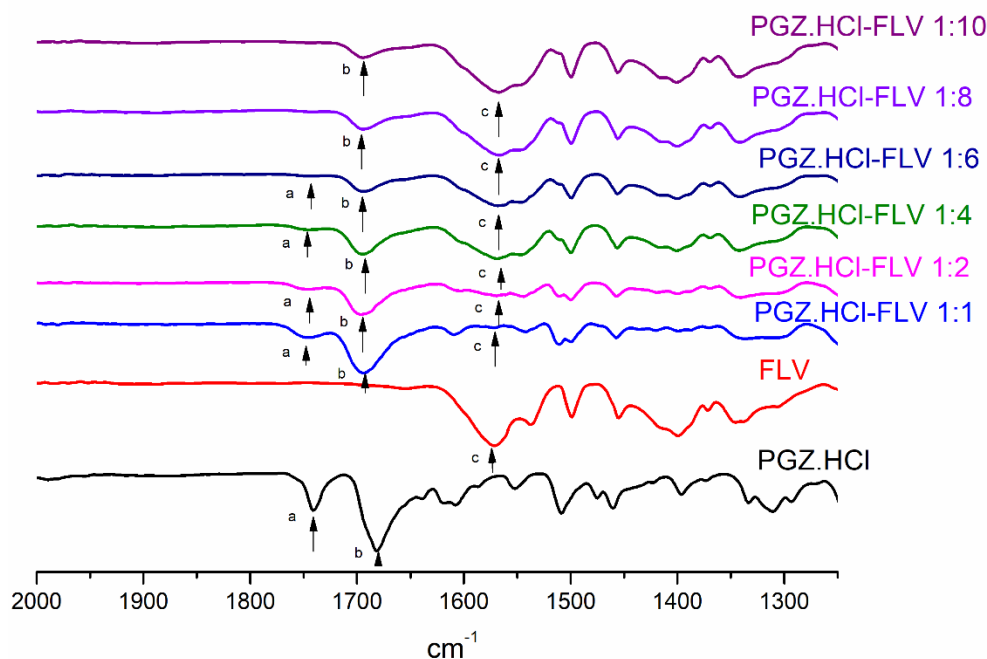
**Table 2.** Thermodynamic data of the different solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10).

Stoichiometric Ratios	PGZ·HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ·HCl (%w)	FLV (%w)	$T_{fus}$ first peak (°C)	$T_c$ (°C)	$T_{onset}$ melting (°C)	$T_m$ (°C)	$\Delta H_m$ J/g	$T_{g\ exp}/T_{g\ clcd}$ °C	%Cristallinity PGZ·HCl	%Cristallinity FLV
1:2	94.5	205.7	31.48	68.52	59.3	116.0	132.2	154.2	39.12	42.4/67.86	99.01	58.85
1:4	58.3	252.7	18.75	81.25	68.5	-	119.4	164.6	64.71	46.0/68.52	-	-
1:6	47.4	304.5	13.47	86.53	66.6	-	135.3	167.0	54.68	48.7/68.79	-	-
1:8	33.9	267.3	11.25	88.75	69.1	-	122.5	169.1	52.59	49.9/68.91	-	-
1:10	31.5	332.0	8.67	91.33	69.4	-	119.8	170.1	48.2	50.9/69.04	-	-

All DSCs present a first endothermic event that, according to the TGA, is attributed to water molecules of hydration. Specifically, 1:2 stoichiometry shows a thermogram that contains  $T_g$ : 42.4 °C,  $T_c$ : (116.0 °C, exo), and  $T_m$ : 154.2 °C. This thermogram profile is similar to that observed with the coamorphous 1:1 mixture (in the presence of  $T_g$ ,  $T_c$ , and  $T_m$ ). Calculating the %crystallinity values of the components within the solid phase showed PGZ·HCl: 99.01% and FLV: 58.85% (Table 2). Given these results, since it is not observed, the relaxation enthalpy contribution must be superimposed onto the event corresponding to the thermal event of the water molecule of hydration. PGZ·HCl is almost completely recrystallized, and FLV presents a considerable advance. Therefore, the presence of water in hydration molecules is attributed to this recrystallized FLV. The Gordon–Taylor equation determined the  $T_g$  value for 1:2 stoichiometry at 67.86 °C. Therefore, the calculated value is above the experimental value. As previously mentioned, other factors not contemplated in the Gordon–Taylor equation must have an effect to prevent a good correlation of values. Among these is the effect of the enthalpic relaxation endotherm and water molecules accommodated within the solid phase. Subsequently, observing the second endothermic peak (154.2 °C), and as will be seen in Section 3.4, this 1:2 composition is a mixture of components since it presents an incongruous melting point (solidus) and excess amorphous FLV (liquidus). Therefore, it is considered a eutectic mixture.

In the case of the other molar ratios, two endothermic events (interval 154.6–170.1 °C) are observed again due to the incongruent melting point (solidus) and the excess of amorphous FLV (liquidus). This will be explained in more detail in Section 3.4. In these molar ratios,  $T_c$  events are no longer observed.  $T_g$  values were calculated but deviated above the experimental values (Table 2). Again, this discrepancy is attributed to factors not considered in the Gordon–Taylor equation. As the %w of FLV increases, the calculated value of  $T_g$  deviates greatly from the experimental value. Additionally, it is observed that as the proportion of FLV increases, the  $\Delta H_m$  values decrease.

Analyzing all these stoichiometries utilizing FT-IR showed the following (Figure 8) (expanded in the interval of 2000–1300  $\text{cm}^{-1}$ ). Full spectra are found in Figure S8. The vibrational modes  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$  (1744 and 1690  $\text{cm}^{-1}$ ) and  $-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV}}$  (1576  $\text{cm}^{-1}$ ) of the pure drugs were evaluated (Table 3). The spectrum of the coamorphous 1:1 mixture obtained by NG was added (Figure 8).



**Figure 8.** Expanded FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl–FLV at different stoichiometric ratios (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10).

**Table 3.** Vibrational band assignment of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10).

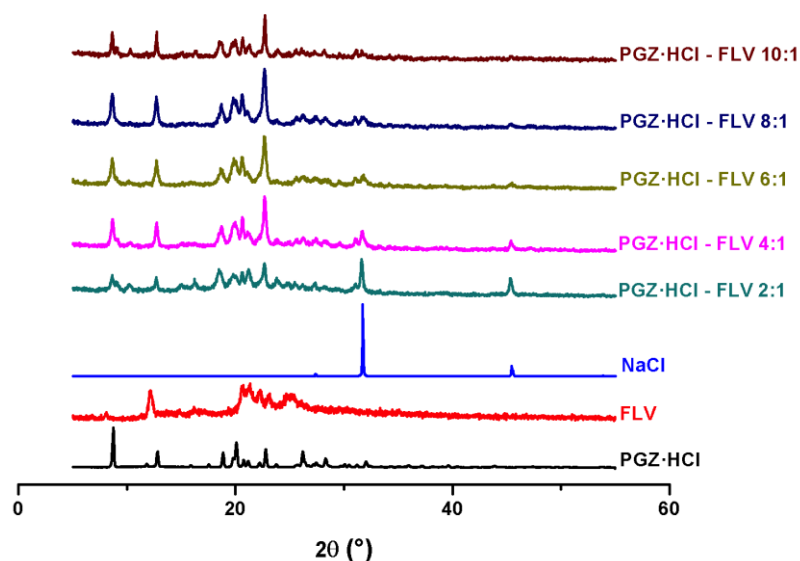
Vibrational Band Assignment	PGZ·HCl	FLV	PGZ·HCl-FLV (1:1)	PGZ·HCl-FLV (1:2)	PGZ·HCl-FLV (1:4)	PGZ·HCl-FLV (1:6)	PGZ·HCl-FLV (1:8)	PGZ·HCl-FLV (1:10)
$-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$ (a, b) ( $\Delta\nu \text{ cm}^{-1}$ )	a: 1741 b: 1682		a: 1743 (2) b: 1693 (9)	a: 1744 (3) b: 1697 (15)	a: 1743 (2) b: 1695 (13)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)
$-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV}}$ (c) ( $\Delta\nu \text{ cm}^{-1}$ )		1572	1548 (24)	1546 (26)	1568 (8)	1565 (7)	1567 (5)	1565 (7)

$|\Delta\nu \text{ cm}^{-1}|$  = vibration mode of pure drug—vibration mode of solid binary form.

The vibration  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$  (b) presents shift values comparing the pure drug with the solid forms ( $\Delta\nu_{\text{average}} \sim 11.6 \text{ cm}^{-1}$ ). This indicates that there were changes in the molecular interactions involved. Additionally, as the %w of FLV in the samples increases, this vibration decreases in intensity. For  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$  (a), changes in the participating molecular interactions cannot be attributed since the  $\Delta\nu$  values were low. Although gradually, as %w of FLV increases, the intensity of this band decreases. On the other hand, in the band corresponding to  $-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV}}$  in the stoichiometries (1:1 and 1:2), the values of  $\Delta\nu$  indicate the formation of a new synthon; likewise, as the %w of FLV increases, the values of  $\Delta\nu$  decrease. Comparatively, in what was observed in the salt–cocrystal continuum, a shift ( $\Delta\nu$ ) was detected at high frequencies. In the case of the coamorphous 1:1 mixture, the displacement was at low frequencies, which indicates that the deprotonation of the pyridinium fragment is not observed, and the carboxylate is not abstracting the proton. Therefore, the synthon that must prevail in the coamorphous 1:1 mixture should correspond to a salt  $-\text{COO}^- \cdots ^+\text{H-N}_{\text{pyr}}$  (Figure 3).

### 3.3. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-FLV Solid Forms (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1)

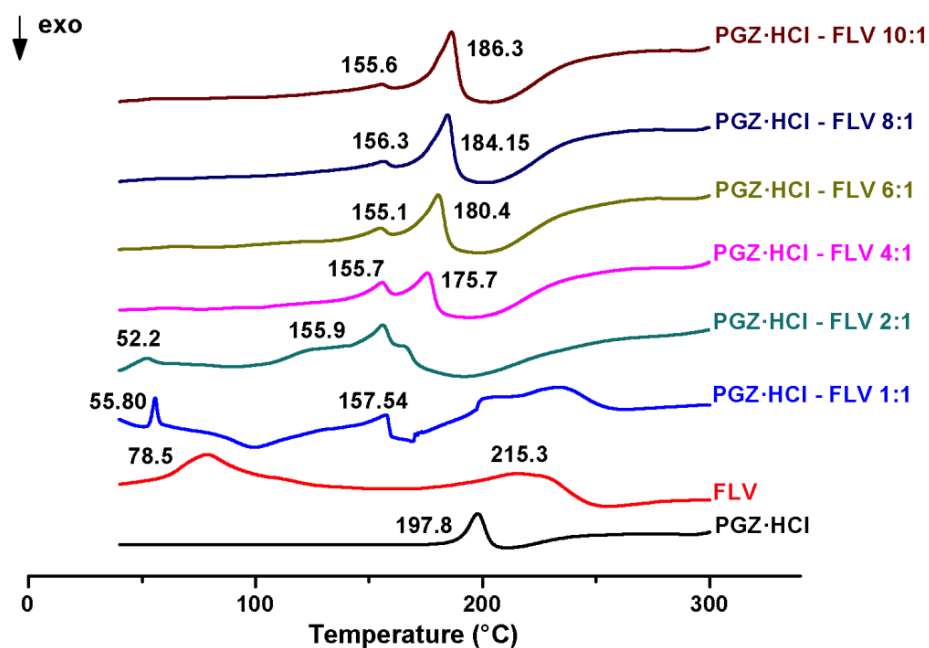
All these mechanochemically explored molar ratios were initially evaluated by XRPD (Figure 9) keeping FLV constant and varying PGZ·HCl.



**Figure 9.** XRPD diffractograms of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1).

In the 2:1 stoichiometric ratio, it is possible to see the formation of NaCl. However, in the other ratios, as the %w of PGZ·HCl increases, the intensity of these reflections gradually decreases. In the first instance, the formation of the coamorphous mixture cannot be ascertained in all these stoichiometric ratios since the presence of a halo is not observed, and the characteristic reflections of PGZ·HCl are present. An attempt was made to amorphized pure PGZ·HCl by NG (150 min) (Figure S9). However, this was unsuccessful because this drug cannot be amorphized by ball milling. In the other proportions (4:1; 6:1; 8:1, and 10:1), it is seen that as the %w of PGZ·HCl increases, the intensity of its reflections also increases.

Regarding the DSC results, the following is observed in Figure 10 and Table 4. In addition, individual DSC-TGA thermograms are found in Figure S10.



**Figure 10.** DSC thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1).

**Table 4.** Thermodynamic data of the different solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1).

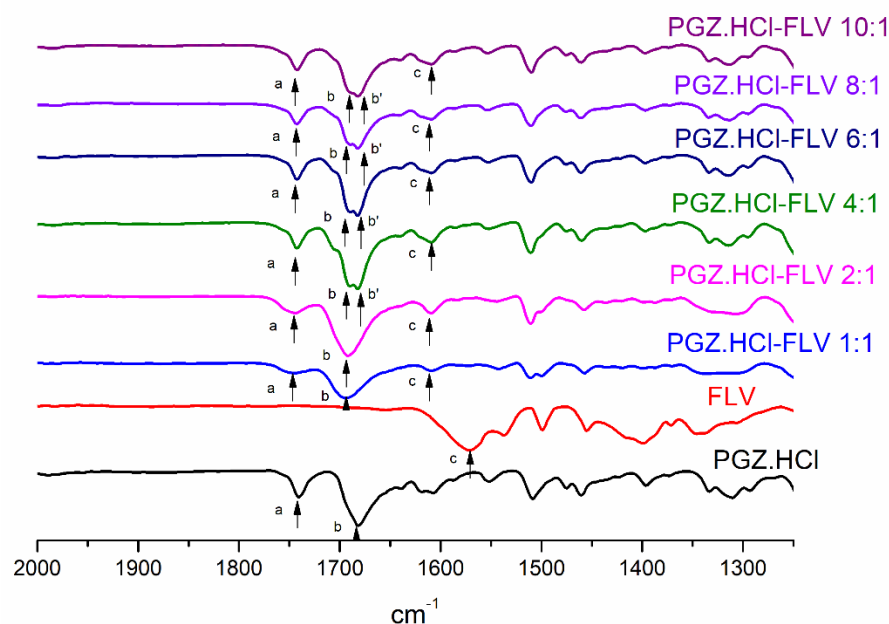
Stoichiometric Ratios	PGZ·HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ·HCl (%w)	FLV (%w)	T <sub>fus</sub> first peak (°C)	T <sub>onset</sub> second peak (°C)	T <sub>m</sub> second peak (°C)	ΔH <sub>m</sub> second peak J/g	T <sub>g</sub> exp/T <sub>g</sub> clcd °C
2:1	202.7	113.9	64.02	35.98	-	N.D.	155.9	18.5	47.2/66.20
4:1	251.6	69.6	78.33	21.67	155.7	N.D.	155.7	14.9	54.5/65.48
6:1	302.7	57.7	83.99	16.01	155.1	N.D.	155.1	9.34	59.6/65.19
8:1	303.5	43.5	87.46	12.54	156.3	N.D.	156.3	6.53	52.6/65.02
10:1	302.6	34.9	89.66	10.34	155.6	N.D.	155.6	5.28	52.0/64.91

N.D. = not defined.

At the 2:1 molar ratio, the glass transition event cannot be seen at first glance. However, this is achieved with the first derivative curve of the DSC (Figure S10). A T<sub>g</sub> value (47.2 °C) is observed, followed by a second T<sub>g</sub> (111.2 °C). The calculated T<sub>g</sub> with the Gordon–Taylor equation, for the first value, is 38.86 °C, which does not correlate well with the experimental one. This may be due to the two thermal events (solidus and liquidus), implying that this composition is a eutectic mixture.

In the case of the other stoichiometries, it is not evident to observe the value of T<sub>g</sub>, but based on the curve of the first derivative of the DSC, it was possible to perceive it (Figure S10). In all cases (4:1 (54.5 and 105.1 °C); 6:1 (59.6 and 99.2 °C); 8:1 (52.6 and 105.0 °C); and 10:1 (52.0 and 109.2 °C)), the presence of two glass transition events can be seen. Additionally, as described in Section 3.4, all these molar ratios are eutectic mixtures, showing an incongruous melting point (solidus) and excess of PGZ·HCl. As the %w of PGZ·HCl increases in each sample, the value of ΔH<sub>m</sub> corresponding to an excess of this drug gradually increases (4:1 (54.5 J/g); 6:1 (79.7 J/g); 8:1 (88.69 J/g); and 10:1 (95.0 J/g)).

FT-IR also analyzed all these molar ratios to observe the changes in the intermolecular interactions that are participating between the components. Figure 11 shows an expansion in the range of 2000–1300 cm<sup>-1</sup>. Table 5 shows the frequency values of the vibration modes. The full spectra of all these samples are found in Figure S11. In the case of the vibration –C=O<sub>FLV</sub>, a shift is observed comparing the values of the pure drug with the solid binary forms (interval Δν = 36–37 cm<sup>-1</sup>).

**Figure 11.** Extended FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (1:1; 2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1).

**Table 5.** Vibrational band assignment of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1).

Vibrational Band Assignment	PGZ·HCl	FLV	PGZ·HCl-FLV (2:1)	PGZ·HCl-FLV (4:1)	PGZ·HCl-FLV (6:1)	PGZ·HCl-FLV (8:1)	PGZ·HCl-FLV (10:1)
$-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$ (a,b,b') ( $\Delta\nu \text{ cm}^{-1}$ )	a: 1741 b: 1682		a: 1742 (1) b: 1692 (10)	a: 1742 (1) b: 1682 (0) b': 1680 (2)	a: 1743 (2) b: 1682 (10) b': 1680 (2)	a: 1743 (2) b: 1682 (0) b': 1678 (4)	a: 1743 (2) b: 1684 (2) b': 1680 (2)
$-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV}}$ (c) ( $\Delta\nu \text{ cm}^{-1}$ )		1572	1609 (37)	1609 (37)	1608 (36)	1609 (37)	1608 (36)

$|\Delta\nu \text{ cm}^{-1}|$  = vibration mode of pure drug—vibration mode of solid binary form.

On the other hand, in the case of the  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$  vibrational mode, the  $\Delta\nu$  values are very low, except for the 2:1 and 6:1 stoichiometry, where  $\Delta\nu$  values of 10 are observed, indicating a change in the participating molecular interactions. However, as the stoichiometric ratio of PGZ·HCl increases, the  $1682 \text{ cm}^{-1}$  band is a doublet, possibly due to incongruous melting and excess of pioglitazone since they are eutectic mixtures.

### 3.4. Eutectic Screening to Predict the Most Stable Coamorphous Molar Ratio

Previously, it has been seen that by performing eutectic screening at different drug-to-drug ratios using DSC, it is possible to determine the stoichiometric ratio to form the most stable coamorphous proportion [58]. The systems studied were indomethacin–naproxen, nifedipine–paracetamol, and paracetamol–celecoxib. In this paper, it has been observed that the respective drug–drug ratio that forms the eutectic point corresponds to the most stable coamorphous form.

In our case, building a binary phase diagram makes it possible to determine the most stable molar ratio of the coamorphous mixture [24,25]. As mentioned in Section 2.2.11, for molar proportions 2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1, the appearance of two endothermic events (solidus and liquidus points) was clear (Figure S10). However, molar ratios 1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8; 1:10 were run at  $2 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  to improve the differentiation of solidus and liquidus events. The thermograms of these proportions with a heating rate of  $2 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  are presented in Figure S12; the binary phase diagram is also shown in this figure. However, it was impossible to effectively separate the two thermal events (solidus and liquidus) after analyzing the samples with this new heating rate. We attribute this to the fact that the contribution of amorphous FLV in the different outcomes does not allow the separation of the two events. Since, as observed in the molar ratios where PGZ·HCl is in excess and in a semi-crystalline state, these two endotherms can be separated. Not being able to effectively separate the solidus and liquidus events affected obtaining the phase diagram with the typically expected V shape (Figure S12). Despite this, it can be confirmed that the stoichiometric proportion 1:1 is the most stable molar ratio to form the coamorphous mixture. This is because the incongruent melting point (solidus) and the excess of components (liquidus) are not observed in this ratio. Otherwise, in the other proportions where both events are detected, Tammann's plot triangle is very helpful in confirming that a genuine eutectic composition was found in the binary phase diagrams [26]. With this graph, it was possible to corroborate that the 1:1 molar ratio is the most stable composition of the coamorphous mixture (Figure S12).

### 3.5. SEM

The grain morphology of the solid forms (1:1; 1:6; 1:10; 6:1; and 10:1) was inspected and compared with the pure drugs (Table 6). SEM images are shown in Figure S13.



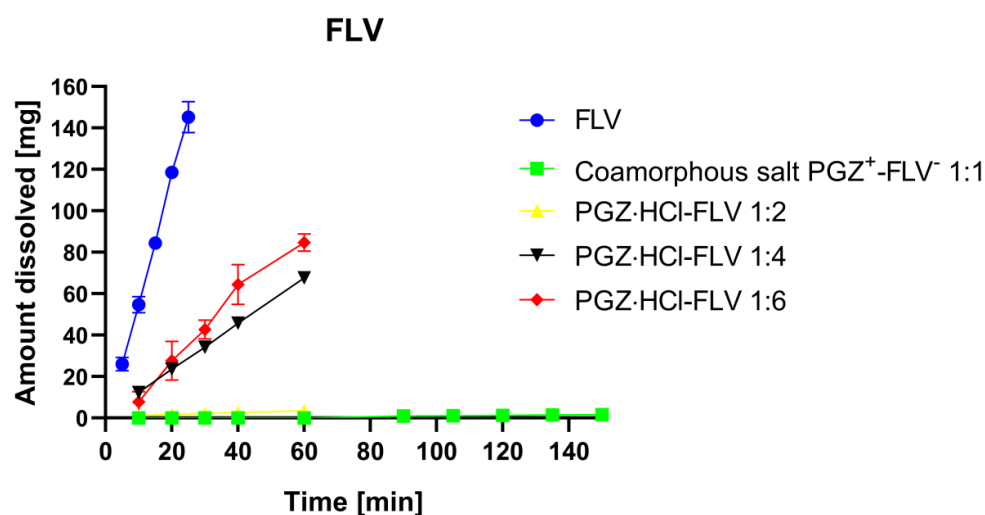
**Table 6.** Grain morphology of the solid forms (1:1; 1:6; 1:10; 6:1; and 10:1).

	Pure FLV	Pure PGZ·HCl	Coamorphous Salt (1:1)	PGZ·HCl-FLV (1:6)	PGZ·HCl-FLV (1:10)	PGZ·HCl-FLV (6:1)	PGZ·HCl-FLV (10:1)
Morphology	Flakes	Prism shaped	Compacted poor defined prismatic forms	Prismatic forms with different sizes	Rough shapes mixed with flakes	A mix of well-defined prismatic shapes with irregular prismatic	Prism-shaped poorly defined

The grain morphology of the pure drugs are flakes for FLV and prismatic forms for PGZ·HCl. In the case of the coamorphous salt in a 1:1 ratio, it does not present a defined grain morphology. The observed grains are poorly defined and have very compact prismatic shapes. On the other hand, if the %w of FLV is increased (1:6; and 1:10), two types of grains are observed. In the 1:6 molar ratio, they present prismatic grains of different sizes. However, in the case of the 1:10 ratio, rough shapes are shown to be mixed with flakes. On the other hand, when the %w of PGZ·HCl increases (6:1 and 10:1), the following is observed: the solid binary form 6:1 shows a mix of well-defined prismatic shapes with irregular prismatic. Additionally, for the 10:1 ratio, most of the grains are poorly prismatically defined. In either of these two forms, mixtures of two types of grain are not observed.

### 3.6. Determination of Dissolution Profiles

Dissolution studies were carried out on the pure FLV and the solid forms of PGZ·HCl-FLV (1:2; 1:4; and 1:6), together with the coamorphous mixture (1:1) (Figure 12). Figure S14 shows the plots with another scale on the y-axis to observe the dissolution profiles in more detail. Pure water was used as the dissolution medium as recommended by the Pharmacopoeia of the United Mexican States (PUMS) 13th edition [23]. Initially, an attempt was made to determine the amount of dissolved FLV in the dissolution profiles of the solid forms where the %w of PGZ·HCl was varied (2:1; 4:1; 6:1; 8:1, and 10:1), but it was impossible to quantify since the tablets were insoluble in water. Likewise, it was impossible to determine the corresponding quantity of dissolved FLV for the solid forms of PGZ·HCl-FLV (1:8; and 1:10), since the tablet dissolved immediately when in contact with the medium, not allowing quantifications to be carried out. Therefore, the  $K_{int}$  values are presented in Table 7.

**Figure 12.** Dissolution profiles of pure FLV, coamorphous PGZ–FLV (1:1), and solid forms of PGZ·HCl–FLV (1:2; 1:4; and 1:6).

**Table 7.**  $K_{\text{int}}$  values for pure FLV, coamorphous PGZ-FLV (1:1; and 1:2), and solid forms of PGZ-HCl-FLV (1:4; and 1:6).

	Pure FLV	Coamorphous Salt PGZ-FLV (1:1)	PGZ-HCl-FLV (1:2)	PGZ-HCl-FLV (1:4)	PGZ-HCl-FLV (1:6)
$K_{\text{int}}$ mg/cm <sup>2</sup> ·min <sup>-1</sup>	13.6270 ± 0.8127	0.0220 ± 0.0014	0.1057 ± 0.0113	2.4953 ± 0.0309	3.5049 ± 0.3547

All values are associated with their corresponding standard deviation.

Amorphous solid forms can provide faster dissolution rates and higher solution concentrations than their crystalline analogs [15,59–61]. In general, crystalline forms of drugs are thermodynamically more stable (higher density and melting point) and consequently have higher free energy and lower solubility than their amorphous counterparts [61]. In this case, when the coamorphous mixtures are formed, they will present decreased crystal lattice energy values compared to the initial components. This modification in the energy of the crystalline lattice alters the crystalline packing, contributing significantly to improving solubility since the molecules are randomly oriented because these systems lack an ordered crystalline lattice. This situation easily favors the release of isolated molecules. This produces a supersaturation once the coamorphous form is introduced into the aqueous medium since large amounts of the drug are released into the solution. This is known as the “spring effect”. The duration of this effect depends on the drug’s tendency to recrystallize in the solution. This supersaturation situation can be limited if the transformation process from the amorphous state of the drug to the crystalline state is very fast [62]. Otherwise, this supersaturation can benefit when the amorphous → crystal transformation occurs more slowly, known as the “parachute effect”. The prolongation of the parachute effect in coamorphous systems will depend on the nature of the second component. This can delay and prevent the first component’s nucleation and crystal growth, slowing the crystallization process [15]. Thus, this “spring–parachute” concept may explain the solubility advantage of the pharmaceutical coamorphous mixture. The coamorphous mixture dissociates into amorphous or nanocrystalline drug clusters (the “spring effect”), which are transformed through rapidly dissolving metastable polymorphs towards forming a stable crystalline phase following the stages of Ostwald’s law [59].

The value determined by the  $K_{\text{int}}$  of pure FLV (13.6270 ± 0.8127 mg/cm<sup>2</sup>·min) indicates that this drug dissolves quickly in water. The slope is very steep, and this can be considered the “spring effect” [59]. After 25 min, approximately 145 mg of FLV has been released. In the case of the other solid forms, the evaluation of the IDR studies must be analyzed separately.

In the coamorphous 1:1 salt, the dissolution profile exhibits a very low  $K_{\text{int}}$  (0.0220 ± 0.0014 mg/cm<sup>2</sup>·min). Initially, this profile was not what was expected since, as mentioned above, the coamorphous forms present a reduction in the crystalline lattice values ( $\Delta H_m$ : coamorphous 1:1 salt: 38.73 J/g vs. pure FLV: 97.00 J/g, Table 1) which facilitates the release and sudden enrichment of the drug concentration in the medium. This indicates that what is probably happening is that the transformation of an amorphous → crystal FLV occurs very fast. Therefore, it has been proposed that the mechanism of prolongation of the supersaturation situation for polymeric solid dispersions can present three scenarios [63].

- (A) The drug dissolves and is released rapidly into the solution, precipitously raising the concentration of molecules, and subsequently, the drug is precipitated by the amorphous → crystal transformation.
- (B) Simultaneously, the drug and polymer are progressively released, while the drug remains amorphous on the surface of the undissolved particles.
- (C) The drug and polymer are progressively released; however, the drug is in the form of crystals on the surface of the undissolved particles.

Within these three scenarios, it is highlighted that the polymer plays an important role since it can act as a “retarder” or “accelerator” of the amorphous → crystal transformation. Additionally, this largely depends on drug–polymer interactions (the formation and

breaking of hydrogen bonds and hydrophobic interactions). This is important since the contribution of these interactions can retard or accelerate the nucleation and crystal growth process. Additionally, the degree of lipophilicity that the polymer presents can accelerate or retard this.

Although these scenarios are proposed for solid dispersion polymer systems, scenario (C) explains what is happening in our system. It must not be forgotten that coamorphous mixtures fall within the families of solid dispersions [64].

For coamorphous mixtures, it has been mentioned that when both components present strong intermolecular interactions for binary systems, the coformer can facilitate the dissolution of the poorly soluble drug. Thus, the dissolution rate of the poorly soluble component depends on the solubility of the coformer [65]. In this sense, PGZ·HCl presents solubility at a pH 7.39 of the glycine buffer for 0.020 mmol/L and 0.033 mmol/L of the phosphate buffer (pH 7.40), revealing that the solubility is dependent on the type of buffer and thus the pH value [66]. Thus, PGZ·HCl is class II according to BCS and is insoluble in water [67]. On the other hand, it has been reported that the hydrochloride salt form of the free base of PGZ increases its solubility in water [68]. Therefore, although the solubility value of the free base has not been reported, it should be considered much lower than the hydrochloride salt. Based on this, the salt–cocrystal continuum presents strong intermolecular interactions compared to the coamorphous 1:1 salt ( $\Delta H_m$ : 223.6 vs. 38.73 J/g, Table 1). In this way, it must be considered that in the coamorphous form, what is released is H-PGZ<sup>+</sup>. Its low solubility accelerates the nucleation of the salt–cocrystal continuum, accommodating this crystalline phase in the undissolved particles. This prevents FLV from being released. Something interesting to note is that FLV release is not observed during the first 60 min (Figure S14); however, after this time, this drug is released very slowly (150 min, ~2 mg). Therefore, it can be argued that a certain amount of the crystallized salt–cocrystal continuum on the surface of the undissolved particles redissolves, releasing FLV.

In the case of the other composition ratio (1:2; a eutectic mixture), FLV's release behavior was poor, as observed with the coamorphous 1:1 salt, presenting a  $K_{int}$  value of  $0.1057 \pm 0.0113$  mg/cm<sup>2</sup>·min. It should be clarified that we do not have a clear idea because even when this eutectic form contains an excess of FLV, it does not allow an increase in the release of this drug compared to the coamorphous form. Therefore, it is proposed that H-PGZ<sup>+</sup> is released rapidly, as was observed in the dissolution profile of the coamorphous salt form. Additionally, due to its low solubility in the medium, it accelerates the nucleation process to form the salt–cocrystal continuum. For this reason, such a poor supersaturation effect is observed.

Nevertheless, a different profile is observed in solid forms of PGZ·HCl-FLV (1:4; and 1:6). These binary compositions are eutectic mixtures where they present excess FLV in the amorphous state. This excess amorphous FLV is released into the aqueous medium. As the %w of FLV in each solid phase increases, the value of  $K_{int}$  also increases. It must be emphasized here that the release behavior of FLV in these solid forms differs from that seen with coamorphous 1:1 salt or a 1:2 molar ratio. In the solid forms of PGZ·HCl-FLV (1:4 and 1:6), the %w of FLV is in much greater excess than the other two molar ratios. In this case, in these compositions, they are released as Fluvastatin sodium salt, and the Na<sup>+</sup> counterion does not accelerate the recrystallization of the drug; otherwise, in the other solid forms where the H-PGZ<sup>+</sup> is found in a greater proportion, and since it has limited solubility in water, it does speed up this process.

Given this, pure FLV had a dissolution profile considered a “spring effect”. However, the coamorphous 1:1 salt, apparently the great advance of enthalpic relaxation, indicates that the components are in an advanced state of recrystallization. Therefore, when the coamorphous 1:1 salt enters the dissolution medium, this solid form crystallizes quickly, presenting a very poor FLV release process. On the other hand, in the case of the other solid forms, their FLV release behavior was dependent on the %w content.

#### 4. Conclusions

Ball milling is a versatile synthetic tool since, depending on the NG or LAG conditions, a great diversity of solid forms was obtained in the binary PGZ·HCl and FLV systems, specifically in the stoichiometric ratio 1:1. Through ball milling, it was possible to access different solid forms: NG and hexane (coamorphous 1:1 salt); AcOEt (physical mixture); EtOH (salt–cocrystal continuum), and water (which presents two  $T_g$ , indicating immiscibility of the components). Attempts to obtain the coamorphous 1:1 salt by extending the ball-milling times starting from the salt–cocrystal continuum were unsuccessful.

Exploring other molar ratios applying NG, it was demonstrated that eutectic mixtures were obtained because an incongruous melting point (solidus) and an excess of one of the components (liquidus) were observed, except for in the 1:1 solid form, which turned out to be the most stable coamorphous composition.

On the other hand, pure FLV had a dissolution profile considered a “spring effect.” Unfortunately, the coamorphous 1:1 salt and the composition 1:2 salt, apparently the state of recrystallization that the components present, coupled with the insolubility of PGZ·HCl, accelerate the transformation process, which makes FLV’s release behavior very poor. On the other hand, in the case of the other solid forms, their FLV release behavior was dependent on the %w content.

It is proposed that PGZ·HCl did not become a suitable coformer in the formation of coamorphous salt in this system (PGZ·HCl and FLV). Due to these results, the coamorphous salt form 1:1 was formed. Still, this composition presents enthalpic relaxation between the components.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ph16060781/s1> (Figure S1). Individual DSC-TGA thermograms of the solid phases PGZ·HCl-FLV (1:1) prepared by NG or LAG solvent screening. Additionally, individual DSC-TGA thermograms of pure PGZ·HCl and FLV (Figure S2). Diffractograms of the salt PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (1:1, EtOH) extending the reaction times (Figure S3). HSQC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N NMR spectrum of PGZ·HCl in d<sub>6</sub>-DMSO (Figure S4). HMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N NMR spectrum of PGZ·HCl in d<sub>6</sub>-DMSO (Figure S5). XPS spectra of PGZHCl, FLV and the binary solid form (EtOH) (Figure S6). Full and extended PGZHCl, FLV, and PGZ-FLV (EtOH) FTIR spectra. Likewise, the table indicates the frequency values (Figure S7). Individual DSC-TGA thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (1:2; 1:4; 1:6; 1:8, and 1:10) (Figure S8). Full FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 and 1:10) (Figure S9). Evaluation of the amorphization ability of the PGZ·HCl (Figure S10). Individual DSC-TGA thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1) (Figure S11). Full FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-FLV at different stoichiometric ratios (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1). Figure S12. PGZ·HCl-FLV binary phase diagram. Thermograms corresponding to the molar ratios 1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1: and 1:10 at 2 °C/min. Figure S13. Grain morphology images of the solid forms (1:1; 1:6; 1:10; 6:1; and 10:1) (Figure S14). Dissolution profiles with another scale on the y-axis show the plots in more detail.

**Author Contributions:** J.M.G.-A. conceived, designed, and supervised the project. M.V.-V., G.C.-D. and J.C.P.-F. performed all experiments and data analysis. A.N.-P. assisted in DSC. experiments. K.R.-C. and I.F.-N. assisted with the IDR. experiments. H.P.T.J. assisted with SEM. experiments. J.M.G.-A., A.D.-G. and D.M.-M. wrote the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** J.M.G.-A. would like to thank the financial support granted by the Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica-Dirección General de Asuntos del Personal Académico-Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT-DGAPA-UNAM), grant No. IT200920.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

**Acknowledgments:** We thank Diego Martínez Otero, Adriana Tejada Cruz, Eriseth Reyes Morales, Armando Navarro Huerta, Martha Elena García Aguilera, Lázaro Huerta Arcos, and the X-ray Powder Diffraction Laboratory CCIQS-UAEM-UNAM (Uvaldo Hernández B. and, Melina Tapia Tapia). The authors thank the programa de muestras externas no remuneradas para su análisis del CCIQS, for the Project DMM-2016 “Preparación y caracterización de fases sólidas fármaco:fármaco conteniendo agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus factores de riesgo asociados”. Additionally, we thank the CIC-UNAM for the support given in the purchase of chemical reagents.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Koch, C. Statin Therapy. *Curr. Pharm. Des.* **2012**, *18*, 6284–6290. [CrossRef]
2. Borgmann, S.H.M.; Bernardi, L.S.; Rauber, G.S.; Oliveira, P.R.; Campos, C.E.M.; Monti, G.; Cuffini, S.L.; Cardoso, S.G. Solid-state characterization and dissolution properties of Fluvastatin sodium salt hydrates. *Pharm. Dev. Technol.* **2013**, *18*, 525–534. [CrossRef] [PubMed]
3. Plosker, G.L.; Wagstaff, A.J. Fluvastatin. *Drugs* **1996**, *51*, 433–459. [CrossRef] [PubMed]
4. Balakumar, P.; Mahadevan, N. Interplay between statins and PPARs in improving cardiovascular outcomes: A double-edged sword? *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165*, 373–379. [CrossRef] [PubMed]
5. Tonstad, S.; Retterstøl, K.; Ose, L.; Öhman, K.P.; Lindberg, M.B.; Svensson, M. The dual peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\gamma$  agonist tesaglitazar further improves the lipid profile in dyslipidemic subjects treated with atorvastatin. *Metabolism* **2007**, *56*, 1285–1292. [CrossRef] [PubMed]
6. Barilla, D.; Prasad, P.; Hubert, M.; Gumbhir-Shah, K. Steady-state pharmacokinetics of fluvastatin in healthy subjects following a new extended release fluvastatin tablet, Lescol®XL. *Biopharm. Drug Dispos.* **2004**, *25*, 51–59. [CrossRef]
7. Singh, S.; Sharma, N.; Kaur, G. Central composite designed solid dispersion for dissolution enhancement of fluvastatin sodium by kneading technique. *Ther. Deliv.* **2020**, *11*, 313–328. [CrossRef]
8. Sharma, N.; Singh, S.; Kaur, G.; Arora, S. Preformulation studies of fluvastatin sodium with polyvinyl pyrrolidone K-30 and polyethylene glycol 6000. *Plant Arch.* **2019**, *19*, 1373–1377.
9. El-Helw, A.R.M.; Fahmy, U.A. Improvement of fluvastatin bioavailability by loading on nanostructured lipid carriers. *Int. J. Nanomed.* **2015**, *10*, 5797–5804. [CrossRef]
10. Papageorgiou, G.; Papadimitriou, S.; Karavas, E.; Georarakis, E.; Docoslis, A.; Bikiaris, D. Improvement in Chemical and Physical Stability of Fluvastatin Drug Through Hydrogen Bonding Interactions with Different Polymer Matrices. *Curr. Drug Deliv.* **2009**, *6*, 101–112. [CrossRef]
11. Panda, H.S.; Srivastava, R.; Bahadur, D. In-vitro release kinetics and stability of anticardiovascular drugs-intercalated layered double hydroxide nanohybrids. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 15090–15100. [CrossRef]
12. Solares-Briones, M.; Coyote-Dotor, G.; Páez-Franco, J.C.; Zermefio-Ortega, M.R.; de la O Contreras, C.M.; Canseco-González, D.; Avila-Sorrosa, A.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J.M. Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 790. [CrossRef]
13. Muñoz Tecocoatzi, M.F.; Páez-Franco, J.C.; Coyote-Dotor, G.; Dorazco-González, A.; Miranda-Ruvalcaba, R.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J.M. Mecanoquímica: Una herramienta importante en la reactividad en el Estado Sólido Mechanochemistry: An important tool in solid-state reactivity. *Tecnociencia Chihuahua* **2022**, *16*, e973. [CrossRef]
14. Karagianni, A.; Kachrimanis, K.; Nikolakakis, I. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics* **2018**, *10*, 98. [CrossRef] [PubMed]
15. Shi, Q.; Moinuddin, S.M.; Cai, T. Advances in coamorphous drug delivery systems. *Acta Pharm. Sin. B* **2019**, *9*, 19–35. [CrossRef] [PubMed]
16. Chavan, R.B.; Thipparaboina, R.; Kumar, D.; Shastri, N.R. Co amorphous systems: A product development perspective. *Int. J. Pharm.* **2016**, *515*, 403–415. [CrossRef]
17. Zakeri-Milani, P.; Barzegar-Jalali, M.; Azimi, M.; Valizadeh, H. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *73*, 102–106. [CrossRef]
18. Newman, A.; Zografí, G. Commentary: Considerations in the Measurement of Glass Transition Temperatures of Pharmaceutical Amorphous Solids. *AAPS PharmSciTech* **2020**, *21*, 26. [CrossRef]
19. Kapourani, A.; Vardaka, E.; Katopodis, K.; Kachrimanis, K.; Barmplexis, P. Crystallization tendency of APIs possessing different thermal and glass related properties in amorphous solid dispersions. *Int. J. Pharm.* **2020**, *579*, 119149. [CrossRef] [PubMed]
20. Available online: [https://www.chemsrc.com/en/cas/93957-54-1\\_237852.html](https://www.chemsrc.com/en/cas/93957-54-1_237852.html) (accessed on 13 December 2022).
21. International Agency for Research on Cancer; WHO. *Pioglitazone and Rosiglitazone*; WHO: Geneva, Switzerland, 2016; Volume 108, pp. 319–373.

22. Rawlinson, C.F.; Williams, A.C.; Timmins, P.; Grimsey, I. Polymer-mediated disruption of drug crystallinity. *Int. J. Pharm.* **2007**, *336*, 42–48. [[CrossRef](#)]
23. Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*, 13th ed.; Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: Colonia Cuauhtémoc, Mexico, 2022.
24. Rycerz, L. Practical remarks concerning phase diagrams determination on the basis of differential scanning calorimetry measurements. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2013**, *113*, 231–238. [[CrossRef](#)]
25. Coyote-Dotor, G.; Páez-Franco, J.C.; Canseco-González, D.; Núñez-Pineda, A.; Dorazco-González, A.; Fuentes-Noriega, I.; Vilchis-Néstor, A.R.; Rodríguez-Hernández, J.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J.M. Synthesis, Characterization, and Intrinsic Dissolution Studies of Drug—Drug Eutectic Solid Forms of Metformin Hydrochloride and Thiazide Diuretics. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1926. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Chadha, K.; Karan, M.; Chadha, R.; Bhalla, Y.; Vasisht, K. Is Failure of Cocrystallization Actually a Failure? Eutectic Formation in Cocrystal Screening of Hesperetin. *J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 2026–2036. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. *Multipack*, version 9.6.0.15, 2015-02-19, Ulvac-phi; Physical Electronics: Chanhassen, MN, USA, 1994–2014.
28. Crist, B.V. 17 January 2004 SDP v 4.1 (32 bit) Copyright ©2004, XPS International, LLC., Compiled 17 January 2004. Available online: <http://www.xpsdata.com> (accessed on 8 December 2022).
29. Poornima, B.; Prasad, K.V.S.R.G.; Bharathi, K. Solid-State Screening and Evaluation of Pioglitazone Hydrochloride. *Curr. Pharm. Anal.* **2017**, *14*, 8–16. [[CrossRef](#)]
30. Newman, A.; Engers, D.; Bates, S.; Ivanisevic, I.; Kelly, R.C.; Zografi, G. Characterization of amorphous API:Polymer mixtures using X-ray powder diffraction. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 4840–4856. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Shamblin, S.L.; Zografi, G. Enthalpy relaxation in binary amorphous mixtures containing sucrose. *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1828–1834. [[CrossRef](#)]
32. Su, M.; Xia, Y.; Shen, Y.; Heng, W.; Wei, Y.; Zhang, L.; Gao, Y.; Zhang, J.; Qian, S. A novel drug-drug coamorphous system without molecular interactions: Improve the physicochemical properties of tadalafil and repaglinide. *RSC Adv.* **2019**, *10*, 565–583. [[CrossRef](#)]
33. Jensen, K.T.; Blaabjerg, L.I.; Lenz, E.; Bohr, A.; Grohgan, H.; Kleinebudde, P.; Rades, T.; Löbmann, K. Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug–amino acid salts. *J. Pharm. Pharmacol.* **2016**, *68*, 615–624. [[CrossRef](#)]
34. Shayanfar, A.; Jouyban, A. Drug-drug coamorphous systems: Characterization and physicochemical properties of coamorphous atorvastatin with carvedilol and glibenclamide. *J. Pharm. Innov.* **2013**, *8*, 218–228. [[CrossRef](#)]
35. Shamblin, S.L.; Huang, E.Y.; Zografi, G. The effects of co-lyophilized polymeric additives on the glass transition temperature and crystallization of amorphous sucrose. *J. Therm. Anal.* **1996**, *47*, 1567–1579. [[CrossRef](#)]
36. Wu, W.; Wang, Y.; Löbmann, K.; Grohgan, H.; Rades, T. Transformations between Co-Amorphous and Co-Crystal Systems and Their Influence on the Formation and Physical Stability of Co-Amorphous Systems. *Mol. Pharm.* **2019**, *16*, 1294–1304. [[CrossRef](#)]
37. Frišćić, T. New opportunities for materials synthesis using mechanochemistry. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 7599–7605. [[CrossRef](#)]
38. Jayasankar, A.; Somwangthanaroj, A.; Shao, Z.J.; Rodríguez-Hornedo, N. Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 2381. [[CrossRef](#)]
39. Seefeldt, K.; Miller, J.; Alvarez-Nunez, F.; Rodríguez-Hornedo, N. Crystallization Pathways and Kinetics of Carbamazepine-Nicotinamide Cocrystals from the Amorphous State by In Situ Thermomicroscopy, Spectroscopy, and Calorimetry Studies. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1147–1158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Tothadi, S.; Shaikh, T.R.; Gupta, S.; Dandela, R.; Vinod, C.P.; Nangia, A.K. Can We Identify the Salt–Cocrystal Continuum State Using XPS? *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*, 735–747. [[CrossRef](#)]
41. Al-Majed, A.; Bakheit, A.H.H.; Abdel Aziz, H.A.; Alharbi, H.; Al-Jenoobi, F.I. Chapter Five—Pioglitazone. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2016; Volume 41, pp. 379–438, ISBN 1871-5125.
42. Levy, G.C.; Lichter, R.L. *Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 1979; ISBN 9780471029540.
43. Stevens, J.S.; Byard, S.J.; Seaton, C.C.; Sadiq, G.; Davey, R.J.; Schroeder, S.L.M. Proton transfer and hydrogen bonding in the organic solid state: A combined XRD/XPS/ssNMR study of 17 organic acid-base complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 1150–1160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Skorupska, E.; Kaźmierski, S.; Potrzebowski, M.J. Solid State NMR Characterization of Ibuprofen: Nicotinamide Cocrystals and New Idea for Controlling Release of Drugs Embedded into Mesoporous Silica Particles. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 1800–1810. [[CrossRef](#)]
45. Cerreia Vioglio, P.; Catalano, L.; Vasylyeva, V.; Nervi, C.; Chierotti, M.R.; Resnati, G.; Gobetto, R.; Metrangolo, P. Natural Abundance <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C Solid-State NMR Chemical Shifts: High Sensitivity Probes of the Halogen Bond Geometry. *Chem. A. Eur. J.* **2016**, *22*, 16819–16828. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Li, P.; Chu, Y.; Wang, L.; Yu, K.; Zhang, H.; Deng, Z. Structure determination of the theophylline—Nicotinamide cocrystal: A combined powder calculation study. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 3141–3147. [[CrossRef](#)]
47. Solum, M.S.; Altmann, K.L.; Strohmeier, M.; Berges, D.a.; Zhang, Y.; Facelli, J.C.; Pugmire, R.J.; Grant, D.M. <sup>15</sup>N Chemical Shift Principal Values in Nitrogen Heterocycles Chemical Shift Principal Values in Nitrogen Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9804–9809. [[CrossRef](#)]

48. Marek, R.; Lycka, A.; Kolehmainen, E.; Sievänen, E.; Tousek, J. <sup>15</sup>N NMR Spectroscopy in Structural Analysis: An Update (2001–2005). *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1154–1205. [[CrossRef](#)]
49. Li, Z.J.; Abramov, Y.; Bordner, J.; Leonard, J.; Medek, A.; Trask, A. V Solid-State Acid–Base Interactions in Complexes of Heterocyclic Bases with Dicarboxylic Acids: Crystallography, Hydrogen Bond Analysis, and <sup>15</sup>N NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8199–8210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Zhao, L.; Hanrahan, M.P.; Chakravarty, P.; DiPasquale, A.G.; Sirois, L.E.; Nagapudi, K.; Lubach, J.W.; Rossini, A.J. Characterization of Pharmaceutical Cocrystals and Salts by Dynamic Nuclear Polarization-Enhanced Solid-State NMR Spectroscopy. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 2588–2601. [[CrossRef](#)]
51. Bolla, G.; Nangia, A. Novel pharmaceutical salts of albendazole. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 6394–6405. [[CrossRef](#)]
52. Stevens, J.S.; Byard, S.J.; Schroeder, S.L.M. Salt or Co-Crystal? Determination of Protonation State by X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS). *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4453–4457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Childs, S.L.; Stahly, G.P.; Park, A. The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization Stat. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 323–338. [[CrossRef](#)]
54. Available online: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000555> (accessed on 13 December 2022).
55. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluvastatin-sodium#section=Stability-Shelf-Life> (accessed on 13 December 2022).
56. Stevens, J.S.; Newton, L.K.; Jaye, C.; Mury, C.A.; Fischer, D.A.; Schroeder, S.L.M. Proton Transfer, Hydrogen Bonding, and Disorder: Nitrogen Near-Edge X-ray Absorption Fine Structure and X-ray Photoelectron Spectroscopy of Bipyridine–Acid Salts and Co-crystals. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 1776–1783. [[CrossRef](#)]
57. Pandit, V.; Gorantla, R.; Devi, K.; Pai, R.S.; Sarasija, S. Preparation and Characterization of Pioglitazone Cyclodextrin Inclusion Complexes. *J. Young Pharm.* **2011**, *3*, 267–274. [[CrossRef](#)]
58. Kissi, E.O.; Khorami, K.; Rades, T. Determination of stable co-amorphous drug–drug ratios from the eutectic behavior of crystalline physical mixtures. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 628. [[CrossRef](#)]
59. Babu, N.J.; Nangia, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2662–2679. [[CrossRef](#)]
60. Alonzo, D.E.; Zhang, G.G.Z.; Zhou, D.; Gao, Y.; Taylor, L.S. Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 608–618. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Brough, C.; Williams, R.O. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 157–166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Guzmán, H.R.; Tawa, M.; Zhang, Z.; Ratanabanangkoon, P.; Shaw, P.; Gardner, C.R.; Chen, H.; Moreau, J.; Almarsson, Ö.; Remenar, J.F. Combined Use of Crystalline Salt Forms and Precipitation Inhibitors to Improve Oral Absorption of Celecoxib from Solid Oral Formulations. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2686–2702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Huang, Y.; Dai, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm. Sin. B* **2014**, *4*, 18–25. [[CrossRef](#)]
64. Vullendula, S.K.A.; Nair, A.R.; Yarlagadda, D.L.; Navya Sree, K.S.; Bhat, K.; Dengale, S.J. Polymeric solid dispersion Vs co-amorphous technology: A critical comparison. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2022**, *78*, 103980. [[CrossRef](#)]
65. Dengale, S.J.; Grohgan, H.; Rades, T.; Löbmann, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *100*, 116–125. [[CrossRef](#)]
66. Jouyban, A.; Soltanpour, S. Solubility of pioglitazone hydrochloride in binary and ternary mixtures of water, propylene glycol, and polyethylene glycols 200, 400, and 600 at 298.2 K. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 1713–1717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Satheeshkumar, N.; Shantikumar, S.; Srinivas, R. Pioglitazone: A review of analytical methods. *J. Pharm. Anal.* **2014**, *4*, 295–302. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Jouyban, A.; Soltanpour, S. Solubility of pioglitazone hydrochloride in binary mixtures of polyethylene glycol 400 with ethanol, propylene glycol, N-methyl-2-pyrrolidone, and water at 25 °C. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1132–1135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

ABOGACÍA GENERAL  
DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS

DIRECCIÓN DE PROPIEDAD INTELECTUAL  
OFICIO DGAJ/DPI-jpitt-830/2023  
ASUNTO: Solicitud de Patente.

**M. EN C. MARCELA CASTILLO FIGA**  
**Secretaria de Vinculación del Instituto de Química**  
**Presente**

En relación con el oficio IQUI/SEVI/042/23, enviado por correo electrónico de fecha 13 de marzo de 2023, mediante el cual solicita se realice en línea el trámite conducente para obtener la patente de la invención denominada **"FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS"**, le comunico que el día 17 de marzo del año en curso, se presentó ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial mediante el sistema en línea la solicitud patente de referencia, la cual quedó registrada con el número de expediente MX/a/2023/003261.

Por lo anterior, envío a usted para los fines que estime conducentes copia de la documentación presentada. No obstante lo anterior, una vez que se obtenga respuesta a dicha solicitud, se hará de su conocimiento.

Hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**Atentamente**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 22 de marzo de 2023  
**DIRECTORA DE PROPIEDAD INTELECTUAL**

**LIC. YESICA MARIBEL CORONEL RIVERA**

Anexo: Lo indicado.

C.c.p. Mtro. Hugo Alejandro Concha Cantú, Abogado General. Presente.  
Jesús Alfredo Armendáriz López, Director General de Asuntos Jurídicos. Presente.

Volante. 5113/2023

MEP/CAZM





**DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES.**

**SUBDIRECCIÓN DIVISIONAL DE  
PROCESAMIENTO ADMINISTRATIVO  
DE PATENTES.**

**COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL DE  
RECEPCIÓN Y CONTROL DE DOCUMENTOS.**

**EXPEDIENTE:** MX/a/2023/003261

**FOLIO DE RECEPCIÓN:** MX/E/2023/020541

**IDENTIFICADOR DE LA SOLICITUD:** 140420

**LUGAR, FECHA Y HORA DE RECEPCIÓN  
DE LA SOLICITUD:**  
CIUDAD DE MÉXICO 17/03/2023 06:13:44

**ACUSE DE RECIBO DE LA SOLICITUD DE:**

Patente

**SOLICITANTE(S)**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**REPRESENTANTE LEGAL:**

Yesica Maribel CORONEL RIVERA

**DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD:**

DOCUMENTO	NOMBRE ARCHIVO	TAMAÑO	HOJA(S)
SOLICITUD	Solicitud_000140420_17_03_2023.pdf	434 KB	5
COMPROBANTE DE PAGO	Pago.pdf	22.68 KB	1
HOJA DE DESCUENTO	HOJA DE DESCUENTO.pdf	25.25 KB	1
CONSTANCIA RGP	RGP.YMCR.pdf	414.75 KB	1
DOCUMENTO COMPROBATORIO DE DIVULGACION PREVIA	Divulgación previa 19 Oct 2022.pdf	3260.49 KB	54
MEMORIA_TECNICA	COAMORFOS Descripción German Acacio.pdf	1128.19 KB	95
DIBUJOS	COAMORFOS figuras German Acacio red1.pdf	2474.22 KB	41
DIBUJOS	COAMORFOS figuras German Acacio red2.pdf	3226.72 KB	41
OTROS	Cesiones inventores Coamorfos.pdf	958.96 KB	7
OTROS	OFICIO DIVULGACION PREVIA COAMORFO.pdf	12.2 KB	1

TOTAL DE HOJAS: 247 (No se incluyen hoja(s) del acuse)

Los documentos adjuntos están sujetos al estudio correspondiente que el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial realice de conformidad con la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial o la Ley de la Propiedad Industrial, según sea el caso, considerando la fecha de recepción de su solicitud; así como de conformidad al Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial, aplicable a ambas legislaciones en términos de lo dispuesto por los artículos Transitorios Cuarto y Noveno del Decreto por el que se expide la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial, publicado el día 01 de julio de 2020 en el diario oficial de la federación

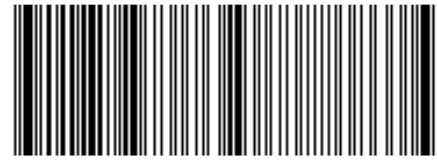
La presente solicitud se recibe en términos del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de servicios electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; por lo tanto, previo a su presentación, el usuario aceptó lo siguiente:

- I.- Que el trámite se efectúe, desde su inicio hasta su conclusión, a través de medios de comunicación electrónica;
- II.- Bajo protesta de decir verdad, que revisó en la vista previa la información capturada y los anexos a la solicitud y que éstos son correctos; así mismo que, una vez concluido el proceso, no podría editar o variar la información o sus anexos;
- III.- Bajo protesta de decir verdad, indicó que la información capturada es cierta;
- IV.- Consultar su tablero, al menos, los días quince y último de cada mes, o bien, el día hábil siguiente si alguno de éstos fuere inhábil y que, en caso de no hacerlo, la notificación se tendría por hecha el día hábil siguiente a los días quince y último de cada mes, y
- V.- Dar aviso por escrito, a través del correo electrónico [buzon@impi.gob.mx](mailto:buzon@impi.gob.mx), a la Dirección Divisional de Patentes, dentro de los tres días hábiles siguientes a aquel en que se vea imposibilitado, por causas imputables al Instituto, a consultar el tablero o abrir los archivos depositados en el mismo, en los días señalados en la fracción IV anterior.

A efecto de que los documentos presentados a través del Sistema de Patentes en Línea, produzcan los mismos efectos que los documentos firmados autógrafamente y tengan el mismo valor probatorio, manifestó bajo protesta de decir verdad, que los documentos son copia íntegra e inalterada del documento impreso; que se encuentren digitalizados en formato PDF (Portable Document Format), y que los remitió de forma legible.



**IMPI**  
INSTITUTO MEXICANO  
DE LA PROPIEDAD  
INDUSTRIAL



MX/E/2023/020541

Asimismo, desde su registro en el Portal de Acceso a Servicios Electrónicos, manifestó reconocer como propia la CURP, la cual no podrá ser sustituida con posterioridad; reconoció como propia y válida la dirección de correo electrónico proporcionada y aceptó que en ella se le envíe cualquier comunicación relacionada con la cuenta; aceptó que el uso de la contraseña queda bajo su exclusiva responsabilidad y que deberá notificar oportunamente al Instituto, cualquier situación que pudiera implicar un uso indebido; reconoció como propia, veraz y auténtica la información que envíe a través del PASE o de los servicios electrónicos del Instituto, ya sea haciendo uso de su CURP y contraseña o, en su caso, su e-firma; aceptó que el uso de su CURP y contraseña o, en su caso, e-firma, por persona distinta quedará bajo su exclusiva responsabilidad y acepta como propia la información que ésta envíe o descargue a través del PASE o de los servicios electrónicos del Instituto; asumió cualquier tipo de responsabilidad derivada del mal uso que hagan de su CURP y contraseña o, en su caso, su e-firma; y reconoció que el simple uso de los servicios electrónicos del Instituto constituye la aceptación más amplia de las condiciones señaladas en el artículo 11 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de servicios electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento.

El presente documento electrónico, su integridad y autoría, se podrá comprobar en [www.gob.mx/impi](http://www.gob.mx/impi).

Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1° fracción III; 2° fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.



#### Cadena Original

JAVIER ARIZMENDI SHO|00001000000514523498|SERVICIO DE ADMINISTRACION TRIBUTARIA|140420|  
MX/a/2023/003261|MX/E/2023/020541|17/03/2023 18:13:44|Documento\_Firma\_Electronica.pdf|1|18128 KB|rd  
+qNIFBolpnNzhgMUAKTEVetJA=

#### Sello Digital

UAPhuHPYTfowMDqQKnsJ75cFEw7ejRJ5YXk4nefWZRxEZJ/gQnwgevh9+6f+jvMJehNgV38HPbQJGdlLkcR9Hkpdfu  
+0uUIGsmOaYWYRLfxNeE21cd9Hyurssb8kamNBWhxNsVngjYfwNOle2Xfp0ZG+d8nHLEuM  
+7M/PTMOebZVotZaUN57D/0ArYPhropITd5h2cQnntO20A3iQaWz3G4fvoZO1joM14OFU/4KN3pRifUmSFAB0as/yurbqJ63On  
chwnyCMu4jLyID/l6tpnT2teSoA9S4KpHRw2pxmpgZK4NfulnH7hWwAyW2mNkOkCQmXTJtF7RFITDwZ5mJlKA==

Para verificar la autenticidad del presente documento, podrá ingresar a la página electrónica <https://validadocumento.impi.gob.mx/>, escaneando el código bidimensional QR que aparece a un costado de la e-firma del Servidor Público que signó el mismo, indicando, en su caso, el tipo de documento que pretende validar (solicitud, acuse, oficio o promoción); lo anterior, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 1° fracción III; 2° fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; en caso de no contar con lector QR o en su defecto no pueda ser leído por su dispositivo, digitar en la página antes referida el siguiente código: 5PN6NdeUWI5PJn7wg0nhh9PGj24=

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

REPRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTE ENVIADA A TRAVÉS DEL PORTAL DE ACCESO A SERVICIOS ELECTRÓNICOS (PASE).

Homoclave del formato
IMPI-00-009

Folio
Folio: MX/E/2023/020541

Fecha de solicitud del trámite
17   03   2023

Datos generales de la solicitud

<input checked="" type="radio"/> Solicitud de Patente <b>Normal</b> <input type="radio"/> Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad <input type="radio"/> Solicitud de Registro de Diseño Industrial Especifique cual: <input type="radio"/> Modelo Industrial <input type="radio"/> Dibujo Industrial
--

Expediente: MX/a/2023/003261
ID Solicitud: 140420
Fecha: 17/03/2023 06:13:44

Datos del (de los) solicitante(s)

Personas físicas
CURP:
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Nacionalidad:
Teléfono (Lada, Número, Extensión):
Correo electrónico:
<input type="radio"/> Continúa en anexo

Personas morales
RFC: UNA2907227Y5
Denominación o razón social: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Nacionalidad: MÉXICO
Teléfono (Lada, Número, Extensión): 5556226329, Ext. 48050
Correo electrónico:
<input checked="" type="radio"/> Continúa en anexo

## Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

## Domicilio del (de los) solicitante(s)

Código postal: 04510

Calle: 9° PISO DE LA TORRE DE RECTORÍA

Número exterior: S/N

Número interior:

Colonia: CIUDAD UNIVERSITARIA

Municipio o delegación: COYOACÁN

Localidad:

Estado o entidad federativa: CIUDAD DE MEXICO

Entre calles:

País: MÉXICO

## Datos del (de los) inventor(es) /diseñador(es)

CURP:

Nombre(s): Juan Manuel

Primer apellido: GERMÁN

Segundo apellido: ACACIO

Nacionalidad: MÉXICO

Teléfono (Lada, Número, Extensión):  
5556226329, Ext. 48050

Correo electrónico:

 Continúa en anexo

## Domicilio del (de los) inventor(es)/diseñador(es)

Código postal: 05210

Calle: ADOLFO LÓPEZ MATEOS

Número exterior: 73

Número interior:

Colonia: CUAJIMALPA

Municipio o delegación: CUAJIMALPA

Localidad:

Estado o entidad federativa: CIUDAD DE MEXICO

Entre calles:

País: MÉXICO

## Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

## Datos del (de los) apoderado(s)

CURP: CORY841214MDFRVS00	RGP: RGP-DDAJ-001822/2021
Nombre(s): Yesica Maribel	Personas autorizadas para oír/recibir notificaciones: Martha FIGUEROA PÉREZ, Anaclara ALVARADO DE LA CUESTA, Cynthia Alejandra ZARAGOZA MORALES
Primer apellido: CORONEL	
Segundo apellido: RIVERA	
Nacionalidad: MÉXICO	
Teléfono (Lada, Número, Extensión): 5556226329, Ext. 48050	
Correo electrónico: ym_coronel@comunidad.unam.mx	<input type="radio"/> Continúa en anexo

## Domicilio del (de los) apoderado(s)

Código postal: 04510	
Calle: EDIF "B" 3ER. PISO DE LAS OFICINAS ADMINISTRATIVAS EXTERIORES DE LA ZONA CULTURAL	
Número exterior: S/N	Número interior:
Colonia: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, CU	
Municipio o delegación: COYOACAN	Localidad:
Estado o entidad federativa: CIUDAD DE MEXICO	Entre calles:
País: MÉXICO	

## Datos de la Solicitud

Denominación o título de la invención: FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS
Fecha divulgación previa: 19/10/2022

## Divisional de la solicitud

Fecha presentación:
Número:
Figura jurídica:

## Prioridad Reclamada

País:	Fecha de Presentación:	Número de Serie:	Código DAS

## Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

## Observaciones

Bajo protesta de decir verdad, el firmante manifiesta que los datos asentados en esta solicitud son ciertos y que en caso de actuar como mandatario, cuenta con facultades para llevar a cabo el presente trámite.

**Cadena Original**

YESICA MARIBEL CORONEL RIVERA|CURP|CORY841214MDFRVS00|RENAPO|17/03/2023 18:13:43|1282836|247|Documento\_Firma\_Electronica.pdf|18113 KB|rd+qNIFBolpnNzhgMUAKTEVetJA=|000140420|PATENTE|Normal|FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS|UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO|MORAL|Juan Manuel GERMÁN ACACIO|Yesica Maribel CORONEL RIVERA|CORY841214MDFRVS00|

**Sello Digital**

eK7gpHqXS4H2+bhzooCy7X/yG4ivdiMpHb6jtW6L5kc=

## Anexo(s)

Hoja anexa a la solicitud ID: 140420

De Fecha: 17/03/2023 06:13:44

## Lista Inventores/Diseñadores

## Inventor/Diseñador 2

- Nombre: David MORALES MORALES

- CURP:

- Nacionalidad: MÉXICO

- Domicilio: Calle CERRADA 5, Ext. MANZANA 4, Int. LOTE 18, Col. VALLE DE SAN LORENZO, C. P. 09970, Tel. 5556226329, Ext. 48050

- Población, Estado y País: IZTAPALAPA, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

## Inventor/Diseñador 3

- Nombre: Alejandro DORAZCO GONZÁLEZ

- CURP:

- Nacionalidad: MÉXICO

- Domicilio: Calle AV. DEL IMÁN, Ext. 550 ED. 8, Int. DEPTO. 303, Col. PEDREGAL DE CARRASCO, C. P. 04700, Tel. 5556226329, Ext. 48050

- Población, Estado y País: COYOACÁN, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

## Inventor/Diseñador 4

- Nombre: José Carlos PÁEZ FRANCO

- CURP:

- Nacionalidad: MÉXICO

- Domicilio: Calle FLORIDA, Ext. 45, Int. INT. 208 B, Col. MORELOS, C. P. 06200, Tel. 5556226329, Ext. 48050

- Población, Estado y País: CUAUHTÉMOC, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

## Inventor/Diseñador 5

## Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

- Nombre: Marco Antonio VILLEDA VILLEGAS

- CURP:

- Nacionalidad: MÉXICO

- Domicilio: Calle PIEDRA FRANCA, Ext. 7, Col. ISIDRO FABELA, C. P. 14030, Tel. 5556226329, Ext. 48050

- Población, Estado y País: TLALPAN, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

## Inventor/Diseñador 6

- Nombre: Guadalupe COYOTE DOTOR

- CURP:

- Nacionalidad: MÉXICO

- Domicilio: Calle ISABEL LA CATOLICA, Ext. 207 NORTE, Col. BO. SAN MIGUEL, C. P. 51354, Tel. 5556226329, Ext. 48050

- Población, Estado y País: ZINACANTEPEC, ESTADO DE MÉXICO, MÉXICO

## Inventor/Diseñador 7

- Nombre: Maria Fernanda NUÑOZ TECOCOATZI

- CURP:

- Nacionalidad: MÉXICO

- Domicilio: Calle LÁZARO CÁRDENAS, Ext. 43, Col. DIVISIÓN DEL NORTE, C. P. 55200, Tel. 5556226329, Ext. 48050

- Población, Estado y País: ECATEPEC, ESTADO DE MÉXICO, MÉXICO

## Número de Páginas Manifestadas

- Número de Páginas: 179

# COMPROBANTE ELECTRÓNICO DE PAGOS POR SERVICIOS

**IMPI**  
INSTITUTO MEXICANO  
DE LA PROPIEDAD  
INDUSTRIAL



NUMERO DE FOLIO  
10062011829



10062011829

PERIFÉRICO SUR 3106, COL JARDINES DEL PEDREGAL  
DEL ALVARO OBREGON, CP 01900, CIUDAD DE MEXICO  
RFC: IMP-931211-NE1

TRÁMITE EN LÍNEA: 600512

REGIMEN FISCAL(803) PERSONAS MORALES CON FINES NO LUCRATIVOS

CONCEPTO	CANTIDAD U.M.	PRECIO UNITARIO	IMPORTE TARIFA	DESCUENTO	TOTAL TARIFA	IVA
1a Por la presentación de una solicitud de patente y sus anexos de hasta 30 hojas	1	\$4,550.00	\$4,550.00	\$2,275.00	\$2,275.00	\$364.00
1aBIS Por el concepto a que se refiere el artículo 1a, por cada hoja adicional	149	\$61.00	\$9,089.00	\$4,544.50	\$4,544.50	\$727.12
<b>PUE - PAGO EN UNA SOLA EXHIBICIÓN</b>						

ANOTACIONES :  --- SIETE MIL NOVECIENTOS DIEZ PESOS 62/100 MN ---	TOTAL TARIFA	\$13,639.00
	DESCUENTO	\$6,819.50
	<b>SUBTOTAL</b>	<b>\$6,819.50</b>
	IVA	\$1,091.12
	ACTUALIZACIÓN	\$0.00
	RECARGOS	\$0.00
	<b>TOTAL A PAGAR</b>	<b>\$7,910.62</b>

**DATOS DEL TITULAR O SOLICITANTE**  
NOMBRE: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
  
DIRECCIÓN: Calle. AVENIDA UNIVERSIDAD No.Ext. 3000 No.Int. S/N,  
Col. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, CU,  
CP.04510, COYOACAN, CIUDAD DE MEXICO, MX  
RFC: UNA2907227Y5

**BANCO: Bancomer**  
  
CONVENIO: 976075  
FECHA DE OPERACION: 15/03/2023 00:00:00  
FOLIO: 17073220

- \* Este documento no es un comprobante fiscal.
- \* Su factura estará generada dentro de los tres días hábiles posteriores a su pago.
- \* El comprobante de pago FEPS sin factura es válido para presentar el trámite que ampara ante el IMPI.
- \* Si su RFC no coincide con el registrado ante el SAT, la factura se emitirá con un RFC genérico.

LA REPRODUCCIÓN NO AUTORIZADA DE ESTE COMPROBANTE CONSTITUYE UN DELITO EN LOS TÉRMINOS DE LAS DISPOSICIONES DE LA LEY

MX/1a/2023/003261



**EXPEDIENTE: RGP-DDAJ-001822/2021.**

**OFICIO: SDRL. 2021.1933.**

**ASUNTO: Constancia de inscripción en el  
Registro General de Poderes**

**REF.: Escrito recibido el 01 de octubre de 2021,  
bajo el folio 1933.**

**Ciudad de México a 7 de octubre de 2021.**

**C. YESICA MARIBEL CORONEL RIVERA  
EDIFICIO "B" 3ER PISO,  
OFICINAS ADMINISTRATIVAS EXTERIORES  
ZONA CULTURAL, COLONIA CIUDAD UNIVERSITARIA  
C.P. 04510 ALCALDÍA COYOACÁN  
CIUDAD DE MÉXICO  
P R E S E N T E**

**En contestación a su escrito de referencia, se le comunica que para los fines declarativos de registro, se expide la presente constancia de inscripción en el Registro General de Poderes de este Instituto, del poder conferido a la C. YESICA MARIBEL CORONEL RIVERA por la persona moral, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO; quedando registrado con el número RGP-DDAJ-001822/2021 a partir del 01 de octubre de 2021.**

**El ejercicio de las facultades que constan en el poder que se registra se encuentra limitado y sujeto a las formalidades y disposiciones de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial, que para cada trámite establece.**

**Asimismo, se hace de su conocimiento que este Organismo al inscribir el documento antes indicado, deja a salvo los derechos de terceros para impugnar su registro y, en su caso, proceder a la cancelación de la inscripción.**

**El presente se signa además, con fundamento en el artículo 9 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial y su Capítulo III; 1°, 2°, 3° fracción V, inciso i), subíndice i), 4°, 5°, 11 fracción II y su último párrafo, así como 20 fracción V del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; 1°, 2°, 3°, 4°, 5° fracción V, inciso i), subíndice i), único guion), 15 fracción II y su último párrafo, 24 fracción V y 38 de su Estatuto Orgánico; 1° y 12 fracción v) y su último párrafo del Acuerdo Delegatorio de facultades del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.**

**ATENTAMENTE  
EL COORDINADOR DEPARTAMENTAL DE PROCEDIMIENTOS LEGALES.**



**LIC. SERGIO ODIN CASTILLO ESPINO.**



**We deliver the present  
ATTESTATION to:**

*Juan M. Germán-Acacio, Marco Villeda-Villegas,  
María F. Muñoz Tecocoatzí, Guadalupe Coyote-  
Dotor*

**For their participation with the  
INVITED TALK  
presentation entitled:**

**“Drug-drug solid forms: benefits and challenges”**

in the

**International Conference on Polymers and Advanced  
Materials “Polymat-2022”**

**Huatulco, Mexico. October 16-21, 2022.**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "ERNESTO RIVERA GARCIA", is written over the word "POLYMAT" in a bold, sans-serif font.

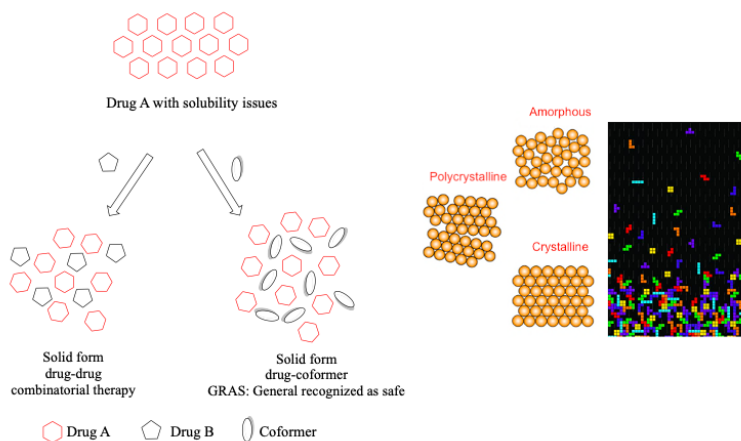
**Prof. Ernesto Rivera Garcia  
President of the Organizing Committee**

## Drug-drug solid forms: benefits and challenges

Juan M. Germán-Acacio<sup>1</sup>, Marco Villeda-Villegas<sup>1</sup>, María F. Muñoz Tecocoatzi<sup>1</sup>, Guadalupe Coyote-Dotor<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de la Investigación Científica-UNAM, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, C.P. 14000, Ciudad de México, [jmga@cic.unam.mx](mailto:jmga@cic.unam.mx)

One of the main interests sought in developing new pharmaceutical multicomponent solid forms is the improved solubility and dissolution properties. The formation of these solid phases can modify solubility properties and dissolution profiles of poorly soluble drugs. The strategy followed in preparing these forms is incorporating a second component within the phase of a solid drug with low solubility [1]. This causes the thermodynamic properties of the parent drug can be modified. It is well known that a drug's aqueous solubility and dissolution profile quantitatively relate to its  $\Delta T_{fus}$  (temperature) and  $\Delta H_{fus}$  (enthalpy). Habitually, drugs with high values of  $\Delta T_{fus}$  (temperature) and  $\Delta H_{fus}$  have strong intermolecular interactions and low solubility. Incorporating a second component in the solid phase of the drug of interest (another drug) can decrease the values of these thermodynamic parameters causing a possible increase in solubility and dissolution profile. Additionally, the formation of solid drug-drug forms may cause an increase in the synergistic effect of the two drugs.



### References

[1] Solares-Briones, M.; Coyote-Dotor, G.; Páez-Franco, J. C.; Zermeño-Ortega, M. R.; de la O Contreras, C. M.; Canseco-González, D.; Avila-Sorros, A.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J. M. Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (6), 790.

### Acknowledgments

M.F.M.-T. thanks to the PAPIIT-DGAPA-UNAM program for the scholarship granted (IT200920, folio 075422). J.M.G.-A. thanks to the generous financing of the PAPIIT-DGAPA-UNAM program (IT200920).

**International Conference on Polymers  
and Advanced Materials  
POLYMAT-2022**



**International Conference on Polymers  
and Advanced Materials  
“Polymat 2022”**

**Huatulco, Mexico. October 16-21, 2022**

The members of the Organizing Committee would like to express their sincere gratitude to the following sponsors who financially supported the International Conference on Polymers and Advanced Materials POLYMAT-2022. This event would not have been possible without their contribution.

**PROGRAMME INTERNATIONAL CONFERENCE ON  
POLYMERS AND ADVANCED MATERIALS  
POLYMAT-2022**

---

**PLENARY LECTURES**

**Sunday (October 16<sup>th</sup>)  
“Room Maguey”**

**9.00- 17.30**

**Registration**

**17.45-18.00**

**Opening Ceremony**

**Plenary Lectures**

18.00 - 19.00 Mikko Karttunen. “How well can computer simulation be used in predicting and designing soft materials’ properties?”.

19.00 - 20.00 Thomas J. Colacot. “Tunable Unsymmetrical Ferrocene Ligands for All Kinds of Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>3</sup> Couplings”.

**20:00-22:00**

**Welcome Cocktail  
“Tornillo beach”**

**Monday (October 17<sup>th</sup>)  
“Room Maguey”**

**Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Andreas Lendlein. “Shape-memory Polymers and Actuators”.

**Tuesday (October 18<sup>th</sup>)**  
**“Room Maguey”**

**Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Craig M. Jensen, McKinley Prager. “Development of Magnesium Borohydride Solutions of Furans and Pyrroles Containing Ir Pincer Catalysts as Reversible Liquid Hydrogen Carriers”.

**Wednesday (October 19<sup>th</sup>)**  
**“Room Maguey”**

**Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Derek C. Sinclair. “Perovskites as energetic chameleons: from ‘fast ion’ conduction to ‘weakly coupled relaxor ferroelectrics’.

**15.00 - 16.00** Ian Manners. ““Living” Crystallization-Driven Self-Assembly: Recent Advances and Applications”.

**Thursday (October 20<sup>th</sup>)**  
**“Room Maguey”**

**Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Mario Gauthier, Natun Dasgupta, Duo Sun, Maud Gorbet. “Controlled architecture polymers: what, why, and how?”.

**20:00-22:00 Gala Dinner**  
**“Secret Beach”**

## Session 1- Functional Polymers and Organic Materials

**Organizers: Ernesto Rivera  
Javier Illescas  
Joel Vargas**

**Monday (October 17<sup>th</sup>)  
"Room Maguey"**

**Chair: Javier Illescas**

**09.00 - 09.30** Yevgen Prokhorov. "Chitosan based nanocomposites with dielectric nanoparticles".

**09.30 - 09.45** Felipe Robles González, Marco Antonio De Jesús Téllez, Antonio Serguei Ledezma Pérez, Judith Nazareth Cabello Romero, Myrna Salinas Hernández, Ramón Enrique Díaz de León Gómez, Héctor Ricardo López González. "Synthesis of biodegradable polyesters via organocatalyzed rop with control over their thermal and morphological properties through variations in monomer composition (substituted and non-substituted lactones)".

**09.45 - 10.00** A. Michtchenko, D. Correa-Coyac, S.A. Baskakov, Y.V. Baskakova, E.N. Kabachkov, S.S. Krasnikova, E.R. Badamshina, T.A. Soldatenkov, V.N. Vasilets, F.O. Milovich, O.V. Veselova, S.N. Ivanova and Y.M. Shulga. "Cellulose from annual plants".

**10.00 - 10.30** Coleen Pugh, Carolyn Scherger, Mahrokh Moradi, and Madison H. Pugh. "Synthesis and Degradability of Alternating Poly(ester carbonate)s".

**10.30 - 10.45** Mayte López Tapia, Emma Gloria Ramos-Ramírez, Alfredo Cruz Orea, Juan Alfredo Salazar Montoya. "Study of the lability in the thermal properties of non-digestible low molecular weight carbohydrates".

**10:45-11:00**

**COFFEE BREAK**

### Plenary Lecture

**11.00 - 12.00** Andreas Lendlein. "Shape-memory Polymers and Actuators".

**Chair: Ernesto Rivera**

**12.00 - 12.15** Antonio Rendón Romero, Consuelo Carolina Cisneros Estrada, Francisco Agustín Arias Martínez, Janett Betzabe González Campos, Edgar Alvarado Méndez. "Nanofibers of polymers for the design of a glucose biosensor".

**12.15 - 12.30** Ricardo D. Martínez-Serrano, Ernesto Rivera. "Novel porphyrin-containing hydrogels obtained by frontal polymerization and its heavy metal ion detection".

**12.30 - 13.00** Daniele Nuvoli, Alberto Mariani. "Frontal polymerization for the production of advanced materials".

**13.00-15.00****LUNCH****Chair: Joel Vargas**

**15.00 - 15.15** Gustavo Andrés Molina Labastida, Marlen Alexis González Reyna, Francisco Fernández Escobar, Achim Max Loske Mehling. "Weak shock wave-mediated fucoxanthin extraction from *Sargassum* spp. and its electrochemical quantification".

**15.15 - 15.30** Gerardo A. Fonseca-Hernández, Fabián Mares Briones, José L. López-Miranda, Rodolfo Silva, Miriam Estévez, Rodrigo Esparza. "Evaluation of the thermal and mechanical properties of *sargassum* spp-based composite".

**15.30 - 16.00** Lada Domratcheva-Lvova, Diana Litzajaya García-Ruiz, Francisco Gabriel Granados-Martínez, Nelly Flores-Ramirez, Orlando Hernández-Cristóbal, Leandro García-González, Luis Zamora-Peredo. "Synthesis of cnt/natural rubber composites and their characterization".

**16.00 - 16.15** Rubén Caro-Briones, Alejandro Rocha-Ayala, Mónica Corea, Hugo Martínez-Gutiérrez. "Influence of carbon nanotubes concentration on elastic modulus of poly(styrene-co-acrylonitrile) electrospun yarns".

**16.15 - 16.30** Javier Enríquez, Teresa Córdoba, Ricardo López, Ramón Díaz de León. "Polymerization of terpene monomers to produce more sustainable elastomers".

**16.30 - 16.45** González-Trueba, L.H., Grabski, V., L. Alexandrova, Gabriel Torres-Villaseñor "Transmission loss study dependent on thermal aging for Polymer Optical Fibers".

**16:45-17:00****COFFEE BREAK****Chair: Coleen Pugh**

**17.00 - 17.30** Silvia E. Castillo-Blum, Rodolfo Peña-Rodríguez, Jorge A. Molina-González, Haggeo Desirena-Enriquez, Erika Armenta-Jaime, José María Rivera "A Zn-MOF doped with  $\text{Eu}^{3+}$  and  $\text{Tb}^{3+}$  employed in the manufacture of a white-light emitting device".

**17.30 - 17.45** Gabriela Martínez-Mejía, Mónica Corea Téllez, Rogelio Jiménez-Juárez. "Ureas and Carbamates. Comparative properties of gelling of amphiphilic novel compound".

**Tuesday (October 18<sup>th</sup>)**  
**"Room Maguey"**

**Chair: Mario Gauthier**



09.00 - 09.30 Guillermina Burillo, Juan Gallegos, Margarita Cantú, Alejandra Ortega, Héctor Magaña. "Synthesis of a new system based in 4vp/hema grafted onto silicone rubber by gamma radiation, their quaternization and the study of their antibacterial properties".

09.30 - 09.45 Guillermina Burillo and Ernesto Rivera. "Preparation and characterization of luminescent grafted polyethylene films bearing natural emitters using gamma radiation".

"09.45 - 10.00 Ruma Ghosh, Mehak Malhotra, Rupali Sathe, Manickam Jayakannan Biodegradable. "Polymeric Fluorescent Nano-assemblies for Visualization and quantification of Antimicrobial Activity".

10.00 - 10.15 Jorge Alejandro Benítez Martínez, Itzel Marisol Garnica Palafox, Genaro Vázquez Victorio, Mathieu Hautefeuille, Francisco Manuel Sánchez Arévalo. "Physicochemical characterization of PDMS/CS/PVA/GEN for possible biomedical applications".

10.15 - 10.30 Gladys de los Santos-Villarreal, Luis Ernesto Elizalde-Herrera, Luis Alfonso García-Cerda, Liliana Trinidad Corona-Ruiz, Juan Carlos Romero-Cabello, Angélica Velázquez-Arellano. "Synthesis of amphiphilic block copolymers MPEG/PEG-b-PNIPAM and MPEG/PEG-PCL-PNIPAM for drug delivery systems".

10.30 - 10.45 Israel González-Méndez, Kendra Sorroza-Martínez, Ernesto Rivera, María Josefa Bernad Bernad and Jesús Gracia Mora. "Design and synthesis of a new analogue of PAMAM- $\beta$ CD dendrimer of low cost, using click chemistry, as a potential drug carrier".

**10:45-11:00**

**COFFEE BREAK**

### **Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Craig M. Jensen, McKinley Prager. "Development of Magnesium Borohydride Solutions of Furans and Pyrroles Containing Ir Pincer Catalysts as Reversible Liquid Hydrogen Carriers"

**Chair: Daniel Grande**

12.00 - 12.15 Génesis Irais Salazar Fuentes, Gethzemani Mayeli Estrada Villegas, Rosa Ángeles Vázquez García, Abril Fonseca García, Gonzalo Ramírez García. "Fabrication of a scaffold from modified pei as a metal coating for prosthetic purposes".

12.15 - 12.30 Bryan Alexander Corzo Parra, Lilian Irais Olvera Garza, David Iván Montaña García, Eugenia Josefina Aldeco Pérez. "Anion exchange membranes based on quaternized modified poly((p- tolyl)imidazoleterphenylene)".

12.30 - 13.00 Colin Bonduelle. "Polypeptides: from proteins to new approaches in polymer synthesis".

**13.00-15.00****LUNCH****Chair: Gerardo Zaragoza**

15.00 - 15.15 Jennifer Tatiana Cruz, Luis Fernando Giraldo, Victor Hugo Orozco, Mauricio Rojas, Karen Dayana Alvarez. "Effect of PLGA nanoparticle surface chemistry and its binding/internalization capacity against cells of the mononuclear phagocytic system".

15.15 - 15.30 Salomón Alberto Mondragón Román, Pablo Schabes Retchkiman, Javier Illescas, Julio César González Juárez, Jose Luis García-Rivas, Guadalupe Macedo, Maria Sonia Mireya Martínez Gallegos. "Biosynthesis and characterization of Ag and Ti nanoparticles through Chamaemelum nobile and Mentha piperita".

15.30 - 16.00 Daniel Grande. "Porous polymers with controlled morphology and functionality: from design to application".

16.00 - 16.15 Joel Vargas, Carlos Corona-García, Alejandro Onchi, Arlette A. Santiago, Mar López-González. "Synthesis and gas transport properties of aromatic polynorbornene derivatives".

16.15 - 16.30 Alberto Elizalde Mata, María Eugenia Trejo Caballero, Miriam Estevez González. "Swelling properties and adsorption of emerging contaminants from deep eutectic solvent-mediated self-polymerized HEMA".

16.30 - 16.45 David Correa Coyac, Alexandre Michtchenko, Yair Cruz Narváez, Jose Javier Castro Arellano, Pablo Ocaña Sánchez, Bryan Martínez Monzón, Pablo Eduardo Nájera Lara, Arely Sánchez Hernández, Jaime García Mena, Gerardo Noriega Altamirano, Elvia Becerra Martínez. "Kinetic and metabolomic study of herbicide biodegradation by beneficial microorganisms immobilized in natural zeolite using ultra-high resolution MRMS mass spectrometry".

**16:45-17:00****COFFEE BREAK****Chair: Pedro Salas**

17.00 - 17.30 Jessica Olvera-Mancilla, Mario Rojas-Rodríguez, Miriam Garcia-Vargas, Carla Aguilar-Lugo and Larissa Alexandrova. "Polybenzimidazoles for Gas Separation: Synthesis and Modification".

17.30 - 17.45 L. Hamui, M.E. Sanchez-Vergara. "Improving Attenuator OFET Performance Through ClInPc Flexible Device, Modelling and Device Characteristics".

**Wednesday (October 19<sup>th</sup>)**  
**"Room Maguey"**

**Chair: Colin Bonduelle**

09.00 - 09.30 Pedro Salas-Ambrosio. "Polymers bearing cationic and hydrophobic side chains with antibacterial properties"

09.30 - 09.45 Felipe Robles González, Marco Antonio De Jesús Téllez, Antonio Serguei Ledezma Pérez, María Teresa Rodríguez Hernández, Myrna Salinas Hernández, Ramón Enrique Díaz de León Gómez, Héctor Ricardo López González. "Hydrolytic degradation study on polyesters synthesized via organocatalyzed ring opening polymerization".

09.45 - 10.15 Eduardo Peña-Cabrera, Eusebio Juaristi. "Applications of mechanochemistry in the synthesis of bodipy-based fluorophores"

10.15 - 10.45 William Capelupi. "Applications of Dynamic Mechanical Analysis in Functional Polymers".

### **Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Derek C. Sinclair. "Perovskites as energetic chameleons: from 'fast ion' conduction to 'weakly coupled relaxor ferroelectrics'".

**13.00-15.00**

**LUNCH**

### **Plenary Lecture**

**15.00 - 16.00** Ian Manners. "Living" Crystallization-Driven Self-Assembly: Recent Advances and Applications".

**End of Session 1**

**Thursday (October 20<sup>th</sup>)**  
**"Room Maguey"**

### **Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Mario Gauthier, Natun Dasgupta, Duo Sun, Maud Gorbet. "Controlled architecture polymers: what, why, and how?".

**13.00-15.00**

**LUNCH**

**20.00-22.00**

**Gala Dinner**  
**"Secret Beach"**

## Session 2.- Inorganic and Hybrid Materials

**Organizer: Alberto Beltrán**  
**Ateet Dutt**  
**Ignacio A. Figueroa**  
**Armando Reyes**

**Monday (October 17<sup>th</sup>)**  
**“Room Coyote”**

**Chair: Ignacio A. Figueroa**

09.00 - 09.30 Raul Alejandro Avalos Zúñiga. “The use of gainsn alloy in sliding electrical contacts”.

09.30 - 09.45 Omar Novelo-Peralta, Iván Mendieta, Gabriel Lara-Rodríguez, Ignacio Figueroa. “The mechanical response of heat treatable Al-Cu-Mg and Al-Mg-Cu open-cell foams”.

09.45 - 10.00 Carmen H. Escalera, I.A Figueroa, M.C Piña-Barba, F. Rodríguez-Gómez. “Characterization and Mechanical Properties of Mg/HA biocomposites fabricated by liquid metal infiltration”.

10.00 - 10.30 C. Gómez-Yáñez, A. Reyes-Montero, F. Ambriz-Vargas, and J. Ortiz-Landeros. “Defect chemistry and ferroelectric materials”.

10.30 - 10.45 Adriana Medina Ramírez, María Fernanda Bautista Rivera, Georgina García Ruiz, Jesús Isaac Minchaca Mojica, Beatriz Ruiz Camacho. “Synthesis of MEL-type zeolite and its evaluation as adsorbent of uremic toxins”.

**10:45-11:00**

**COFFEE BREAK**

### Plenary Lecture

**11.00 - 12.00** Andreas Lendlein. “Shape-memory Polymers and Actuators”.

**Chair: Ignacio A. Figueroa**

12.00 - 12.15 Luz Elva Marín Vaca, Sócrates Espinoza Salgado, Norma Josefina Ontiveros Hernández, Oscar Gabriel Villegas Torres, Martha Lilia Domínguez Patiño. “Tomato Fruit Production Model at High Density in Organic Substrate (Tezontle)”.

12.15 - 12.45 Michel Rivero, Sayra Orozco, Michael D. Dickey. “Gallium-based Liquid Metals for Energy Generation and Storage: Sustainable Management”.

12.45 - 13.00 Marlen González-Reyna, Gustavo Molina, Miriam Estevez. “Evaluation of carbon quantum dots as antifoilung agent for marine application”.

**13.00-15.00**

**LUNCH**

**Chair: Alberto Beltrán**

15.00 - 15.30 José Núñez González, Karla Paola Acosta Zamora. “Experimental and numerical analysis of a phase change material in a vertical Hele shaw cell heated by a non-uniform heat flux”.

15.30 - 15.45 Luz J. Barrios Vargas, Carlee Secrist, Niroshani Abeynayake, Virginia Montiel Palma. “The catalytic behavior of NU-1000 grafted with Ni organometallic catalysts”.

15.45 - 16.15 Sergio Cuevas, M. Dalia Marín-Núñez, Alberto Beltrán. “Flows of electrically conducting liquids in cylindrical cavities under axial current and magnetic field”.

16.15 - 16.30 Rodolfo A. Carrillo-Betancourt, Juan Hernández-Cordero. “PDMS-Phosphors coatings as down-conversion media for monitoring UV biological signals through optical devices”.

16.30 - 16.45 Pérez-Chávez Ricardo, Calderas Fausto, Sánchez-Olivares Guadalupe. “Effect of compounding variables on flame retardant and mechanical properties of natural fiber reinforced biocomposites”.

**16:45-17:00**

**COFFEE BREAK**

**Chair: José Chávez**

17.00 - 17.30 Harumi Moreno, Ángel Rodríguez.. “Review of emerging material for solar cells applications”.

17.30 - 17.45 Alberto Beltrán. “Electric potential difference of an electromagnetically driven flow in a cylinder”.

17.45 - 18.00 Pineda Álvarez Ramón Andrés, Bernad Bernad María Josefa, Ortega Romero Adriana Azeneth, Gracia Mora Jesús. “Laponite composites: in situ films forming as a healing agent”.

## Tuesday (October 18<sup>th</sup>) “Room Coyote”

**Chair: Ateet Dutt**

09.00 - 09.30 Ajeet Kumar Kaushik. “Manipulative nano-biosensor to manage infectious diseases intelligently”.

09.30 - 09.45 Mario Ávila-Gutiérrez, Eduardo Coutino-Gonzalez. “Photoluminescent behavior of chalcogens species in zeolite-based materials”.

09.45 - 10.00 David Ricardo Poiré-De la Cruz, Diana Litzajaya García-Ruiz, Francisco Gabriel Granados-Martínez, José de Jesús Contreras-Navarrete, Luis Bejar-Gomez, Leandro García-González, Luis Zamora-Peredo, Lada Domratcheva-Lvova. “Synthesis of carbon spheres from expanded polystyrene”.

10.00 - 10.30 Roberto Escudero Derat. "URu<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: the hidden order".

10.30 - 10.45 Amaranta Anai Castro Espinosa, Roberto Escudero Derat. "Superconductivity in the noncentrosymmetric Li<sub>2</sub>Pd<sub>3-x</sub>AgxB with x=0.0, 0.1 and 0.3".

**10:45-11:00**

**COFFEE BREAK**

### **Plenary Lecture**

**11.00 - 12.00** Craig M. Jensen, McKinley Prager. "Development of Magnesium Borohydride Solutions of Furans and Pyrroles Containing Ir Pincer Catalysts as Reversible Liquid Hydrogen Carriers".

**Chair: Jaime Santoyo**

12.00 - 12.15 Rodríguez-Galván Marissa, Diaz-Torres Luis Armando, Alvarado-López Miguel Angel. "Green synthesis of bismuth oxide nanoparticles using *a. ochroleuca*".

12.15 - 12.45 Joel Román, Rogelio Gudiño, G. A. Anaya-Ruiz, José Nuñez. "Archimedes screw implantation study in the Cienega region of the state of Michoacan, Mexico".

12.45 - 13.00 Holger Deutges, Klaus Dilger, Sven Hartwig. "Investigation of the novel method of organic direct hemming and its aging behaviour".

**13.00-15.00**

**LUNCH**

**Chair: Emilio Pradal**

15.00 - 15.15 Dongmao Zhang. "Challenges and Opportunities in Characterization of the Optical Properties of Photoactive Macromolecular, Supramolecular, and Nanoscale and Larger Materials".

15.15 - 15.30 José Adán Moreno-Torres, Rafael Ramírez-Bon, Eduardo Coutino-Gonzalez. "Photoluminescent sustainable silver-exchanged nap zeolite".

15.30 - 15.45 H. A. Borbon-Nuñez, J. Guerrero-Sánchez, D. Domínguez, H. Tiznado, G. Soto. "Design of Physicochemical Properties of 1D Nanostructures by surface engineering".

15.45 - 16.15 Jesús Prado-Gonjal, Elena Sánchez-Ahijon, Marta María González Barrios. "Synthesis and processing of functional solid-state inorganic materials under microwave irradiation".

16.15 - 16.30 Ortega Romero Adriana Azeneth, Bernad Bernad María Josefa, Gracia Mora Jesús, Pineda Alvarez Ramon Andres. "Design and characterization of a microneedle patch for ocular administration of magnetite".

16.30 - 16.45 Ana-Cristina Hernández-Moreno, L. Pardo, Emilio Pradal-Velázquez, B. Carreño-Jiménez, A. Reyes Montero. "Enhanced temperature stability and electrical properties of Ba<sub>0.92</sub>Ca<sub>0.08</sub>Ti<sub>0.95</sub>Zr<sub>0.05</sub>O<sub>3</sub> with high curie temperature".

**16:45-17:00**

**COFFEE BREAK**

**Chair: Amaranta Anai Castro**

17.00 - 17.30 Amador M. González, María Elena Villafuerte, Armando Reyes-Montero. "Piezoelectricity: A Tale of Physicists and Chemists".

17.30 - 17.45 Guillermo Herrera-Pérez, Raúl Borja-Urby, Armando Reyes-Montero. "Electro-optical properties of vanadium-doped BCZT using (valence – core) EELS and XRD".

17.45 - 18.00 Andrés Galdámez-Martínez, Rafael Antonio Salinas Domínguez, Francisco Malagón, Marisol Gonzales Garnica, Tangirala V.K. Karthik, Sebastian Sprick Guillermo Santana, Ateet Dutt. "Pressure modulated vapor transport growth of ZnO nanostructures for sensing and photocatalytic applications".

## Wednesday (October 19<sup>th</sup>) "Room Coyote"

**Chair: Armando Reyes**

09.00 - 09.30 Jaime Santoyo-Salazar. "Superparamagnetic nanoparticles coated with polyphenols and their hyperthermia effect in BV2 microglial cancer cells".

09.30 - 09.45 María-Elena Villafuerte-Castrejón, Lorena Pardo, Armando Reyes Montero. "Synthesis influence on the properties of electroceramic lead free solid solutions".

09.45 - 10.00 Emilio Pradal-Velázquez, Brenda Carreño-Jiménez, Armando Reyes-Montero, José Álvaro Chávez-Carvayar. "Effect of titanium doping on the electrical conductivity of CaWO<sub>4</sub>".

10.00 - 10.30 J.Á. Chávez-Carvayar. "Crystal structures and physical properties of materials".

10.30 - 10.45 Erika Armenta Jaime, Karla P. Salas Martin, Haggeo Desirena Enriquez, Ateet Dutt, Rodrigo Reyes-Lamothe, Jeng-Lung Chen, Paul Steadman, Paul Olalde-Velasco, Silvia E. Castillo Blum. "Opto-structural analysis including synchrotron measurements of Dy-doped Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles for potential application in imagenology".

**Plenary Lecture  
"Room Maguey"**

**11.00 - 12.00** Derek C. Sinclair. "Perovskites as energetic chameleons: from 'fast ion' conduction to 'weakly coupled relaxor ferroelectrics'.

**End of Session 2**

**Plenary Lecture**

**15.00 - 16.00** Ian Manners "Living" Crystallization-Driven Self-Assembly : Recent Advances and Applications

**Session 3.- Coordination, Organometallic Chemistry and Catalysis**

**Organizer: Keith Hollis  
David Morales  
Valeria Ugone**

**Tuesday (October 18<sup>th</sup>)  
"Room Tangolunda"**

**10:45-11:00**

**COFFEE BREAK**

**Plenary Lecture  
"Room Maguey"**

**11.00 - 12.00** Craig M. Jensen, McKinley Prager. "Development of Magnesium Borohydride Solutions of Furans and Pyrroles Containing Ir Pincer Catalysts as Reversible Liquid Hydrogen Carriers".

**Chair: Valeria Ugone**

12.00 - 12.15 Jonathan O. Bauer, Tanja Huber. "Hydrogen-bonded aggregates of aminophosphine sulfides in solution and in the solid-state".

12.15 - 12.30 Georgi N. Vayssilov, Hristiyan A. Aleksandrov. "Characteristics of hydroxyl groups in zeolites - quantum chemical modeling".

12.30 - 12.45 Iván K. Torres, Enrique Lima, Ilich A. Ibarra, Alfredo López-Olvera, Eva Martínez-Ahumada, Shane G. Telfer. "Properties of MUF-16 as Detector of Minimum Amounts of SO<sub>2</sub>".

12.45 - 13.00 Michel Rivero, Sayra Orozco, J. Espino. "Synthesis of liquid metal based Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts for degradation of emerging pollutants".



**13.00-15.00****LUNCH****Chair: David Morales**

15.00 - 15.15 David Correa Coyac, Alexandre Michtchenko, Yair Cruz Narváez, Jose Javier Castro Arellano, Gregorio Zacahua Tlacuati, Monserrat Sanpedro Diaz. "Photocatalytic degradation of the azo dye Lanazol Yellow 4G using natural zeolite treated by laser".

15.15 - 15.45 Raúl Colorado-Peralta, Rodolfo Peña-Rodríguez, José María Rivera-Villanueva. "Synthesis and applications of Metal-Organic Frameworks: Our contribution from the Universidad Veracruzana".

15.45 - 16.15 Lilian Iraís Olvera Garza, Eugenia Josefina Aldeco Pérez, José Antonio Ávila Niño, Luis Ángel Ramos Pérez. "High performance and multipurpose functional polymers".

16.15 - 16.45 Luis Ortiz-Frade, Janet Ocampo Hernández. "The role of molecular aspects of redox mediator processes using polypyridine metal complexes".

**16:45-17:00****COFFEE BREAK****Chair: Susana Porcel**

17.00 - 17.30 Bastian Rojas-Deij, Alejandra Acuña R., Yersica Rios Y. Ángela Mesias S., René Rojas G. "Renaissance of aluminum complexes as catalysts for CO<sub>2</sub> transformation".

17.30 - 18.00 Juventino J. García, Alma Arévalo. "Valorization of Biomass Derived Compounds with Homogeneous Catalysis".

**Wednesday (October 19<sup>th</sup>)**  
**"Room Tangolunda"**

**Chair: Juventino García**

09.00 - 09.30 Juan M. Germán-Acacio, Marco Villeda-Villegas, María F. Muñoz Tecocoatzi, Guadalupe Coyote-Dotor. "Drug-drug solid forms: benefits and challenges".

09.30 - 10.00 Victor Barba, Antonino Arenaza-Corona Diaza Crown Ether Dithiocarbamate. "Metal Complexes: Synthesis, Reactivity, X-Ray Structural Analysis And Antitumor Agents Study".

10.00 - 10.15 Juan Sebastián Serrano García, Ernesto Rufino Felipe, David Morales Morales, Ernesto Rivera. "Synthesis, characterization and catalytic and cytotoxic evaluation of POCOP-Ni(II) pincer compounds including chromophores in their structure".

10.15 - 10.45 Ronan Le Lagadec. "Biological targets of cytotoxic cyclometalated complexes".

### Plenary Lecture "Room Maguey"

**11.00 - 12.00** Derek C. Sinclair. "Perovskites as energetic chameleons: from 'fast ion' conduction to 'weakly coupled relaxor ferroelectrics'".

**Chair: Keith Hollis**

12.00 - 12.15 Susana Porcel, Ignacio Medina Mercado, M. Alejandra Caballero Muñoz. "Arylative processes for the synthesis of chromenes, biaryls, and dialkylsulfides catalyzed by gold".

12.15 - 12.30 Angel Mercado, Dexter Griffin, Tanei J. Ricks, Arnoldo Enrique Lobos Timothy P. Brewster. "Non-Directed Palladium-Catalyzed C-H Activation of 1,4-Difluorobenzene".

12.30 - 13.00 Alain Igau, Emmanuel Puig, Pierre Sutra, Raphael Verron and Cédric Fischmeister. "Additive-free reversible hydrogen storage with a unique  $\pi$ -phenoxy pre-catalyst".

**13.00-15.00**

**LUNCH**

### Plenary Lecture "Room Maguey"

**15.00 - 16.00** Ian Manners. "'Living' Crystallization-Driven Self-Assembly: Recent Advances and Applications".

**Chair: Alain Igau**

16.00 - 16.15 Miguel A. Muñoz-Hernández, Omar J. García-de-Jesús, Alexander Mondragón-Díaz. "Maneuvering of Al and Cu Interactions in Cu(I) Complexes with Aluminum Pyridonyl Metalloligands".

16.15 - 16.45 Daniel Mendoza-Espinosa, Francisco J. Ruiz Mendoza, Emmanuel B. Patricio Rangel, Josué G. Fonseca-Olvera. "Heteroleptic (NHC)Au-L complexes as versatile platforms for the construction of heterobimetallic species"

**16:45-17:00**

**COFFEE BREAK**

**Chair: Ronan Le Lagadec**

17.00 - 17.15 Paul G. Hayes, Tara K. K. Dickie, Ashraf A. Aborawi. "Incorporation of Phosphazide Functional Groups into Ancillary Ligands for Transition and Actinide Metals".

17.30 - 18.00 Sandra Ramírez-Rave, David Morales-Morales, Jean-Michel Grévy. "Pincer compounds for c-c catalytic coupling reactions".

## Thursday (October 20<sup>th</sup>) "Room Tangolunda"

**Chair: Hugo Valdés**

09.15 - 09.45 Lucero González Sebastián, Leticia Lomas Romero, Atilano Gutiérrez Carrillo. transfer hydrogenation of ketones with ethanol and formilation of amines with CO<sub>2</sub> catalyzed by chelating triazole and mics ruthenium and rhodium complexes.

09.45 - 10.15 Fernando Cuenú Cabezas, Ronan Le Lagadec, Elkin Sánchez-Yocue ruthenium-pyrazole complexes and alkylation reactions.

10.15 - 10.45 M. Carmen Ortega-Alfaro C-Heteroatom coupling promoted by iodine in  $\eta^4$ -vinylketene[Fe(CO)<sub>3</sub>] complexes

**10:45-11:00**

**COFFEE BREAK**

### Plenary Lecture (Room Maguey)

**11.00 - 12.00** Mario Gauthier, Natun Dasgupta, Duo Sun, Maud Gorbet. "Controlled architecture polymers: what, why, and how?"

**Chair: Hugo Valdés**

12.00 - 12.15 Lourdes Mónica Bravo-Anaya, Scarlett López-Alvarez, Estefanía Domínguez-Fonseca, Fabienne Gauffre, Christophe Schatz, Jean-François Hubert. "Complexation mechanism, kinetics and stability of chitosan/DNA complexes for nucleic acids delivery".

12.15 - 12.30 Virginia Montiel-Palma, Niroshani Abeynayake, Miguel A. Cabrera-Briseño, Luz J. Barrios-Vargas, Carlee Secrist, Gabriela Sanchez-Lecuona. "Some applications of transition metal complexes incorporating E-substituted phosphine ligands".

12.30 - 13.00 José Guadalupe López-Cortés. "Design of privileged pyrrole-based ligands: A quest for selectivity".

**13.00-15.00**

**LUNCH**

**Chair: M. Carmen Ortega Alfaro**

15.00 - 15.30 J. Oyarzo, C. Peña, C. Heyser, P. Toro, M. Mallea, R. Arancibia, A. Castro, R. Bosque, C. López. "Organometallic Imines: Precursors of Multifunctional Compounds".

15.30 - 15.45 T. Keith Hollis, Joshua Mensah, Raymond Awoyemi, Bruno Donnadieu, David O. Wipf. "Accessing mono-meridional ligand complexes without bulky substituents: Ligand Reorganization in the Coordination Sphere of CCC-NHC Fe Pincer Complexes and their Application in CO<sub>2</sub> Reduction".

15.45 - 16.15 Hugo Valdés, Pau Font, Gregorio Guisado-Barrios, Xavi Ribas. "Gold complexes stabilized by multidentate NHC-ligands: study of their reactivity and catalytic activity".

16.15 - 16.45 F. Ekkehardt Hahn. "Metallosupramolecular Structures from Poly-NHC Ligands".

**16:45-17:00**

**COFFEE BREAK**

**Chair: David Morales**

17.00 - 17.30 Gerard Van Koten. "The Pincer Platform: A Privileged Ligand About Innocent and Non-Innocent Aspects".

17.30 - 18.00 Eduardo Sola, Marta Martín, José L. Andrés. "Coordination properties of M(PSiP) pincers and mechanistic consequences".

## **Session 4.- Theory and Simulations**

**Organizer: Héctor Domínguez  
Estrella Ramos**

**Monday (October 17<sup>th</sup>)  
"Room Tangolunda"**

**Chair: Héctor Domínguez**

09.00 - 09.30 Carlos Mendoza. "Pre-Programmed Self-Assembly at the Colloidal Domain: The Role of Confinement".

09.30 - 10.00 Kevin R. Arriola-González, Alejandro Gil-Villegas, Susana Figueroa-Gerstenmaier. "Diffusion behavior of guest molecules and nanopores characterization of semicrystalline  $\epsilon$ -phase of syndiotactic polystyrene".

10.00 - 10.15 E.E. Herrera-Valencia, M.L. Sánchez-Villavicencio, C. Soriano-Correa, L.A. Ramirez-Torres, V.J. Hernandez-Abad, F. Calderas. "Pulsating electrosomotic flow of a structured fluid".

10.15 - 10.45 Juan Adrian Reyes, Anahi Soto, A. Corella. "Elastic properties of a structurally chiral material".

**10:45-11:00****COFFEE BREAK**

**Plenary Lecture  
“Room Maguey”**

**11.00 - 12.00** Andreas Lendlein. “Shape-memory Polymers and Actuators”.

**Chair: Estrella Ramos**

12.00 - 12.15 Daniel Ayala-Ayala, Saúl García-Hernández, Enif Gutiérrez, José de Jesús Barreto. “Mathematical simulation of the slag emulsification phenomenon during ladle change-over”.

12.15 - 12.30 Mario Pérez Álvarez, María Sonia Mireya Martínez Gallegos, Héctor Domínguez Castro, Francisco Javier Illescas Martínez, Luis Alberto Vicente Hinstroza. “Structural analysis of chitosan structures in interaction with Ag and Ag<sub>2</sub>O nanoparticles by molecular dynamic simulation”.

12.30 - 13.00 Luis Enrique Sansores, Christian Celaya. “A study of the absorption of Li, Na and K on  $\gamma$ -graphyne monolayers materials doped with Au heteroatoms”.

**13.00-15.00****LUNCH**

**Chair: Luis E. Sansores**

15.00 - 15.15 Ronald Columbié-Leyva, Alberto López-Vivas, Ulises Miranda, Ilya G. Kaplan. “Modern state of superconductivity and the Fe-based superconductors”.

15.15 - 15.30 Jorge Gutiérrez-Flores, Enrique Hernández-Lemus, Fernando Cortés-Guzmán, Estrella Ramos. “Noncovalent interactions in DNA: analysis of the cooperativity and its effect on deoxyribonucleic acid's structure and properties”.

15.30 - 16.00 Marco Antonio García-Revilla, Rogelio Chávez-Rocha, Itzel Mercado-Sánchez, Ismael Vargas-Rodríguez, Joseelyne Hernández-Lima, Adán Bazán-Jiménez, Juvencio Robles. “Adsorption of CO<sub>2</sub> in rutile-metallic oxide surfaces; implications in photocatalysis”.

**16:45-17:00****COFFEE BREAK**

**Tuesday (October 18<sup>th</sup>)  
“Room Tangolunda”**

**Chair: Adrian Reyes**

09.00 - 09.30 Jesús Muñiz. "First principles calculations to tailor materials for energy storage and conversion".

09.30 - 10.00 Edgar Núñez Rojas. "Advances in force fields re-parameterization in Molecular Simulations".

10.00 - 10.30 Orest Pizio, Stefan Sokolowski. "Towards engineering of wetting properties of solid surfaces with grafted chain molecules by simple and associating fluids".

10.30 - 10.45 Hector Dominguez, Ana Salazar-Arriaga, Edith Cedillo-Cruz, Edwin Chávez-Martínez. "Contaminant Removal Using Surfactant Molecules".

### **End of Session 4**

### **Plenary Lecture "Room Maguey"**

**11.00 - 12.00** Craig M. Jensen, McKinley Prager. "Development of Magnesium Borohydride Solutions of Furans and Pyrroles Containing Ir Pincer Catalysts as Reversible Liquid Hydrogen Carriers".

## **Session 5.- Materials Science Applied to Industry**

**Organizer: Ismeli Alfonso**

### **Thursday (October 20<sup>th</sup>) "Room Coyote"**

**Chair: Ismeli Alfonso**

09:00-9:15 Guadalupe Sanchez-Olivares, Alexander Battig, Bernhard Schartel. "Leather industrial waste as synergistic fire retardant in EVA polymer composites"

09:15-9:30 Arturo Solís Herrera, María del Carmen Arias Esparza. "A novel method to improve quality of drinking water, based in the eye's biology".

09:30 - 10:00 I. A. Figueroa, V. A. Aranda, I. Alfonso, G. González, O. Novelo, G. A. Lara. "Effect of alloying elements and casting processes on Al-Si-Fe alloys".

10:00-10:15 Alexandre Michtchenko, David Correa-Coyac, Yury M. Volfkovich, Valentin E. Sosenkin, Alexei Y. Rychagov, Alexandr V. Melezhik, Alexei G. Tkachev, Eugene N. Kabachkov, Vitaly I. Korepanov, Igor I. Khodos, Yury M.

Shulga. "New carbon material with high specific surface area and high pseudocapacitance for supercapacitors".

10:15 - 10:45 América Padilla Viveros. "Circular bioeconomy opportunities for new materials: The case of Morelos´ rice in Mexico".

**10:45-11:00**

**COFFEE BREAK**

**Plenary Lecture  
"Room Maguey"**

**11.00 - 12.00** Mario Gauthier, Natun Dasgupta, Duo Sun, Maud Gorbet.  
"Controlled architecture polymers: what, why, and how?".

**Chair: Miguel Canseco**

12:00 - 12:30 D. K. Tiwari, Dhananjay Tripathi, L. I. Rangel Vazquez.  
"Nanomateriales como reemplazo de los agroquímicos tradicionales: estrategias hacia una agricultura sostenible".

12:30 - 13:00 Lexlie Ileri Rangel Vázquez, D. K. Tiwari. „Innovación de materiales y su transferencia tecnológica en la agroindustria".

13:00-13:15 Sanchez-Valdes, J. Albite-Ortega, E. Ramirez-Vargas, L.F. Ramos deValle. "Effect of ammonium polyphosphate modified polypropylene on flammability characteristics of polypropylene keratin and chitosan sustainable composites".

**13.15-15.00**

**LUNCH**

**Chair: Luis Béjar Gómez**

15:00-15:15 M.A. Canseco, E. Rivera. "Interacción Academia-Industria en el Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM)".

15:15 - 15:45 Eduardo Rodríguez de Anda, Arnoldo Guzmán Sánchez. "Diseño y construcción de un set de instrumental quirúrgico para reducir el sangrado en pacientes con placenta previa".

15:45-16:00 Salvador López Morales, Claudia Laura Zitlalapa Flores, Juan Carlos Garcés Vivia, Eliazer Hernández Mecinas, Gabriel A. Lara Rodriguez, Rocío de la Torre Sánchez, Mirna Estrada Yáñez, Jorge Balmaseda Era, Antonio Sánchez Solís. "Study of the effect of ultrasound on the production of nanographite".

16:00 - 16:30 G.A. Lara-Rodriguez, I.A. Figueroa, O.Novelo-Peralta. "High damping and manufacturing method for metal foams of shape memory".

16:30-16:45 Ismeli Alfonso. "Materiales avanzados e industria en el Antropoceno"

**16:45-17:00**

**COFFEE BREAK**

**Chair: Gabriel Lara**

17:00-17:15 Luis Béjar Gómez, Rafael Maya Yescas, Javier Lara Romero, Baltazar Castro Cedeño, Saúl Domínguez García. “Estudio del desempeño tribológico aplicado en la industria automotriz”.

17:15 - 17:45 C. Aguilar, E. Pio, L. Bejar, I. Alfonso. “Evolution of FCC phase transformation of Ti-based alloys mechanical alloying”.

17:45-18:00 Heidi A. Fonseca-Florido, Antonio S. Ledezma-Pérez, Javier Gudiño, Guadalupe Mendez-Padilla, Myrna Salinas, Luis F. Ramos de Valle, Ramón E, Díaz de León, Florentino Soriano-Corral. “Polymer biodegradable composites base on polyvinyl alcohol/corn starch by one and two step processes”.

## Session 6 - Poster Session

**Organizers: Juan Carlos Carranza**

**Fabian Cuétara**

**Aldo Estrada**

**Israel González**

**Arturo López**

**Salvador López**

**Ricardo Martínez**

**Kendra Sorroza**

**Mireille Vonlanthen**

**Sandra Rojas**

**Iván Darío Rojas**

### Monday (October 17<sup>th</sup>) “Football Yard”

**18.00 – 20.00**

**PS1-001** Ana Karen Lona-Moncada, José Sabas-Segura, Rafael Vargas-Bernal, Laura Valdés-Santiago. “Melanin from sclerotium cepivorum and sclerotinia sclerotiorum fungi for photoelectrochemical solar cells as a dye source”.

**PS1-002** Alejandro Onchi, Carlos Corona-García, Arlette A. Santiago, Mercedes Gabriela Téllez Arias, Joel Vargas. “Synthesis and characterization of polynorbornene dicarboximides bearing thiol groups for heavy metal adsorption from aqueous media”.

**PS1-003** Juan Gallegos, Héctor Magaña, Margarita Cantu, Alejandra Ortega, Guillermina Burillo. “Quaternization of the binary radiation grafting of hema/4vp onto sr system, for their antibacterial application”.

**PS1-004** Alejandra Ortega, Gerardo Ruíz, Ernesto Rivera, Guillermina Burillo “Modification of microcellulose crystalline by gamma radiation with potential application as antimicrobial material”.

**PS1-005** Yosuan Avila García, Karla Scanda Raymundo Silva, Monica del Carmen Vázquez Rodríguez, Edilso Reguera Ruiz. “New materials with spin



crossover phenomena and its potentials for the harvest of residual thermal energy”.

**PS1-006** Daniel Alejandro Gonzalez-Palafox, Teresa del Castillo-Castro. “Semi-interpenetrating networks based on poly(n-isopropylacrylamide) and karaya gum with potential biomedical applications”.

**PS1-007** H. Iván Meléndez-Ortiz, Lariza Sánchez-Salazar, Gladis Cortéz-Mazatán, Bertha Puente-Urbina, René D. Peralta-Rodríguez. “Synthesis and characterization of surfactant-modified chitosan for the preparation of drug delivery nanocarriers”.

**PS1-008** Rubén Caro-Briones, Alejandro Rocha-Ayala, Mónica Corea, Hugo Martínez-Gutiérrez. Rheology study of poly(styrene-co-acrylonitrile)/carbon nanotubes spinning dopes”.

**PS1-009** Sandra M. Rojas-Montoya, Luis E. Blancarte-Carrasco, Oscar González-Antonio, Jesús Rodríguez-Romero, Norberto Farfán. “Study of the optical properties of new dimer bodipys”

**PS1-010** Gerardo A. Fonseca-Hernández, Beatriz A. Salazar-Cruz, Yolanda Jiménez-Flores, Mónica B. Ortuño-López, Gabriela Pineda-Chacón, José L. Rivera-Armenta, Karen González-Granados, Cynthia G. Flores-Hernández. “Biocomposites reinforced with natural biofillers from organic waste”.

**PS1-011** Ernesto Sanchez, Lilian I. Olvera. “Synthesis and characterization of novel ether-bond-free aryl backbone polymers for application as anion exchange membranes”.

**PS1-012** Andya Jhosephin Ramírez Irigoyen, Karla Fabiola García Verdugo, Teresa del Castillo Castro. “Physicochemical study of linear and crosslinked thermosensitive PNIPAM copolymers with potential for drug delivery applications”.

**PS1-013** Yaniris Garmendía Diago, Dora Evelia Rodríguez Félix, Danay Pérez Caballero. “Synthesis and characterization of hydrogels of poly ( $\gamma$ -glutamic acid)”.

**PS1-014** Fabián Cuétara-Guadarrama, Mireille Vonlanthen, Ernesto Rivera. “Synthesis and evaluation of stimuli-responsive porphyrin-containing acrylate hydrogels as drug delivery platforms obtained by frontal polymerization”.

**PS1-015** Mireille Vonlanthen, Fabián Cuétara Guadarrama, Ernesto Rivera. “Photoluminescent hydrogels containing pyrene as chemosensor for environmental remediation”.

**PS1-016** Kendra Sorroza Martínez, Israel González Méndez, Ernesto Rivera. “Reversal of tumbling process in phosphorus dendritic compounds”.

**PS1-017** Neyra Citlali Cabrera-Quiñones, Luis José López-Méndez, Estrella Ramos, Yareli Rojas-Aguirre, Patricia Guadarrama. “Mono-dendronized  $\beta$ -cyclodextrin derivatives as multitasking containers for curcumin. Impacting its solubility, loading, and tautomeric form”

**PS1-018** Romeo Duclos Dayon. “Nanocarbon Dispersions for Advanced Materials”.

**PS1-019** Selma Aimeé Rojas-Fuentes, Erika Saavedra-Labastida, Sonia Martínez-Gallegos, Javier Illescas. "Characterization of starch composites obtained from oryza sativa".

**PS1-020** Marco Antonio-Estrada Ramos, Javier Illescas, Sonia Martínez-Gallegos, José Manuel Rojas-García, Salvador López-Morales, Ernesto Rivera. "Starch nanoparticles obtained through the microemulsion method and their characterization".

**PS1-021** David Eduardo Abad Contreras, Ana Karen Martínez Ortiz, Lorena Fernandez López, Yolik Ramírez, David Mauricio Giraldo Gómez, María Cristina Piña Barba. "Characterization of polymeric decellularized biomaterials".

**PS1-022** Arturo Pedraza Garduño, José Alberto Pérez Rivera, Antonio Sánchez Solís. "Preparation and characterization of graphitic oxide. Evaluation of its effect on recycled polyester resin".

**PS1-023** Iván D. Rojas-Montoya, Paola Fosado-Esquivel, Luis S. Escamilla-Atriano, Ma Josefa Bernad-Bernad and Jesús Gracia-Mora. "Calcium Phosphate (Hydroxyapatite) Nanomaterials as Drug Delivery Systems".

**PS1-024** Lorena García-Uriostegui, H.I. Meléndez-Ortiz and Guillermo Toriz. "Development of core-shell particles based on pH-sensitive nanohydrogel core and mesoporous silica shell for drug delivery".

**PS1-025** Edgar González-Juárez, Alejandra T. Cadillo-Martínez, Andrés M. Garay-Tapia, Miguel A. Amado-Briseño, Rosa A. Vázquez-García, Alejandro Valdez-Calderón, Jayaramakrishnan Velusamy, Eduardo M. Sánchez, Arián Espinosa-Roa. "New active layer additives derived from alkaloid theophylline and BF<sub>4</sub><sup>-</sup> for MAPbI<sub>3</sub> perovskite solar cells".

**PS1-026** Carlos Belman-Rodríguez, Luis Enrique López-González, H. A. Borbon-Nuñez, H. Tiznado, G. Soto. "Study of surface termination on Atomic Layer Deposition nucleation: achieving selective growth inhibition".

**PS1-027** Silvia Valencia, Alejandra Ortega, Ernesto Rivera, Guillermina Burillo. "Composites of acrylamide hydrogels with micro- and nanocellulose by gamma radiation".

**PS1-028** O. Novelo-Peralta, R. González-Parra, I.A. Figueroa, G.A. Lara-Rodríguez, A. Covelo, A. Barba, M. Hernández. "Influence of the alloying elements in the microstructure and corrosion behaviour of eutectic lead-free alloys".

**PS1-029** Gloria E. de la Huerta-Hernández, Armando Reyes-Montero, José Chávez-Carvayar, Tatiana Rodríguez-Flores, Iván Castro-Cisneros, Isaías Hernández-Pérez. "Synthesis and characterization of LaBO<sub>3</sub> (B= Co, Ni, Cu) by sol-gel assisted with ultrasonic waves".

**PS1-030** Bryanda G. Reyes-Tesillo, Genoveva Hernández-Padrón. "Development of a hybrid coating on metallic substrates for space use".

**PS1-031** Erick Velázquez Lozada. T. V. Torchynska, Manuel A. García Andrade, Larysa Khomenkova, Fabrice Gourbilleau. "Optical properties of hafnium oxide thin films doped with Pr".

**PS1-032** José Luis Morón-Cruz, Alberto Beltrán. “Natural convective flows in liquid metal batteries applications”.

**PS1-033** Omar A. Ruiz Ramos, David Gallardo-Rosas, Jose G. López-Cortés, M. Carmen Ortega Alfaro. “Synthesis and optical band gaps determination of ferrocenyl push-pull dyes based on benzothiazole”.

**PS1-034** Miguelina Martínez-Aguilera, Genaro Vázquez Victorio, Adriana Rodríguez Hernández, Patricia Guadarrama Acosta, Yareli Rojas Aguirre. “Effect of magnetite-dodecylamine nanoparticles on human hepatocarcinoma cells: in vitro cytotoxicity and cell permeability studies”.

**PS1-035** Adán Quiroga-Almaguer, Gustavo Rangel-Porras, Cristina Moncada-Sánchez, Ignacio-Galindo-Esquivel, Belén Bachiller Baeza. “Design of catalytic materials for the impact reduction of the pollutants in water”.

**PS1-036** Georgina García Ruiz, Juan Pablo Navarrete Zapien, Ana María Arismendi Morquecho, Adriana Medina Ramírez. “Effect of nickel ions incorporation method on development of WC-Ni composite as wear resistance coating”.

**PS1-037** Francisco Davila, Ana Bobadilla, Amaranta Castro, Roberto Escudero. “Superconductivity in  $\gamma$ -Bi<sub>3</sub>Pd<sub>5</sub>”

**PS1-038** Oscar Luis García-Guzmán, Víctor Flores-Romero, Verónica García-Montalvo, Margarita Rivera, Omar Jiménez-Sandoval. “Zinc and cadmium complexes with hybrid PNC ligands as single source precursors for MSe and MS<sub>x</sub>Se<sub>1-x</sub> thin films”.

**PS1-039** Jesús Quezada-Urbina, Mario Rodríguez-Rivera, María Guadalupe Valladares-Cisneros. “Green synthesis of fluorescent silver nanoparticles using Eysenhardtia polystachya”.

**PS1-040** A. Z. Martínez-Elena, G. Ortega-Cervantez, G. Rueda-Morales, J. Ortiz-López. “Impedance spectroscopy in magnetically aligned multiple wall carbon nanotubes in polymeric membrane”.

## Tuesday (October 18<sup>th</sup>) “Football Yard”

**18:00 – 20:00**

**PS2-001** Carlos Corona-García, Alejandro Onchi, Arlette A. Santiago, Mercedes Gabriela Téllez Arias, Joel Vargas. “Synthesis and characterization of a new muconic acid-derived copolyamide bearing sulfonated moieties”.

**PS2-002** Arlette A. Santiago, Julieta Guzmán, David García, Alejandro Onchi. “Synthesis and characterization of a new sulfonated polynorbornene dicarboximide for ion exchange membrane”.

**PS2-003** Gerardo Cedillo Valverde, René Salgado Delgado, Salvador López Morales, Areli Marlen Salgado Delgado, Alfredo Olarte Paredes. “Synthesis of block copolymers PS-block-PMMA by ultrasonic waves”.

**PS2-004** Gabriela Herrera Rodríguez, Teresa del Castillo Castro, Cinthia Jhovanna Pérez Martínez, Andya Jhosephin Ramírez Irigoyen, Karla Fabiola García Verdugo, Brianda María Salazar Salas. “Photothermal effect of

nanocomposite hydrogels of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) and nanostructures of polydopamine, polypyrrole or carbon nanotubes”.

**PS2-005** Rositca D. Nikolova, Ana I. Koleva, Nevena I. Petkova-Yankova. “Biscoumarins – synthesis and application”.

**PS2-006** Brianda María González Martínez, Brendalee Diaz, Colin Bonduelle, Lourdes Mónica Bravo-Anaya, Fabienne Gauffre. “development of a simple and efficient nanoprecipitation process for the formulation of PBLG-based toroids and nanoparticles”.

**PS2-007** M. Rojas-Rodríguez C. Aguilar-Lugo, L. Alexandrova. “Polybenzoxazoles Obtained by Thermal Rearrangement (TR-PBOs) of o-Hydroxypolyimides with Bulky Pendant Groups”.

**PS2-008** Aimme del Carmen Romero Domínguez, Emma Gloria Ramos-Ramírez, Emmanuel Flores Girón, Juan Alfredo Salazar Montoya. “Study of blackberry varieties (Rubus sp.) for their proposal in obtaining food additives”.

**PS2-009** Ana Saret Ortega Galindo, Arturo Galván Hernández, Rubén Mendoza Cruz, Lourdes Bazán Díaz, Iván Ortega-Blake, Yareli Rojas-Aguirre. “Design and Development of Lipid Nanosystems Loaded With Niclosamide”.

**PS2-010** Helia Bibiana León-Molina, Sergio Enrique Plazas-Jiménez. “Starch/kaolin / ZnO composite films. obtention and characterization”.

**PS2-011** R. E. Lazo-Jiménez, L. Alexandrova, L. M. Lazo J., V. Islas P., C. Flores M., M. Salmón, P. Carreón-Castro, J. A. Chávez-Carvayar. “Structural and morphological characterization of thin films obtained from hydroxybenzyl alcohol derivatives”.

**PS2-012** Violeta Álvarez-Venicio, Fernando Torres-Pérez, Ileana N. Hebrero-Salgado, Jaime O. Guerra-Pulido, José Luis Maldonado-Rivera, María del Pilar Carreón-Castro. “Semiconducting properties of a new indacenodithiophene-carbazole derivative”.

**PS2-013** Eugenia Trejo, Gustavo A. Molina, Walter Noé Velázquez Arjona, Miriam Estévez. “Electrical conductivity of a novel hidrogel synthesized by sustainable methods based on deep eutectic solvents”.

**PS2-014** José Luis Montes Bernabé, Aurelio Martínez Ibarra, Magdaleno Caballero Caballero, María Eugenia Silva Rivera. “Determination of water absorption and combustion rate of a biocomposite of agave angustifolia haw bagasse fiber and natural rubber”.

**PS2-015** Alberto Elizalde-Mata, Gustavo A. Molina, Miriam Estévez. “Novel inulin-based polyurethanes, synthesized using deep eutectic solvents, for drug delivery systems”.

**PS2-016** Alejandra Pérez-Nava, J. Betzabe González-Campos, Bernardo A. Frontana-Urbe. “Crafting of PVA-based electroactive nanocomposites by electrochemical deposition of conducting polymers”.

**PS2-017** Arturo López Pérez, Mireille Vonlanthen, Fabián Cuétara Guadarrama, Ernesto Rivera García. “Hydrogels Containing Polytetraethylene glycol aminocoumarin as Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> Chemosensors”.

**PS2-018** Carolina Castañeda-Fernandez, Roberto Martínez, Anna Kozina. "Encapsulation efficiency of isotropic and anisotropic polymeric particles loaded with active compounds".

**PS2-019** L.A. Manjarrez Nevárez, M.R. Zermeño Ortega, M. De la O Contreras, R. Reyes Martínez, H. Piñon Castillo, D.Y. Rodríguez Hernández, L.P. Terrazas Bandala, C.A. De la Vega Cobos, R. Lerma Gutiérrez, G. Muñiz Chávez, V. Gómez Benitez, H.L. Arruti Molina. "Syntesis and characterization of cellulose/furfural membranes".

**PS2-020** García- Ramírez Patricia, Díaz-Torres Luis Armando. "Flexible and porous membrane for photocatalytic degradation of pollutants in water".

**PS2-021** Gerardo Zaragoza-Galán, Aldo S. Estrada-Montaño, Miriam Zermeño-Ortega, Carmen Myriam De la O Contreras, Antonio García Triana. "Electronic properties of synthetic anthocyanines".

**PS2-022** Mariangel Luna, Osvaldo Beltrán, Marisol Gastelum, Pablo Taboada, Silvia Barbosa, Maria G. Burboa, Marco A. Mata, Viviana Reyes, Miguel A. Vadés. "The photothermal effect of QsH-ICG-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and gold nanorods stabilized with tiolated pectin (GNR-PEC-SH) on the viability of HeLa and balb/c 3t3 cell lines".

**PS2-023** Juan Carlos Carranza-Cruz, Javier Illescas, Sonia Martínez-Gallegos, Ernesto Rivera. "Comparison of the properties of polyaniline films doped with graphene or carbon nanotubes prepared by drop casting and spin coating techniques".

**PS2-024** Luis José López Méndez, Liz Yarith López Ramírez, Kimberly Pineda Vaquero, Alberto López Luna, Patricia Guadarrama Acosta, Julia Cassani Hernández. "Use of supercritical CO<sub>2</sub> for the formation of supramolecular systems hesperidin-βcyclodextrin".

**PS2-025** Gabriel Cisneros Gómez, Ramón Enrique Díaz de León, Luis Valencia, Ricardo López, Nelson Jiménez. "Synthesis and characterization of bio-based reinforced elastomers: towards the replacement of non-renewable resources".

**PS2-026** Teresa Zayas, Esmeralda Valencia, Guillermo Soriano, Leonardo Salgado. "Superabsorbent hydrogels from gum arabic".

**PS2-027** Tatiana Rodríguez-Flores, Karina Isidro-Hernández, Gloria De la Huerta-Hernández, Armando Reyes-Montero, Isaías Hernández-Pérez. "Modification of optical and structural properties of ZnO through the formation of the ZnO-CeO<sub>2</sub> composite".

**PS2-028** L. Jair Ortega-Rosas, J. Arturo Mendoza-Nieto. "Comparative study of lithium zirconate type absorbents modified with alkali and alkaline earth carbonates for CO<sub>2</sub> capture".

**PS2-029** Y.A. Alvarez-Sánchez, C. Ramos, Ateet Dutt, Guillermo Santana. "A systematic study on crystalline silicon surface recombination as a function of different Surface treatments for solar cells applications".

**PS2-030** I.D. Rojas-Montoya, S.N. Casillas-Popova, M.J. Bernad-Bernad, J. Gracia-Mora. "Modeling of adsorption and release kinetics of methotrexate from thermo/magnetic responsive CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-BaTiO<sub>3</sub>, CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Bi<sub>4</sub>Ti<sub>3</sub>O<sub>12</sub> and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-BaTiO<sub>3</sub> core-shell magnetoelectric nanoparticles functionalized with PNIPAm".

**PS2-031** Gustavo Rangel-Porras, Adán Quiroga-Almaguer, Cristina Moncada-Sánchez, Rebeca Pérez-Rodríguez, Isela Castro-Becerra, Ramón Zárraga-Núñez. “Stability of Cu-supported particles as heterogeneous catalysis in the nitroarenes reduction in aquatic system”.

**PS2-032** José Manuel Hernández Soto, Laura Esmeralda Mendoza Ramos, Ignacio Alejandro Figueroa Vargas, José Gonzalo González Reyes, Gabriel Angel Lara Rodríguez, Antonio Enrique Salas Reyes. “In-situ porosity formation of self-foaming Al-Fe-Cu alloys”.

**PS2-033** Ana Bobadilla, Francisco Ascencio, Raúl Herrera, Roberto Escudero. “Palladium Oxide (PdO) nanoparticles, spectroscopic study”.

**PS2-034** M.A. González Lozano; D.M. Núñez Ramírez; M.A. Escobedo Bretado; P. Ponce Peña; N.A. Rodríguez Muñoz; J.R. Betancourt Chávez. “Soda-lime glasses made from mining tailings and cullet”.

**PS2-035** Albarrán Campos Daniel, Salgado Delgado Areli Marlen, Salgado Delgado René, García Hernández Edgar, Olarte Paredes Alfredo\*. “Obtaining compounds electroactive from Cs/PPY, PVA/NaCl and Cs/NaCl”.

**PS2-036** Diana Jazmín Torres López, Miriam Sarai Cruz Leal, Lilian Irais Olvera Garza, Eduardo de Jesús Coutiño González. “OLEDs proof of concept using silver clusters and novel polymeric material”

**PS2-037** Mario A. Millán-Franco, Paola M. Moreno-Romero, Carlos A. Rodríguez-Castañeda, Oscar A. Jaramillo-Quintero, Jhon Jairo Prias-Barragán, Hailin Hu. “Surface modification of FTO/TiO<sub>2</sub> substrates by thermal annealing and its influence on photovoltaic performance of planar perovskite solar cells”.

**PS2-038** Eric Villanueva-Vega, Federico González-García, Emilio Pradal-Velázquez, Gerardo Cesar Díaz Trujillo, Armando Reyes-Montero. “Influence of Pr doping on structural, electrical and optical properties of (Bi,Na)TiO<sub>3</sub>-(Ba,Ca)TiO<sub>3</sub>”

**PS2-039** Irlanda Grisel Cruz-Reyes, Ana Karen Acero-Gutiérrez, Rubén Caro-Briones, Tzipatly Angélica Esquivel-Castro. “Degradation of emerging contaminants on wastewater: migration from ceramic membrane to polymeric membrane”.

## Wednesday (October 19<sup>th</sup>) “Football Yard”

**18:00 – 20:00**

**PS3-001** M. F. Azamar, I. A. Figueroa, C. E. Hernández, O. Novelo-Peralta, G.A. Lara-Rodríguez, I. Alfonso. “Effect of Cells' Size on the Response to Heat Treatments of Open-Cell Al-4.5Cu Foams”.

**PS3-002** María Rivera M., Carmen H. Escalera, G.A. Lara-Rodríguez, I.A. Figueroa. “Effect of Heat Treatment on mechanical properties and corrosion behavior in Mg-Zn-Ag”.

**PS3-003** Marcela Espinoza-Almeraya, Aida Gutiérrez-Alejandre, Jorge F. Ramírez-Solís. "The effect of aging time on Cu-Zn-Al hydrotalcite synthesis investigated using a factorial design".

**PS3-004** José Luis Benítez Benítez, Armando Reyes Montero, Rosalba Castañeda Guzmán. "Synthesis of  $Gd_3Fe_5O_{12}$  and  $SrFe_{12}O_{19}$  thin films by PLD"

**PS3-005** C.T. Guerrero, I.A. Figueroa, J.A. Verduzco, C. Reyes, I. Alfonso. "Fabricación de espumas sintácticas de matriz metálica de  $AlSi_{12}$  por medio de infiltración".

**PS3-006** Carlos Felipe Mejía, Andrés Restrepo-Acevedo, Fernando Cuenú. "Synthesis and characterization of a ruthenium (II) iminopyrazole-type bimetallic catalyst active in the alkylation reaction of amethyl ketones with primary alcohols".

**PS3-007** Mariana Molina Torres, Rubén Mendoza Cruz. "Synthesis and characterization of monodispersed iridium in titanium oxide".

**PS3-008** Christian Reyes Olivo, Ismeli Alfonso López, Luis Béjar Gómez. "Fabricación de espumas de aluminio por infiltración utilizando diferentes morfologías de partículas espaciadoras".

**PS3-009** Valeria Ugone, Daniele Sanna, Federico Pisanu, Giuseppe Sciortino, Eugenio Garribba. "Interaction of vanadium(IV,V) coordination complexes with proteins".

**PS3-010** Andrea Michell Martínez-Corral, Ma de Lourdes Ballinas-Casarrubias, Samuel Pérez-Vega, Gerardo Zaragoza-Galán, David Chávez-Flores. "A novel epoxidation of styrene to produce (R)-Styrene Oxide and (S)- Styrene Oxide biotransformed by *Candida Antarctica* lipase type B (CAL-B) and  $H_2O_2$  in organic solvents monitoring by Chiral-HPLC".

**PS3-011** Daniel Bautista-García, Paola Aguillón-Rodríguez, Obed Pérez-Reyes, Carmen Ortiz-Cervantes. "M-N-C Catalysts for C-O Bond Cleavage in Lignin-Derived Aryl Ethers".

**PS3-012** Celia García-Romero, Mauricio Ayala-Y, Maritza Álvarez-Ainza, Erika Escamilla-Roldán, Karen Ochoa-Lara, Josué Juárez. "Antimicrobial activity of novel derivative ligands from benzimidazole and their metal complexes".

**PS3-013** Magdiel Antonio Ramos, Alely Medina Hernández, Odette Renata Quiroz Román, Luis Ángel Castillo Galarza, Gerardo Villa Martínez, Manolo Ramírez López. "Optical and thermal properties in the components of solar thermal system for ventilation in the face of Covid-19 pandemic".

**PS3-014** Ana Beatriz Salazar Arriaga, Héctor Domínguez. "Removal of hydrocarbons on dolomite surface using Surfactant Molecules with external electric fields: A Molecular Dynamics study".

**PS3-015** María del Rosario Rodríguez Hidalgo, César Soto Figueroa, Luis Vicente. "Smart dendritic polymeric micelles: mecellar phase control by temperature effects"

**PS3-016** Helia Bibiana León-Molina, Oscar Javier Suárez-García. "The effect of reaction conditions on size and morphology of ZnO NPs. Mathematical model and validation".

**PS3-017** Hugo Espinosa Jimenez, Hector Dominguez Castro. "Molecular dynamics studies of surfactants mixtures and their application as biocidal agents".

**PS3-018** Zúñiga Castellanos Rosalía, Guadarrama Acosta Patricia, Pérez Riascos Alejandro, Rojas-Aguirre Yareli. "Application of data science for drug repositioning. Metformin as a case study".

**PS3-019** A. Lugo-Garcia, F. Garcia-Chávez, J.E. Castellanos-Águila, M. Trejo-Durán. "Modeling and optimization of hybrid monomers with nonlinear optical properties with different donors".

**PS3-020** F. Garcia-Chávez, A. Lugo-Garcia, M. Trejo-Durán, J.E. Castellanos-Águila. "Modeling and optimization of hybrid monomers with nonlinear optical properties with different acceptors".

**PS3-021** Suarez Garcia Oscar Javier, Leon Molina Helia Bibiana. "Tin waste recovery process by hydrometallurgy in the city of Bogota".

**PS3-022** C. G. Ramírez-Mendoza, M. M. Castillo-Ortega, L. Armenta-Villegas. "Electrospun Polymeric Membranes and Electroconductive Particles with Potential Application in the Detection of Pathogens".

**PS3-023** Esareyca Estibalis Piñón Miguel, Eliezer Hernández Mecinas, Mirna Estrada Yáñez, Antonio Sánchez Solís. "Graphite oxide as reinforcing nanoparticles on concrete-unsaturated polyester resin".

**PS3-024** Alvarez-Moreno Milagros Guadalupe, Rodríguez-Félix Francisco, Plascencia-Jatomea Maribel, Barreras-Urbina Carlos Gregorio, Rueda-Puente Edgar Omar, Reyes Pérez Juan José, Madera-Santana Tomás Jesús. "Design and characterization of a prolonged release system of zein by nanoprecipitation".

**PS3-025** Ana Daymi Cabrera González, Jesús Manuel Quiroz Castillo, María Mónica Castillo Ortega. "Preparation and characterization of poly (lactic acid) membranes and films coated with polyaniline for potential use in environmental remediation".

**PS3-026** Alejandro Padilla González, Itzel Reyes Chaparro, Bernardo Fabián Campillo Illanes, Gerardo Arámburo Pérez. "The relation of Hydrogen embrittlement with the microstructure of a low-C heat treated steel".

**PS3-027** M.C. Ibarra Alonso, A. Martínez-Lluévanos, A.E. Herrera Alonso, K. S. Dávila Udave. "Membrane based on polycaprolactone and cellulose, for medical material".

**PS3-028** Daniel Espinobarro Velázquez, Jorge E. Vera Morales, Mario A. Martínez Herrera, Karla Bojórquez Gutiérrez, Ignacio Portillo Castillo, Gerardo Zaragoza-Galán, Aldo S. Estrada Montaña. "Optical Characterization of Craft Beer from Northern Mexico".

**PS3-029** J. R. Flores-León, D. E. Rodriguez-Felix, J. M. Quiroz-Castillo. "Synthesis and characterization of PLA/Polypyrrole and PLA/Polyaniline composites: Potential adsorbents for chromium (VI) in aqueous solution".



**PS3-030** I. Reyes-Chaparro, P. Jiménez- González, B. Campillo-Illanes, Octavio Vázquez Gomez, G. Aramburó-Pérez. “Microstructural and thermal analysis of an ultra high resistance steel (UHSS) 4140 modified with vanadium (V)”.

**PS3-031** José Agustín Tapia Hernández, Francisco Rodríguez-Félix Julio Alfonso Corte Tarazón. “Active food packaging: Physicochemical, structural, mechanical and antioxidant properties of zein films incorporated with non-ultrafiltered and ultrafiltered betalains extract from the beetroot (*Beta vulgaris*) bagasse”.

**PS3-032** Rodríguez-Félix F., Castro-Enriquez D.D., María J. Orendain-Urias, Tapia-Hernández J.A. “Physical-chemical study of betalains nanoencapsulation in a glutenin matrix by electrospray”.

**PS3-033** Mata López Diana Laura, López Miranda Erick, Alpizar Mora Ana Gabriela, Claudia Olivia Oliva Colunga, Ezequiel Martínez Falcón, Sánchez García Jessica Jazmín, Klimova I. Elena. “New methods of synthesis of diazoic heterocycles with two ferrocenil substituents”.

**PS3-034** Adriana Ventolero Hernández, Elena Colín Orozco, J. Cuauhtémoc Palacios González, Guillermo J. Cruz Cruz, Ma. Guadalupe Olayo González, José Á. Chávez Carvayar. “Morphological and electrical properties of AgOx thin films deposited on low density polyethylene”.

## Thursday (October 20<sup>th</sup>) “Football Yard”

**18:00 – 20:00**

**PS4-001** Fernando Cuenú Cabezas, Ronan Le Lagadec. “Palladium-azoazometjine pyrazole complexes, alkylation and Heck reactions”.

**PS4-002** Francisco Javier Aguirre Cedillo, Goldie Harikrishna Oza, Eduardo De Jesús Coutiño González. “Lanthanum ferrite as potential photo(electro)catalyst for CO<sub>2</sub> reduction”.

**PS4-003** Yulissa García Sanabria, Karla Alejandra López Gastélum, Iván Fernando Chávez Urías, Fernando Rocha Alonzo, Enrique Velázquez Contreras, Karla Alejandra López Gastélum. Structural, spectroscopic and thermal analysis of a copper coordination complex with a schiff base ligand derived from l-iso-leucine”.

**PS4-004** América Elenisse Hernández Zazueta, Iván Fernando Chavez Urías, Fernando Rocha Alonzo, Enrique Fernando Velazquez Contreras, Karla Alejandra López Gastelum. “Synthesis and characterization of schiff base type ligands derived from amino acids and their copper(II) complexes”.

**PS4-005** Iván Fernando Chávez Urías, Fernando Rocha Alonzo, Enrique Fernando Velázquez Contreras, Karla Alejandra López Gastélum, Rocío Sugich Miranda, Felipe Medrano Valenzuela. “Synthesis and catalytic evaluation of copper(II) complexes with schiff base ligands derived from amino acids”.

**PS4-006** Mario Valle-Sánchez, Marco Antonio García-Eleno, Ariadna Y. Gómez-Aquino, Murali Venkata Basavanag-Unamatla, Erick Cuevas-Yáñez. “Bis-triazolyl-imidazole as NHC-silver complex for Alkyne-Azide Cycloaddition catalysis”.

- PS4-007** Mariana Molina Torres, Rubén Mendoza Cruz. "Synthesis and characterization of monodispersed iridium in titanium oxide".
- PS4-008** Luis Ramon Márquez Rios, Aldo Estrada Montaña, Gerardo Zaragoza Galán. "Study of the reactivity of metallated porphyrines in the epoxidation of styrene".
- PS4-009** Diana Vargas Hernández, José Ronaldo Herrera Urbina, Judith Celina Tánori Córdova. "Photodegradation of acetaminophen by heterogeneous photo-fenton process".
- PS4-010** Mayra L. Melgoza-Ramírez, M. Rodríguez, M. A. Meneses-Nava. "Luminescence properties of Europium Metal-Organic Frameworks based on Schiff base as ligands".
- PS4-011** J.G. Martínez-Colunga, V.J. Cruz-Delgado, S. Sanchez-Valdes, E. Ramirez-Vargas, J.M Mata- Padilla, L.F. Ramos-de Valle, C.A. Avila-Orta, R. Benavides-Cantu, T. Lozano-Ramírez. "Effect of ultrasonic static mixer on the structure of polypropylene and on the properties of composites with MWCNT".
- PS4-012** Bertha Yunuen Casas Herrera, Ismeli Alfonso López, Ignacio Alejandro Figueroa Vargas. "Análisis microestructural de una aleación Al-Mg-Cu-Si sometida a tratamiento térmico".
- PS4-013** José Felipe Soriano Suárez del Real, Rogelio Lopez Rodríguez, José Cupertino Pérez Murillo, Ángel Manuel Suarez Hernández, Jorge Luis Delgadillo Ángeles, Verónica Arredondo Robledo, Juan Gabriel Lopez Hernández, Raúl Iván Castañeda Quiñones, David Ulises Hernández Trujillo, Gustavo López Badilla. "Entrepreneurship as a factor in the development of new materials in the electronics industry of Baja California, Mexico".
- PS4-014** Erick Velázquez Lozada, Gabriela Monserrat Camacho González, Andrés Meynardo Rodríguez Hernández. "Optoelectronic system for measuring the UV index made with photodiodes of ZnO structures doped with Ge".
- PS4-015** Cristina Moncada-Sánchez, Adán Quiroga-Almaguer, Gustavo Rangel-Porras, Mercedes Salazar-Hernández, Raúl Miranda-Avilés. "Ag and Cu-based materials for the photocatalytic oxidation of nitroarenes in water".
- PS4-016** Daniela del Pilar Robles Huicochea, Eliezer Hernández Mecinas, Salvador López Morales, Rocío de la Torre Sánchez, Antonio Sánchez Solís. "Processing of high density bimodal polyethylene-nanoparticles".
- PS4-017** Amando Padilla, Isaias Hernandez Ivan Panama DEVELOPMENT OF LIGHT SYNTHETIC MARBLE BASED ON RECYCLING FRP
- PS4-018** Diana Laura Zaraul-Granja, Juan Carlos Garcés-Vivia, Eliezer Hernández-Mecinas, Salvador López-Morales, Mirna Estrada-Yáñez, Antonio Sánchez-Solís. "Effect of nanographite on compressive strength of polymeric concrete".
- PS4-019** Ismael Mendoza Muñoz, Carlos Raúl Navarro González, Yanet Villareal González, Pedro Alberto Escárcega Zepeda, Rigoberto Zamora Alarcón, Juan Carlos Quiroz Sánchez, Rogelio Lopez Rodríguez, José Cupertino Pérez Murillo, Ángel Manuel Suarez Hernández, Jorge Luis Delgadillo Ángeles, Juan Gabriel Lopez Hernández, Gustavo López Badilla. "Correlation analysis of the life time of coolant used in CNC machines and productivity in the metallic industry of Mexicali".

**PS4-020** José Fernando Flores-Alvarez, Francisco Javier Rodríguez-Gómez, Bernardo Campillo-Illanes, Edgar Onofre-Bustamante. “Electrochemical characterization and evaluation of TiO<sub>2</sub> films of the Ti6Al4V alloy modified by thermal and chemical conversion treatment”.

**PS4-021** I. Reyes-Chaparro, J. F. Flores-Alvarez, G. Aramburó-Pérez, I. Puente-Lee, B. Campillo-Illanes, O. Flores-Cedillo. “effect of ammonium hydroxide concentrations on the stress corrosion cracking of a cast alloy 70Cu-30Zn”.

**PS4-022** Uziel Torres-Cisneros, Eliezer Hernández-Mecinas, Mirna Estrada-Yáñez, Antonio Sánchez-Solís. “Properties of nanocomposite polymer concrete with clay-LYS”.

**PS4-023** Jesús Ortiz Espinoza, Enoc Cetina Mancilla, Rita Sulub, Francisco Alberto Ruiz Treviño, María Isabel Loria Bastarrachea, Manuel de Jesús Aguilar Veja, Mikhail Zolotukin. “Physical aging in cms membranes for PBiA’S”.

**PS4-024** Joan Reyes Miranda, Mariana Molina Morales, Dulce Yolotzin Medina Velázquez, Miguel Ángel Barrón Meza, Antonio Silvio de Ita de la Torre. “Synthesis and characterization of manganese phosphate coatings modified by SiC particles by chemical conversion method”.

**PS4-025** Joan Reyes Miranda, Dulce Yolotzin Medina Velázquez, Miguel Ángel barrón Meza, Antonio Silvio de Ita de la Torre. “Synthesis and characterization of manganese phosphate coatings on 1020 steel”.

**PS4-026** López-Campos Jevet Emiliano Damixi, Hernández-Padrón Genoveva, Castaño-Meneses Victor Manuel. “development of a hybrid functionalized epoxy-SiO<sub>2</sub>/GO coating for aeronautical aluminium 6061-T6 corrosion protection”.

**PS4-027** L. E. Carranza, L. Béjar, C. Aguilar, I.A. Figueroa, I. Alfonso. “Manufactura de espumas sintácticas de Cu<sub>20</sub>Sn utilizando esferas huecas de Fe”.

**PS4-028** Aldo S. Estrada Montaña, Ricardo D. Martínez-Serrano, Ernesto Rivera. “optical properties, gs and es geometries of copolymers containing porphyrin and polyethylene glycol moieties by DFT and TD-DFT”.

**PS4-029** David Iván Montaña García, Lilian Iraís Olvera Garza, David Morales Morales. “Synthesis and characterization of functional polymers for application in heterogeneous catalysis”.

**PS4-030** Carlos Belman-Rodríguez, Luis Enrique López-González, H. A. Borbon-Núñez, H. Tiznado, G. Soto. “Theoretical-computational study of the nucleation process of TiO<sub>2</sub> on graphene”.





**PS4-031** Bryan Vázquez-Rodríguez, Eliezer Hernández-Mecinas, Salvador López-Morales, Rocío de la Torre-Sánchez, Antonio Sánchez-Solís. “Assessment of nanographite and clay-lys on polypropylene for reinforcing fibers”.

**PS4-032** Oliva Colunga Claudia Olivia, López Miranda Erick, Mata López Diana Laura, Sánchez García Jessica Jazmín, Klimova I. Elena. “Synthesis of 1,3-dithiolanes functionalized with ferrocene”.

**PS4-033** Anayansi Estrada Monje, María Maldonado Santoyo, Beatriz Padilla Rizo, Armando Zaragoza Contreras. “Cassava and Corn Starch-Based Bioblends for the Manufacture of Short-Term Disposable Products”.

## Article

# Ball-Milling Preparation of the Drug–Drug Solid Form of Pioglitazone-Rosuvastatin at Different Molar Ratios: Characterization and Intrinsic Dissolution Rates Evaluation

M. Fernanda Muñoz Tecocoatzi <sup>1</sup>, José C. Páez-Franco <sup>1</sup>, Kenneth Rubio-Carrasco <sup>2</sup>, Alejandra Núñez-Pineda <sup>3,4</sup>, Alejandro Dorazco-González <sup>4</sup> , Inés Fuentes-Noriega <sup>2</sup>, Alfredo R. Vilchis-Néstor <sup>3</sup> , Lilian I. Olvera <sup>5</sup>, David Morales-Morales <sup>4</sup>  and Juan Manuel Germán-Acacio <sup>1,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de la Investigación Científica-UNAM, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, Ciudad de Mexico C.P. 14000, Mexico
- <sup>2</sup> Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM, Ciudad de Mexico C.P. 04510, Mexico
- <sup>3</sup> Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable CCIQS UAEM-UNAM, Carretera Toluca-Atlamulco km 14.5, Toluca C.P. 50200, Mexico
- <sup>4</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de Mexico, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de Mexico C.P. 04510, Mexico
- <sup>5</sup> Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de Mexico, CU Coyoacán, Ciudad de Mexico C.P. 04510, Mexico
- \* Correspondence: jmga@cic.unam.mx



**Citation:** Muñoz Tecocoatzi, M.F.; Páez-Franco, J.C.; Rubio-Carrasco, K.; Núñez-Pineda, A.; Dorazco-González, A.; Fuentes-Noriega, I.; Vilchis-Néstor, A.R.; Olvera, L.I.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J.M. Ball-Milling Preparation of the Drug–Drug Solid Form of Pioglitazone-Rosuvastatin at Different Molar Ratios: Characterization and Intrinsic Dissolution Rates Evaluation. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 630. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020630>

Academic Editor: Alain Hedoux

Received: 29 December 2022

Revised: 29 January 2023

Accepted: 7 February 2023

Published: 13 February 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

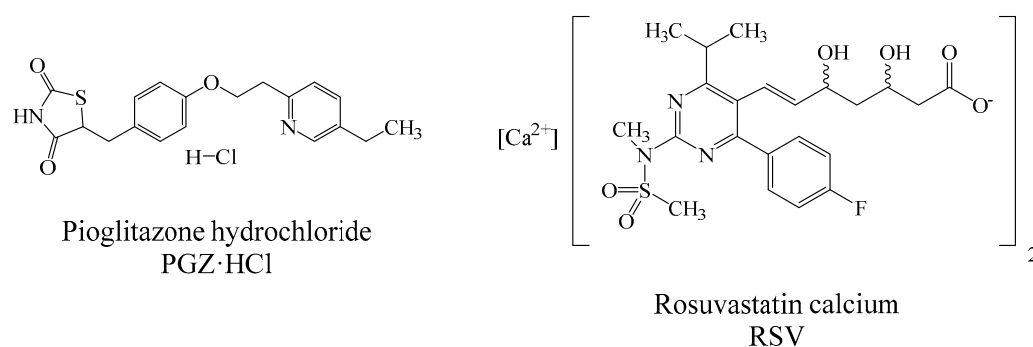
**Abstract:** Ball-milling using neat grinding (NG) or liquid-assisted grinding (LAG) by varying the polarity of the solvents allowed access to various drug–drug solid forms of pioglitazone hydrochloride (PGZ·HCl) and rosuvastatin calcium (RSV). Using NG, the coamorphous form was formed from the reaction of pioglitazone hydrochloride (PGZ·HCl) and rosuvastatin calcium (RSV) in a 2:1 molar ratio. The formation of the expected coamorphous salt could not be corroborated by FT-IR, but DSC data showed that it was indeed a single-phase amorphous mixture. By varying the molar ratios of the reactants, either keeping PGZ·HCl constant and varying RSV or vice versa, another coamorphous form was obtained when a 1:1 molar ratio was employed. In the case of the other outcomes, it was observed that they were a mixture of solid forms coexisting simultaneously with the coamorphous forms (1:1 or 2:1) together with the drug that was in excess. When RSV was in excess, it was in an amorphous form. In the case of PGZ·HCl, it was found in a semicrystalline form. The intrinsic dissolution rates (IDRs) of the solid forms of PGZ·HCl-RSV in stoichiometric ratios (1:1, 2:1, 1:4, 6:1, and 1:10) were evaluated. Interestingly, a synchronized release of both drugs in the dissolution medium was observed. In the case of the release of RSV, there were no improvements in the dissolution profiles, because the acidic media caused the formation of degradation products, limiting any probable modification in the dissolution processes. However, the coamorphous 2:1 form exhibited an improvement of 1.03 times with respect to pure PGZ·HCl. It is proposed that the modification of the dissolution process of the coamorphous 2:1 form was limited by changes in the pH of the media as RSV consumes protons from the media due to degradation processes.

**Keywords:** drug–drug coamorphous; mechanochemical reactions; intrinsic dissolution experiments; rosuvastatin; pioglitazone hydrochloride

## 1. Introduction

Statins are the most recurrent pharmaceutical agents used for lipid disorders [1]. These drugs inhibit the production of HMG-CoA, an essential metabolite in cholesterol biosynthesis [1]. Rosuvastatin calcium (RSV) (Scheme 1) is a drug from the statin family with a wide variety of crystalline states and can also exist in an amorphous form [2]. In addition, RSV is a BCS Class II drug, so it exhibits a low aqueous solubility of 0.01 mg/mL

and low bioavailability [3]. As about 40% of the medicines offered on the market have solubility problems (BSC Class II), the scientific community has taken this as a challenge to overcome [4]. The amorphization of a drug is the easiest way to increase its solubility [5]. It is well known that an amorphous state typically possesses properties of higher solubility and a higher rate of dissolution than its crystalline counterpart [6]. Crestor<sup>®</sup> (the commercial form of the RSV) is distributed on the market in an amorphous form [2]. One of the drawbacks of the amorphization of a drug is the metastable phases that possess high internal energy and enhanced molecular mobility and that tend to recrystallize [7]. This shortens the shelf life of the drug. Given this, other approaches have been designed to improve the aqueous solubility of drugs [8]. Among them, liposomes, nanoparticles, self-emulsifier drug delivery systems (SMEDDSs), hydrotrophy, cyclodextrin complexation, cosolvency, chemical modification, solid lipid nanoparticles, and solid dispersions (SDs) stand out [4]. According to a recent review, SDs are considered the “dispersion of one or more active substances in an inert carrier prepared by melting, dissolution or melting-dissolution” [9]. SDs can generally be classified according to their nature into eutectic mixtures, solid solutions, glass solutions, and glass suspensions [9].



**Scheme 1.** Molecular structures of PGZ·HCl and RSV.

In this regard, the preparation of polymer-based amorphous solid dispersions (PASDs) is recurrently used to avoid the tendency of a drug to recrystallize [10,11]. Thus, adding a polymer (hydrophilic) entraps the drug (hydrophobic) in its matrix, forming the PASD. The polymers used present high glass transition temperature ( $T_g$ ) values, which cause the increase in the  $T_g$  of the amorphous drug. The polymers function as stabilizers that decrease the internal molecular mobility, inhibiting nucleation and crystal growth and slowing down the recrystallization process. However, PASDs have the following disadvantages: (1) large amounts of polymer are required to ensure molecular mixing with the drug, leading to oversized dosage units; (2) PASDs are susceptible to moisture and heat, causing its molecular destabilization; (3) they can sometimes present manufacturing process problems as they exhibit a sticky nature [9]. The preparation of coamorphous systems can be an alternative solution to these problems. This approach (coamorphous, which belongs to the family of SDs) is based on combining two or more low-molecular-weight components to form a homogeneous amorphous single phase [9]. It is emphasized that the components are in close stoichiometric relationships, contrary to what is seen in PASDs. In the case of pharmaceutical coamorphous forms, incorporating a cofomer or another drug allows the increase in  $T_g$ , limiting molecular mobility and avoiding recrystallization [9]. Additionally, the coamorphous systems present a great variety of non-covalent bonds (hydrogen bond,  $\pi$ - $\pi$ , ionic interactions) that allow them to have great molecular stability that prevents recrystallization. However, some coamorphous drug–drug systems (e.g., simvastatin/glipizide) have been reported in which no intermolecular interactions between the components were detected [12]. Glipizide acted as an antiplasticizing agent. In the case of PASDs, the variety of intermolecular drug–polymer interactions is more limited, which probably causes the recrystallization process to be faster.

Based on all the above, in this paper, we present the preparation of the drug–drug coamorphous PGZ·HCl-RSV (PGZ·HCl: pioglitazone hydrochloride, Scheme 1) prepared by mechanochemical methods (ball-milling) [8], varying the stoichiometric proportions. We seek to explore various molar ratios between the two drugs as it has been mentioned that the formation of the coamorphous form in a 1:1, 2:1, or 1:2 ratio does not guarantee that it is the therapeutically relevant dose [13]. Reactions are performed using neat grinding (NG) or liquid-assisted grinding (LAG) [8]. PGZ·HCl is used as the other cofomer drug because it has been mentioned that thiazolidinediones drugs combined with statins may have a beneficial synergistic effect in the treatment of diabetic patients with dyslipidemia [14,15]. In this way, we want to evaluate the solubility behavior and dissolution properties of these solid forms. It is highlighted that, to our best knowledge, this would be the first example of preparing a coamorphous system containing RSV. Within the SD family, the PASD using Eudragit® (hydrophilic polymer) loaded with RSV has recently been published. These compositions showed changes in the solubility of RSV [4].

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Materials

All the pharmaceutical reagents were purchased from Tokyo Chemical Industry™ (Portland, OR, USA) (PGZ·HCl: P1901, >98%) or Merck-Supelco Mexico™ (Naucalpan de Juárez, Mexico) (RSV: PHR1928, Pharmaceutical Secondary Standard, certified reference material) and were used as received. The solvents were purchased from Tecsequim™ (Toluca de Lerdo, Mexico) and were used as received. The methanol used in the mobile phase for the determination of the dissolution profiles was HPLC grade. Other solvents used were reagent-grade.

### 2.2. Methods

#### 2.2.1. NG or LAG Solvent-Screening (Stoichiometry Ratio 2:1)

NG or LAG solvent-screening for the preparation of the solid forms was performed using a Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch device (Idar-Oberstein, Germany) [8,16]. PGZ·HCl (237.00 mg, 0.6032 mmol) and RSV (150.00 mg, 0.1498 mmol) were ball-milled in a stoichiometric ratio of 2:1. It should be remembered that for the number of moles used in the reaction, two RSV<sup>-</sup> molecules are released. For every LAG experiment, 100 µL of solvent was added. The solvents used were hexane, ethyl acetate (AcOEt), ethanol (EtOH), and water. Stainless-steel bowls of 20 mL containing 10 stainless-steel balls (10 mm diameter) were used. The NG or LAG experiments were carried out at 600 rpm for 30 min.

#### 2.2.2. Evaluation of the Formation of the Multicomponent Salt PGZ-RSV (EtOH, Stoichiometric Ratio 2:1) at Different Grinding Times

Ball-milling studies of PGZ-RSV (LAG with EtOH) were carried out by lengthening the milling times and applying heat treating (H.T.) at 139 °C. PGZ·HCl (237.00 mg, 0.6032 mmol) and RSV (150.0 mg, 0.1498 mmol) were ball-milled. Stainless-steel bowls of 20 mL containing 10 stainless-steel balls (10 mm diameter) were used. The experiments were carried out at 600 rpm. A sample was periodically withdrawn to be analyzed by XRPD at 30 min, 60 min, 90 min, and 120 min. To the sample at 120 min, H.T. was applied. H.T. was carried out using an OMH60 Heratherm Thermo Scientific® (Santa Clara, CA, USA) mechanical convection oven. An initial temperature of 50 °C was started, with a heating rate of 10 °C/min, and the maximum temperature reached of 139 °C was held for 1 h. Once the powders were removed from the oven, they were ground while hot in the mortar for 30 min (2 h + H.T.).

#### 2.2.3. Evaluation of the Amorphization Ability of the PGZ·HCl

Starting with 250 mg of PGZ·HCl, it was ball-milled under NG. It should be noted that approximately 40 mg of sample was periodically withdrawn (30, 60, 90, 120, and 150 min) to be characterized by XRPD and DSC-TGA. Stainless-steel bowls of 20 mL containing

10 stainless-steel balls (10 mm diameter) were used. The experiments were carried out at 600 rpm.

#### 2.2.4. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-RSV Solid Forms (1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10)

Table 3 shows the amounts in mg of each drug used to prepare the corresponding solid forms. For each solid form, NG was used for 30 min at 600 rpm. Stainless-steel bowls of 20 mL containing 10 stainless-steel balls (10 mm diameter) were used. In the case of the solid form (1:1), the ball-milling times were extended up to 150 min. Samples were periodically withdrawn to be able to characterize them (XRPD and DSC-TGA) at different milling times (30, 60, 90, 120, and 150 min).

#### 2.2.5. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-RSV Solid Forms (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1)

Table 5 shows the amounts in mg of each drug used to prepare the corresponding solid forms. For each solid form, NG was used for 30 min at 600 rpm. Stainless-steel bowls of 20 mL containing 10 stainless-steel balls (10 mm diameter) were used.

#### 2.2.6. Evaluation of the Amorphization of the RSV

Starting with 250 mg of RSV, it was ball-milled under NG. It should be noted that approximately 40 mg of sample was periodically withdrawn (30, 60, 90, 120, and 150 min) to be characterized by DSC-TGA. Stainless-steel bowls of 20 mL containing 10 stainless-steel balls (10 mm diameter) were used. The experiments were carried out at 600 rpm.

#### 2.2.7. Thermal Analysis

Two different types of equipment were used interchangeably to carry out the DSC and TGA experiments. A simultaneous thermal analyzer Netzsch STA 449 F3 Jupiter was used. A DSC Q100 V9.9 Build 303 (TA instruments) was used. In addition, TGA Q5000 V3.17 Build 265 (TA instruments) equipment was employed. The samples were placed (2–4 mg) in sealed non-hermetic aluminum pans and were scanned at a heating rate 20 °C/min from 30 to 400 °C under a dry nitrogen atmosphere. The calculated  $T_g$  values of the synthesized coamorphous form were predicted by employing the Fox equation [17]

$$\frac{1}{T_{g\text{mix}}} = \frac{w_1}{T_{g1}} + \frac{w_2}{T_{g2}}$$

$T_{g1}$  and  $T_{g2}$  are glass transition temperatures of the components (RSV: 72.8 °C) and (PGZ·HCl: 64.4 °C), respectively [18];  $w_1$  and  $w_2$  are the corresponding weight fractions of the components;  $T_{g\text{mix}}$  is the glass transition of the coamorphous mixture. The RSV  $T_g$  value was obtained from our results (Figure S2).

#### 2.2.8. XRPD

XRPD experiments were carried out in a Bruker D8 Advance diffractometer with Bragg–Bretano geometry, Cu K $\alpha$  radiation (1.54060 Å), and a Linxeye detector. Each sample was measured by a continuous scan between 5 and 60° in  $2\theta$ , with a step time of 151.19°/min and step size of 0.0198°.

#### 2.2.9. Scanning Electron Microscopy Studies (SEM)

The morphology of each solid form was evaluated by SEM on a JEOL (JSM-6610) microscope. For sample preparation, the specimen was dried and fixed on a stub with carbon double-stick tape and then coated with gold for 90 s under vacuum using a Denton IV sputtering chamber.

#### 2.2.10. Intrinsic Dissolution Studies

The intrinsic dissolution constants ( $K_{\text{int}}$ ) were determined according to the conditions established in the United States Pharmacopeia (USP) [19]. The experiments were carried

out using tablets, prepared with a hydraulic press with a pressing force of 220 kg/cm<sup>2</sup>. Dissolution rates were determined using Wood's apparatus according to the USP. Dissolution profiles were performed using hydrochloric acid and potassium chloride buffer (pH = 2.0) as the established dissolution medium for PGZ·HCl, USP [19]. The experiments were carried out in triplicate at 37 °C under constant stirring (100 rpm) in a constant volume of 900 mL. The profiles were quantified using an Agilent 1260 series Infinity II HPLC equipment, with a high-performance autosampler (G1367E) under the following chromatographic conditions: mobile phase MeOH, H<sub>2</sub>O, and 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, pH = 2 (60:25:15), with a flow of 1.500 mL/min, using a Zorbax Eclipse XDB-C18 column, 4.6 × 150 mm, with a particle size of 5 µm, and with a diode array UV-vis detector, and samples were measured at a wavelength of 238 nm.

### 2.2.11. Saturation Solubility Experiments

An excess amount of powder (RSV or any solid form) was weighed to approximately 20.0 mg and dissolved in a fixed-volume vial in the USP recommended medium for PGZ HCl (10.0 mL) to obtain a concentration of approximately 2 mg/mL [19]. The vial was shaken magnetically for 24 h at 20 °C. Aliquots were taken at 0 h and subsequently passed for 24 h through 0.45 µm filters, adequately diluted, and quantified by HPLC (Agilent 1260 infinity II) using a calibration curve. The experiments were performed in triplicate.

## 3. Results

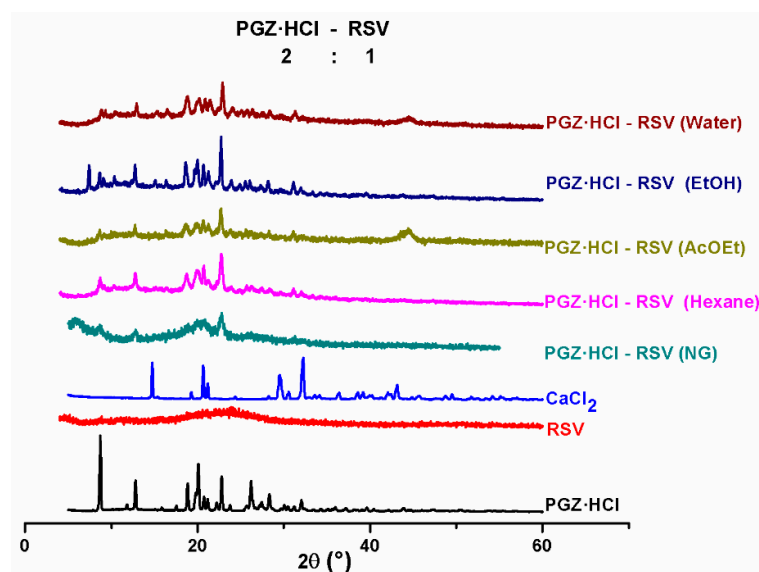
### 3.1. NG and LAG Solvent-Screening (Stoichiometry 2:1)

The molar ratio of (2:1) of PGZ·HCl-RSV is used as a model reaction in the NG and LAG screening-solvent (Table 1). It is noteworthy that this stoichiometry is used to observe if the coamorphous salt is formed. LAG is used to explore the influence of the solvents (varying the polarity) to see what effect it has on the formation of the solid form. The binary solid forms obtained are analyzed by XRPD (Figure 1). In the first instance, a high crystallinity is not observed, as an amorphous contribution is observed in all outcomes. It is also observed that there are not many differences in obtaining the solid form either by LAG (varying the solvents). In the case of the NG and AcOEt outcomes, they are the ones with a profile most like a coamorphous formation. The presence of CaCl<sub>2</sub> is not observed in any of the solid forms, an expected byproduct in case the multicomponent salt is formed. From these results, we can affirm that it is impossible to form the multicomponent salt with high crystallinity. Trying to obtain the multicomponent salt, we extend the reaction times and apply H.T. to the sample LAG in EtOH. This outcome shows a higher crystallinity compared to the others. The results obtained are analyzed by means of XRPD (Figure S1). It is immediately observed that from the first 30 min of ball-milling, the solid phase is formed and that, even extending the reaction times to 2 h and applying H.T., the solid phase does not undergo any change as it is observed that the diffraction pattern persists in each case. It should be emphasized that in these studies extending the milling times, the presence of CaCl<sub>2</sub> is not observed.

**Table 1.** Thermodynamic data of the different outcomes prepared by NG or solvent-screening.

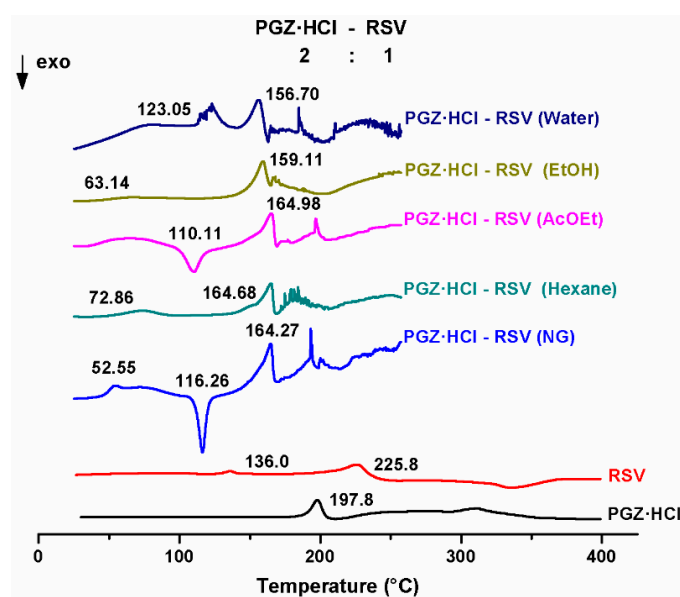
Outcome NG or Solvent- Screening	PGZ·HCl (mg)	RSV (mg)	PGZ·HCl (%w)	RSV (%w)	T <sub>fus</sub> first peak (°C)	T <sub>onset</sub> second peak (°C)	T <sub>m</sub> second peak (°C)	ΔH <sub>m</sub> second peak J/g	T <sub>g</sub> exp/T <sub>g</sub> clcd °C
PGZ·HCl	-	-	-	-	-	190.0	197.8	125.5	64.4
RSV	-	-	-	-	-	175.2	225.8	115.2	72.8
NG	237.0	150.0	61.24	38.76	T <sub>c</sub> : 116.26 exo	T <sub>m</sub> :153.69	T <sub>m</sub> :164.27	52.12	52.55/67.41
Hexane	237.0	150.0	61.24	38.76	-	153.61	164.68	52.77	-
AcOEt	237.0	150.0	61.24	38.76	T <sub>c</sub> : 110.11 exo	T <sub>m</sub> :152.77	T <sub>m</sub> :164.98	50.44	-
EtOH	237.0	150.0	61.24	38.76	-	148.86	159.11	38.79	-
Water	237.0	150.0	61.24	38.76	123.05	147.03	156.70	18.69	-





**Figure 1.** Diffractograms of the solid phases of PGZ·HCl-RSV (2:1) prepared by NG or LAG solvent-screening.

These solid forms are also analyzed by DSC (Figure 2 and Table 1). The individual thermograms of all these results, DSC-TGA, and the pure drugs are shown in (Figure S2).



**Figure 2.** DSC thermograms of the solid phases of PGZ·HCl-RSV (2:1) prepared by NG or LAG solvent-screening.

Observing the thermograms obtained from the preparation by NG or LAG solvent screening, they are different from the profiles of the pure components. At first glance, NG presents three different thermal events, presenting a glass transition temperature ( $T_g$ : 52.55 °C), crystallization temperature ( $T_c$ : 116.26 °C, exo), and melting temperature ( $T_m$ : 164.27 °C). It should be noted that this  $T_g$  event presents an enthalpy relaxation endotherm. A classic  $T_g$  signal does not exhibit this small endotherm. The appearance of this event implies an enthalpic relaxation ( $\Delta H$ ) due to the aging or relaxation of the amorphous sample. This endothermic enthalpy relaxation effect will increase as the solid form ages or relaxes over time [20]. The presence of  $T_c$  in the DSC is attributed to PGZ·HCl. As is discussed in Section 3.1.1, an attempt is made to amorphize the PGZ·HCl by ball-milling,

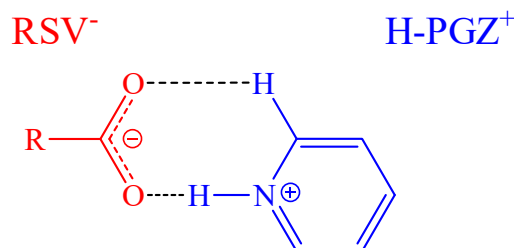
but this is unsuccessful. The extent of relaxation that one of the components can reach is dependent on the enthalpy change, and this is regarded as an equilibrium of going from a glassy state to a supercooled liquid [21]. Thus, the contribution of endothermic enthalpy relaxation is significant (5.21 J/g). Therefore, the rate at which PGZ·HCl approaches a relaxed state occurs immediately after the glass transition is overcome. RSV cannot prevent recrystallization, as it is not capable of keeping PGZ·HCl in an amorphous state. The  $T_g$  value of the pure PGZ·HCl cannot be obtained from the first derivative of the DSC; otherwise, with respect to pure RSV (Figure S2), this indicates that PGZ·HCl by itself does not have the ability to amorphize, at least by ball-milling. It has been reported that sucrose crystallization can be inhibited by adding additives (poly(vinylpyrrolidone), poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate), dextran trehalose, etc.) as the polymers establish intermolecular interactions with the carbohydrate. At the molecular level, the additives impart subtle differences in molecular mobility in the blend that are not reflected in the  $T_g$  value [22]. In this case, Zografis et al. mention that molecular mobility should not be seen as the only factor controlling the inhibition of sucrose crystallization. They indicate that thermodynamic and geometric factors that control nucleation must be considered [22]. This recrystallization process of one of the components within coamorphous systems has already been seen previously for tadalafil-repaglinide [23].

Observing a single  $T_g$  value indicates the miscibility of the components forming an amorphous single-phase (coamorphous), as the presence of two  $T_g$  values denotes that the constituents would be separated into two phases [24]. Additionally, the diffractogram profile of the solid form obtained by NG shows a large amorphous contribution, indicating the formation of the coamorphous 2:1 form (Figure 1).

The value of  $T_g$  is calculated (67.41 °C) with the Fox equation (Section 2.2.7). It has been mentioned that when the  $T_{g\text{mix}}$  prediction equations deviate from the experimental value, it is because they do not contemplate the intermolecular interactions between the components of the mixture [25,26]. Positive deviations above the predicted values of the Fox equation indicate that the two components interact at the molecular level [26–28]. In our case, the opposite occurs; the calculated  $T_g$  value is above the experimental value (52.55 °C). In fact, the calculated value is very close to the reported PGZ·HCl  $T_g$  value (64.4 °C). In this way, it is suggested that apart from the fact that the Fox equation does not contemplate the interactions between the components, we believe, as Zografis indicates, other factors must contribute that cause this type of deviation between the calculated and experimental values [22]. The contribution of enthalpy relaxation is not contemplated in this equation, which must indicate that the prediction does not correlate well.

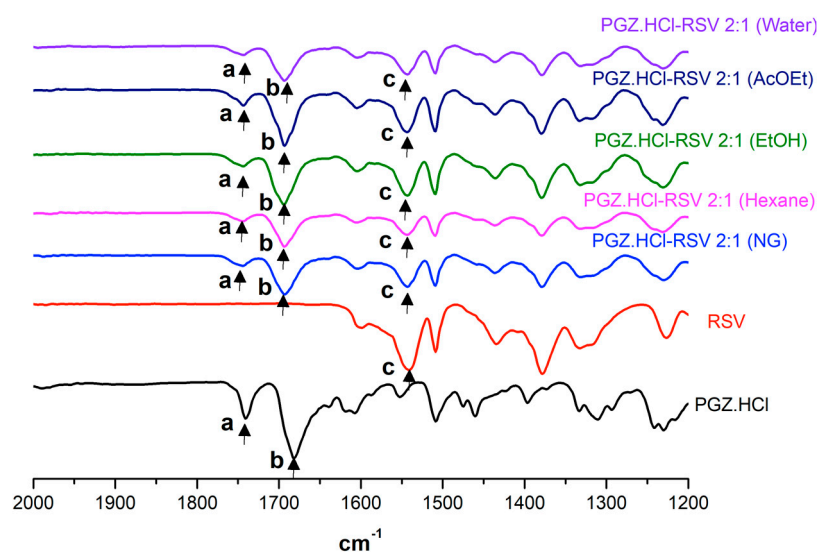
In the case of the solid form prepared by LAG in AcOEt, it presents the values of  $T_c$ : 110.11 °C and  $T_m$ : 164.98 °C, but the presence of  $T_g$  is missing. The lack of  $T_g$  may indicate that under these preparation conditions, the components do not present miscibility to form a coamorphous form [10,11]. In the case of the other solid forms (hexane, EtOH, and water), they do not present  $T_g$  or  $T_c$ , only  $T_m$  (Table 1). In the case of the solid forms prepared by LAG (hexane and EtOH), they present endothermic events at 72.8 and 63.1 °C, respectively, which are attributed to water molecules of hydration according to TGA. The corresponding thermogram for LAG (water) presents two endotherms that indicate the formation of a physical mixture as, under these conditions, a single-phase solid form is not formed, due to the presence of two separated endotherms. This indicates that ball-milling with NG favors the formation of the coamorphous form. In this way, we can observe the potential that ball-milling can have to access to a diversity of solid forms. In this case, in this system, exploring it by NG or LAG solvent-screening, the following is obtained: NG (coamorphous), water (physical mixture), and EtOH and hexane (not defined). It should be emphasized that in the case of the solid form, AcOEt does not completely favor the formation of the coamorphous form as is achieved in NG. Thus, ball-milling can represent a great tool in the ex situ study for the proposal of reaction pathways and the reaction mechanisms [29].

Participating interactions in these solid forms are assessed using FT-IR. Initially, the formation of the synthon  $-\text{COO}^- \cdots ^+\text{H-N}_{\text{pyr}}$  is expected, which is a charge-assisted hydrogen bond (Figure 3).



**Figure 3.** Molecular recognition  $-\text{COO}^- \cdots ^+\text{H-N}_{\text{pyr}}$  (synthon).

Spectra are analyzed in the interval of  $2000\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$  (Figure 4). The full spectra of all outcomes are found in Figure S3. The vibrational modes  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}^+}$  ( $1744$  and  $1690\text{ cm}^{-1}$ ) [30] and  $-\text{C}=\text{O}_{\text{RSV}^-}$  ( $1543\text{ cm}^{-1}$ ) [31] of the pure drugs are evaluated in Table 2. From this table, calculating  $\Delta\nu$  of any of the vibration modes of all the samples indicates that there are no changes in the participating intermolecular interactions, except for  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}^+}$  (b), which presents a  $\Delta\nu$  of  $11\text{ cm}^{-1}$ . Not observing any shift comparing the vibration mode  $-\text{C}=\text{O}_{\text{RSV}^-}$  of pure RSV and any of the solid forms obtained indicates that the synthon  $-\text{COO}^- \cdots ^+\text{H-N}_{\text{pyr}}$  is not established. This evidence confirms that the solid form obtained by NG is not a coamorphous salt. Therefore, it can be suggested that a coamorphous system is formed, where the two components present miscibility forming an amorphous single-phase.



**Figure 4.** Expanded FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-FLV (2:1) by NG or LAG solvent-screening.

**Table 2.** Vibrational band assignment of the solid forms of PGZ·HCl-RSV (2:1) by NG or LAG solvent-screening.

Vibrational Band Assignment	PGZ·HCl	RSV	PGZ·HCl-RSV (NG)	PGZ·HCl-RSV (Hexane)	PGZ·HCl-RSV (EtOH)	PGZ·HCl-RSV (AcOEt)	PGZ·HCl-RSV (Water)
$-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}}$ (a,b,b') ( $\Delta\nu\text{ cm}^{-1}$ )	a: 1741 b: 1682		a: 1743 (2) b: 1693 (11)	a: 1743 (2) b: 1693 (11)	a: 1743 (2) b: 1693 (11)	a: 1743 (2) b: 1693 (11)	a: 1743 (2) b: 1693 (11)
$-\text{C}=\text{O}_{\text{RSV}}$ (c) ( $\Delta\nu\text{ cm}^{-1}$ )		c: 1542	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)

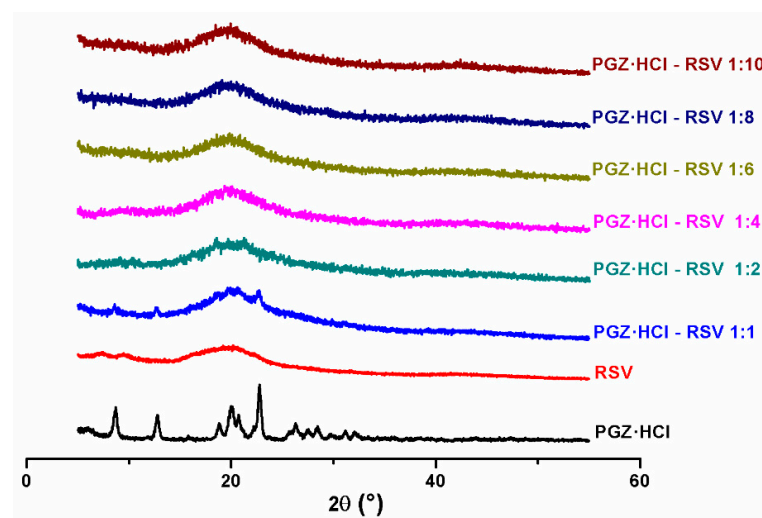
$|\Delta\nu\text{ cm}^{-1}|$  = vibration mode of pure drug—vibration mode of binary solid form.

As mentioned above, a coamorphous system (simvastatin/glipizide) has already been reported where there is reported to be no indication of intermolecular interactions between the components [12].

From this, NG is used to prepare the solid forms of PGZ·HCl-RSV trying to form a coamorphous form in different stoichiometric ratios.

### 3.1.1. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-RSV Solid Forms (1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10)

We first evaluate this set of binary solid forms to prove if a coamorphous system is formed. In this case, the stoichiometric ratio of PGZ·HCl remains constant, and RSV varies. Initially, the different proportions are evaluated by means of XRPD (Figure 5).



**Figure 5.** XRPD diffractograms of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10).

It is observed that in any of these molar ratios, an intense halo is observed at  $2\theta \sim 20^\circ$ . This indicates at first glance that the coamorphous system is formed for any case. Only in the case of the stoichiometry 1:1 is the presence of reflections corresponding to PGZ·HCl incipiently observed in the halo. In this sense, we extend the milling times (30, 60, 90, 120, and 150 min) to prove if this favors the complete formation of the coamorphous form and if the reflections corresponding to PGZ·HCl disappear. DSC-TGA and XRPD results are seen in Figure S4. Individual thermograms of DSC-TGA of the solid-phase PGZ·HCl-RSV 1:1 at different milling times are presented in Figure S5. Extending the ball-milling times helps the reflections of PGZ·HCl to disappear after 1 h of milling (Figure S4). Regarding the DSC (Figure S4 and S5), it is observed that within the first 30 to 90 min of milling, the appearances of  $T_g$  (30 min: 55.41 °C; 60 min: 57.77 °C; 90 min: 57.27 °C),  $T_c$  (30 min: 111.46 °C; 60 min: 120.72 °C; 90 min: 128.52 °C), and  $T_m$  (30 min: 156.39 °C; 60 min: 155.39 °C; 90 min: 155.49 °C) are observed.

Again, it is proposed that the appearance of  $T_c$  in the DSCs (30, 60, and 90 min) is due to the presence of semi-crystalline PGZ·HCl in this coamorphous mixture. This is because PGZ·HCl is reluctant to amorphize by ball-milling actions. The XRPD and DSC-TGA results of these amorphization experiments are shown in Figure S6 (30, 60, 90, 120, and 150 min of ball-milling). It is observed in the DSC of the solid form of PGZ·HCl-RSV 1:1 at different ball-milling times that the  $\Delta H_c$  (enthalpy of crystallization) values decrease as the time increases: (30 min: 39.57 J/g; 60 min: 24.26 J/g; 90 min: 16.29 J/g). Although a  $\Delta H_c$  value (1.197 J/g) is still detected at 120 min, it must be considered that  $T_g$  is no longer observed, indicating that the coamorphous 1:1 form contains water molecules of hydration. However, it must be considered that as  $\Delta H_c$  decreases as milling times increase, the endothermic enthalpy relaxation value increases: (30 min: 6.97 J/g; 60 min: 8.18 J/g; 90 min: 8.16 J/g).

This implies that the longer the ball-milling time, the extent of semicrystalline PGZ·HCl in the coamorphous mixture decreases, but the relaxation of this drug is being promoted. This causes, after 120 min of milling, both components to lose their miscibility and gradually separate physically. As RSV separates, it allows the absorption of water molecules. It is well known that a coamorphous form can mainly establish hydrogen bonds between its participating components, which guarantees mixing between them, forming a single-phase amorphous form. Nevertheless, it seems that extending the milling times allows the miscibility between the constituents to be lost because these interactions are broken, permitting water molecules to establish hydrogen bonds with the components [20]. Again, as seen in the coamorphous 2:1 form, RSV cannot inhibit PGZ·HCl recrystallization.

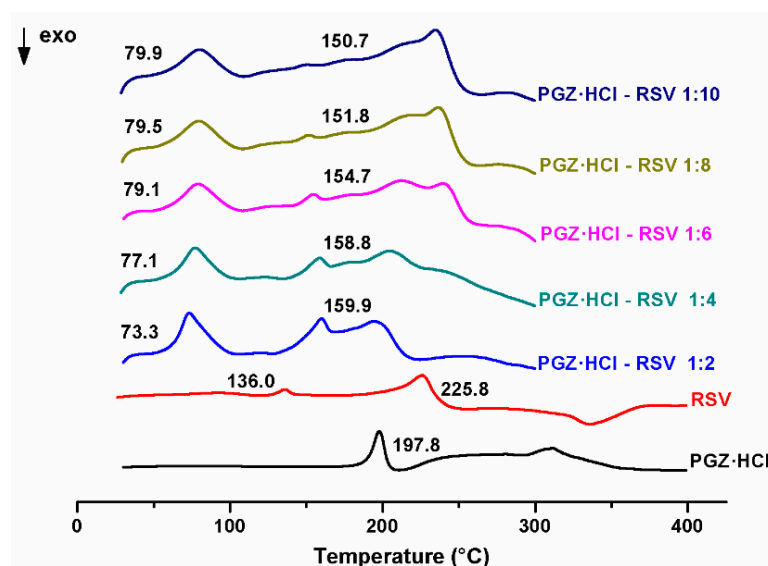
The  $T_g$  value calculated (68.81 °C) with the Fox equation is above the experimental value (Table 3). For this reason, as mentioned with the coamorphous 2:1 form, it is assumed that there must be other factors apart from the interactions between the components not contemplated in the Fox equation, resulting in a higher-than-expected value.

**Table 3.** Thermodynamic data of the different solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10).

Stoichiometric Ratios	PGZ·HCl (mg)	RSV (mg)	PGZ·HCl (%w)	RSV (%w)	$T_{fus}$ first peak (°C)	$T_{onset}$ second peak (°C)	$T_m$ second peak (°C)	$\Delta H_m$ second peak J/g	$T_g$ exp/ $T_g$ clcd
1:1 <sup>a</sup>	201.3	251.8	44.42	55.58	$T_c$ : 110.53 exo	$T_m$ :130.87	$T_m$ :156.39	24.75	56.12/68.81
1:2	125.6	318.6	28.27	71.73	-	145.2	159.9	16.75	110.4./70.21
1:4	57.2	291.5	16.40	83.60	-	143.9	158.8	9.247	112.7/71.27
1:6	50.0	375.43	11.75	88.25	-	144.6	154.7	4.166	114.9/71.70
1:8	33.3	333.8	9.07	90.93	-	143.0	151.8	2.008	115.2/71.94
1:10	33.3	417.14	7.39	92.61	-	141.6	150.7	1.125	117.3/72.10

<sup>a</sup> Thermodynamic data of the solid phase obtained during the first 30 min of grinding of the Figure S5. N.D.: Not defined.

In addition, the solid forms (1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10) are characterized by DSC (Figure 6). Individual thermograms of DSC-TGA of all these solid forms are presented in Figure S7. The thermodynamic data are contained in Table 3.



**Figure 6.** DSC thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10).

All the molar ratios explored present the following  $T_g$  values: (1:2; 110.4 °C), (1:4; 112.7 °C), (1:6; 114.9 °C), (1:8; 115.2 °C), and (1:10; 117.3 °C). Additionally, all these solid forms present molecules of water of hydration according to the TGA. There is a large discrepancy between the calculated values and those determined experimentally (Table 3).

It is difficult to attribute this difference to intermolecular interactions not contemplated in the theory of the Fox equation. It is proposed that in these outcomes, two solid forms coexist: the coamorphous form (either 1:1 or 2:1) and unreacted amorphous RSV. This is suggested for two reasons: (1) pure RSV is milling at different times, and within the first 30 min, a  $T_g$  event appears at 120.75 °C (Figure S8). As can be seen in Figure S2, the RSV that is used at the beginning is anhydrous and presents its  $T_g$  at 72.8 °C. Additionally, it presents a relaxation enthalpy of 128.9° ( $T_{onset}$ ), which is very close to the  $T_g$  observed when the RSV is ball-milled. It should also be noted that through ball-milling, the RSV hydrates, and that is why the change in  $T_g$  values occurs; (2) in Section 3.1.3, the SEM images show two different types of grain morphology, indicating that two solid forms coexist. Thus, the expected experimental  $T_g$  value for the coamorphous form in each of these samples cannot be observed, as it overlaps with the endotherms corresponding to the water of hydration molecules. Once again, there are discrepancies between the calculated  $T_g$  values and the experimental ones corresponding to the coamorphous form (Table 3). We attribute this to the fact that the coamorphous form is mixed with amorphous RSV.

Something to emphasize is that comparing the  $\Delta H_m$  of the RSV pure (Table 1), it is much higher than any of these solid forms. In fact, it is observed that by increasing the %w RSV, there is a systematic decrease in the  $\Delta H_m$  values (Table 3). It has been mentioned that larger enthalpies of mixing, either positive or negative, generally lead to significant non-idealities [20]. As the RSV proportion increases, the two components become more miscible given the values of  $\Delta H_m$ .

With these results, when both drugs are in close stoichiometric ratios (2:1 or 1:1), from DSC analysis, the presence of  $T_g$  is observed, which indicates that under these conditions, both components have high miscibility, forming a single-phase amorphous form. In the case of the other stoichiometric ratios, the simultaneous coexistence of the coamorphous form and amorphous RSV is proposed.

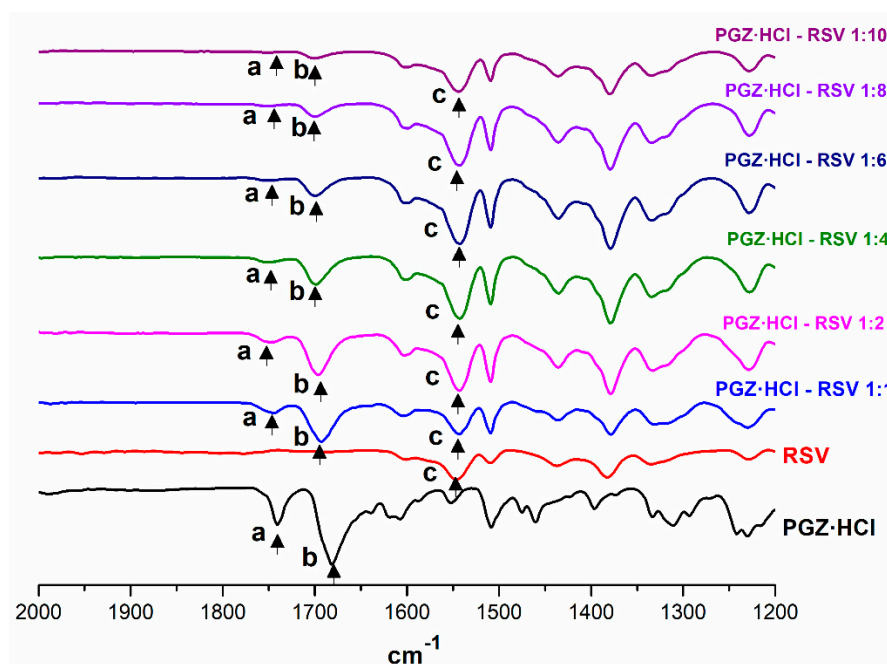
Additionally, these solid forms are analyzed by FT-IR, and the bands  $-C=O_{PGZ+}$  and  $-C=O_{RSV}$  are evaluated in Table 4 and Figure 7. The complete spectra of all these outcomes are shown in Figure S9.

**Table 4.** Vibrational band assignment of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10).

Vibrational Band Assignment	PGZ·HCl	RSV	PGZ·HCl-RSV (1:2)	PGZ·HCl-RSV (1:4)	PGZ·HCl-RSV (1:6)	PGZ·HCl-RSV (1:8)	PGZ·HCl-RSV (1:10)
$-C=O_{PGZ}$ (a,b) ( $\Delta\nu$ $cm^{-1}$ )	a: 1744 b: 1690		a: 1745 (1) b: 1695 (5)	a: 1748 (4) b: 1697 (7)	a: 1748 (4) b: 1700 (10)	a: 1749 (5) b: 1700 (10)	a: 1748 (4) b: 1700 (10)
$-C=O_{RSV}$ (c) ( $\Delta\nu$ $cm^{-1}$ )		c: 1542	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)

$|\Delta\nu$   $cm^{-1}$  | = vibration mode of pure drug–vibration mode of binary solid form.

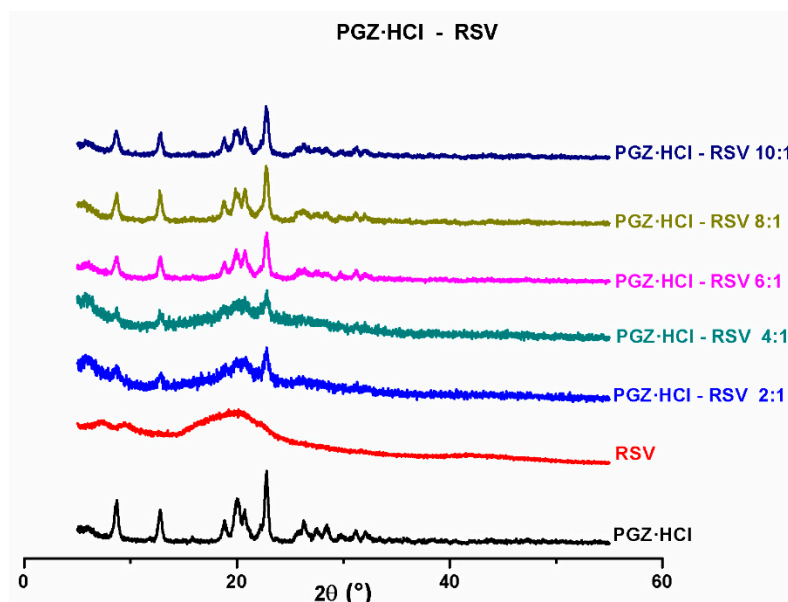
Initially, observing the vibration  $-C=O_{RSV}$ , no shifts are perceived comparing pure RSV and RSV in the different solid forms. This indicates that the expected synthon  $-COO^- \cdots^+H-N_{pyr}$  is not established in any outcome. In the specific case of the solid form 1:1, according to DSC, it is coamorphous. However, it is not a salt. This corroborates that in no case of the diffractograms is the presence of  $CaCl_2$  as a by-product observed. Likewise, as observed in the molar ratio of 2:1, the two components form a single-phase amorphous form (coamorphous), but it is not a salt. As the %w of RSV in the samples increases, the band corresponding to  $-C=O_{RSV}$  increases in intensity. Shifts are observed in the vibration modes of  $-C=O_{PGZ+}$  (a and b). However, they are not significant to consider that the coamorphous salt is formed. As %w of RSV increases and PGZ·HCl remains constant, the intensity of  $-C=O_{PGZ+}$  (b) decreases.



**Figure 7.** Expanded FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10).

### 3.1.2. Evaluation of the Formation of the PGZ·HCl-RSV Solid Forms (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1)

Inspecting the diffractograms of these solid forms, something interesting is observed (Figure 8). The stoichiometric ratio of RSV remains constant, and PGZ·HCl is varied. It should be noted that the diffractogram of the solid form of PGZ·HCl - RSV (2:1) is added for comparison purposes.

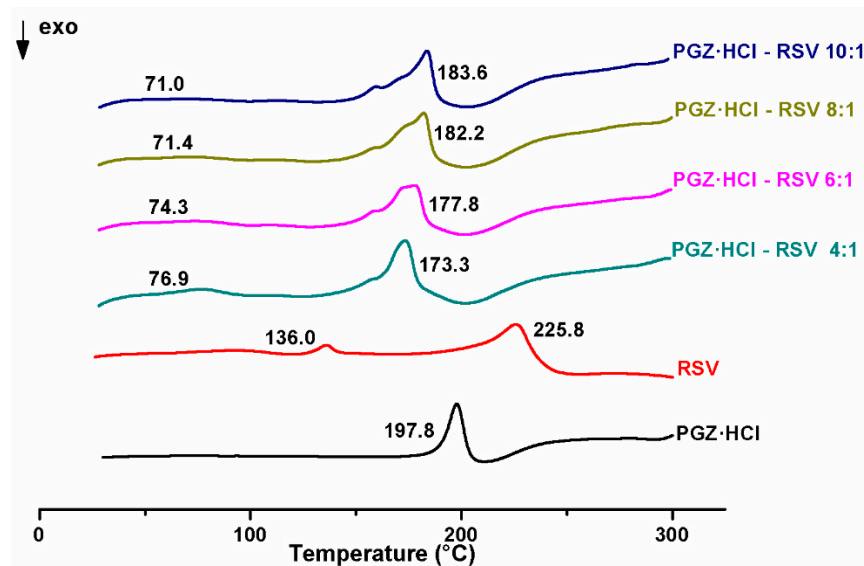


**Figure 8.** XRPD diffractograms of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (2:1, 4:1, 6:1, 8:1, and 10:1).

In all cases, characteristic reflections of PGZ·HCl are seen. Although a large amorphous contribution is also seen in the outcomes, without a halo being observed, as the %w of PGZ·HCl increases, the intensity of these reflections increases.

The DSC results of the stoichiometries (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1) are shown in Figure 9. The individual DSC-TGAs of these proportions are shown in Figure S10. Initially, all

DSC thermograms show two thermal events. The first is attributed to water molecules of hydration. This is corroborated by TGA. It should be emphasized that as the %w of PGZ·HCl in the samples increases, the  $\Delta H$  of the hydration value of this thermal event decreases (4:1 (10.1 J/g); 6:1 (5.2 J/g); 8:1 (5.3 J/g); 10:1 (3.5 J/g)).



**Figure 9.** DSC thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1).

In the case of these molar ratio outcomes, it is possible to observe  $T_g$  experimental values that are very similar to those obtained in the coamorphous form (1:1 and 2:1) (Table 5 and Figure S10). However, these values are below the  $T_g$  values calculated with the Fox equation (Table 5). In this sense, it is thought that, as is observed in the exploration of the proportions where RSV is varied, and PGZ·HCl is left constant, two solid phases coexist in these samples, which causes these values to be above the experimental values. It is suggested that two solid forms simultaneously reside in these samples, the coamorphous form (either 1:1 or 2:1) and unreacted PGZ·HCl. This is proposed because (1) in the FT-IR results, as the %w of PGZ·HCl in the samples increases, the band corresponding to  $-C=O_{PGZ^+}$  (b and b') splits, indicating the presence of two species of H-PGZ<sup>+</sup> (the one that participates in the coamorphous form and PGZ·HCl); (2) in the second endothermic event in the DCSs, it is observed that it contains two overlapping peaks that are due to the coamorphous form and unreacted PGZ·HCl. The observation of overlapping peaks is more evident in the PGZ·HCl-RSV 10:1 sample. Two  $T_m$  values are observed, but the first (159.6 °C) is like that observed in the coamorphous 1:1 form.

**Table 5.** Thermodynamic data of the different solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1).

Stoichiometric Ratios	PGZ·HCl (mg)	RSV (mg)	PGZ·HCl (%w)	RSV (%w)	$T_{fus}$ first peak (°C)	$T_{onset}$ second peak (°C)	$T_m$ second peak (°C)	$\Delta H_m$ second peak J/g	$T_g^{exp}/T_g^{clcd}$ °C
4:1	300	93.84	76.17	23.83	76.9	N.D.	173.3	138.3	50.5/66.22
6:1	300	62.55	82.74	17.26	74.3	N.D.	177.8	120.7	52.1/65.70
8:1	350	54.8	85.82	14.18	71.4	N.D.	182.2	127.4	56.8/65.47
10:1	350	43.79	88.87	11.13	71.0	N.D.	183.6	120.0	59.1/65.24

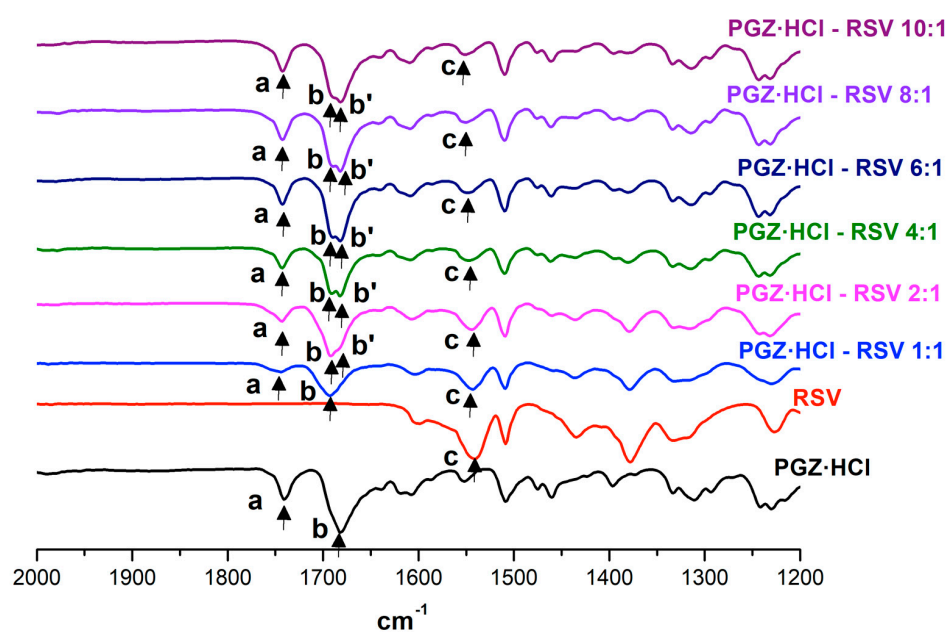
N.D.: Not defined.

It is important to note that the experimental  $T_g$  values found for the coamorphous form in the solid forms (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1) do not present the enthalpic relaxation endotherm observed in the coamorphous 2:1 and 1:1 forms (Figure S10). This indicates



that the molecular mobility of amorphous drugs is reduced in the presence of unreacted PGZ·HCl.

The FT-IR spectra of these stoichiometry ratios are shown in Figure 10 and Table 6. The full spectra are shown in Figure S11. Initially, the vibration bands  $-C=O_{PGZ^+}$  (a and b), although the changes in the  $\Delta\nu$  values are insignificant, indicate intermolecular interactions between the components. However, it is observed that as the %w of PGZ·HCl in the samples increases, the vibration  $-C=O_{PGZ^+}$  (b) unfolds into two bands. This indicates that there are two types of H-PGZ<sup>+</sup> in the solid phase, one that participates in the formation of the coamorphous 1:1 form, and the other as unreacted PGZ·HCl. This corroborates what is seen in DSC.



**Figure 10.** Expanded FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:1, 2:1, 4:1, 6:1, 8:1, and 10:1).

**Table 6.** Vibrational band assignment of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1).

Vibrational Band Assignment	PGZ·HCl	RSV	PGZ·HCl-RSV (4:1)	PGZ·HCl-RSV (6:1)	PGZ·HCl-RSV (8:1)	PGZ·HCl-RSV (10:1)
$-C=O_{PGZ}$ (a,b,b') ( $\Delta\nu$ $cm^{-1}$ )	a: 1741 b: 1682		a: 1743 (2) b: 1683 (1) b': 1682 (0)	a: 1743 (2) b: 1690 (8) b': 1682 (0)	a: 1743 (2) b: 1684 (2) b': 1682 (0)	a: 1743 (2) b: 1684 (2) b': 1682 (0)
$-C=O_{RSV}$ (c) ( $\Delta\nu$ $cm^{-1}$ )		c: 1542	c: 1548 (6)	c: 1548 (6)	c: 1548 (6)	c: 1549 (7)

$|\Delta\nu$   $cm^{-1}|$  = vibration mode of pure drug–vibration mode of binary solid form.

Regarding the band  $-C=O_{RSV^-}$ , changes in the  $\Delta\nu$  values are observed, but they do not convincingly indicate the formation of the synthon  $-COO^- \cdots^+H-N_{pyr}$  to consider that coamorphous salt is formed. This supports that in XRPD, the presence of the expected  $CaCl_2$  by-product is not observed. Again, based on all the evidence, the coamorphous form must form in the solid phase (not in salt form) mixed with unreacted PGZ·HCl.

### 3.1.3. SEM

The grain morphology of the solid forms (1:1, 1:6, 1:10, 6:1, and 10:1) is inspected and compared with the pure drugs (Table 7). SEM images are in Figure S12.

**Table 7.** Grain morphology of the solid forms (1:1, 1:6, 1:10, 6:1, and 10:1).

	Pure RSV	Pure PGZ·HCl	Coamorphous PGZ·HCl-RSV (1:1)	PGZ·HCl-RSV (1:6)	PGZ·HCl-RSV (1:10)	PGZ·HCl-RSV (6:1)	PGZ·HCl-RSV (10:1)
Morphology	Irregular	Prism-shaped	Mixed-prism-shaped and irregular	Mixed irregular forms and rods	Mixed irregular forms and rods	Prism-shaped poorly defined	Prism-shaped poorly defined

The grain morphology of the pure drugs is RSV (irregular) and PGZ·HCl (prismatic). In the case of the coamorphous 1:1 form, they do not present a defined morphology, although they resemble poorly defined prismatic forms. In the case that the %w of RSV is increased (1:6 and 1:10), two types of grains are observed: one irregular and one rod-shaped. This corroborates what has been seen in DSC that it is a mixture of solid phases, the coamorphous form and unreacted amorphous RSV. For the solid forms where the %w of PGZ·HCl is increased (6:1 and 10:1), the grain presents a poorly defined prismatic shape. It is not evident to observe two types of grains, to confirm what has been seen in DSC of having a mixture of solid phases.

#### 3.1.4. Determination of Dissolution Profiles and Solubility Studies

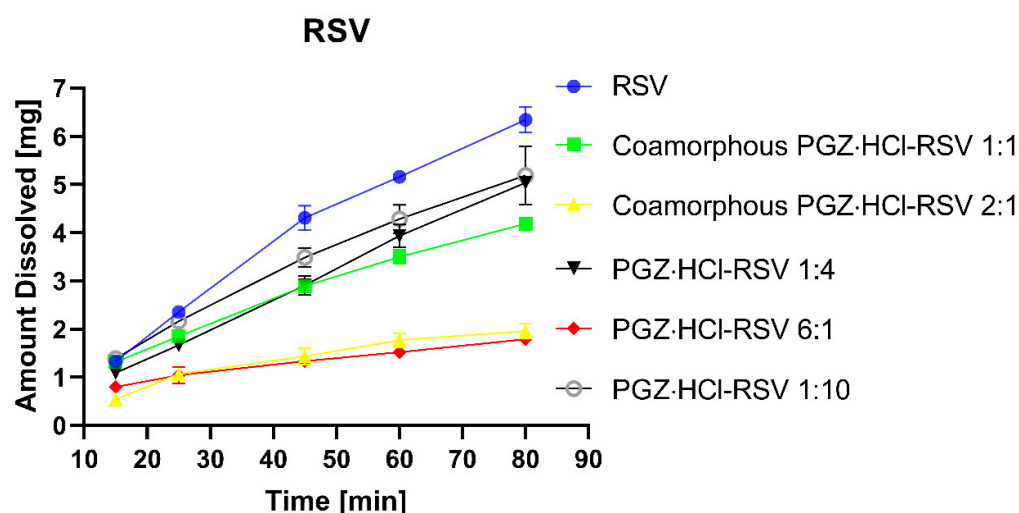
Dissolution studies are performed for the solid forms (1:1, 2:1, 1:4, 6:1, and 1:10), as well as the pure drugs PGZ·HCl and RSV. Initially, the IDR studies are carried out in the medium recommended for RSV by USP, which is citrate buffer solution at pH 6.6 [19]. Unfortunately, it is impossible to quantify RSV in this medium as PGZ·HCl precipitates immediately, disturbing the release of RSV into the solution. In this way, we carry out the studies in the medium recommended for PGZ·HCl, where both drugs can be simultaneously quantified (see Section 2.2.9). Binary coamorphous systems have been reported where the components are released synchronously into the dissolution medium [32]. This is attributed to the fact that the components establish short-range intermolecular interactions; mainly, centrosymmetric synthons (homo or hetero) are formed through hydrogen bonds. This phenomenon of simultaneous release of both components has been observed in the coamorphous mixtures of naproxen-cimetidine [28] and indomethacin-naproxen [33]. In the case of the first coamorphous blend, the homosynthon  $-\text{COOH}\cdots\text{HOOC}-$  is established. In the case of the second, the heterosynthon imidazole ring $\cdots\text{HOOC}-$  is formed.

It has been proposed that the synchronized release is a consequence of the fact that both components present strong intermolecular interactions. For example, the addition of proline to the naproxen-tryptophan coamorphous binary system enhanced intermolecular interactions in the form of hydrogen bonding and increased the IDR of naproxen [34]. An improvement in the IDR profiles of indomethacin was also observed when it was mixed with amino acids to form the coamorphous system. These mixtures were revealed to show strong salt/partial salt interactions between the drug and amino acids, which helped to enhance the dissolving effect [26]. It is also mentioned that in these two coamorphous systems, the dissolution rate of the poorly soluble constituent depends on the solubility of the cofomer. The cofomer can then facilitate the improvement in the IDR profile of the test drug [32].

On the other hand, coamorphous systems are solid forms that present decreased crystal lattice energy values compared to the initial components [9]. This alters the lattice energy of the coamorphous form as the components are in an amorphous state within the solid phase. This modifies the dissolution and solubility properties of the components as they lack a crystal lattice arrangement. This favors the spontaneous release of the molecules into the medium. This scenario is known as the “spring effect” where large amounts of the drug are released into the solution. The duration of this “spring effect” will depend on the tendency of the drug being released to recrystallize. In other words, supersaturation may be limited if, in solution, the transformation (amorphous  $\rightarrow$  crystalline) of the drug occurs rapidly, and, as mentioned above, the rate of dissolution depends additionally on the cofomer, as this can delay and prevent the nucleation and crystal growth of the drug,

slowing down the crystallization process [11]. If the coformer allows the recrystallization process to slow down, this situation is known as the “parachute effect” [7,35,36].

In this way, when evaluating the intrinsic dissolution rates (IDR) of the solid binary forms, they present the synchronized release of both components in the medium, even when strong intermolecular interactions between the components are not established, as has been seen in other systems. With respect to Figure 11, the IDR profiles of RSV release are presented in Table 8. Comparing the  $K_{int}$  values of the two coamorphous forms (2:1:  $0.04191 \pm 0.00901$ ; 1:1:  $0.08922 \pm 0.00378$ ), these are lower than the pure drug RSV ( $0.15475 \pm 0.00429$ ) (Table 8). It should be considered that this medium is not the one suggested for RSV (hydrochloric acid and potassium chloride buffer pH = 2.0). It has been mentioned that FDA-recommended dissolution conditions for RSV should be maintained at pH 6.6. In dissolution media with pH 1.2 and 4.5, the presence of RSV degradation products has been observed [37]. In our chromatographic determinations, more peaks than expected (unidentified analytes) are detected, which are attributed to these degradation products from RSV. It has already been described in detail by means of a study using an HPLC regarding the degradation products that RSV presents when found in acidic media [38].



**Figure 11.** Dissolution profiles evaluating the release of RSV. Pure RSV, coamorphous forms of PGZ·HCl -RSV (2:1 and 1:1), and solid forms of PGZ·HCl-RSV (1:4, 6:1, and 1:10).

**Table 8.**  $K_{int}$  values for the synchronized release of pure RSV and PGZ·HCl. Likewise, coamorphous forms of PGZ·HCl -RSV (2:1 and 1:1) and solid forms of PGZ·HCl-RSV (1:4, 6:1, and 1:10).

$K_{int}$ mg/cm <sup>2</sup> ·min	Pure RSV	Pure PGZ·HCl	Coamorphous PGZ·HCl-RSV 1:1	Coamorphous PGZ·HCl-RSV 2:1	PGZ·HCl-RSV 1:4	PGZ·HCl-RSV 6:1	PGZ·HCl-RSV 1:10
RSV	$0.15475 \pm 0.00429$	-	$0.08922 \pm 0.00378$	$0.04191 \pm 0.00901$	$0.12320 \pm 0.00153$	$0.02953 \pm 0.00329$	$0.11724 \pm 0.01791$
PGZ·HCl	-	$0.07076 \pm 0.00317$	$0.06970 \pm 0.00269$	$0.07324 \pm 0.00691$	$0.02906 \pm 0.00136$	$0.02953 \pm 0.00456$	$0.01294 \pm 0.00113$

All values are associated with their corresponding standard deviation.

Based on this, it is suggested that in this acid medium, the RSV anion is protonated (calcium salt → acid form), which changes its solubility and does not allow the supersaturation effect once the coamorphous form is introduced into the medium, and in parallel, as this medium is indicated for PGZ·HCl, this drug must be dissolved. Apparently, if PGZ·HCl remains dissolved, it does not disturb the RSV release process. Given this situation, if the solubility of RSV changes due to its protonation, the supersaturation effect is limited, not observing a sudden enrichment of the drug concentration in the medium. For this reason, the  $K_{int}$  of the coamorphous form is not higher than that of the pure RSV. The coamorphous 1:1 form presents a higher  $K_{int}$  value than the coamorphous 2:1 form, because the former presents a higher %w of RSV (1:1: 55.58%) and (2:1: 38.76%).

In the case of the solid forms of PGZ·HCl-RSV (1:4, 6:1, and 1:10), the binary mixture 6:1 has the lowest %w of RSV (17.26%) and is the one that presents the lower  $K_{int}$  ( $0.02953 \pm 0.00329$ ). For the other solid forms, the %w of RSV varies as follows: PGZ·HCl-RSV (1:4 (83.60%) and 1:10 (92.61%)). It is unclear why the one containing the lower %w of RSV has a higher  $K_{int}$  value ( $0.12320 \pm 0.00153$  and  $0.11724 \pm 0.01791$ ).

In the case of the IDRs of PGZ·HCl release, the following is observed (Figure 12). It should be emphasized that PGZ·HCl is a BCS II drug [39]. According to the  $K_{int}$  values (Table 8), the coamorphous 2:1 system ( $0.07324 \pm 0.00691$ ) presents a value 1.03 times higher with respect to pure PGZ·HCl ( $0.07076 \pm 0.00317$ ). This indicates that in this coamorphous system (2:1), the “spring effect” is observed, but this is limited because, as mentioned, if there is the simultaneous release of both drugs into the medium, if RSV is protonated, it consumes protons from the medium that causes the pH to vary. Therefore, this pH variation limits the supersaturation effect. It has been reported that the solubility of PGZ·HCl depends on the type of buffer and, thus, the pH value [40]. Comparing both coamorphous forms (2:1 (61.24%) and 1:1 (44.42%)), considering the %w of PGZ·HCl, both present very similar  $K_{int}$  values ( $0.06970 \pm 0.00269$ ). In these cases, it is not observed that the dissolved amount of PGZ·HCl depends on the %w. That is why it is suggested that the “spring effect” exists but that it is affected by the change in pH.

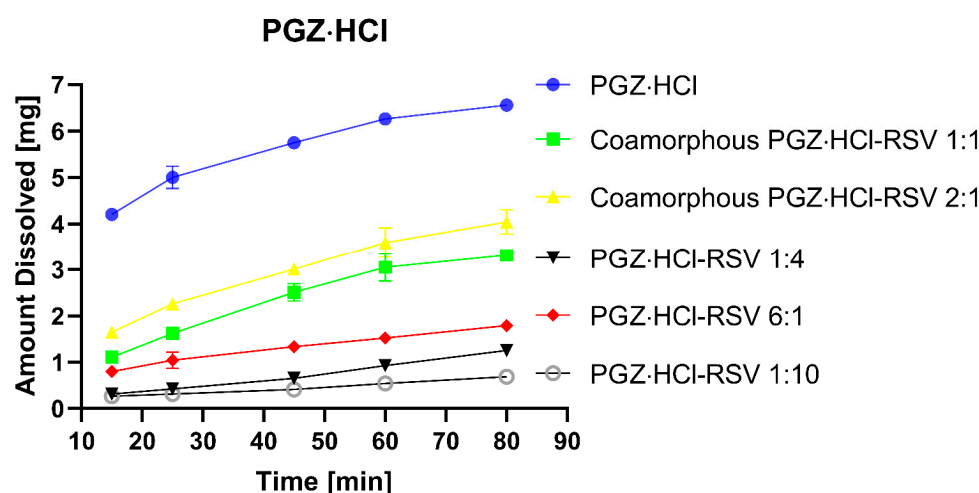


Figure 12. Dissolution profiles evaluating the release of PGZ·HCl. Pure PGZ·HCl, coamorphous forms of PGZ·HCl-RSV (2:1 and 1:1), and solid forms of PGZ·HCl-RSV (1:4, 6:1, and 1:10).

In the solid forms that are not coamorphous (1:4, 6:1, and 1:10), they present much lower  $K_{int}$  values ( $0.12320 \pm 0.00153$ ;  $0.02953 \pm 0.00329$ ;  $0.11724 \pm 0.01791$ ). Of these, the binary mixture (6:1: 82.74%) is the one that presents the highest  $K_{int}$ . Of the other two (1:4: 16.40%; 1:10: 7.39%), we do not find an explanation for why they present such similar  $K_{int}$  values. It should be noted that with the 6:1 solid form, even having the %w of PGZ·HCl higher than those of coamorphous forms (2:1 or 1:1), the latter has a higher release behavior due to the higher  $K_{int}$  values. This corroborates what was previously described: these coamorphous forms present a “spring effect” limited by the pH variation due to the consumption of protons from the medium by the RSV degradation products.

Attempts are made to determine the solubility of the pure drugs and the various binary solid forms in the medium recommended for PGZ·HCl; however, no consistent results are obtained. We attribute this to the fact that, in addition to the fact that RSV presents degradation compounds in an acidic medium, it has been reported that PGZ·HCl also decomposes when it remains for long periods of time [41].

#### 4. Conclusions

Ball-milling turned out to be a versatile synthetic tool in preparing the solid form of PGZ·HCl-RSV in a 2:1 molar ratio using NG or LAG with different solvents. These mechanochemical reactions allowed for obtaining: NG (coamorphous), water (physical mixture), and EtOH and hexane (not defined). It should be emphasized that in the case of the solid form, AcOEt did not completely favor the formation of the coamorphous form as was achieved in NG. It was confirmed by FT-IR studies that this coamorphous 2:1 form was not a salt.

Other stoichiometries were explored, either keeping PGZ·HCl constant and varying RSV or vice versa; only in the case of a molar ratio 1:1 could another coamorphous form be obtained. It was found that the other solid forms explored were mixtures containing, simultaneously in the solid phase, the coamorphous form (either 2:1 or 1:1) together with an excess drug. When RSV was in excess, it was in an amorphous form. In the case of PGZ·HCl, it was found in a semi-crystalline form.

IDRs of the solid forms of PGZ·HCl-RSV (1:4, 6:1, and 1:10) as well as the coamorphous forms (2:1 and 1:1) were evaluated, and these were compared with the pure drugs RSV and PGZ·HCl. Unfortunately, the IDRs could not be determined in the medium recommended by USP for RSV, due to PGZ·HCl solubility problems, which disturbed the statin release process. Therefore, the dissolution medium recommended by the USP for PGZ·HCl was used as an acidic medium. It should be noted that in the dissolution profile studies, it was found that both drugs were released into the medium in a synchronized manner. No improvement was observed in the dissolution profiles of any of the solid forms tested compared to the IDR of pure RSV. This was because it has been pointed out that RSV in acidic media presents the formation of degradation products. However, as the suitable medium for PGZ·HCl, the coamorphous 2:1 form, it presented an improvement of 1.03 times with respect to the pure drug. Based on the results, we propose that the supersaturation effect typically observed in the coamorphous form was limited because RSV consumed protons from the medium, which caused the pH of the medium to vary, changing the solubility of PGZ·HCl. It is well known that the solubility of this drug depends on the buffer used and the pH of the medium.

Based on this, PGZ·HCl is not recommended as a cofomer to form coamorphous systems, mainly because of its reluctance to remain amorphous.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/pharmaceutics15020630/s1>, Figure S1. Diffractograms of the solid phase of PGZ·HCl-RSV (2:1, EtOH) extending the reaction times. Figure S2. Individual DSC-TGA thermograms of the solid phases of PGZ·HCl-RSV (2:1) prepared by NG or LAG solvent-screening. In addition, individual DSC-TGA thermograms of pure PGZ·HCl and RSV. Figure S3. Full FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-FLV (2:1) by NG or LAG solvent-screening. Figure S4. Grinding of the solid phase of PGZ·HCl-RSV (1:1) at different times (30, 60, 90, 120, and 150 min). DSC-TGA and PXRD results. Figure S5. Individual DSC thermograms of the solid phase of PGZ·HCl-RSV (1:1) at different grinding times (30, 60, 90, 120, and 150 min). Figure S6. Evaluation of the amorphization ability of the PGZ·HCl. Figure S7. Individual DSC-TGA thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10). Figure S8. RSV amorphization at different times of ball-milling. Figure S9. Full FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, and 1:10). Figure S10. Individual DSC-TGA thermograms of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (4:1, 6:1, 8:1, and 10:1). Figure S11. Full FT-IR spectra of the solid forms of PGZ·HCl-RSV at different stoichiometric ratios (1:1, 2:1, 4:1, 6:1, 8:1, and 10:1). Figure S12. Grain morphology images of the solid forms (1:1, 1:6, 1:10, 6:1, and 10:1).

**Author Contributions:** J.M.G.-A. conceived, designed, and supervised the project. M.F.M.T. and J.C.P.-F. performed all experiments and data analysis. A.N.-P. and L.I.O. assisted in DSC experiments. A.R.V.-N. assisted with SEM experiments. K.R.-C. and I.F.-N. assisted with the IDR experiments. J.M.G.-A., A.D.-G. and D.M.-M. wrote the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** J.M.G.-A. I would like to thank the financial support granted by the Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica-Dirección General de Asuntos del Personal Académico-Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT-DGAPA-UNAM), grant No. IT200920. M.F.M.T. thanks the PAPIIT-DGAPA-UNAM program for the scholarship granted (grant No. IT200920, folio 075422).

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

**Acknowledgments:** We thank Diego Martínez Otero, Adriana Tejeda Cruz, Eriseth Reyes Morales and the X-ray Powder Diffraction Laboratory CCIQS-UAEM-UNAM (Uvaldo Hernández B. and M. en C. Melina Tapia Tapia). The authors thank the programa de muestras externas no remuneradas para su análisis del CCIQS, for the Project DMM-2016 “Preparación y caracterización de fases sólidas fármaco:fármaco conteniendo agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus factores de riesgo asociados”. Additionally, we thank the CIC-UNAM for the support given in the purchase of chemical reagents.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Ramkumar, S.; Raghunath, A.; Raghunath, S. Statin therapy: Review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol. Sin.* **2016**, *32*, 631–639. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Belozeroва, N.M.; Bilski, P.; Jarek, M.; Jencyk, J.; Kichanov, S.E.; Kozlenko, D.P.; Mielcarek, J.; Pajzderska, A.; Wasicki, J. Exploring the molecular reorientations in amorphous rosuvastatin calcium. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 33585–33594. [[CrossRef](#)]
3. Beg, S.; Raza, K.; Kumar, R.; Chadha, R.; Katare, O.P.; Singh, B. Improved intestinal lymphatic drug targeting via phospholipid complex-loaded nanolipospheres of rosuvastatin calcium. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 8173–8187. [[CrossRef](#)]
4. Inam, S.; Irfan, M.; Syed, H.K.; Asghar, S.; Abou-taleb, H.A.; Abourehab, M.A.S. Development and Characterization of Eudragit® EPO-Based Solid Dispersion of Rosuvastatin Calcium to Foresee the Impact on Solubility, Dissolution and Antihyperlipidemic Activity. *Pharmaceutics* **2022**, *15*, 492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kim, D.H.; Kim, Y.W.; Tin, Y.Y.; Soe, M.T.P.; Ko, B.H.; Park, S.J.; Lee, J.W. Recent technologies for amorphization of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Laitinen, R.; Löbmann, K.; Strachan, C.J.; Grohgan, H.; Rades, T. Emerging Trends in the Stabilization of Amorphous Drugs. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 65. [[CrossRef](#)]
7. Alonzo, D.E.; Zhang, G.G.Z.; Zhou, D.; Gao, Y.; Taylor, L.S. Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 608–618. [[CrossRef](#)]
8. Solares-Briones, M.; Coyote-Dotor, G.; Páez-Franco, J.C.; Zermeno-Ortega, M.R.; de la O Contreras, C.M.; Canseco-González, D.; Avila-Sorrosa, A.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J.M. Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 790. [[CrossRef](#)]
9. Karagianni, A.; Kachrimanis, K.; Nikolakakis, I. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics* **2018**, *10*, 98. [[CrossRef](#)]
10. Chavan, R.B.; Thipparaboina, R.; Kumar, D.; Shastri, N.R. Co amorphous systems: A product development perspective. *Int. J. Pharm.* **2016**, *515*, 403–415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Shi, Q.; Moinuddin, S.M.; Cai, T. Advances in coamorphous drug delivery systems. *Acta Pharm. Sin. B* **2019**, *9*, 19–35. [[CrossRef](#)]
12. Löbmann, K.; Strachan, C.; Grohgan, H.; Rades, T.; Korhonen, O.; Laitinen, R. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2012**, *81*, 159–169. [[CrossRef](#)]
13. Lodagekar, A.; Chavan, R.B.; Chella, N.; Shastri, N.R. Role of Valsartan as an Antiplasticizer in Development of Therapeutically Viable Drug-Drug Coamorphous System. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 1944–1950. [[CrossRef](#)]
14. Balakumar, P.; Mahadevan, N. Interplay between statins and PPARs in improving cardiovascular outcomes: A double-edged sword? *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165*, 373–379. [[CrossRef](#)]
15. Tonstad, S.; Retterstøl, K.; Ose, L.; Öhman, K.P.; Lindberg, M.B.; Svensson, M. The dual peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\gamma$  agonist tesaglitazar further improves the lipid profile in dyslipidemic subjects treated with atorvastatin. *Metabolism* **2007**, *56*, 1285–1292. [[CrossRef](#)]
16. Muñoz Tecocoatzi, M.F.; Páez-Franco, J.C.; Coyote-Dotor, G.; Dorazco-González, A.; Miranda-Ruvalcaba, R.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J.M. Mecanoquímica: Una herramienta importante en la reactividad en el Estado Sólido Mechanochemistry: An important tool in solid-state reactivity. *TECNOCENCIA Chihuahua*. **2022**, *16*, e973. [[CrossRef](#)]

17. Teja, S.B.; Patil, S.P.; Shete, G.; Patel, S.; Bansal, A.K. Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions. *J. Excip. Food Chem.* **2013**, *4*, 70–94.
18. Kapourani, A.; Vardaka, E.; Katopodis, K.; Kachrimanis, K.; Barmplexis, P. Crystallization tendency of APIs possessing different thermal and glass related properties in amorphous solid dispersions. *Int. J. Pharm.* **2020**, *579*, 119149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. *USP 43-NF-38*; The United States Pharmacopeia. United States Pharmacopoeia Convention Inc.: Rockville, MD, USA, 2020.
20. Newman, A.; Zografi, G. Commentary: Considerations in the Measurement of Glass Transition Temperatures of Pharmaceutical Amorphous Solids. *AAPS PharmSciTech* **2020**, *21*, 26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Shamblin, S.L.; Zografi, G. Enthalpy relaxation in binary amorphous mixtures containing sucrose. *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1828–1834. [[CrossRef](#)]
22. Shamblin, S.L.; Huang, E.Y.; Zografi, G. The effects of co-lyophilized polymeric additives on the glass transition temperature and crystallization of amorphous sucrose. *J. Therm. Anal.* **1996**, *47*, 1567–1579. [[CrossRef](#)]
23. Su, M.; Xia, Y.; Shen, Y.; Heng, W.; Wei, Y.; Zhang, L.; Gao, Y.; Zhang, J.; Qian, S. A novel drug-drug coamorphous system without molecular interactions: Improve the physicochemical properties of tadalafil and repaglinide. *RSC Adv.* **2019**, *10*, 565–583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Newman, A.; Engers, D.; Bates, S.; Ivanisevic, I.; Kelly, R.C.; Zografi, G. Characterization of amorphous API:Polymer mixtures using X-ray powder diffraction. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 4840–4856. [[CrossRef](#)]
25. Shayanfar, A.; Jouyban, A. Drug-drug coamorphous systems: Characterization and physicochemical properties of coamorphous atorvastatin with carvedilol and glibenclamide. *J. Pharm. Innov.* **2013**, *8*, 218–228. [[CrossRef](#)]
26. Jensen, K.T.; Blaabjerg, L.I.; Lenz, E.; Bohr, A.; Grohgan, H.; Kleinebudde, P.; Rades, T.; Löbmann, K. Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug-amino acid salts. *J. Pharm. Pharmacol.* **2016**, *68*, 615–624. [[CrossRef](#)]
27. Gupta, P.; Thilagaavathi, R.; Chakraborti, A.K.; Bansal, A.K. Role of molecular interaction in stability of celecoxib–PVP amorphous systems. *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 384. [[CrossRef](#)]
28. Allesø, M.; Chieng, N.; Rehder, S.; Rantanen, J.; Rades, T.; Aaltonen, J. Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen–cimetidine mixtures prepared by mechanical activation. *J. Control. Release* **2009**, *136*, 45–53. [[CrossRef](#)]
29. Julien, P.A.; Friščić, T. Methods for Monitoring Milling Reactions and Mechanistic Studies of Mechanochemistry: A Primer. *Cryst. Growth Des.* **2022**, *22*, 5726–5754. [[CrossRef](#)]
30. Pandit, V.; Gorantla, R.; Devi, K.; Pai, R.S.; Sarasija, S. Preparation and Characterization of Pioglitazone Cyclodextrin Inclusion Complexes. *J. Young Pharm.* **2011**, *3*, 267–274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Al-Heibshy, F.N.S.; Başaran, E.; Öztürk, N.; Demirel, M. Preparation and in vitro characterization of rosuvastatin calcium incorporated methyl beta cyclodextrin and Captisol® inclusion complexes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2020**, *46*, 1495–1506. [[CrossRef](#)]
32. Dengale, S.J.; Grohgan, H.; Rades, T.; Löbmann, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *100*, 116–125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohgan, H.; Gordon, K.C.; Strachan, C.; Rades, T. Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 1919–1928. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Jensen, K.T.; Löbmann, K.; Rades, T.; Grohgan, H. Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid, proline. *Pharmaceutics* **2014**, *6*, 416–435. [[CrossRef](#)]
35. Babu, N.J.; Nangia, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2662–2679. [[CrossRef](#)]
36. Brough, C.; Williams, R.O. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 157–166. [[CrossRef](#)]
37. Zaid, A.N.; Al Ramahi, R.; Cortesi, R.; Mousa, A.; Jaradat, N.; Ghazal, N.; Bustami, R. Investigation of the bioequivalence of rosuvastatin 20 mg tablets after a single oral administration in mediterranean Arabs using a validated LC-MS/MS method. *Sci. Pharm.* **2016**, *84*, 536–546. [[CrossRef](#)]
38. Mostafa, N.M.; Badawey, A.M.; Lamie, N.T.; Abd El-Aleem, A.E.A.B. Selective chromatographic methods for the determination of Rosuvastatin calcium in the presence of its acid degradation products. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2014**, *37*, 2182–2196. [[CrossRef](#)]
39. Seedher, N.; Kanojia, M. Co-solvent solubilization of some poorly-soluble antidiabetic drugs Solubilization antidiabetic drugs. *Pharm. Dev. Technol.* **2009**, *14*, 185–192. [[CrossRef](#)]
40. Jouyban, A.; Soltanpour, S. Solubility of pioglitazone hydrochloride in binary and ternary mixtures of water, propylene glycol, and polyethylene glycols 200, 400, and 600 at 298.2 K. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 1713–1717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Satheeshkumar, N.; Shantikumar, S.; Srinivas, R. Pioglitazone: A review of analytical methods. *J. Pharm. Anal.* **2014**, *4*, 295–302. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención está relacionada con el campo farmoquímico en la preparación de nuevas formas sólidas fármaco fármaco, específicamente coamorfos que fueron obtenidos mediante molienda asistida por disolventes o en seco.

### ANTECEDENTES

- 10 La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que requiere tratamiento farmacológico y no farmacológico. Por su alta incidencia en México, el gasto para el sector salud nacional en 2010 fue de 806 millones de dólares y se estima que para 2050 sea de 1.7 mil millones de dólares lo que representaría un grave problema económico para el país.<sup>1</sup> Las entidades federativas con mayor prevalencia en México son: CDMX, Nuevo León,
- 15 Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. A nivel mundial se estima que 346 millones de personas padecen diabetes y más del 80% de las muertes asociadas con la enfermedad ocurrieron en países poco o medianamente desarrollados (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>). La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es la más común, entre 90-95% de todos los casos de diabetes.<sup>2</sup> Esta
- 20 enfermedad es una condición crónica muy compleja que consiste en un conjunto de desórdenes metabólicos que requieren la administración continua de agentes farmacológicos para su tratamiento.
- Por otro lado, en México tanto en mujeres como en hombres, las primeras causas de muerte están relacionadas con enfermedades cardiovasculares, que son un grupo de
- 25 padecimientos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos. Dentro de estas enfermedades se encuentran la hipertensión arterial sistémica o presión alta, accidentes cerebrovasculares (embolia), infartos y otros daños en las arterias que irrigan el corazón. También, niveles altos de colesterol y/o triglicéridos son parte del síndrome dislipidémico, lo que contribuye considerablemente a que ocurra un infarto, atribuyéndose un 60% de
- 30 decesos en pacientes diabéticos cuando presentan hiperlipidemia.



La diabetes es una condición crónica muy compleja que consiste en un conjunto de desórdenes metabólicos que requieren la administración continua de agentes farmacológicos para su tratamiento. La administración de un solo agente farmacológico (monoterapia) para el tratamiento de pacientes con DMT2 parece no ser la mejor opción debido a que regularmente el efecto del fármaco recae sobre un sólo blanco terapéutico y la administración de un solo fármaco a largo plazo puede presentar limitada acción farmacológica hasta la obsolescencia (e.g. en el caso del uso de sulfonilureas)<sup>3</sup> y la aparición de otros factores de riesgo asociados (renales, cardiovasculares, retinopatías, etc).<sup>4</sup> Sin embargo, la asociación de dos o más ingredientes activos farmacéuticos (IAF) en una misma fase sólida parece ser una estrategia adecuada, ya que la combinación de dos o más fármacos puede proporcionar un efecto: sinérgico o potenciador debido a que de forma simultánea esta combinación de fármacos pueden trabajar a través de distintos mecanismos o modos de acción.<sup>5,6</sup>

En el mercado se pueden encontrar disponibles diferentes agentes farmacológicos para el control glucémico con diversos mecanismos de acción: (i) estimuladores/moduladores de la secreción de insulina, (ii) potenciadores de la acción de la insulina, (iii) inhibidores de la producción de glucosa hepática, o (iv) inhibidores de la absorción de glucosa.<sup>7</sup>

Entre los ingredientes activos farmacéuticos (IAF) usados para el control glucémico se encuentran: las biguanidas (clorhidrato de metformina MET·HCl), sulfonilureas (SU), meglitinidinas, tiazolidinedionas (TDZ), clorhidrato de pioglitazona PGZ·HCl y rosiglitazona RSG), inhibidores  $\alpha$ -glucosidasas, inhibidores de la 4-dipeptidilpeptidasa, secuestradores de ácidos biliares, agonistas 2-dopamina y agentes inyectables como receptor agonista GLP-1 (incretinas), análogos de amilina e insulina (INS).<sup>8</sup>

Las SU presentan un pobre desempeño en el control de lípidos, contrario a las TDZ, MET·HCl o INS, las cuales muestran mejor desempeño en el control de lípidos.<sup>99</sup> Sin embargo, las TDZ muestran pobre desempeño en el control de la presión sanguínea y se les ha relacionado con la ganancia de peso corporal. Por otro lado, la INS muestra un efecto neutro en el control de la presión sanguínea, pero está relacionada con la ganancia

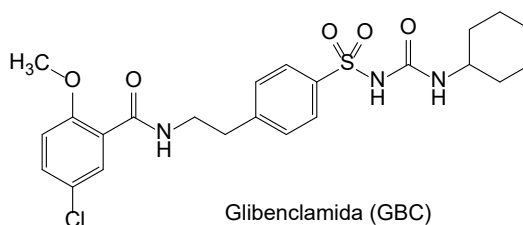
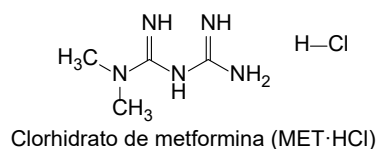
de peso corporal. Sin embargo, el MET·HCl muestra efecto neutro en el control de la presión sanguínea y está considerado como un fármaco confiable en el control de peso corporal.<sup>9</sup> Debido a lo anterior, el MET·HCl es el fármaco de primera línea de preferencia para el control glucémico en pacientes con DMT2, debido a varios factores: es uno de los agentes hipoglucemiantes más efectivos, es más barato comparado con otros fármacos, se adapta fácilmente al estilo de vida de los pacientes (principalmente los que presentan obesidad), provee efectos benéficos en dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, hipofibrinólisis, etc.<sup>2</sup> Dos de los efectos terapéuticos más importantes del MET·HCl es la reducción de la producción de glucosa hepática y el aumento en la absorción de glucosa en los miocitos esqueléticos.<sup>10</sup> Asimismo, al MET·HCl se le ha relacionado con la disminución de lípidos hepáticos en ratones.<sup>10</sup> Adicionalmente se ha mencionado que el MET·HCl reduce considerablemente la aparición de eventos cardiovasculares.<sup>10,11</sup>

Por otro lado, se ha mencionado que la activación de la enzima proteína cinasa activada por AMP (AMPK), puede ser la diana terapéutica para el tratamiento de la DMT2.<sup>12</sup> Existe evidencia que sugiere que la activación de esta enzima (ya sea de forma fisiológica o farmacológica) puede mejorar la sensibilidad a la INS en pacientes con DMT2.<sup>12</sup> En este artículo, se menciona que diferentes agentes farmacológicos, productos naturales y hormonas, pueden activar directa o indirectamente AMPK. Entre los agentes farmacológicos se destacan; MET·HCl, proguanil, fenformina y buformina (aunque estos dos últimos fármacos ya fueron retirados del mercado debido a que provocaban acidosis láctica). Así también se menciona que PGZ·HCl y RGS pueden activar de forma indirecta AMPK.

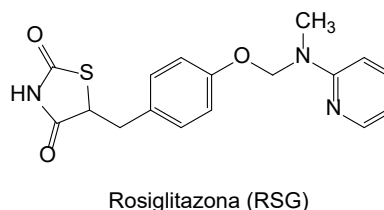
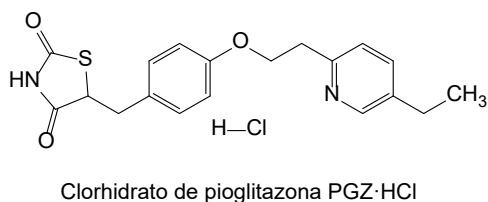
25

30

5

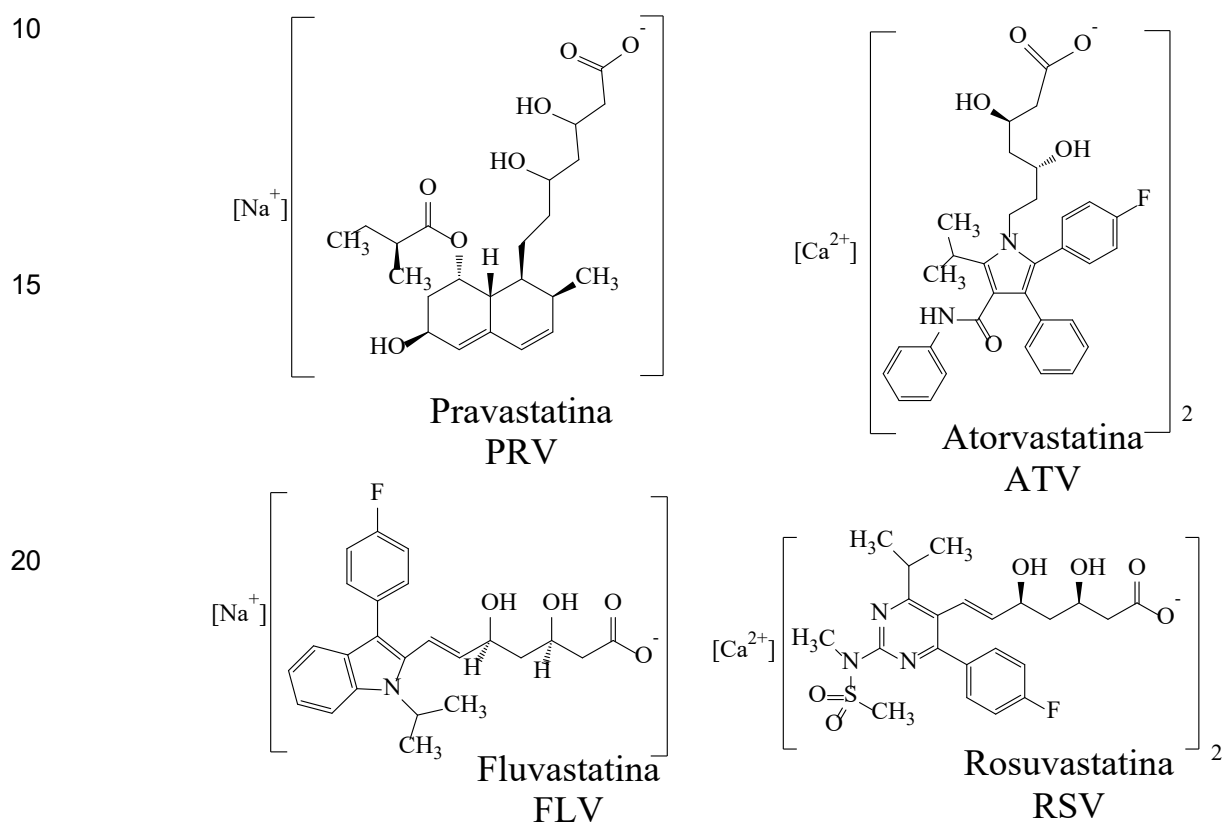


10



El principal blanco terapéutico de las TDZ es la proteína PPAR $\gamma$ , sin embargo, algunas evidencias han demostrado que las propiedades en el control glucémico de estos fármacos también son debido a la activación de la AMPK, ya que puede inhibir algunas vías que antagonizan la señalización de la INS (inhibición en la secreción de INS) estimulando la secreción de adiponectina.<sup>13–17</sup> La liberación de la hormona adiponectina, reduce la concentración ATP:AMP activando la AMPK en células de músculo e hígado, regulando la energía homeostática.<sup>17,18</sup> El PGZ·HCl puede reducir la glucosa plasmática y los niveles de INS, y adicionalmente mejora algunas anormalidades del metabolismo de lípidos asociados con la DMT2.<sup>19</sup> Los receptores nucleares PPAR controlan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos a nivel hormonal. El PGZ·HCl activa este receptor provocando que a nivel sistémico se reduzca la resistencia a la INS y se aumente la utilización de la glucosa periférica.<sup>19</sup> Cabe destacar que la RSG fue retirada del mercado por la FDA en julio de 2010 debido a que se le asoció con el aumento de casos de infartos al miocardio.<sup>20</sup> Al PGZ·HCl también se le ha relacionado con el desarrollo de cáncer de vejiga,<sup>21</sup> sin embargo Korhonen ha señalado que no existe ninguna evidencia de esto.<sup>22</sup> PGZ·HCl es la única TDZ que se mantiene en el mercado.

Por otro lado, las estatinas (EST, inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa HMG-CoA reductasa), cuyas estructuras se observan a continuación, son fármacos de primera línea utilizados para el tratamiento de dislipidemia aterogénica debido a que resultan benéficos en la reducción de morbilidad y mortalidad en eventos cardiovasculares.<sup>23</sup> Las EST principalmente disminuyen los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol total. <sup>24</sup> Dentro de las estatinas más comunes que se encuentran en el mercado se destacan: lovastatina, simvastatina, fluvastatina (FLV), pravastatina (PRV), atorvastatina (ATV), rosuvastatina (RSV), etc. <sup>25</sup>



Se ha mencionado que el uso simultáneo de simvastatina y MET·HCl presenta un efecto sinérgico potenciador en el control de lípidos y control glucémico. <sup>26</sup> Adicionalmente, últimamente se han reportado patentes en donde se menciona que el uso de formulaciones combinando EST con MET·HCl para el tratamiento de pacientes con DMT2 dislipidémicos, pueden ser combinaciones con un alto valor terapéutico. <sup>27,28</sup> Además, se han reportado y patentado diversos trabajos donde se describe que la combinación de: ATV con glibenclamida <sup>29</sup>, coamorfo ATV-nicotinamida, <sup>30</sup> fase amorfa binaria glipizida-

ATV <sup>31</sup>, diversas formas sólidas farmacéuticas de ATV, <sup>32</sup> pueden ser formulaciones importantes para el tratamiento de pacientes con DMT2 y dislipidemia.

La combinación de TDZ con EST pueden presentar un efecto sinérgico benéfico en el tratamiento de pacientes diabéticos con dislipidemia.<sup>24,33</sup> Específicamente, las EST  
5 activan PPAR al suprimir la producción de pirofosfato de farnesilo y pirofosfato de geranilgeranilo. Esta disminución inhibe la actividad de transducción de señales mediada por la proteína Rho y activa un sistema de transducción de señales dependiente de ERK y p38 que promueven la síntesis de 15d-PGJ2 el cual, es el ligando y activador natural de PPAR.<sup>24</sup> En este caso las EST pueden regular coordinadamente la actividad de  
10 PPAR $\gamma$ , el cual es el principal blanco terapéutico de las TDZ.

Las TDZ también activan indirectamente a AMPK encargada de regular la actividad de muchas enzimas, encontrándose entre estas la HMG-CoA reductasa blanco terapéutico principal de las EST. <sup>34-36</sup> Estos datos indican que combinar TDZ en presencia de EST  
15 puede resultar interesante.

En este caso la preparación de fases sólidas fármaco fármaco puede representar una gran ventaja en el tratamiento de enfermedades complejas como es la DMT2 que requiere la administración continua de dos o más agentes farmacológicos para su tratamiento.

20 Los cocristales farmacéuticos son fases sólidas cristalinas multicomponentes compuestas por un ingrediente activo farmacéutico (IAF) y un coformador (o agente cocrystalizante el cual se aloja en la red cristalina del IAF) los cuales se encuentran en relaciones estequiométricas definidas.<sup>37,38,47,48,39-46</sup> Hay que destacar que el IAF y el coformador son especies neutras, de lo contrario serían una sal farmacéutica  
25 multicomponente.<sup>49</sup>

Dentro de la red cristalina de un cocrystal farmacéutico, ambos componentes IAF/coformador se encuentran unidos por medio de enlaces no covalentes, principalmente: enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi$ , fuerzas de van der Waals, etc. La  
30 preparación de cocristales farmacéuticos ha ganado relevancia en los últimos años debido a que la presencia del coformador dentro de la red cristalina del IAF altera sus

propiedades fisicoquímicas y biológicas originales, sin que se lleve a cabo ninguna modificación covalente en el IAF. Dentro de las propiedades fisicoquímicas que pueden ser modificadas se encuentran: solubilidad intrínseca, estabilidad térmica, velocidad de disolución, biodisponibilidad, etc.<sup>50</sup>

5

Típicamente los cocrisales o sales farmacéuticas multicomponente consisten en un IAF y un coformador alojados en la misma celda cristalina. Aunque en años recientes ha cobrado relevancia la preparación de fases sólidas multicomponente fármaco fármaco, en donde el coformador es sustituido por otro IAF, de manera que en una misma formulación farmacéutica se ligan los efectos terapéuticos de la sinergia de dos fármacos.<sup>47,48,51</sup> En este sentido, se puede asumir que una formulación fármaco fármaco (IAF/IAF) en un arreglo periódico de red cristalina como sucede en los cocrisales o sales multicomponente, puede presentar ventajas farmacológicas y terapéuticas.<sup>52</sup> Adicionalmente, dentro de las fases sólidas multicomponente quedan considerados los sólidos eutécticos fármaco fármaco y los coamorfos, aunque estos presentan un ordenamiento molecular de menor alcance comparado con los cocrisales y las sales multicomponente.<sup>53–58</sup>

La formación de fases sólidas multicomponente involucra la formación de interacciones intermoleculares entre los sitios de reconocimiento de los dos componentes y un empaquetamiento molecular óptimo adoptado entre ellos<sup>53</sup>. Se puede mencionar, que cuando son combinados y no existen interacciones intermoleculares de reconocimiento entre los componentes, pero hay una disminución en el punto de fusión, esta nueva fase sólida se denomina mezcla eutéctica.<sup>54</sup> Una mezcla eutéctica (IAF/IAF o IAF/polímero) es una mezcla de dos o más componentes que son completamente miscibles en estado líquido, pero inmiscibles en estado sólido. En estado sólido las mezclas eutécticas IAF/IAF o IAF/polímero presentan una disminución considerable en su punto de fusión comparado con los IAF o polímeros de inicio.<sup>53,54</sup> En los sólidos eutécticos fármaco fármaco, las interacciones intermoleculares homoméricas predominan sobre las heteroméricas, es decir, cada componente en la mezcla eutéctica sólida, prefiere mantener sus interacciones moleculares con sus propios congéneres, que establecer

30

nuevas con el otro componente.<sup>54,59</sup> Y en algunos casos, la molienda mecanoquímica disminuye considerablemente la energía cristalina de empaquetamiento, formando fases amorfas.<sup>60</sup> Las fases sólidas amorfas IAF/IAF (también conocidos como coamorfos) carecen de arreglo periódico de largo alcance, debido primordialmente a que los IAF involucrados no son isomórficos entre ellos, contrario a los cocrisales IAF/coformero o IAF/IAF donde se observa un arreglo periódico de más largo alcance debido regularmente a que los IAF involucrados si lo son<sup>54,56,57,60</sup>. Los sólidos eutécticos IAF/IAF se encuentran en una categoría intermedia entre sólidos coamorfos y cocrisales<sup>61</sup>. En la figura 1<sup>62</sup>, se muestra una clasificación de las fases sólidas farmacéuticas multicomponente dependiendo del arreglo molecular adoptado y a la diversidad composicional,<sup>62</sup> donde los sólidos eutécticos fármaco fármaco quedan considerados como disoluciones sólidas.<sup>57</sup>

Se sabe que alrededor del 40% de los medicamentos que se ofrecen en el mercado presentan problemas de solubilidad, Muchos de ellos son clase II presentando baja solubilidad y alta permeabilidad, esto de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB).<sup>63</sup> Ante esto la comunidad científica se ha tomado esto como un reto a superar.<sup>64</sup> La amorfización de un fármaco es la forma más sencilla y barata de aumentar su solubilidad.<sup>65</sup> Es bien sabido que un estado amorfo típicamente posee propiedades de mayor solubilidad y una mayor tasa de disolución que su contraparte cristalina.<sup>66</sup> Crestor® (forma comercial de la RSV presentada por Astra Zeneca) se distribuye en el mercado en forma amorfa.<sup>67</sup> Uno de los inconvenientes de la amorfización de un fármaco es que son fases metaestables que poseen alta energía interna y una alta movilidad molecular y tienden a recristalizarse.<sup>68</sup> Esto acorta la vida útil del medicamento. Dado esto, se han diseñado otros enfoques para mejorar la solubilidad acuosa de los fármacos.<sup>62</sup> Entre ellos se pueden nombrar: liposomas, nanopartículas, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes, hidrotrofia, complejación con ciclodextrina, cosolvencia, modificación química, nanopartículas lipídicas sólidas y dispersiones sólidas (DS).<sup>69</sup> Según una revisión reciente, los DS se consideran como la dispersión de una o más sustancias activas en un vehículo inerte preparado por fusión, disolución o fusión-disolución.<sup>70</sup> Las DS generalmente se pueden clasificar según su

naturaleza en mezclas eutécticas, soluciones sólidas, soluciones de vidrio y suspensiones de vidrio.<sup>70</sup>

En este sentido, la preparación de dispersiones sólidas amorfas basadas en polímeros (DSABP) se utiliza de forma recurrente para evitar la tendencia de un fármaco a 5 recristalizarse.<sup>58</sup> Por lo tanto, agregar un polímero (hidrofilico) atrapa al fármaco (hidrofóbico) en su matriz, formando la DSABP. Los polímeros utilizados presentan valores elevados de temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) que provocan el aumento de la  $T_g$  del fármaco amorfo. Los polímeros funcionan como estabilizadores que disminuyen la 10 movilidad molecular interna, inhibiendo la nucleación y el crecimiento de cristales, ralentizando el proceso de recristalización. Sin embargo, las DSABP tienen desventajas tales como: (1) se requieren grandes cantidades de polímero para asegurar la mezcla molecular con el fármaco, lo que lleva a unidades de dosificación sobredimensionadas, (2) son susceptibles a la humedad y el calor, lo que provoca su desestabilización 15 molecular, y (3) a veces pueden presentar problemas en el proceso de fabricación ya que presentan naturaleza pegajosa.<sup>70</sup> La preparación de sistemas coamorfos puede ser una solución alternativa a estos problemas. Este enfoque (coamorfo, que pertenece a la familia de las DS) se basa en combinar dos o más componentes de bajo peso molecular para formar una fase monofásica amorfa homogénea.<sup>70</sup> Se enfatiza que los componentes 20 están en estrechas relaciones estequiométricas, al contrario de lo que se ve en las DSABP. En el caso de las formas farmacéuticas coamorfos, la incorporación de un coformador u otro fármaco permite aumentar la  $T_g$ , limitando la movilidad molecular y evitando la recristalización.<sup>70</sup> Adicionalmente, los sistemas coamorfos presentan una gran variedad de enlaces no covalentes (enlace de hidrógeno,  $\pi$ - $\pi$ , interacciones iónicas) 25 que les permiten tener una gran estabilidad molecular que evita la recristalización. Sin embargo, se han informado algunos sistemas coamorfos fármaco fármaco (e.g. simvastatina/glipizida) en los que no se detectaron interacciones intermoleculares entre los componentes.<sup>71</sup> La glipizida actuó como agente antiplastificante. En el caso de las DSABP, la variedad de interacciones intermoleculares entre fármaco y polímero es más 30 limitada, lo que probablemente hace que el proceso de recristalización sea más rápido.



Uno de los principales intereses que se buscan en el desarrollo de nuevas fases sólidas farmacéuticas multicomponente es la mejora de la biodisponibilidad, particularmente para fármacos con baja solubilidad en agua.<sup>72</sup> La formación de fases sólidas multicomponente, pueden modificar las propiedades de solubilidad de fármacos poco solubles.<sup>54,59,73,74</sup>

5 Fases amorfas farmacéuticas son menos estables termodinámicamente que sus contrapartes cristalinas, lo que aumenta su solubilidad en agua.<sup>55</sup> Regularmente las fases sólidas multicomponente: cocristales, sales, sólidos eutécticos o coamorfos presentan una mejora en la solubilidad comparada con los IAF originales,<sup>72</sup> observándose el efecto “resorte-paracaídas” (como es en el caso de los coamorfos).<sup>55</sup>

10 La estrategia seguida en la preparación de coamorfos es incorporar un segundo componente (otra molécula o fármaco) dentro de la fase sólida del fármaco con baja solubilidad. Esto provoca que se modifiquen las propiedades termodinámicas del fármaco original. Es bien sabido que la solubilidad acuosa y el perfil de disolución de un  
15 determinado fármaco se puede relacionar cuantitativamente con su  $T_{fus}$  (temperatura de fusión) y  $\Delta H_{fus}$  (entalpía de fusión).<sup>75</sup> Por lo general, fármacos con altos valores de  $T_{fus}$  y  $\Delta H_{fus}$  poseen fuertes interacciones intermoleculares y tienen baja solubilidad. La incorporación de un segundo componente en la fase sólida del fármaco problema, puede disminuir los valores de estos parámetros termodinámicos provocando un posible  
20 aumento en la solubilidad y perfil de disolución.<sup>55</sup>

PGZ·HCl es un fármaco clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad),<sup>76</sup> de acuerdo al SCB.<sup>77</sup> Las EST presentan baja solubilidad en agua, baja permeabilidad y altos pesos moleculares afectando su biodisponibilidad.<sup>78</sup> La ATV, RSV y FLV son fármacos clase  
25 II.<sup>79-81</sup>

Por su lado, la patente mexicana 389662 “**FASES SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO CONTENIENDO TIAZOLIDINEDIONAS Y ESTATINAS**” ya describe la preparación por métodos mecanoquímicos las fases sólidas PGZ·HCl-RSV; PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-  
30 ATV pero en relaciones estequiométricas 1:1 y 2:1. Sin embargo, esto no garantiza que sean las proporciones para una dosis terapéuticamente efectiva. Por tanto, el propósito

de esta invención es describir los métodos de preparación de estas fases sólidas donde se combinan fármacos tales como: clorhidrato de pioglitazona (PGZ·HCl) y estatinas (EST) y, por el contrario, al estado de la técnica, se registran una mayor cantidad de relaciones estequiométricas entre los fármacos que van desde: 1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8; 5 1:10; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1. Asimismo, se describen estudios de perfiles de disolución. Estos coamorfos, aquí descritos y a diferencia del estado de la técnica, son formas sólidas que últimamente han tomado relevancia ya que son fases amorfas monofásicas; es decir ambos fármacos se encuentran bien mezclados de forma amorfa continua (no se encuentran físicamente separados). Es bien sabido que fármacos con problemas de 10 solubilidad, una de las maneras más fáciles y baratas de mejorar esta propiedad es presentar la forma amorfa del fármaco en cuestión. En este caso, las EST: rosuvastatina cálcica (RSV), fluvastatina sódica (FLV) y atorvastatina cálcica (ATV) presentan problemas en sus perfiles de disolución, asimismo de solubilidad en agua. Lo que se describe en esta invención es la preparación de tres coamorfos: PGZ·HCl-RSV; 15 PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-ATV, en donde se evaluó la solubilidad y perfiles de disolución de estos coamorfos y que fueron comparados con las EST puras.

### SUMARIO DE LA INVENCION

En esta invención se presenta los coamorfos fármaco fármaco de la fórmula (PGZ- 20 HCl)(EST) en una relación estequiométrica de 1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8; 1:10; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1, en donde PGZ-HCl es clorhidrato de pioglitazona y EST es una estatina seleccionada del grupo que comprende rosuvastatina (RSV), Fluvastatina (FLV) y Atorvastatina (ATV).

25 Se utilizó PGZ·HCl como fármaco coformador porque se ha mencionado que los fármacos TDZ combinados con EST pueden tener un efecto sinérgico beneficioso en el tratamiento de pacientes diabéticos con dislipidemia.<sup>19,24</sup> De esta forma, se presentan los resultados de las propiedades de disolución de estas formas coamorfos comparados con los fármacos puros.

El coamorfo es preferentemente PGZ·HCl-RSV; preferentemente PGZ·HCl-FLV; y preferentemente PGZ·HCl-ATV.

También se presenta el método de preparación de los coamorfos PGZ·HCl-RSV, PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-ATV por métodos mecanoquímicos,<sup>62</sup> variando las proporciones estequiométricas. Se exploraron varias relaciones estequiométricas entre los dos fármacos ya que se ha mencionado que la formación de coamorfos en una proporción de 1:1, 2:1 o 1:2 no garantiza que sea la dosis terapéuticamente relevante.<sup>82</sup> Se presenta, así, la síntesis y caracterización de las fases sólidas PGZ·HCl-RSV, PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-ATV en distintas relaciones estequiométricas 1:2; 1:4; 1:6; 1:8; 1:10; 10:1; 8:1; 6:1; 4:1. Estas fases sólidas se caracterizaron mediante distintas técnicas analíticas: difracción de rayos X (monocristal y de polvos (DRXP)), espectroscópicas (resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN), FT-IR) y térmicos (calorimetría de barrido diferencial (CBD) y análisis termogravimétrico (ATG)).

**Análisis térmicos.**

Se utilizaron indistintamente diferentes tipos de equipos para llevar a cabo los experimentos CBD y ATG. Se utilizó un analizador térmico simultáneo Netzsch STA 449 F3 Jupiter. Se utilizó un CBD Q100 V9.9 Build 303 (instrumentos TA). Asimismo, se empleó un equipo ATG Q5000 V3.17 Build 265 (TA instrument). Las muestras se colocaron (2-4 mg) en recipientes de aluminio no herméticos sellados y se escanearon a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min desde 30 °C hasta 400 °C en una atmósfera de nitrógeno seco. Los valores de  $T_g$  calculados de los coamorfos sintetizados se predijeron empleando la ecuación de Gordon Taylor (ecuación 1), que supone una mezcla ideal.<sup>83</sup>

$$T_{gmix} = \frac{w_1 T_{g1} + w_2 T_{g1}}{w_1 + w_2 K} \dots (1)$$

$$K = \frac{T_{g1} \cdot \rho_1}{T_{g2} \cdot \rho_2} \dots (2)$$

Asimismo, también se utilizó la ecuación de Fox para calcular los valores de  $T_g$  (ecuación 3).<sup>84</sup>

$$\frac{1}{T_{gmix}} = \frac{w_1}{T_{g1}} + \frac{w_2}{T_{g2}} \dots(3)$$

5  $T_{g1}$  y  $T_{g2}$  son los valores de transición vítrea de los componentes participantes. Los valores de  $T_g$  de los fármacos se obtuvieron de la literatura: (PGZ·HCl: 64,4 °C),<sup>85</sup> (FLV: 69,5 °C)<sup>86</sup> y (ATV amorfa: 140,0 °C).<sup>87</sup> En el caso de este fármaco obtuvimos el valor de  $T_g$  de nuestros resultados térmicos (RSV amorfa: 72.8 °C).  $w_1$  y  $w_2$  son fracciones en peso de los componentes 1 y 2.  $T_{gmix}$  es la transición vítrea de la mezcla coamórfica.

La cristalinidad de los fármacos participantes dentro del coamorfo se determinó utilizando la siguiente ecuación dada por Rawlinson et al (ecuación 4).<sup>88</sup>

$$15 \quad \%Cristalinidad = \frac{\Delta H_m \text{ coamorfo}}{\Delta H_m \text{ fármaco} \cdot w} \cdot 100 \dots(4)$$

Donde  $\Delta H_m$  coamorfo es la entalpía del coamorfo (J/g) y  $\Delta H_m$  fármaco es la entalpía del fármaco puro (J/g) y  $w$  es la fracción en peso del fármaco en el coamorfo.

## 20 **Difracción de rayos X de polvos (DRXP)**

Los experimentos de PXRD se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker D8 Advance con geometría Bragg-Bretano, radiación Cu K $\alpha$  (1.54060 Å) y detector Linxeye. Cada muestra se midió mediante un barrido continuo entre 5 y 60° en 2 $\theta$ , con un tiempo de paso de 151,19°/min y un tamaño de paso de 0,0198°.

25

## **Resonancia magnética nuclear (RMN)**

Los espectros de RMN en estado sólido CPMAS (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance II 300 (operando a:  $^1\text{H}$  300 MHz,  $^{13}\text{C}$  75 MHz y  $^{15}\text{N}$  30 MHz). Las mediciones de RMN se llevaron a cabo en una sonda CPMAS de doble resonancia de rotor de 4 mm a una velocidad de giro de 5-6 kHz con un tiempo de contacto de polarización cruzada de 2 ms y un retraso de 5 s. Además, se realizaron experimentos de HMBC y HSQC en un Bruker Avance III 500 (operando a:  $^1\text{H}$  500 MHz,  $^{13}\text{C}$  125 MHz

30

y  $^{15}\text{N}$  de 50 MHz). Las mediciones de RMN en disolución se realizaron en una sonda de banda ancha de 4 mm con dos canales, el canal heteronuclear se puede sintonizar  $^{31}\text{P}$  (202 MHz) hasta  $^{107}\text{Ag}$  (27 MHz), con gradientes en el eje Z. Para los experimentos HMBC y HSQC  $^{15}\text{N}$  se utilizó  $\text{NH}_3(l)$   $\delta = 0$  ppm como referencia interna y glicina ( $\delta = 38$  ppm) como estándar secundario.

### Estudios de microscopía electrónica de barrido (MEB)

La morfología de cada forma sólida se evaluó mediante MEB con un microscopio JEOL (JSM-6610). Para la preparación de la muestra, el espécimen se secó y se fijó en un talón con cinta de doble cara de carbono y luego se recubrió con oro durante 90 s al vacío utilizando una cámara de pulverización catódica Denton IV.

También se presenta el uso de un coamorfo fármaco fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de pacientes diabéticos con problemas de dislipidemia.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Figura 1.** Clasificación de fases sólidas farmacéuticas multicomponente dependiendo de su ordenamiento molecular y diversidad composicional. Adaptado de la referencia. IAF: Ingrediente Activo Farmacéutico.

**Figura 2.** Difractogramas de las fases sólidas PGZ·HCl-FLV (1:1) preparadas por NG o LAG (cribado)

**Figure 3.** Termogramas CBD de las fases sólidas PGZ·HCl-FLV (1:1) preparadas por NG o LAG (cribado).

**Figura 4A-4N.** Termogramas individuales de CDB-ATG de las fases sólidas PGZ·HCl-FLV (1:1) preparados por cribado LAG o NG. Además, termogramas DSC-TGA individuales de PGZ·HCl puro y FLV pura.

**Figura 5.** Difractogramas de la sal PGZ<sup>+</sup> -FLV<sup>-</sup> (1:1, EtOH) alargando los tiempos de reacción

**Figura 6.** Espectros de RMN <sup>13</sup>C de PGZ·HCl, FLV y PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH) (estequiometría 1:1). \* Bandas laterales giratorias

**Figura 7.** Espectros de RMN <sup>15</sup>N de PGZ·HCl, FLV, and PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH).

**Figura 8.** Espectro HSQC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N RMN de PGZ·HCl en d<sub>6</sub>-DMSO

**Figura 9.** Espectro HMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N NMR de PGZ·HCl en d<sub>6</sub>-DMSO

**Figura 10.** Difractogramas de DRXP de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 11.** Termogramas CDB de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 12A-12Ñ.** Termogramas individuales de CDB-ATG de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 13.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 14.** Espectros FT-IR completos de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 15.** Difractogramas de DRXP de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

**Figura 16A-16G.** Evaluación de la capacidad de amorfización del PGZ·HCl

**Figura 17.** Termogramas CDB de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

5 **Figura 18A-18Ñ.** Termogramas individuales de CDB-ATG de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1)

**Figura 19.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1)

10 **Figura 20.** Espectros FT-IR completos de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1)

**Figura 21A-21N.** Imágenes de morfología de grano de las formas sólidas (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1)

15 **Figure 22.** Perfiles de disolución FLV pura, sales coamorfos PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (1:1; 1:2), formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:4; and 1:6).

20 **Figure 23.** Perfiles de disolución con otra escala en el eje y, que muestran las gráficas con más detalle.

**Figura 24.** Difractogramas de las fases sólidas PGZ·HCl-RSV (2:1) preparadas por NG o cribado con LAG.

25 **Figura 25.** Difractogramas de la fase sólida PGZ·HCl-RSV (2:1, EtOH) alargando los tiempos de reacción.

**Figura 26.** Termogramas CBD de las fases sólidas PGZ·HCl-RSV (2:1) preparadas por NG o cribado con LAG

30

**Figura 27A-27L.** Termogramas individuales de CBD-ATG de las fases sólidas PGZ·HCl-RSV (2:1) preparados por cribado con disolvente LAG o NG. Adicionalmente se presentan los termogramas CBD-ATG individuales de PGZ·HCl puro y RSV puro

5 **Figura 28.** Espectros FT-IR ampliados de las formas sólidas de PGZ·HCl-FLV (2:1) mediante cribado con disolvente LAG o NG

**Figura 29.** Espectros FT-IR completos de la forma sólida de PGZ·HCl-RSV (2:1) preparadas por cribado de disolventes LAG o NG

10 **Figura 30.** Difractogramas de DRXP de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 31A-31B.** Molienda de la fase sólida PGZ·HCl-RSV (1:1) a diferentes tiempos (30, 60, 90, 120 y 150 min). Resultados CBD-ATG y DRXP

15 **Figura 32A-32E.** Termogramas CBD-ATG individuales de la fase sólida PGZ·HCl-RSV (1:1) a diferentes tiempos de molienda (30, 60, 90, 120 y 150 min)

20 **Figura 33.** Termogramas CBD de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 34A-34Ñ.** Termogramas individuales de CBD-ATG de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

25 **Figura 35A-35E.** Amorfización de RSV pura a diferentes tiempos de molienda

**Figura 36.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

30



**Figura 37.** Espectros FT-IR completos de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV a diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

5 **Figura 38.** Difractogramas DRXP de las formas sólidas de PGZ HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

**Figura 39.** Termogramas CBD de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

10 **Figura 40A-40H.** Termogramas individuales de CBD-ATG de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

**Figura 41.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

15 **Figura 42.** Espectros FT-IR completos de las formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

**Figura 43A-43L.** Imágenes de morfología de grano de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV  
20 (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1)

**Figura 44.** Perfiles de disolución evaluando la liberación de RSV. RSV puro, formas coamorfos PGZ·HCl-RSV (2:1 y 1:1) y formas sólidas PGZ·HCl-RSV (1:4; 6:1 y 1:10)

25 **Figura 45.** Perfiles de disolución evaluando la liberación de PGZ·HCl. PGZ·HCl puro, formas coamorfos PGZ·HCl-RSV (2:1 y 1:1) y formas sólidas PGZ·HCl-RSV (1:4; 6:1 y 1:10)

**Figura 46.** Difractogramas de las fases sólidas PGZ·HCl-ATV (2:1) preparadas por NG o  
30 cribado con LAG.

**Figura 47.** Termogramas CBD de las fases sólidas PGZ·HCl-ATV (2:1) preparadas por NG o cribado con LAG

5 **Figura 48.** Difractogramas de DRXP de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10).

**Figura 49.** Termogramas CBD de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

10 **Figura 50A-50H.** Termogramas individuales de CBD-ATG de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 51.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

15 **Figura 52.** Espectros FT-IR completos de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

**Figura 53.** Difractogramas de DRXP de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

20 **Figura 54.** Termogramas CBD de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

25 **Figura 55A-55E.** Termogramas individuales de CBD-ATG de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

**Figura 56.** Espectros FT-IR expandidos de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

30

**Figura 57.** Espectros FT-IR completos de las formas sólidas de PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

**Figura 58A-58L.** Imágenes de morfología de grano de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1)

**Figura 59.** Perfiles de disolución evaluando la liberación de ATV de las formas PGZ·HCl-ATV (1:1; 2:1; 1:4; 6:1 y 1:10), asimismo para ATV pura.

## 10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

### Preparación y caracterización de los coamorfos PGZ·HCl-RSV, PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-ATV

En este apartado se describe de forma general la síntesis de los coamorfos fármaco fármaco PGZ·HCl-RSV, PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-ATV. Inicialmente se exploró la formación de estas nuevas fases moliendo PGZ·HCl en presencia de las EST: RSV, FLV y ATV por 30 min. Aunque ya se presentaron en la patente (MX/a/2018/015062, número de título de patente 389662) las formas sólidas con las siguientes relaciones estequiométricas: PGZ·HCl-RSV (2:2 y 1:1), PGZ·HCl-FLV (1:1) y PGZ·HCl-ATV (2:1 y 1:1), en esta invención se presentan algunos estudios que no se mostraron anteriormente. Como, por ejemplo, se extendieron las relaciones estequiométricas entre los fármacos involucrados y se realizaron estudios de perfiles en disolución. Se destaca que se retomó información presentada en la patente concedida y se presentan en esta nueva invención para explicar muchos de los experimentos descritos.

Las masas iniciales utilizadas para cada sistema coamorfo se describen a lo largo de la invención. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando un molino del tipo planetario Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch. Las reacciones se llevaron a cabo por molienda asistida por disolventes (se añadieron 100 µL de distintos disolventes con diferentes polaridades para observar si esto tenía influencia en la formación de las nuevas fases sólidas) o en algunos casos la molienda se realizó en seco.<sup>89,90</sup> La exploración mecanoquímica utilizando disolventes se denomina LAG (liquid-assisted grinding).<sup>62</sup> La molienda en seco (en ausencia de disolvente se denomina NG (neat grinding)).<sup>62</sup> Se utilizaron tazones de acero

inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). Los estudios por medio de NG o LAG se realizaron a 600 rpm durante 30 min. Los fármacos ATV, FLV y RSV se adquirieron por medio de las empresas Merck México y PGZ·HCl por medio de Tokyo Chemical Industry (TCI®), y se usaron como se recibieron.

5 Los disolventes utilizados fueron marca Tecsiqum® y se utilizaron como se recibieron.

## **1) Fases sólidas combinando PGZ·HCl y FLV**

### **Materiales**

Todos los reactivos farmacéuticos se compraron a Tokyo Chemical Industry™ (PGZ·HCl: 10 P1901) o Merck-Supelco México™ (FLV: PHR1620) y se usaron tal como se recibieron. Los solventes se compraron a Tecsiqum™ y se usaron tal y como se recibieron.

### **Métodos experimentales**

#### **Cribado de disolventes LAG y NG (estequiometría 1:1)**

15 El cribado con disolventes LAG o NG para la preparación de las formas sólidas se realizó utilizando un molino del tipo planetario Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch. PGZ·HCl (97,46 mg, 0,248 mmol) y FLV (107,49 mg, 0,248 mmol) en relación estequiométrica 1:1. Para cada experimento LAG, se agregaron 100 µL de disolvente. Se utilizó hexano, acetato de etilo (AcOEt), etanol (EtOH) y agua. Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL 20 que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). El cribado por LAG o NG se realizaron a 600 rpm durante 30 min.

#### **Evaluación de la formación de la sal multicomponente PGZ-FLV (EtOH, relación estequiométrica 1:1) a diferentes tiempos de molienda**

25 Los estudios mecanoquímicos de PGZ-FLV (LAG con 100 µL de EtOH) se realizaron alargando los tiempos de molienda (un molino del tipo planetario Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch) y aplicando tratamiento térmico (T.T.) a 140°C. Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). PGZ·HCl (194,92 mg, 0,496 mmol) y FLV (214,98 mg, 0,496 mmol). Se extrajo 30 periódicamente una muestra para analizarla mediante DRXP a los 30, 60, 90 y 120 min. A la muestra de 120 min se le aplicó T.T. Se llevó a cabo el T.T. utilizando un horno de

convección mecánica OMH60 Heratherm Thermo Scientific®. Se inició con una temperatura de 50 °C, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y la temperatura máxima alcanzada fue de 140 °C (durante 1 h). Una vez sacados los polvos del horno, se molieron en caliente en un mortero de ágata durante 30 min (120 min + T.T.).

5

### **Evaluación de la capacidad de amorfización del PGZ·HCl**

A partir de 250 mg de PGZ·HCl, se muelen en un mortero de ágata durante 150 min mediante NG. Cabe señalar que se extrajeron periódicamente (30, 60, 90, 120 y 150 min) aproximadamente 40 mg de muestra para ser caracterizada por DRXP y CBD-ATG.

10

### **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)**

La Tabla 2 muestra las cantidades en mg de cada fármaco utilizado para preparar las formas sólidas correspondientes. Para cada forma sólida, se utilizó NG durante 30 min.

15 Se utilizó un molino del tipo planetario Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch. Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). En el caso de la forma sólida (1:1), los tiempos de molienda se extendieron hasta 150 min. Sin embargo, se tomaron muestras periódicamente para poder caracterizarlas a diferentes tiempos de molienda (30, 60, 90, 120 min).

20

### **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)**

La Tabla 4 muestra las cantidades en mg de cada fármaco utilizado para preparar las formas sólidas correspondientes. Para cada forma sólida, se utilizó NG durante 30 min. Se utilizó un molino del tipo planetario Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch. Se utilizaron  
25 tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro).

### **Estudios de disolución intrínseca**

Las constantes intrínsecas de disolución ( $K_{int}$ ) se determinaron de acuerdo con las  
30 condiciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 13° edición).<sup>91</sup> Los experimentos se realizaron utilizando tabletas, preparadas con una

prensa hidráulica, con una fuerza de prensado de 250 kg/cm<sup>2</sup>. Las velocidades de disolución se determinaron utilizando el aparato de Wood según la técnica de la farmacopea (FEUM 13<sup>a</sup> edición). Los perfiles de disolución se realizaron utilizando agua destilada (pH= 6,50) como medio de disolución establecido para fluvastatina (FEUM 13<sup>a</sup> edición). El agua destilada se obtuvo de un sistema Elix-3 Essential a una resistividad de 15 mΩ·cm. Los experimentos se realizaron por triplicado a 37 °C bajo agitación constante (100 rpm) en un volumen constante de 900 mL. Los perfiles se cuantificaron con un equipo HPLC Agilent 1260 series infinity II, con automuestreador de alto rendimiento (G1367E) en las siguientes condiciones cromatográficas: metanol en fase móvil y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH=2) (75:25), con un flujo de 1 mL/min, utilizando una columna Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 x 150 mm, con un tamaño de partícula de 5 μm, con un detector UV-vis de matriz de diodos, y las muestras se midieron a una longitud de onda de 238nm.

## RESULTADOS

### 15 **Cribado de disolventes LAG y NG (estequiometría 1:1)**

Los primeros estudios para la preparación de esta forma sólida binaria PGZ·HCl-FLV se realizaron en la relación estequiométrica (1:1) para observar la formación de la sal. Esta estequiometría se utilizó como reacción modelo explorando las reacciones por NG o LAG. Se usó LAG explorando varios disolventes (hexano, AcOEt, EtOH y agua) para ver qué efecto tiene en la formación de la forma sólida. Inicialmente, los resultados fueron analizados por DRXP, Figura 2. A primera vista, las formas sólidas binarias obtenidas por NG o LAG presentan un difractograma diferente a los fármacos puros. Además, se observa la presencia de NaCl, un subproducto esperado de la reacción de molienda.

25 Adicionalmente, estas fases sólidas también fueron evaluadas por CBD y ATG, Figura 3. Los datos termodinámicos de todos los resultados se concentran en la Tabla 1. Los termogramas individuales CDB-ATG de estas formas PGZ·HCl-FLV (1:1) y de los fármacos puros se muestran en la Figura 4A-4N.

5

10

15

20

25

30

Resultado cribado por NG o LAG	PGZ-HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ-HCl (%w)	FLV (%w)	T <sub>p</sub> primer pico (°C)	T <sub>i</sub> inicio segundo pico (°C)	T <sub>i</sub> segundo pico (°C)	ΔH <sub>i</sub> Segundo pico J/g	T <sub>g</sub> exp/ T <sub>g</sub> ctecl °C	%Cristalinidad PGZ-HCl	%Cristalinidad FLV
PGZ-HCl	-	-	-	-	-	190.0	197.8	125.5	64.4	-	-
FLV	-	-	-	-	78.6	186.2	215.6	97.0	69.5	-	-
NG	97.46	107.49	46.86	53.14	T <sub>c</sub> : 95.8 exo	T <sub>i</sub> : 140.6	T <sub>i</sub> : 154.5	38.73	56.2/67.07	65.85	75.13
Hexano	97.46	107.49	46.86	53.14	-	T <sub>i</sub> : 135.5	T <sub>i</sub> : 155.3	46.16	61.7/67.07	78.49	89.55
AcOEt	97.46	107.49	46.86	53.14	T <sub>i</sub> : 115.2	-	T <sub>i</sub> : 156.9	98.8	-	-	-
EtOH	97.46	107.49	46.86	53.14	-	188.4	196.5	223.6	108.8/44.28	-	-
Agua	97.46	107.49	46.86	53.14	-	136.8	156.8	47.95	71.1 and 93.5/44.28	-	-

24

**Tabla 1.** Datos termodinámicos de los diferentes resultados preparados por cribado con disolvente NG o LAG

En el caso de FLV, se observa un primer evento térmico en 78,5 °C y corresponde a la liberación de una molécula de agua de hidratación, esto con base con los datos obtenidos por ATG, mientras que a 215,3 °C corresponde a la temperatura de fusión ( $T_f$ ) [2]. PGZ·HCl muestra un termograma CBD con un solo evento correspondiente a la temperatura de fusión de 197,8 °C.<sup>92</sup> El termograma CBD de la forma sólida PGZ·HCl-FLV (NG) presenta tres eventos térmicos: ( $T_g$ : 56,2°C), temperatura de cristalización ( $T_c$ : 95.8°C, exo) y  $T_f$ : 154,5°C. La presencia de un solo valor de  $T_g$  sugiere la miscibilidad de los componentes para formar una forma monofásica amorfa (coamorfa), ya que, si se observaran dos valores de  $T_g$ , estaría indicando que la mezcla de los constituyentes se encontrarían separados físicamente en dos fases.<sup>93</sup> El evento  $T_g$  presenta una endotermia de relajación de entalpía.<sup>83</sup> Típicamente, una señal  $T_g$  no presenta una contribución endotérmica. Cuando lo tiene, se debe a una relajación entálpica ( $\Delta H$ ) debido al envejecimiento o relajación de la muestra amorfa.<sup>83</sup> Este efecto de relajación de entalpía endotérmica aumenta a medida que la forma sólida envejece o se relaja con el tiempo. El grado de relajación que puede presentar uno de los componentes de la mezcla es función del cambio de entalpía. Esto debe considerarse como un equilibrio de pasar de un estado vítreo a un líquido sobreenfriado.<sup>94</sup> En este caso, la forma sólida PGZ·HCl-FLV 1:1 preparada por NG presentó un aporte de relajación de entalpía de 11.66 J/g, Figura 4. El evento de cristalización ( $\Delta H_c$ ) presenta un valor de entalpía de 22,1 J/g. La presencia de un evento  $T_c$  se debe a PGZ·HCl. El PGZ·HCl es reactivo a amorfizarse mediante molienda con bolas. Los porcentajes de cristalinidad de cada fármaco dentro de los coamorfos se determinaron mediante la ecuación de Rawlinson (ecuación 4), Tabla 1. Se encontraron valores de PGZ·HCl (65,85%) y FLV (75,13%). Por lo tanto, se sugiere que una vez que se forma el coamorfo (amorfo monofásico), ambos fármacos no pueden estabilizarse entre sí en forma amorfa, experimentando recristalización en ambos casos. Cabe señalar que aun cuando este coamorfo presenta el establecimiento de interacciones fuertes como puentes de hidrógeno asistidos por carga, no sirven como factor estabilizador para evitar el efecto de relajación de la entalpía. Este proceso de recristalización de uno de los componentes dentro de los sistemas coamorfos ya se ha visto anteriormente, tadalafil-repaglinida.<sup>95</sup>



En el caso de la fase sólida PGZ·HCl-FLV (hexano) presenta solo dos eventos:  $T_g$ : 61.7°C, y  $T_f$ : 155.3 °C. El cálculo del porcentaje de cristalinidad de los componentes fue FLV (89,55%) y PGZ·HCl (78,49%). Comparando estos resultados con los obtenidos para la forma sólida obtenida por NG, esta última presenta mayor amorficidad. Con base en esto, por medio de NG se puede favorecer aún más la formación del coamorfo 1:1. En el caso de la fase binaria PGZ HCl-FLV (AcOEt) a partir del termograma CBD, se puede decir que es una mezcla física ya que presenta dos eventos de fusión (115.2 y 156.9 °C). En cuanto al termograma CBD de PGZ·HCl-FLV (EtOH), presenta una endotermia de relajación entálpica (108,8 °C), y la temperatura de fusión se observa en  $T_f$ : 196,5 °C. Finalmente, PGZ·HCl-FLV (agua), presenta dos valores de  $T_g$  (71.1 y 93.5 °C). Después de estos eventos, se observa el evento  $T_f$  a 156,6 °C. Al observarse dos valores de  $T_g$  sugiere que los dos componentes no forman una monofase amorfa (coamorfa), y se encuentran separadas en dos fases.<sup>94</sup>

El valor de  $T_g$  para NG se calculó (67.07 °C) mediante la ecuación de Taylor Gordon (ecuación 1). Se debe considerar que esta ecuación de Gordon Taylor no considera las interacciones que pueden presentar los componentes.<sup>29,96</sup> De esta forma, se puede argumentar que cuando el valor calculado está por debajo del valor experimental, se debe a un establecimiento de interacciones no contemplado. En nuestro caso sucede lo contrario; el valor calculado está arriba. A este respecto, se puede mencionar que en el caso de la sacarosa se puede inhibir su cristalización mediante la adición de varios polímeros que puedan prevenir esto, debido a que estos aditivos establecen interacciones con el carbohidrato.<sup>97</sup> Los autores señalan que la movilidad molecular no debe verse como el único factor que controla la inhibición de la cristalización de la sacarosa. Otros factores termodinámicos y geométricos deben ser considerados dentro de los procesos de nucleación que dan lugar a la recristalización.<sup>97</sup> Así, además de que la ecuación de Gordon Taylor no considera la interacción entre los componentes, deben influir otros factores no previstos, de ahí esta desviación. Aparentemente, los efectos de la entalpía de relajación no se consideran en esta ecuación, y esto puede influir en el hecho de que los valores experimentales y calculados no correlacionen bien.

Con estos resultados se puede decir que la forma sólida obtenida a partir de NG es una sal coamorfa (PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>), según lo observado mediante FT-IR.

Por otro lado, LAG (EtOH) favoreció la formación de la sal  $\text{PGZ}^+\text{-FLV}^-$  con alta cristalinidad. Nótese la gran diferencia en los valores de  $\Delta H_m$  entre la forma coamorfa obtenida a partir de NG y la sal LAG en EtOH, Tabla 1. La sal con alta cristalinidad presenta un valor de  $\Delta H_m$  5.77 mayor en comparación con la sal coamorfa obtenida a partir de NG.

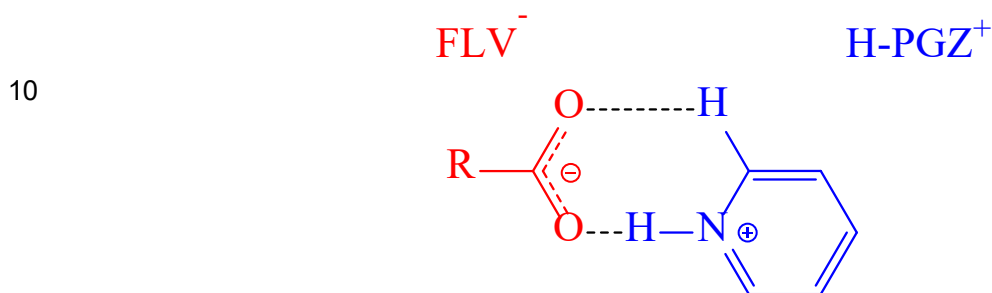
Se evaluó la estabilidad de la sal  $\text{PGZ}^+\text{-FLV}^-$  (EtOH) a diferentes tiempos de molienda y aplicando T.T. para probar si esto puede favorecer la formación del sistema coamorfo, Figura 5. De los difractogramas no pudimos observar ningún cambio, por lo que una vez formada la sal  $\text{PGZ}^+\text{-FLV}^-$ , aumentando los tiempos de molienda, y aplicando T.T. esto no favorece la formación de los coamorfos.

Rades et al han publicado recientemente la obtención de sistemas coamorfos por molienda de bolas (utilizando carbamazepina (CBZ)) a partir del cocrystal CBZ-TAR 1:1 (TAR: ácido tartárico).<sup>98</sup> Es de destacar que en este trabajo se exploraron otros cocrystalales tratando de coamorfizarlos mediante molienda de bolas, pero no se logró esto.

Se observó que a partir de mezclas físicas (CBZ-MEA, CBZ-TAR, y CBZ-SAC, MEA: ácido maleico y SAC: sacarina) también por molienda de bolas era posible acceder a la formación del coamorfo correspondiente, aunque mostraron tiempos de estabilidad cortos y tendían a recrystalizarse. Asimismo, también encontraron que estos sistemas CBZ-coformador, partiendo de una mezcla física, son más factibles para obtener el coamorfo por molienda de bolas que intentar preparar el coamorfo a partir del cocrystal. Esto se menciona por el intento fallido de obtener la sal coamorfa a partir de la sal  $\text{PGZ}^+\text{-FLV}^-$  con alta cristalinidad al extender los tiempos de molienda, Figura 5. Esto puede deberse a que el valor de  $\Delta H_m$  es tan alto, Tabla 1, en comparación con el de los fármacos puros. Interacciones intermoleculares más fuertes se establecen dentro de la red cristalina de sal  $\text{PGZ}^+\text{-FLV}^-$  con alta cristalinidad. Aparentemente la energía proporcionada por la molienda de bolas no es suficiente para romper las interacciones establecidas entre los componentes para amorfizarlos dando lugar a los coamorfos. Algo interesante de mencionar es que el cribado por diferentes disolventes por LAG y/o NG promovieron diferentes formas binarias sólidas: NG y hexano (sal coamorfa); AcOEt (mezcla física); EtOH (sal de alta cristalinidad) y agua (presenta dos  $T_g$ , indicando inmiscibilidad de los componentes). Ya se ha mencionado que LAG confiere movilidad en los componentes

involucrados, otorgando grados adicionales de libertad (orientacional y conformacional) a las moléculas que afectan el resultado de la reacción, a los que de otra manera no se puede acceder por medio de NG.<sup>99</sup>

- 5 Mediante RMN <sup>13</sup>C y <sup>15</sup>N se puede verificar la formación del sintón -COO...<sup>+</sup>H-N<sub>pir</sub>, el cual es una interacción por enlace de hidrógeno asistida por carga esperada entre los dos componentes, el reconocimiento molecular -COO...<sup>+</sup>H-N<sub>pir</sub> (sintón).



- 15 A este respecto, la sal PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH) fue analizada por RMN <sup>13</sup>C y <sup>15</sup>N, Figura 6 y 7. La asignación de  $\delta$  en RMN <sup>13</sup>C de la FLV se realizó con base en lo ya reportado.<sup>100</sup> La determinación de  $\delta$  en RMN <sup>13</sup>C del PGZ·HCl se realizó comparando el  $\delta$  ya informado de RMN en solución en d<sub>6</sub>-DMSO.<sup>101</sup> Como se puede ver en la Figura 6, se encuentran los espectros RMN <sup>13</sup>C de PGZ·HCl, FLV y PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH). Cabe destacar que en el
- 20 caso del espectro FLV, las señales en 158.1 y 162.5 ppm se deben a un desdoblamiento de C4' debido a un acoplamiento escalar espín-espín C4'-F de 267 Hz.<sup>100</sup> En el espectro PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH), solo se indican los átomos de <sup>13</sup>C más importantes que participan en interacciones moleculares relevantes. Por ejemplo, en primera instancia se puede
- 25 observar un  $\Delta\delta = -2.54$  ppm ( $\delta$  178.5 PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH) -  $\delta$  181.04 FLV) en el átomo C18. Esto indica que en C18 hubo un desplazamiento a campo alto, por lo que este átomo experimentó protección porque el grupo -COO<sup>-</sup> de la FLV estableció una nueva interacción molecular una vez que se formó la sal PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH), lo que sugiere la formación de sintón -COO...<sup>+</sup>H-N<sub>pir</sub>. Posteriormente C17 y C16 en la sal PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> se observó un desplazamiento  $\Delta\delta_{\text{C17}} = -1.3$  ppm ( $\delta$  174.4 PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH) -  $\delta$ (75,7 PGZ·HCl) y

$\Delta\delta_{C16} = 0.8$  ppm ( $\delta_{73.2}^{PGZ^+-FLV^-(EtOH)} - \delta_{172.4}^{PGZ\cdot HCl}$ ) en los átomos C17 y C16 que corresponden a los grupos carbonilo  $-C=O$  del anillo TZD del PGZ<sup>+</sup>.

Adicionalmente, el átomo C4' de la FLV una vez formado PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH) se observa un  $\Delta\delta_{C4'} = 0$  ppm ( $\delta_{158.8}^{PGZ^+-FLV^-(EtOH)} - \delta_{158.8}^{PGZ\cdot HCl}$ ), sin embargo, se observa una disminución en el acoplamiento escalar espín-espín C4'-F de 112,5 Hz. Posteriormente, en los carbonos C22 y C20 ( $-C-OH$ ) de la FLV en PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH), se observan desplazamientos:  $\Delta\delta_{C22} = -0.8$  ppm ( $\delta_{69.2}^{PGZ^+-FLV^-(EtOH)} - \delta_{70.0}^{PGZ\cdot HCl}$ ) y  $\Delta\delta_{C20} = 2,5$  ppm ( $\delta_{67,4}^{PGZ^+-FLV^-(EtOH)} - \delta_{64,9}^{PGZ\cdot HCl}$ ).

Además, se realizaron experimentos de espectroscopia de coherencia cuántica simple heteronuclear (HSQC) y correlación de enlace múltiple heteronuclear (HMBC). Los espectros HSQC y HMBC se encuentran en las Figuras 8-9. Con base en estos experimentos, se determinaron los valores de  $\delta$  (en solución) de los núcleos <sup>15</sup>N del PGZ·HCl.<sup>101</sup> Estas determinaciones sirvieron para asignar los valores de  $\delta$  de RMN <sup>15</sup>N.

Con respecto a los espectros RMN <sup>15</sup>N para PGZ·HCl, FLV y PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH), se presentan en la Figura 7. En la señal N1 (PGZ·HCl), se aprecia un  $\Delta\delta = 83.64$  ppm ( $\delta_{297.89}^{PGZ^+-FLV^-(EtOH)} - \delta_{214,25}^{PGZ\cdot HCl}$ ), lo que indica que se está formando el sintón  $-COO\cdots H-N^+_{pir}$ , según lo informado.<sup>102-111</sup> Posteriormente, N2 muestra un  $\Delta\delta = 4,80$  ppm y N3 un  $\Delta\delta = 8,91$  ppm. El  $\Delta\delta$  muy pequeño observado en N2 y N3 refleja que estos átomos están participando en interacciones intermoleculares de fuerza moderada, sin embargo, el  $\Delta\delta$  mucho mayor observado en N1 indica que se está produciendo un enlace de hidrógeno asistido por carga  $-COO\cdots H-N^+_{pir}$  y que PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (EtOH) es una sal.<sup>109</sup> Esta correlación con el  $\Delta\delta$  observado en RMN <sup>13</sup>C de C18 FLV indica la formación de sintón.

### **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)**

Las relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10) fueron exploradas y evaluadas por DRXP, Figura 10, manteniendo constante PGZ·HCl y variando FLV.

- 5 Todas las proporciones mostraron la presencia de un halo en el intervalo  $2\theta$  (~15-30°). Inicialmente, estos resultados indican la formación de coamorfos en todas las relaciones estequiométricas exploradas, sin embargo, la evaluación de los termogramas CDB muestran algo diferente, Figura 11. Los datos termodinámicos de estas formas sólidas se encuentran en la Tabla 2. Los termogramas individuales CDB-ATG de estas formas
- 10 PGZ·HCl-FLV (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10) se muestran en la Figura 12A-12Ñ.

Todos los CBD presentan un primer evento endotérmico que, según ATG, se atribuye a moléculas de agua de hidratación. En concreto, la estequiometría 1:2 muestra un termograma que presenta:  $T_g$ : 42,4 °C,  $T_c$ : (116,0 °C, exo),  $T_f$ : 154,2 °C. Este perfil de

15 termograma es muy similar al observado con el coamorfo 1:1 (presencia de  $T_g$ ,  $T_c$  y  $T_f$ ). El cálculo de los valores de % de cristalinidad de los componentes dentro de la fase sólida mostró; PGZ·HCl: 99.01%, y FLV: 58.85%, Tabla 2. Dados estos resultados, debe existir una entalpía de relajación superpuesta en el valor de la entalpía relacionada con las

20 moléculas de agua de hidratación. Esto indica que PGZ·HCl está casi completamente recristalizado y FLV presenta un avance considerable. El FLV recristalizado es el que presenta moléculas de agua de hidratación. Utilizando la ecuación Gordon Taylor, se determinó el valor de  $T_g$  para la estequiometría 1:2 siendo este de 67,86 °C. El valor calculado está por encima del valor experimental. Como se mencionó anteriormente, deben incidir otros factores no contemplados en la ecuación de Gordon Taylor para que

25 no se obtenga una adecuada correlación de los valores. Entre estos, podemos mencionar el efecto de la endotermia de relajación entálpica y las moléculas de agua acomodadas dentro de la fase sólida. Por lo tanto, se sugiere que esta forma sólida PGZ·HCl-FLV 1:2 es una sal coamorfa, pero con un estado de relajación muy avanzado de sus

30 componentes, debido al alto porcentaje de recristalización. Se dice que es una sal coamorfa según a lo observado en FT-IR. Además, porque se observa en DRXP dos protuberancias en  $2\theta$  en 32 y 46° debido a la presencia de NaCl amorfo.

5

10

15

20

25

30

Relación estequiométrica	PGZ-HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ-HCl (%w)	FLV (%w)	T <sub>f</sub> primer pico (°C)	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>inicio fusión</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	ΔH <sub>com</sub> J/g	T <sub>g</sub> exp / T <sub>g</sub> oled (°C)	%Cristalinidad PGZ-HCl	%Cristalinidad FLV
1:2	94.5	205.7	31.48	68.52	59.3	116.0	132.2	154.2	39.12	42.4/67.86	99.01	58.85
1:4	58.3	252.7	18.75	81.25	68.5	-	119.4	164.6	64.71	46.0/68.52	-	-
1:6	47.4	304.5	13.47	86.53	66.6	-	135.3	167.0	54.68	48.7/68.79	-	-
1:8	33.9	267.3	11.25	88.75	69.1	-	122.5	169.1	52.59	49.9/68.91	-	-
1:10	31.5	332.0	8.67	91.33	69.4	-	119.8	170.1	48.2	50.9/69.04	-	-

Tabla 2. Datos termodinámicos de las diferentes formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

En el caso de las otras relaciones molares, se propone que son una mezcla del coamorfo (1:1 o 1:2) y FLV amorfa sin reaccionar. Se sugiere que el coamorfo (1:1; o 1:2) existe dentro de estas fases sólidas debido a que se observaron valores de  $T_g$  muy cercanos a los vistos anteriormente. En el CBD no se observan los eventos de  $T_c$  después de la  $T_g$ , como se ha observado en las relaciones molares 1:1 o 1:2, que se atribuyeron a la relajación entálpica de los componentes. Esto indica que no existe el equilibrio de pasar de un estado vítreo a un líquido sobreenfriado.<sup>94</sup> Se calcularon los valores de  $T_g$ , pero se desviaron por encima de los valores experimentales, Tabla 2. Nuevamente, esta discrepancia se atribuye a factores no considerados en la ecuación, como se menciona en el coamorfo 1:2. Adicionalmente aquí se encuentran fases sólidas que son mezclas (coamorfos y FLV amorfo sin reaccionar). Se observa que a medida que aumenta el %w de FLV, el valor calculado de  $T_g$  se desvía mucho del valor experimental. Hay que tener en cuenta que, en los difractogramas en  $2\theta$  ( $32$  y  $46^\circ$ ) aparecen dos protuberancias que se deben a la formación de NaCl amorfo. Esto indica que en formas sólidas (1:4; 1:6; 1:8 y 1:10), debe formarse la sal coamorfa  $PGZ^+-FLV^-$  1:1, y el resto es FLV amorfa sin reaccionar. Además, se observa que a medida que aumenta la proporción de FLV, los valores de  $\Delta H_m$  disminuyen. No es obvio observar en la curva de la primera derivada del CBD un segundo valor de  $T_g$  debido al FLV amorfo sin reaccionar, pero esto es debido a que debe estar superpuesto por el primer evento endotérmico visto en todos los CBD.

Adicionalmente, todas estas estequiometrías se analizaron mediante FT-IR mostrando lo siguiente, Figura 13 (espectro ampliado en el intervalo de  $2000-1300\text{ cm}^{-1}$ ). Los espectros completos se encuentran en la Figura 14 Se evaluaron los modos de vibración  $-C=O_{PGZ^+}$  ( $1744$  y  $1690\text{ cm}^{-1}$ )<sup>112</sup> y  $-C=O_{FLV^-}$  ( $1576\text{ cm}^{-1}$ )<sup>100</sup> de los fármacos puros, Tabla 3.

25

30

5  
10  
15  
20  
25  
30

Modo de vibración	PGZ-HCl	FLV	PGZ-HCl-FLV (1:1)	PGZ-HCl-FLV (1:2)	PGZ-HCl-FLV (1:4)	PGZ-HCl-FLV (1:6)	PGZ-HCl-FLV (1:8)	PGZ-HCl-FLV (1:10)
-C=O <sub>mez</sub> (a, b) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1741 b: 1682		a: 1743 (2) b: 1693 (9)	a: 1744 (3) b: 1697 (15)	a: 1743 (2) b: 1695 (13)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)	a: 1740 (1) b: 1693 (11)
-C=O <sub>FLV</sub> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		1572	1548 (24)	1546 (26)	1568 (8)	1565 (7)	1567 (5)	1565 (7)

$|\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>| = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 3. Modos de vibración de la forma sólida PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 and 1:10)**



La vibración  $\text{-C=O}_{\text{PGZ}^+}$  (b) presenta valores de desplazamiento comparando el fármaco puro con las distintas formas sólidas ( $\Delta\nu_{\text{promedio}} \sim 11.6 \text{ cm}^{-1}$ ). Esto indica que hubo cambios en las interacciones moleculares involucradas. Y a medida que aumenta la proporción de FLV en las muestras, esta vibración disminuye en intensidad. Con respecto a  $\text{-C=O}_{\text{PGZ}^+}$  (a), no se pueden atribuir cambios en las interacciones moleculares participantes, ya que los valores de  $\Delta\nu$  fueron bajos. Aunque paulatinamente, a medida que FLV aumenta, la intensidad de esta banda disminuye. Por otro lado, la banda correspondiente a  $\text{-C=O}_{\text{FLV}}$  en las estequiometrías (1:1 y 1:2) los valores de  $\Delta\nu$  indican la formación del sintón  $\text{-COO}\cdots\text{H-N}^+_{\text{pir}}$ , pero conforme la proporción de FLV aumenta,  $\Delta\nu$  disminuye ya que, como se mencionó anteriormente, la fase sólida se encuentra mezclada con FLV amorfa y el coamorfo (1:1). En este caso, a medida que aumenta el %w de FLV, aumenta la intensidad de las bandas.

#### **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ HCl-FLV (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)**

Inicialmente, todas estas relaciones estequiométricas exploradas mecanoquímicamente fueron evaluadas por DRXP, Figura 15 manteniendo constante FLV y variando PGZ·HCl.

En la relación estequiométrica 2:1, es posible ver la formación de NaCl, sin embargo, en las otras relaciones, ya no es visible. En primera instancia, no se puede asegurar la formación de coamorfos en todas estas relaciones estequiométricas ya que no se observa la presencia de un halo, y están presentes las reflexiones características de PGZ·HCl. Se hizo un intento de amorfizar PGZ·HCl puro por NG (150 min), Figura 16A-16G. Sin embargo, esto no tuvo éxito porque este fármaco no puede amorfizarse mediante molienda con bolas. En las otras proporciones (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1), se observa que a medida que aumenta el %w de PGZ·HCl, también aumenta la intensidad de sus reflexiones.

Con respecto a los resultados de CBD, se observa lo siguiente en la Figura 17 y la Tabla 4. Los termogramas individuales de CBD-ATG se encuentran en Figura 18A-18Ñ.

En la relación molar 2:1, el evento de transición vítrea no se puede observar a primera vista, sin embargo, con la curva de primera derivada del CBD se logra determinar esto, Figura 18A-18Ñ. Se observa un valor de  $T_g$  (47,2 °C) que indica la formación de la sal coamorfa (1:1; o 1:2), seguido de un segundo  $T_g$  (111,2 °C), que indica que PGZ·HCl permaneció sin reaccionar. La  $T_g$  calculada con la ecuación de Gordon Taylor, para el primer valor, es de 38.86 °C, la cual no se correlaciona bien con la experimental, y esto puede deberse a la presencia de las dos fases (coamorfa y PGZ·HCl sin reaccionar), Tabla 4.

En el caso de las demás estequiometrías no es evidente observar el valor de  $T_g$  pero con base en la curva de la primera derivada del CBD se pudo observar, Figura 18A-18Ñ. En todos los casos (4:1 (54,5 y 105,1 °C); 6:1 (59,6 y 99,2 °C); 8:1 (52,6 y 105,0 °C); y 10:1 (52,0 y 109,2 °C)) se aprecia la presencia de dos eventos de transición vítrea. Esto indica que hay una mezcla de dos formas sólidas dentro de la fase. Dado que, en todos los casos, el primer valor de  $T_g$  es muy cercano al de la sal coamorfa PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (1:1; o 1:2), esta forma está presente en la fase. La otra forma sólida debe ser PGZ·HCl sin reaccionar. En todas estas relaciones estequiométricas se observan dos eventos endotérmicos en el intervalo de ~130-200 °C. El primer pico se atribuye a la  $T_f$  de la sal coamorfa 1:1 y el segundo a la  $T_f$  de PGZ·HCl sin reaccionar. A medida que aumenta el %w de PGZ·HCl en cada muestra, aumenta el valor de  $\Delta H_f$  correspondiente a este fármaco sin reaccionar (4:1 (54,5 J/g); 6:1 (79,7 J/g); 8:1 (88,69 J/g); y 10:1 (95.0 J/g), contrario al  $\Delta H_f$  de la sal coamorfa 1:1 que decrece, Figura 18A-18Ñ.

25

30

5

10

15

20

25

30

Relación estequiométrica	PGZ-HCl (mg)	FLV (mg)	PGZ-HCl (%w)	FLV (%w)	T <sub>d</sub> primer pico (°C)	T <sub>d</sub> inicio segundo pico (°C)	T <sub>d</sub> segundo pico (°C)	ΔH <sub>f</sub> segundo pico (J/g)	T <sub>d</sub> exp / T <sub>d</sub> calc (°C)
2:1	202.7	113.9	64.02	35.98	-	N.D.	155.9	18.5	47.2/66.20
4:1	251.6	69.6	78.33	21.67	155.7	N.D.	155.7	14.9	54.5/65.48
6:1	302.7	57.7	83.99	16.01	155.1	N.D.	155.1	9.34	59.6/65.19
8:1	303.5	43.5	87.46	12.54	156.3	N.D.	156.3	6.53	52.6/65.02
10:1	302.6	34.9	89.66	10.34	155.6	N.D.	155.6	5.28	52.0/64.91

N. D.: No definido

Tabla 4. Datos termodinámicos de las diferentes formas sólidas de PGZ·HCl-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (2:1; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

Todas estas relaciones estequiométricas también fueron analizadas por FT-IR para observar los cambios en las interacciones intermoleculares que están participando entre los componentes. En la Figura 19 se muestra una expansión en el intervalo de 2000-1300  $\text{cm}^{-1}$ . La Tabla 5 muestra los valores de frecuencia de todos estos modos de vibración.

5 Los espectros completos de todas estas muestras se encuentran en Figura 20. En el caso de la vibración  $-\text{C}=\text{O}_{\text{FLV-}}$ , se observa un desplazamiento comparando los valores del fármaco puro con las formas sólidas binarias (intervalo  $\Delta\nu = 36\text{-}37 \text{ cm}^{-1}$ ), esto indica que el sintón  $-\text{COO}^{\cdots}\text{H-N}^+_{\text{pir}}$  se estableció, Tabla 5.

10 Por otro lado, en el caso del modo vibracional  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ+}}$ , los valores de  $\Delta\nu$  son muy bajos. Excepto para la estequiometría 2:1 y 6:1 donde se observan valores de  $\Delta\nu$  de 10, lo que indica que hubo un cambio en las interacciones moleculares participantes. Sin embargo, a medida que aumenta la proporción estequiométrica de  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$ , la banda (b) de 1682  $\text{cm}^{-1}$  se transforma en un doblete, lo que indica que existen dos tipos de  $\text{H-PGZ}^+$  dentro  
15 de la fase sólida, el que participa en el coamorfo 1:1 y el que permaneció sin reaccionar. Esto corrobora lo visto previamente en CDB, donde independientemente de la relación estequiométrica, se detecta la formación del coamorfo 1:1 y simultáneamente se observa  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$  sin reaccionar.

## 20 **Microscopía electrónica de barrido (MEB)**

La morfología de grano de las formas sólidas (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1) se inspeccionó y se comparó con los fármacos puros, Tabla 6. Las imágenes MEB se encuentran en la Figura 21A-21N.

25

30

Modo de vibración	PGZ-HCI	FLV	PGZ-HCI-FLV (2:1)	PGZ-HCI-FLV (4:1)	PGZ-HCI-FLV (6:1)	PGZ-HCI-FLV (8:1)	PGZ-HCI-FLV (10:1)
-C=O <sub>PGZ</sub> <sup>+</sup> (a,b,b') ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1741 b: 1682		a: 1742 (1) b: 1692 (10)	a: 1742 (1) b: 1682 (0) b': 1680 (2)	a: 1743 (2) b: 1682 (10) b': 1680 (2)	a: 1743 (2) b: 1682 (0) b': 1678 (4)	a: 1743 (2) b: 1684 (2) b': 1680 (2)
-C=O <sub>FLV</sub> <sup>-</sup> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		1572	1609 (37)	1609 (37)	1608 (36)	1609 (37)	1608 (36)

$|\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>| = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 5.** Modos de vibración de la forma sólida PGZ·HCI-FLV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 2:1; 4:1; 6:1; 8:1 and 10:1)

FLV pura	PGZ-HCI pura	Sal <del>coamorfá</del> PGZ <sup>-</sup> -FLV (1:1)	PGZ-HCI-FLV (1:6)	PGZ-HCI-FLV (1:10)	PGZ-HCI-FLV (6:1)	PGZ-HCI-FLV (10:1)
----------	--------------	---	-------------------	--------------------	-------------------	--------------------

<u>Morfología</u>	Hojueles	Forma prismática	Formas prismáticas compactadas	Formas prismáticas con diferentes tamaños	Formas ásperas mezcladas con hojuelas	Mezcla de formas prismáticas bien definidas con irregulares.	Prisma en forma pobremente definida
-------------------	----------	------------------	--------------------------------	---	---------------------------------------	--	-------------------------------------

**Tabla 6.** Morfología de grano de las formas sólidas (1:1; 1:6; 1:10; 6:1; and 10:1)

La morfología de grano de los fármacos puros es: FLV (hojuelas) y PGZ·HCl (forma prismática). En el caso de la sal coamorfa PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> 1:1, no presenta una morfología definida. Se asemeja a formas prismáticas poco definidas y muy compactas. Conforme se aumenta %w de FLV (1:6; y 1:10), se observan dos tipos de granos. En la relación molar 1:6 presentan granos prismáticos de diferentes tamaños. Pero en el caso de 1:10, se muestran formas ásperas mezcladas con hojuelas. Esto indica la presencia de dos tipos de formas sólidas, corroborando lo visto en CBD. La presencia de hojuelas indica la presencia de FLV sin reaccionar. Por otro lado, cuando aumenta %w de PGZ·HCl (6:1 y 10:1) se observa lo siguiente. Para 6:1, muestra una mezcla de formas prismáticas bien definidas con formas irregulares. Y para 10:1, la mayoría de los granos son prismáticos pobremente definidos. En cualquiera de estas dos formas no se observan mezclas de dos tipos de grano.

#### **Determinación de perfiles de disolución**

Se realizaron estudios de disolución de la FLV pura, así como de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:4; y 1:6), junto con las sales coamorfos PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (1:1; y 1:2), Figura 22. La Figura 23 muestra las gráficas con otra escala en el eje y para observar los perfiles de disolución con más detalle. El medio de disolución que se utilizó fue el recomendado por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13<sup>a</sup> edición, que es agua pura.<sup>91</sup> Inicialmente se intentó determinar la cantidad disuelta de FLV en los perfiles de disolución de las formas sólidas donde se varió %w de PGZ·HCl (2:1; 4:1; 6:1; 8:1, y 10 :1), pero fue imposible de cuantificar ya que las tabletas eran insolubles en agua. Asimismo, no fue posible determinar la cantidad disuelta correspondiente de FLV para las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:8; y 1:10), ya que la tableta se disolvió inmediatamente al contacto con el medio, no permitiendo realizar las cuantificaciones. Los valores de  $K_{int}$  se presentan en la Tabla 7.

	FLV pura	Sal coamorfa PGZ <sup>+</sup> -FLV <sup>-</sup> (1:1)	Sal coamorfa PGZ <sup>+</sup> -FLV <sup>-</sup> (1:2)	PGZ·HCl-FLV (1:4)	PGZ·HCl-FLV (1:6)
K <sub>int</sub> mg/cm <sup>2</sup> ·min	13.6270 ± 0.8127	0.0220 ± 0.0014	0.1057 ± 0.0113	2.4953 ± 0.0309	3.5049 ± 0.3547

Todos los valores están asociados con su correspondiente desviación estándar

**Tabla 7.** Valores de K<sub>int</sub> para FLV pura, sales coamorfos PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> (1:1; and 1:2),  
5 formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:4; and 1:6).

Las formas sólidas amorfas pueden proporcionar velocidades de disolución más rápidas y concentraciones de disolución más altas en comparación con sus análogos cristalinos.<sup>55,68,113,114</sup> En general, las formas cristalinas de los fármacos son  
10 termodinámicamente más estables (mayor densidad y punto de fusión) y, en consecuencia, tienen mayor energía libre y menor solubilidad en comparación con sus contrapartes amorfas.<sup>114</sup> En este caso, cuando se forman los coamorfos, presentarán valores de energía de red cristalina disminuidos en comparación con los componentes  
15 cristalino, contribuyendo significativamente a mejorar la solubilidad ya que las moléculas están orientadas aleatoriamente debido a que estos sistemas carecen de una red cristalina ordenada. Esta situación favorece fácilmente la liberación de moléculas aisladas. Esto produce una sobresaturación una vez que la forma coamorfa se introduce en el medio acuoso ya que se liberan grandes cantidades del fármaco en la solución y  
20 esto se conoce como "efecto resorte". La duración de este efecto depende de la tendencia del fármaco a recrystalizarse en disolución. Esta situación de sobresaturación se puede limitar si el proceso de transformación del estado amorfo del fármaco al estado cristalino es muy rápido.<sup>115</sup> De lo contrario, esta sobresaturación puede beneficiarse cuando la transformación de amorfo→cristal se produce más lentamente, esto se conoce como  
25 efecto paracaídas. La prolongación del efecto paracaídas en sistemas coamorfos dependerá de la naturaleza del segundo componente, ya que este puede retrasar e impedir la nucleación y crecimiento cristalino del primer componente, ralentizando el proceso de cristalización.<sup>113</sup> Por lo tanto, este concepto de "resorte-paracaídas" puede

explicar la ventaja de solubilidad de los coamorfos farmacéuticos. El coamorfo se disocia en grupos de fármacos amorfos o nanocristalinos (efecto resorte), que se transforman mediante la disolución rápida de polimorfos metaestables para formar una fase cristalina estable siguiendo las etapas de la ley de Ostwald.<sup>55</sup>

5 Según el valor determinado de  $K_{int}$  de la FLV pura ( $13,6270 \pm 0,8127$  mg/cm<sup>2</sup>·min), indica que este fármaco se disuelve rápidamente en agua. La pendiente es muy pronunciada, y esto puede considerarse como el “efecto resorte”. Después de 25 min, se han liberado aproximadamente 145 mg de FLV. En el caso de las demás formas sólidas, la evaluación de los estudios disolución debe analizarse por separado.

10 La sal coamorfa 1:1, el perfil de disolución exhibe una  $K_{int}$  muy baja ( $0.0220 \pm 0.0014$  mg/cm<sup>2</sup>·min). Inicialmente, este perfil no fue el esperado, ya que, como se mencionó anteriormente, las formas coamorfos presentan una reducción en los valores de la red cristalina ( $\Delta H$ : sal coamorfa 1:1: 38.73 J/g vs FLV pura: 97.00 J/g, Tabla 1) que facilita la liberación y el enriquecimiento repentino de la concentración de fármaco en el medio.

15 Esto indica que lo que probablemente está sucediendo es que la transformación de FLV (amorfo→cristal) ocurre muy rápido. Se ha propuesto que el mecanismo de prolongación de la situación de sobresaturación para dispersiones sólidas poliméricas puede presentar tres escenarios.<sup>116</sup>

(A) El fármaco se disuelve y se libera rápidamente en la disolución, elevando precipitadamente la concentración de moléculas y, posteriormente, el fármaco se precipita por la transformación amorfo→cristal.

(B) Simultáneamente, el fármaco y el polímero se liberan progresivamente, mientras que el fármaco permanece amorfo en la superficie de las partículas no disueltas.

(C) El fármaco y el polímero se liberan progresivamente; sin embargo, el fármaco se encuentra en forma de cristales en la superficie de las partículas no disueltas.

25 Dentro de estos tres escenarios, se señala que el polímero juega un papel importante ya que puede actuar como “retardador” o “acelerador” de la transformación amorfo→cristal. Y esto depende en gran medida de las interacciones fármaco-polímero (formación y ruptura de enlaces de hidrógeno y/o interacciones hidrofóbicas). Esto es importante ya  
30 que la contribución de estas interacciones puede retardar o acelerar el proceso de



nucleación y crecimiento de cristales. Además, el grado de lipofilia que presenta el polímero puede acelerar o retardar esta.

Aunque estos escenarios se proponen para sistemas de polímeros de dispersión sólida, la situación (C) explica lo que está sucediendo en nuestro sistema. No hay que olvidar que los coamorfos se encuadran dentro de las familias de las dispersiones sólidas.<sup>117</sup>

5 Para los coamorfos se ha mencionado que, para los sistemas binarios, cuando ambos componentes presentan fuertes interacciones intermoleculares, el coformador puede facilitar la disolución del fármaco poco soluble. Por lo tanto, la velocidad de disolución del componente poco soluble depende de la solubilidad del coformero.<sup>57</sup> En este sentido, 10 PGZ·HCl presenta una solubilidad a pH 7,39 (tampón glicina) de 0,020 mmol/L y de 0,033 mmol/L (tampón fosfato, pH 7,40), revelando que la solubilidad es dependiente del tipo de tampón, asimismo del valor de pH.<sup>118</sup> Así, el PGZ·HCl es de clase II según BCS y es insoluble en agua.<sup>119</sup> Con base en esto, la sal PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup> con alta cristalinidad presenta interacciones intermoleculares muy fuertes en comparación con la sal coamorfa 1:1 ( $\Delta H_f$ : 15 223.6 vs 38.73 J/g, Tabla 1). Todo esto indica que cuando el H-PGZ<sup>+</sup> se libera de la forma coamorfa al medio acuoso, su baja solubilidad acelera la nucleación de la sal PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>, acomodando esta fase cristalina en las partículas no disueltas. Esto evita que se libere FLV. Algo interesante a destacar es que durante los primeros 60 min no se observa liberación de FLV, Figura 23, sin embargo, después de este tiempo, este fármaco se libera muy lentamente (150 min, ~2 mg). Se puede argumentar que una cierta cantidad de la sal cristalizada en la superficie de las partículas no disueltas se vuelve a disolver, liberando FLV.

En el caso del otro coamorfo (1:2), se encontró un comportamiento de liberación de FLV similar al observado con el coamorfo (1:1). Se propone que H-PGZ<sup>+</sup> se libera 25 rápidamente, pero debido a su baja solubilidad en el medio, esto acelera el proceso de nucleación para formar la sal cristalina PGZ<sup>+</sup>-FLV<sup>-</sup>. Por esta razón, se observa un efecto de sobresaturación muy pobre.

En el caso de las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:4; y 1:6) se observa un perfil diferente. Estas composiciones binarias son mezclas de dos fases sólidas: sal coamorfa 1:1 y FLV 30 amorfa sin reaccionar. Sin embargo, el FLV amorfo puede liberarse en el medio acuoso. A medida que aumenta %w de FLV en cada fase sólida, también aumenta el valor de  $K_{int}$ .

Debe enfatizarse aquí que el comportamiento de liberación de FLV en estas formas sólidas es diferente del observado con sales coamorfos 1:1 o 1:2. En las formas sólidas PGZ·HCl-FLV (1:4 y 1:6), se libera fluvastatina sódica; en este caso, el contraión Na<sup>+</sup> no acelera la recristalización del fármaco, caso contrario con la sal coamorfa, donde el  
5 contraión H-PGZ<sup>+</sup>, por su escasa solubilidad en agua, sí acelera este proceso.

Dado esto, FLV puro tiene un perfil de disolución considerado como "efecto resorte". Sin embargo, los coamorfos 1:1 y 1:2, aparentemente el gran avance de la relajación entálpica, indica que los componentes se encuentran en un avanzado estado de recristalización, por lo que al entrar al medio de disolución se transforman en la sal de  
10 alta cristalinidad, presentando un proceso de liberación de FLV muy pobre. Por otro lado, en el caso de las otras formas sólidas, su comportamiento de liberación de FLV depende del contenido de %w.

## 2) Fases sólidas combinando PGZ·HCl y RSV

### 15 **Materiales**

Todos los reactivos farmacéuticos se compraron a Tokyo Chemical Industry™ (PGZ·HCl: P1901) o Merck-Supelco México™ (RSV: PHR1928) y se usaron tal como se recibieron. Los disolventes se compraron a Tecsiqum™ y se usaron tal y como se recibieron.

### 20 **Métodos experimentales**

#### **Cribado de disolventes LAG y NG (estequiometría 2:1)**

El cribado de disolventes LAG o NG para la preparación de las formas sólidas se realizó utilizando un dispositivo Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch. PGZ·HCl (237,00 mg, 0,6032 mmol) y RSV (150,00 mg, 0,1498 mmol) se molieron en una relación  
25 estequiométrica de 2:1. Debe recordarse que, por el número de moles utilizados en la reacción, se liberan dos moléculas RSV. Para cada experimento LAG, se agregaron 100 µL de disolvente. Los disolventes utilizados fueron hexano, acetato de etilo (AcOEt), etanol (EtOH) y agua. Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). Los experimentos de NG o LAG se  
30 realizaron a 600 rpm durante 30 min.

### **Evaluación de la formación de la sal multicomponente PGZ-RSV (EtOH, relación estequiométrica 2:1) a diferentes tiempos de molienda**

Los estudios de molienda de PGZ-RSV (LAG con EtOH) se llevaron a cabo alargando los tiempos de molienda y aplicando un tratamiento térmico (T.T.) a 139 °C. Se molió PGZ·HCl (237,00 mg, 0,6032 mmol) y RSV (150,0 mg, 0,1498 mmol). Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). Los experimentos se llevaron a cabo a 600 rpm. Se extrajo periódicamente una muestra para analizarla por DRXP a los 30 min, 60 min, 90 min y 120 min. A la muestra a los 120 min se le aplicó T.T. El T.T. se llevó a cabo utilizando un horno de convección mecánica OMH60 Heratherm Thermo Scientific®. Se inició con una temperatura de 50 °C, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, y temperatura máxima hasta llegar a 139 °C por 1 h. Una vez sacados los polvos del horno, se muelen en caliente en un mortero durante 30 min (2 h + T.T.).

### **15 Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)**

La Tabla 10 muestra las cantidades en mg de cada fármaco utilizado para preparar las formas sólidas correspondientes. Para cada forma sólida, se utilizó NG durante 30 min. En el caso de la forma sólida (1:1), los tiempos de molienda se extendieron hasta 150 min. Sin embargo, se tomaron muestras periódicamente para poder caracterizarlas a diferentes tiempos de molienda (30, 60, 90, 120 min).

### **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV(4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)**

La Tabla 12 muestra las cantidades en mg de cada fármaco utilizado para preparar las formas sólidas correspondientes. Para cada forma sólida, se utilizó NG durante 30 min. Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro).

### **Evaluación de la capacidad de amorfización de la RSV**

30 Partiendo de 250 mg de RSV, se molió en NG. Cabe señalar que se extrajeron periódicamente (30, 60, 90, 120 y 150 min) aproximadamente 40 mg de muestra para ser

caracterizada por CBD-ATG. Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). Los experimentos se llevaron a cabo a 600 rpm.

## 5 Estudios de disolución intrínseca

Las constantes de disolución intrínsecas ( $K_{int}$ ) se determinaron de acuerdo con las condiciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).<sup>120</sup> Los experimentos se realizaron utilizando tabletas preparadas con una prensa hidráulica con una fuerza de prensado de 220 kg/cm<sup>2</sup>. Las velocidades de disolución se determinaron usando el aparato de Wood de acuerdo con la USP. Los perfiles de disolución se realizaron utilizando ácido clorhídrico y tampón de cloruro de potasio (pH= 2,0) como medio de disolución establecido para PGZ·HCl (USP).<sup>120</sup> Los experimentos se realizaron por triplicado a 37 °C bajo agitación constante (100 rpm) en un volumen constante de 900 mL. Los perfiles se cuantificaron mediante un equipo HPLC Agilent 1260 serie Infinity II, con automuestreador de alto rendimiento (G1367E) en las siguientes condiciones cromatográficas: fase móvil metanol, agua y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH = 2), (60:25:15), con un flujo de 1.500 mL/min, utilizando una columna Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 x 150 mm, con un tamaño de partícula de 5 µm, con un detector UV-vis de matriz de diodos, y las muestras se midieron a una longitud de onda de 238nm.

20

## RESULTADOS

### Cribado de disolventes LAG y NG (estequiometría 2:1)

La relación molar (2:1) PGZ·HCl-RSV se usó como modelo de reacción en el cribado de disolventes LAG y NG, Tabla 8. Cabe señalar que esta estequiometría se usó para observar si se forma la sal coamorfa. Se usó LAG para explorar la influencia de los disolventes (variando la polaridad) para ver qué efecto tiene en la formación de la forma sólida. Las formas sólidas binarias obtenidas fueron analizadas por DRXP, Figura 24. En primera instancia no se observa una alta cristalinidad ya que se observa un aporte de amorficidad en todos los resultados. También se observa que tampoco hay diferencias en la obtención de la forma sólida por LAG (variando los disolventes). En el caso de los difractogramas (NG y AcOEt) son los que presentan un perfil más parecido a la formación

30

de una fase coamorfa. No se observa la presencia de  $\text{CaCl}_2$  en ninguna de las formas sólidas, un subproducto esperado en caso de que se haya formado la sal multicomponente. A partir de estos resultados, podemos afirmar que fue imposible formar la sal multicomponente con alta cristalinidad. Tratando de obtener la sal multicomponente, extendimos los tiempos de reacción y aplicamos T.T. a la muestra LAG utilizando EtOH. Este resultado mostró una mayor cristalinidad en comparación con los demás. Los resultados obtenidos se analizaron mediante DRXP, Figura 25. Inmediatamente se observa que a partir de los primeros 30 min de molienda se formó la fase sólida y que aun extendiendo los tiempos de reacción a 2 h y aplicando T.T., la fase sólida no sufre ningún cambio ya que se observa que el patrón de difracción persiste en cada caso. Cabe recalcar que en estos estudios alargando los tiempos de molienda no se observó la presencia de  $\text{CaCl}_2$ .

Asimismo, estas formas sólidas fueron analizadas por CBD-ATG, Figura 26. Los termogramas individuales de todos estos resultados, asimismo los fármacos puros se muestran en la Figura 27A-27L. En la tabla 8 se muestran los datos termodinámicos de estas muestras.

Observando los termogramas obtenidos de la preparación por cribado con disolvente LAG o NG, son diferentes a los perfiles de los componentes puros. A primera vista, NG presenta tres eventos térmicos diferentes, presentando temperatura de transición vítrea ( $T_g$ :  $52,55^\circ\text{C}$ ), temperatura de cristalización ( $T_c$ :  $116,26^\circ\text{C}$ , exo) y temperatura de fusión ( $T_f$ :  $164,27^\circ\text{C}$ ). Cabe señalar que el evento  $T_g$  presenta una endotermia de relajación entálpica. Una señal  $T_g$  clásica no presenta esta pequeña endotermia. La aparición de este evento implica una relajación entálpica ( $\Delta H$ ) debido al envejecimiento o relajación de la muestra amorfa. Este efecto de relajación de entalpía endotérmica aumentará a medida de que la forma sólida envejezca o se relaje con el tiempo.<sup>83</sup> La presencia de  $T_c$  en el CBD se atribuye a  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$ . Esto se menciona, porque se hizo un intento de amorfizar el  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$  mediante molienda, pero no se tuvo éxito, Figura 16A-16G. El grado de relajación que puede alcanzar uno de los componentes depende del cambio de entalpía, y esto se considera como un equilibrio de pasar de un estado vítreo a un líquido

sobreenfriado.<sup>94</sup> De esta forma, se observa una contribución de la relajación de entalpía endotérmica significativa (5,21 J/g). Por lo tanto, la velocidad a la que PGZ·HCl se aproxima a un estado relajado se produce inmediatamente después de que se haya superado la transición vítrea. RSV no puede evitar la recristalización ya que no es capaz de mantener PGZ·HCl en un estado amorfo. El valor de  $T_g$  del PGZ·HCl puro no se pudo obtener a partir de la primera derivada de la DSC; contrario con RSV puro, Figura 27A-27L. Esto indica que el PGZ·HCl por sí mismo no tiene la capacidad de amorfizarse, al menos por molienda. Se ha informado que la cristalización de sacarosa se puede inhibir mediante la adición de aditivos (poli(vinilpirrolidona), poli(vinilpirrolidona-co-vinil-acetato), dextrano trehalosa, etc.) ya que estos polímeros establecen interacciones intermoleculares con el carbohidrato. A nivel molecular, los aditivos imparten diferencias sutiles en la movilidad molecular de la mezcla que no se reflejan en el valor de  $T_g$ .<sup>97</sup> En este caso, Zografi et al mencionan que la movilidad molecular no debe verse como el único factor que controla la inhibición de la cristalización de la sacarosa. Indican que deben considerarse factores termodinámicos y geométricos que controlan la nucleación.<sup>97</sup> Este proceso de recristalización de uno de los componentes dentro de los sistemas coamorfos ya se ha visto anteriormente, tadalafil-repaglinida.<sup>95</sup> La observación de un solo valor de  $T_g$  indica la miscibilidad de los componentes formando una forma monofásica amorfa (coamorfo), ya que la presencia de dos valores de  $T_g$  denota que los constituyentes estarían separados en dos fases.<sup>93</sup> Adicionalmente, el perfil de difractograma de la forma sólida obtenida por NG muestra una gran contribución amorfa, indicando la formación del coamorfo 2:1, Figura 24.

El valor de  $T_g$  se calculó (67.41 °C) con la ecuación de Fox (ecuación 3). Se ha mencionado que cuando las ecuaciones de predicción de  $T_{g\text{mix}}$  se desvían del valor experimental es porque no contemplan las interacciones intermoleculares entre los componentes de la mezcla.<sup>29,121</sup> Las desviaciones positivas por encima de los valores predichos por la ecuación de Fox indican que los dos componentes interactúan a nivel molecular.<sup>121–123</sup> En nuestro caso, ocurre lo contrario; el valor de  $T_g$  calculado está por encima del valor experimental (52,55 °C). De hecho, el valor calculado es muy cercano al valor de  $T_g$  de PGZ·HCl informado (64.4 °C). De esta forma, se sugiere que además

de que la ecuación de Fox no contempla las interacciones entre los componentes, creemos, que como indica Zografi deben contribuir otros factores que provoquen este tipo de desviación entre los valores calculados y experimentales<sup>97</sup> La contribución de la relajación de la entalpía no está contemplada en esta ecuación, lo que debe influir en que la predicción no correlacione bien.

En el caso de la forma sólida preparada por LAG en AcOEt presentó los valores de  $T_c$ : 110.11°C, y  $T_f$ : 164.98°C pero faltó la presencia de  $T_g$ . La falta de  $T_g$  puede indicar que, bajo estas condiciones de preparación, los componentes no presentaron miscibilidad para formar un coamorfo.<sup>58,113</sup> En el caso de las otras formas sólidas (hexano, EtOH y agua), no presentaron  $T_g$  ni  $T_c$ , solo  $T_f$ , Tabla 8. En el caso de las formas sólidas preparadas por LAG (hexano y EtOH), presentaron eventos endotérmicos en 72,8 y 63,1 °C respectivamente, que se atribuyen a moléculas de agua de hidratación según ATG. El termograma correspondiente para LAG (agua) presenta dos endotermas que indican la formación de una mezcla física. Esto indica que la molienda por medio de NG favorece la formación de los coamorfos. De esta forma, podemos observar el potencial que puede tener la molienda para acceder a una diversidad de formas sólidas. En este caso, en este sistema, explorándolo por cribado con disolvente LAG o NG, se obtuvo: NG (coamorfo); agua (mezcla física); EtOH y hexano (no definido). Cabe destacar que en el caso de la forma sólida AcOEt no favoreció completamente la formación de los coamorfos como se logró con NG. Por lo tanto, la molienda puede representar una gran herramienta en el estudio ex-situ para la propuesta de vías de reacción y mecanismos de reacción.<sup>124</sup>

25

30

5

10

15

20

25

30

Cribado LAG o NG	PGZ-HCl (mg)	RSV (mg)	PGZ-HCl (%w)	RSV (%w)	T <sub>f</sub> primer pico (°C)	T <sub>inicio</sub> pico (°C)	T <sub>f</sub> segundo pico (°C)	ΔH <sub>f</sub> segundo pico (J/g)	T <sub>g</sub> exp / T <sub>g</sub> clcd (°C)
PGZ.HCl	-	-	-	-	-	190.0	197.8	125.5	64.4
RSV	-	-	-	-	-	175.2	225.8	115.2	72.8
NG	237.0	150.0	61.24	38.76	T <sub>c</sub> : 116.26 exo	T <sub>f</sub> : 153.69	T <sub>f</sub> : 164.27	52.12	52.55/67.41
Hexano	237.0	150.0	61.24	38.76	-	153.61	164.68	52.77	-
AcOEt	237.0	150.0	61.24	38.76	T <sub>c</sub> : 110.11 exo	T <sub>f</sub> : 152.77	T <sub>f</sub> : 164.98	50.44	-
EtOH	237.0	150.0	61.24	38.76	-	148.86	159.11	38.79	-
Agua	237.0	150.0	61.24	38.76	123.05	147.03	156.70	18.69	-

49

Tabla 8. Datos termodinámicos de los diferentes resultados preparados por cribado  
LAG o NG



Las interacciones participantes en estas formas sólidas se evaluaron mediante FT-IR. Inicialmente, se espera la formación del sintón  $-\text{COO}\cdots+\text{H-N}_{\text{pir}}$ , que es un enlace de hidrógeno asistido por carga, como se mencionó anteriormente.

- 5 Los espectros se analizaron en el intervalo de  $2000\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ , Figura 28. Los espectros completos de todos los resultados se encuentran en la Figura 29. Los modos vibratorios  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}^+}$  ( $1744$  y  $1690\text{ cm}^{-1}$ )<sup>112</sup> y  $-\text{C}=\text{O}_{\text{RSV}^-}$  ( $1543\text{ cm}^{-1}$ )<sup>125</sup> de los fármacos puros se evaluaron, Tabla 9. Se calcularon los valores de  $\Delta\nu$  de cualquiera de los modos de vibración de todas las muestras. Los resultados indicaron que no hubo cambios en las
- 10 interacciones intermoleculares participantes, excepto en  $-\text{C}=\text{O}_{\text{PGZ}^+}$  (b), que presentó un  $\Delta\nu$  de  $11\text{ cm}^{-1}$ . El no observar ningún cambio de  $\Delta\nu$  en el modo de vibración  $-\text{C}=\text{O}_{\text{RSV}^-}$  en cualquiera de las formas sólidas obtenidas indica que no se estableció el sintón  $-\text{COO}\cdots+\text{H-N}_{\text{pir}}$ . Esta evidencia confirma que la forma sólida obtenida por NG no es una sal coamorfa. Por lo tanto, se sugiere que se formó un coamorfo, donde los dos componentes
- 15 presentan miscibilidad formando una monofásica amorfa. Se han informado algunos sistemas coamorfos (p. ej., simvastatina/glipizida) en los que no se detectaron interacciones intermoleculares entre los componentes. La glipizida actuó como agente antiplastificante.<sup>71</sup>

20

25

30

5

10

15

20

25

30

Modo de vibración	PGZ-H Cl	RSV	PGZ-HCl-RSV (NG)	PGZ-HCl-RSV (Hexano)	PGZ-HCl-RSV (EtOH)	PGZ-HCl-RSV (AcOEt)	PGZ-HCl-RSV (Agua)
-C=O <sub>mez</sub> (a,b) <sup>1</sup> ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1741 b: 1682		a: 1743(2) b: 1693(11)	a: 1743(2) b: 1693(11)	a: 1743(2) b: 1693(11)	a: 1743(2) b: 1693(11)	a: 1743(2) b: 1693(11)
-C=O <sub>asv</sub> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		c: 1542	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)	c: 1543 (1)

$|\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>| = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 9.** Asignación de bandas vibracionales de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV (2:1) por cribado por disolventes LAG o

NG

### **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)**

Primero se evaluaron este conjunto de formas sólidas binarias para comprobar la formación de los coamorfos. En este caso, la relación estequiométrica de PGZ·HCl permanece constante y RSV varía. Inicialmente se evaluaron las diferentes proporciones mediante DRXP, Figura 30.

Se observa que en cualquiera de estas relaciones molares se observa un halo intenso en  $2\theta \sim 20^\circ$ . Esto indica a primera vista que se formaron coamorfos para cualquier caso. Sólo en el caso de la estequiometría 1:1 se observa incipientemente en el halo la presencia de reflexiones correspondientes a PGZ·HCl. En este sentido, ampliamos los tiempos de molienda (30, 60, 90, 120 y 150 min) para comprobar si esto favorece la formación completa del coamorfo y si desaparecen las reflexiones correspondientes a PGZ·HCl. Los resultados de CBD-ATG y DRXP de la fase sólida PGZ·HCl-RSV 1:1 a diferentes tiempos de molienda se presentan en la Figura 31A-31B. Los termogramas CBD-ATG individuales de la fase sólida PGZ·HCl-RSV 1:1 a diferentes tiempos de molienda se muestran en la Figura 32A-32E. La extensión de los tiempos de molienda ayudó a que las reflexiones de PGZ·HCl desaparecieran después de 1 h de molienda, SM4. En cuanto a los CBD, Figuras 31A-31B y 32A-32E, se observa que dentro de los primeros 30 a 90 min de molienda, aparece un  $T_g$  (30 min: 55,41 °C; 60 min: 57,77 °C; 90 min: 57,27 °C),  $T_c$  (30 min: 111,46 °C; 60 min: 120,72 °C; 90 min: 128,52 °C) y  $T_f$  (30 min: 156,39 °C; 60 min: 155,39 °C; 90 min: 155,49 °C). Los datos termodinámicos de estas muestras se encuentran en la Tabla 10.

25

30

Cribado LAG o NG	PGZ-HCl (mg)	RSV (mg)	PGZ-HCl (%w)	RSV (%w)	T <sub>i</sub> primer pico (°C)	T <sub>i</sub> inicio, segundo pico (°C)	T <sub>i</sub> segundo pico (°C)	ΔH <sub>f</sub> segundo pico (J/g)	T <sub>end</sub> /T <sub>ex.clicd.</sub> °C
1:1 <sup>a</sup>	201.3	251.8	44.42	55.58	T <sub>c</sub> : 110.53 <del>8X0</del>	T <sub>m</sub> : 130.87	T <sub>m</sub> : 156.39	24.75	56.12/68.81
1:2	125.6	318.6	28.27	71.73	-	145.2	159.9	16.75	110.4/70.21
1:4	57.2	291.5	16.40	83.60	-	143.9	158.8	9.247	112.7/71.27
1:6	50.0	375.43	11.75	88.25	-	144.6	154.7	4.166	114.9/71.70
1:8	33.3	333.8	9.07	90.93	-	143.0	151.8	2.008	115.2/71.94
1:10	33.3	417.14	7.39	92.61	-	141.6	150.7	1.125	117.3/72.10

<sup>a</sup> Datos termodinámicos de la fase sólida obtenidos durante los primeros 30 min de molienda Figura 32A-32E.

**Tabla 10.** Datos termodinámicos de las diferentes formas sólidas de PGZ-HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

De nuevo, se propone que la aparición de  $T_c$  en los CBD (30, 60 y 90 min) se debe a la presencia de PGZ·HCl semicristalino en esta fase sólida. Esto se debe a que PGZ·HCl es reactivo a amorfizarse mediante acciones de molienda, Figura 16A-16G. Se observa en los termogramas CBD de la forma sólida PGZ·HCl-RSV 1:1 a diferentes tiempos de molienda, que los valores de  $\Delta H_c$  (entalpía de cristalización) disminuyen a medida que aumenta el tiempo: (30 min: 39,57 J/g; 60 min: 24,26 J/g y 90 min: 16,29 J/g). Aunque todavía se detecta un valor de  $\Delta H_c$  (1.197 J/g) a los 120 min, se debe considerar que ya no se observa  $T_g$ , lo que indica que el coamorfo 1:1 contiene moléculas de agua de hidratación. Pero hay que tener en cuenta que a medida que disminuye  $\Delta H_c$  conforme aumentan los tiempos de molienda, aumenta el valor de relajación de entalpía endotérmica: (30 min: 6,97 J/g; 60 min: 8,18 J/g; y 90 min: 8,16 J/g). Esto implica que, a mayor tiempo de molienda, disminuye la cantidad de PGZ·HCl semicristalino en la mezcla coamorfa, pero se promueve la relajación de este fármaco. Esto provoca que luego de 120 min de molienda, ambos componentes pierden su miscibilidad y gradualmente se separan físicamente. A medida que RSV se separa, permite la absorción de moléculas de agua. Es bien sabido que un coamorfo puede establecer principalmente enlaces de hidrógeno entre sus componentes participantes, lo que garantiza el mezclado entre ellos, formando una forma amorfa monofásica. Sin embargo, parece que al extender los tiempos de molienda permite que se pierda la miscibilidad entre los constituyentes porque estas interacciones se rompen, permitiendo que las moléculas de agua establezcan puentes de hidrógeno con los componentes.<sup>83</sup> Nuevamente, como se vio en el coamorfo 2:1, RSV no puede inhibir la recristalización de PGZ·HCl.

El valor de  $T_g$  calculado (68.81 °C) con la ecuación de Fox está por encima del valor experimental, Tabla 10. Por esta razón, como se mencionó con el coamorfo 2:1, se asume que deben existir otros factores además de las interacciones entre los componentes no contemplados en la ecuación de Fox, resultando en un valor mayor al esperado.

Además, las formas sólidas (1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10) se caracterizaron por CBD, Figura 33. Los termogramas individuales de CBD-ATG de todas estas formas sólidas se presentan en la Figura 34A-34Ñ. Los datos termodinámicos están contenidos en la Tabla 10.

Todas las relaciones molares exploradas presentaron valores de  $T_g$ : (1:2; 110,4 °C), (1:4; 112,7 °C), (1:6; 114,9 °C), (1:8; 115,2 °C), y (1:10; 117,3 °C). Adicionalmente, todas estas formas sólidas presentan moléculas de agua de hidratación de acuerdo con ATG. Existe una gran discrepancia entre los valores calculados y los determinados experimentalmente, Tabla 10. Es difícil atribuir esta diferencia a interacciones intermoleculares no contempladas en la teoría de la ecuación de Fox. Se propone que en estos resultados coexistan dos formas sólidas, el coamorfo (ya sea 1:1 o 2:1) y el RSV amorfo sin reaccionar. Esto se sugiere por dos razones: (1) moliendo RSV pura a diferentes tiempos, dentro de los primeros 30 min, se observa un evento de  $T_g$  a 120,75 °C, Figura 35A-35E. Como se puede observar en la Figura 27A-27L, la RSV que se utilizó al inicio es anhidra y presenta su  $T_g$  a 72.8 °C. Adicionalmente, presenta una entalpía de relajación de 128.9° ( $T_{onset}$ ), la cual es muy cercana a la  $T_g$  observada cuando la RSV es molida. También se debe tener en cuenta que, a través de la molienda, la RSV se hidrata, y es por eso por lo que ocurre el cambio en los valores de  $T_g$ ; y (2) por medio de imágenes MED muestran dos tipos diferentes de morfología de grano, lo que indica que coexisten dos formas sólidas. Por lo tanto, el valor de  $T_g$  experimental esperado para los coamorfos en cada una de estas muestras no se pudo observar ya que se superpone con las endotermas correspondientes a las moléculas de agua de hidratación. Una vez más, hubo discrepancias entre los valores de  $T_g$  calculados y los experimentales correspondientes a los coamorfos, Tabla 10. Esto lo atribuimos a que el coamorfo está mezclado con el RSV amorfo.

Algo a destacar es que comparando el  $\Delta H_m$  del RSV puro (Tabla 8) es mucho mayor que cualquiera de estas formas sólidas. De hecho, se observa que al aumentar el %w RSV, hay una disminución sistemática en los valores de  $\Delta H_m$ , Tabla 10. Se ha mencionado que mayores entalpías de mezclado, ya sean positivas o negativas, generalmente conducen a no idealidades significativas.<sup>83</sup> A medida que aumenta la proporción de RSV, los dos componentes se vuelven más miscibles dados los valores de  $\Delta H_m$ .

Con estos resultados, cuando ambos fármacos se encuentran en relaciones estequiométricas cercanas (2:1 o 1:1), a partir del análisis CBD se observa la presencia de  $T_g$ , lo que indica que, en estas condiciones, ambos componentes tienen alta miscibilidad formando una sola fase amorfa (coamorfo). En el caso de las demás

relaciones estequiométricas, se propone la coexistencia simultánea de la forma coamorfa y RSV amorfa.

Además, estas formas sólidas se analizaron mediante FT-IR evaluando las bandas  $\text{-C=O}_{\text{PGZ}^+}$  y  $\text{-C=O}_{\text{RSV-}}$ , Tabla 11 y la Figura 36. Los espectros completos de todos estos resultados se muestran en la Figura 37.

5

Inicialmente, observando la vibración  $\text{-C=O}_{\text{RSV-}}$ , no se percibieron desplazamientos comparando RSV pura y RSV en las diferentes formas sólidas. Esto indica que el sintón esperado  $\text{-COO}^-\cdots\text{H-N}_{\text{pir}}$  no se estableció en ningún resultado. En el caso específico de la forma sólida 1:1, según CBD, es coamorfa. Sin embargo, no es sal. Esto corrobora que

10 en ningún caso de los difractogramas se observó la presencia de  $\text{CaCl}_2$  como subproducto. Asimismo, como se observa en la relación molar 2:1, los dos componentes forman una forma amorfa monofásica (coamorfa), pero no es una sal. A medida que aumenta %w de RSV en las muestras, la banda correspondiente a  $\text{-C=O}_{\text{RSV-}}$  aumenta en intensidad. Se observaron cambios ( $\Delta\nu$ ) en los modos de vibración de  $\text{-C=O}_{\text{PGZ}^+}$  (a y b).  
15 Sin embargo, no son significativos para considerar que se formó la sal coamorfa. A medida que aumenta el %w de RSV y  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$  permanece constante, la intensidad de  $\text{-C=O}_{\text{PGZ}^+}$  (b) disminuye.

20

25

30

5

10

15

20

25

30

Modo de vibración	PGZ-HCl	RSV	PGZ-HCl-RSV (1:2)	PGZ-HCl-RSV (1:4)	PGZ-HCl-RSV (1:6)	PGZ-HCl-RSV (1:8)	PGZ-HCl-RSV (1:10)
-C=O <sub>resz</sub> (a,b.) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1744 b: 1690		a: 1745(1) b: 1695(5)	a: 1748(4) b: 1697(7)	a: 1748(4) b: 1700(10)	a: 1749(5) b: 1700(10)	a: 1748(4) b: 1700(10)
-C=O <sub>rsv</sub> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		c: 1542	c: 1543(1)	c: 1543(1)	c: 1543(1)	c: 1543(1)	c: 1543(1)

$|\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>| = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 11.** Asignación de bandas vibracionales de las formas sólidas PGZ-HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)



## Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV (4:1; 6:1; 8:1; y 10:1)

Inspeccionando los difractogramas de estas formas sólidas, se observa algo interesante, 5  
Figura 38. Variando la relación estequiométrica de RSV y manteniendo constante la de PGZ·HCl, se observa en todos los casos reflexiones características de PGZ·HCl. A medida que aumenta el %w de PGZ·HCl, aumenta la intensidad de estas reflexiones. Aunque también se aprecia un gran aporte de amorficidad en todas las muestras. Se destaca que no se aprecia un halo en los difractogramas.

10 Los resultados de CBD de las estequiometrías (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1) se muestran en la Figura 39. Los datos termodinámicos de estas muestras se presentan en la Tabla 12. Acerca de los termogramas CBD-ATG individuales de estas proporciones se muestran en la Figura 40A-40H. Inicialmente, todos los termogramas CBD muestran dos eventos 15  
térmicos. El primero se atribuye a moléculas de agua de hidratación. Esto es corroborado por ATG. Cabe destacar que a medida que aumenta el %w de PGZ·HCl en las muestras, disminuye el  $\Delta H$  del valor de hidratación de este evento térmico (4:1 (10,1 J/g); 6:1 (5,2 J/g); 8:1 (5,3 J/g) y 10:1 (3,5 J/g)).

20

25

30

5

10

15

20

25

30

Relación estequiométrica	PGZ-HCl (mg)	RSV (mg)	PGZ-HCl (%w)	RSV (%w)	T <sub>1</sub> primer pico (°C)	T <sub>1</sub> inicio segundo pico (°C)	T <sub>1</sub> segundo pico (°C)	ΔH <sub>f</sub> segundo pico (J/g)	T <sub>de exp</sub> / T <sub>de calcd</sub> °C
4:1	300	93.84	76.17	23.83	76.9	N.D.	173.3	138.3	50.5/66.22
6:1	300	62.55	82.74	17.26	74.3	N.D.	177.8	120.7	52.1/65.70
8:1	350	54.8	85.82	14.18	71.4	N.D.	182.2	127.4	56.8/65.47
10:1	350	43.79	88.87	11.13	71.0	N.D.	183.6	120.0	59.1/65.24

59

Tabla 12. Datos termodinámicos de las diferentes formas sólidas de PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

N.D.: No definido

En el caso de estos resultados variando la relación molar, es posible observar valores experimentales de  $T_g$  muy similares a los obtenidos en los coamorfos (1:1 y 2:1), Tabla 10. No obstante, estos valores se encuentran por debajo de los valores de  $T_g$  calculados con la ecuación de Fox, Tabla 10. En este sentido, se piensa que tal como se observó en la exploración de las proporciones donde se varió RSV y se dejó constante PGZ·HCl, en estas muestras coexisten dos fases sólidas, lo que hace que estos valores estén por encima de los valores experimentales. Se sugiere que dos formas sólidas residen simultáneamente en estas muestras, la coamorfa (ya sea 1:1 o 2:1) y PGZ·HCl sin reaccionar. Esto se propone porque (1) en los resultados de FT-IR, a medida que aumenta el %w de PGZ·HCl en las muestras, la banda correspondiente a  $-C=O_{PGZ^+}$  (b y b') se desdobra, indicando la presencia de dos especies de H-PGZ<sup>+</sup> (la que participa en el coamorfo y PGZ·HCl); y (2) en el segundo evento endotérmico en los termogramas CBD, se observa que contiene dos picos superpuestos que se deben al coamorfo y a PGZ·HCl sin reaccionar. La observación de picos superpuestos es más evidente en la muestra PGZ·HCl-RSV 10:1. Se observan dos valores de  $T_f$ , pero el primero (159.6 °C) es similar al observado en el coamorfo 1:1.

Es importante señalar que los valores experimentales de  $T_g$  encontrados para los coamorfos en las formas sólidas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1) no presentan la endotermia de relajación entálpica observada en los coamorfos 2:1 y 1:1, Figura 40A-40H. Esto indica que la movilidad molecular de los fármacos amorfos se reduce en presencia de PGZ·HCl sin reaccionar.

Los espectros FT-IR de estas relaciones de estequiometría se muestran en la Figura 41 y la Tabla 13. Los espectros completos se muestran en la Figura 42. Inicialmente, las bandas de vibración  $-C=O_{PGZ^+}$  (a y b), se observan cambios en los valores de  $\Delta\nu$  que son insignificantes. Sin embargo, se observa que a medida que aumenta el %w de PGZ·HCl en las muestras, la vibración  $-C=O_{PGZ^+}$  (b) se desdobra en dos bandas. Esto indica que existen dos tipos de H-PGZ<sup>+</sup> en fase sólida, uno que participa en la formación del coamorfo 1:1, y el otro como PGZ·HCl sin reaccionar. Esto corrobora lo visto en CBD.

En cuanto a la banda  $-C=O_{RSV}$ , se observan cambios en los valores de  $\Delta\nu$ , pero no indican de manera convincente la formación del sintón  $-COO\cdots^+H-N_{pir}$  para considerar

que se ha formado una sal coamorfa. Esto corrobora lo observado en DRXP donde no se apreció la presencia del subproducto  $\text{CaCl}_2$  esperado. De nuevo, con base en toda la evidencia, el coamorfo debe formarse (no en forma de sal) mezclado con  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$  sin reaccionar.

5

### **Microscopía electrónica de barrido (MEB)**

La morfología de grano de las formas sólidas (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1) se inspeccionó y se comparó con los fármacos puros, Tabla 14. Las imágenes SEM están en la Figura 43A-43L.

10

Los fármacos puros mostraron una morfología de grano del tipo RSV (irregular) y  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$  (prismática). En el caso del coamorfo 1:1, no presentan una morfología definida, aunque se asemeja a formas prismáticas poco definidas. En el caso de que se aumente el %w de RSV (1:6; y 1:10), se observan dos tipos de granos: uno irregular y otro en forma de bastón. Esto corrobora lo visto en CBD de que es una mezcla de fases sólidas, el coamorfo y RSV amorfo sin reaccionar. Para las formas sólidas donde se incrementa el %w de  $\text{PGZ}\cdot\text{HCl}$  (6:1; y 10:1), el grano presenta una forma prismática poco definida. No es evidente observar dos tipos de granos, para confirmar lo visto en CBD de tener una mezcla de fases sólidas.

20

25

30

Modo de vibración	PGZ-HCl	RSV	PGZ-HCl-RSV (4:1)	PGZ-HCl-RSV (6:1)	PGZ-HCl-RSV (8:1)	PGZ-HCl-RSV (10:1)
-C=O <sub>pez</sub> (a,b,b') ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1741 b: 1682		a: 1743 (2) b: 1683 (1) b': 1682 (0)	a: 1743 (2) b: 1690 (8) b': 1682 (0)	a: 1743 (2) b: 1684 (2) b': 1682 (0)	a: 1743 (2) b: 1684 (2) b': 1682 (0) c: 1549 (7)
-C=O <sub>RSV</sub> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		c: 1542	c: 1548 (6)	c: 1548 (6)	c: 1548 (6)	

$|\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>| = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 13.** Asignación de bandas vibracionales de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 and 10:1)

92

RSV pura	PGZ-HCl pura	Coamorfo PGZ-HCl-RSV (1:1)	PGZ-HCl-RSV (1:6)	PGZ-HCl-RSV (1:10)	PGZ-HCl-RSV (6:1)	PGZ-HCl-RSV (10:1)
Morfología Irregular	Forma <u>prismática</u>	Mezcla de formas prismáticas e irregulares	Mezcla de formas irregulares y bastones	Mezcla de formas irregulares y bastones	Mezcla de formas prismática pobremente definida	Forma prismática pobremente definida

**Tabla 14.** Morfología de grano de las formas sólidas (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1)

### Determinación de perfiles de disolución

Se realizaron estudios de perfiles de disolución para las formas sólidas (1:1, 2:1, 1:4, 6:1 y 1:10), así como para los fármacos puros PGZ·HCl y RSV. Inicialmente, estos estudios se llevaron a cabo en el medio recomendado para RSV por la USP, que es una solución tampón de citrato a pH 6,6.<sup>120</sup> Desafortunadamente, fue imposible cuantificar la RSV en este medio ya que el PGZ·HCl precipita inmediatamente, perturbando la liberación del RSV en la disolución. De esta forma, se realizaron los estudios en el medio recomendado para PGZ·HCl, donde se pudieron cuantificar simultáneamente ambos fármacos. Se han informado sistemas coamorfos binarios en los que los componentes se liberan sincronizadamente en el medio de disolución.<sup>57</sup> Esto se atribuye a que los componentes establecen interacciones intermoleculares de corto alcance; principalmente sintones centrosimétricos (homo o hetero) formados a través de enlaces de hidrógeno. Este fenómeno de liberación simultánea de ambos componentes se ha observado en las mezclas coamorfos de naproxeno-cimetidina<sup>123</sup> e indometacina-naproxeno.<sup>126</sup> En el caso de la primera mezcla coamorfa, se establece el homosintón  $-\text{COOH}\cdots\text{HOOC}-$ . En el caso del segundo, se forma el heterosintón anillo imidazol $\cdots\text{HOOC}-$ .

Se ha propuesto que la liberación sincronizada es consecuencia de que ambos componentes presentan fuertes interacciones intermoleculares. Por ejemplo, la adición de prolina al sistema binario coamorfo de naproxeno-triptófano mejoró las interacciones intermoleculares y aumentó el perfil de disolución del naproxeno.<sup>127</sup> También se observó una mejora en los perfiles de la indometacina cuando se mezcló con aminoácidos para formar coamorfos. Se reveló que estas mezclas mostraban fuertes interacciones de sal/sal parcial entre el fármaco y los aminoácidos, lo que ayudó a mejorar el efecto de disolución.<sup>121</sup> También se menciona que en estos dos sistemas coamorfos, la velocidad de disolución del constituyente poco soluble depende de la solubilidad del coformador. Entonces, el coformador puede facilitar la mejora del perfil de disolución del fármaco con problemas de disolución.<sup>57</sup>

Por otro lado, los coamorfos son formas sólidas que presentan valores de energía de red cristalina disminuidos en comparación con los componentes iniciales.<sup>70</sup> Esto altera la energía de red de los coamorfos ya que los componentes están en un estado amorfo dentro de la fase sólida. Esto modifica las propiedades de disolución y solubilidad de los

componentes ya que carecen de una disposición de red cristalina. Esto favorece la liberación espontánea de las moléculas al medio. Este escenario se conoce como el "efecto resorte", en el que se liberan grandes cantidades del fármaco en la disolución. La duración de este "efecto resorte" dependerá de la tendencia a recrystalizar del fármaco que se libera. En otras palabras, la sobresaturación puede ser limitada si en solución la transformación (amorfo→cristalino) del fármaco ocurre rápidamente. Y, como se mencionó anteriormente, la velocidad de disolución depende adicionalmente del coformador, ya que este puede retrasar e impedir la nucleación y el crecimiento de cristales del fármaco, ralentizando el proceso de cristalización.<sup>113</sup> Si el coformador permite que el proceso de recrystalización se ralentice, esta situación se conoce como "efecto paracaídas".<sup>55,68,114</sup> De esta forma, al evaluar las tasas de disolución intrínseca de las formas binarias sólidas, presentaron la liberación sincronizada de ambos componentes en el medio, aun cuando no se establecieron fuertes interacciones intermoleculares entre los componentes, como se ha visto en otros sistemas. Con respecto a la Figura 44, los  $K_{int}$  de RSV se presentan en la Tabla 15. Comparando los valores de  $K_{int}$  de los dos coamorfos (2:1:  $0,04191 \pm 0,00901$ ; y 1:1:  $0,08922 \pm 0,00378$ ), estos fueron más bajos que el fármaco RSV puro ( $0.15475 \pm 0.00429$ ), Tabla 15. Se debe considerar que este medio no es el sugerido para RSV (ácido clorhídrico y tampón de cloruro de potasio pH= 2.0). Se ha mencionado que las condiciones de disolución recomendadas por la FDA para RSV deben mantenerse a pH 6,6. En medios de disolución con pH 1,2 y 4,5 se ha observado la presencia de productos de degradación del RSV.<sup>128</sup> En nuestras determinaciones cromatográficas se detectaron más picos de los esperados (analitos no identificados), que se atribuyen a estos productos de degradación del RSV. Ya se ha descrito en detalle los productos de degradación que se observan cuando el RSV se encuentra en medios ácidos.<sup>129</sup> Con base en esto, se sugiere que en este medio ácido se protona el anión RSV (sal de calcio → forma ácida), lo que cambia su solubilidad y no permite el efecto de sobresaturación una vez que se introduce la forma coamorfa en el medio. Y paralelamente, como este medio está indicado para PGZ·HCl. Aparentemente, si PGZ·HCl permanece disuelto, no perturba el proceso de liberación de RSV. Dada esta situación, si la solubilidad del RSV cambia debido a su protonación, el efecto de sobresaturación es limitado, no observándose un

enriquecimiento repentino de la concentración de fármaco en el medio. Por esta razón, la  $K_{int}$  de los coamorfos no es mayor que la del RSV puro. El coamorfo 1:1 presentó mayor valor de  $K_{int}$  que el coamorfo 2:1, debido a que el primero presenta mayor %w de RSV (1:1: 55,58%) y (2:1: 38,76%). En el caso de las formas sólidas PGZ·HCl-RSV (1:4; 6:1; y 1:10), la mezcla binaria 6:1 tiene el menor %w de RSV (17,26%) y fue la que presentó la  $K_{int}$  más baja ( $0,02953 \pm 0,00329$ ). Para las demás formas sólidas, el %w de RSV varía de la siguiente manera: PGZ·HCl-RSV (1:4 (83,60%); y 1:10 (92,61%)). No está claro por qué el que contenía el %w más bajo de RSV tiene un valor de  $K_{int}$  más alto ( $0,12320 \pm 0,00153$  y  $0,11724 \pm 0,01791$ ). En el caso de los perfiles de liberación de PGZ·HCl se observó lo siguiente, Figura 45. Cabe recalcar que PGZ·HCl es un fármaco clase II (SCB).<sup>130</sup> Según los valores de  $K_{int}$  (Tabla 15), el coamorfo 2:1 ( $0,07324 \pm 0,00691$ ) presenta un valor 1,03 veces mayor con respecto a PGZ·HCl puro ( $0,07076 \pm 0,00317$ ). Esto indica que en este sistema coamorfo (2:1) se observa el "efecto resorte", pero este es limitado porque, como se mencionó, si existe la liberación simultánea de ambos fármacos al medio, si se protona RSV, consume protones del medio que hacen variar el pH. Por lo tanto, esta variación de pH limita el efecto de sobresaturación. Se ha informado que la solubilidad de PGZ·HCl depende del tipo de tampón y, por lo tanto, del valor de pH.<sup>118</sup> Comparando ambos coamorfos considerando el %w de PGZ·HCl, (2:1 (61,24%); y 1:1 (44,42%)), ambos presentan valores de  $K_{int}$  muy similares ( $0,07324 \pm 0,00691$  y  $0,06970 \pm 0,00269$ ). En estos casos no se observó que la cantidad disuelta de PGZ·HCl dependa del %w. Por eso se sugiere que el "efecto resorte" existe pero que se ve afectado por el cambio de pH. En las formas sólidas que no son coamorfos (1:4; 6:1 y 1:10) presentaron valores de  $K_{int}$  mucho más bajos ( $0,12320 \pm 0,00153$ ;  $0,02953 \pm 0,00329$ ; y  $0,11724 \pm 0,01791$ ). De estas, la mezcla binaria (6:1: 82,74%) es la que presentó la mayor  $K_{int}$ . De los otros dos (1:4: 16,40%; y 1:10: 7,39%), no encontramos explicación de por qué presentaban valores de  $K_{int}$  tan similares. Cabe señalar que la forma sólida 6:1, aun teniendo el %w de PGZ·HCl mayor que los coamorfos (2:1 ó 1:1), estos últimos tuvieron un comportamiento de liberación superior debido a los mayores valores de  $K_{int}$ . Esto corrobora lo descrito anteriormente, estos coamorfos presentan un "efecto resorte" limitado por la variación del pH debido al consumo de protones del medio por parte de los productos de degradación del RSV.



5

10

15

20

25

30

$K_{int}$ mg/cm <sup>2</sup> ·min	RSV pura	PGZ·HCl puro	Coamorfos	PGZ·HCl-RSV	Coamorfos	PGZ·HCl-RSV	PGZ·HCl-RSV	PGZ·HCl-RSV	PGZ·HCl-RSV	PGZ·HCl-RSV
				1:1	2:1	1:4				
RSV	0.15475 ± 0.00429	-	0.08922 ± 0.00378	0.04191 ± 0.00901	0.12320 ± 0.00153	0.02953 ± 0.00329	0.11724 ± 0.01791			
PGZ·HCl	-	0.07076 ± 0.00317	0.06970 ± 0.00269	0.07324 ± 0.00691	0.02906 ± 0.00136	0.02953 ± 0.00456	0.01294 ± 0.00113			

Todos los valores están asociados a su correspondiente desviación estándar.

**Tabla 15.** Valores de  $K_{int}$  correspondientes a la liberación sincronizada de RSV puro y PGZ·HCl. Asimismo, las formas coamorfos PGZ·HCl-RSV (2:1; y 1:1) y las formas sólidas PGZ·HCl-RSV (1:4; 6:1; y 1:10)

### 3) Fases sólidas combinando PGZ·HCl y ATV

#### Materiales

Todos los reactivos farmacéuticos se compraron a Tokyo Chemical Industry™ (PGZ·HCl: P1901) o Merck-Supelco México™ (ATV: PHR1422) y se usaron tal como se recibieron.

5 Los disolventes se compraron a Tecsiqum™ y se usaron tal como se recibieron.

#### Métodos experimentales

Cribado de disolventes LAG y NG (estequiometría 2:1)

El cribado de disolventes LAG o NG para la preparación de las formas sólidas se realizó utilizando un dispositivo Planetary Micro Mill Pulverisette™ 7 Fritsch. Se molieron PGZ·HCl (196.00 mg, 493.00 mmol) y ATV (150.00 mg, 248.00 mmol) en una relación estequiométrica inicial 2:1. Debe recordarse que por el número de moles utilizados en la reacción se liberan dos moléculas ATV<sup>-</sup>. Para cada experimento LAG, se agregaron 100 μL de disolvente. Los disolventes utilizados fueron hexano, acetato de etilo (AcOEt), etanol (EtOH) y agua. Se utilizaron tazones de acero inoxidable de 20 mL que contenían 10 bolas de acero inoxidable (10 mm de diámetro). Los experimentos de NG o LAG se realizaron a 600 rpm durante 30 min.

#### 20 Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-ATV (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)

La Tabla 16 muestra las cantidades en mg de cada fármaco utilizado para preparar las formas sólidas correspondientes. Para cada forma sólida, se utilizó NG durante 30 min.

#### 25 Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-ATV (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)

La Tabla 18 muestra las cantidades en mg de cada fármaco utilizado para preparar las formas sólidas correspondientes. Para cada forma sólida, se utilizó NG durante 30 min.

#### Estudios de disolución intrínseca

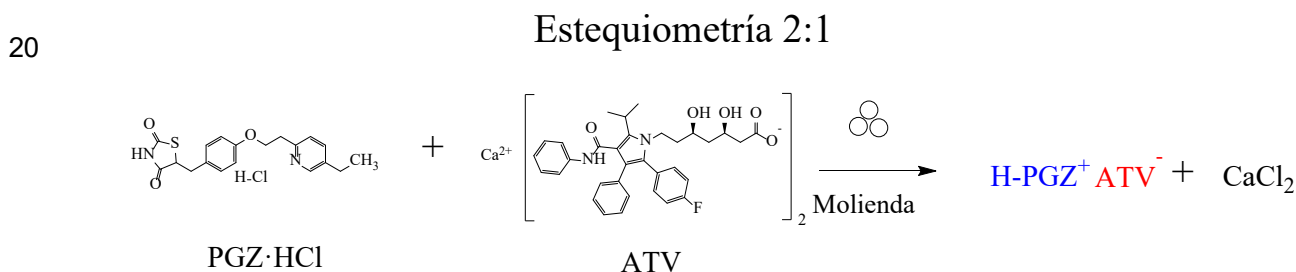
Las constantes de disolución intrínsecas ( $K_{int}$ ) se determinaron de acuerdo con las condiciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).<sup>91</sup> Los experimentos se realizaron utilizando tabletas preparadas con una prensa hidráulica

con una fuerza de prensado de 220 kg/cm<sup>2</sup>. Las velocidades de disolución se determinaron usando el aparato de Wood de acuerdo con la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos). Los perfiles de disolución se realizaron utilizando un tampón de fosfato de potasio (pH = 6.8) como medio de disolución establecido para ATV (FEUM).<sup>91</sup> Los experimentos se realizaron por triplicado a 37 °C bajo agitación constante (100 rpm) en un volumen constante de 900 mL. Los perfiles se cuantificaron mediante un equipo HPLC Agilent 1260 serie Infinity II, con automuestreador de alto rendimiento (G1367E) en las siguientes condiciones cromatográficas: fase móvil metanol:H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0.01 mol/L (70:30) con un flujo de 1.500 mL/min, utilizando una columna Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 x 150 mm, con un tamaño de partícula de 5 µm, con un detector UV-vis de matriz de diodos, y las muestras se midieron a una longitud de onda de 238nm.

## RESULTADOS

### Cribado de disolventes LAG y NG (estequiometría 2:1)

Se utilizó como reacción modelo la estequiometría PGZ·HCl-ATV (2:1) esperando la formación de la sal fármaco-fármaco y la formación de CaCl<sub>2</sub>.



De inicio se exploró esta relación molar 2:1 por medio de NG y LAG (utilizando varios de disolventes de distintas polaridades), para ver que efecto tenía esto en el producto final. Las muestras se caracterizaron por medio de DRXP, Figura 46.

De los resultados se observa que por medio de NG se puede acceder a la formación de una forma totalmente amorfa (carente de reflexiones), lo que de inicio indica la formación del coamorfo. Caso contrario con LAG, donde en cualquier caso se observan reflexiones

correspondientes a PGZ·HCl sin reaccionar. Como ya se mencionado anteriormente esto puede deberse a la reticencia de PGZ·HCl de amorfizarse por medio de molienda. De esta forma, NG promueve la formación del coamorfo. Con respecto a los termogramas CBD de estas mismas muestras se describe de forma detallada en la patente mexicana concedida **“FASES SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO CONTENIENDO TIAZOLIDINEDIONAS Y ESTATINAS”** concedida el 26 de enero de 2022 (MX/a/2018/015062), número de título de patente 389662, Figura 47.

#### **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-ATV (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10)**

Mediante DRXP se analizaron las formas sólidas obtenidas después de la molienda por medio de NG, Figura 48.

Se observa que las relaciones molares 1:1 y 1:2 presentan una gran contribución amorfa, con incipientes reflexiones que son contribución de PGZ·HCl sin amorfizar. En caso de las estequiometrías 1:4 y 1:6 estas formas sólidas presentan una contribución amorfa, pero, las reflexiones debidas a PGZ·HCl aumentan en intensidad comparadas con (1:1 y 1:2). Por último, la relación molar 1:8 las reflexiones PGZ·HCl disminuyen nuevamente en intensidad y en el caso de 1:10 el difractograma presenta un halo en  $\sim 20^\circ 2\theta$ .  
Interesantemente las reflexiones PGZ·HCl desaparecieron por completo.

Estas formas sólidas binarias también se estudiaron por medio de CDB-ATG, Figura 49. Los datos termodinámicos obtenidos a partir de CBD de estas muestras se presentan en la Tabla 16. Los termogramas individuales de estas formas sólidas se encuentran en la Figura 50A-50H. De acuerdo con los resultados las formas sólidas binarias 1:1; 1:4; 1:8; y 1:10, presentan moléculas de agua de hidratación (alrededor de  $(71.31-75.27^\circ\text{C})$ ). Solamente 1:2 y 1:6 no presentaron absorción de moléculas de agua. Se calcularon los valores de  $T_g$  mediante la ecuación de Fox (ecuación 3). Cabe destacar que no hubo correlación entre el  $T_g$  calculado y el  $T_g$  experimental. Con respecto a los puntos de fusión de las formas sólidas; las muestras 1:1; 1:4 y 1:6 mostraron consistencia en este

(intervalo 155.28-158.0 °C). Las muestras 1:2 (191.98 °C); 1:8 (127.88 °C) y 1:10(147.15 °C) tienen valores de  $T_f$  distintos a las otras muestras.

Los valores de  $\Delta H_{fus}$  del segundo pico presenta una tendencia a disminuir conforme  
5 aumenta el %w de ATV, Tabla 15.

Estas formas sólidas binarias también fueron analizadas por FT-IR, Figura 51 (espectros  
en el intervalo de 1900-1200  $\text{cm}^{-1}$ ). Los espectros completos se encuentran en la Figura  
52. La Tabla 17 presenta los valores de vibración más característicos de los fármacos  
involucrados.

10

15

20

25

30

<u>Estequiometría</u>		PGZ-HCl (mg)	ATV (mg)	PGZ-HCl (%w)	ATV (%w)	T <sub>g</sub> ciclo (°C)	T <sub>g</sub> exp (°C)	T <sub>fus</sub> primer pico (°C)	T <sub>inicio</sub> segundo pico (°C)	T <sub>fus</sub> segundo pico (°C)	ΔH <sub>fus</sub> segundo pico (J/g)
1:1		99.9	147.02	40.44	59.56	95.05	127.87	75.27	141.35	158.00	13.72
1:2		50.1	144.42	25.75	74.25	107.64	142.10	160.96	183.80	191.98	3.625
1:4		25.2	138.64	15.38	84.62	118.76	120.10	71.31	146.82	158.00	2.353
1:6		20	166.37	10.73	89.27	124.53	94.93	127.41	141.35	155.28	2.405
1:8		16.8	184.9	8.32	91.68	127.71	99.65	72.50	115.29	127.28	3.054
1:10		10.1	138.4	6.8	93.2	129.87	130.45	73.98	135.47	147.15	2.948

**Tabla 16.** Datos termodinámicos de las diferentes formas sólidas de PGZ-HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10).

<u>Modo de vibración</u>	PGZ-HCl	ATV	PGZ-HCl-ATV (1:1)	PGZ-HCl-ATV (1:2)	PGZ-HCl-ATV (1:4)	PGZ-HCl-ATV (1:6)	PGZ-HCl-ATV (1:8)	PGZ-HCl-ATV (1:10)
-C=O <sub>PGZ-HCl</sub> (a,b,b') (Δν cm <sup>-1</sup> )	a: 1741		a: 1744(3)	a: 1745(4)	a: 1750(9)	a: 1748(7)	a: 1753(12)	a: 1750(9)
	b: 1682		b: 1693(11)	b: 1695(13)	b: 1697(15)	b: 1696(14)	b: 1699(17)	b: 1698(16)
-C=O <sub>ATV</sub> (c) (Δν cm <sup>-1</sup> )		c: 1578	c: 1580(2)	c: 1580(2)	c: 1577(1)	c: 1579(1)	c: 1579(1)	c: 1594(6)

Δν cm<sup>-1</sup> = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

**Tabla 17.** Asignación de bandas vibratoriales de las formas sólidas PGZ-HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10).

El valor de estiramiento de  $C=O_{ATV}$  es de  $1578\text{ cm}^{-1}$ .<sup>131</sup> Analizando esta banda de estiramiento y comparándola con las formas sólidas binarias obtenidas, se observa que no hay cambios significativos de  $\Delta\nu$  (Tabla 17) lo que indica que no se estableció el sintón esperado. Al parecer se forman coamorfos pero no es una sal, esto también corroborado porque no se observa la formación de  $CaCl_2$ , Figura 48. Con respecto a las bandas  $C=O_{PGZ\cdot HCl}$  (a,b,b') se observa que si hubieron cambios significativos de  $\Delta\nu$  (Tabla 17), aunque hay que considerar que estas son debidas al establecimiento de interacciones intermoleculares de fuerza moderada, pero esto no implica que se haya formado una sal coamorfa en cualquiera de los casos.

10 **Evaluación de la formación de las formas sólidas PGZ·HCl-ATV(4:1; 6:1; 8:1 y 10:1)**

De inicio, estas formas sólidas binarias se inspeccionaron por medio de DRXP, Figura 53. Se observa que en todas las muestras existe una contribución amorfa muy pobre, comparado con las relaciones estequiométricas (1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8 y 1:10). Esto se debe principalmente a la renuencia de PGZ·HCl a amorfizarse por medio de molienda de bolas, Figura 16A-16G. Esto se corrobora, ya que se observan las reflexiones características de este fármaco en todos los difractogramas. Se debe enfatizar que en ninguno de los casos se observa la presencia de  $CaCl_2$ , Figura 53. De primera instancia, se puede decir que no se formaron coamorfos en ningún caso.

20 Con respecto a los resultados de CBD-ATG de estas muestras se encontró lo siguiente, Figura 54. Los termogramas individuales de estas formas sólidas se muestran en la Figura 55A-55E. Los datos termodinámicos se muestran en la Tabla 18.

25

30

5

10

15

20

25

30

<u>Estequiometría</u>	<u>PGZ-HCl</u> (mg)	<u>ATV</u> (mg)	<u>PGZ-HCl</u> (%w)	<u>ATV</u> (%w)	<u>T<sub>g</sub> cíclic</u> (°C)	<u>T<sub>g</sub> exp</u> (°C)	<u>T<sub>fus</sub> primer</u> <u>pico</u> (°C)	<u>T<sub>inicio</sub></u> <u>segundo pico</u> (°C)	<u>T<sub>fus</sub></u> <u>Segundo</u> <u>pico</u> (°C)	<u>ΔH<sub>fus</sub></u> <u>Segundo</u> <u>pico</u> J/g
4:1	100.1	34.7	74.25	25.75	75.01	143.60	-	163.45	174.77	61.89
6:1	100.1	23.10	81.25	18.75	71.78	88.46	132.55	145.14	178.87	90.55
8:1	100.1	17.3	85.26	14.74	70.14	166.73	140.02	170.35	182.43	16.22
10:1	100.1	13.8	87.88	12.12	69.61	101.21	136.51	154.55	184.03	103.2

73

**Tabla 18.** Datos termodinámicos de las diferentes formas sólidas de PGZ-HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).



A partir de los termogramas CDB no se observan moléculas de agua absorbidas de acuerdo con los resultados de ATG. En los termogramas CBD se observa que cada muestra es una mezcla de componentes, ATV amorfo, probablemente la formación del coamorfo y PGZ·HCl sin reaccionar y sin amorfizarse. Al aumentar el %w de PGZ·HCl en las muestras no hay un patrón claro en los valores de  $\Delta H_{fus}$  del segundo pico.

Adicionalmente, estas formas sólidas se analizaron por medio de FT-IR, Figura 56 (espectros en el intervalo de 1900-1200  $\text{cm}^{-1}$ ). Los espectros completos se encuentran en la Figura 57. La Tabla 19 presenta los valores de vibración más característicos de los fármacos involucrados. Tomando en cuenta el modo de vibración  $-\text{C}=\text{O}_{\text{ATV}}$  por medio de los valores  $\Delta\nu$  se observan cambios pequeños, que no indica que se haya llevado a cabo la reacción de metátesis. Esto corroborado porque no se observa la formación de  $\text{CaCl}_2$ , Figura 53.

15

20

25

30

5

10

15

20

25

30

Modo de vibración	PGZ-HCl	ATV	PGZ-HCl-ATV (2:1)	PGZ-HCl-ATV (4:1)	PGZ-HCl-ATV (6:1)	PGZ-HCl-ATV (8:1)	PGZ-HCl-ATV (10:1)
-C=O <sub>PGZ.HCl</sub> (a, b, b') ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )	a: 1741 b: 1682		a: 1742(1) b: 1692(10) b': 1683(1)	a: 1744(3) b: 1690(8) b': 1681(1)	a: 1742(1) b: 1689(7) b': 1682(0)	a: 1742(1) b: 1687(5) b': 1682(0)	a: 1741(0) b: 1680(2)
-C=O <sub>ATV</sub> (c) ( $\Delta\nu$ cm <sup>-1</sup> )		c: 1578	c: 1581(3)	c: 1589(11)	c: 1581(3)	c: 1584(6)	c: 1584(6)

$|\Delta\nu$  cm<sup>-1</sup>| = modo de vibración del fármaco puro – modo de vibración de la forma sólida binaria

75

**Tabla 19.** Asignación de bandas vibracionales de las formas sólidas PGZ·HCl-ATV en diferentes relaciones estequiométricas (4:1; 6:1; 8:1 y 10:1).

Por otro lado, los cambios observados de  $\Delta v$  siguiendo el modo de vibración de  $C=O_{PGZ \cdot HCl}$  (a,b,b'), Tabla 19, fueron muy bajos indicando que se establecieron interacciones intermoleculares de fuerza moderada. Con estos resultados se puede afirmar que no se formaron sales coamorfos.

5

**Microscopía electrónica de barrido (MEB)**

La morfología de grano de las formas sólidas (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1) se inspeccionó y se comparó con los fármacos puros, Tabla 20. Las imágenes SEM están en la Figura 21A-21N y 58A-58L.

10

	ATV pura	PGZ·HCl pura	PGZ·HCl-ATV (1:1)	PGZ·HCl-ATV (1:6)	PGZ·HCl-ATV (1:10)	PGZ·HCl-ATV (6:1)	PGZ·HCl-ATV(10:1)
Morfología	Bastones irregulares	Forma prismática	Especie de plumas muy pequeñas	Formas irregulares	Formas esféricas irregulares	Especie de plumas muy pequeñas	Formas esféricas irregulares

**Tabla 20.** Morfología de grano de las formas sólidas (1:1; 1:6; 1:10; 6:1 y 10:1).

**Determinación de perfiles de disolución**

Los gráficos de los perfiles de disolución de las formas sólidas se muestran en la Figura 59. Los valores de  $K_{int}$  se encuentran en la tabla 21. El valor de  $K_{int}$  está en función del %w de ATV, conforme aumenta este el valor de la constante aumenta. De esta forma, la muestra PGZ·HCl-RSV 1:10 presenta el valor de  $K_{int}$  más alto. De hecho, comparándola con ATV pura, hubo un aumento de 1.02 veces.

20

25

5  
10  
15  
20  
25  
30

$K_{int}$ mg/cm <sup>2</sup> ·min	ATV pura	PGZ-HCl-RSV 1:1	PGZ-HCl-RSV 2:1	PGZ-HCl-RSV 1:4	PGZ-HCl-RSV 6:1	PGZ-HCl-RSV 1:10
ATV	0.7490 ± 0.0880	0.2550 ± 0.0810	0.0880 ± 0.0520	0.5800 ± 0.0670	0.0290 ± 0.0030	0.7640 ± 0.0440

Todos los valores están asociados a su correspondiente desviación estándar.

**Tabla 21.** Valores de  $K_{int}$  correspondientes a la liberación de ATV de las formas PGZ-HCl-ATV (1:1; 2:1; 1:4; 6:1 y 1:10), asimismo para ATV pura.

**Potencial aplicación de la invención**

En esta invención se describe la preparación y caracterización de las formas sólidas binarias seleccionadas del grupo que comprende PGZ·HCl-FLV; PGZ·HCl-RSV y PGZ·HCl-ATV, que son coamorfos fármaco fármaco, y en los que se explora diversas relaciones estequiométricas entre los componentes involucrados: 1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8; 1:10; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1, en donde PGZ-HCl es clorhidrato de pioglitazona y EST es una estatina seleccionada del grupo que comprende rosuvastatina (RSV), Fluvastatina (FLV) y Atorvastatina (ATV).

Se destaca que previamente en la patente mexicana “FASES SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO CONTENIENDO TIAZOLIDINEDIONAS Y ESTATINAS” concedida el 26 de enero de 2022 (MX/a/2018/015062), número de título de patente 389662 ya se había registrado la preparación por métodos mecanoquímicos de las fases sólidas PGZ·HCl-RSV; PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-ATV pero en relaciones estequiométricas 1:1 y 2:1.

En la presente solicitud hicimos una extensión de estos estudios sintetizando un mayor número de estequiometrías. Se exploraron varias relaciones estequiométricas entre los dos fármacos ya que se ha mencionado que la formación de coamorfos en una proporción de 1:1, 2:1 o 1:2 no garantiza que sea la dosis terapéuticamente relevante.<sup>82</sup>

Se evaluaron los perfiles de disolución de estas formas binarias. Se observó aumento en la  $K_{int}$  de la forma PGZ·HCl-RSV comparado con PGZ·HCl pura en el medio recomendado por la Farmacopea de los Estados Unidos (FEU) para este último fármaco. Lamentablemente en estos sistemas no se pudieron determinar las  $K_{int}$  en el medio recomendado para RSV de acuerdo con la FEU. En el caso del sistema PGZ·HCl-FLV no hubo mejora en los perfiles de disolución comparado con FLV pura.

Por último, el sistema PGZ·HCl-ATV 1:10 mostró un aumento en el perfil de disolución comparado con la liberación de ATV.

30

De esta forma, los sistemas PGZ·HCI-RSV y PGZ·HCI-ATV son potenciales candidatos para la fabricación de un medicamento, continuar con estudios preclínicos, y determinar si se encuentra una potencial aplicación farmacéutica en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con dislipidemia.

5

La presente invención se desarrolló gracias al financiamiento del proyecto: DGAPA-UNAM PAPIIT IT200920 con el título “Estudios preclínicos a fases sólidas fármaco fármaco conteniendo clorhidrato de pioglitazona en presencia de estatinas”. Se agradece al programa PAPIIT-DGAPA-UNAM por la beca otorgada a la alumna María Fernanda Muñoz Tecocoatzi (IT200920, folios 075422 y 187522). También se extiende el agradecimiento a los técnicos académicos: M.en C. Adriana Tejeda Cruz, I.Q. Eriseth Reyes Morales, M. en C. Alejandra Núñez Pineda, Dr. Uvaldo Hernández B y M. en C. Melina Tapia Tapia. Se agradece al CCIQS UAEM-UNAM por el apoyo otorgado en la realización de los análisis térmicos y de difracción de rayos X de polvos mediante el proyecto DMM-2016. "Preparación y caracterización de fases sólidas fármaco:fármaco conteniendo agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y factores de riesgo asociados". Se agradece la colaboración y asesoría otorgada por la Dra. Inés Fuentes Noriega y la M. en C. Kenneth Rubio-Carrasco ambas pertenecientes al Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Química-UNAM ayudándonos con la determinación de los perfiles de disolución. Se agradece al presupuesto interno de la Coordinación de la Investigación Científica-UNAM por el presupuesto otorgado para la compra de reactivos químicos. También se agradece al M. en C. Guillermo Roura Pérez por su valioso apoyo y sugerencias durante la redacción de esta invención.

## 25 **REFERENCIAS**

- (1) Meincke, H.; Lay, A. Le; Fournier, J.; Bakker, E.; Ehrenreich, A. Obesity in Mexico: Prevalence , Comorbidities, Associations with Patient Outcomes, and Treatment Experiences. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2018, 11, 1–10. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S129247>.
- 30 (2) Qaseem, A.; LL, H.; DE, S.; Starkey, M.; Shekelle, P.; Physicians, for the C. G. C. of the A. C. of. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical

- Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2012, 156 (3), 218–231.
- (3) Rendell, M. The Role of Sulphonylureas in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2004, 64 (12), 1339–1358. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464120-00006>.
- (4) Charpentier, G. Oral Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2002, 18 (S3), S70–S76. <https://doi.org/10.1002/dmrr.278>.
- (5) Tallarida, R. J. Drug Synergism: Its Detection and Applications. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 298 (3), 865–872. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503833200>.
- (6) Jia, J.; Zhu, F.; Ma, X.; Cao, Z. W.; Li, Y. X.; Chen, Y. Z. Mechanisms of Drug Combinations: Interaction and Network Perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009, 8 (2), 111–128. <https://doi.org/10.1038/nrd2683>.
- (7) Grell, W.; Hurnaus, R.; Griss, G.; Sauter, R.; Rupprecht, E.; Mark, M.; Luger, P.; Nar, H.; Wittneben, H.; Müller, P. Repaglinide and Related Hypoglycemic Benzoic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.* 1998, 41 (26), 5219–5246. <https://doi.org/10.1021/jm9810349>.
- (8) Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care* 2012, 35 (Suppl 1), S11–S63. <https://doi.org/10.2337/dc12-s011>.
- (9) Kurukulasuriya, L. R.; Sowers, J. R. Therapies for Type 2 Diabetes: Lowering HbA1c and Associated Cardiovascular Risk Factors. *Cardiovasc. Diabetol.* 2010, 9 (1), 45. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-45>.
- (10) Zhou, G.; Myers, R.; Li, Y.; Chen, Y.; Shen, X.; Fenyk-Melody, J.; Wu, M.; Ventre, J.; Doebber, T.; Fujii, N.; Musi, N.; Hirshman, M. F.; Goodyear, L. J.; Moller, D. E. Role of AMP-Activated Protein Kinase in Mechanism of Metformin Action. *J. Clin. Invest.* 2001, 108 (8), 1167–1174. <https://doi.org/10.1172/JCI13505>.
- (11) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of Intensive Blood-Glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998, 352 (9131), 854–865. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).

- (12) Coughlan, K. a; Valentine, R. J.; Ruderman, N. B.; Saha, a K. AMPK Activation: A Therapeutic Target for Type 2 Diabetes? *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2014, 7, 241–253. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S43731>.
- (13) Steinberg, G. R.; Kemp, B. E. AMPK in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2009, 5 89 (3), 1025–1078. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2008>.
- (14) Kahn, B. B.; Alquier, T.; Carling, D.; Hardie, D. G. AMP-Activated Protein Kinase: Ancient Energy Gauge Provides Clues to Modern Understanding of Metabolism. *Cell Metab.* 2005, 1 (1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.003>.
- (15) Fryer, L. G. D.; Parbu-Patel, A.; Carling, D. The Anti-Diabetic Drugs Rosiglitazone and Metformin Stimulate AMP-Activated Protein Kinase through Distinct Signaling Pathways. *J. Biol. Chem.* 2002, 277 (28), 25226–25232. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202489200>.
- (16) Phillips, S. A.; Ciaraldi, T. P.; Kong, A. P. S.; Bandukwala, R.; Aroda, V.; Carter, L.; Baxi, S.; Mudaliar, S. R.; Henry, R. R. Modulation of Circulating and Adipose Tissue Adiponectin Levels by Antidiabetic Therapy. *Diabetes* 2003, 52 (3), 667 LP – 674.
- (17) Yamauchi, T.; Kamon, J.; Waki, H.; Terauchi, Y.; Kubota, N.; Hara, K.; Mori, Y.; Ide, T.; Murakami, K.; Tsuboyama-Kasaoka, N.; Ezaki, O.; Akanuma, Y.; Gavrilova, O.; Vinson, C.; Reitman, M. L.; Kagechika, H.; Shudo, K.; Yoda, M.; Nakano, Y.; Tobe, K.; Nagai, R.; Kimura, S.; Tomita, M.; Froguel, P.; Kadowaki, T. The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses Insulin Resistance Associated with Both Lipotrophy and Obesity. *Nat. Med.* 2001, 7, 941.
- (18) Tomas, E.; Tsao, T.-S.; Saha, A. K.; Murrey, H. E.; Zhang, C. cheng; Itani, S. I.; Lodish, H. F.; Ruderman, N. B. Enhanced Muscle Fat Oxidation and Glucose Transport by ACRP30 Globular Domain: Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition and AMP-Activated Protein Kinase Activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002, 99 (25), 16309 LP – 16313.
- (19) Tonstad, S.; Retterstøl, K.; Ose, L.; Öhman, K. P.; Lindberg, M. B.; Svensson, M. The Dual Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha/\gamma$  Agonist Tesaglitazar Further Improves the Lipid Profile in Dyslipidemic Subjects Treated with Atorvastatin. *Metabolism.* 2007, 56 (9), 1285–1292. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.05.003>.
- (20) Cohen, D. Rosiglitazone: What Went Wrong? *BMJ* 2010, 341, 530–534.



- (21) He, S.; Tang, Y.; Zhao, G.; Yang, X.; Wang, D.; Zhang, Y. Pioglitazone Prescription Increases Risk of Bladder Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Tumor Biol.* 2014, 35 (3), 2095–2102. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1278-x>.
- 5 (22) Korhonen, P.; Heintjes, E. M.; Williams, R.; Hoti, F.; Christopher, S.; Majak, M.; Kool-Houweling, L.; Strongman, H.; Linder, M.; Dolin, P.; Bahmanyar, S. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Retrospective Cohort Study Using Datasets from Four European Countries. *BMJ* 2016, 354.
- (23) G. Koch, C. Statin Therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2012, 18 (38), 6284–6290.  
10 <https://doi.org/https://doi.org/10.2174/138161212803832335>.
- (24) Balakumar, P.; Mahadevan, N. Interplay between Statins and PPARs in Improving Cardiovascular Outcomes: A Double-Edged Sword? *Br. J. Pharmacol.* 2012, 165 (2), 373–379. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01597.x>.
- (25) Rosselli, D.; García, A. A. Costo-Efectividad de Las Estatinas Para El Tratamiento  
15 de Dislipidemia En Colombia Cost-Effectiveness of Statins for the Treatment of Dyslipidemia in Colombia. *Acta Médica Colomb.* 2015, 40 (April), 118–124.
- (26) Bulcão, C.; Ribeiro-Filho, F. F.; Sañudo, A.; Roberta Ferreira, S. G. Effects of Simvastatin and Metformin on Inflammation and Insulin Resistance in Individuals with Mild Metabolic Syndrome. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2007, 7 (3), 219–224.
- 20 (27) Freese, L.; Gorham, T.; Wheeler-Davis, J. Composition for Reducing Blood Glucose and Cholesterol. US 20030171407 A1, 2003.
- (28) Junien, J. L.; Edgar, A. Pharmaceutical Composition Comprising a Combination of Metformin and a Statin. WO2005018626 A1., 2005.
- (29) Shayanfar, A.; Jouyban, A. Drug-Drug Coamorphous Systems: Characterization  
25 and Physicochemical Properties of Coamorphous Atorvastatin with Carvedilol and Glibenclamide. *J. Pharm. Innov.* 2013, 8 (4), 218–228. <https://doi.org/10.1007/s12247-013-9162-1>.
- (30) Shayanfar, A.; Ghavimi, H.; Hamishehkar, H.; Jouyban, A. Coamorphous Atorvastatin Calcium to Improve Its Physicochemical and Pharmacokinetic Properties. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013, 16 (4), 577–587. <https://doi.org/10.18433/J3XS4S>.  
30

- (31) Renuka; Singh, S. K.; Gulati, M.; Narang, R. Stable Amorphous Binary Systems of Glipizide and Atorvastatin Powders with Enhanced Dissolution Profiles: Formulation and Characterization. *Pharm. Dev. Technol.* 2015, 22 (1), 13–25. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1125921>.
- 5 (32) Tiwari, R.; Pathak, K. Statins Therapy: A Review on Conventional and Novel Formulation Approaches. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011, 63 (8), 983–998. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01273.x>.
- (33) Ferré, P. The Biology of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Diabetes* 2004, 53 (suppl 1), S43 LP-S50.
- 10 (34) Hardie, D. G.; Carling, D. The AMP-Activated Protein Kinase. *Eur. J. Biochem.* 1997, 246 (2), 259–273. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.00259.x>.
- (35) Viollet, B.; Andreelli, F. AMP-Activated Protein Kinase and Metabolic Control. In *Handbook of experimental pharmacology*; 2011; Vol. 203, pp 303–330. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-17214-4\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-17214-4_13).
- 15 (36) Hardie, D. G.; Ross, F. A.; Hawley, S. A. AMPK - A Nutrient and Energy Sensor That Maintains Energy Homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012, 13 (4), 251–262. <https://doi.org/10.1038/nrm3311>.
- (37) Shan, N.; Zaworotko, M. J. The Role of Cocrystals in Pharmaceutical Science. *Drug Discov. Today* 2008, 13 (9–10), 440–446. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.03.004>.
- 20 (38) Meanwell, N. A. Chapter 22 The Emerging Utility of Co-Crystals in Drug Discovery and Development. *Annu. Rep. Med. Chem.* 2008, 43 (08), 373–404. [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(08\)00022-5](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(08)00022-5).
- (39) Friščić, T.; Jones, W. Benefits of Cocrystallisation in Pharmaceutical Materials Science: An Update. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010, 62 (11), 1547–1559. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01133.x>.
- 25 (40) Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Int. J. Pharm.* 2011, 419 (1–2), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.037>.
- (41) Brittain, H. G. Cocrystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2011. *Cryst. Growth Des.* 2012, 12 (11), 5823–5832. <https://doi.org/10.1021/cg301114f>.
- 30

- (42) Patel, P. V.; Brahmabhatt, H.; Upadhyay, U. M.; Shah, V. A Review on Increased Therapeutic Efficiency of Drugs by Pharmaceutical Cocrystal Approach. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2012, 16 (1), 140–148.
- (43) Steed, J. W. The Role of Co-Crystals in Pharmaceutical Design. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013, 34 (3), 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.12.003>.
- 5 (44) Thakuria, R.; Delori, A.; Jones, W.; Lipert, M. P.; Roy, L.; Rodríguez-Hornedo, N. Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs. *Int. J. Pharm.* 2013, 453 (1), 101–125. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.043>.
- (45) Blagden, N.; Coles, S. J.; Berry, D. J. Pharmaceutical Co-Crystals – Are We There  
10 Yet? *CrystEngComm* 2014, 16 (26), 5753. <https://doi.org/10.1039/c4ce00127c>.
- (46) Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P. P.; Ghosh, S.; Goswami, P. K.; Goud, N. R.; Jetti, R. R. K. R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A. S.; Puri, V.; Ramanan,  
15 A.; Rajamannar, T.; Reddy, C. M.; Rodríguez-Hornedo, N.; Rogers, R. D.; Row, T. N. G.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C. C.; Swift, J. A.; Thaimattam, R.; Thakur, T. S.; Kumar Thaper, R.; Thomas, S. P.; Tothadi, S.; Vangala, V. R.; Variankaval, N.; Vishweshwar, P.; Weyna, D. R.; Zaworotko, M. J. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Cryst. Growth Des.* 2012, 12 (5), 2147–2152.  
20 <https://doi.org/10.1021/cg3002948>.
- (47) Duggirala, N. K.; Perry, M. L.; Almarsson, Ö.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical Cocrystals: Along the Path to Improved Medicines. *Chem. Commun.* 2016, 52, 640–655. <https://doi.org/10.1039/C5CC08216A>.
- (48) Nangia, A.; Bolla, G. Pharmaceutical Cocrystals: Walking the Talk. *Chem. Commun.* 2016, 52 (54), 8342–8360. <https://doi.org/10.1039/C6CC02943D>.
- (49) Grothe, E.; Meekes, H.; Vlieg, E.; Ter Horst, J. H.; De Gelder, R. Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification System. *Cryst. Growth Des.* 2016, 16 (6), 3237–3243. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00200>.
- (50) Schultheiss, N.; Newman, A. Pharmaceutical Cocrystals and Their  
30 Physicochemical Properties. *Cryst. Growth Des.* 2009, 9 (6), 2950–2967. <https://doi.org/10.1021/cg900129f>.

- (51) Thakuria, R.; Sarma, B. Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach. *Crystals* 2018, 8 (2), 101. <https://doi.org/10.3390/cryst8020101>.
- (52) Singh Sekhon, B. Drug-Drug Co-Crystals. *DARU J. Pharm. Sci.* 2012 2012, 20:45, 5 1–2. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-45>.
- (53) Cherukuvada, S.; Guru Row, T. N. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. *Cryst. Growth Des.* 2014, 14 (8), 4187–4198. <https://doi.org/10.1021/cg500790q>.
- (54) Cherukuvada, S.; Nangia, A. Eutectics as Improved Pharmaceutical Materials: Design, Properties and Characterization. *Chem. Commun.* 2014, 50 (8), 906–923. 10 <https://doi.org/10.1039/c3cc47521b>.
- (55) Babu, N. J.; Nangia, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* 2011, 11 (7), 2662–2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>.
- (56) Allu, S.; Suresh, K.; Bolla, G.; Mannava, M. K. C.; Nangia, A. Role of Hydrogen Bonding in Cocrystals and Coamorphous Solids: Indapamide as a Case Study. *CrystEngComm* 2019. <https://doi.org/10.1039/C8CE01075G>. 15
- (57) Dengale, S. J.; Grohganz, H.; Rades, T.; Löbmann, K. Recent Advances in Co-Amorphous Drug Formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016, 100, 116–125. 20 <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>.
- (58) Chavan, R. B.; Thipparaboina, R.; Kumar, D.; Shastri, N. R. Co Amorphous Systems: A Product Development Perspective. *Int. J. Pharm.* 2016, 515 (1–2), 403–415. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.043>.
- (59) Stoler, E.; Warner, J. C. Non-Covalent Derivatives: Cocrystals and Eutectics. 25 *Molecules* 2015, 20 (8), 14833–14848. <https://doi.org/10.3390/molecules200814833>.
- (60) Willart, J. F.; Descamps, M. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Mol. Pharm.* 2008, 5 (6), 905–920. <https://doi.org/10.1021/mp800092t>.
- (61) Haneef, J.; Chadha, R. Drug-Drug Multicomponent Solid Forms: Cocrystal , Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using 30 Mechanochemical Approach. *AAPS PharmSciTech* 2017, 18 (6), 2279–2290. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0701-1>.

- (62) Solares-Briones, M.; Coyote-Dotor, G.; Páez-Franco, J. C.; Zermeño-Ortega, M. R.; de la O Contreras, Ca. M.; Canseco-González, D.; Avila-Sorrosa, A.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J. M. Mechanochemistry : A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics* 2021, 13, 790.  
5 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060790>.
- (63) Papich, M. G.; Martinez, M. N. Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs: Challenges and Pitfalls. *AAPS J.* 2015, 17 (4), 948–964. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9743-7>.
- (64) Hofsäss, M. A.; Dressman, J. B. The Discriminatory Power of the BCS-Based  
10 Biowaiver: A Retrospective With Focus on Essential Medicines. *J. Pharm. Sci.* 2019, 108 (9), 2824–2837. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.04.030>.
- (65) Kim, D. H.; Kim, Y. W.; Tin, Y. Y.; Soe, M. T. P.; Ko, B. H.; Park, S. J.; Lee, J. W. Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics* 2021, 13 (8), 1318. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081318>.
- 15 (66) Laitinen, R.; Löbmann, K.; Strachan, C. J.; Grohgan, H.; Rades, T. Emerging Trends in the Stabilization of Amorphous Drugs. *Int. J. Pharm.* 2013, 453, 65.
- (67) Belozerova, N. M.; Bilski, P.; Jarek, M.; Jencyk, J.; Kichanov, S. E.; Kozlenko, D. P.; Mielcarek, J.; Pajzderska, A.; Wąsicki, J. Exploring the Molecular Reorientations in Amorphous Rosuvastatin Calcium. *RSC Adv.* 2020, 10 (55), 33585–33594.  
20 <https://doi.org/10.1039/d0ra06108e>.
- (68) Alonzo, D. E.; Zhang, G. G. Z.; Zhou, D.; Gao, Y.; Taylor, L. S. Understanding the Behavior of Amorphous Pharmaceutical Systems during Dissolution. *Pharm. Res.* 2010, 27 (4), 608–618. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-0021-1>.
- (69) Inam, S.; Irfan, M.; Syed, H. K.; Asghar, S.; Abou-taleb, H. A.; Abourehab, M. A. S.  
25 Development and Characterization of Eudragit ® EPO-Based Solid Dispersion of Rosuvastatin Calcium to Foresee the Impact on Solubility , Dissolution and Antihyperlipidemic Activity. *Pharmaceutics* 2022, 15, 492.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ph15040492>.
- 30 (70) Karagianni, A.; Kachrimanis, K.; Nikolakakis, I. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation,

- Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics* 2018, 10 (3), 98. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030098>.
- (71) Löbmann, K.; Strachan, C.; Grohganz, H.; Rades, T.; Korhonen, O.; Laitinen, R. Co-Amorphous Simvastatin and Glipizide Combinations Show Improved Physical Stability without Evidence of Intermolecular Interactions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012, 81 (1), 159–169. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.02.004>.
- (72) Goodwin, M. J.; Musa, O. M.; Berry, D. J.; Steed, J. W. Small-Molecule Povidone Analogues in Coamorphous Pharmaceutical Phases. *Cryst. Growth Des.* 2018, 18 (2), 701–709. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01062>.
- (73) Williams, H. D.; Trevaskis, N. L.; Charman, S. A.; Shanker, R. M.; Charman, W. N.; Pouton, C. W.; Porter, C. J. H. Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. *Pharmacol. Rev.* 2013, 65 (1), 315–499. <https://doi.org/10.1124/pr.112.005660>.
- (74) Karagianni, A.; Malamataris, M.; Kachrimanis, K. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics* 2018, 10 (1), 1–30. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010018>.
- (75) Batisai, E.; Ayamane, A.; Kilinkissa, O. E. Y.; Báthori, N. B. Melting Point-Solubility-Structure Correlations in Multicomponent Crystals Containing Fumaric or Adipic Acid. *CrystEngComm* 2014, 16 (43), 9992–9998. <https://doi.org/10.1039/c4ce01298d>.
- (76) Cheng, C. L.; Yu, L. X.; Lee, H. L.; Yang, C. Y.; Lue, C. S.; Chou, C. H. Biowaiver Extension Potential to BCS Class III High Solubility-Low Permeability Drugs: Bridging Evidence for Metformin Immediate-Release Tablet. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 22 (4), 297–304.
- (77) Rinaki, E.; Valsami, G.; Macheras, P. Quantitative Biopharmaceutics Classification System: The Central Role of Dose/Solubility Ratio. *Pharm. Res.* 2003, 20 (12), 1917–1925. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000008037.57884.11>.
- (78) Petyaev, I. M. Improvement of Hepatic Bioavailability as a New Step for the Future of Statin. *Arch. Med. Sci.* 2015, 11 (2), 406–410.
- (79) Prabhu, P.; Patravale, V. Dissolution Enhancement of Atorvastatin Calcium by Co-Grinding Technique. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2016, 6 (4), 380–391. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0271-x>.

- (80) Beg, S.; Raza, K.; Kumar, R.; Chadha, R.; Katare, O. P.; Singh, B. Improved Intestinal Lymphatic Drug Targeting via Phospholipid Complex-Loaded Nanolipospheres of Rosuvastatin Calcium. *RSC Adv.* 2016, 6 (10), 8173–8187. <https://doi.org/10.1039/c5ra24278a>.
- 5 (81) Singh, S.; Sharma, N.; Kaur, G. Central Composite Designed Solid Dispersion for Dissolution Enhancement of Fluvastatin Sodium by Kneading Technique. *Ther. Deliv.* 2020, 11 (5), 313–328. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0025>.
- (82) Lodagekar, A.; Chavan, R. B.; Chella, N.; Shastri, N. R. Role of Valsartan as an Antiplasticizer in Development of Therapeutically Viable Drug-Drug Coamorphous System, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00081>.
- 10 (83) Newman, A.; Zografis, G. Commentary: Considerations in the Measurement of Glass Transition Temperatures of Pharmaceutical Amorphous Solids. *AAPS PharmSciTech* 2020, 21, 26. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1562-1>.
- (84) Teja, S. B.; Patil, S. P.; Shete, G.; Patel, S.; Bansal, A. K. Drug-Excipient Behavior in Polymeric Amorphous Solid Dispersions. *J. Excipients Food Chem.* 2013, 4 (3), 70–94.
- 15 (85) Kapourani, A.; Vardaka, E.; Katopodis, K.; Kachrimanis, K.; Barmpalexis, P. Crystallization Tendency of APIs Possessing Different Thermal and Glass Related Properties in Amorphous Solid Dispersions. *Int. J. Pharm.* 2020, 579 (January), 119149. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119149>.
- 20 (86) Papageorgiou, G.; Papadimitriou, S.; Karavas, E.; Georgarakis, E.; Docoslis, A.; Bikiaris, D. Improvement in Chemical and Physical Stability of Fluvastatin Drug Through Hydrogen Bonding Interactions with Different Polymer Matrices. *Curr. Drug Deliv.* 2009, 6 (1), 101–112. <https://doi.org/10.2174/156720109787048230>.
- (87) Shete, G.; Puri, V.; Kumar, L.; Bansal, A. K. Solid State Characterization of Commercial Crystalline and Amorphous Atorvastatin Calcium Samples. *AAPS PharmSciTech* 2010, 11 (2), 598–609. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9419-7>.
- 25 (88) Rawlinson, C. F.; Williams, A. C.; Timmins, P.; Grimsey, I. Polymer-Mediated Disruption of Drug Crystallinity. *Int. J. Pharm.* 2007, 336 (1), 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.029>.

- (89) Friščić, T.; Jones, W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Cryst. Growth Des.* 2009, 9 (3), 1621–1637. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cg800764n>.
- (90) Tan, D.; Loots, L.; Friščić, T. Towards Medicinal Mechanochemistry: Evolution of Milling from Pharmaceutical Solid Form Screening to the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). *Chem. Commun.* 2016, 52 (50), 7760–7781. <https://doi.org/10.1039/c6cc02015a>.
- (91) Secretaría de Salud, Comisión Permanente de La Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)* 13 Ed. México; 2022.
- (92) Poornima, B.; Prasad, K. V. S. R. G.; Bharathi, K. Solid-State Screening and Evaluation of Pioglitazone Hydrochloride. *Curr. Pharm. Anal.* 2017, 14 (1), 8–16. <https://doi.org/10.2174/1573412913666161230160413>.
- (93) Newman, A.; Engers, D.; Bates, S.; Ivanisevic, I.; Kelly, R. C.; Zografi, G. Characterization of Amorphous API:Polymer Mixtures Using X-Ray Powder Diffraction. *J. Pharm. Sci.* 2008, 97 (11), 4840–4856. <https://doi.org/10.1002/jps.21352>.
- (94) Shamblin, S. L.; Zografi, G. Enthalpy Relaxation in Binary Amorphous Mixtures Containing Sucrose. *Pharm. Res.* 1998, 15 (12), 1828–1834. <https://doi.org/10.1023/a:1011997721086>.
- (95) Su, M.; Xia, Y.; Shen, Y.; Heng, W.; Wei, Y.; Zhang, L.; Gao, Y.; Zhang, J.; Qian, S. A Novel Drug-Drug Coamorphous System without Molecular Interactions: Improve the Physicochemical Properties of Tadalafil and Repaglinide. *RSC Adv.* 2019, 10 (1), 565–583. <https://doi.org/10.1039/c9ra07149k>.
- (96) Jensen, K. T.; Blaabjerg, L. I.; Lenz, E.; Bohr, A.; Grohganz, H.; Kleinebudde, P.; Rades, T.; Löbmann, K. Preparation and Characterization of Spray-Dried Co-Amorphous Drug–Amino Acid Salts. *J. Pharm. Pharmacol.* 2016, 68 (5), 615–624. <https://doi.org/10.1111/jphp.12458>.
- (97) Shamblin, S. L.; Huang, E. Y.; Zografi, G. The Effects of Co-Lyophilized Polymeric Additives on the Glass Transition Temperature and Crystallization of Amorphous Sucrose. *J. Therm. Anal.* 1996, 47 (5), 1567–1579. <https://doi.org/10.1007/BF01992846>.



- (98) Wu, W.; Wang, Y.; Löbmann, K.; Grohgan, H.; Rades, T. Transformations between Co-Amorphous and Co-Crystal Systems and Their Influence on the Formation and Physical Stability of Co-Amorphous Systems. *Mol. Pharm.* 2019, 16 (3), 1294–1304. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b01229>.
- 5 (99) Friščić, T. New Opportunities for Materials Synthesis Using Mechanochemistry. *J. Mater. Chem.* 2010, 20 (36), 7599–7605. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C0JM00872A>.
- (100) Borgmann, S. H. M.; Bernardi, L. S.; Rauber, G. S.; Oliveira, P. R.; Campos, C. E. M.; Monti, G.; Cuffini, S. L.; Cardoso, S. G. Solid-State Characterization and Dissolution  
10 Properties of Fluvastatin Sodium Salt Hydrates. *Pharm. Dev. Technol.* 2013, 18 (2), 525–534. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.727000>.
- (101) Al-Majed, A.; Bakheit, A. H. H.; Abdel Aziz, H. A.; Alharbi, H.; Al-Jenoobi, F. I. Pioglitazone. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*; 2016; Vol. 41, pp 379–438. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.11.002>.
- 15 (102) Levy, G. C.; Lichter, R. L. *Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; Wiley, 1979.
- (103) Stevens, J. S.; Byard, S. J.; Seaton, C. C.; Sadiq, G.; Davey, R. J.; Schroeder, S. L. M. Proton Transfer and Hydrogen Bonding in the Organic Solid State: A Combined XRD/XPS/SsNMR Study of 17 Organic Acid-Base Complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.*  
20 2014, 16 (3), 1150–1160. <https://doi.org/10.1039/c3cp53907e>.
- (104) Skorupska, E.; Kaźmierski, S.; Potrzebowski, M. J. Solid State NMR Characterization of Ibuprofen:Nicotinamide Cocrystals and New Idea for Controlling Release of Drugs Embedded into Mesoporous Silica Particles. *Mol. Pharm.* 2017, 14 (5), 1800–1810. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00092>.
- 25 (105) Cerreia Vioglio, P.; Catalano, L.; Vasylyeva, V.; Nervi, C.; Chierotti, M. R.; Resnati, G.; Gobetto, R.; Metrangolo, P. Natural Abundance<sup>15</sup>N And<sup>13</sup>C Solid-State NMR Chemical Shifts: High Sensitivity Probes of the Halogen Bond Geometry. *Chem. - A Eur. J.* 2016, 22 (47), 16819–16828. <https://doi.org/10.1002/chem.201603392>.
- (106) Li, P.; Chu, Y.; Wang, L.; Yu, K.; Zhang, H.; Deng, Z. Structure Determination of  
30 the Theophylline – Nicotinamide Cocrystal: A Combined Powder Calculation Study. *CrystEngComm* 2014, 16, 3141–3147. <https://doi.org/10.1039/c4ce00012a>.

- (107) Solum, M. S.; Altmann, K. L.; Strohmeier, M.; Berges, D. a; Zhang, Y.; Facelli, J. C.; Pugmire, R. J.; Grant, D. M. <sup>15</sup>N Chemical Shift Principal Values in Nitrogen Heterocycles Chemical Shift Principal Values in Nitrogen Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119 (8), 9804–9809. <https://doi.org/10.1021/ja964135+>.
- 5 (108) Marek, R.; Lycka, A.; Kolehmainen, E.; Tousek, E. S. and J. <sup>15</sup>N NMR Spectroscopy in Structural Analysis: An Update (2001 - 2005). *Current Organic Chemistry*. 2007, pp 1154–1205. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/138527207781662519>.
- (109) Li, Z. J.; Abramov, Y.; Bordner, J.; Leonard, J.; Medek, A.; Trask, A. V. Solid-State  
10 Acid–Base Interactions in Complexes of Heterocyclic Bases with Dicarboxylic Acids: Crystallography, Hydrogen Bond Analysis, and <sup>15</sup>N NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128 (25), 8199–8210. <https://doi.org/10.1021/ja0541332>.
- (110) Zhao, L.; Hanrahan, M. P.; Chakravarty, P.; DiPasquale, A. G.; Sirois, L. E.; Nagapudi, K.; Lubach, J. W.; Rossini, A. J. Characterization of Pharmaceutical Cocrystals  
15 and Salts by Dynamic Nuclear Polarization-Enhanced Solid-State NMR Spectroscopy. *Cryst. Growth Des.* 2018, 18 (4), 2588–2601. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00203>.
- (111) Bolla, G.; Nangia, A. Novel Pharmaceutical Salts of Albendazole. *CrystEngComm* 2018. <https://doi.org/10.1039/C8CE01311J>.
- (112) Pandit, V.; Gorantla, R.; Devi, K.; Pai, R. S.; Sarasija, S. Preparation and  
20 Characterization of Pioglitazone Cyclodextrin Inclusion Complexes. *J. Young Pharm.* 2011, 3 (4), 267–274. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.90234>.
- (113) Shi, Q.; Moinuddin, S. M.; Cai, T. Advances in Coamorphous Drug Delivery Systems. *Acta Pharm. Sin. B* 2019, 9 (1), 19–35. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.08.002>.
- 25 (114) Brough, C.; Williams, R. O. Amorphous Solid Dispersions and Nano-Crystal Technologies for Poorly Water-Soluble Drug Delivery. *Int. J. Pharm.* 2013, 453, 157–166.
- (115) Guzmán, H. R.; Tawa, M.; Zhang, Z.; Ratanabanangkoon, P.; Shaw, P.; Gardner, C. R.; Chen, H.; Moreau, J.; Almarsson, Ö.; Remenar, J. F. Combined Use of Crystalline Salt Forms and Precipitation Inhibitors to Improve Oral Absorption of Celecoxib from Solid  
30 Oral Formulations. *J. Pharm. Sci.* 2007, 96 (10), 2686–2702. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.20906>.

- (116) Huang, Y.; Dai, W.-G. Fundamental Aspects of Solid Dispersion Technology for Poorly Soluble Drugs. *Acta Pharm. Sin. B* 2014, 4 (1), 18–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>.
- (117) Vullendula, S. K. A.; Nair, A. R.; Yarlagadda, D. L.; Navya Sree, K. S.; Bhat, K.;  
5 Dengale, S. J. Polymeric Solid Dispersion Vs Co-Amorphous Technology: A Critical Comparison. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2022, 78 (November), 103980. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103980>.
- (118) Jouyban, A.; Soltanpour, S. Solubility of Pioglitazone Hydrochloride in Binary and Ternary Mixtures of Water, Propylene Glycol, and Polyethylene Glycols 200, 400, and 600  
10 at 298.2 K. *AAPS PharmSciTech* 2010, 11 (4), 1713–1717. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9551-4>.
- (119) Satheeshkumar, N.; Shantikumar, S.; Srinivas, R. Pioglitazone: A Review of Analytical Methods. *J. Pharm. Anal.* 2014, 4 (5), 295–302. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpha.2014.02.002>.
- 15 (120) USP 43-NF-38, The United States Pharmacopeia. Rockville, MD: United States Pharmacopoeia Convention Inc. 2020.
- (121) Jensen, K. T.; Blaabjerg, L. I.; Lenz, E.; Bohr, A.; Grohganz, H.; Kleinebudde, P.; Rades, T.; Löbmann, K. Preparation and Characterization of Spray-Dried Co-Amorphous Drug-Amino Acid Salts. *J. Pharm. Pharmacol.* 2016, 68 (5), 615–624.  
20 <https://doi.org/10.1111/jphp.12458>.
- (122) Gupta, P.; Thilagaavathi, R.; Chakraborti, A. K.; Bansal, A. K. Role of Molecular Interaction in Stability of Celecoxib–PVP Amorphous Systems. *Mol. Pharm.* 2005, 2, 384. <https://doi.org/https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1021/mp050004g>.
- (123) Allesø, M.; Chieng, N.; Rehder, S.; Rantanen, J.; Rades, T.; Aaltonen, J. Enhanced  
25 Dissolution Rate and Synchronized Release of Drugs in Binary Systems through Formulation: Amorphous Naproxen–Cimetidine Mixtures Prepared by Mechanical Activation. *J. Control. Release* 2009, 136 (1), 45–53. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.01.027>.
- (124) Julien, P. A.; Friščić, T. Methods for Monitoring Milling Reactions and Mechanistic  
30 Studies of Mechanochemistry: A Primer. *Cryst. Growth Des.* 2022, 22 (9), 5726–5754. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00587>.

- (125) Al-Heibshy, F. N. S.; Başaran, E.; Öztürk, N.; Demirel, M. Preparation and in Vitro Characterization of Rosuvastatin Calcium Incorporated Methyl Beta Cyclodextrin and Captisol® Inclusion Complexes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2020, 46 (9), 1495–1506. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1810264>.
- 5 (126) Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohgan, H.; Gordon, K. C.; Strachan, C.; Rades, T. Coamorphous Drug Systems: Enhanced Physical Stability and Dissolution Rate of Indomethacin and Naproxen. *Mol. Pharm.* 2011, 8 (5), 1919–1928. <https://doi.org/10.1021/mp2002973>.
- (127) Jensen, K. T.; Löbmann, K.; Rades, T.; Grohgan, H. Improving Co-Amorphous  
10 Drug Formulations by the Addition of the Highly Water Soluble Amino Acid, Proline. *Pharmaceutics* 2014, 6 (3), 416–435. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6030416>.
- (128) Zaid, A. N.; Al Ramahi, R.; Cortesi, R.; Mousa, A.; Jaradat, N.; Ghazal, N.; Bustami, R. Investigation of the Bioequivalence of Rosuvastatin 20 Mg Tablets after a Single Oral  
15 Administration in Mediterranean Arabs Using a Validated LC-MS/MS Method. *Sci. Pharm.* 2016, 84 (3), 536–546. <https://doi.org/10.3390/scipharm84030536>.
- (129) Mostafa, N. M.; Badawey, A. M.; Lamie, N. T.; Abd El-Aleem, A. E. A. B. Selective Chromatographic Methods for the Determination of Rosuvastatin Calcium in the Presence of Its Acid Degradation Products. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2014, 37 (15), 2182–  
20 2196. <https://doi.org/10.1080/10826076.2013.828305>.
- (130) Seedher, N.; Kanojia, M. Co-Solvent Solubilization of Some Poorly-Soluble Antidiabetic Drugs Solubilization Antidiabetic Drugs. *Pharm. Dev. Technol.* 2009, 14 (2), 185–192. <https://doi.org/10.1080/10837450802498894>.
- (131) Gunasekaran, S.; Renuga Devi, T. S.; Sakthivel, P. S. FTIR, FTRaman and UV–  
25 Vis Spectra Measurements and Analysis on Atorvastatin Calcium. *Asian J. Chem.* 2007, 19, 335–346. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.10.002>.

## REIVINDICACIONES

1. Un coamorfo fármaco fármaco caracterizado porque comprende la fórmula (PGZ-HCl)(EST) en una relación estequiométrica de 1:1; 1:2; 1:4; 1:6; 1:8; 1:10; 4:1; 6:1; 8:1 y 10:1, en donde PGZ-HCl es clorhidrato de pioglitazona y EST es una estatina seleccionada del grupo que comprende rosuvastatina (RSV), Fluvastatina (FLV) y Atorvastatina (ATV).  
5
  
2. El coamorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el coamorfo es preferentemente PGZ·HCl-RSV;  
10
  
3. El coamorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el coamorfo es preferentemente PGZ·HCl-FLV.
  
4. El coamorfo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el coamorfo es PGZ·HCl-ATV.  
15
  
5. El uso de un coamorfo fármaco fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de pacientes diabéticos con problemas de dislipidemia.  
20

## RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen formas sólidas fármaco fármaco, específicamente coamorfos que fueron obtenidos mediante molienda asistida por disolventes o en seco de fármacos tales como: clorhidrato de pioglitazona (PGZ·HCl) y estatinas (EST). Asimismo, se describen estudios de perfiles de disolución. Es bien sabido que fármacos con problemas de solubilidad, una de las maneras más fáciles y baratas de mejorar esta propiedad es presentar la forma amorfa del fármaco en cuestión. En este caso, las EST: rosuvastatina cálcica (RSV), fluvastatina sódica (FLV) y atorvastatina cálcica (ATV) presentan problemas en sus perfiles de disolución, asimismo de solubilidad en agua. Lo que se describe en esta invención es la preparación de tres coamorfos: PGZ·HCl-RSV; PGZ·HCl-FLV y PGZ·HCl-ATV, en donde se evaluó la solubilidad y perfiles de disolución de estos coamorfos y que fueron comparados con las EST puras. También se describe que los coamorfos de la presente invención son útiles en el tratamiento de pacientes con diabetes con problemas de dislipidemia.

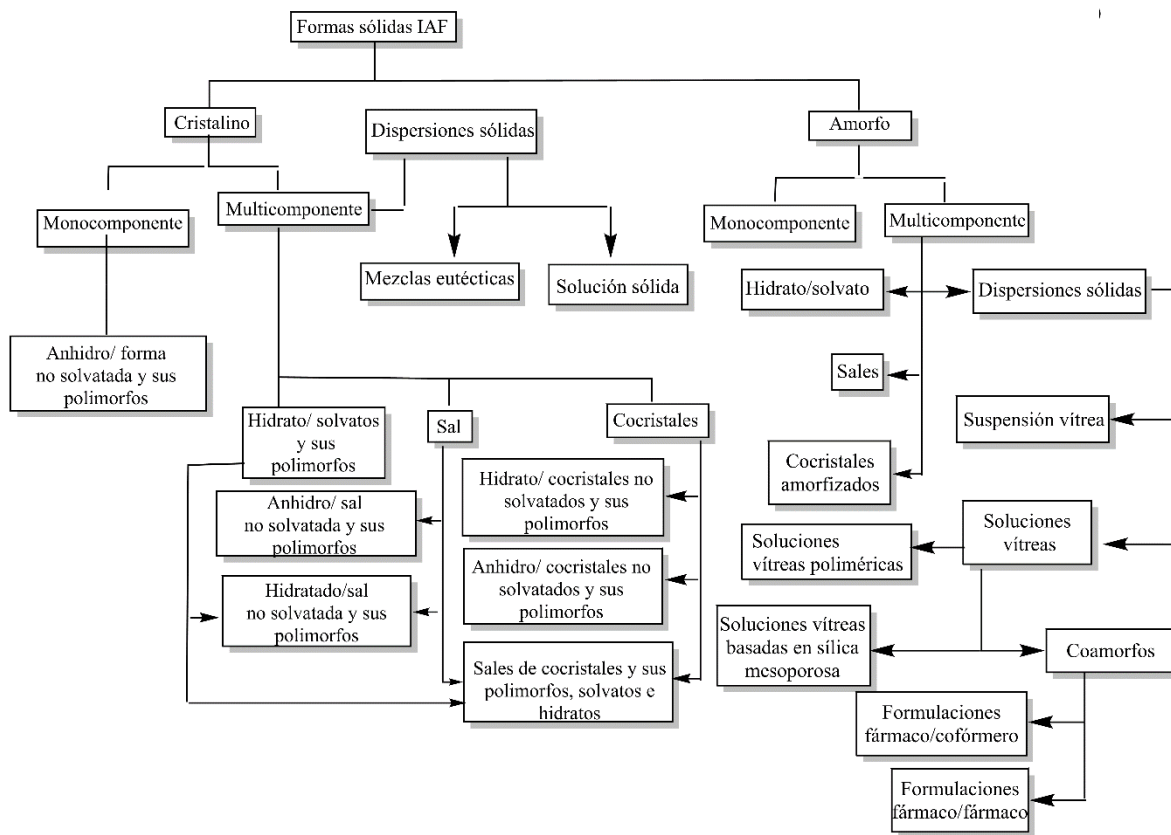


Figura 1.

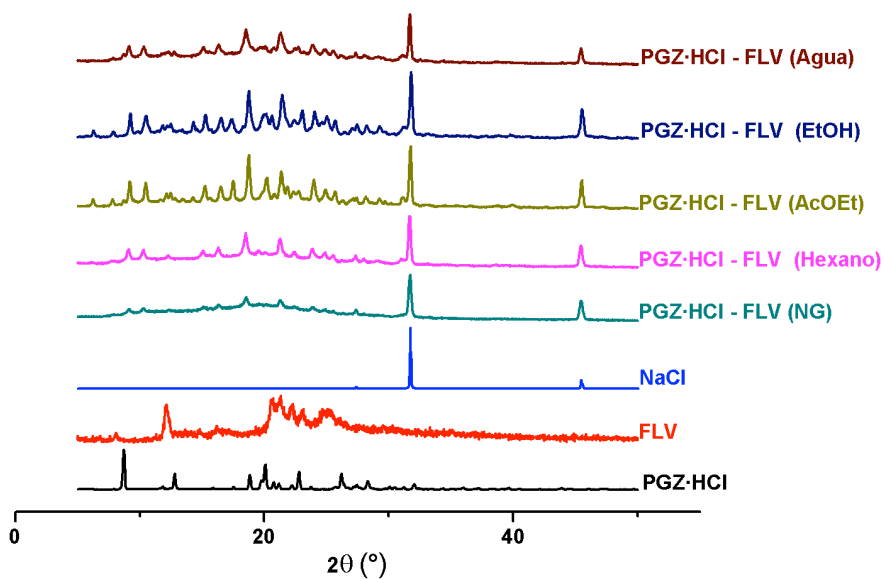


Figura 2.

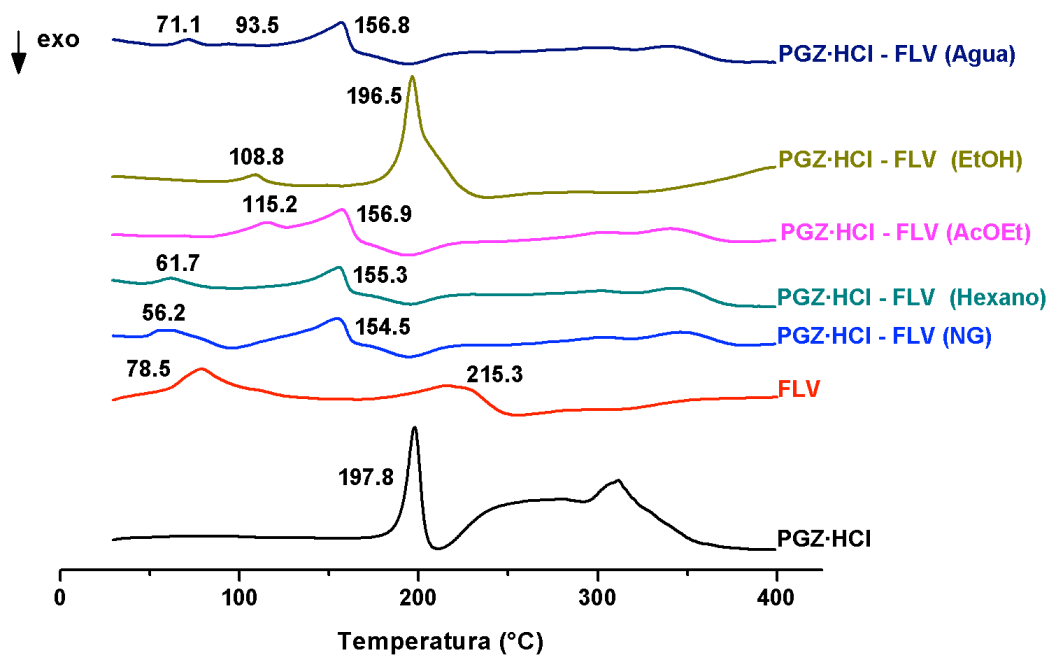


Figura 3.

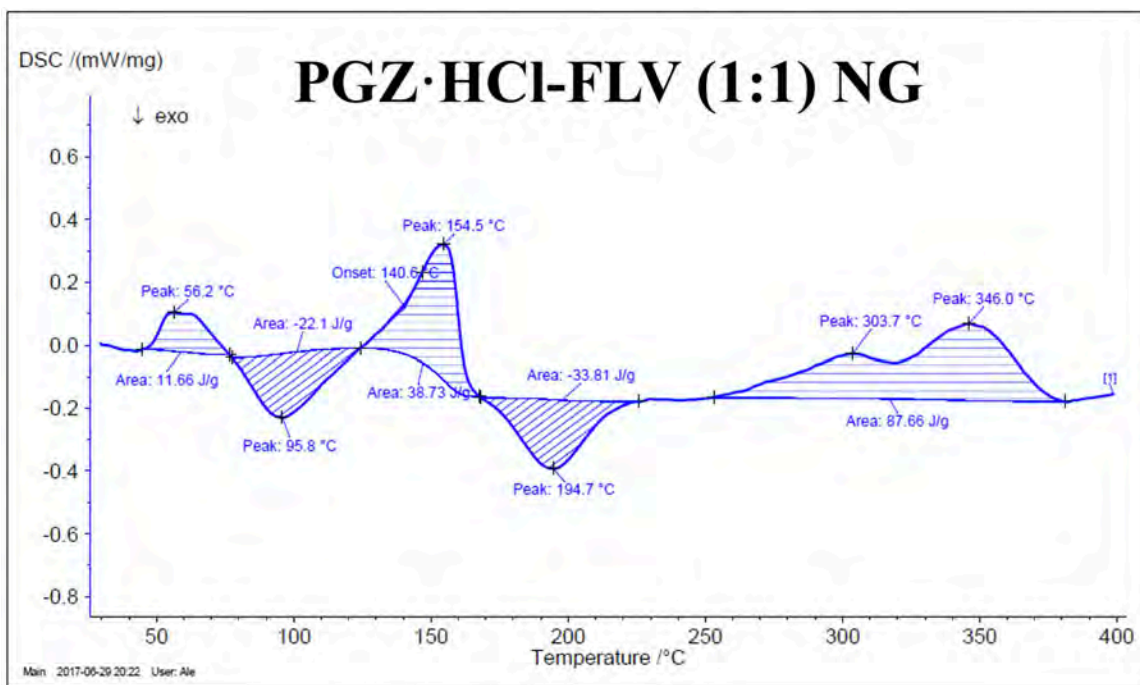


Figura 4A.



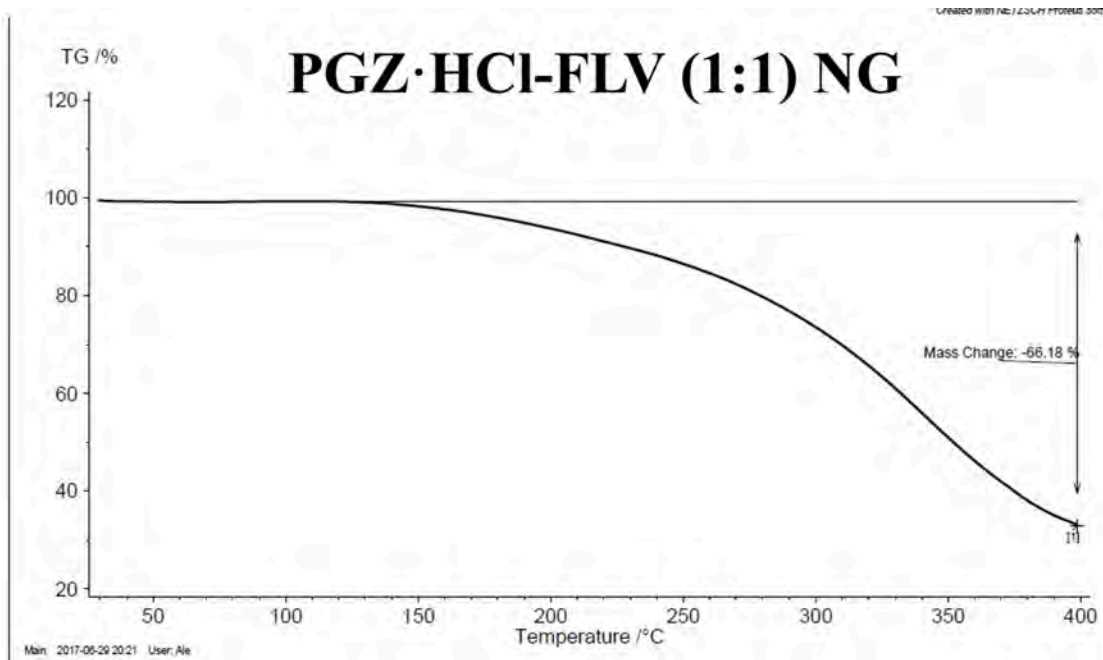


Figura 4B.

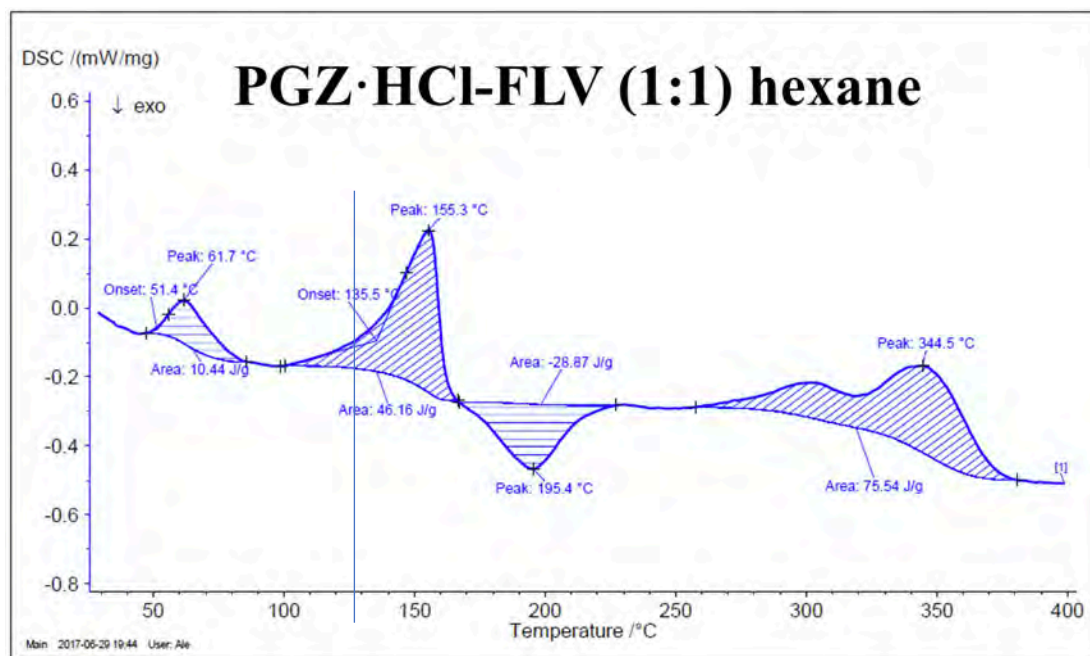


Figura 4C.

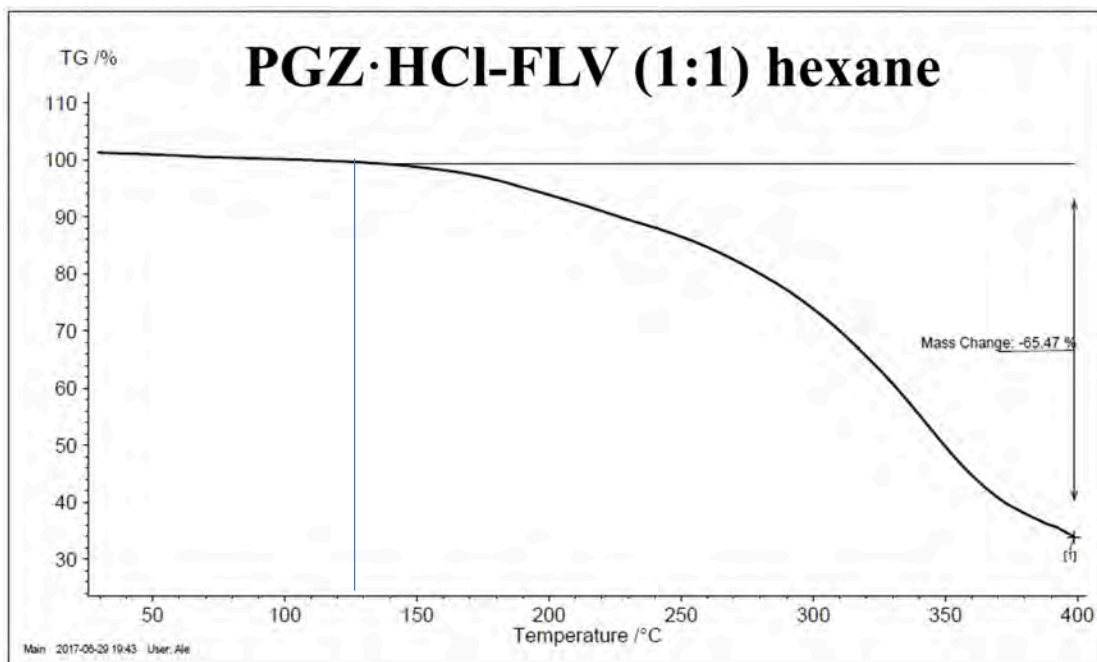


Figura 4D.

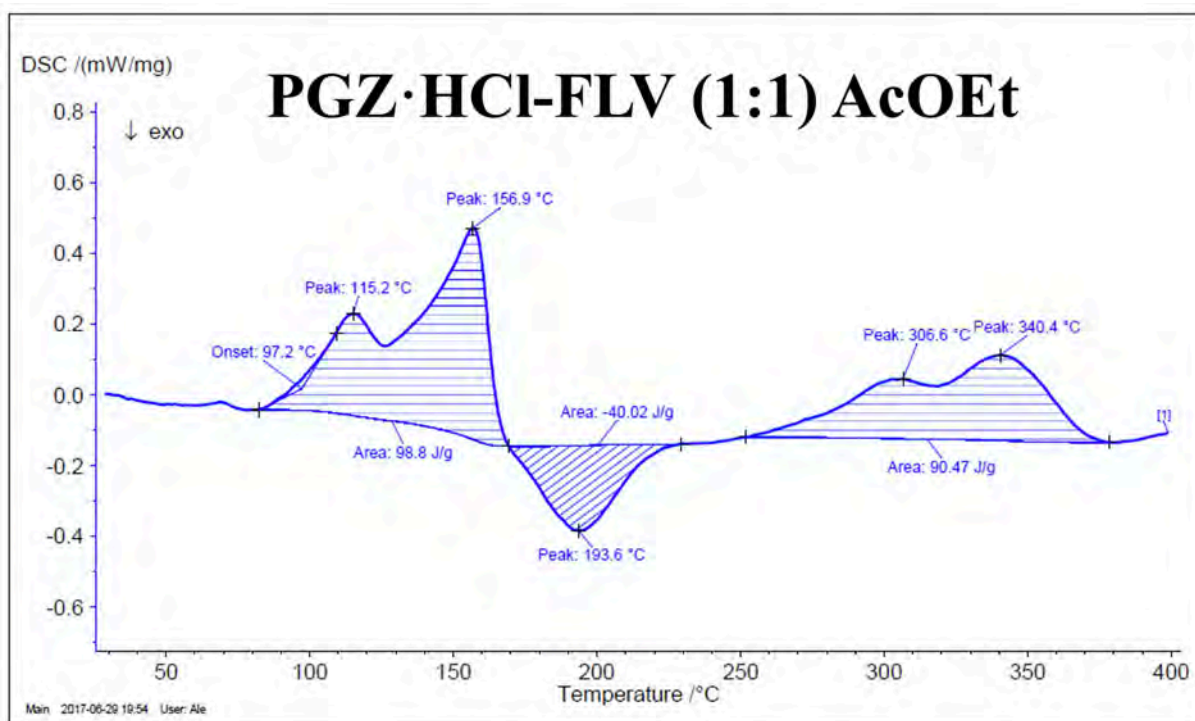


Figura 4E.

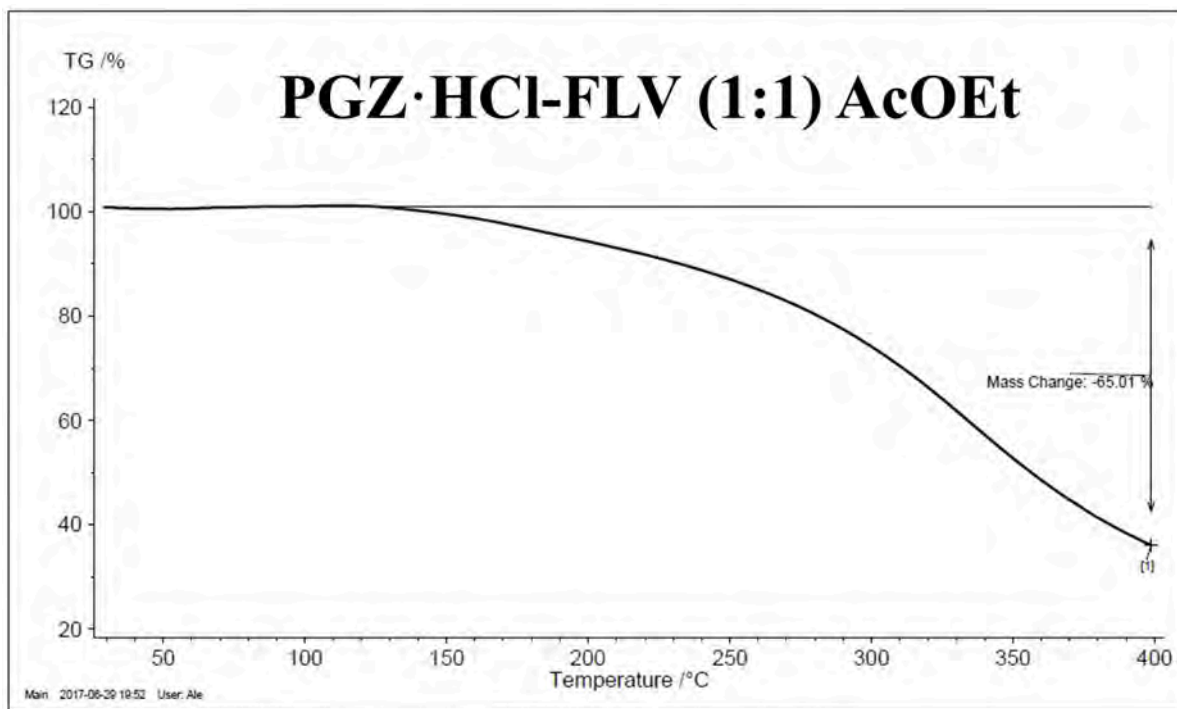


Figura 4F.

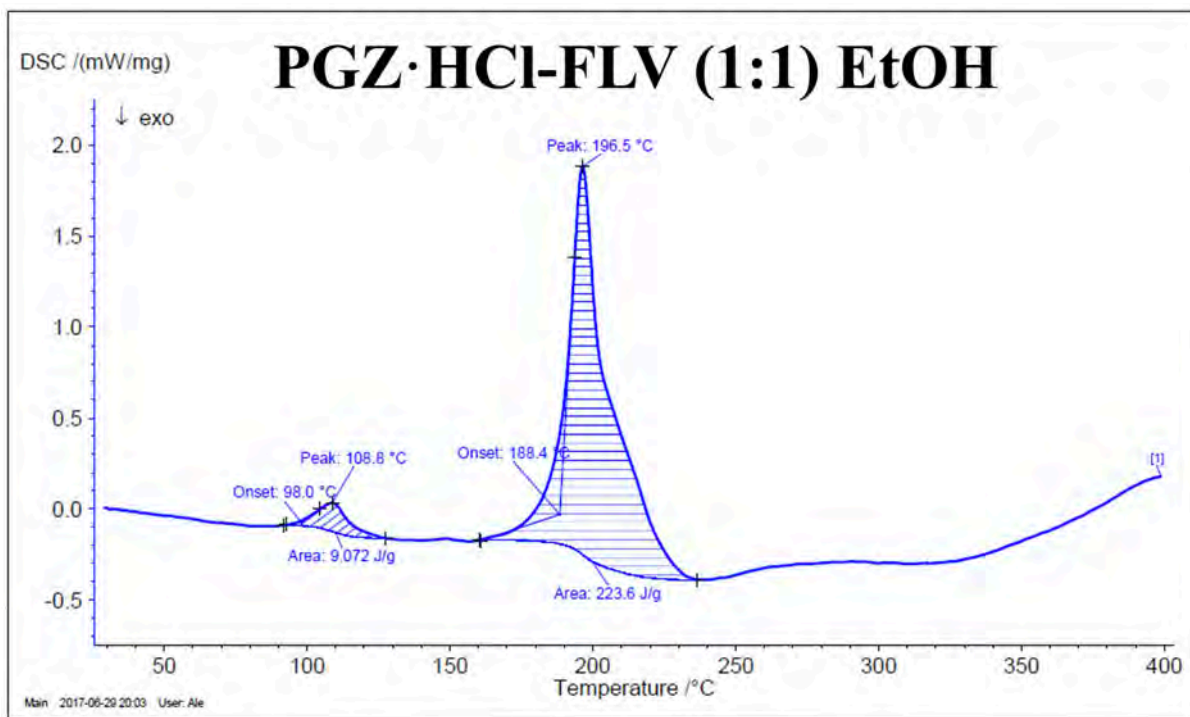


Figura 4G.

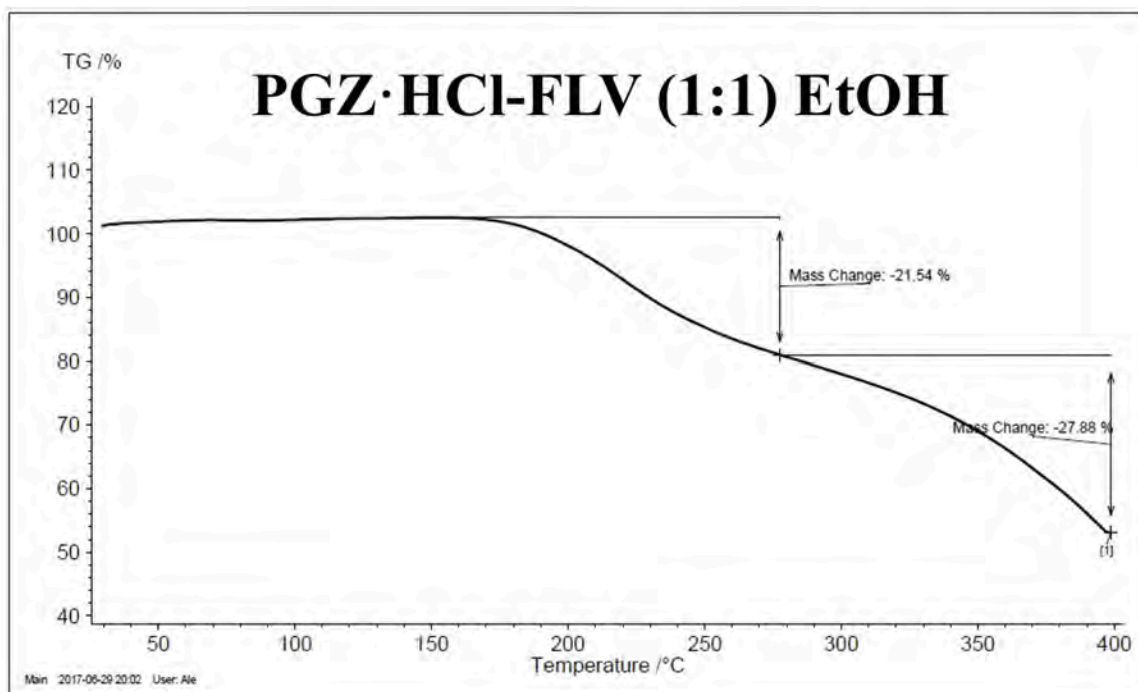


Figura 4H.

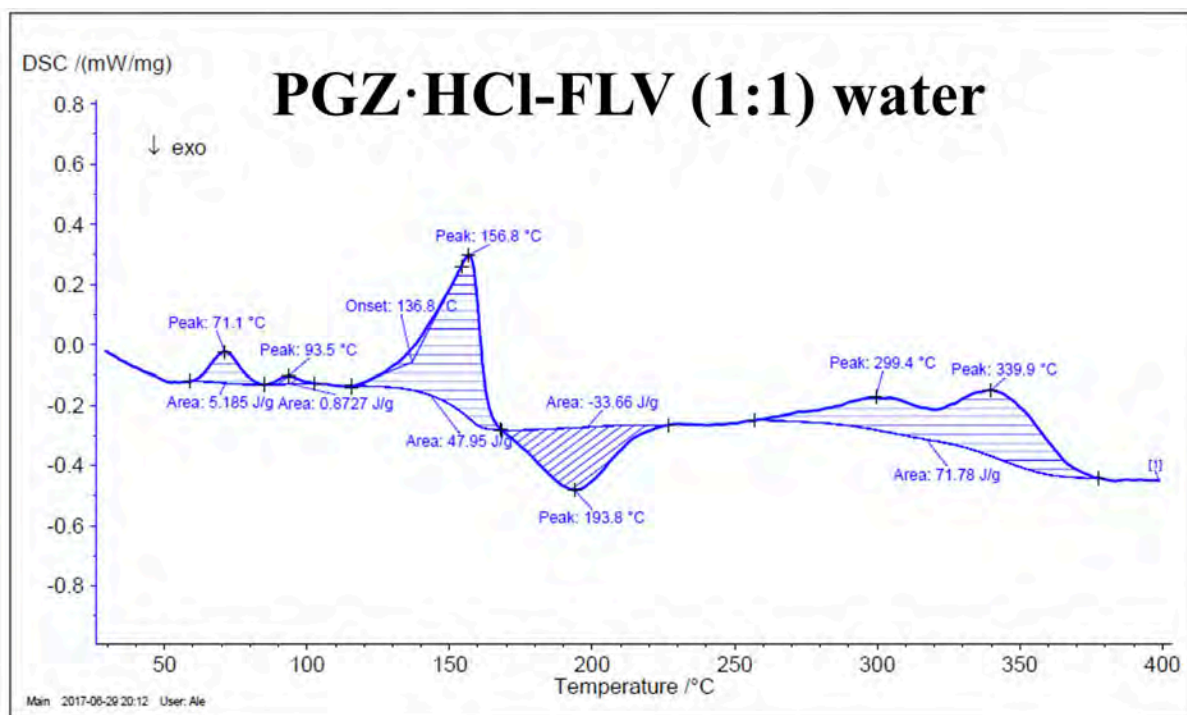


Figura 4I.

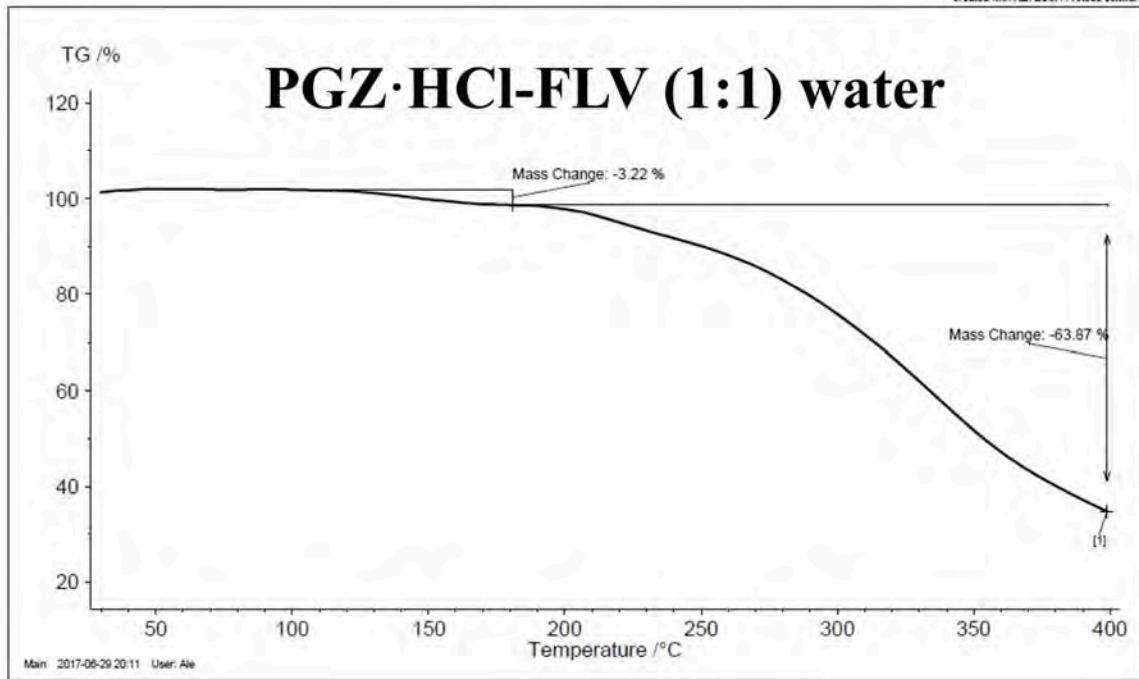


Figura 4J.

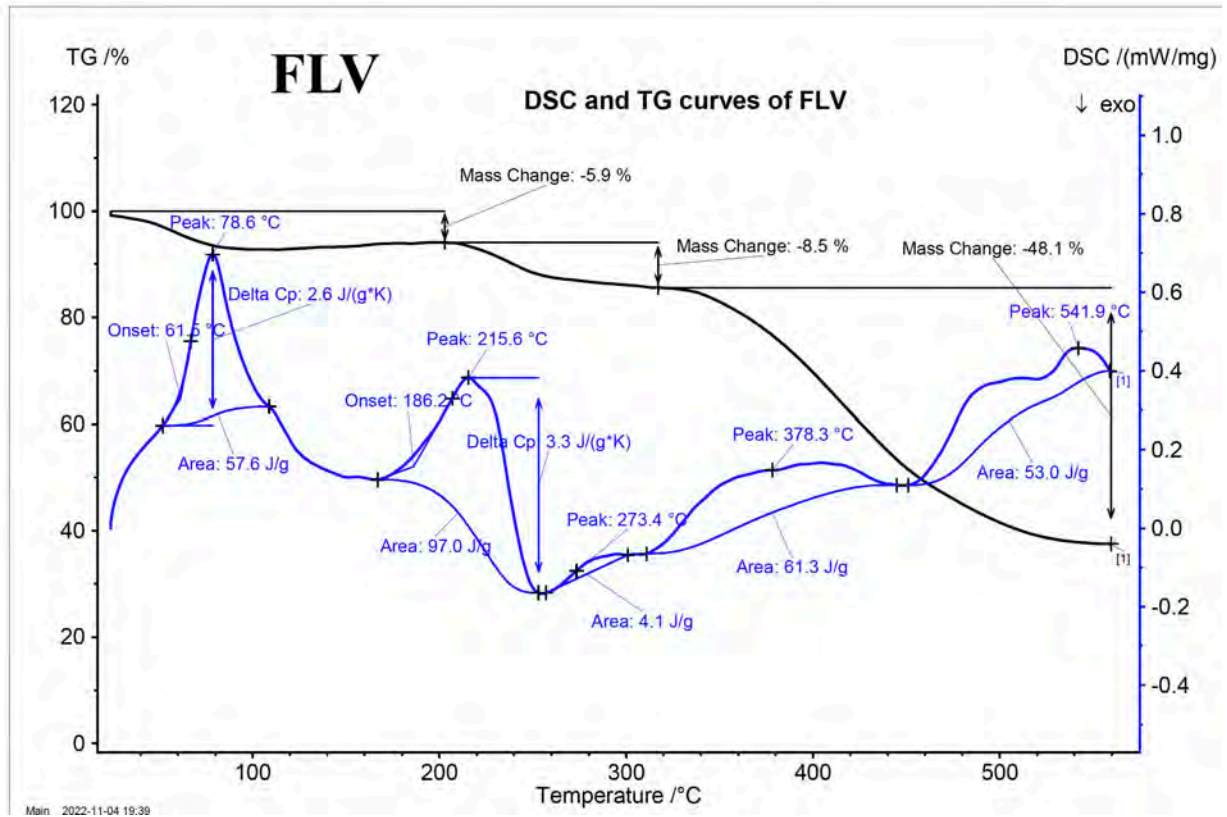


Figura 4K.

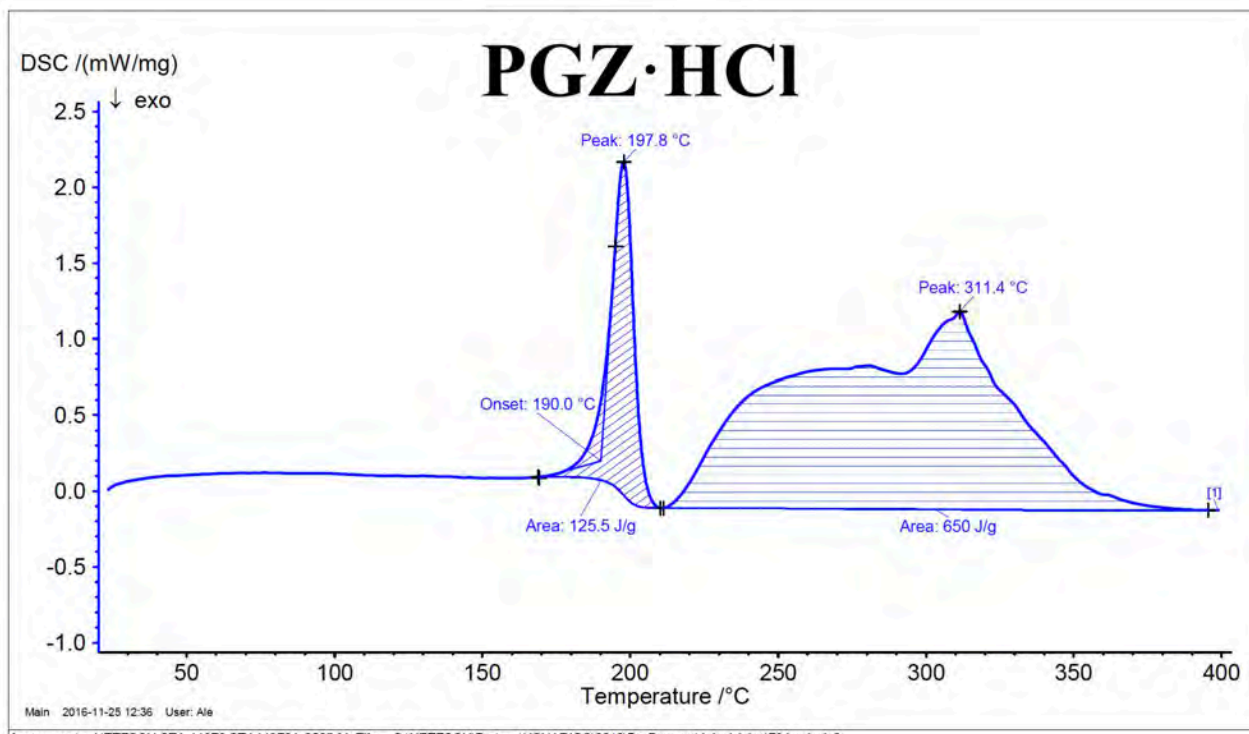


Figura 4L.

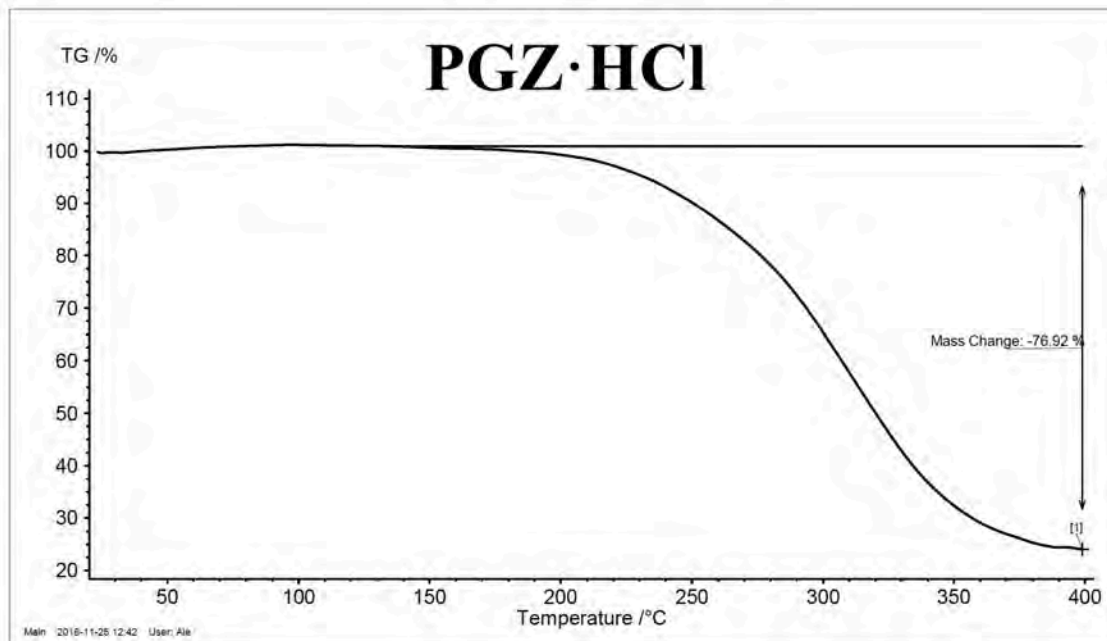


Figura 4M.

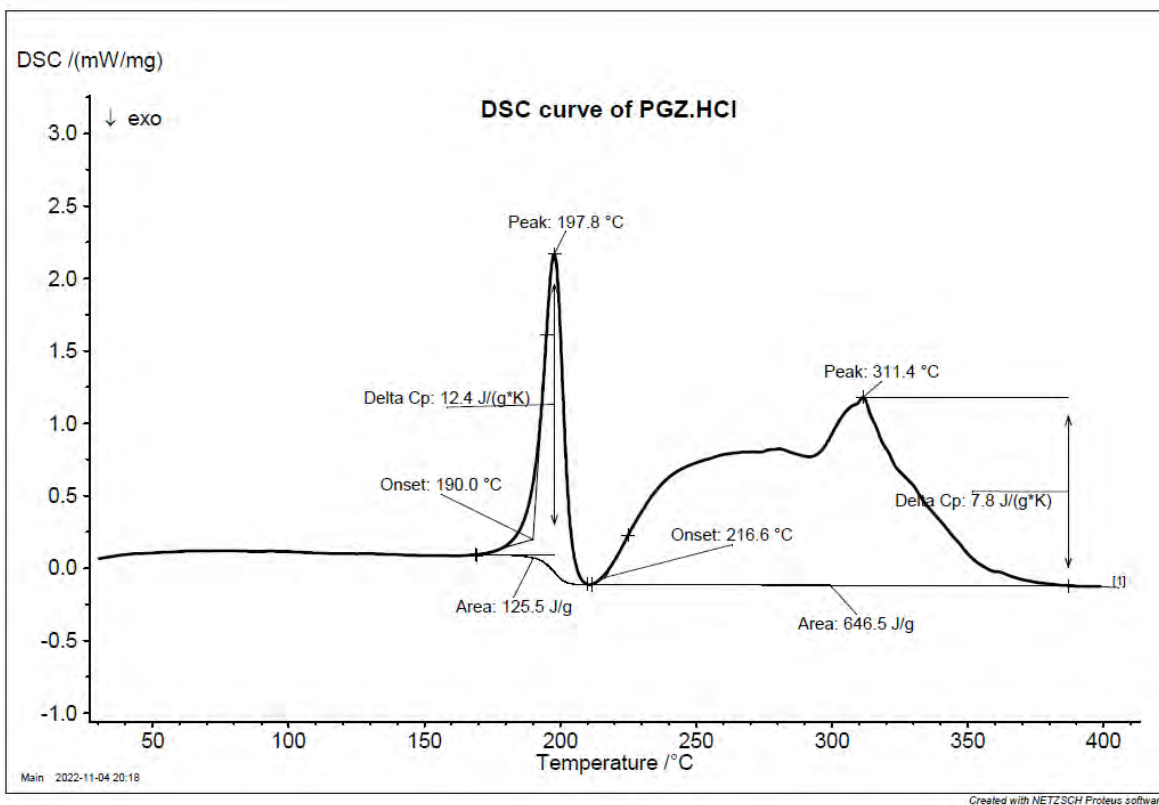


Figura 4N.

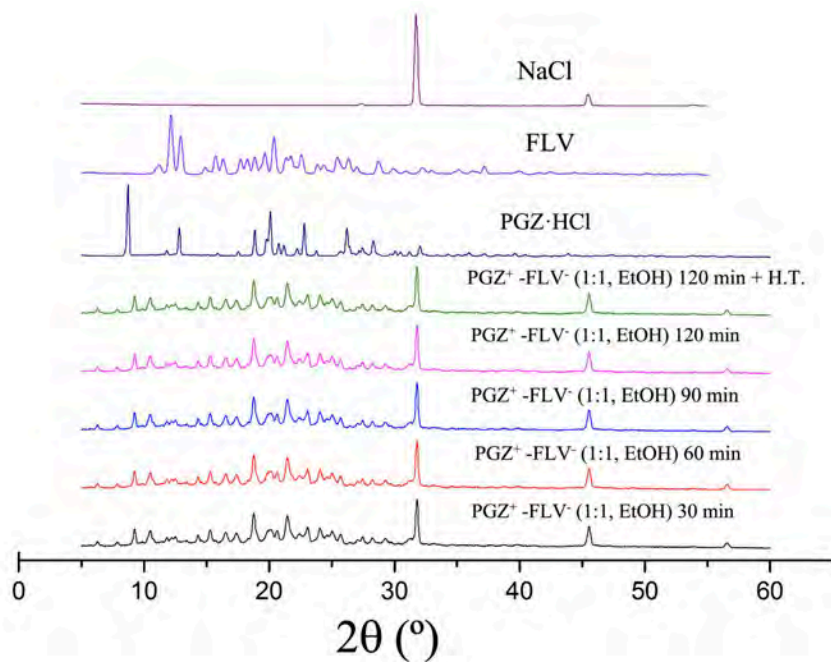


Figura 5.

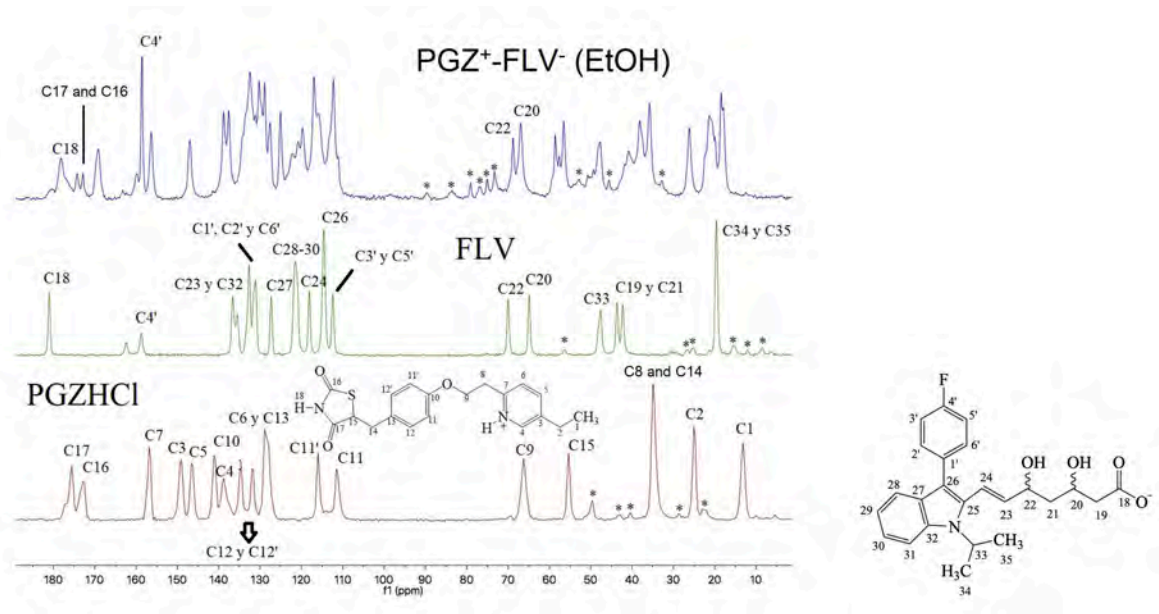


Figura 6.

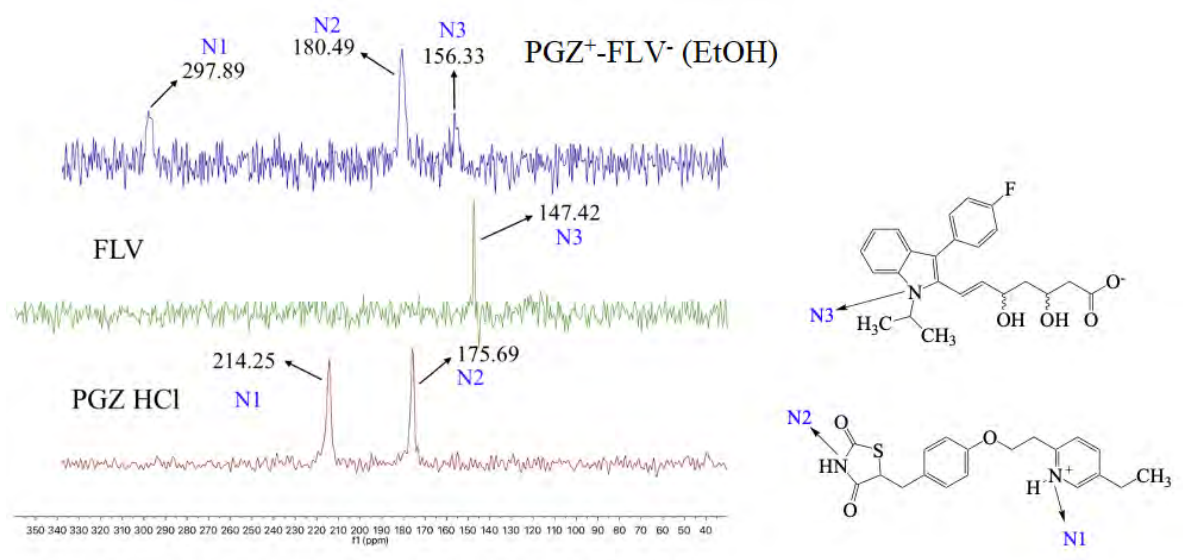


Figura 7.



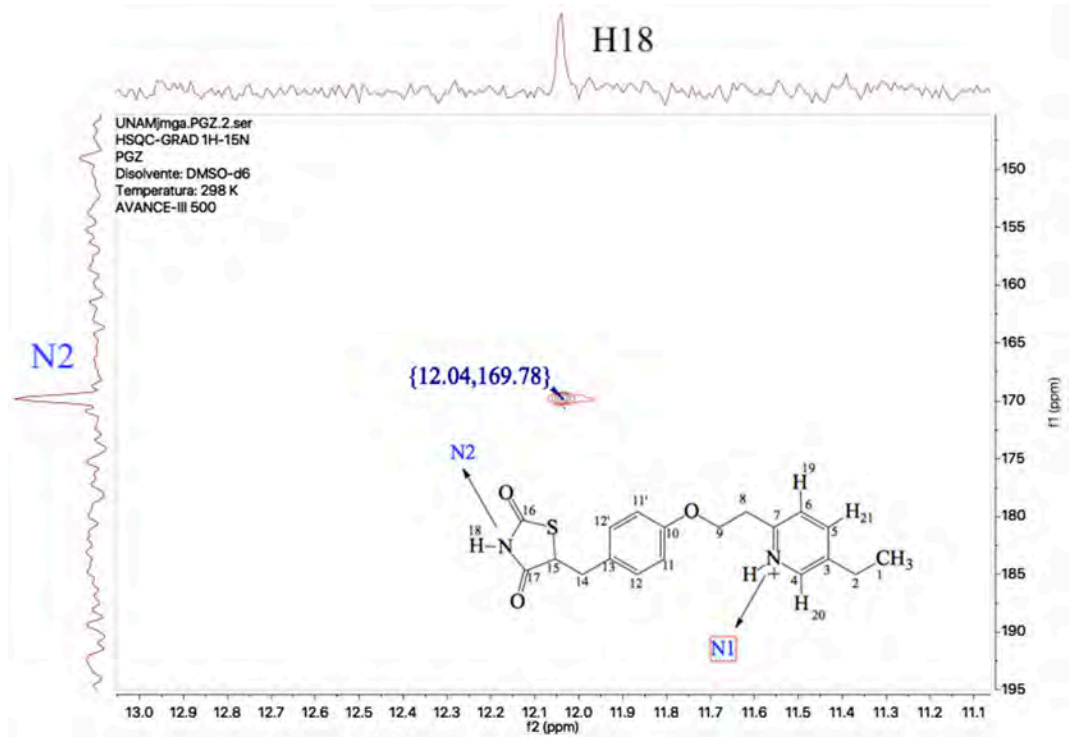


Figura 8.

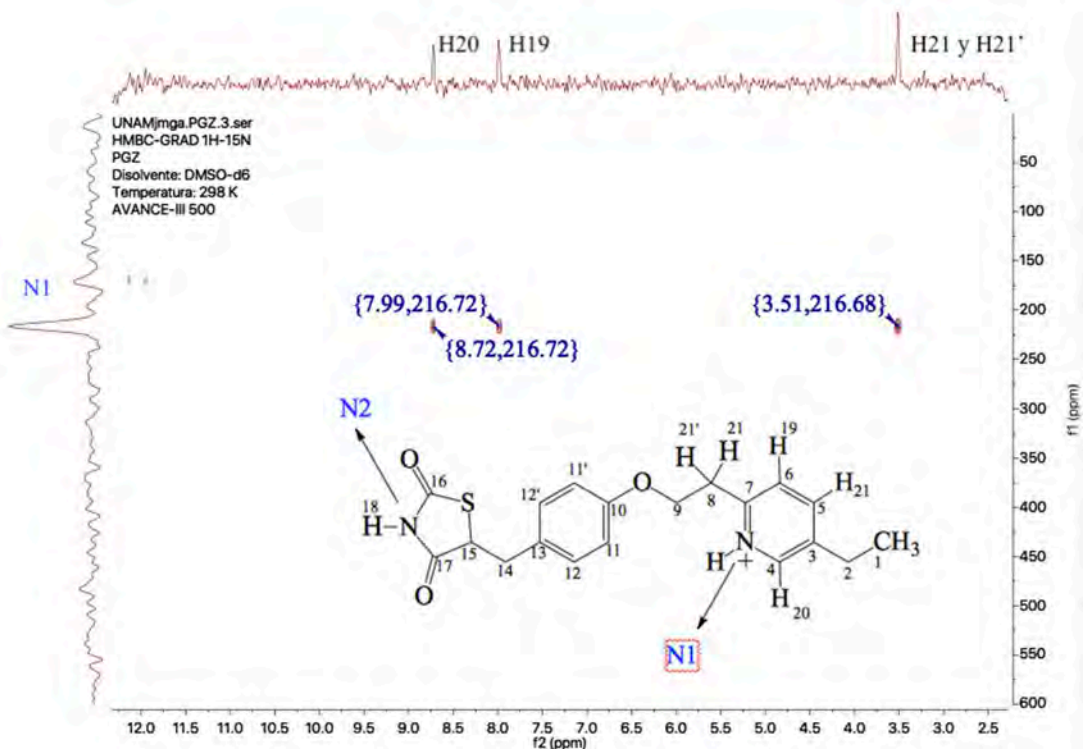


Figura 9.

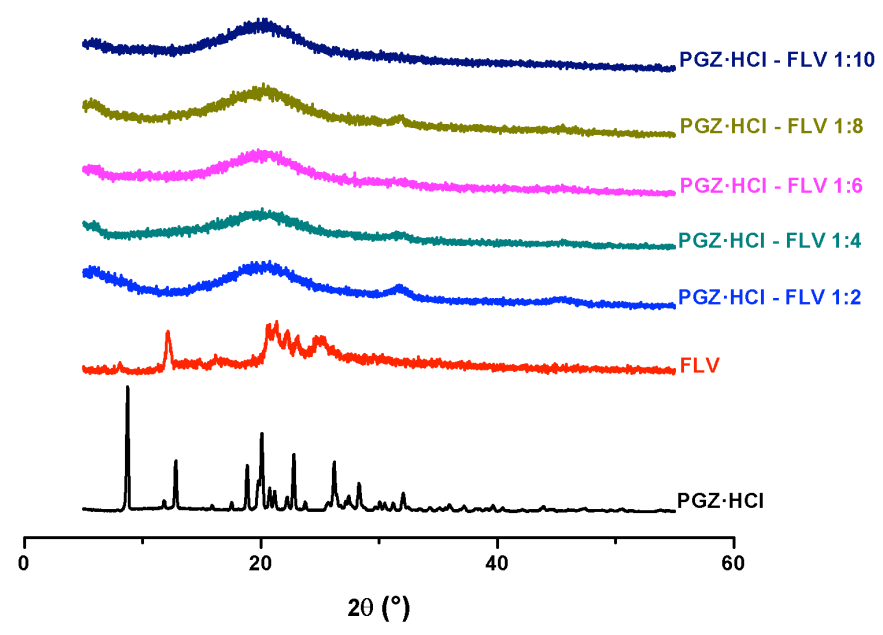


Figura 10.

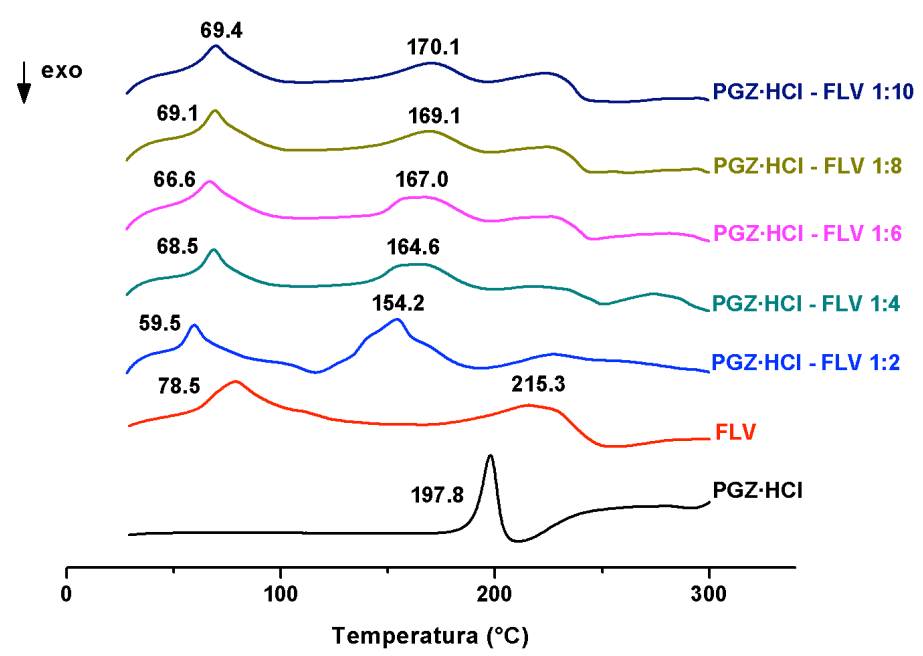


Figura 11.

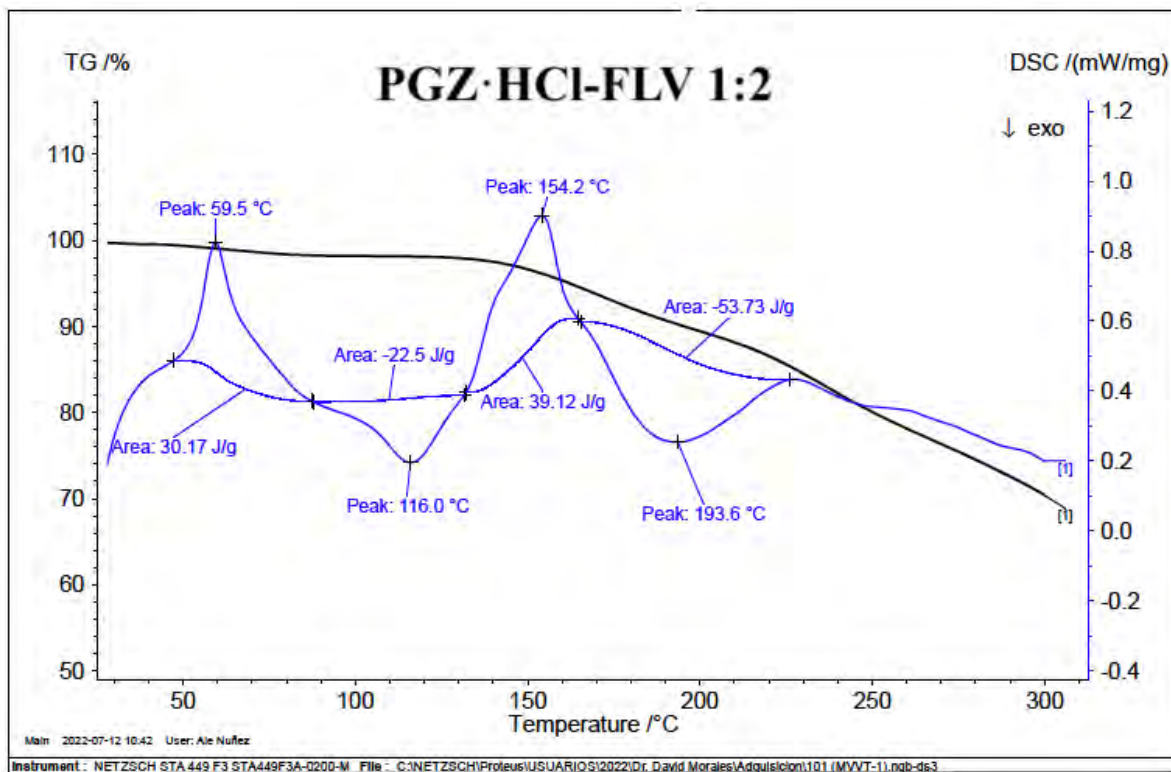


Figura 12A.

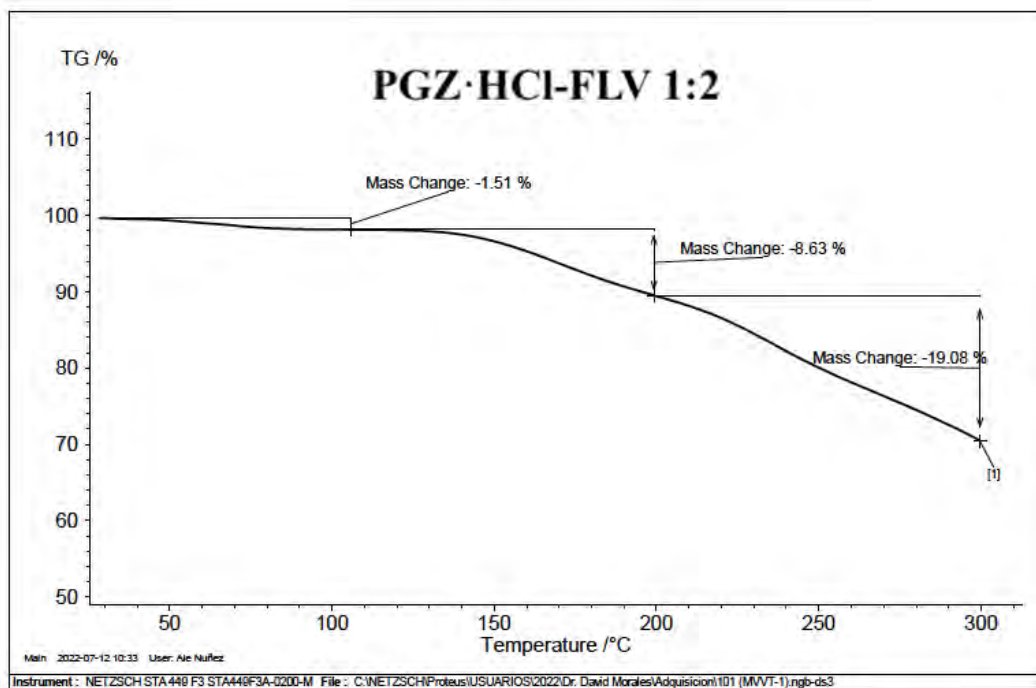


Figura 12B.

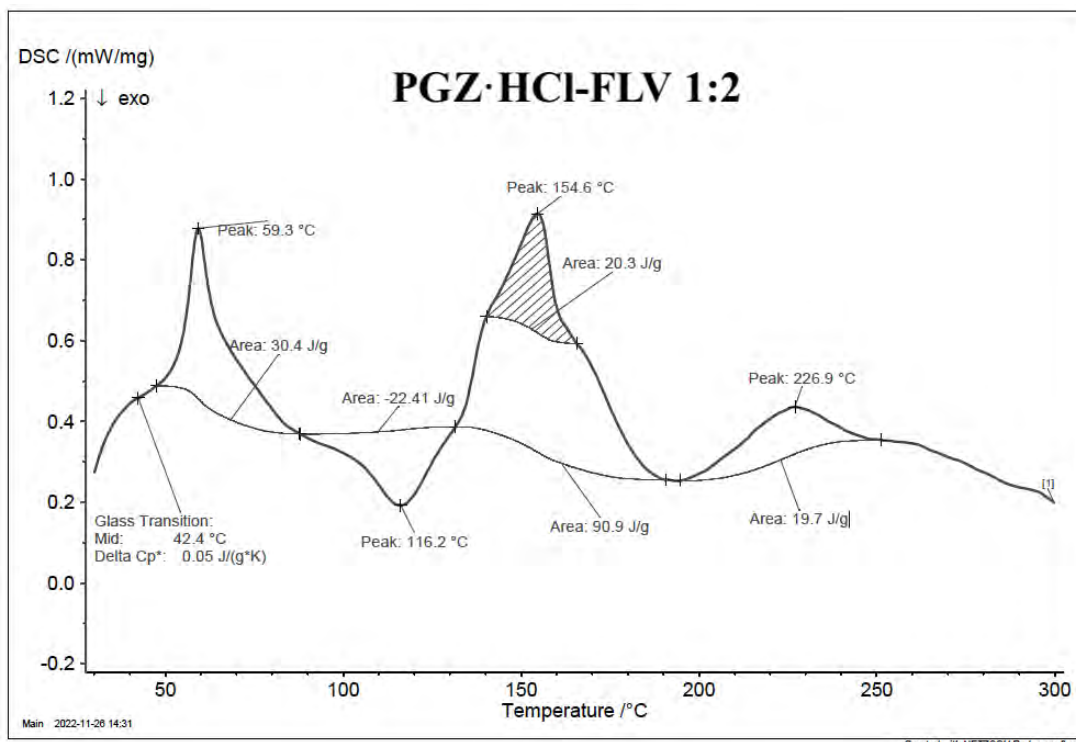


Figura 12C.

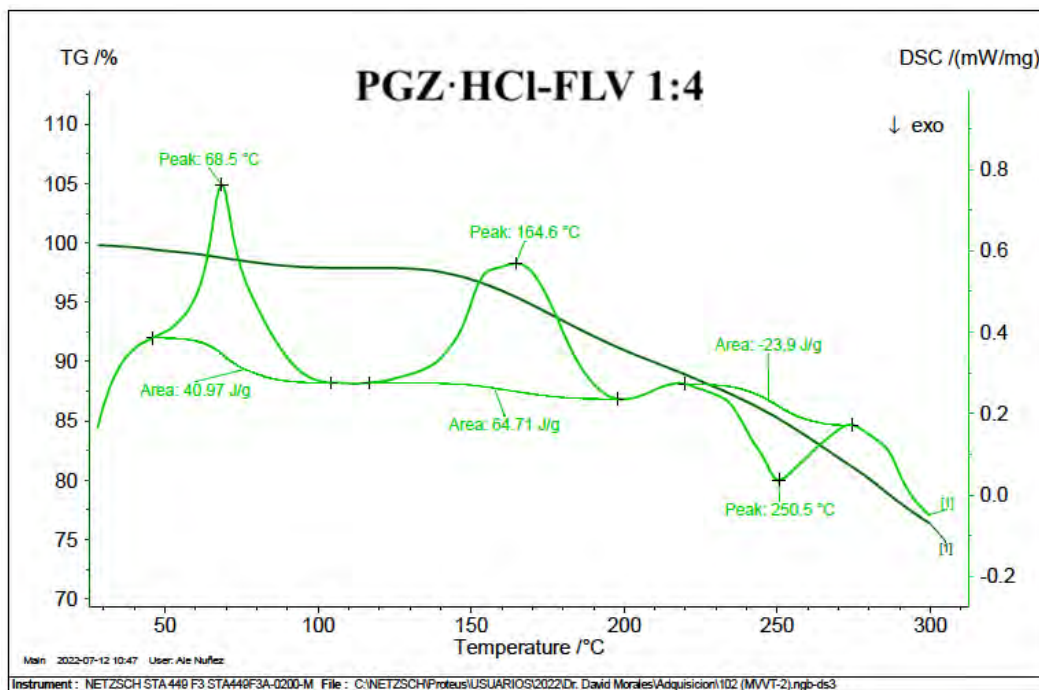


Figura 12D.

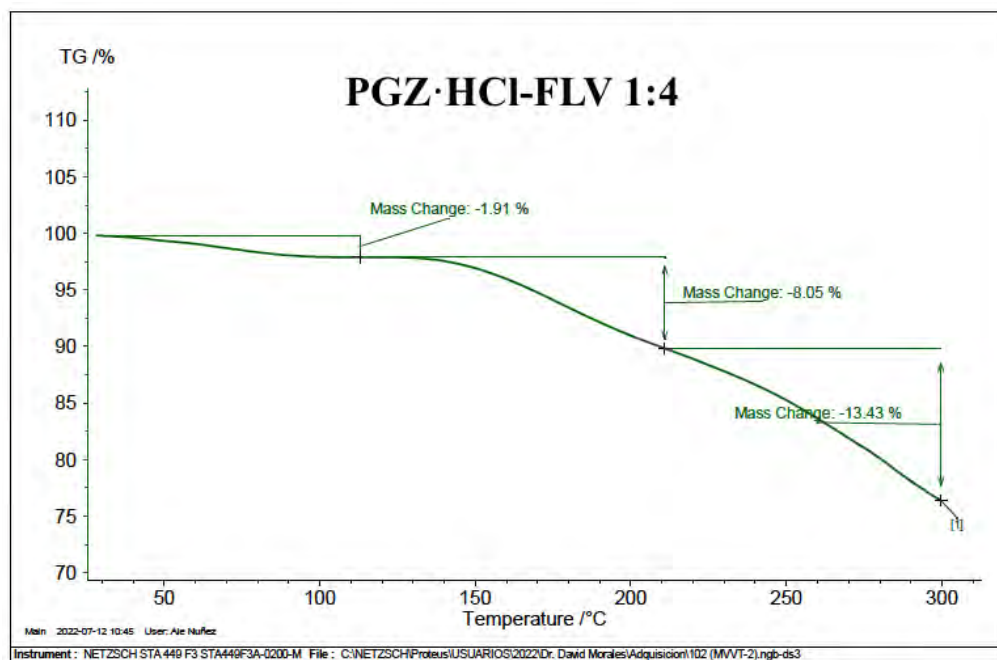


Figura E.

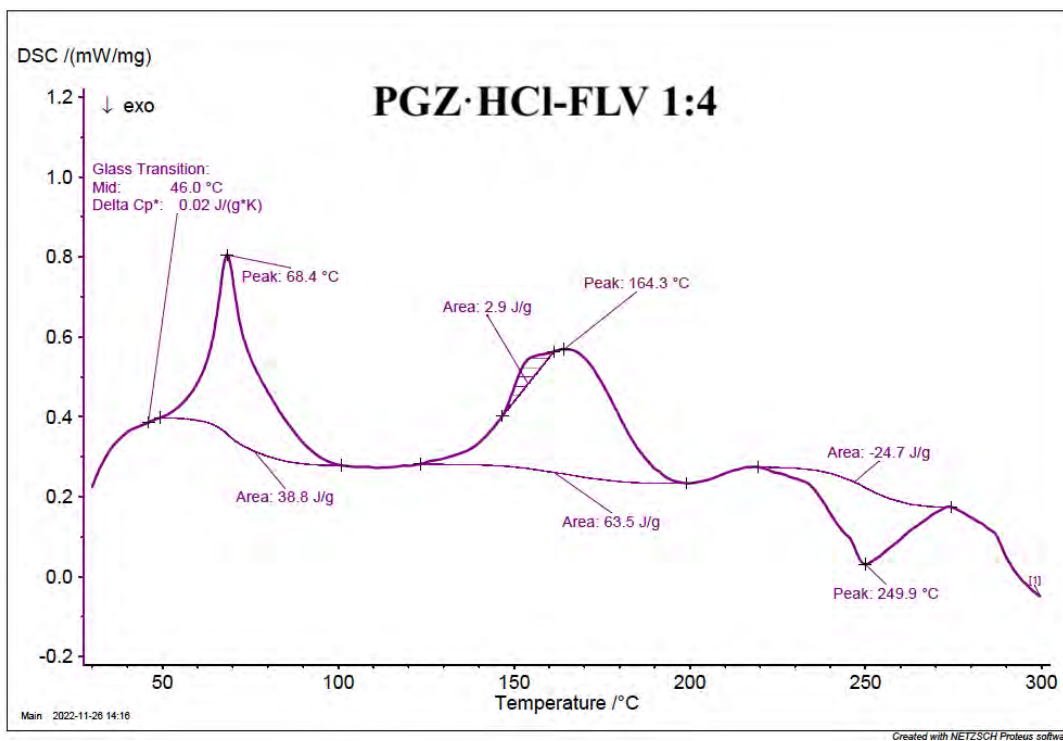


Figura 12F.

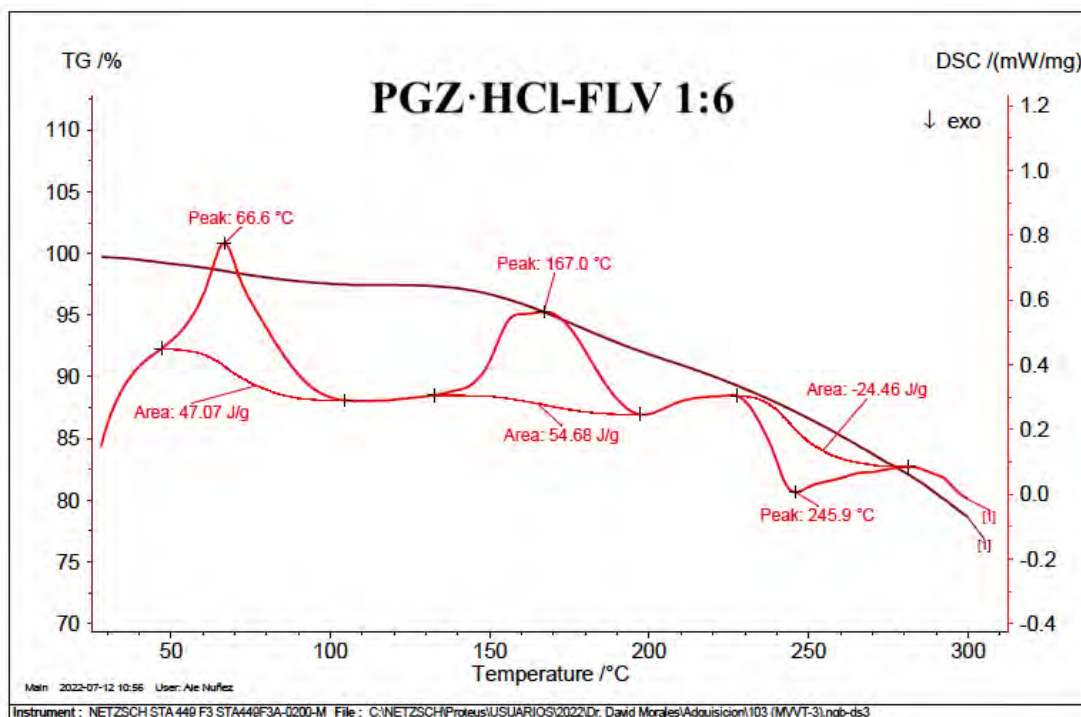


Figura 12G.

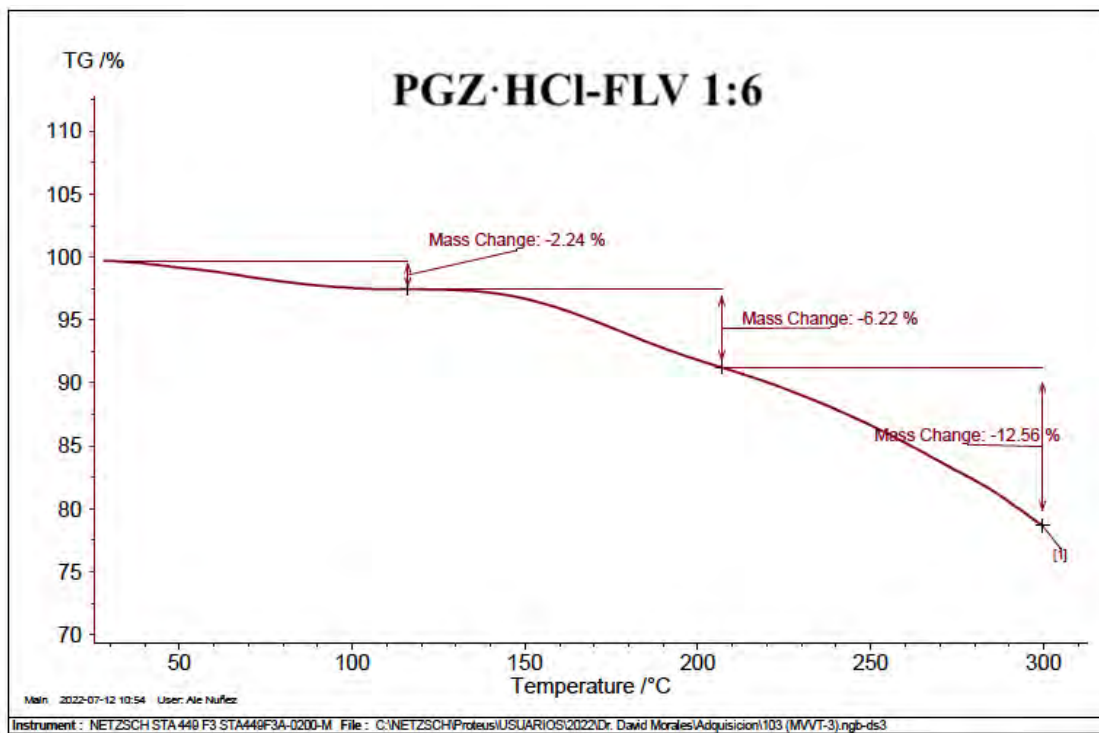


Figura 12H.

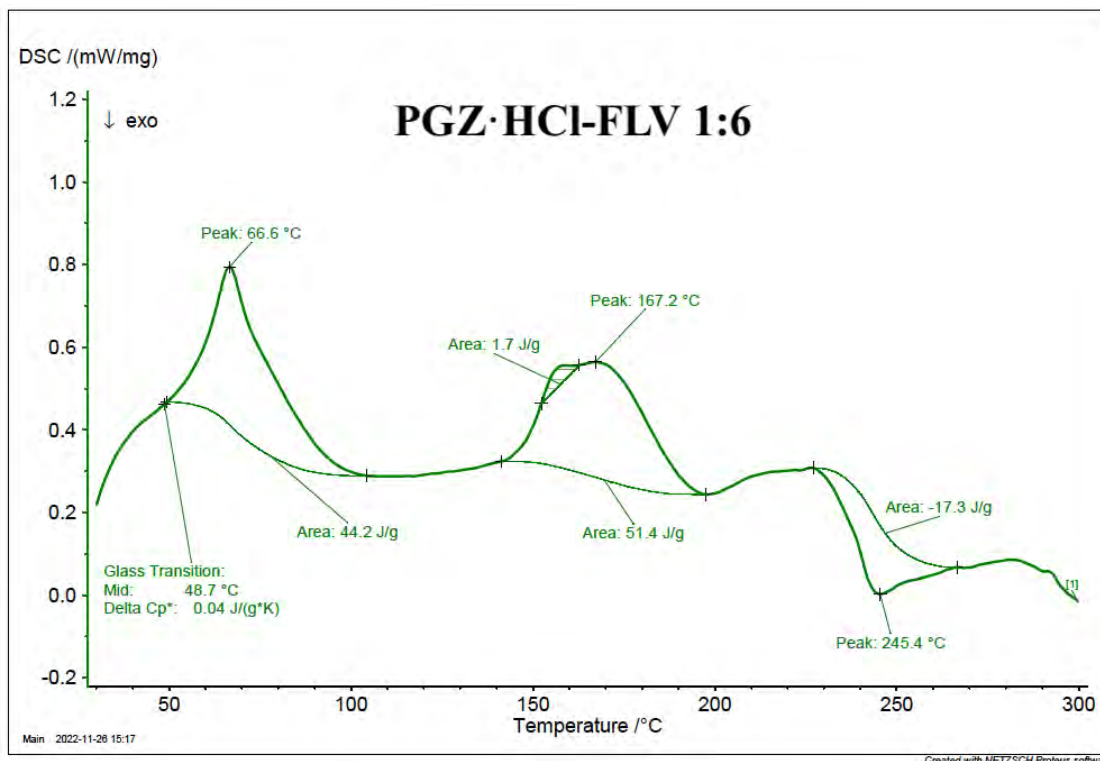


Figura 12I.

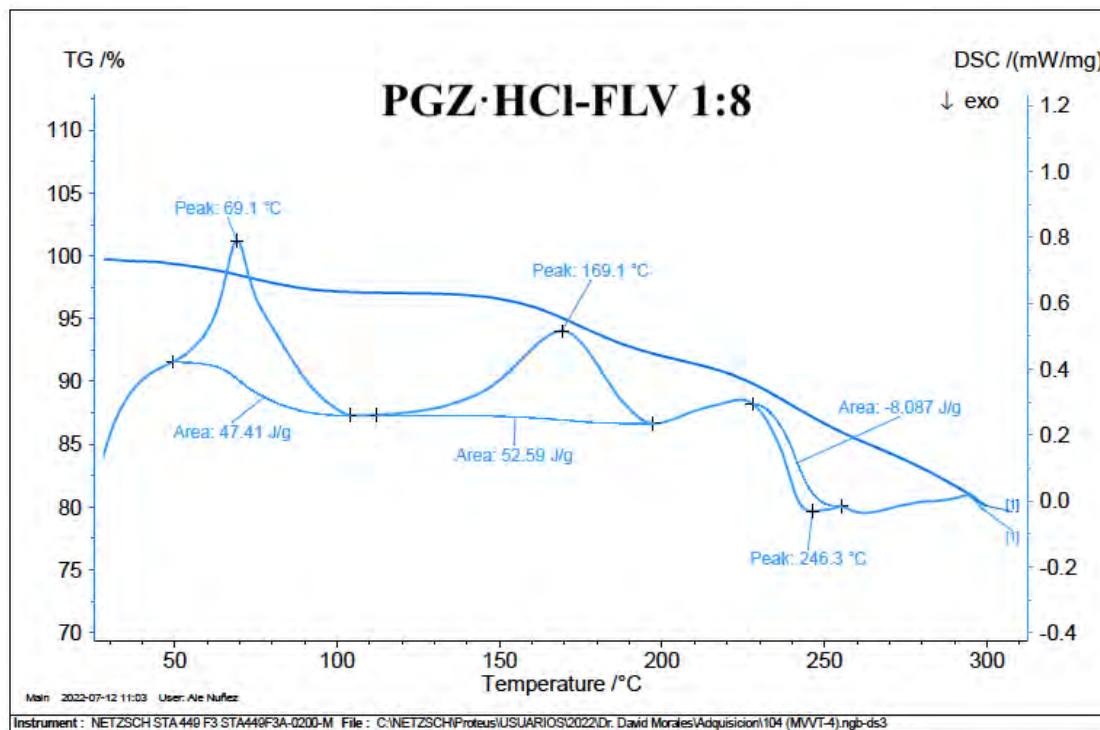


Figura 12J.

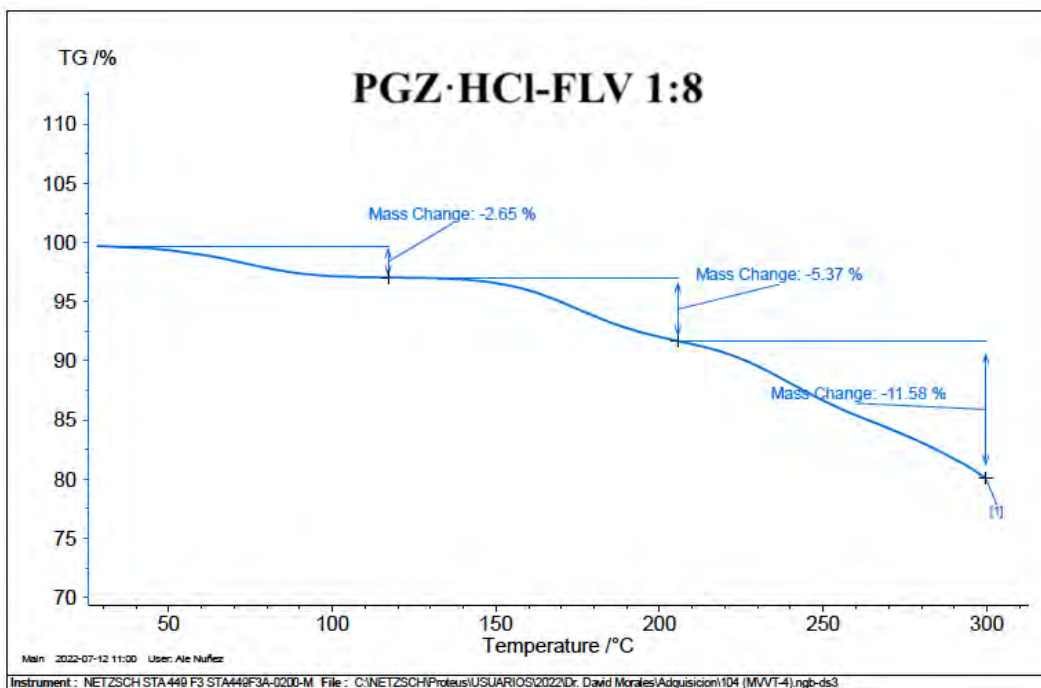


Figura 12K.

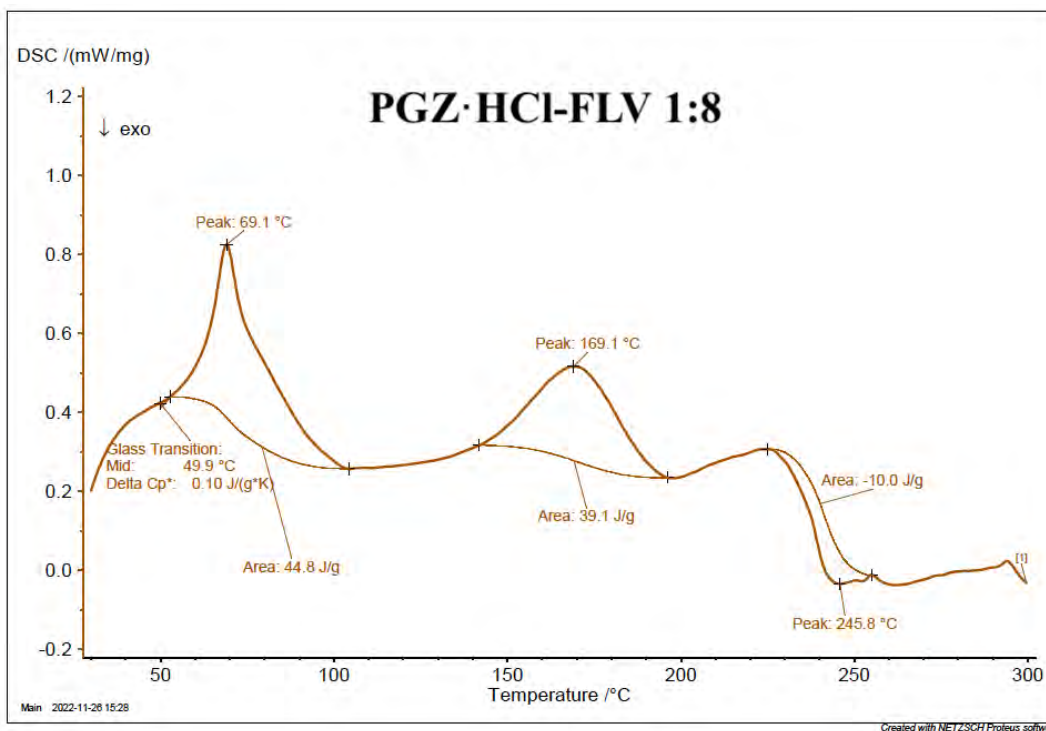


Figura 12L.



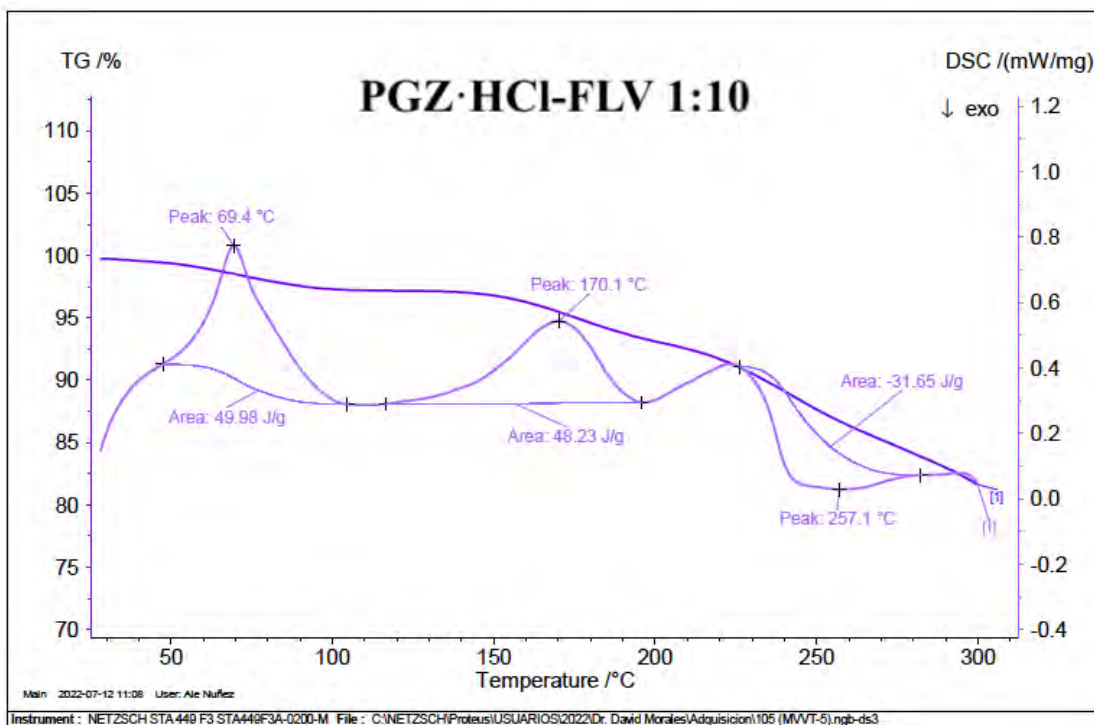


Figura 12M.

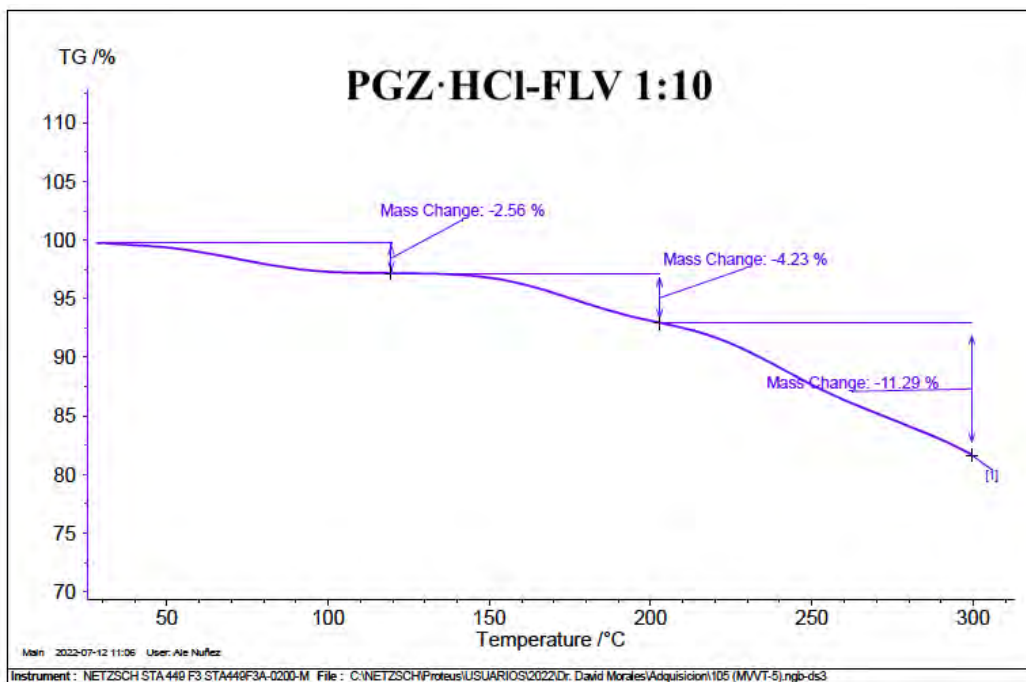


Figura 12N.

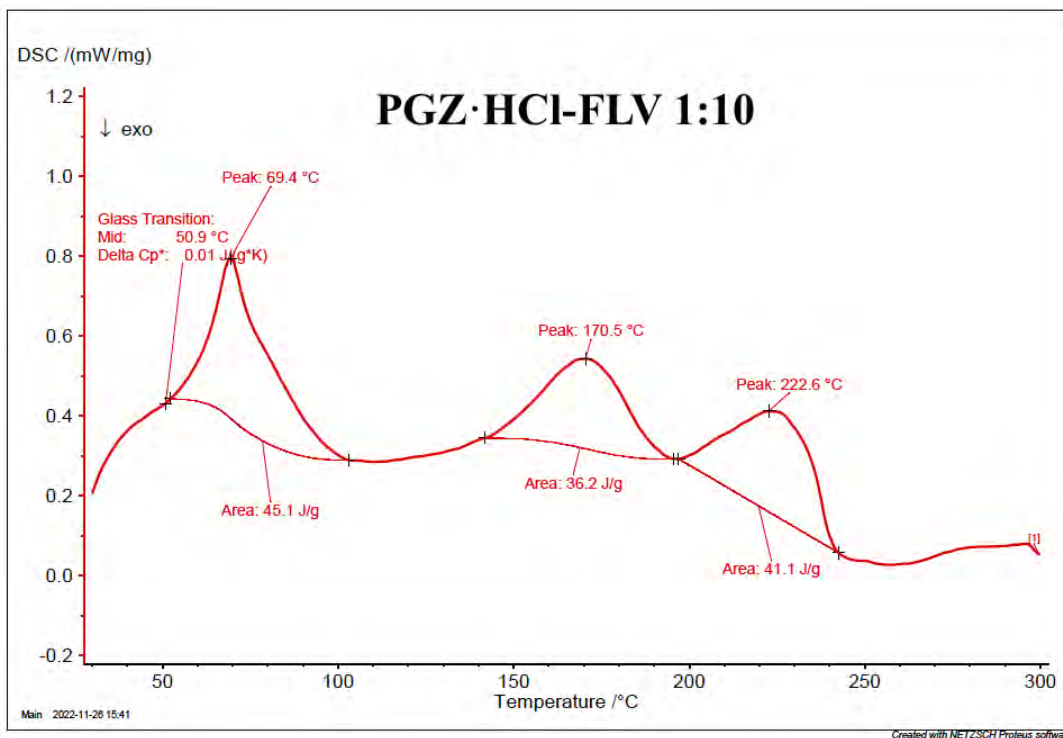


Figura 12Ñ.

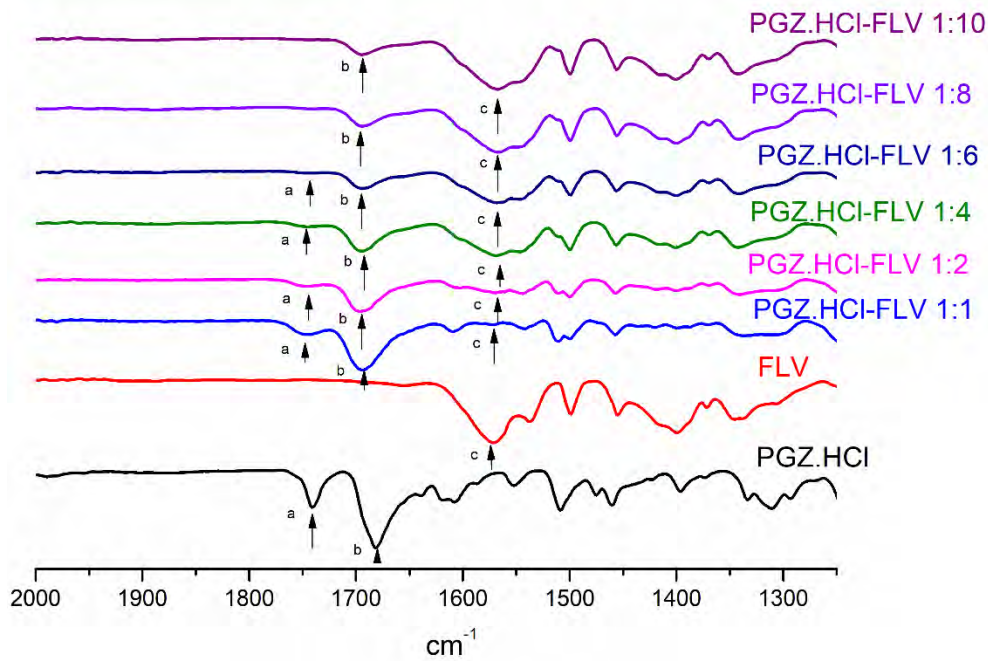


Figura 13.

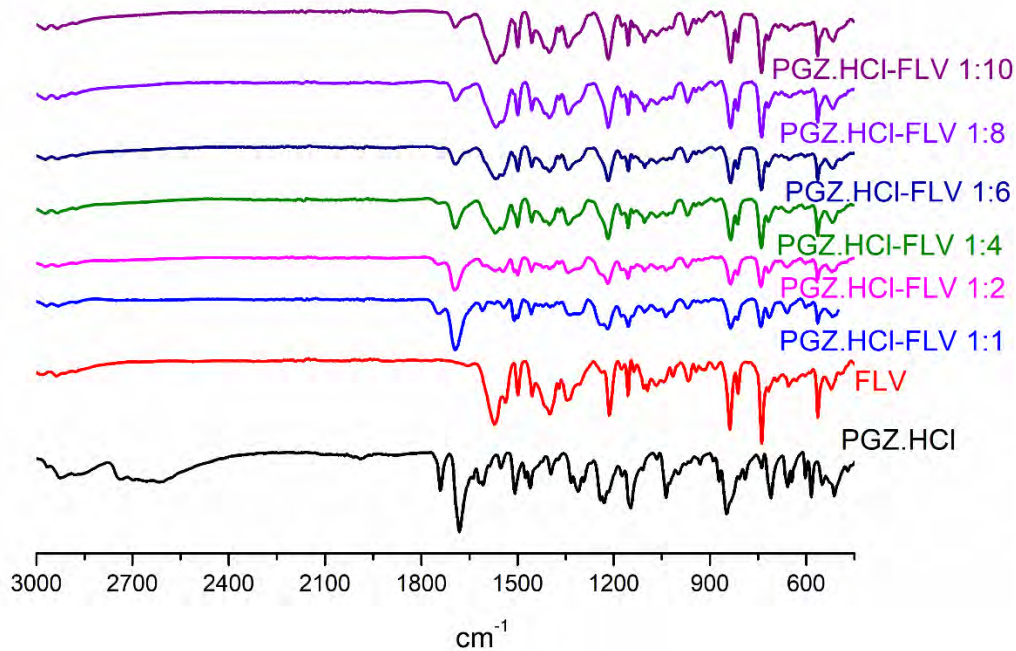


Figura 14.

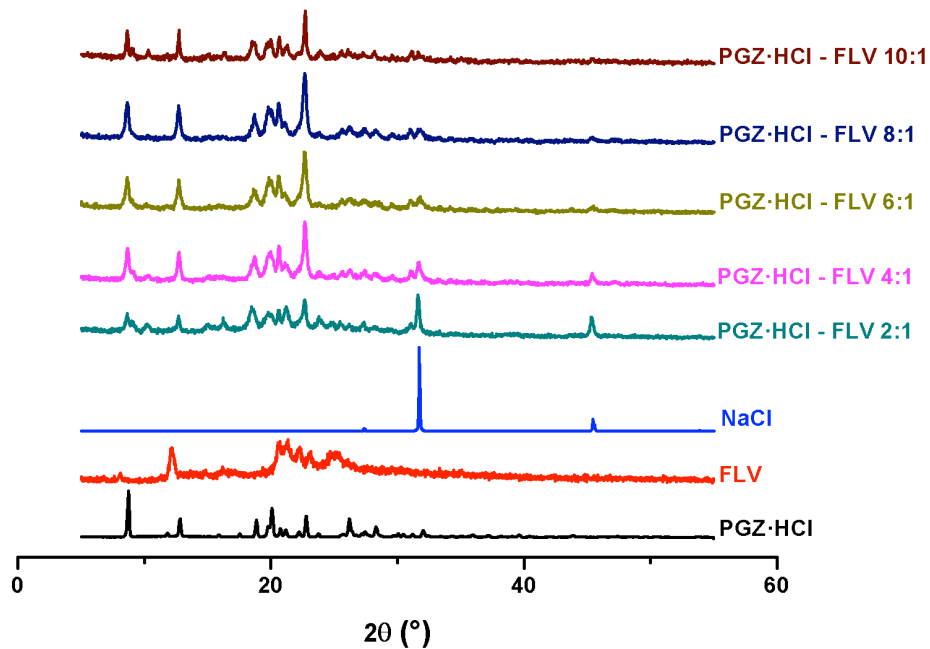


Figura 15.

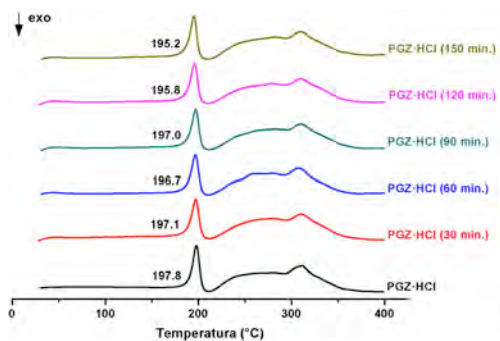


Figura 16A.

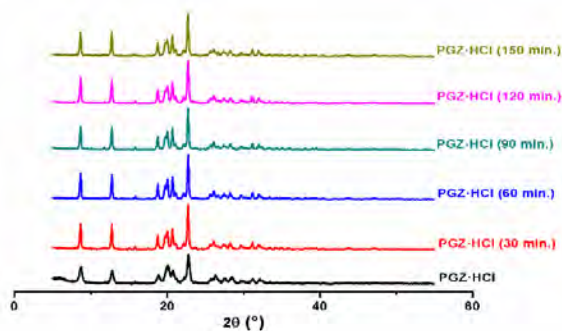


Figura 16B.

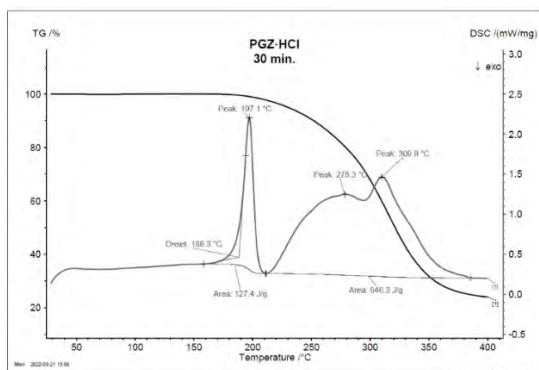


Figura 16C.

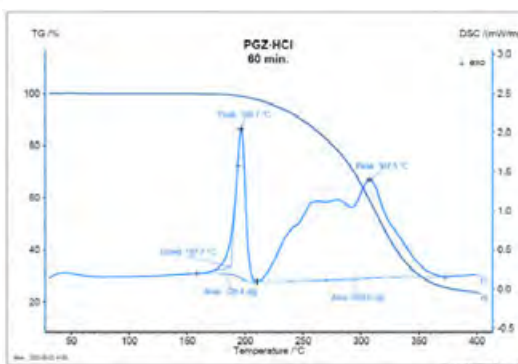


Figura 16D.

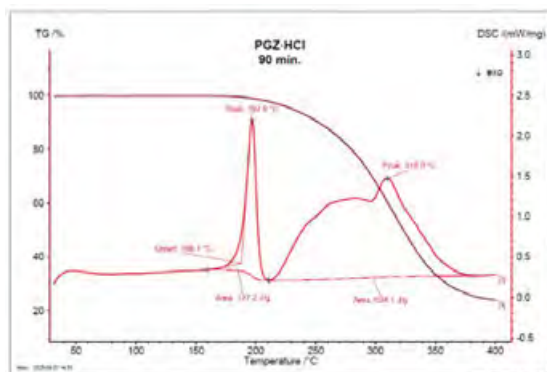


Figura 16E.

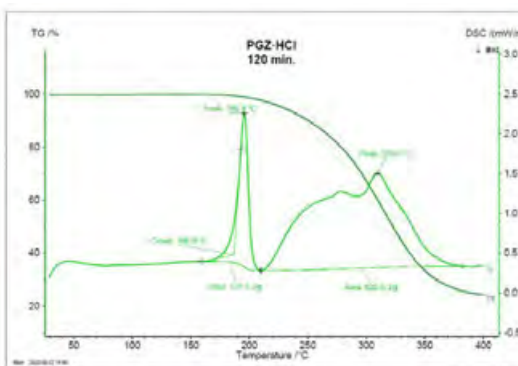


Figura 16F.

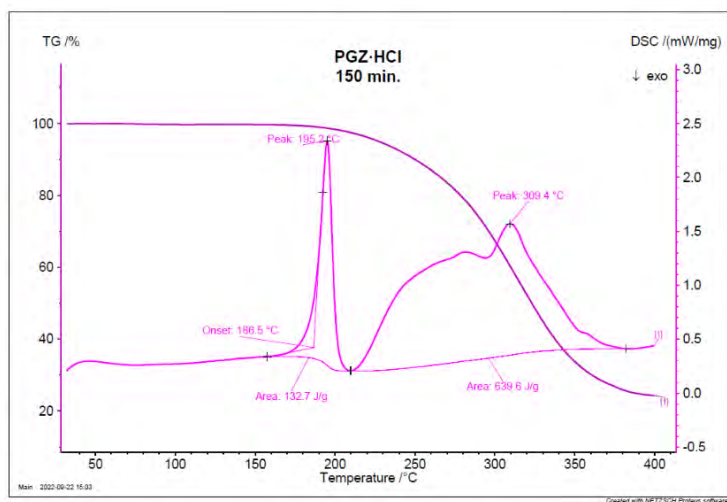


Figura 16G.

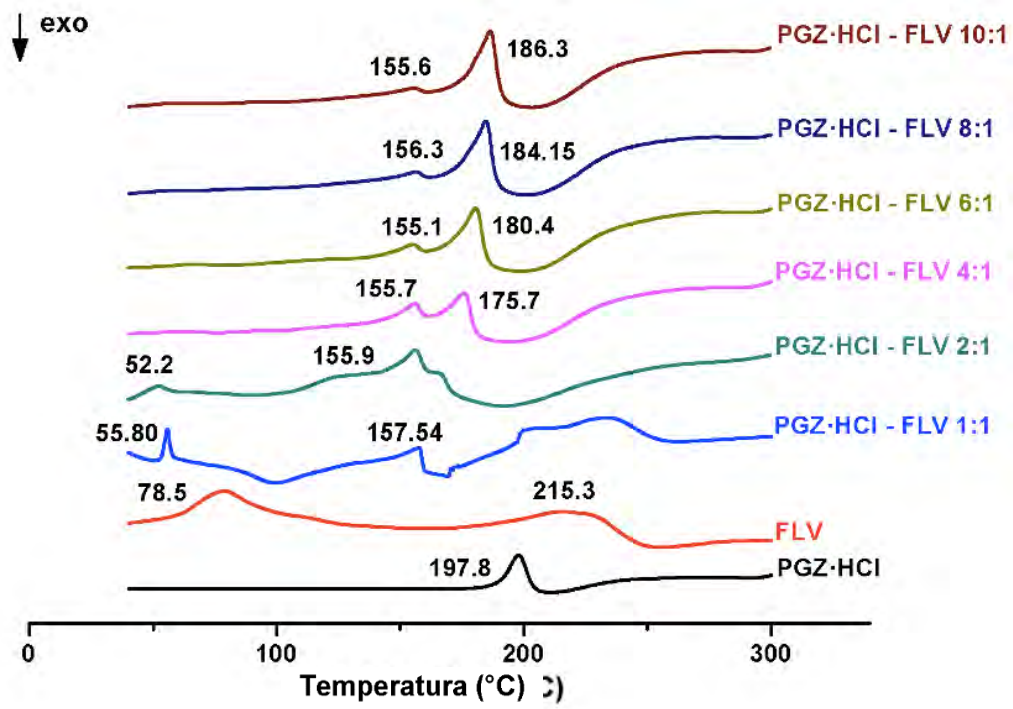


Figura 17.

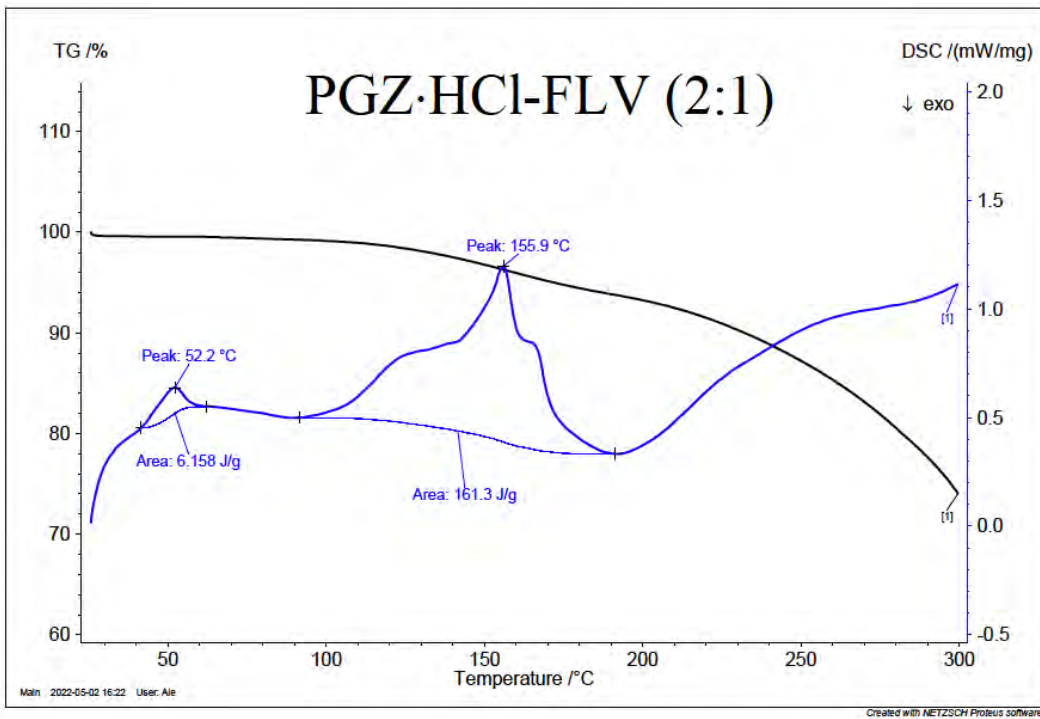


Figura 18A.

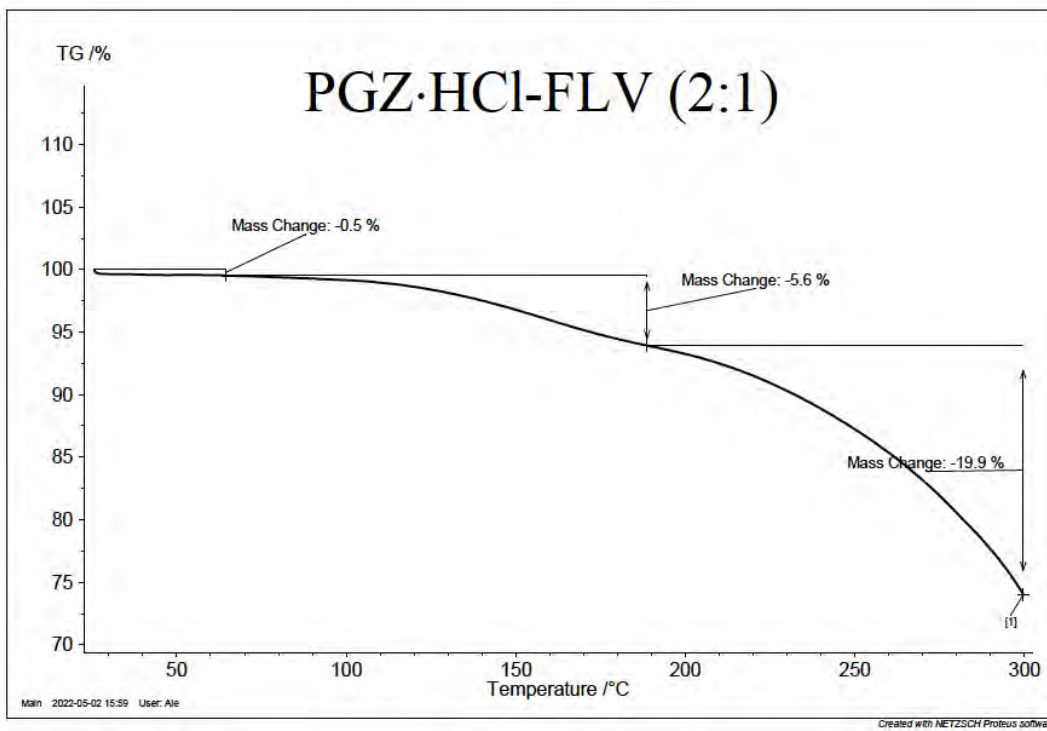


Figura 18B.

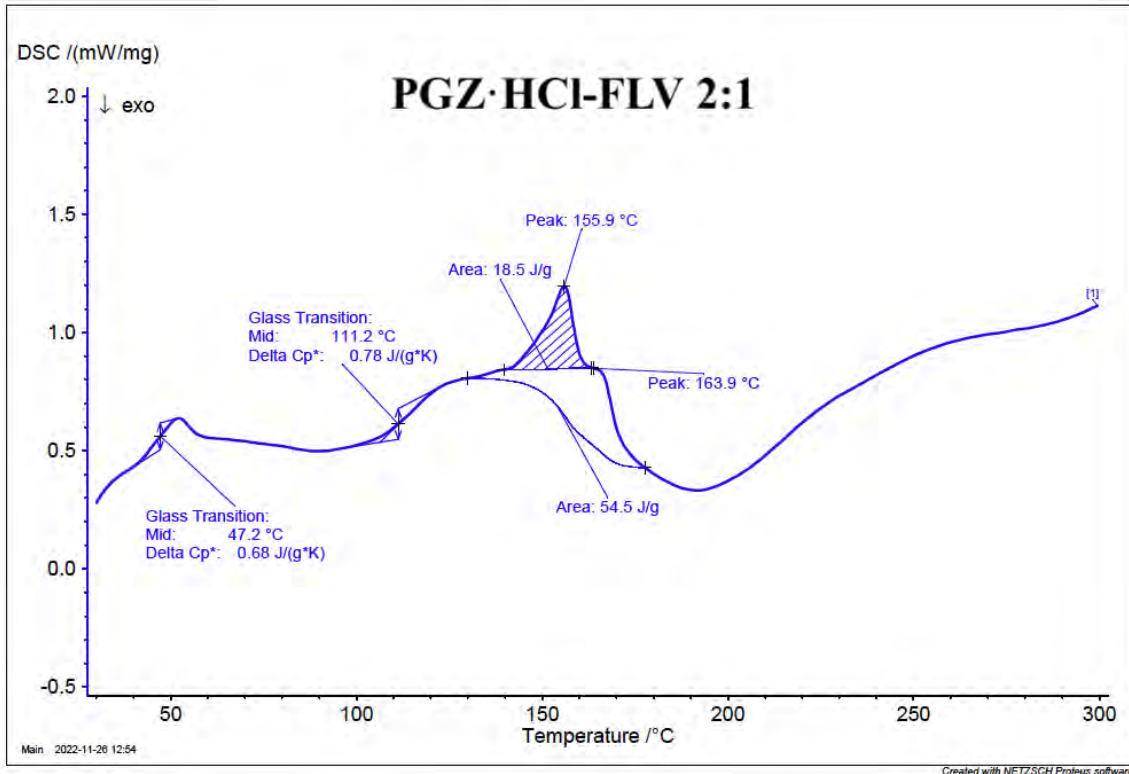


Figura 18C.

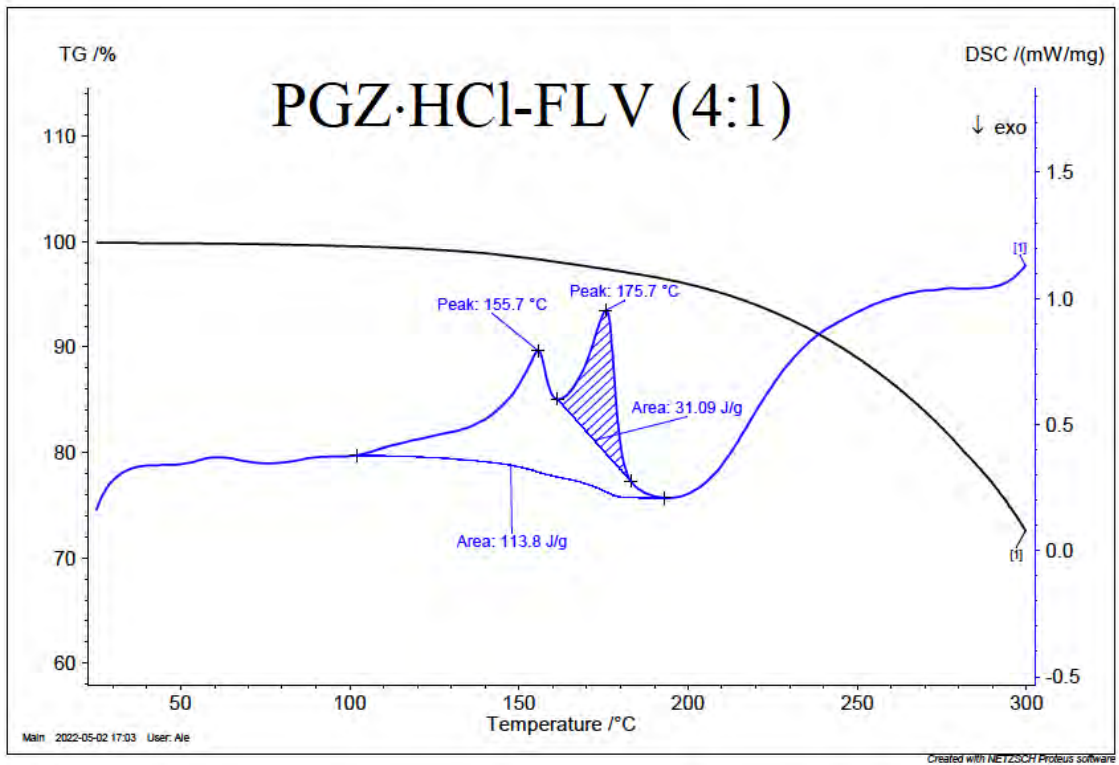


Figura 18D.

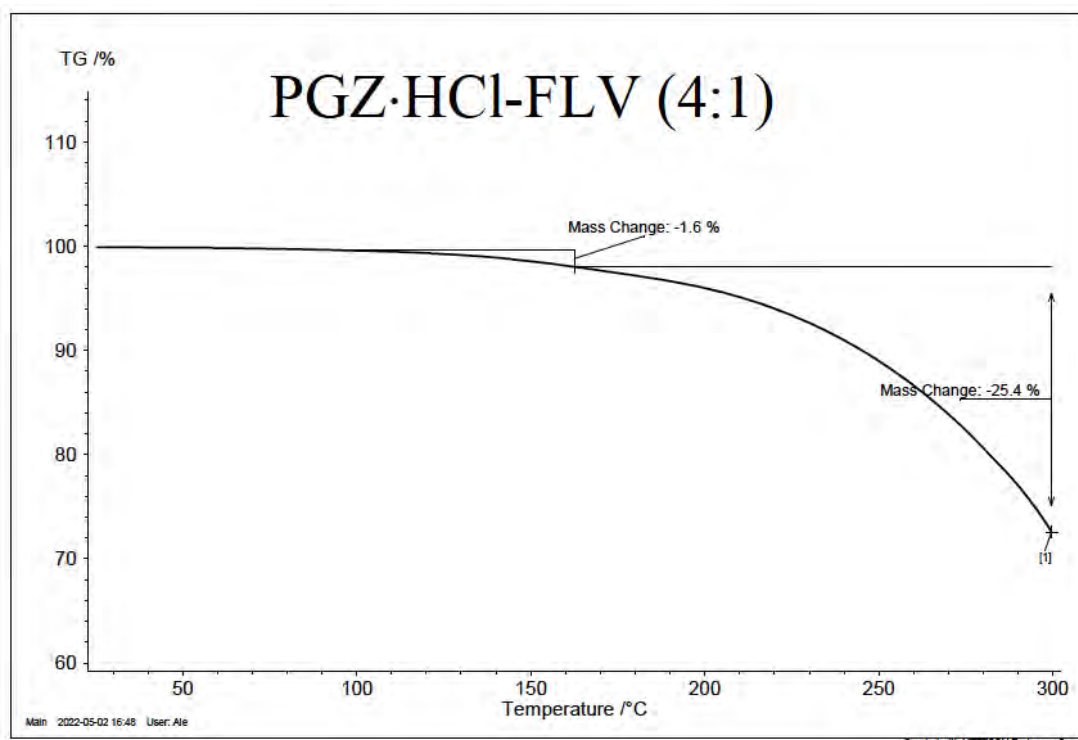


Figura 18E.

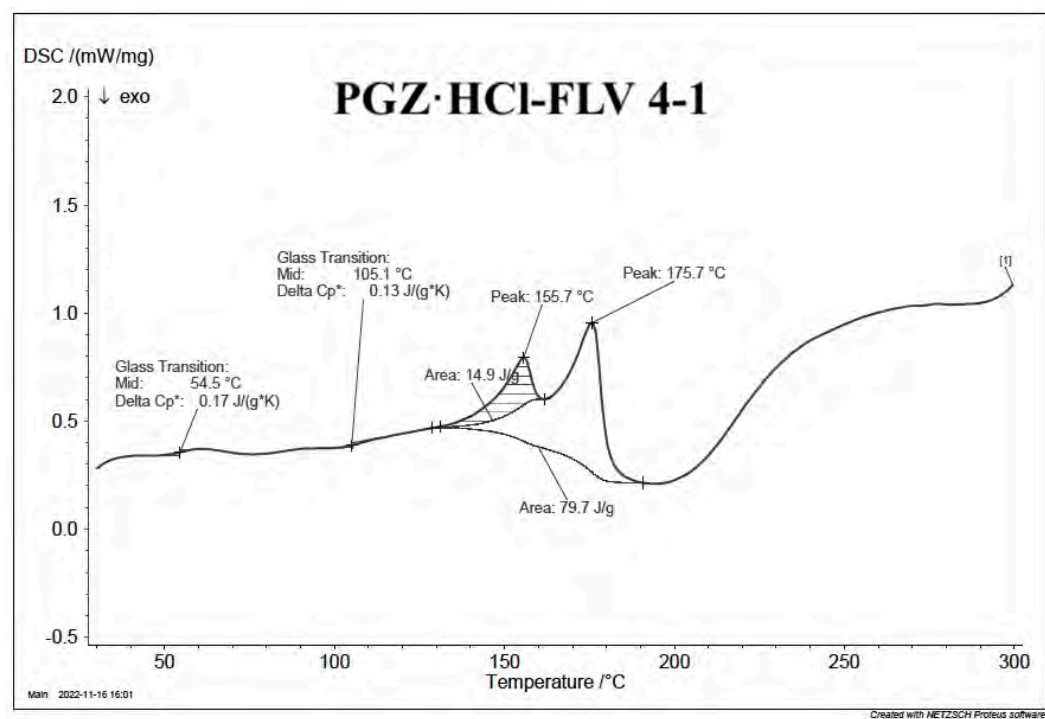


Figura 18F.



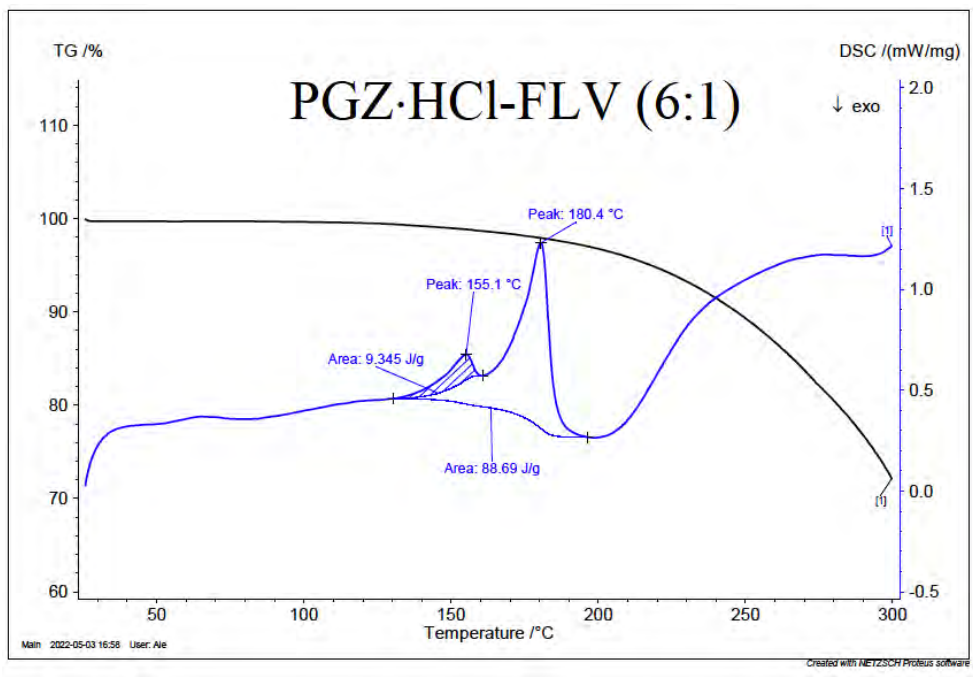


Figura 18G.

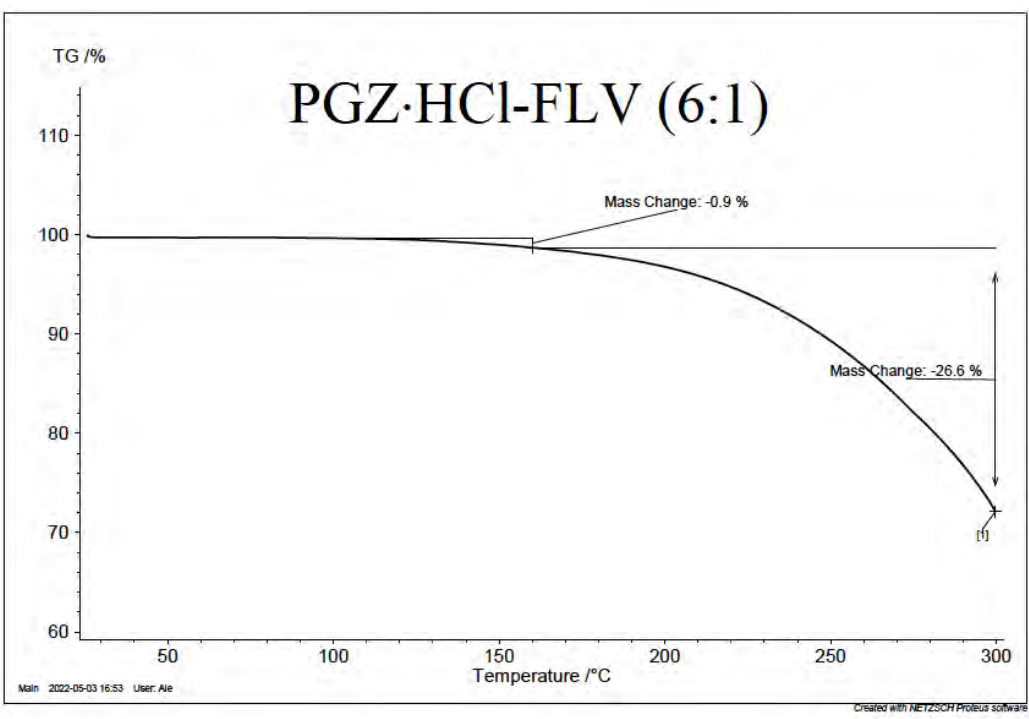


Figura 18H.

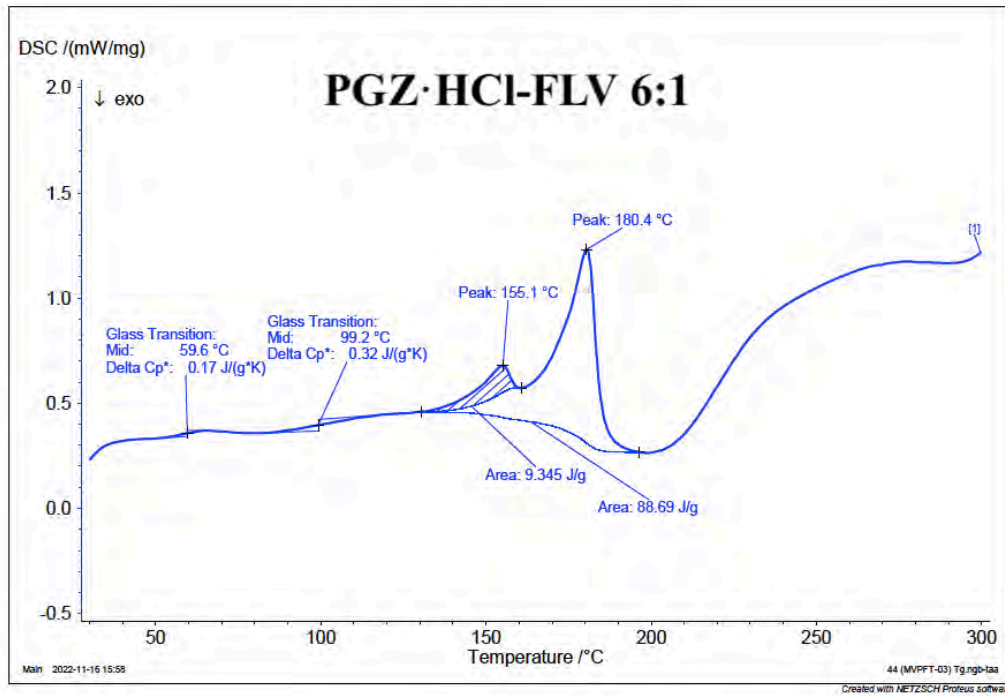


Figura 18I.

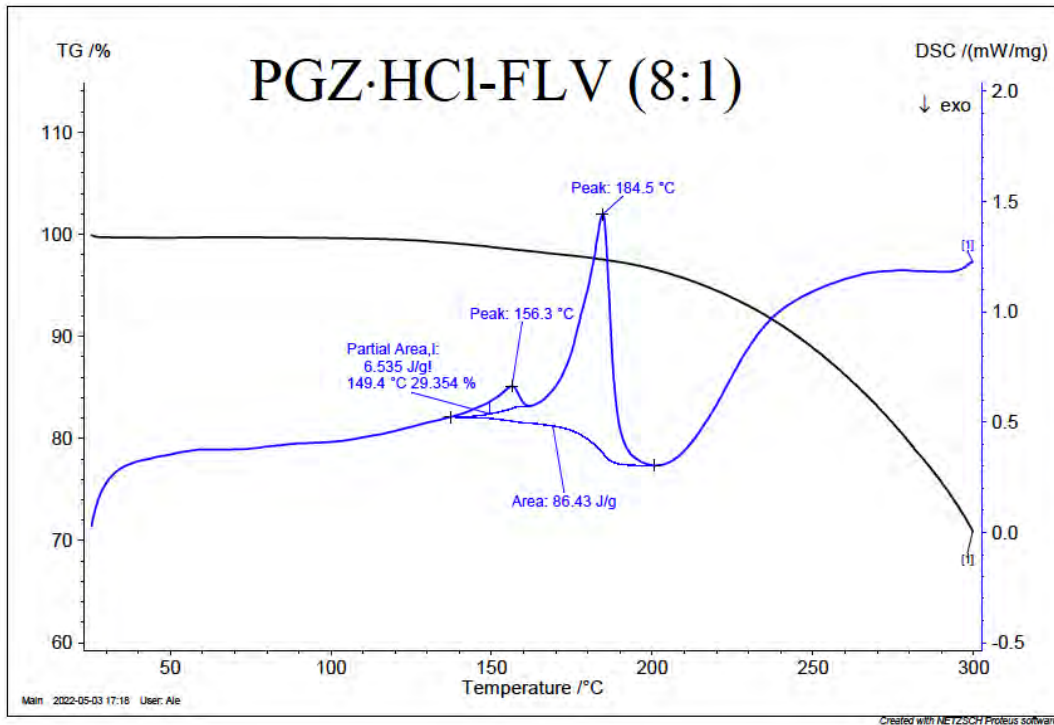


Figura 18J.

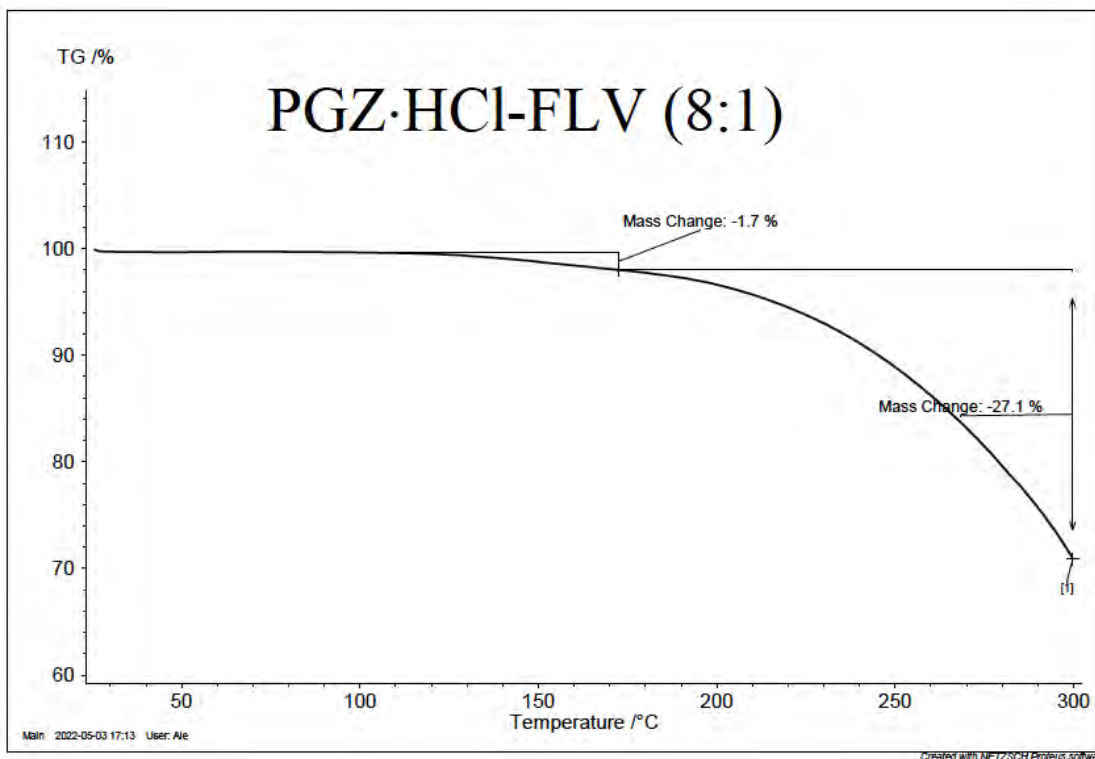


Figura 18K.

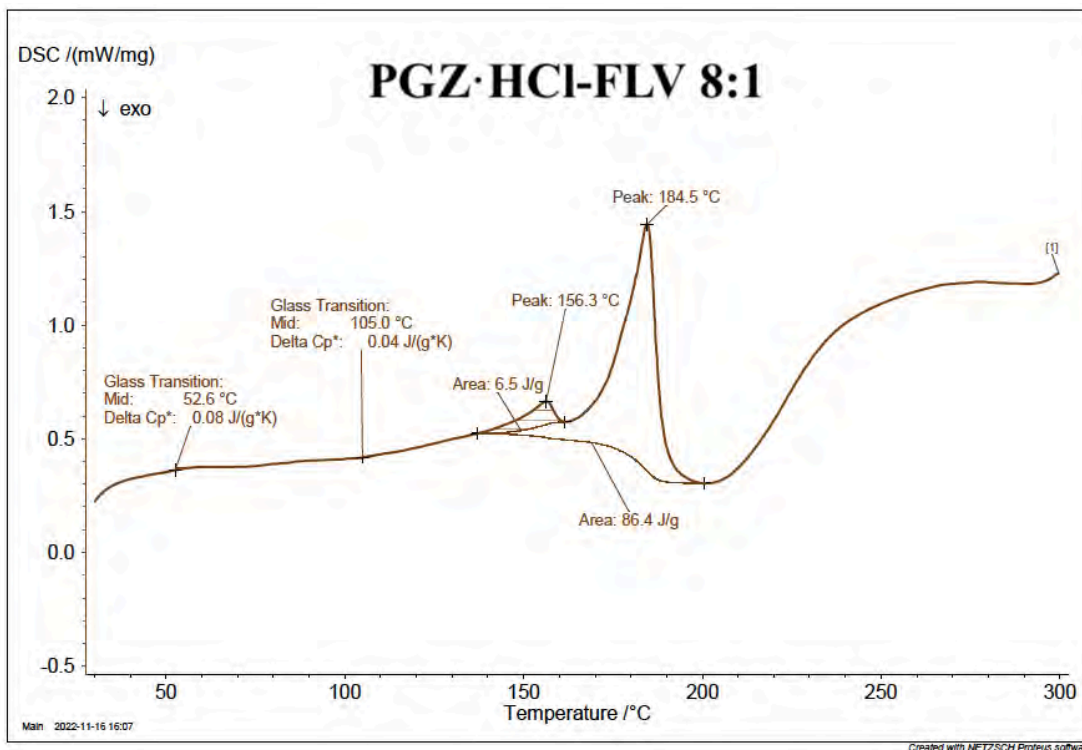


Figura 18L.

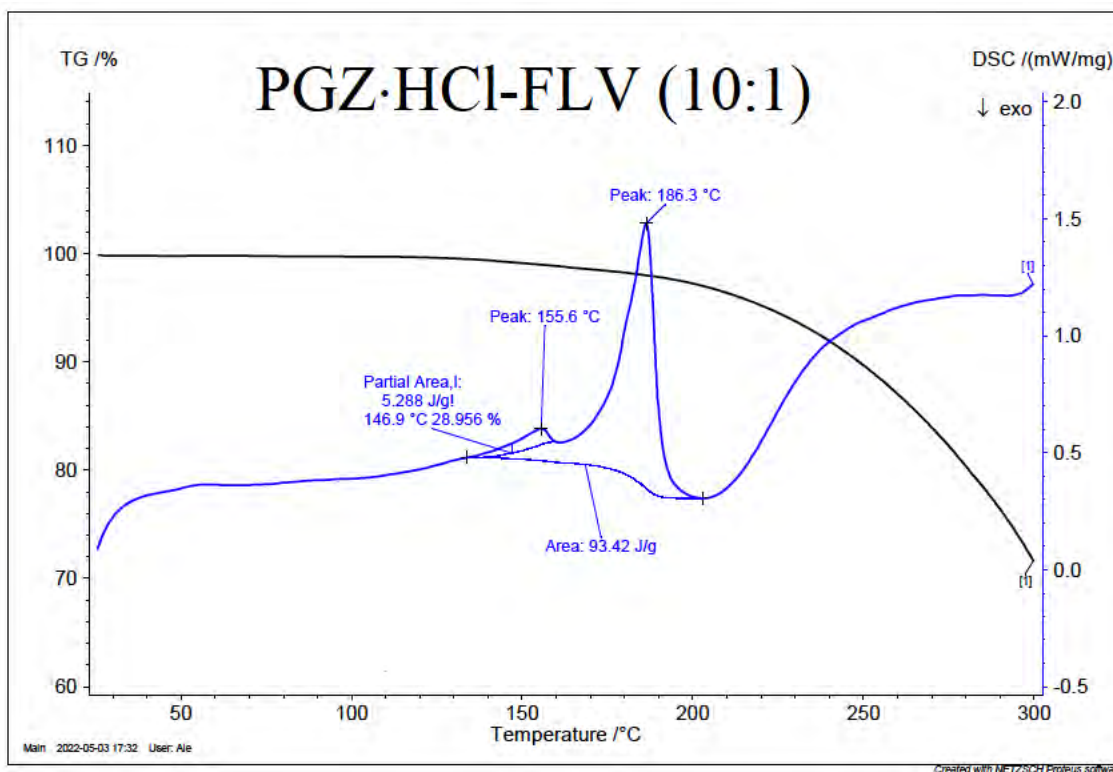


Figura 18M.

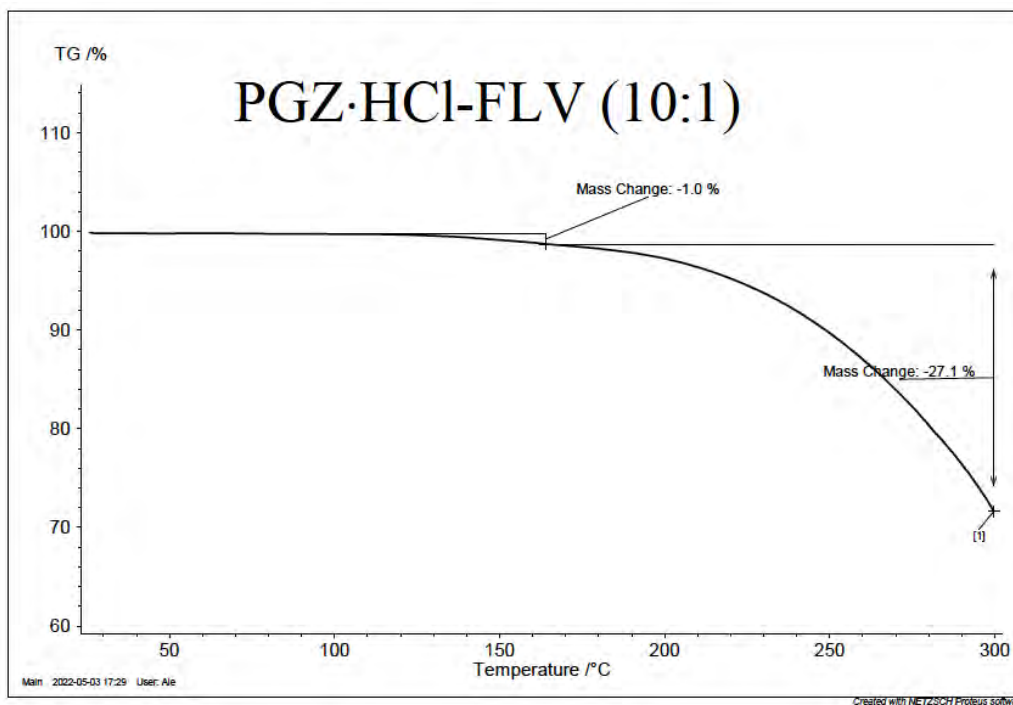


Figura 18N.

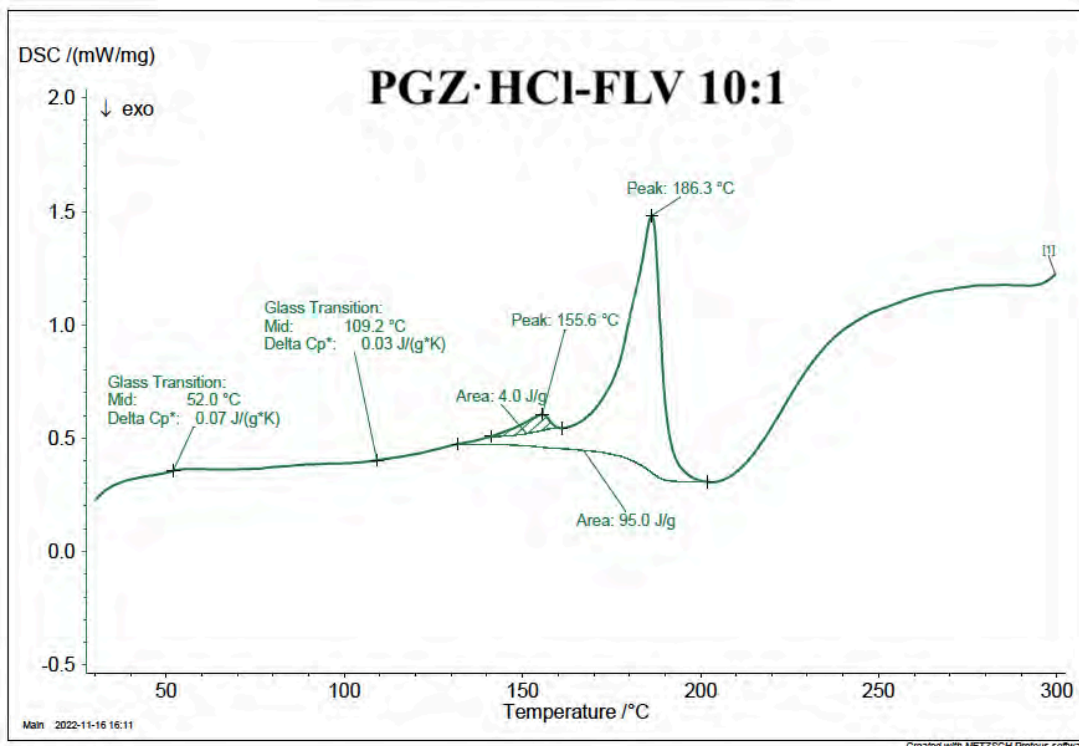


Figura 18Ñ.

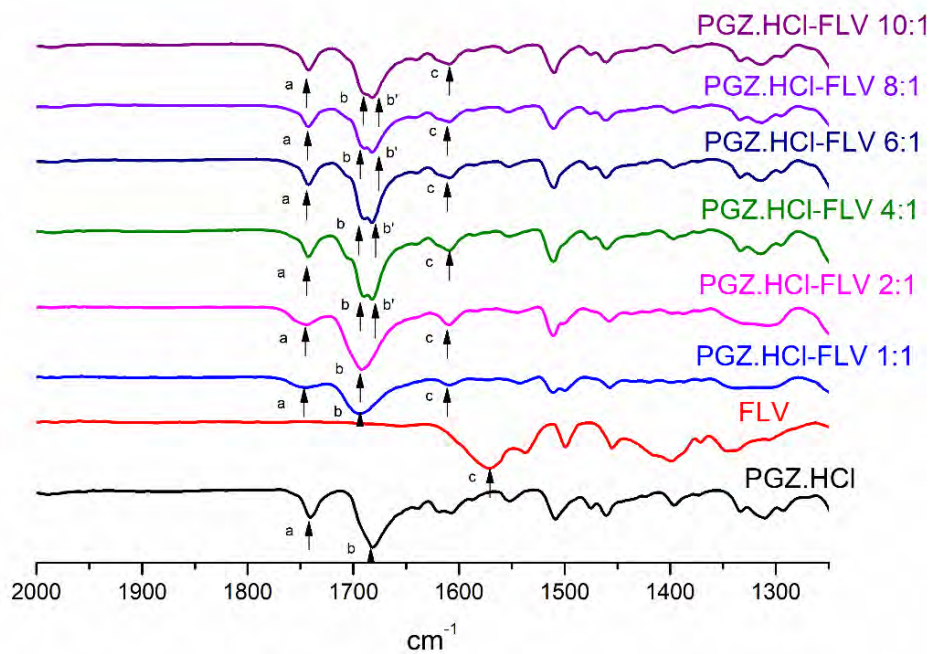


Figura 19.

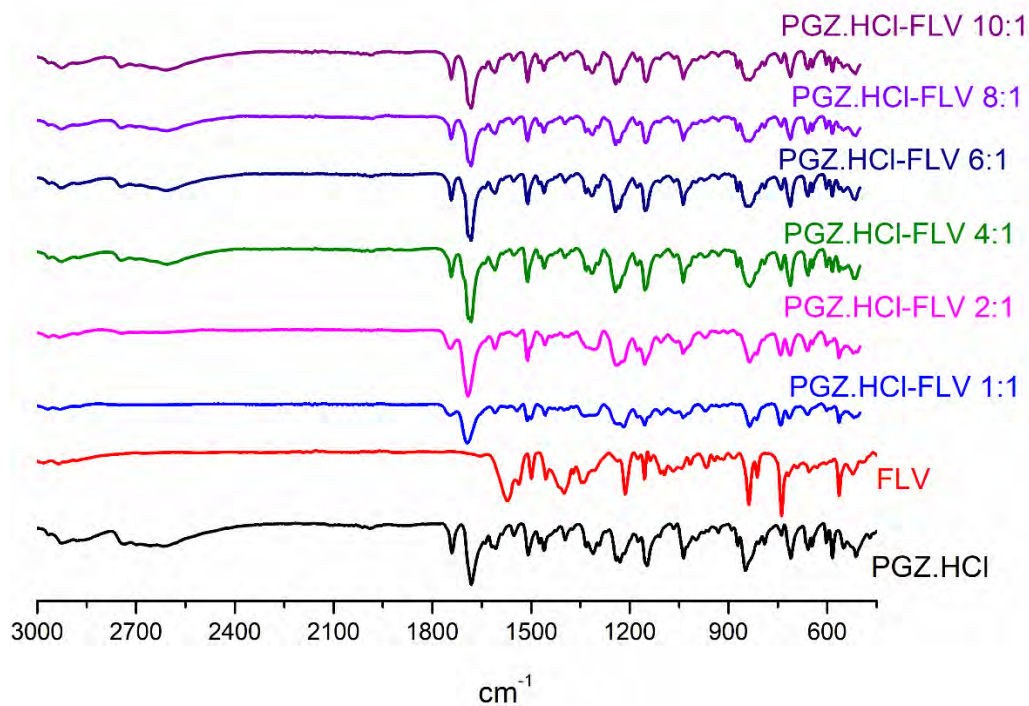


Figura 20.

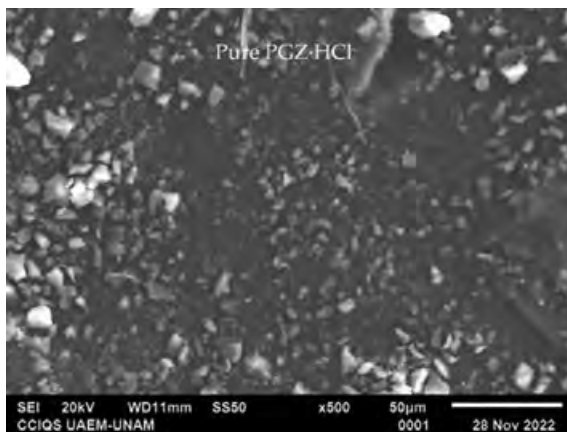


Figura 21A.

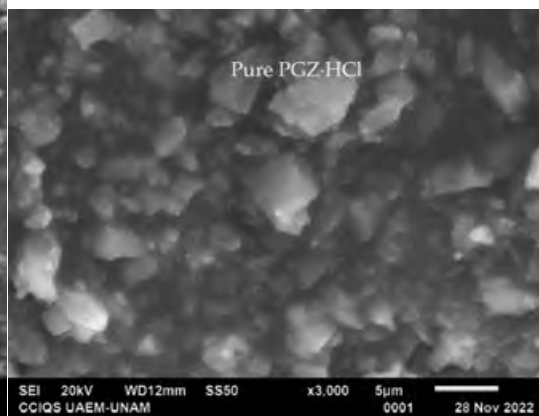


Figura 21B.

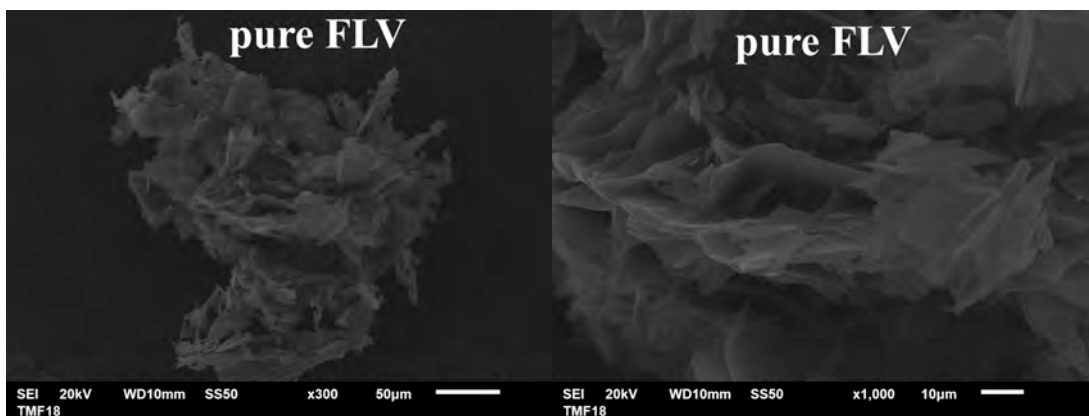


Figura 21C.

Figura 21D.

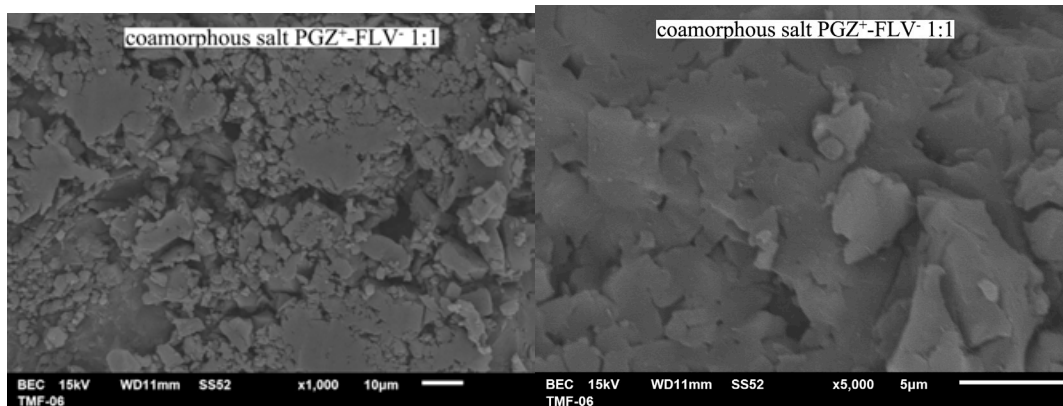


Figura 21E.

Figura 21F.

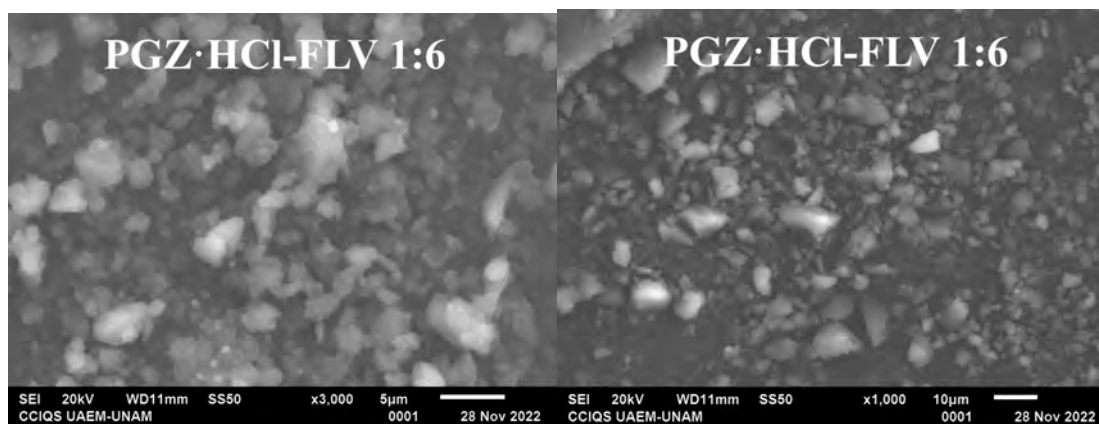


Figura 21G.

Figura 21H.

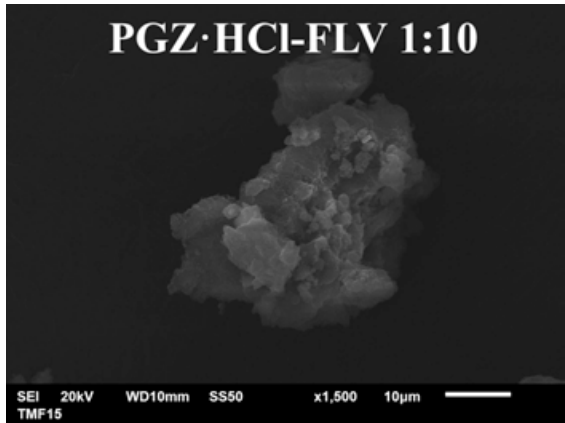


Figura 21I.

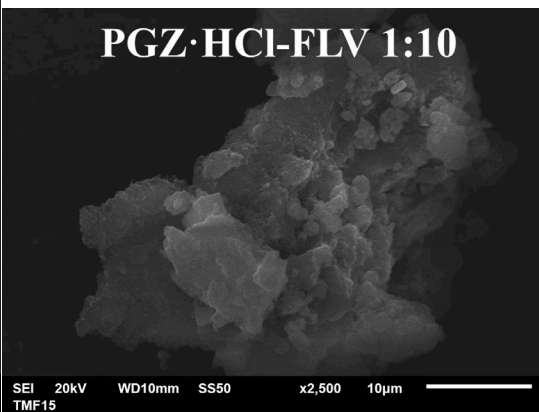


Figura 21J.

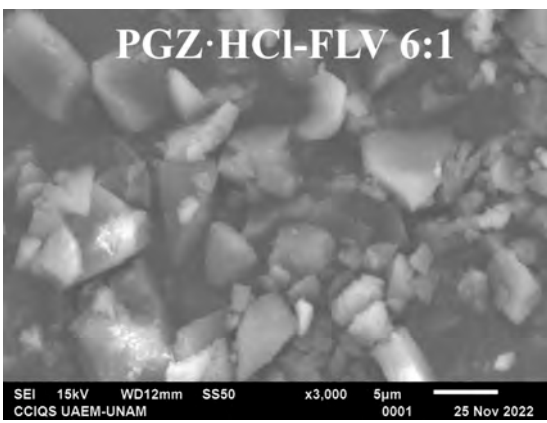


Figura 21K.

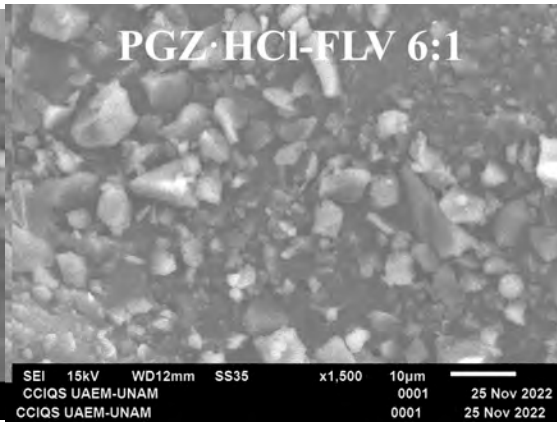


Figura 21L.

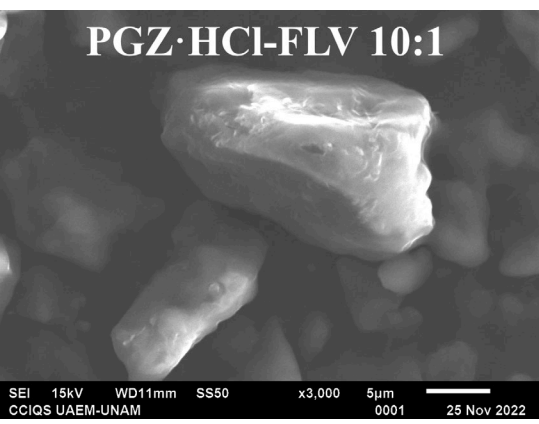


Figura 21N.



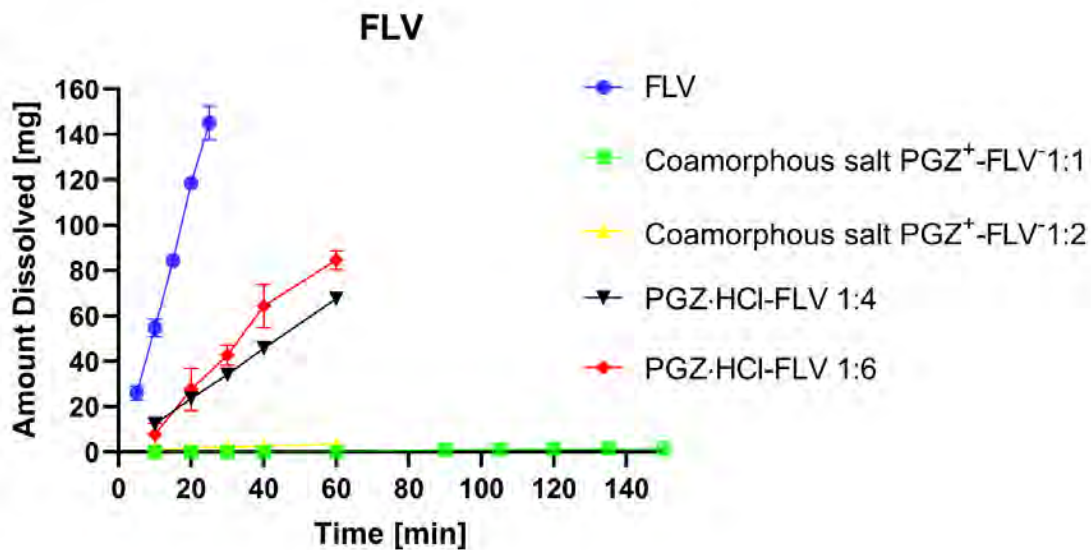


Figura 22.

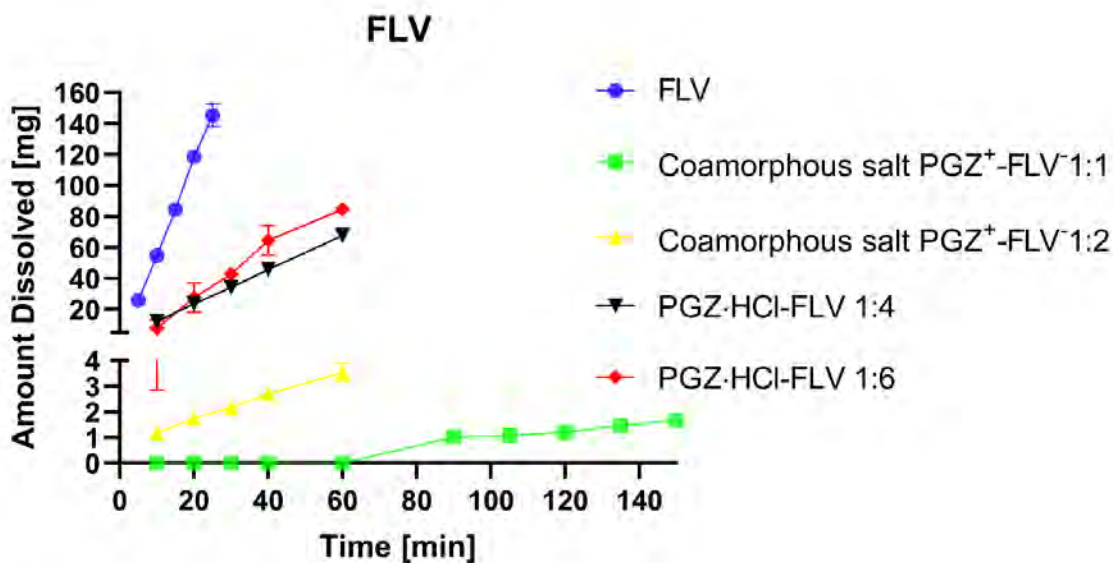


Figura 23.

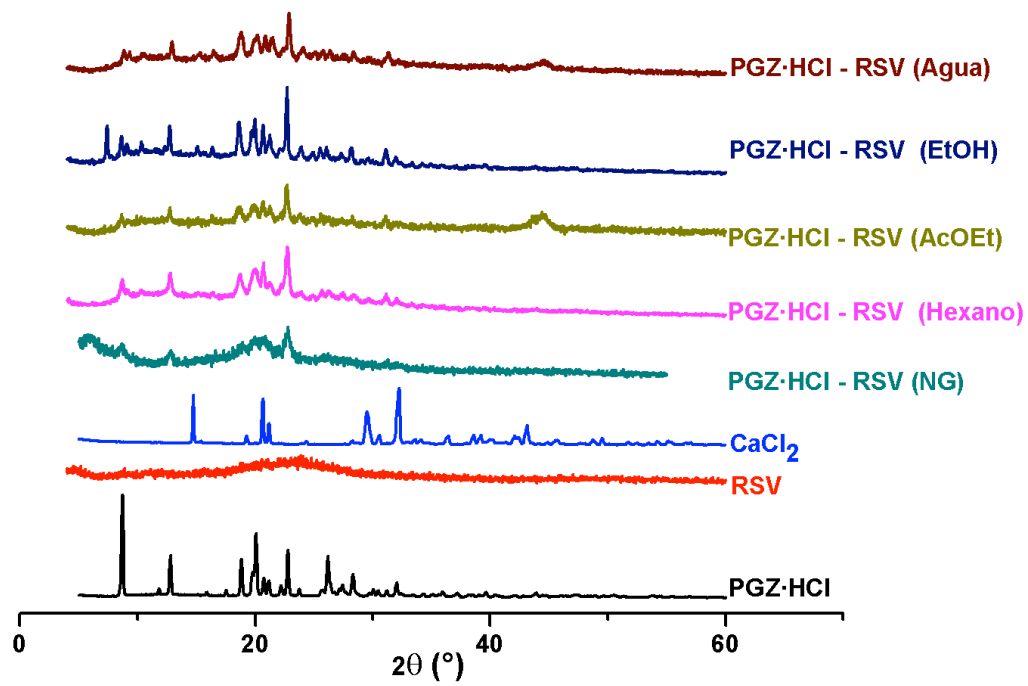


Figura 24.

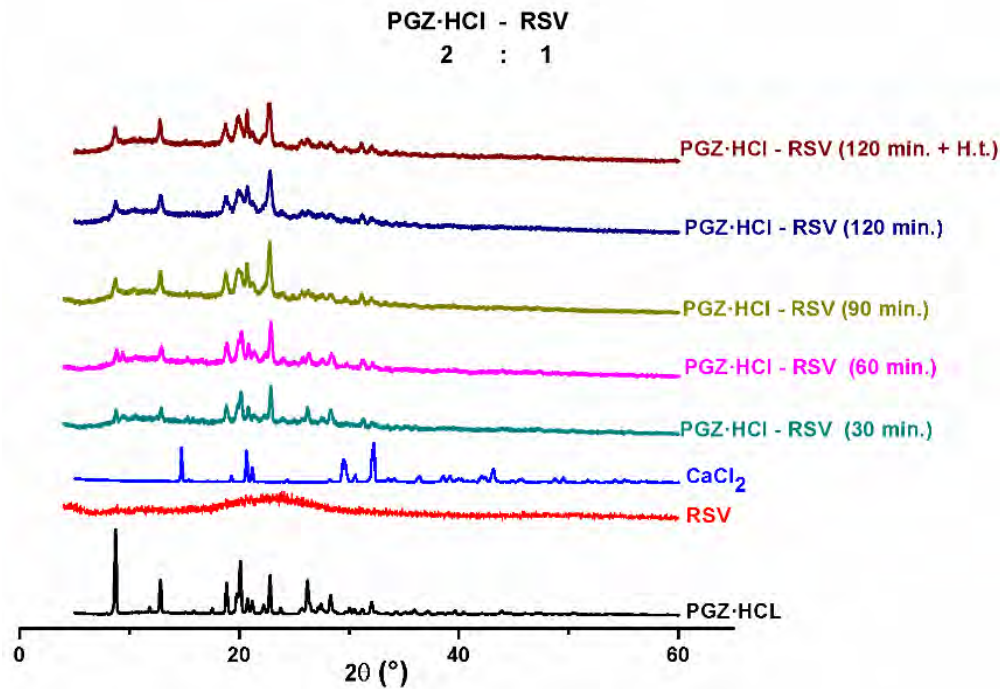


Figura 25.

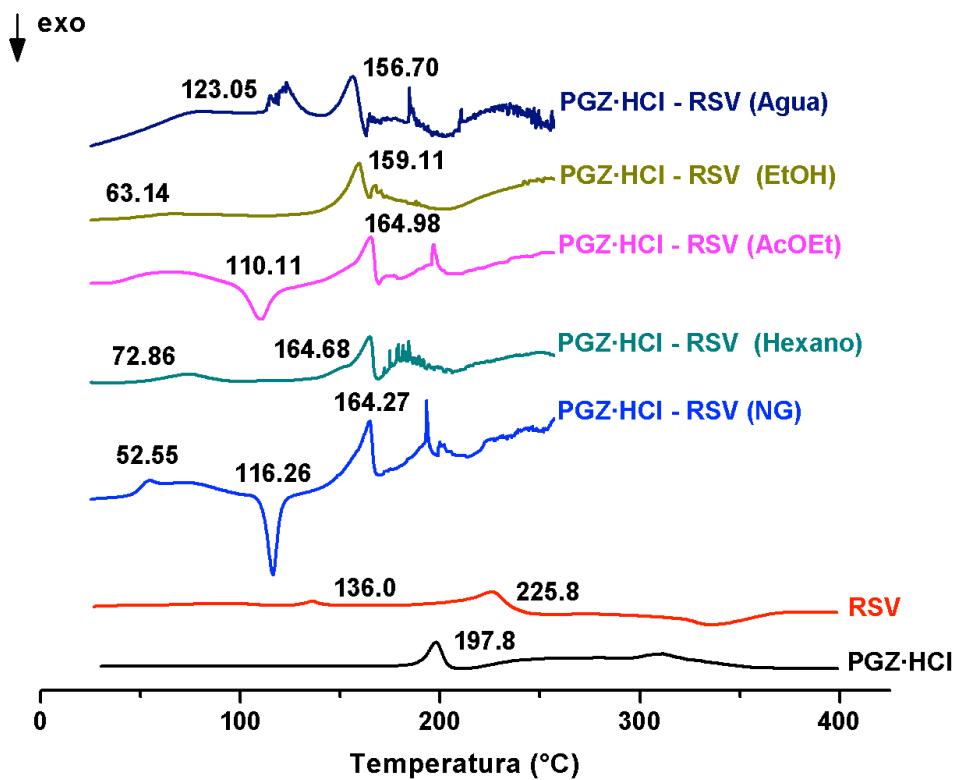


Figura 26.

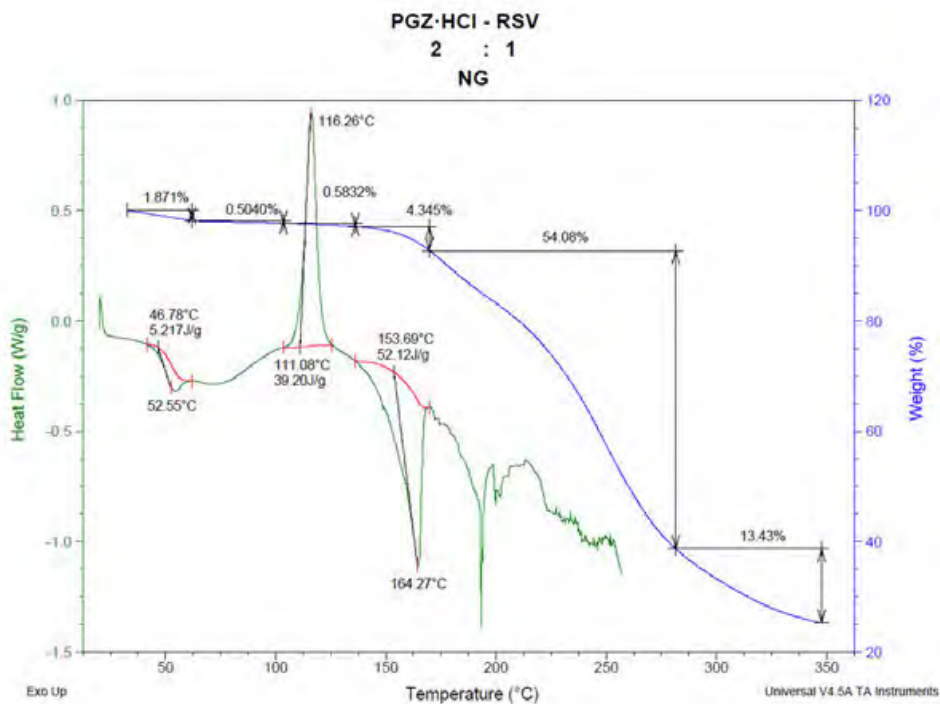


Figura 27A.

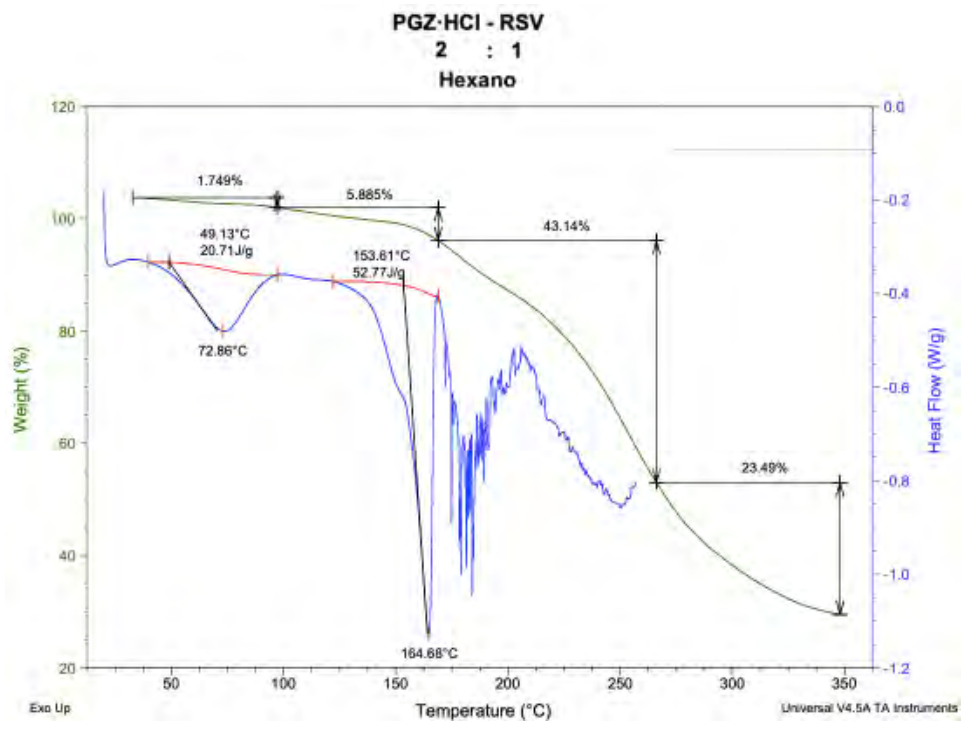


Figura 27B.

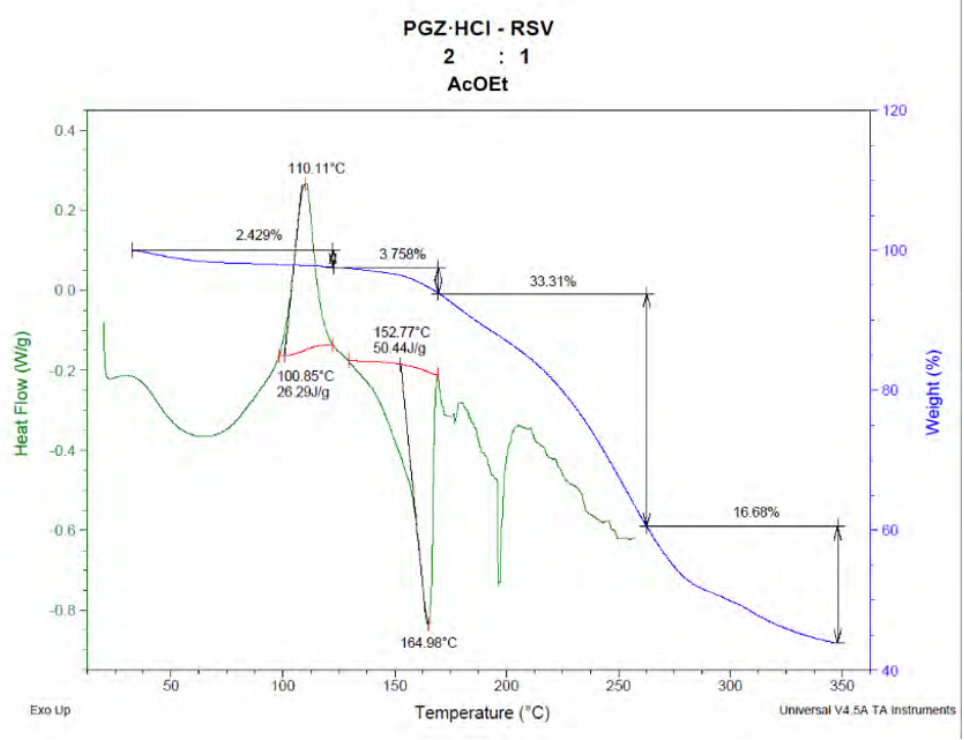


Figura 27C.

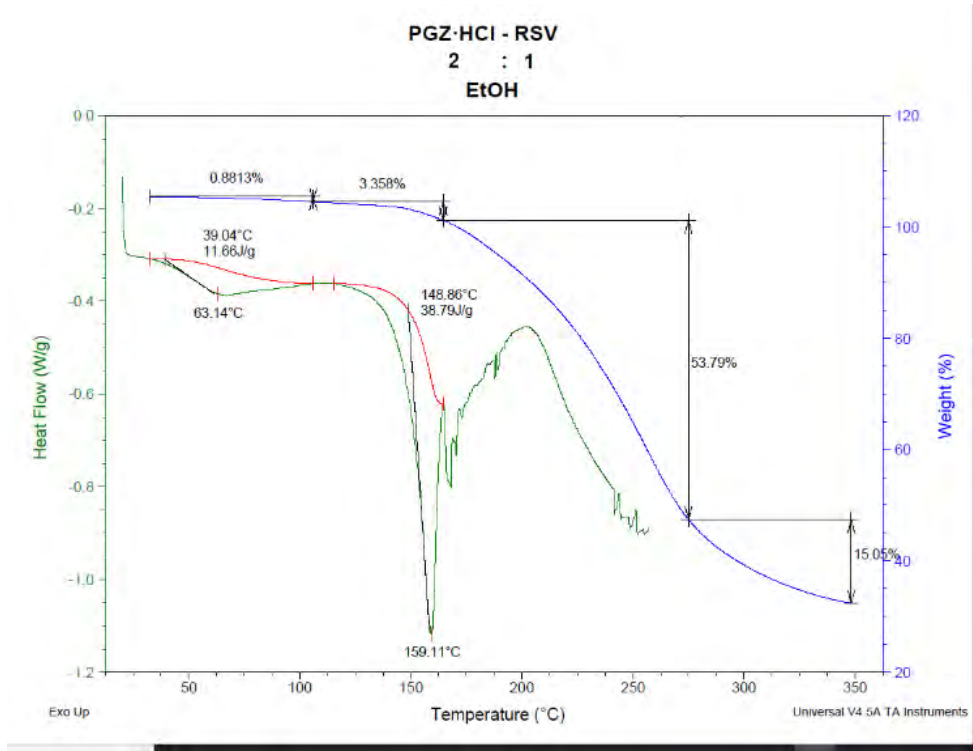


Figura 27D.

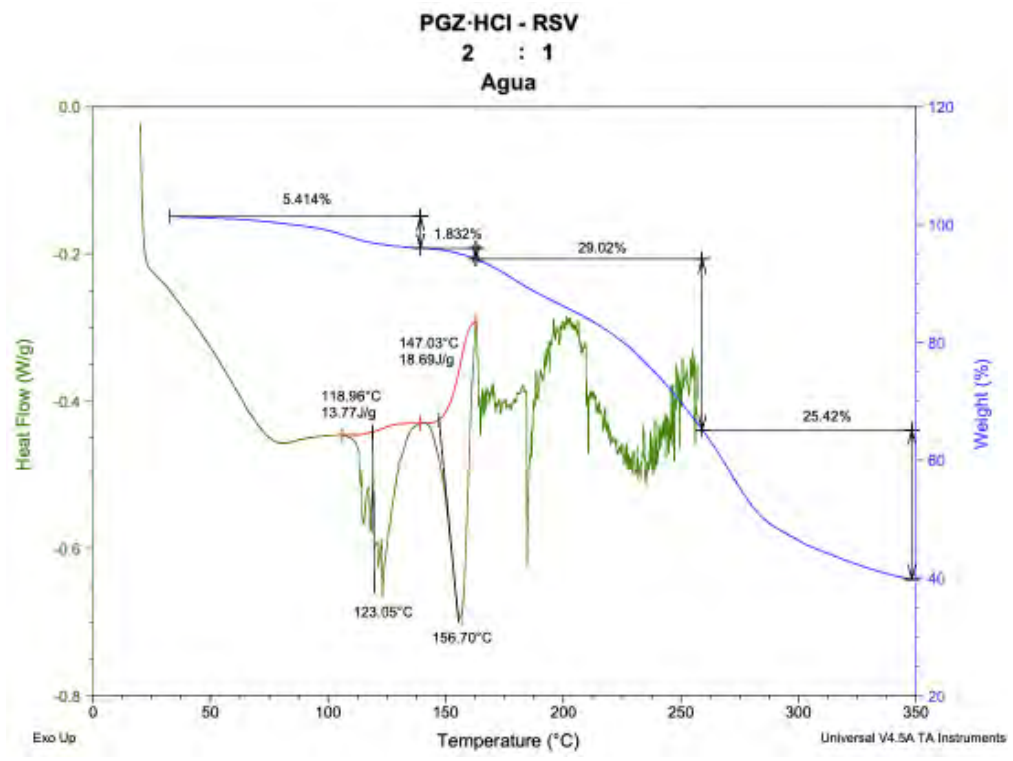


Figura 27E.

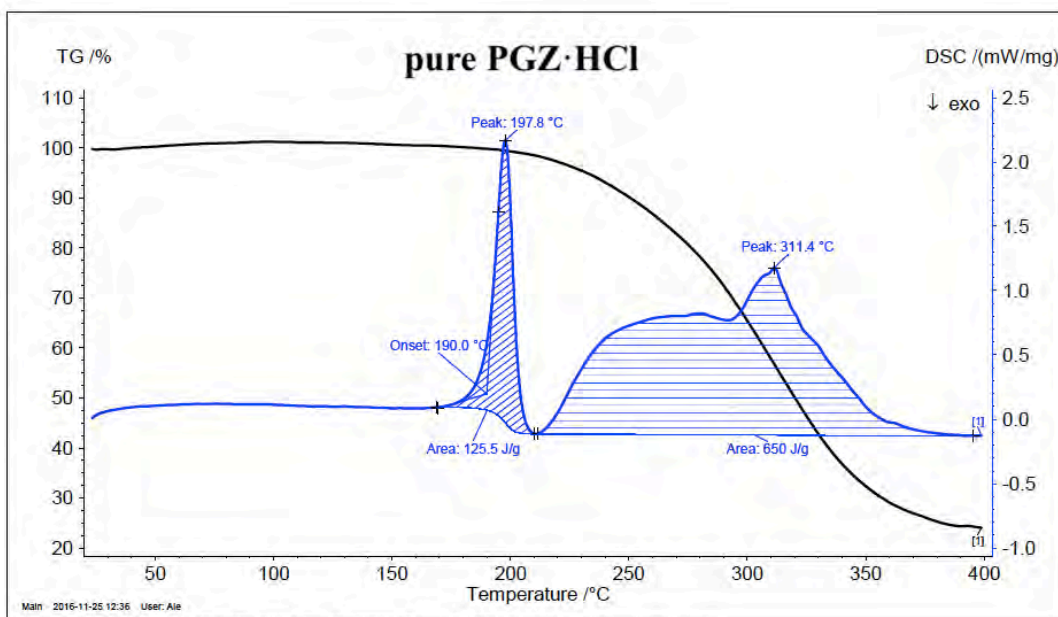


Figura 27F.

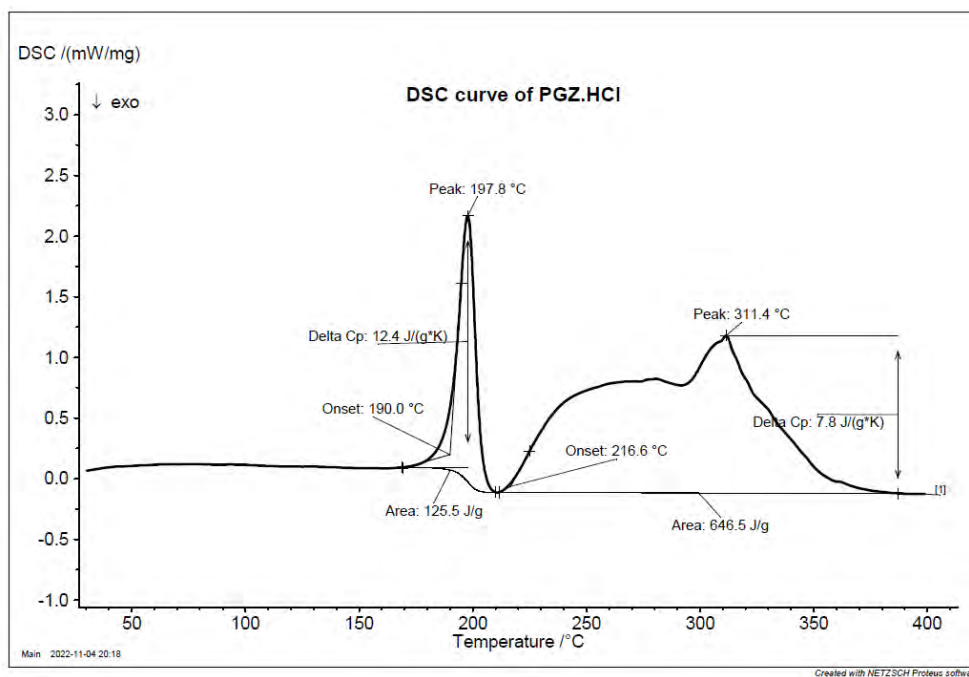


Figura 27G.

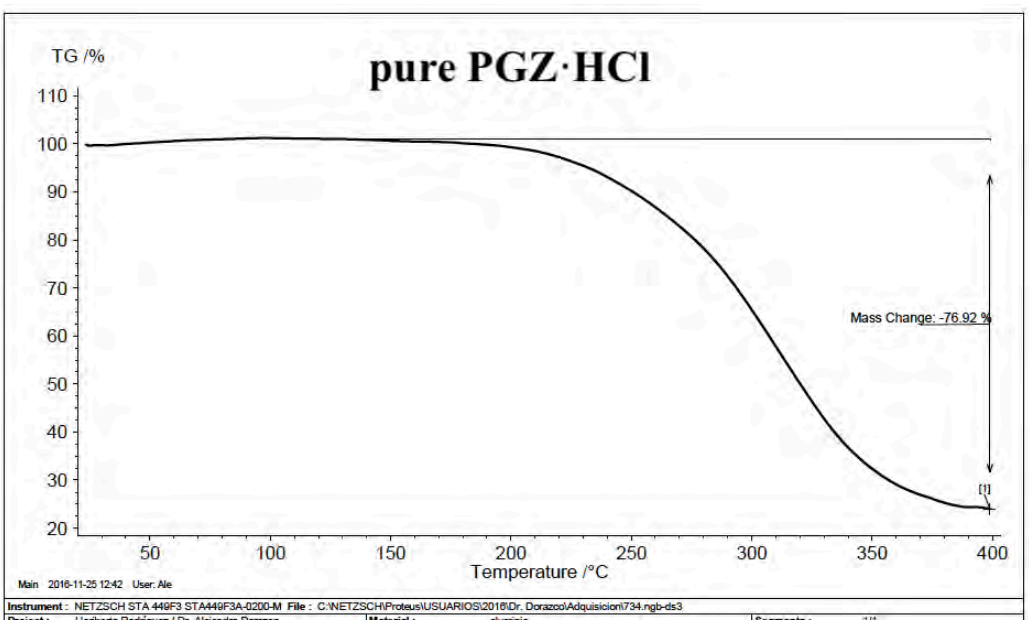


Figura 27H.

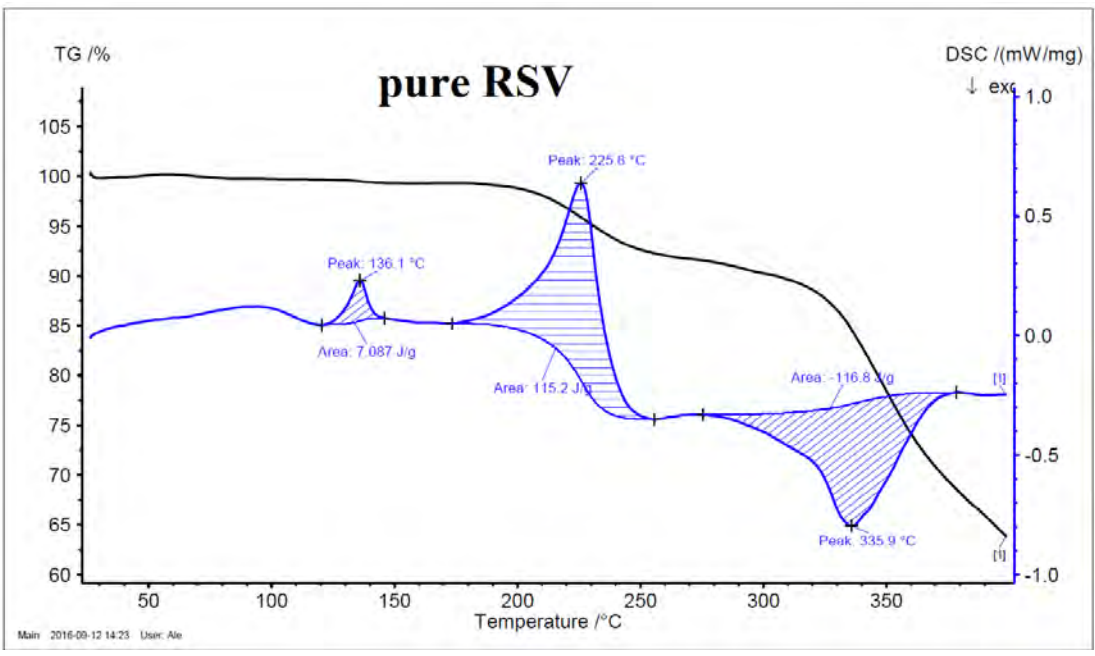


Figura 27I.

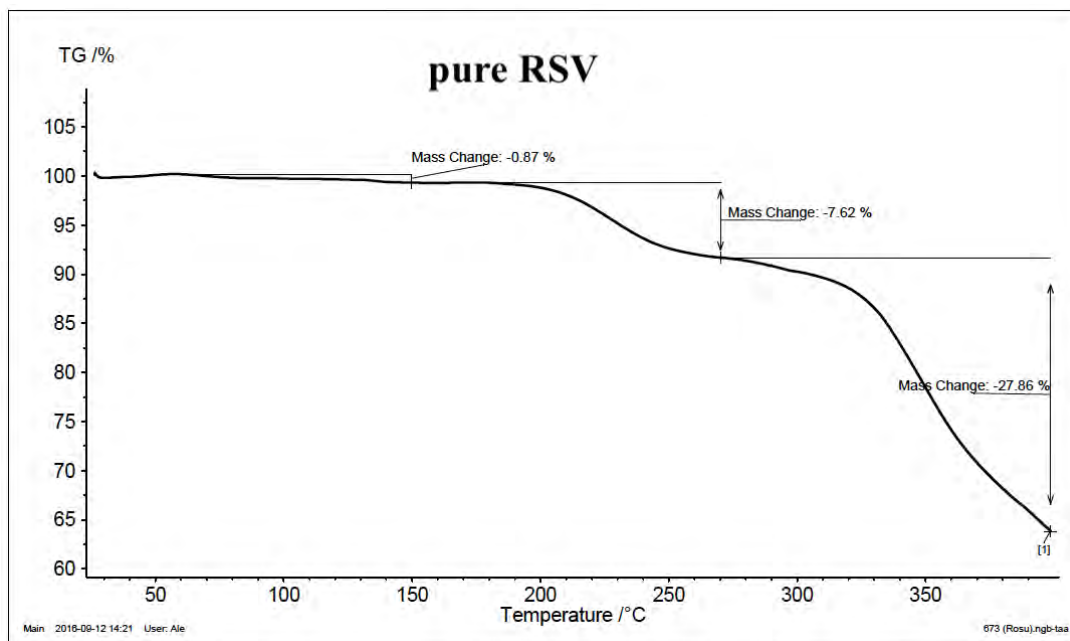


Figura 27J.

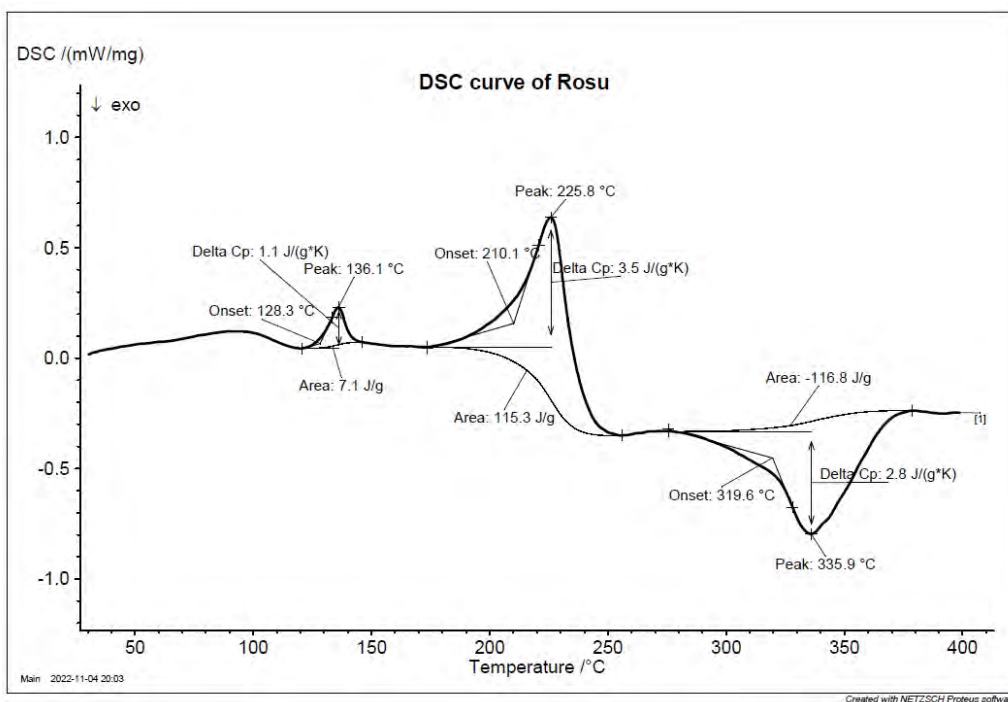


Figura 27K.



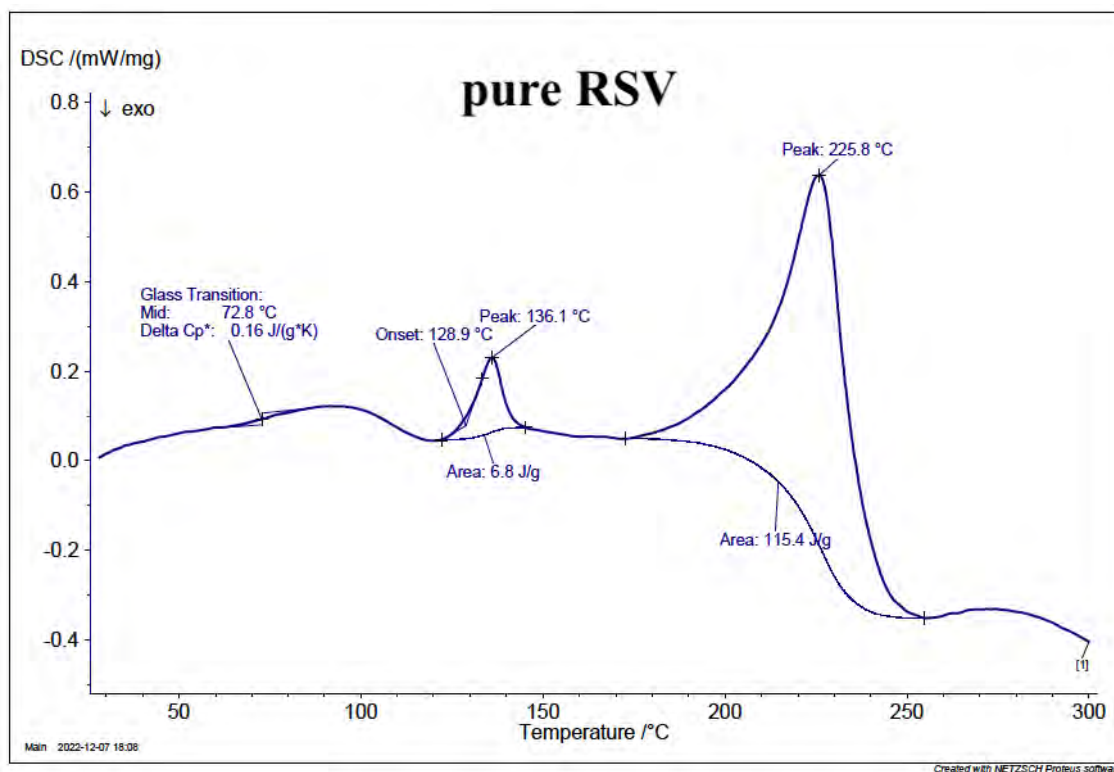


Figura 27L.

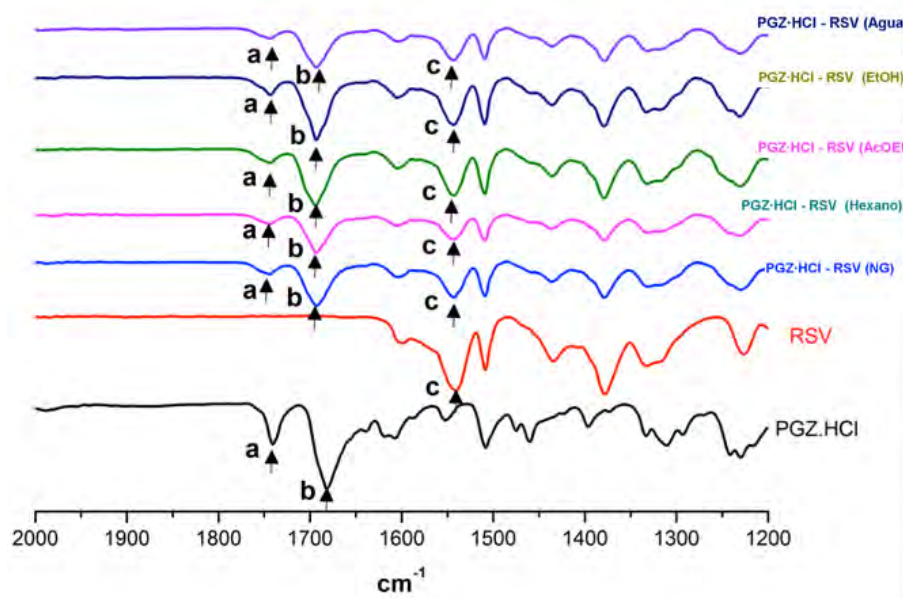


Figura 28.

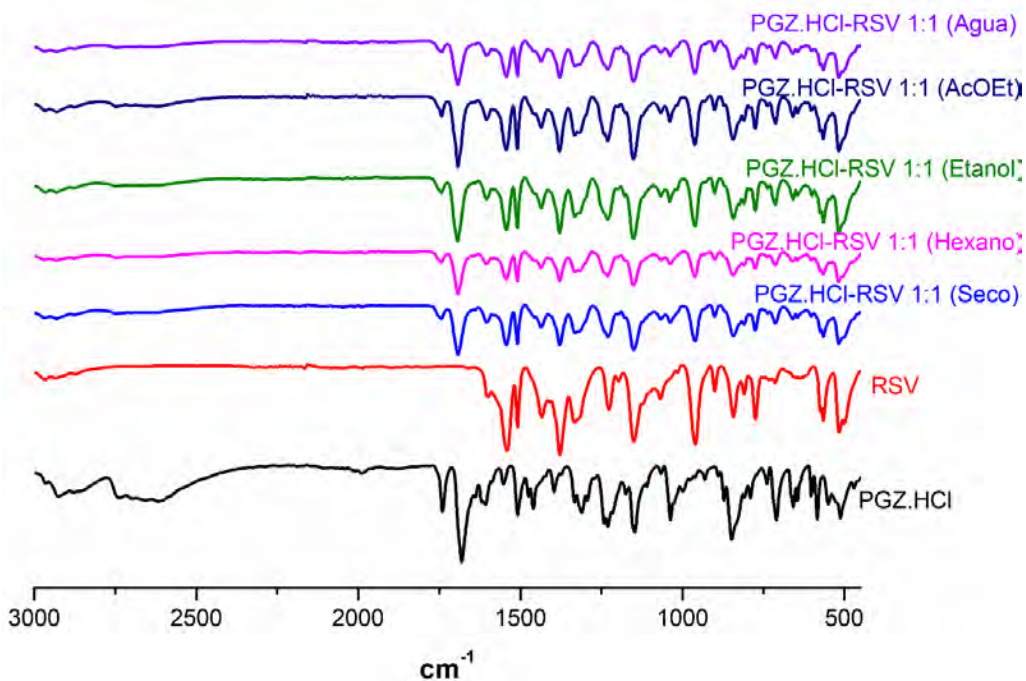


Figura 29.

PGZ.HCl - RSV

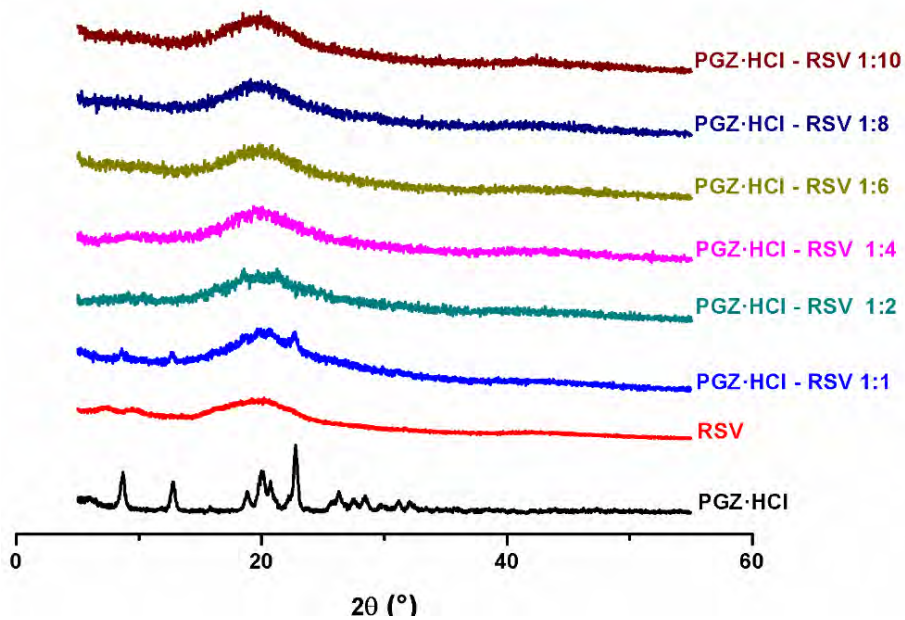


Figura 30.

PGZ·HCl - RSV  
1 : 1

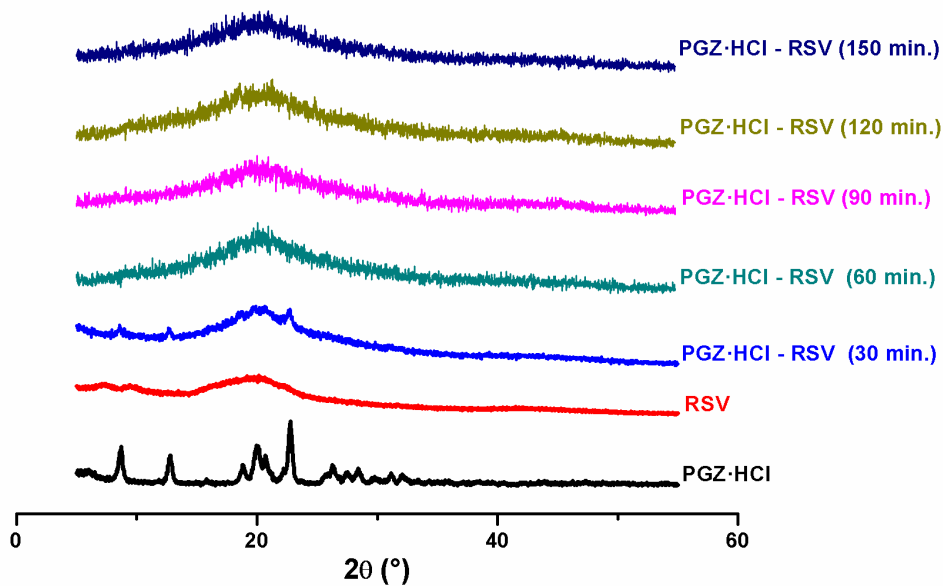


Figura 31A.

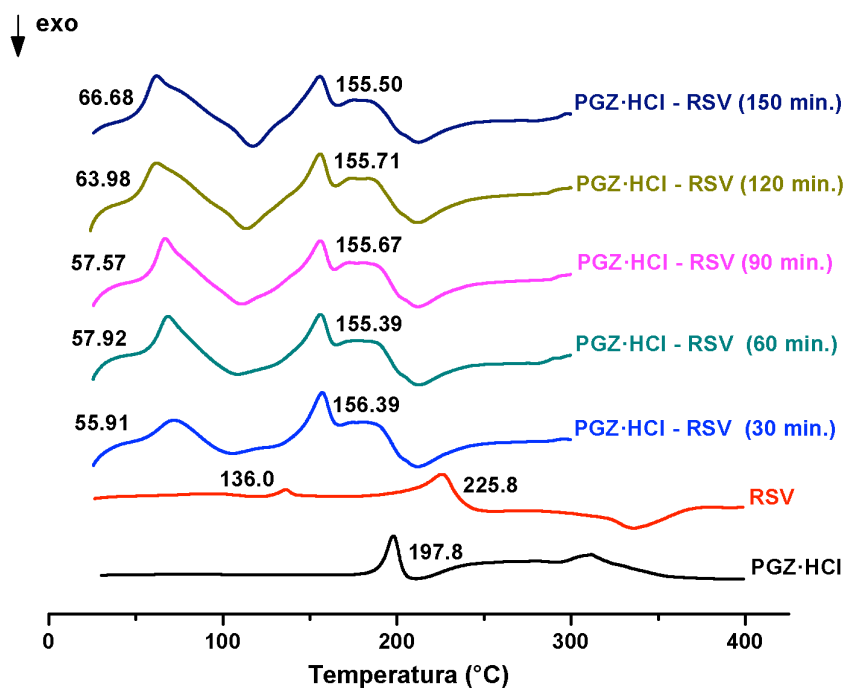


Figura 31B.

### PGZ·HCl-RSV (1:1) 30 min

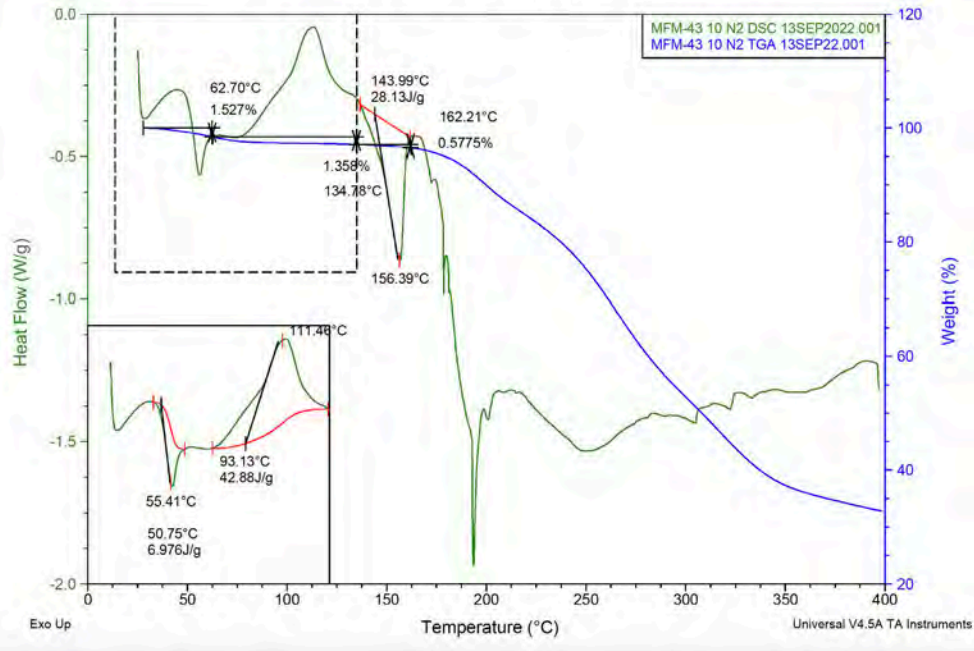


Figura 32A.

### PGZ·HCl-RSV (1:1) 60 min

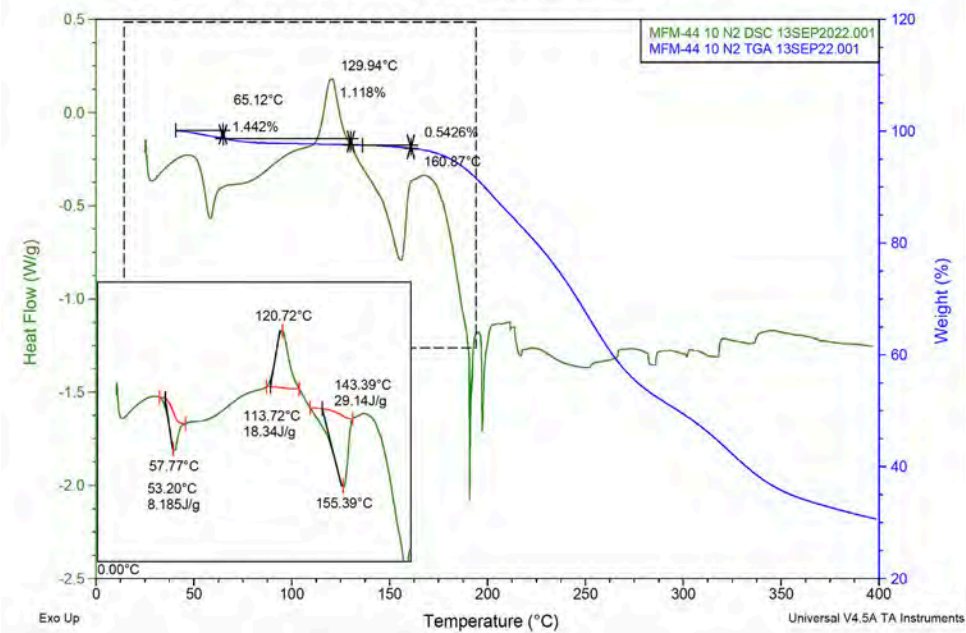


Figura 32B.

### PGZ·HCl-RSV (1:1) 90 min

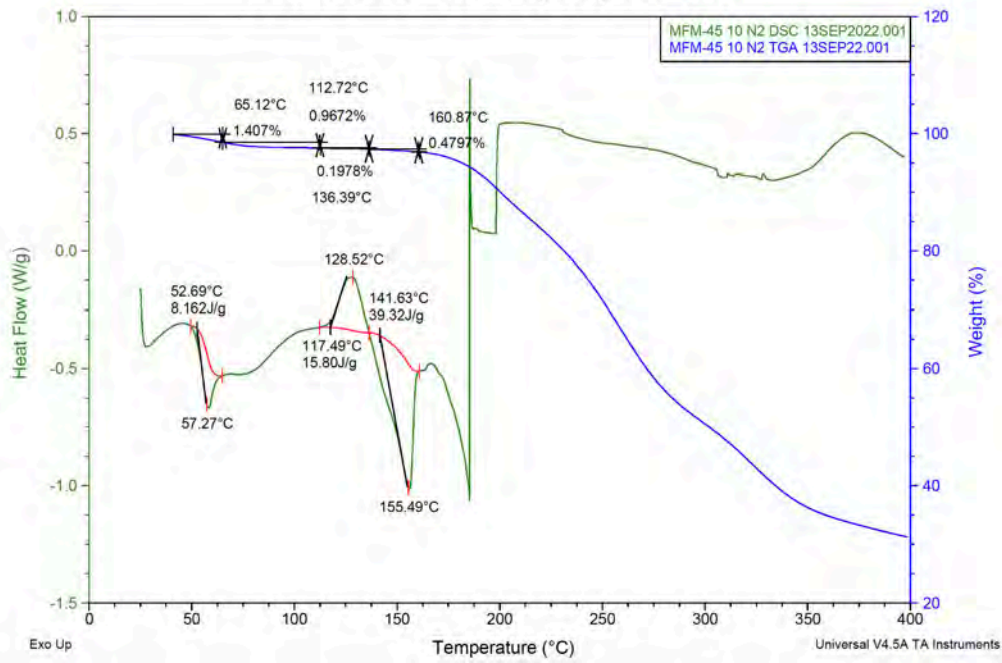


Figura 32C.

### PGZ·HCl-RSV (1:1) 120 min

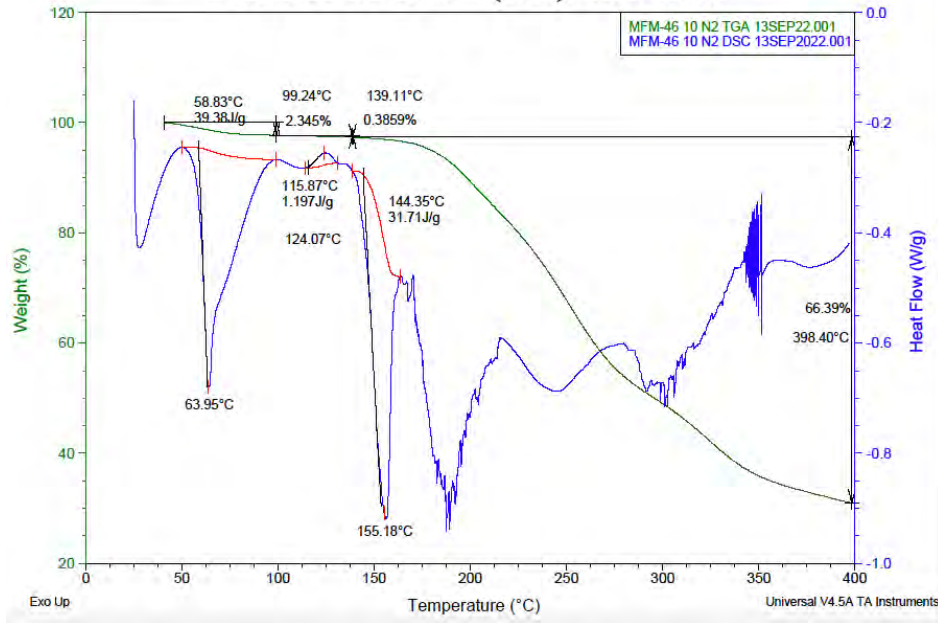


Figura 32D.

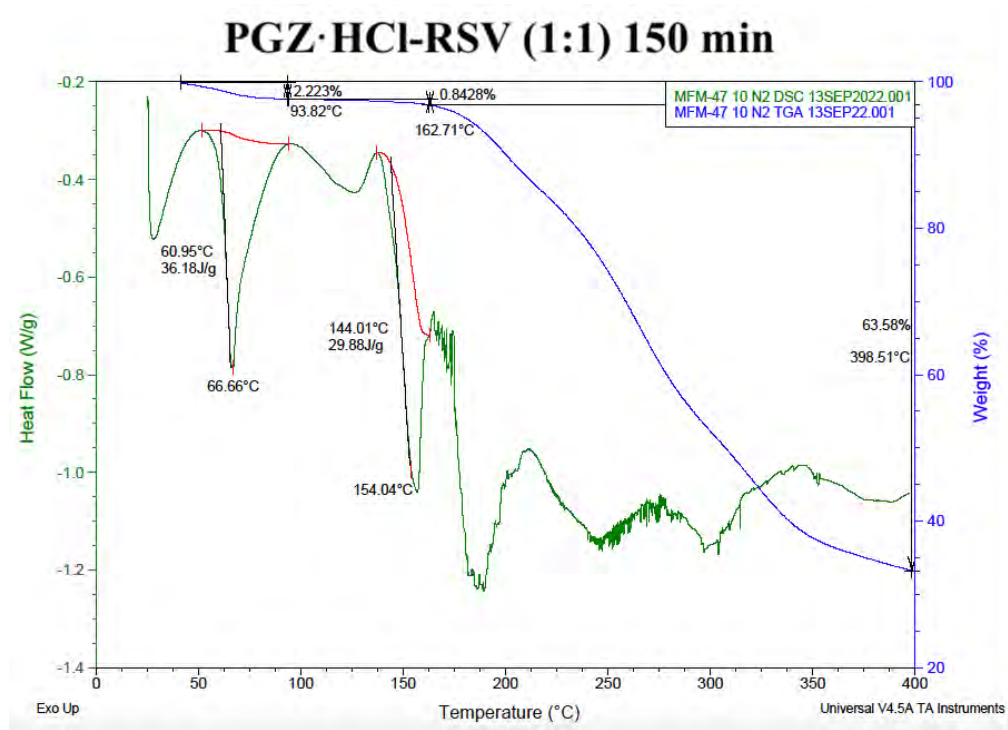


Figura 32E.

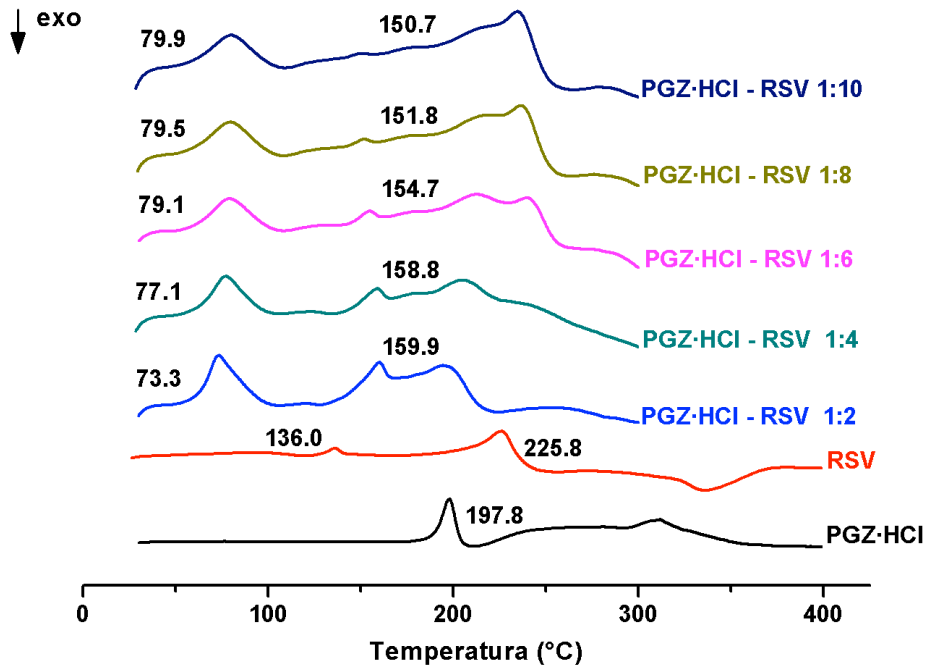


Figura 33.

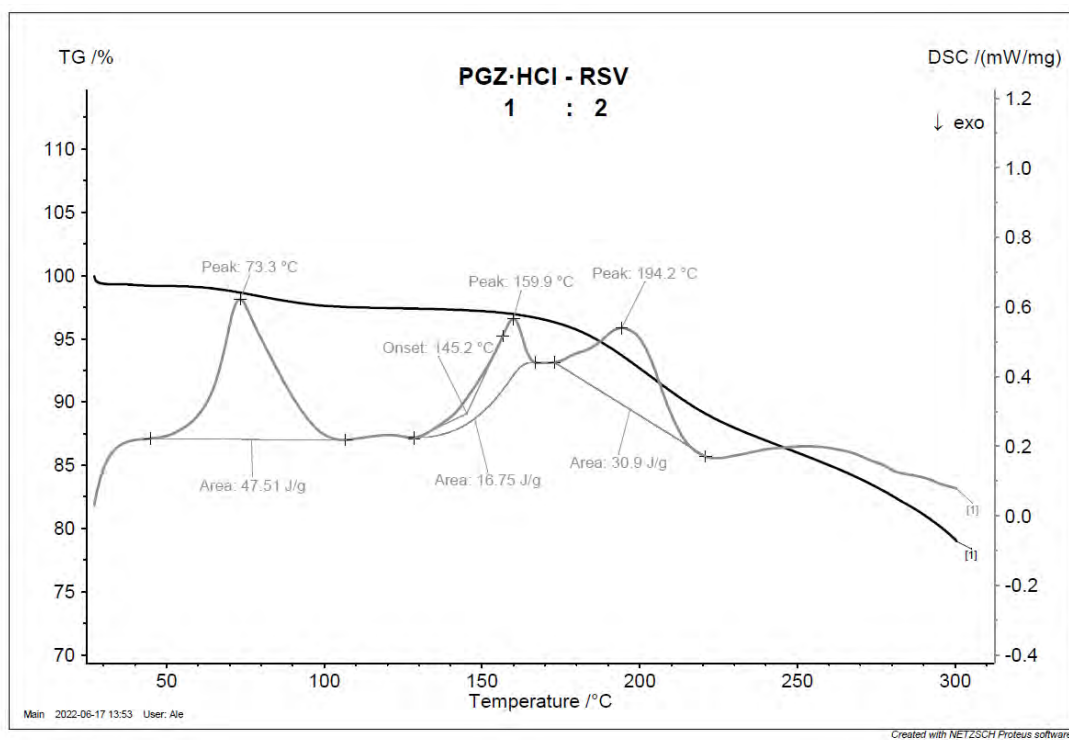


Figura 34A.

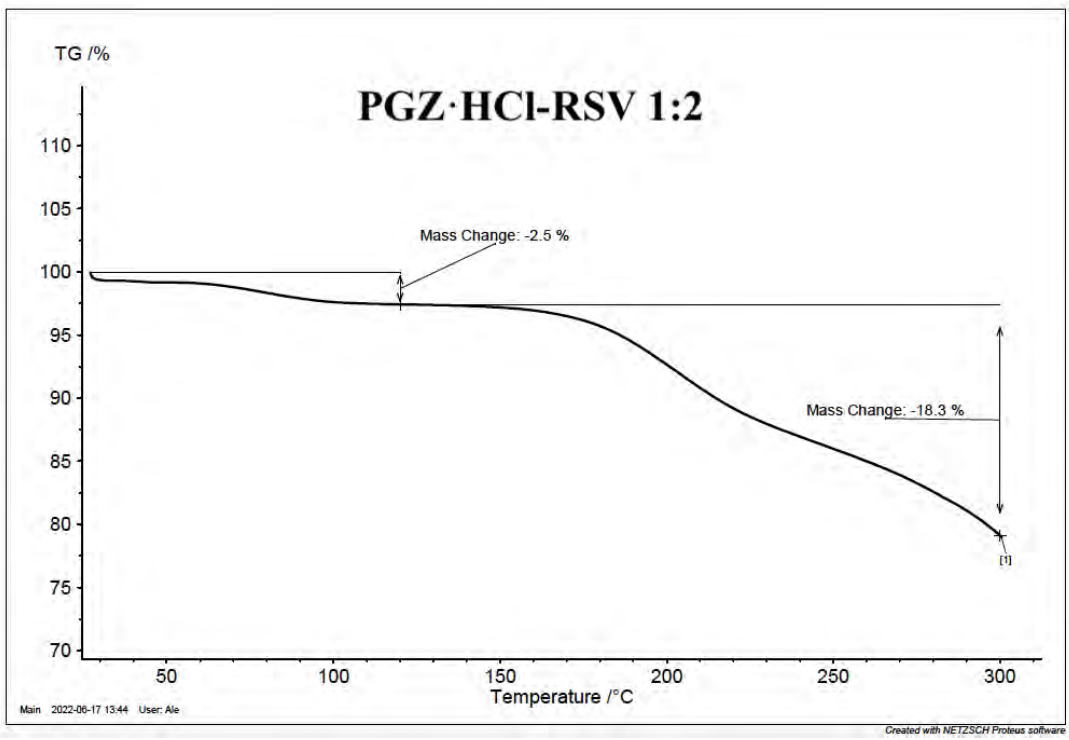


Figura 34B.

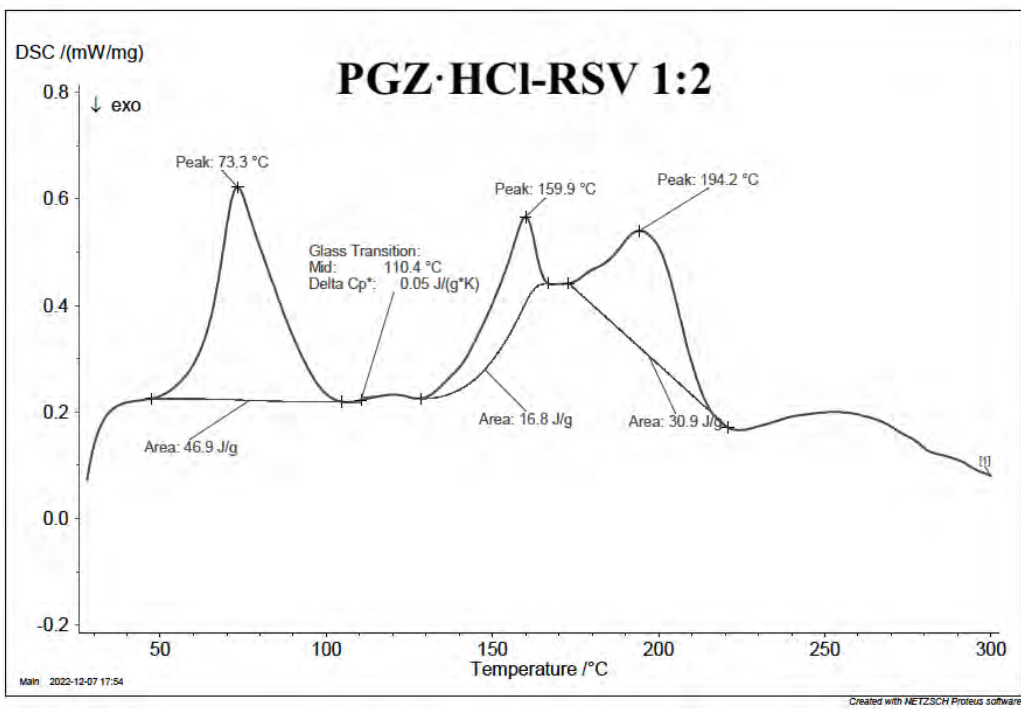


Figura 34C.

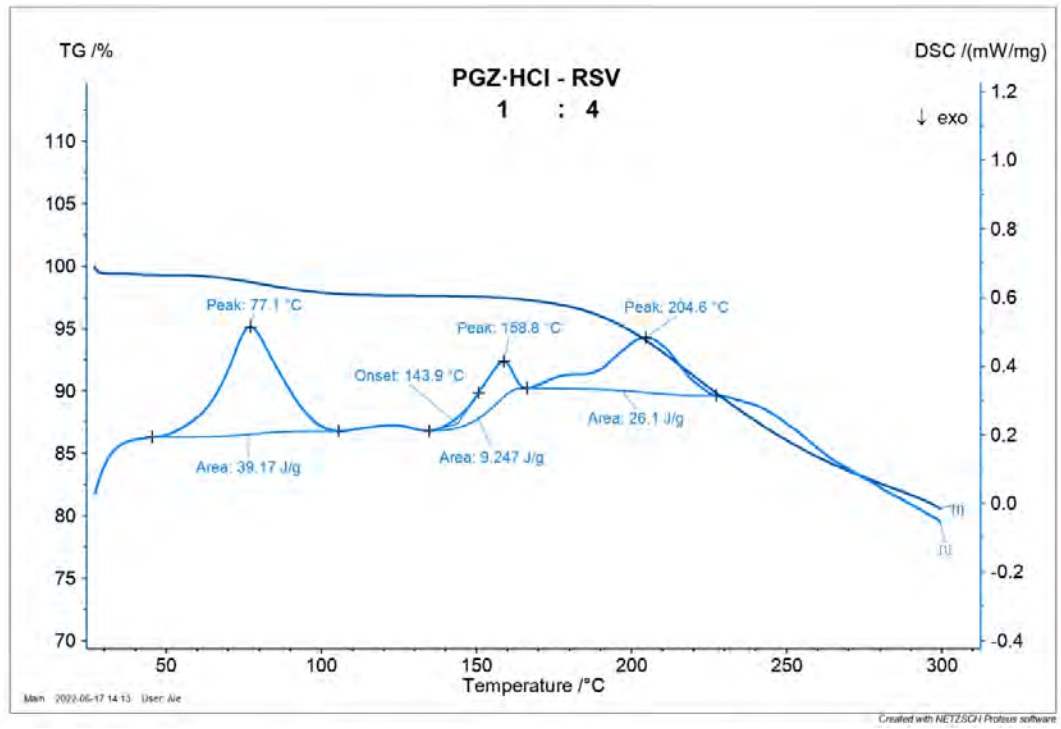


Figura 34D.



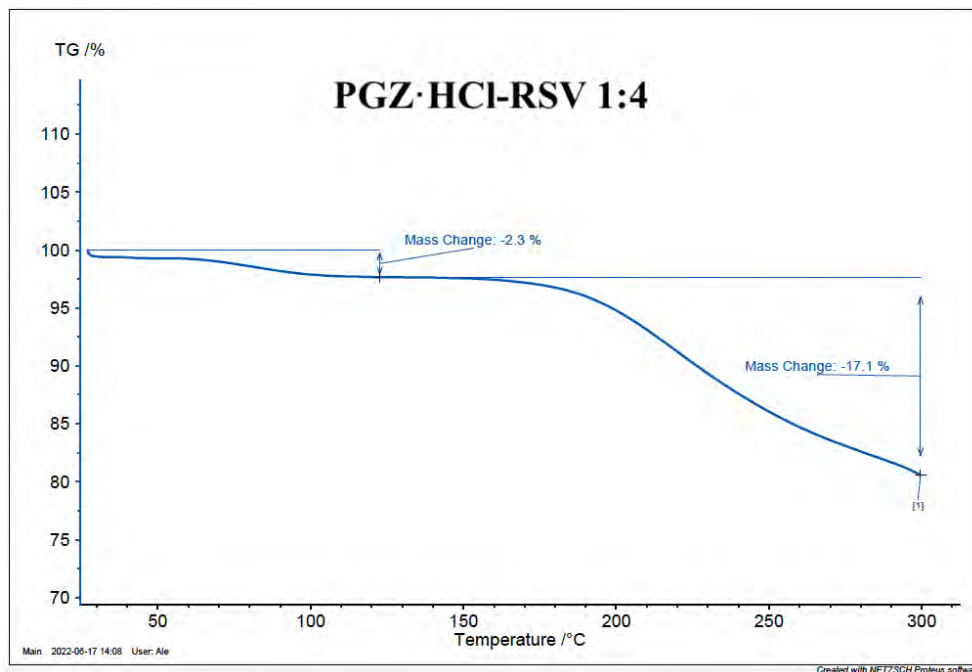


Figura 34E.

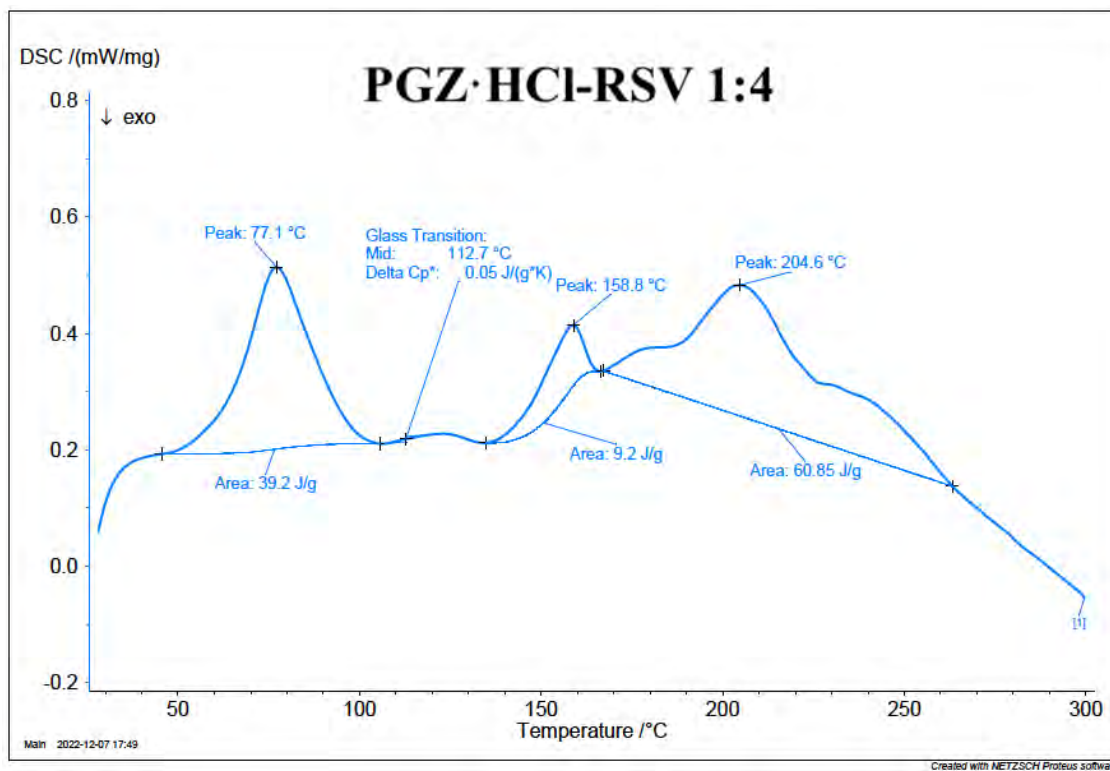


Figura 34F.

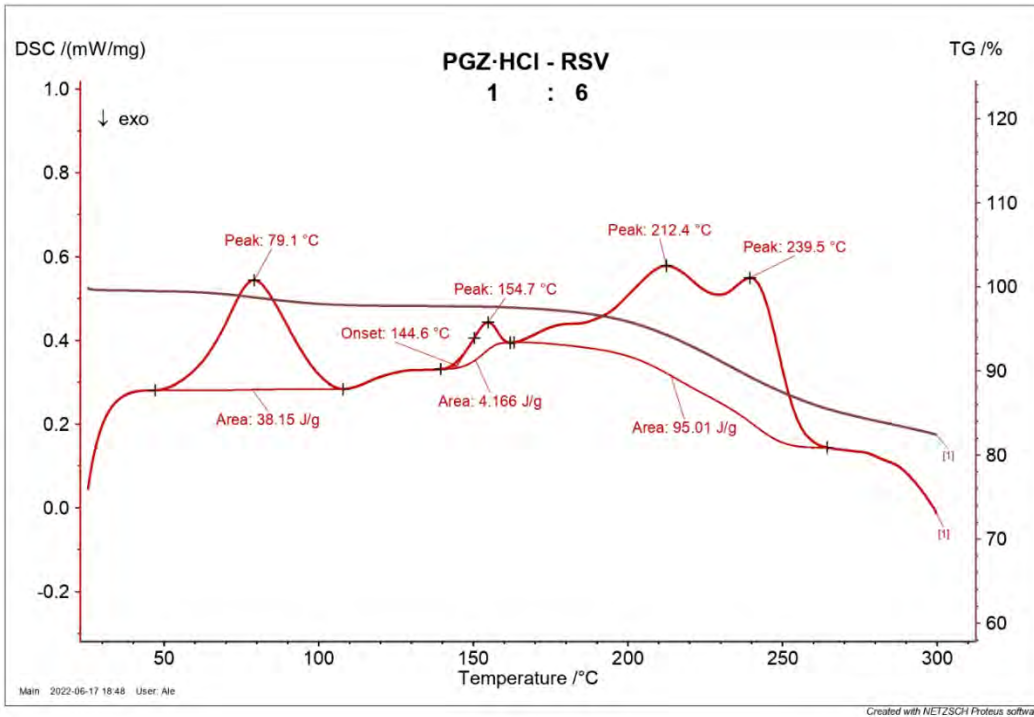


Figura 34G.

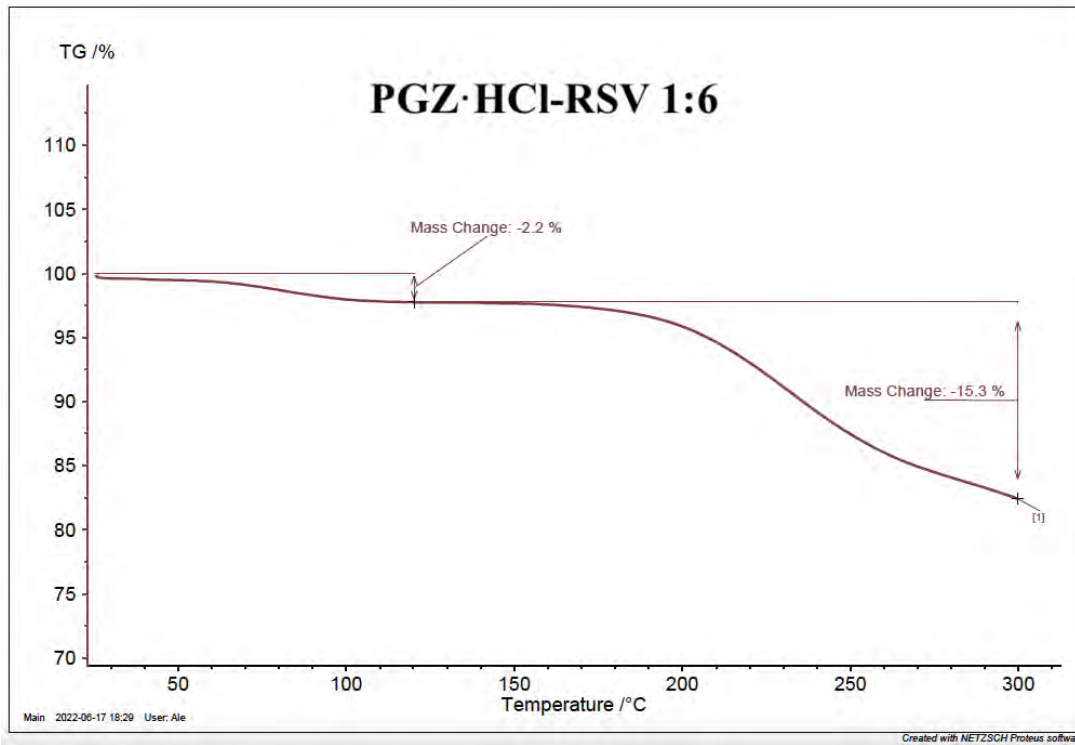


Figura 34H.

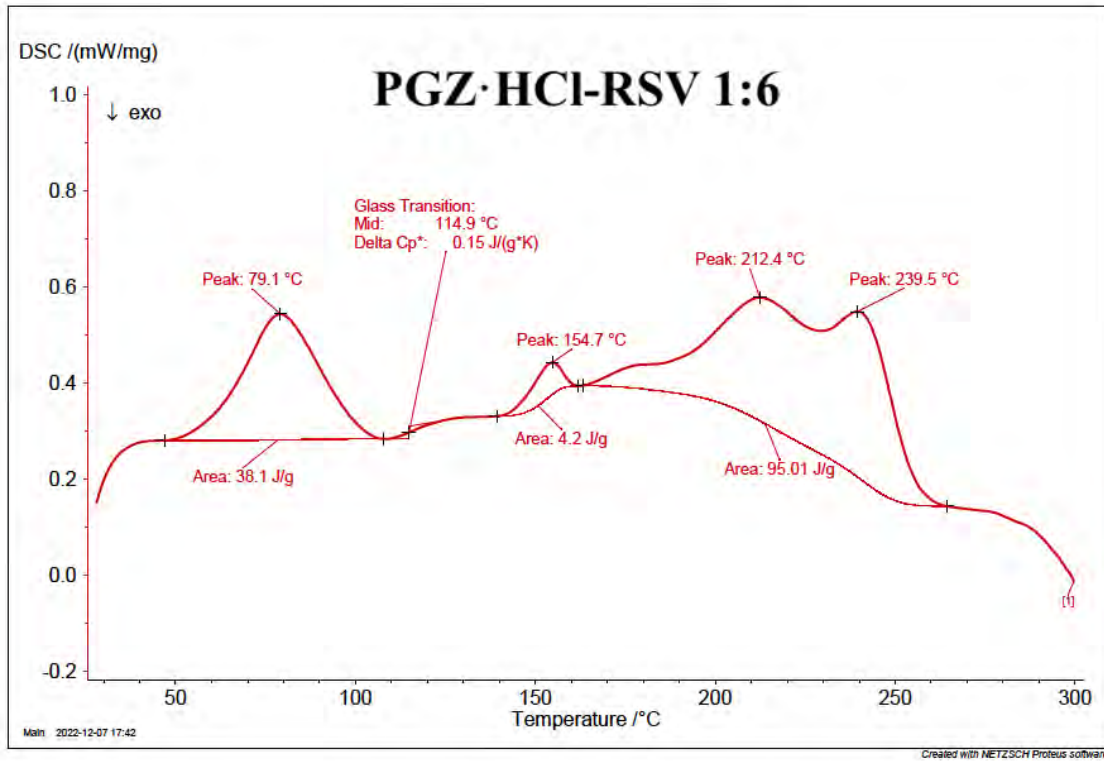


Figura 34I.

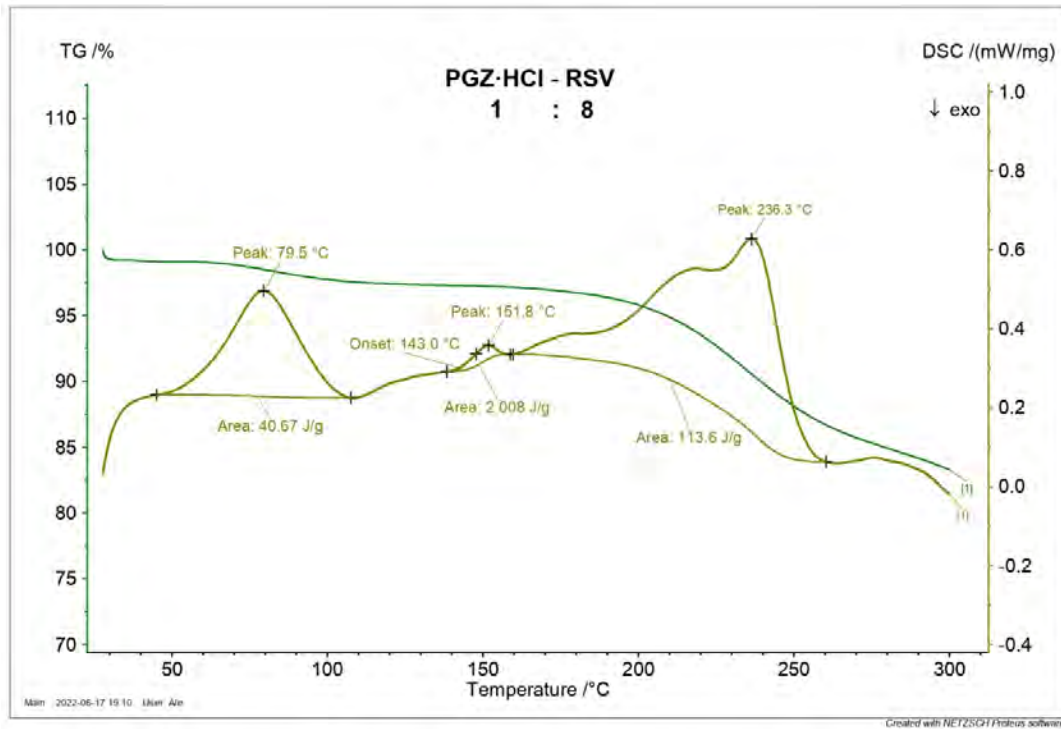


Figura 34J.

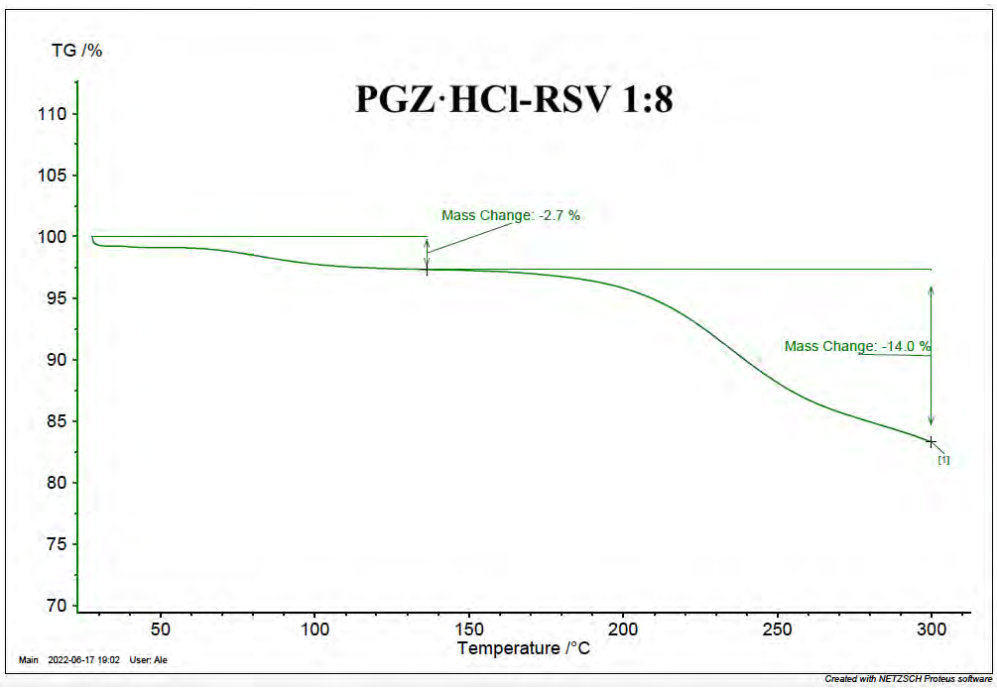


Figura 34K.

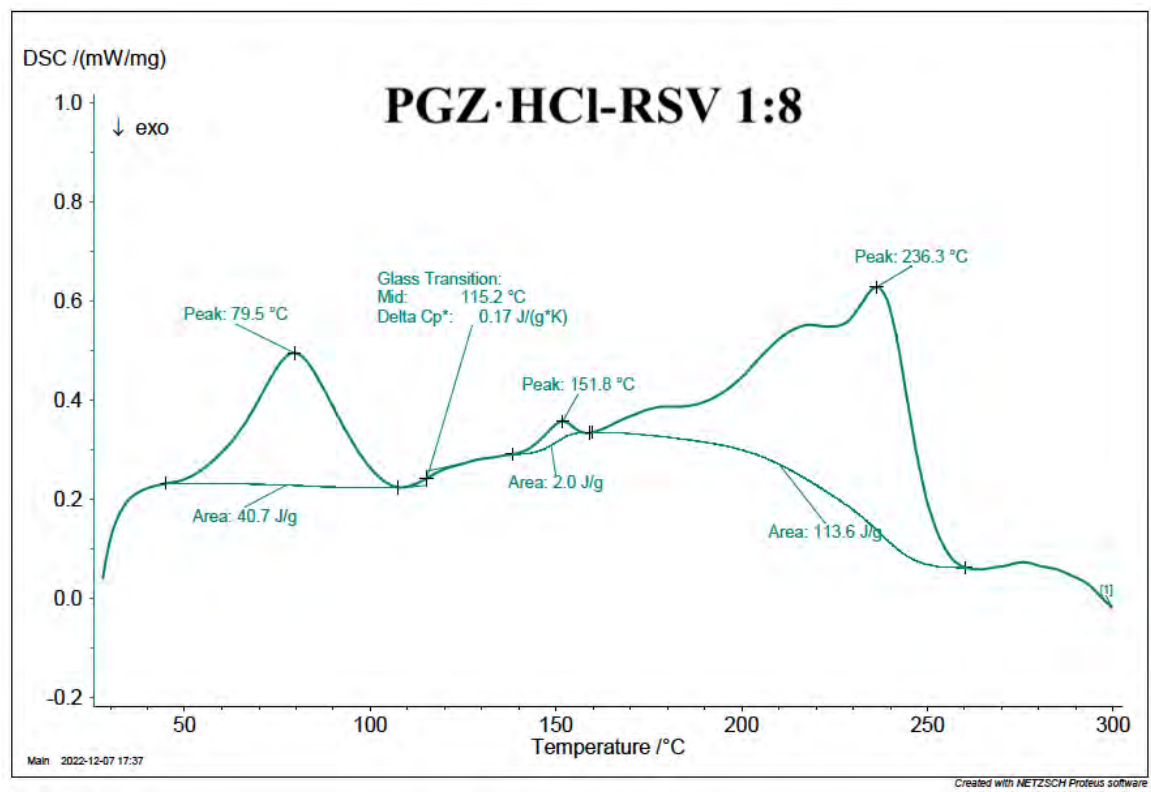


Figura 34L.

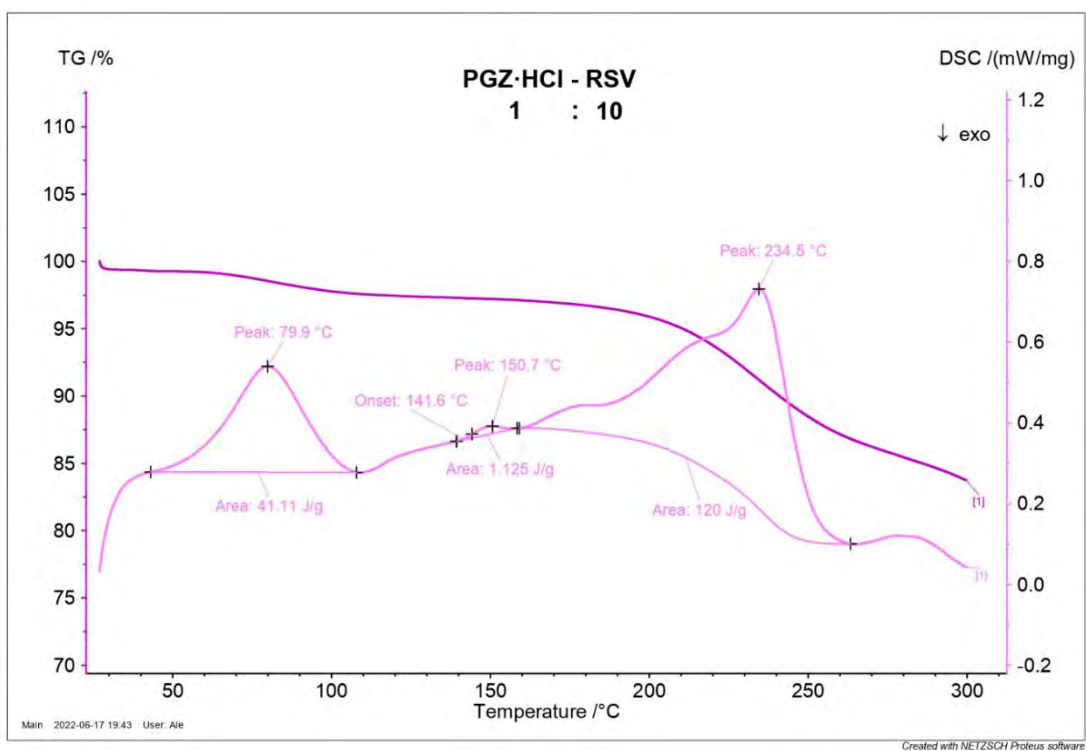


Figura 34M.

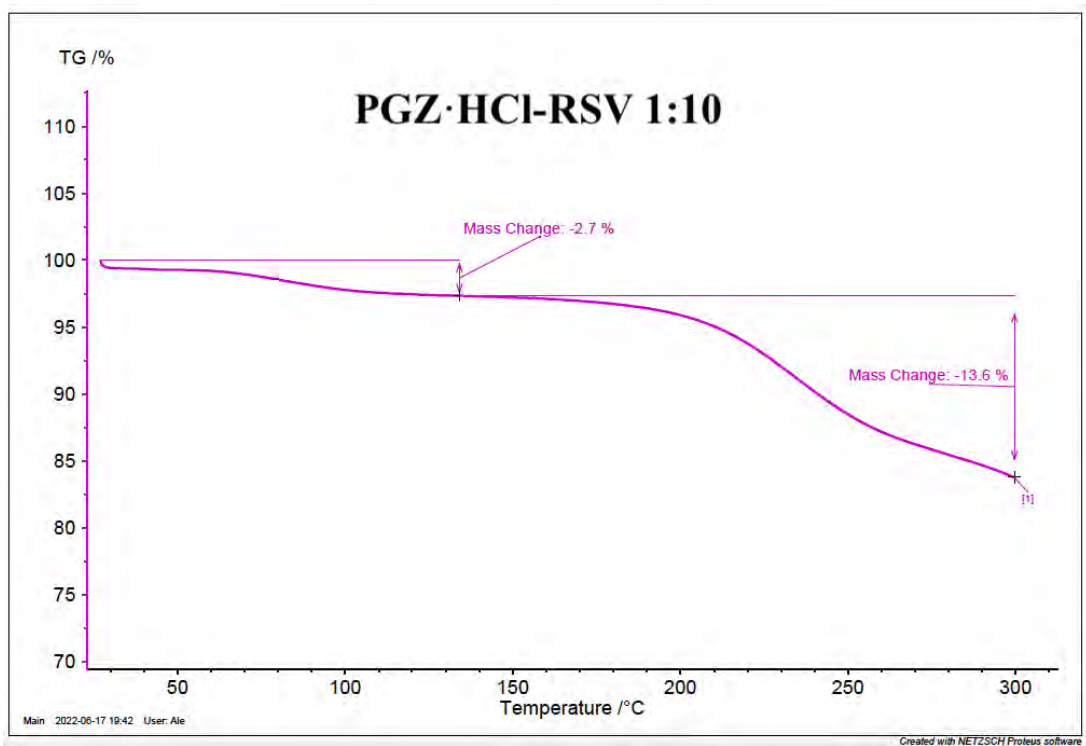


Figura 34N.

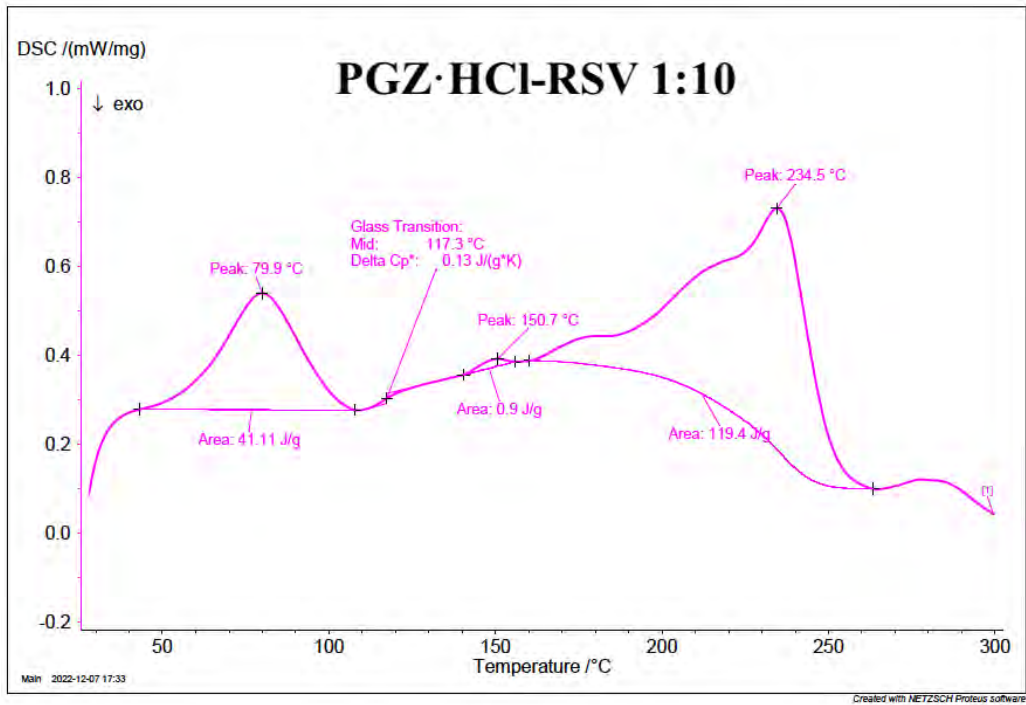


Figura 34Ñ.

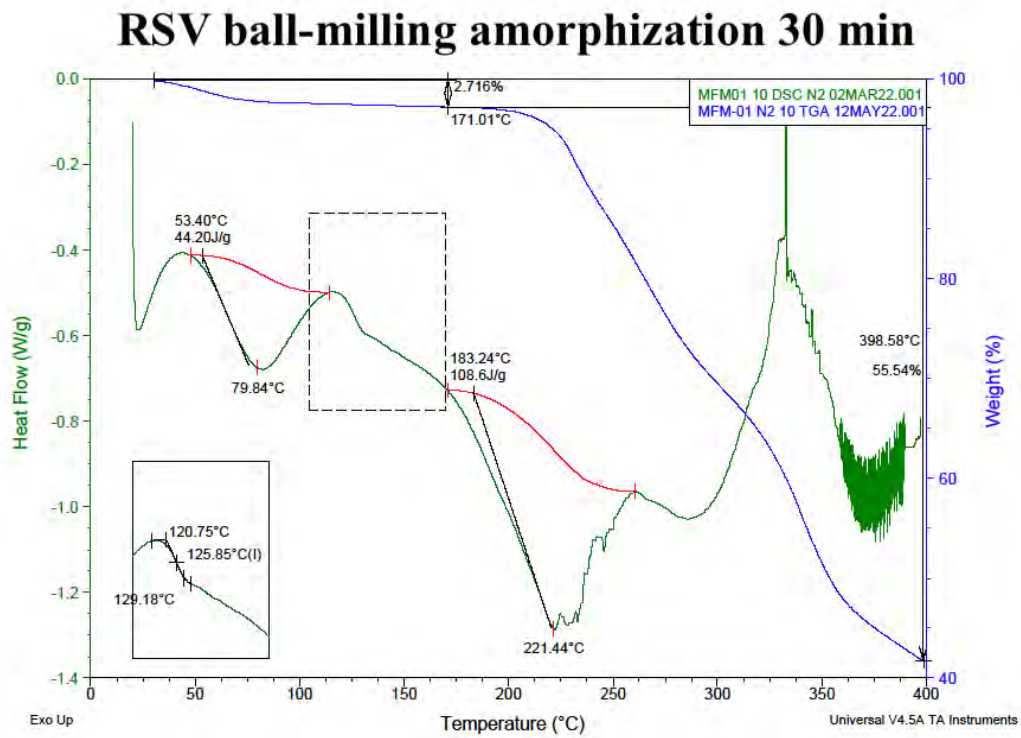


Figura 35A.

### RSV ball-milling amorphization 60 min

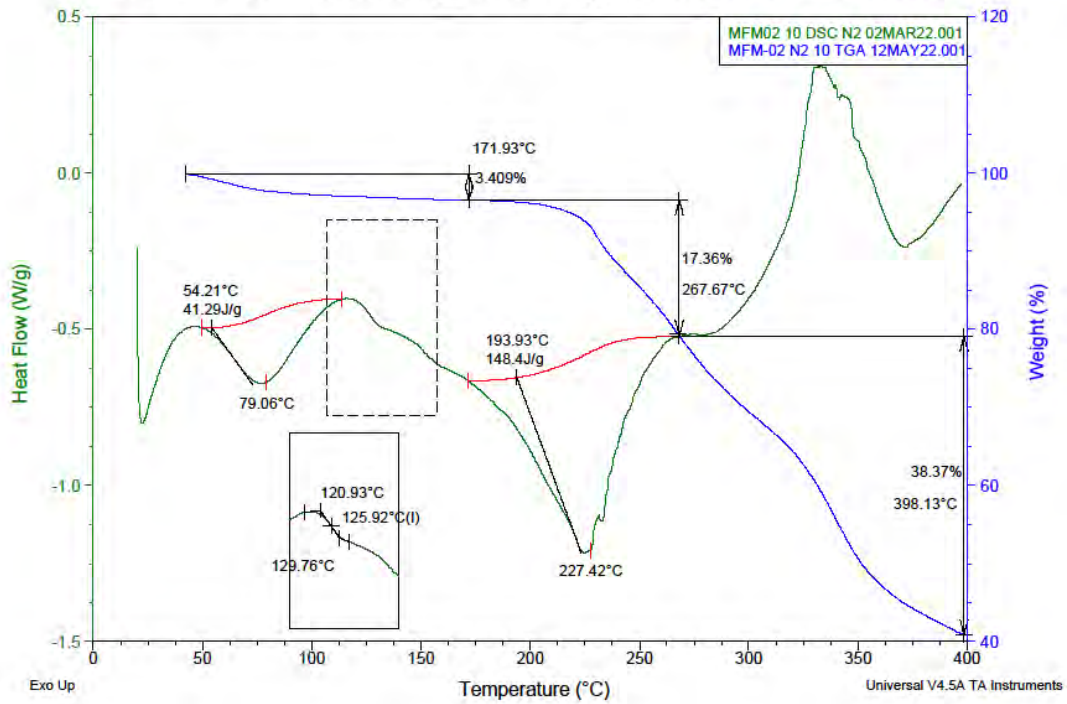


Figura 35B.

### RSV ball-milling amorphization 90 min

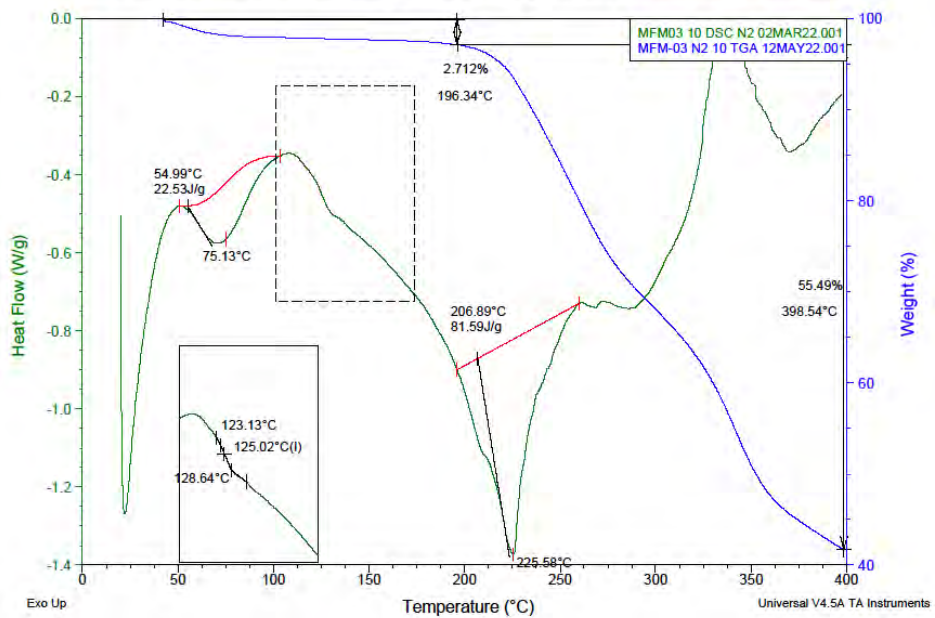


Figura 35C.

### RSV ball-milling amorphization 120 min

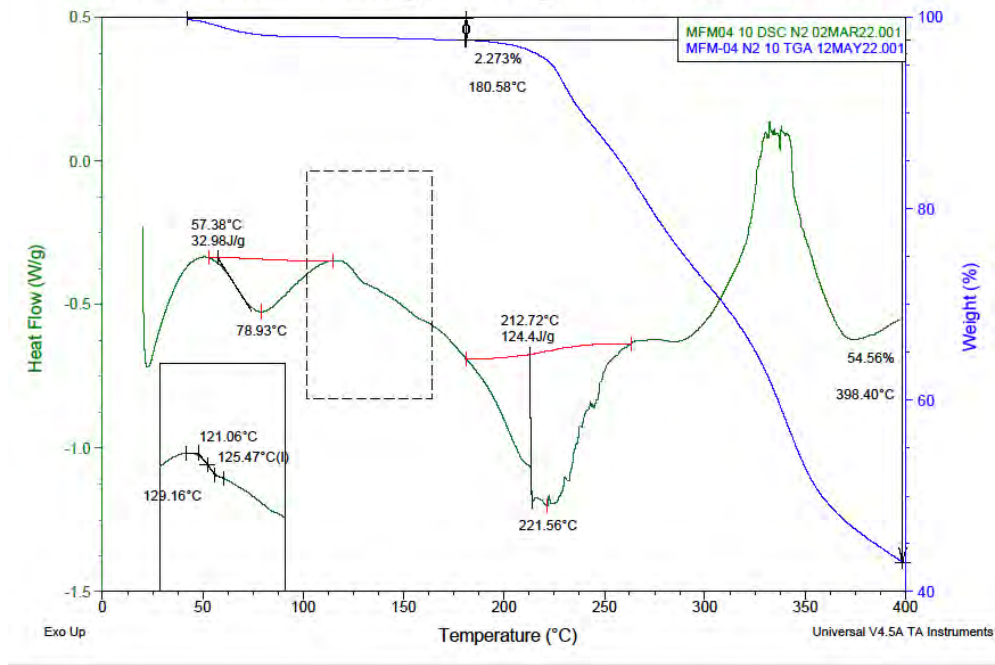


Figura 35D.

### RSV ball-milling amorphization 150 min

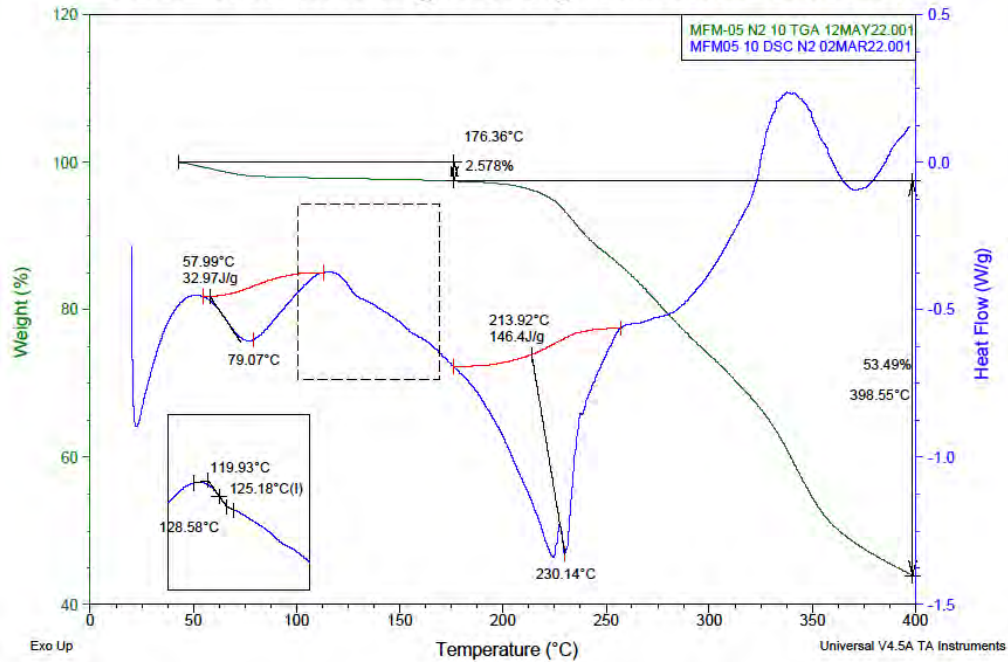


Figura 35E.



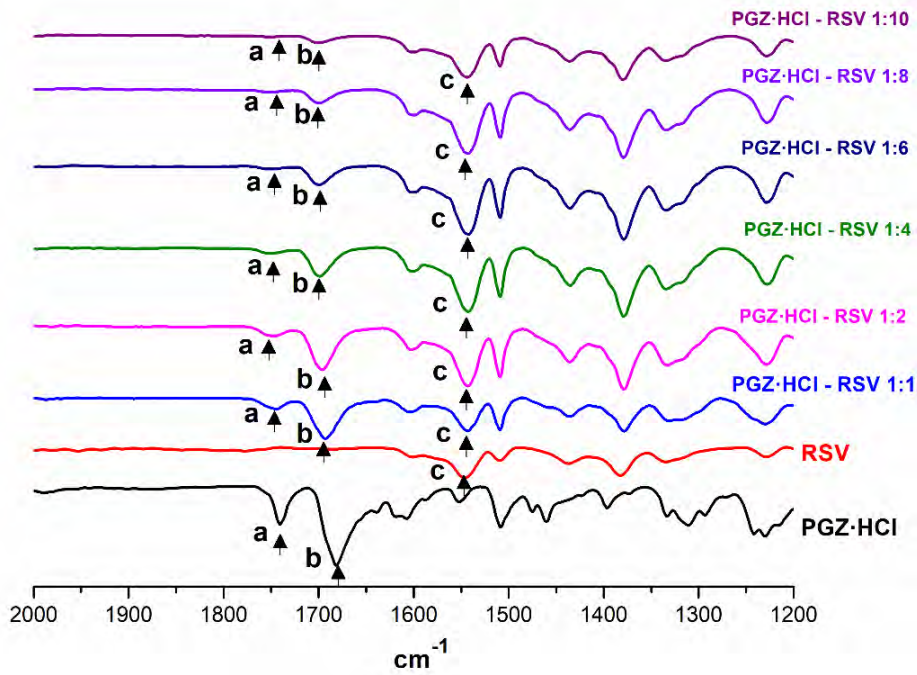


Figura 36.

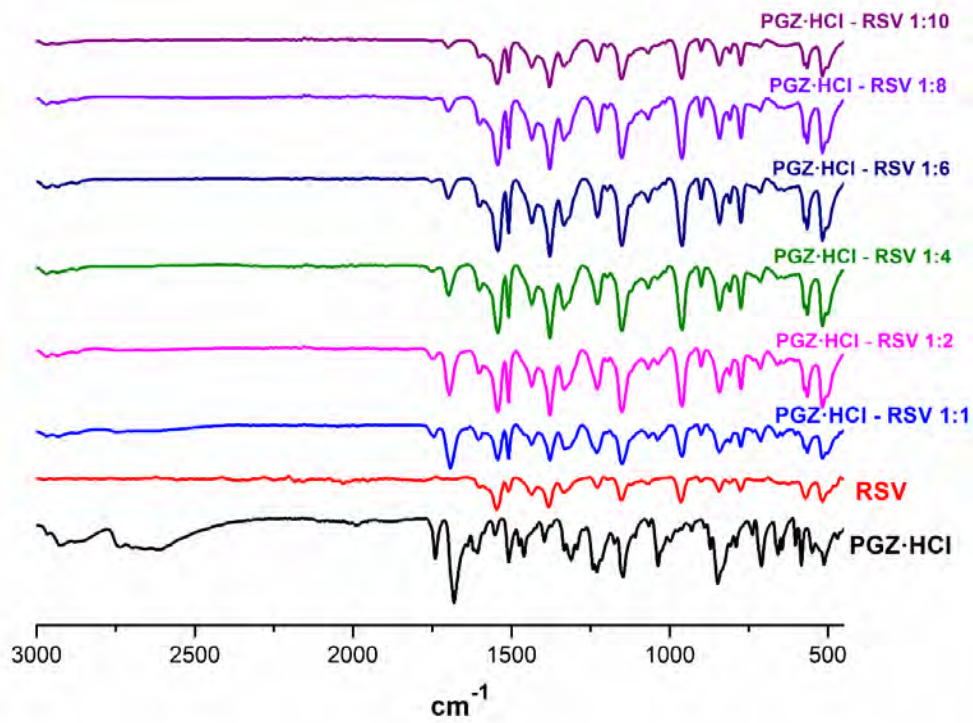


Figura 37.

PGZ·HCl - RSV

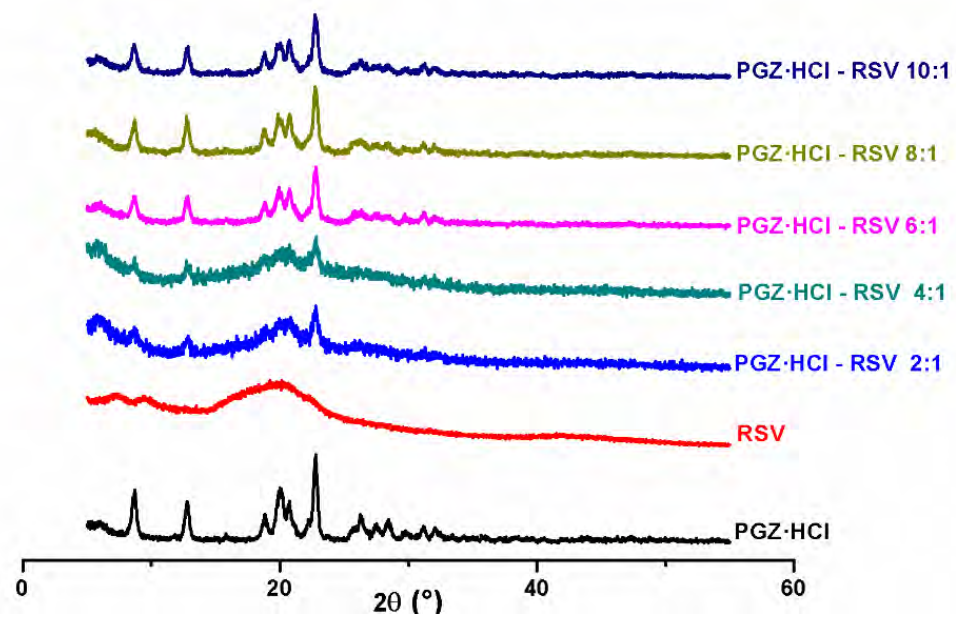


Figura 38.

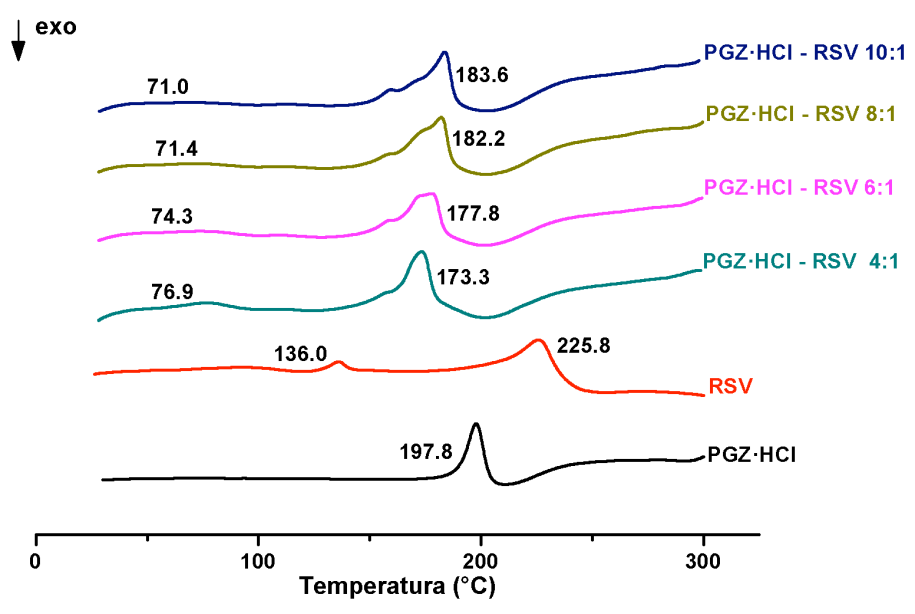


Figura 39.

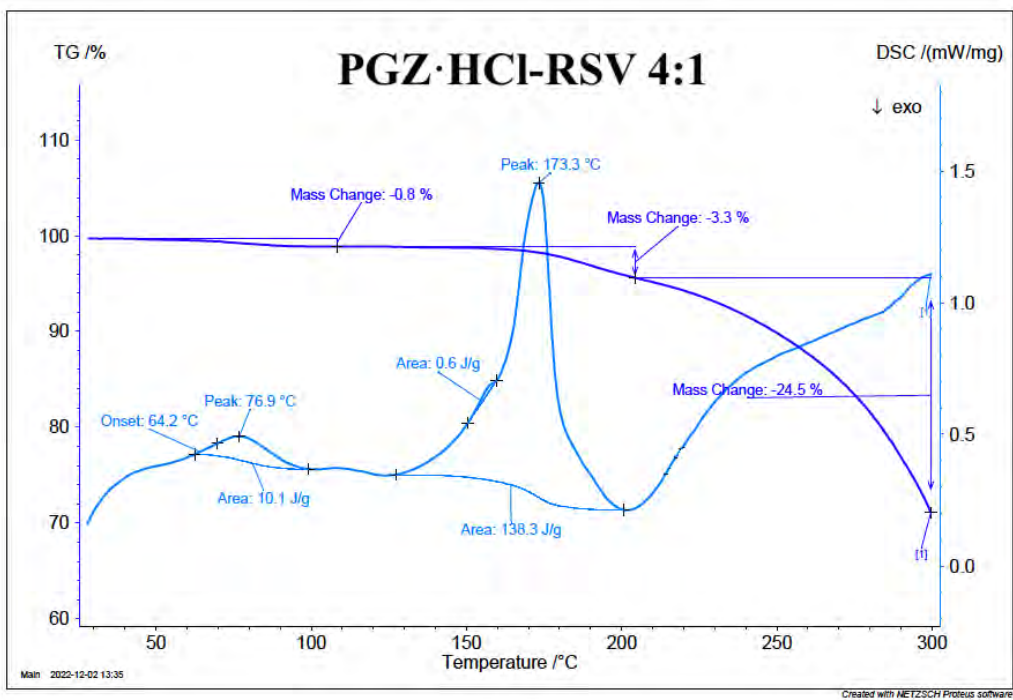


Figura 40A.

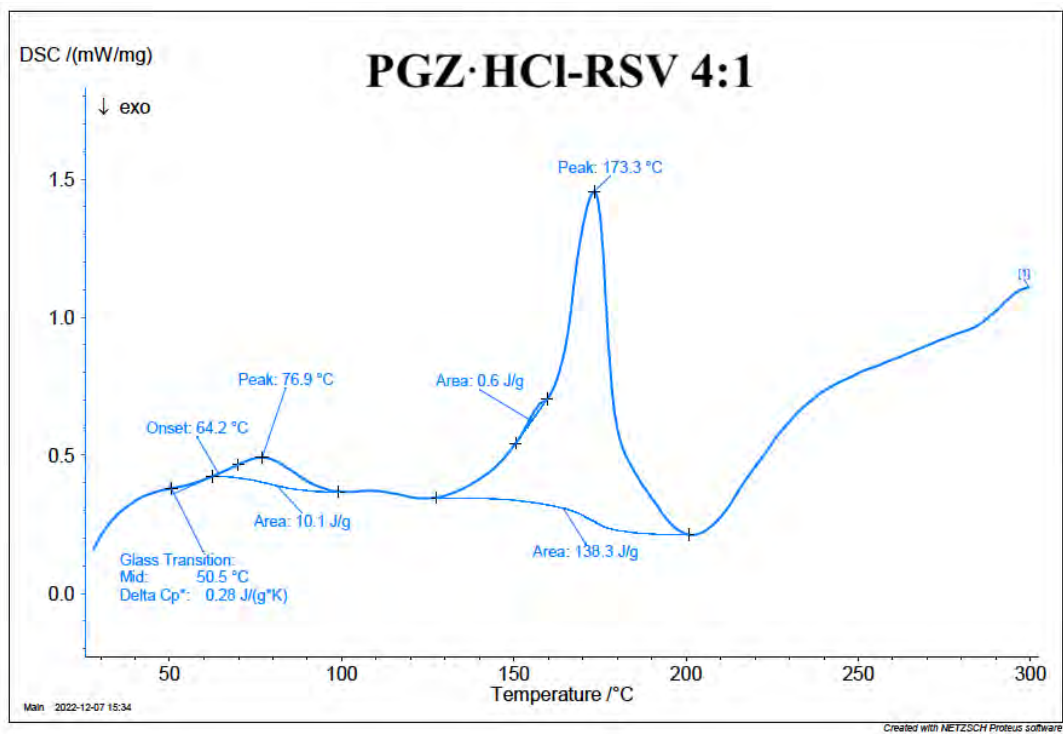


Figura 40B.

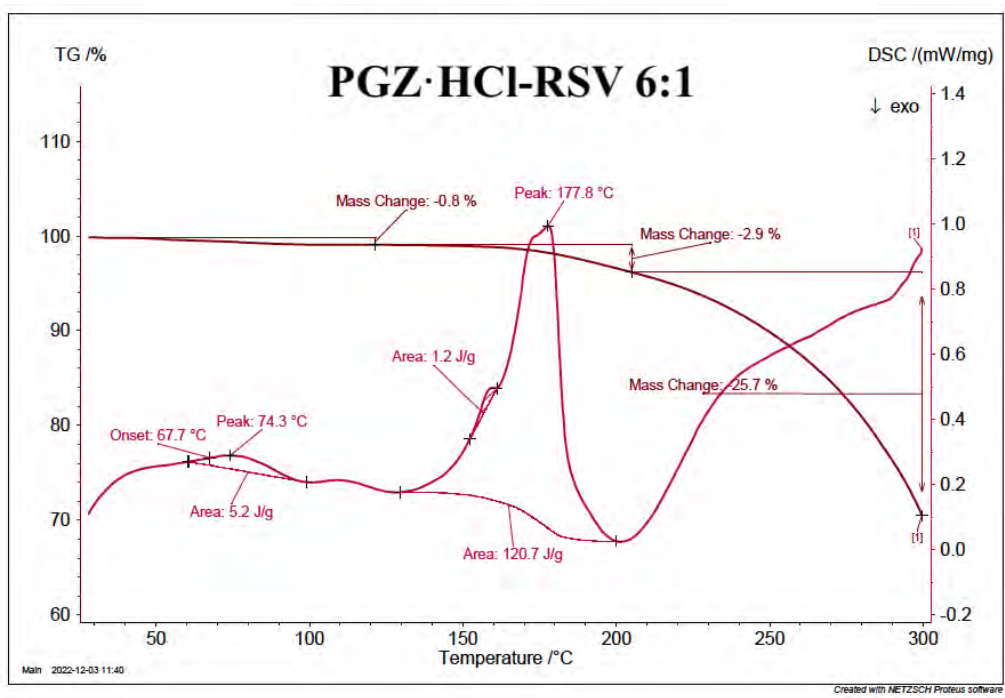


Figura 40C.

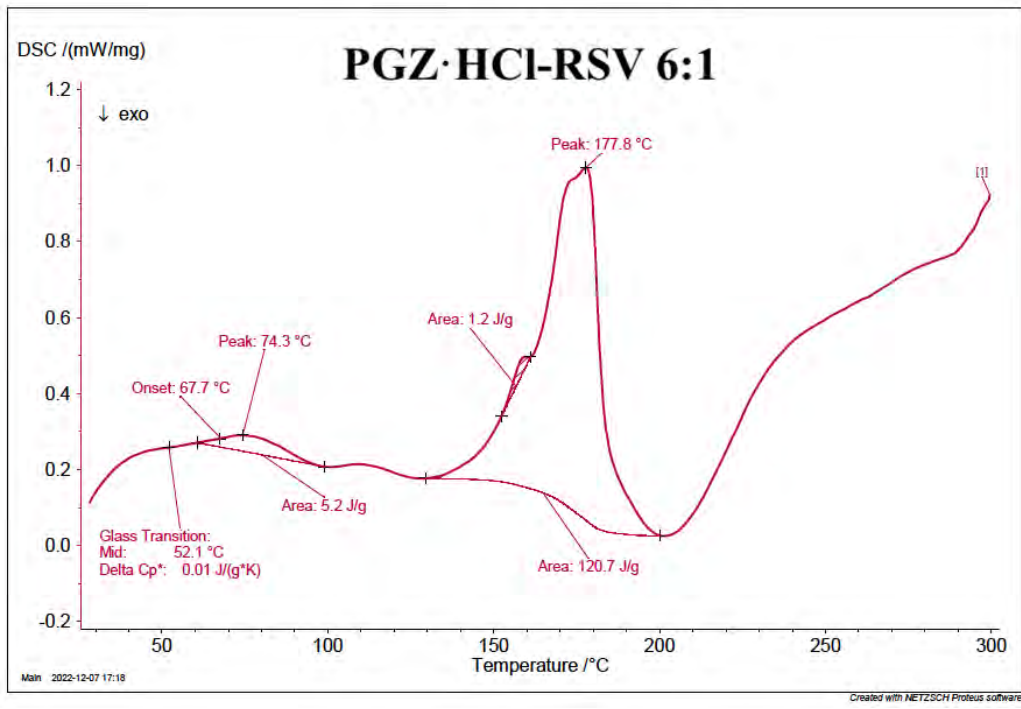


Figura 40D.

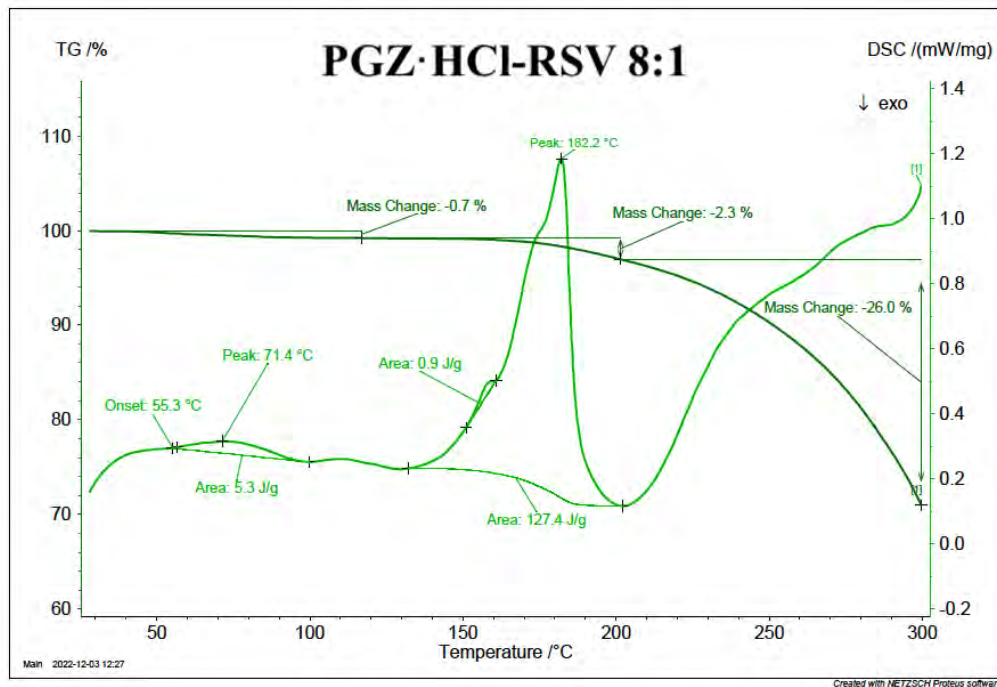


Figura 40E.

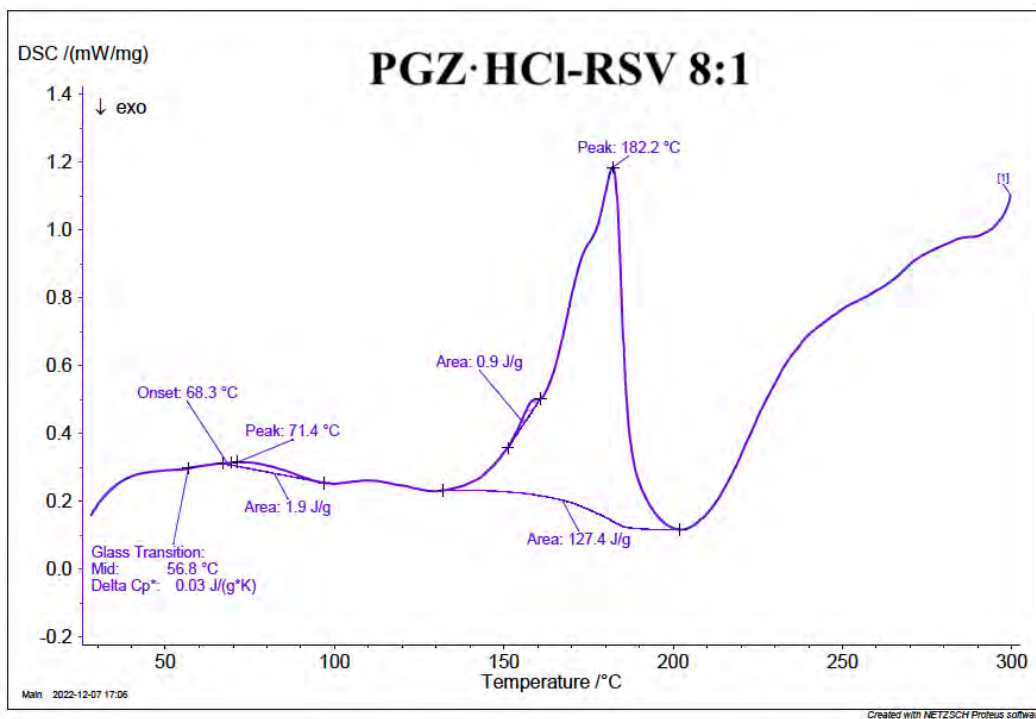


Figura 40F.

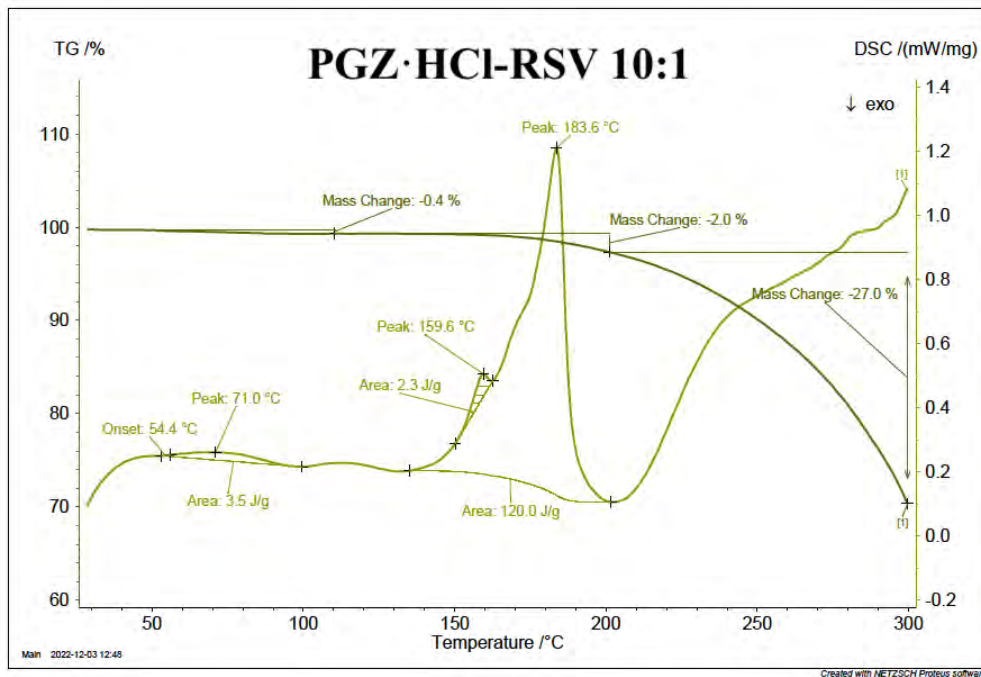


Figura 40G.

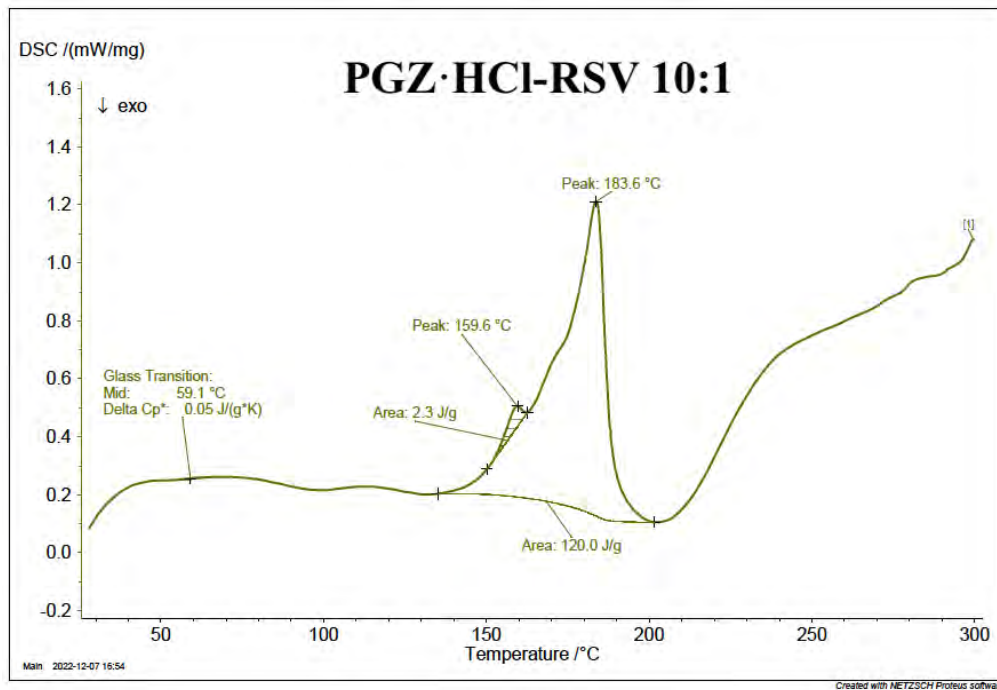


Figura 40H.

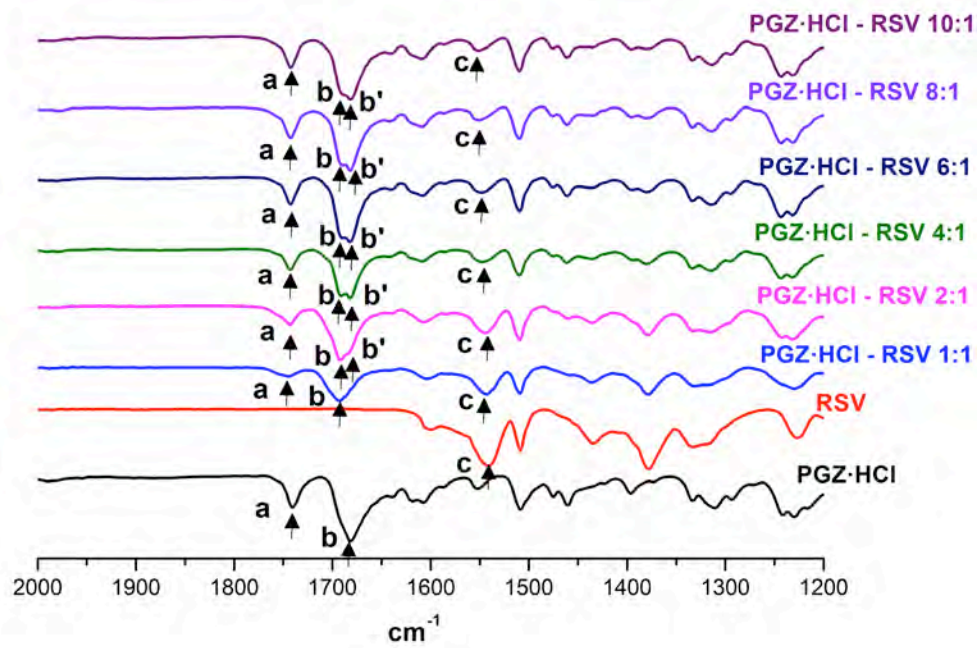


Figura 41.

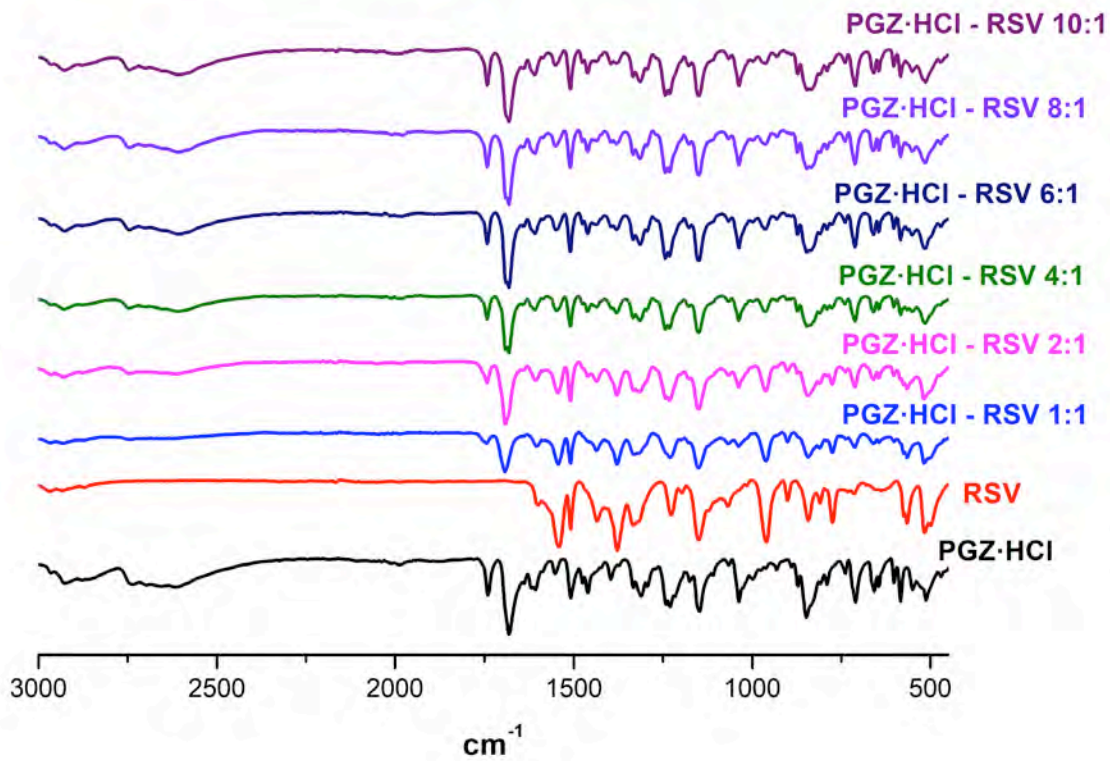


Figura 42.

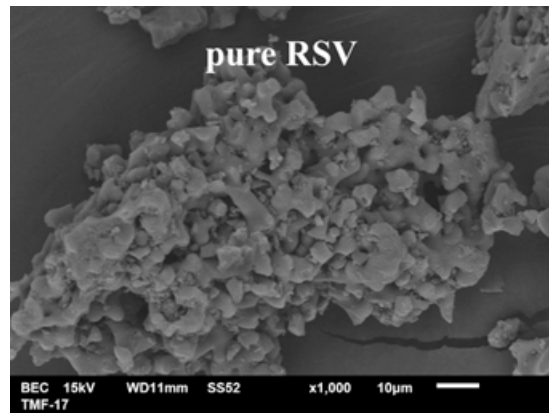


Figura 43A.

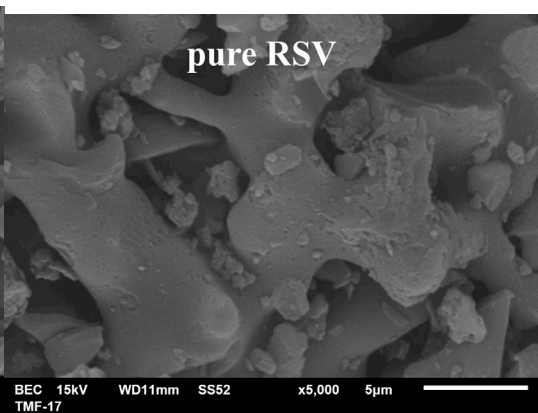


Figura 43B.

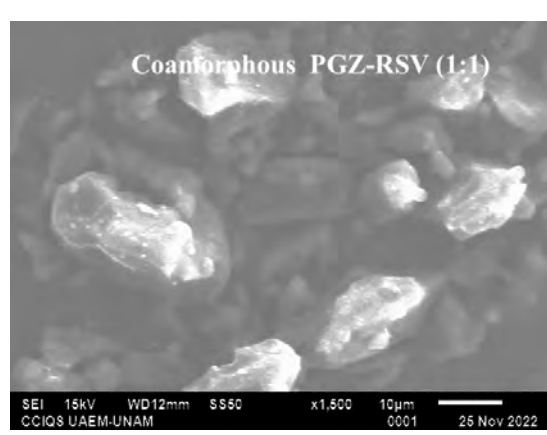


Figura 43C.

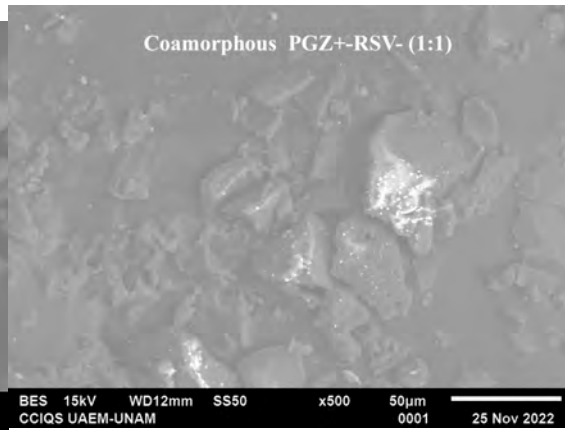


Figura 43D.

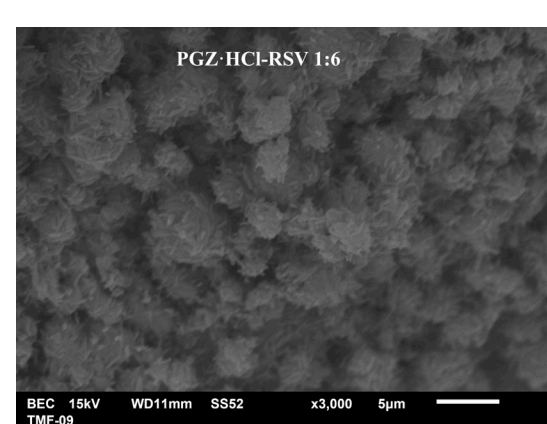


Figura 43E.

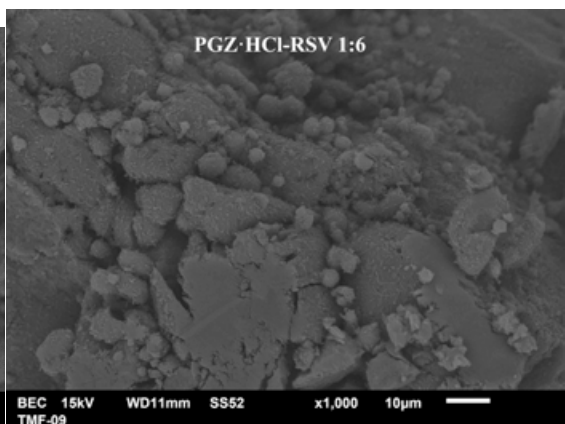


Figura 43F.



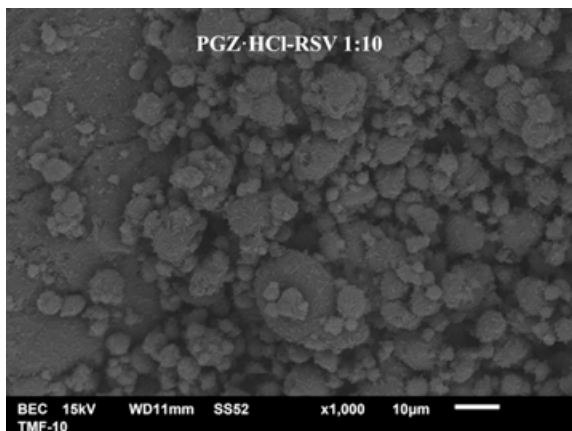


Figura 43G.

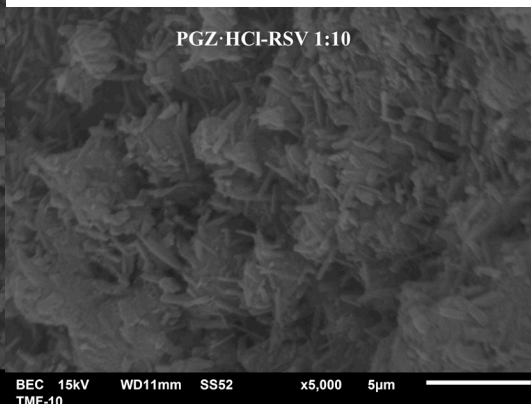


Figura 43H.

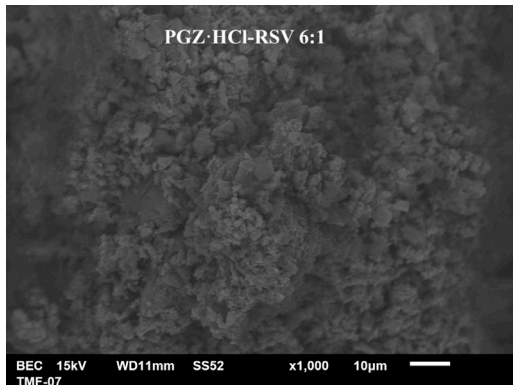


Figura 43I.

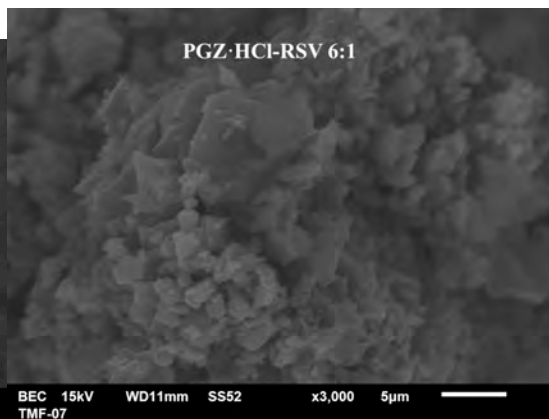


Figura 43J.

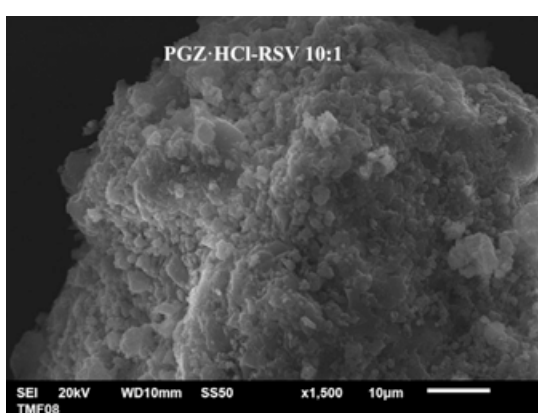


Figura 43K.

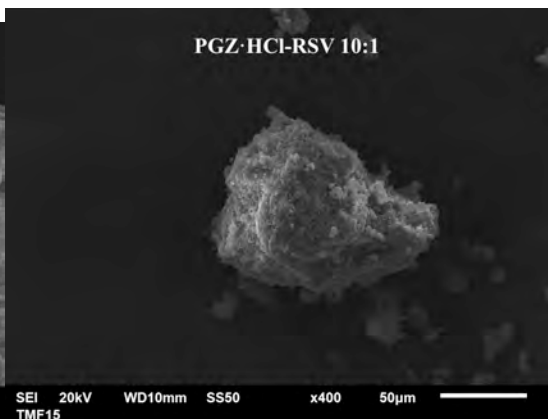


Figura 43L.

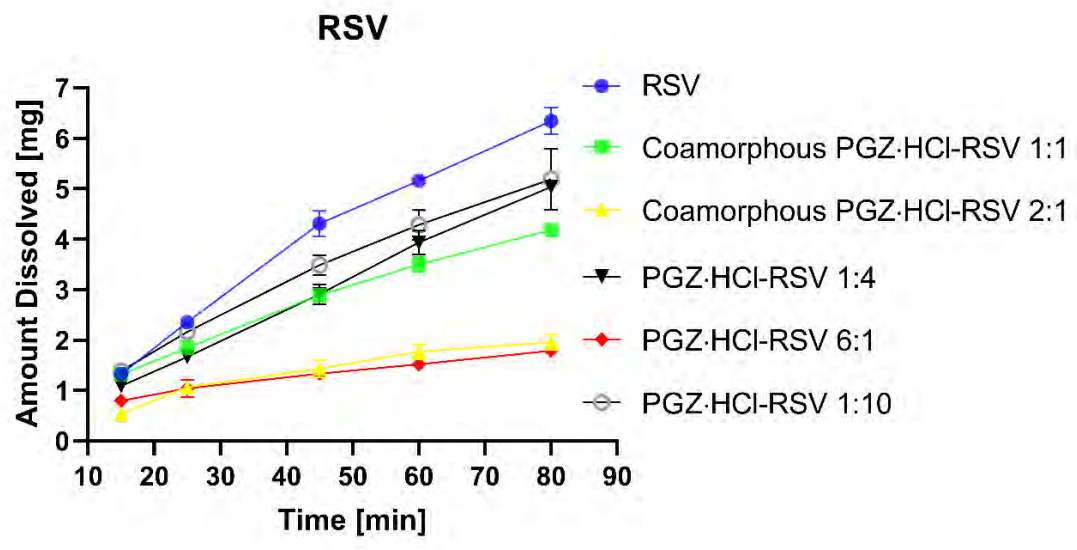


Figura 44.

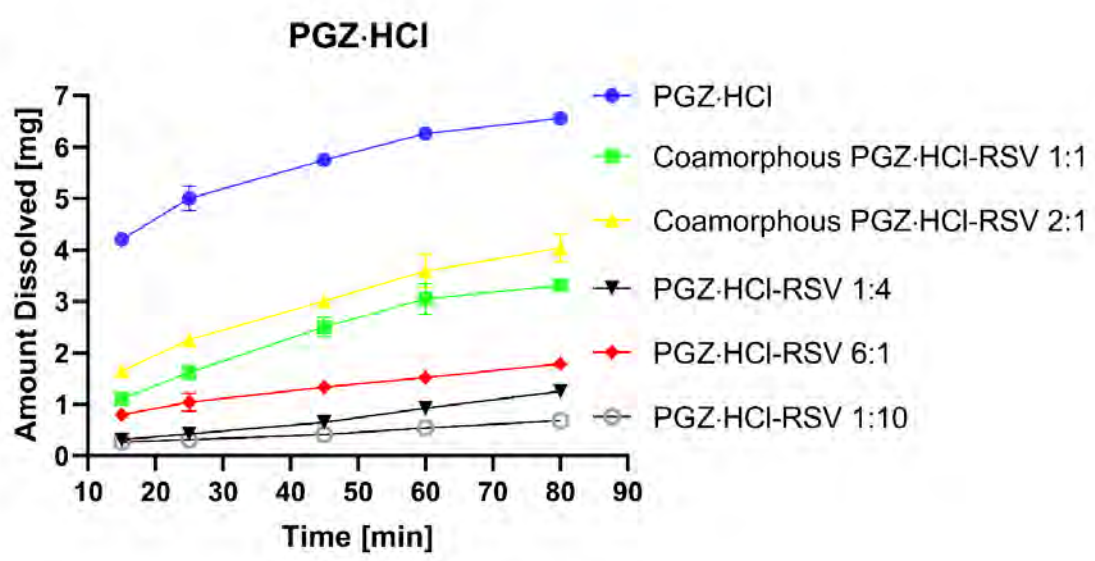


Figura 45.

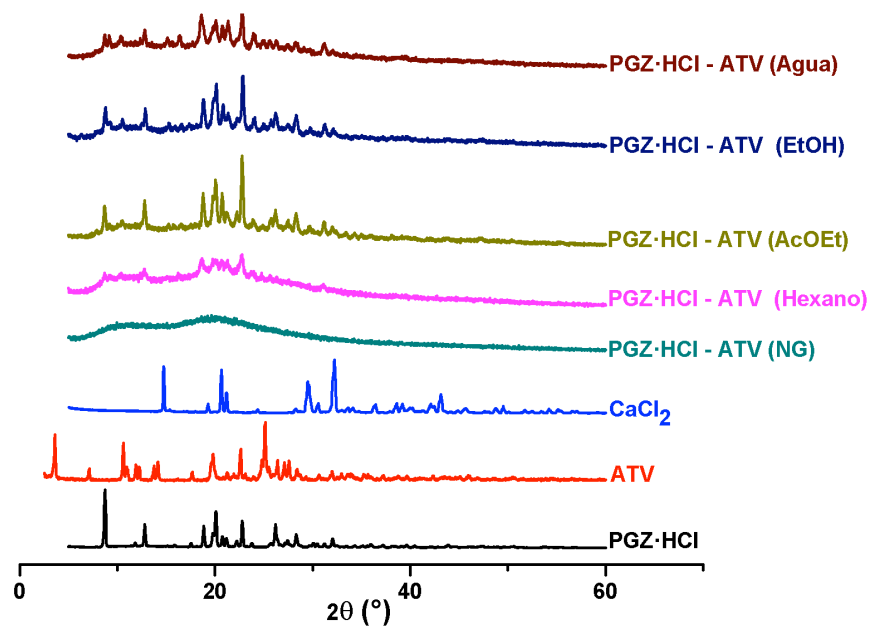


Figura 46.

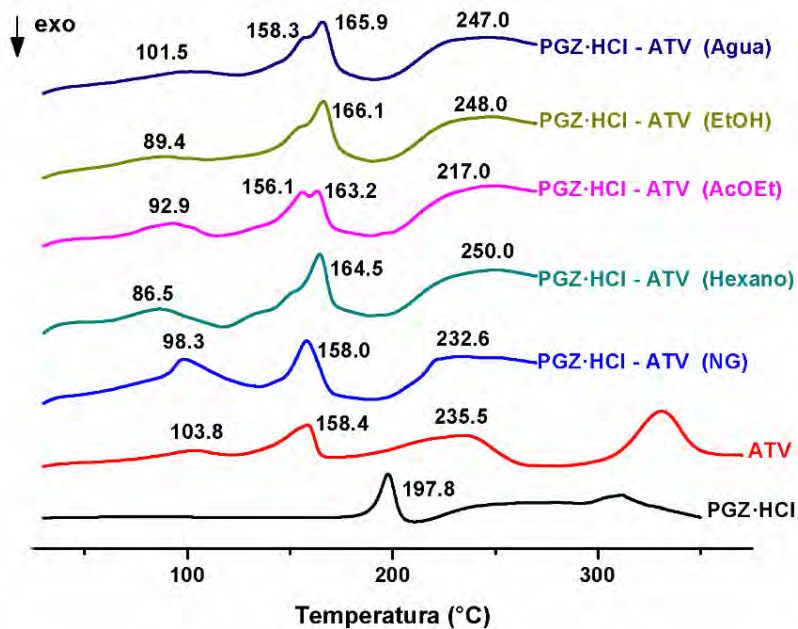


Figura 47.

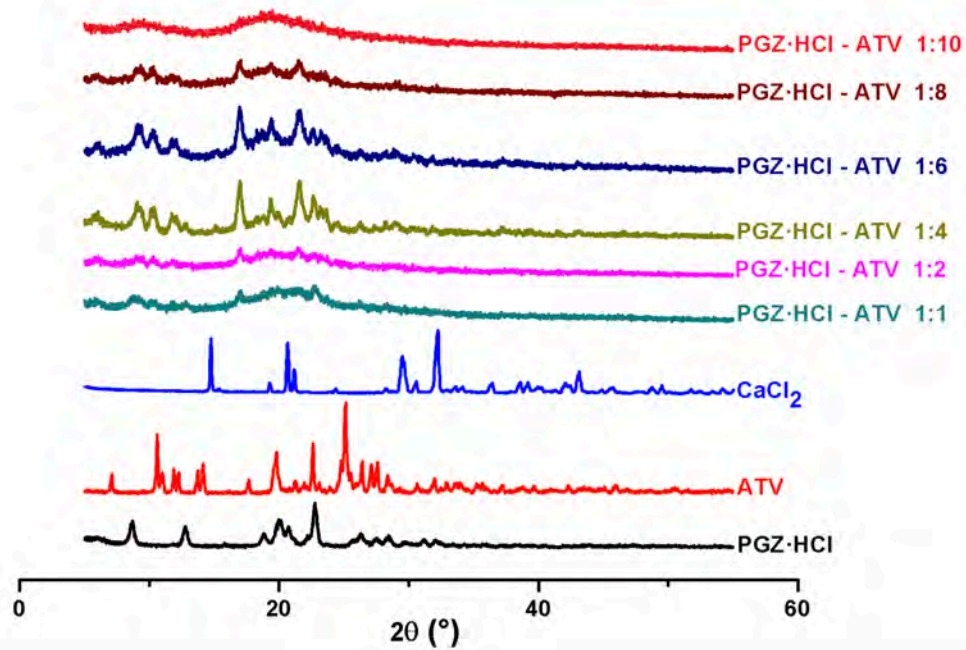


Figura 48.

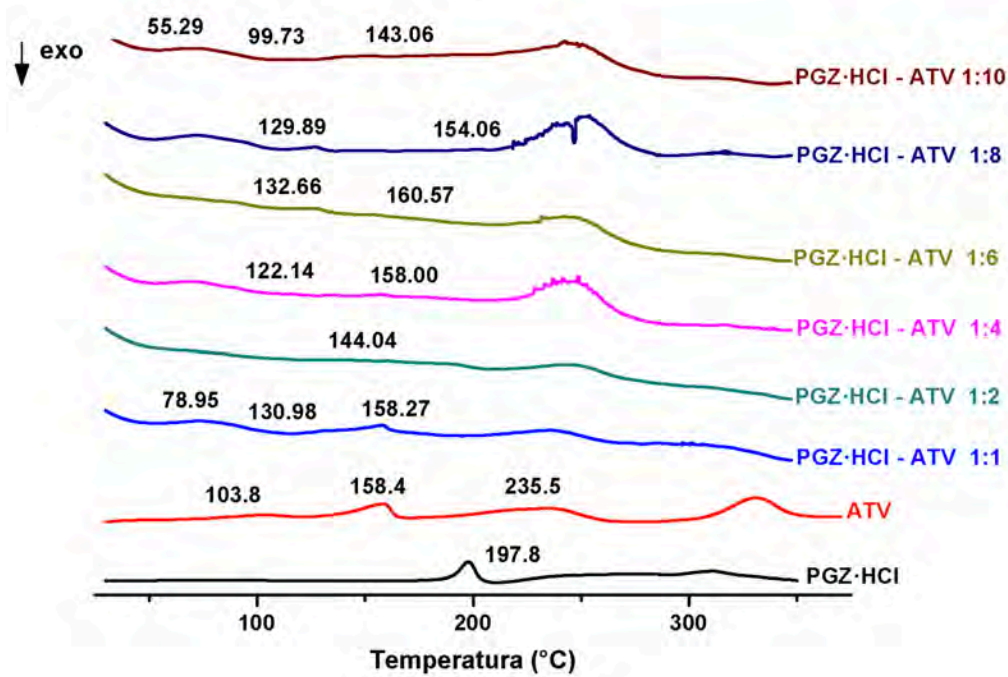


Figura 49.

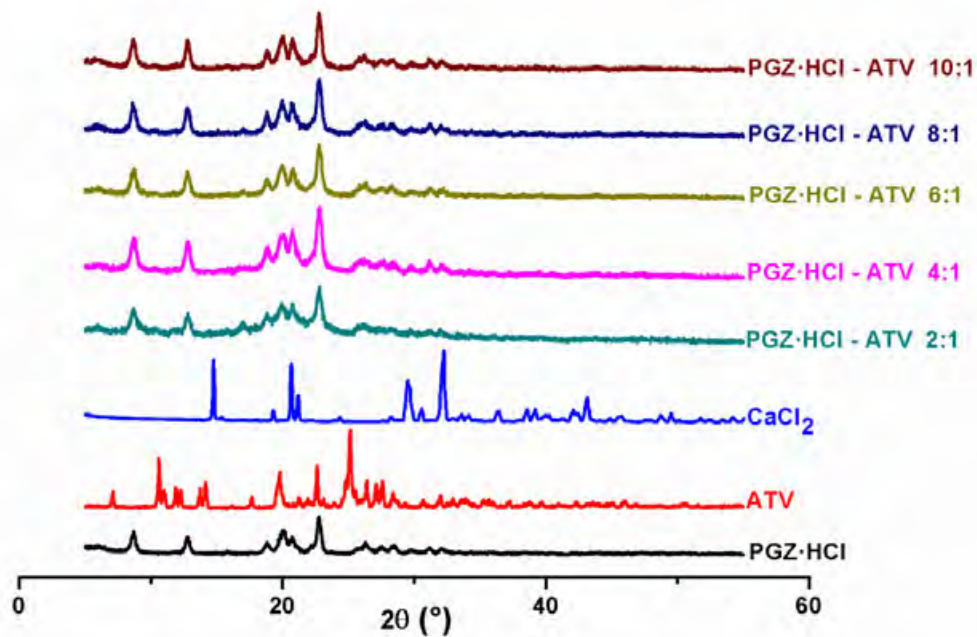


Figura 50A.

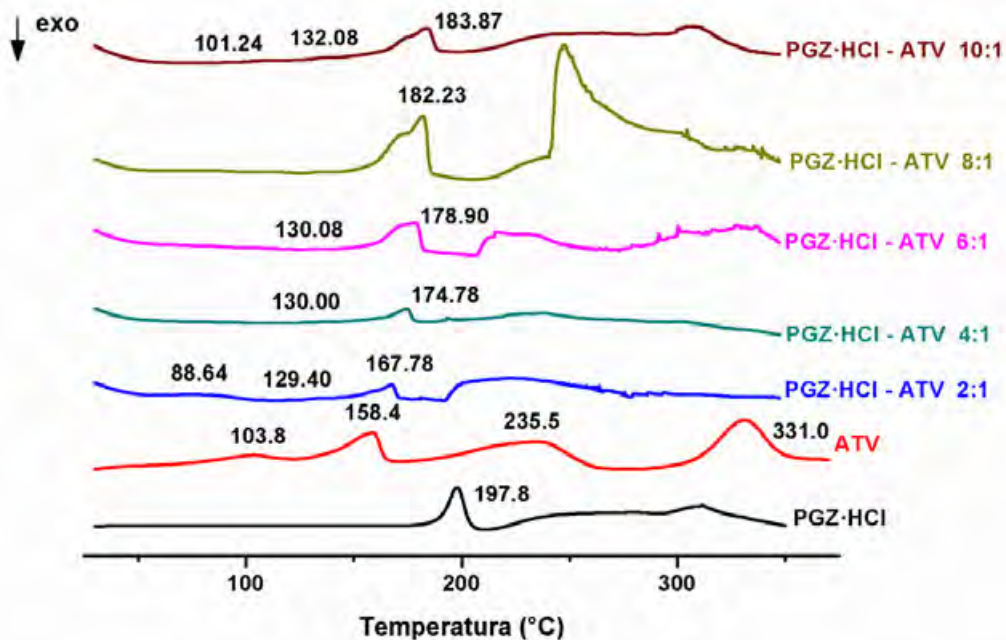


Figura 50B.

PGZ-HCl - ATV  
1 : 1

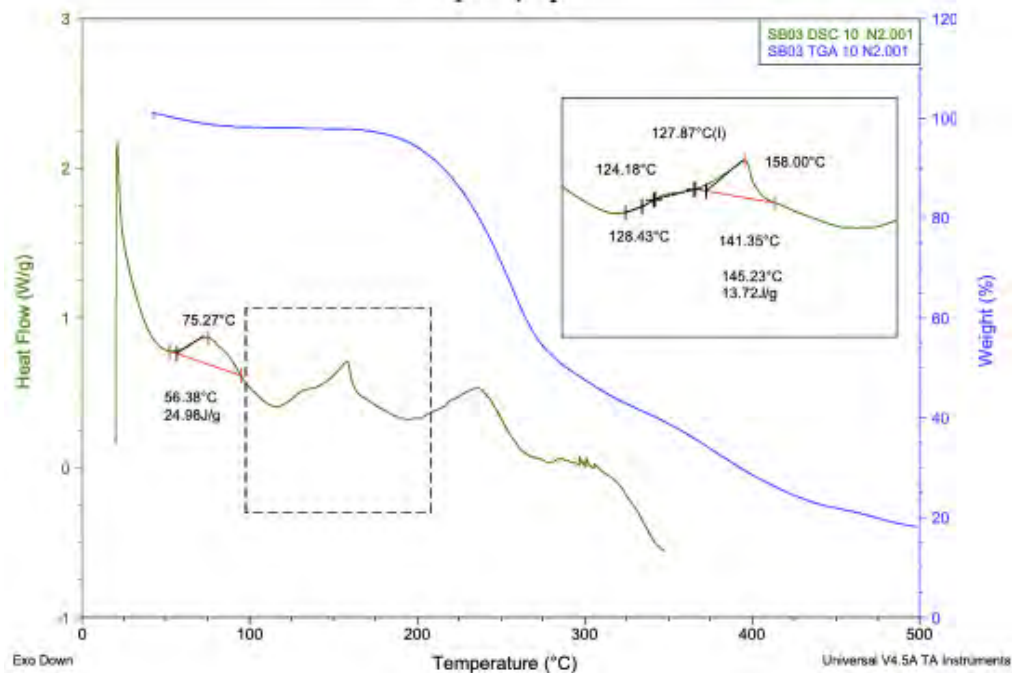


Figura 50C.

PGZ-HCl - ATV  
1 : 2

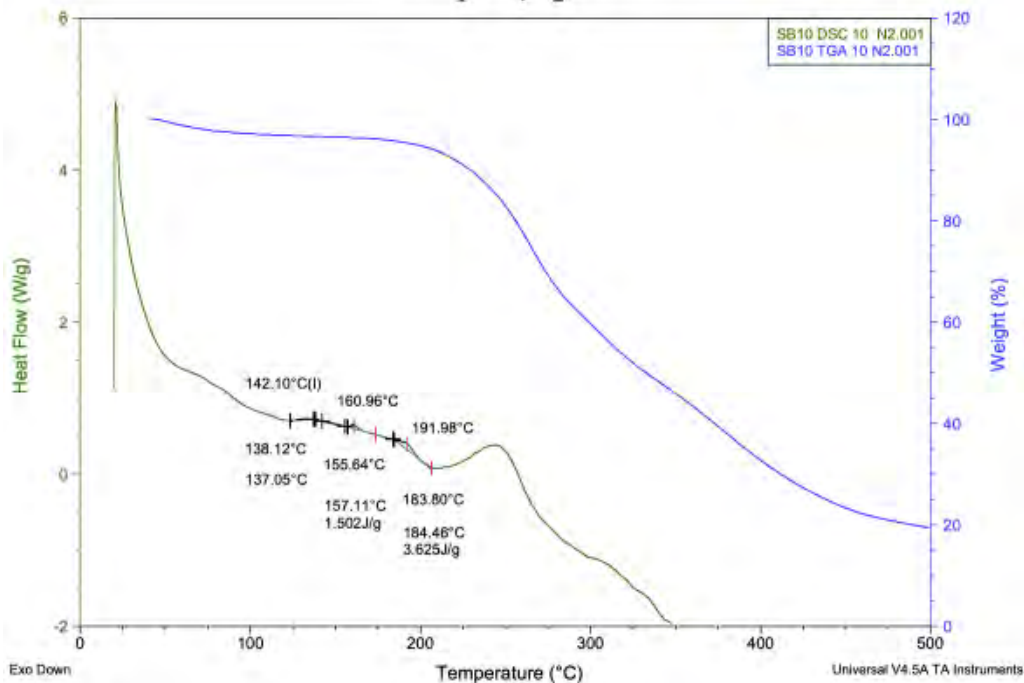


Figura 50D.

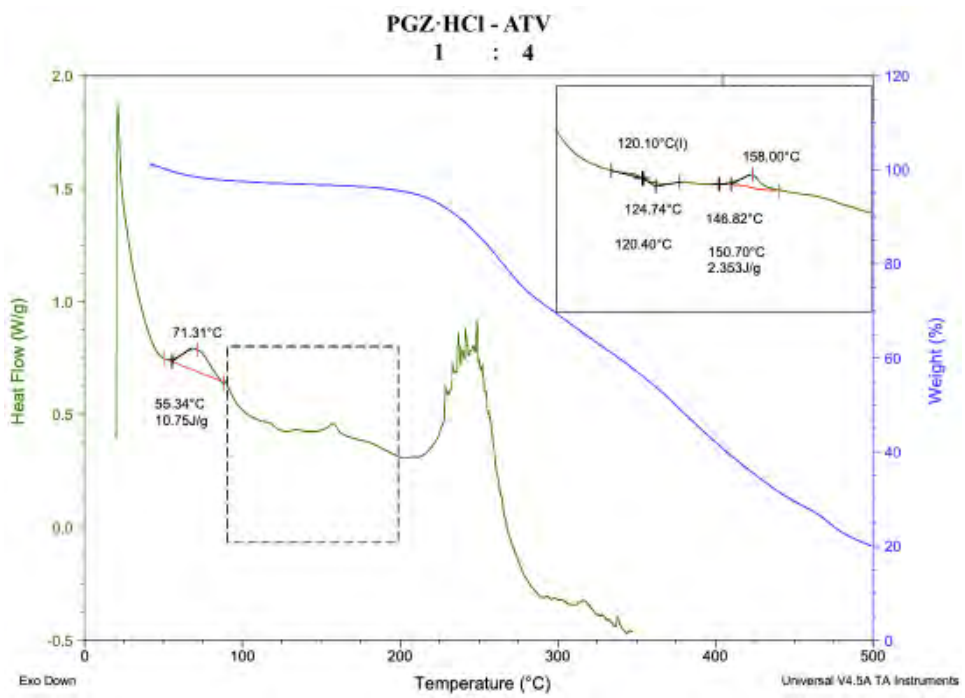


Figura 50E.

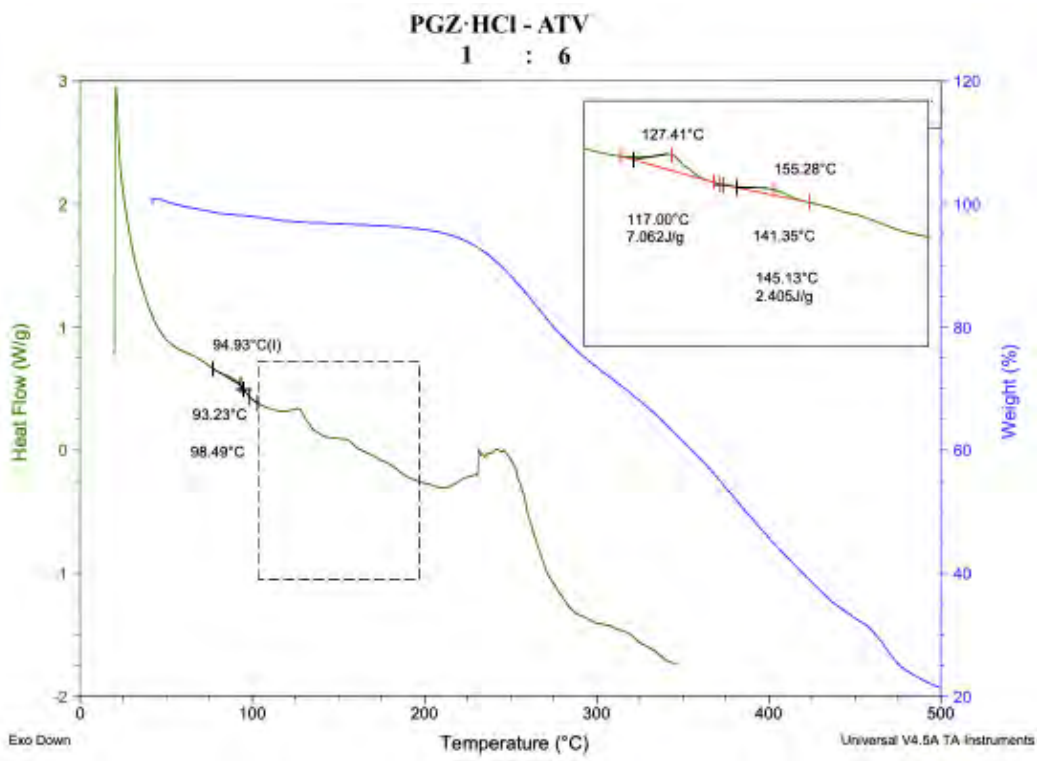


Figura 50F.

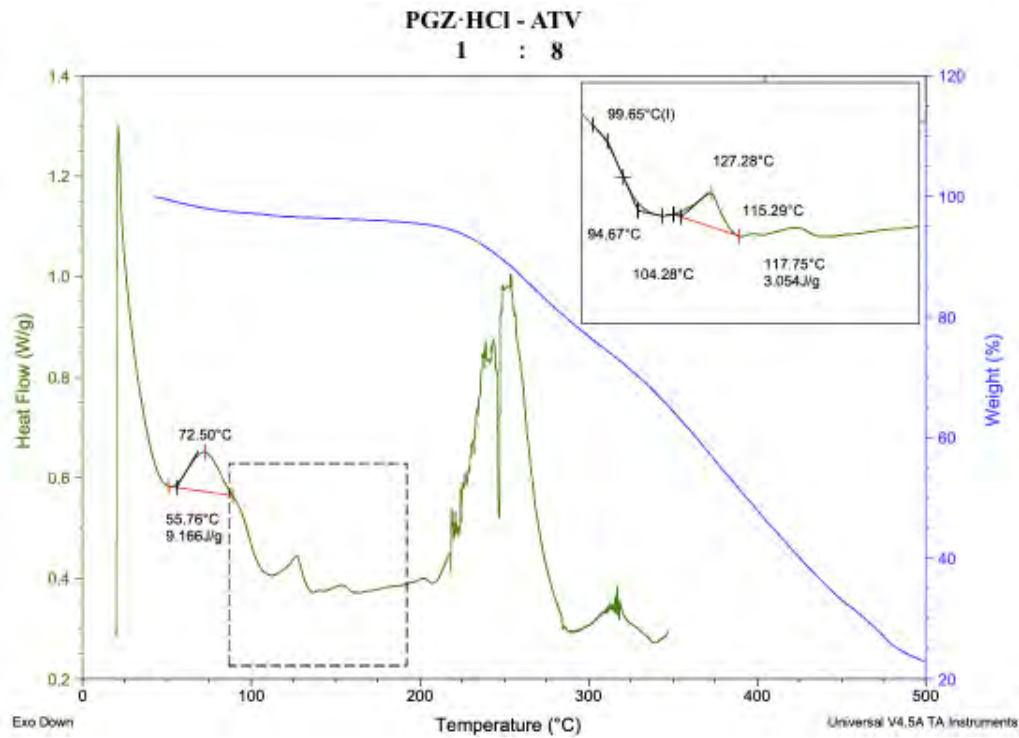


Figura 50G.

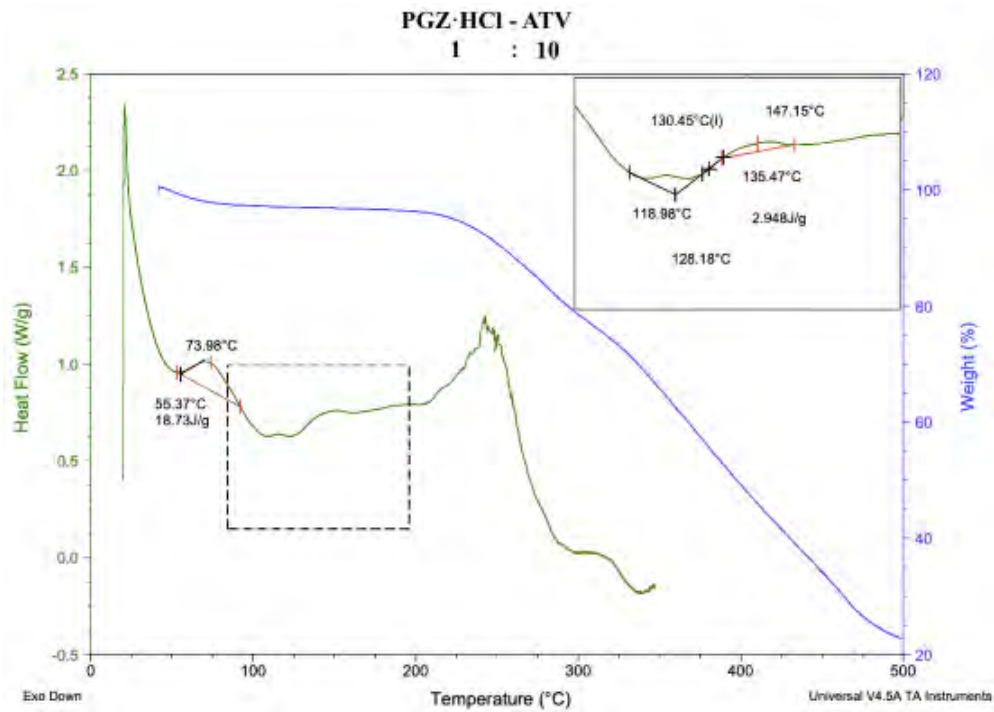


Figura 50H.



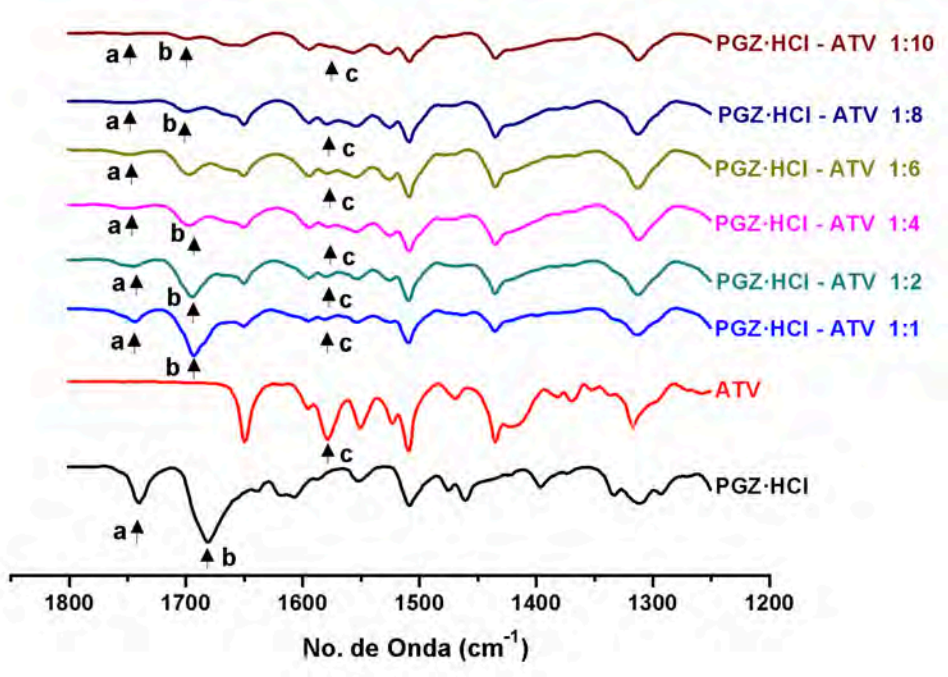


Figura 51.

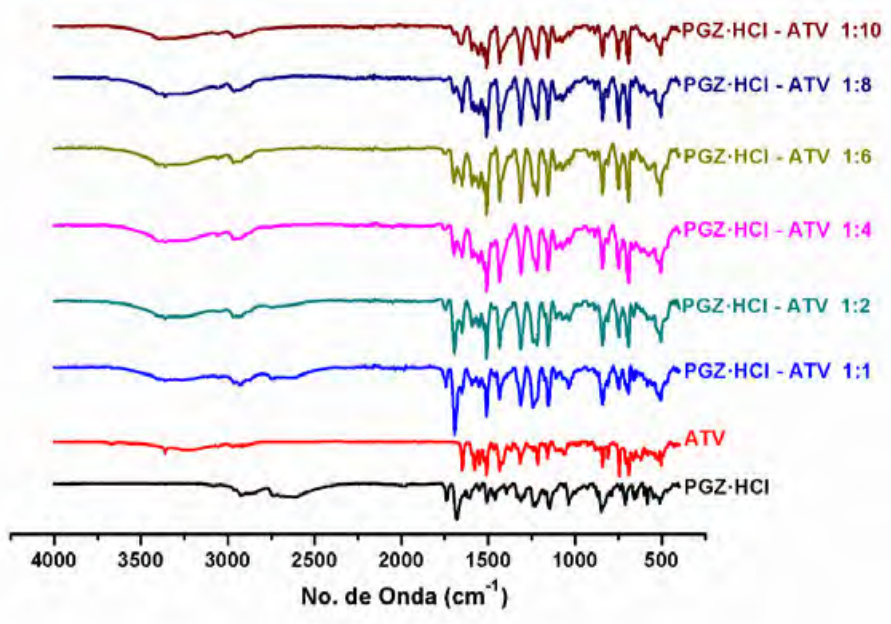


Figura 52.

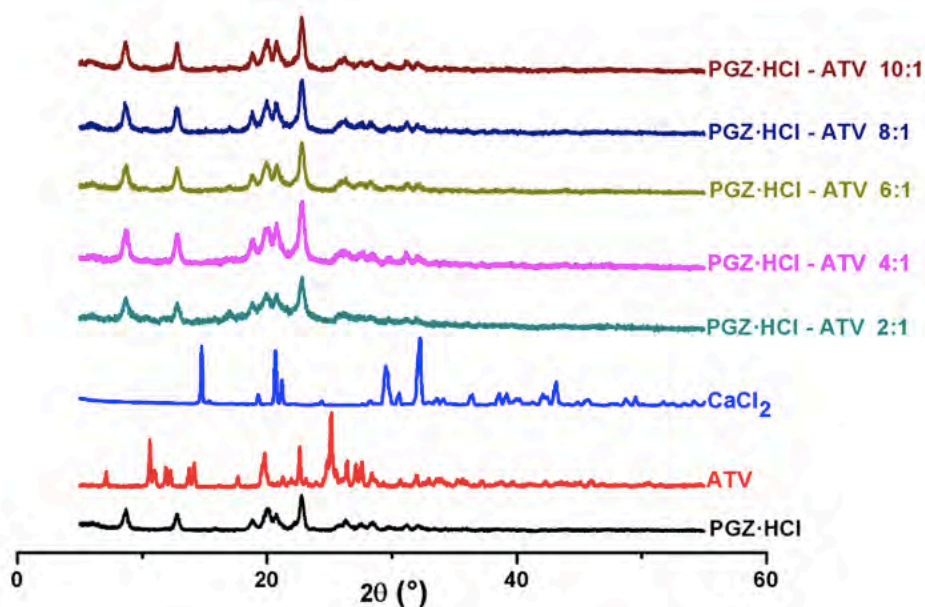


Figura 53.

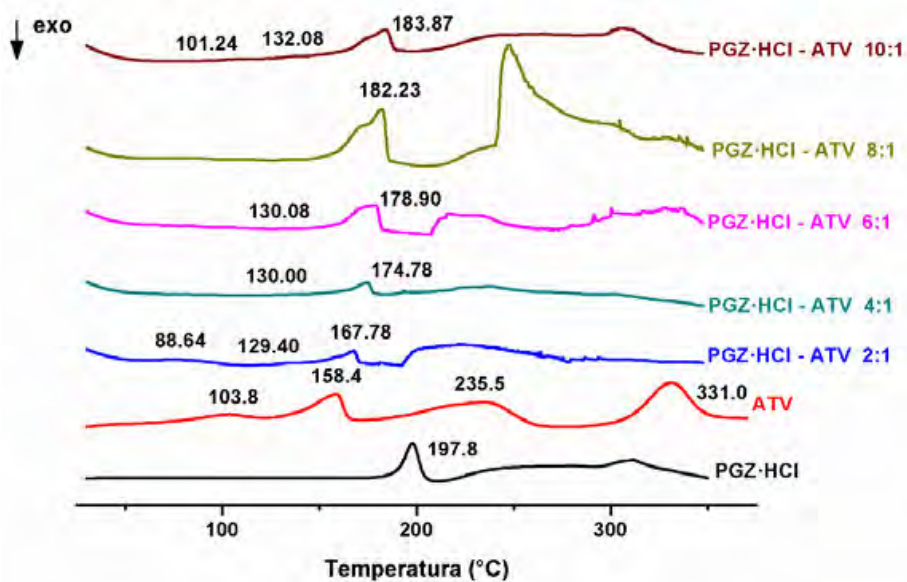


Figura 54.

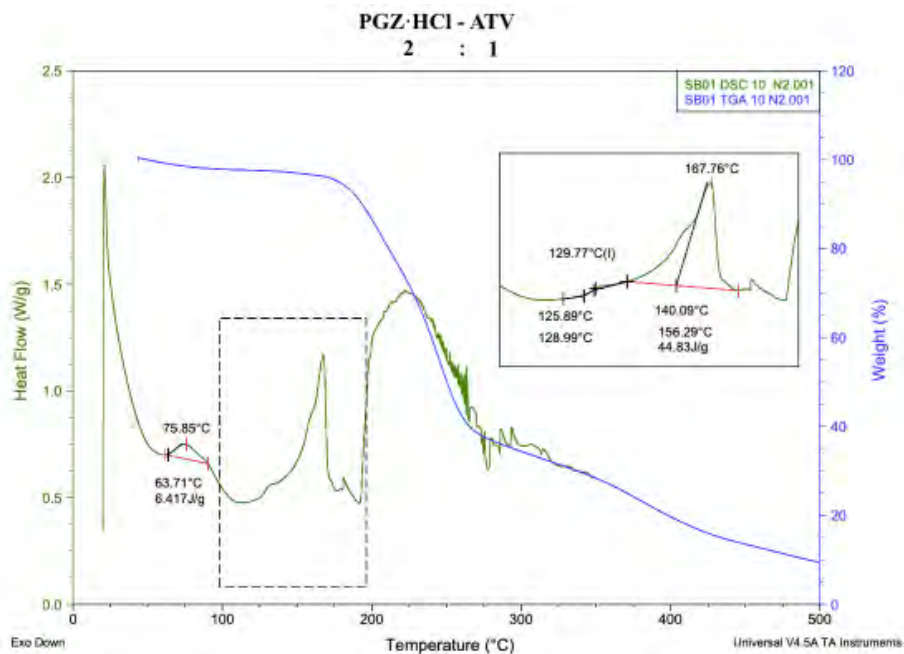


Figura 55A.

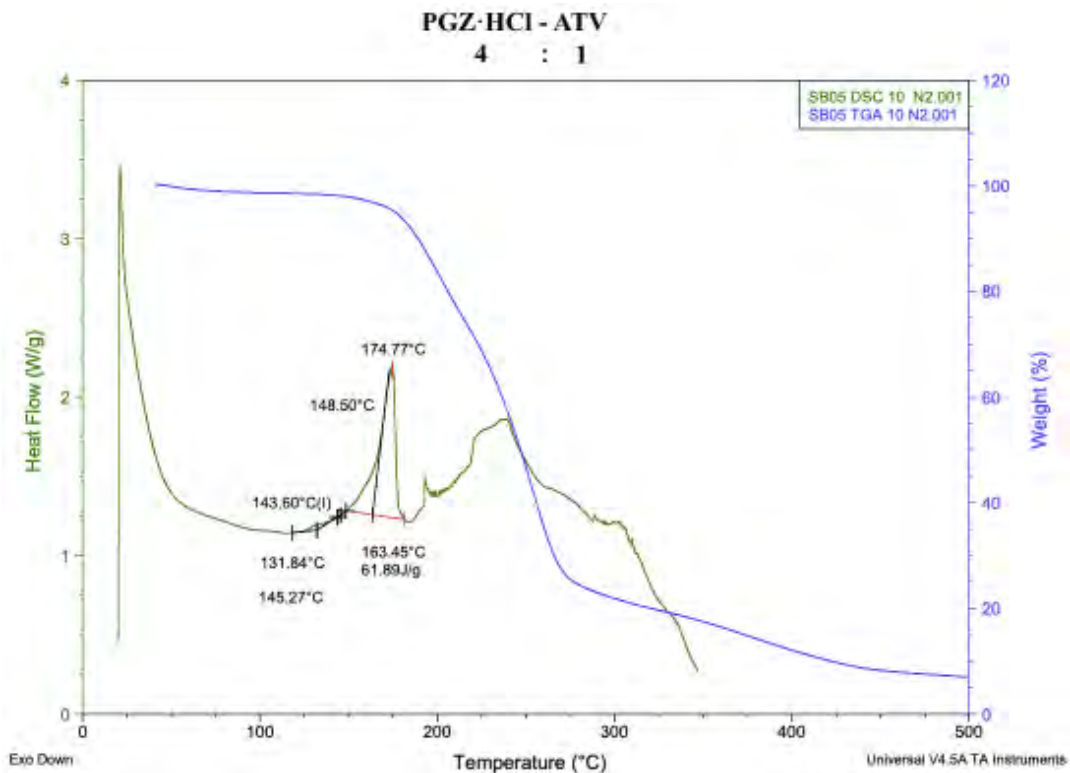


Figura 55B.

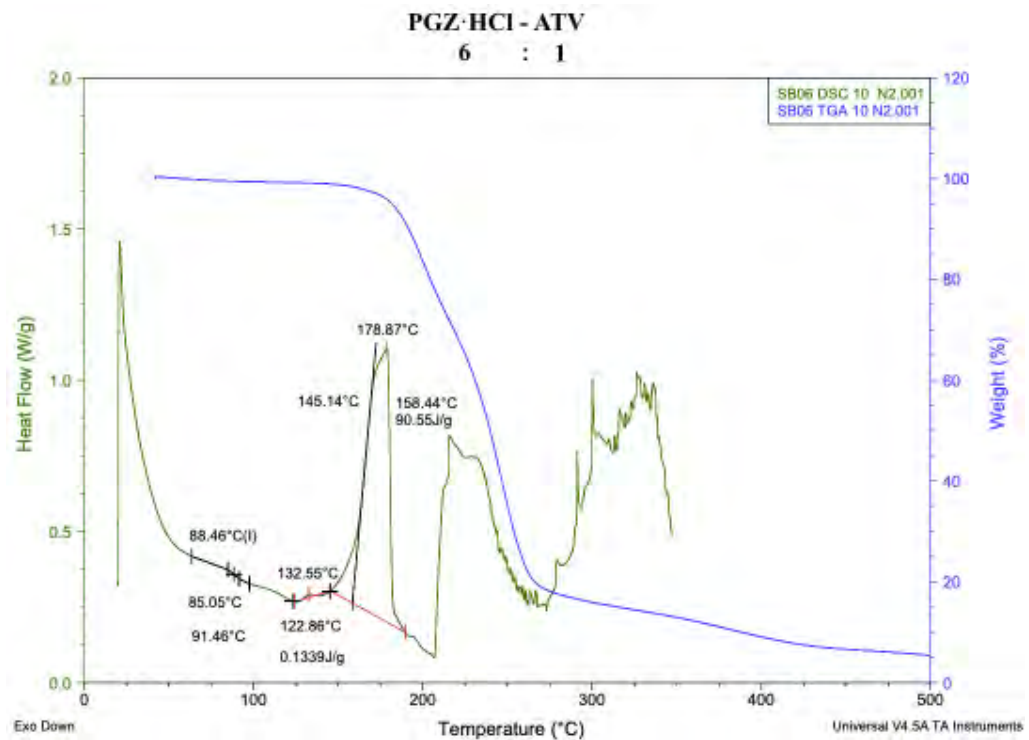


Figura 55C.

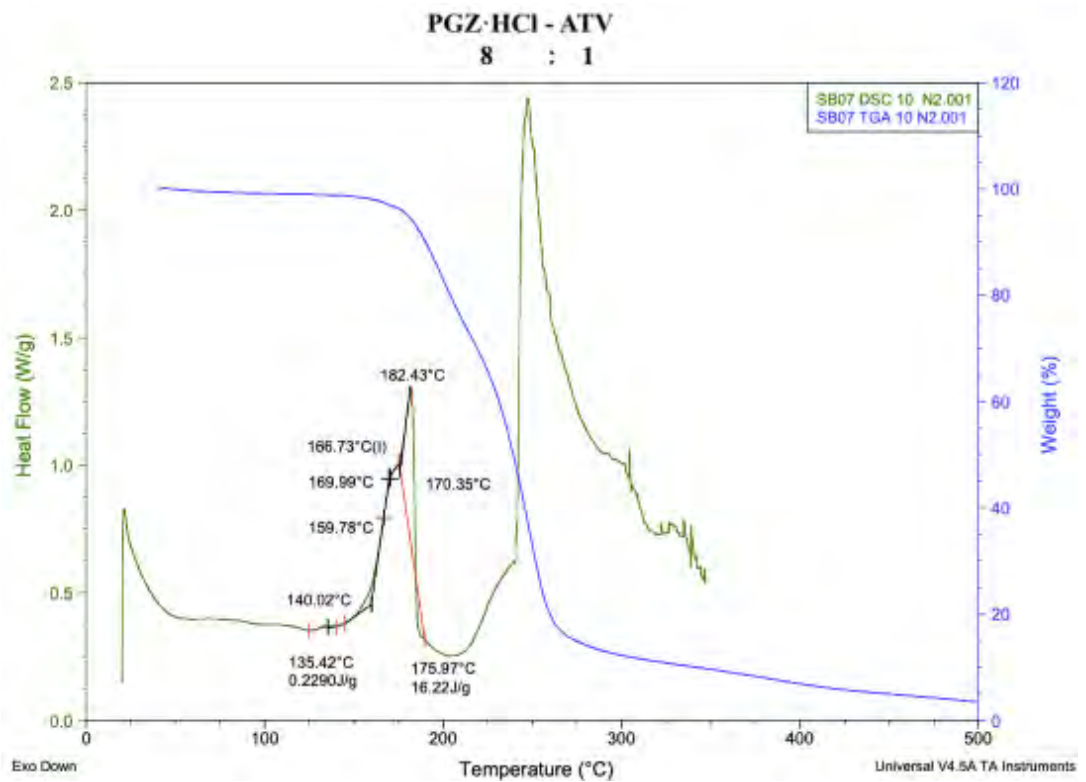


Figura 55D.

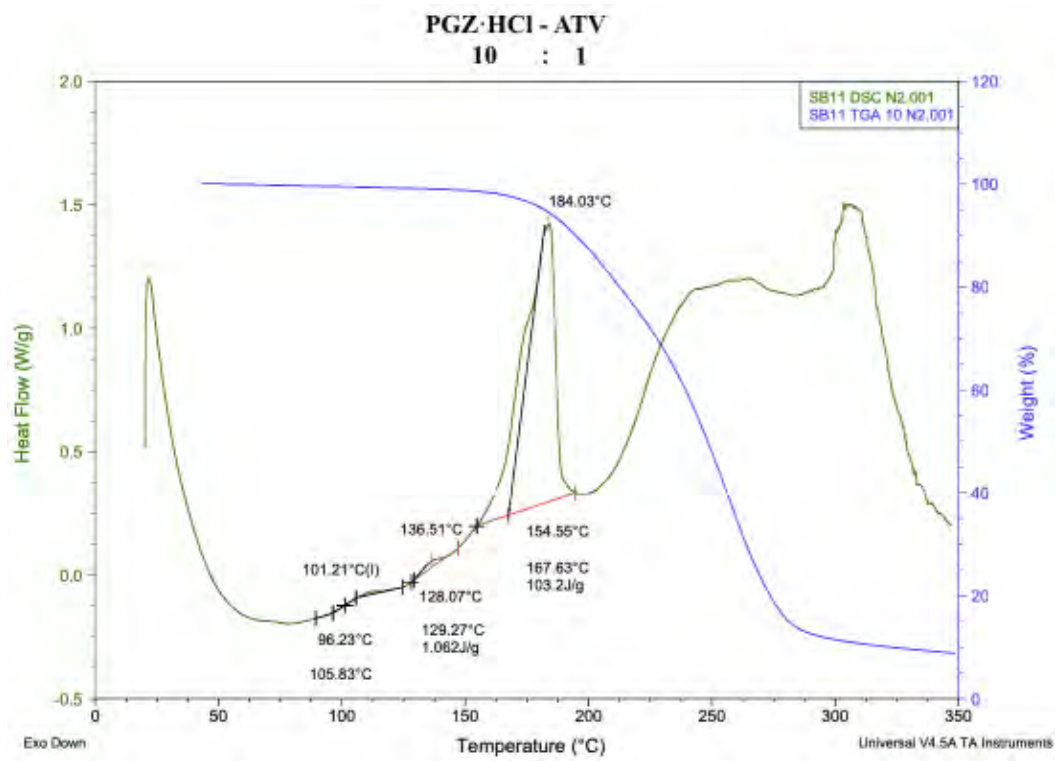


Figura 55E.

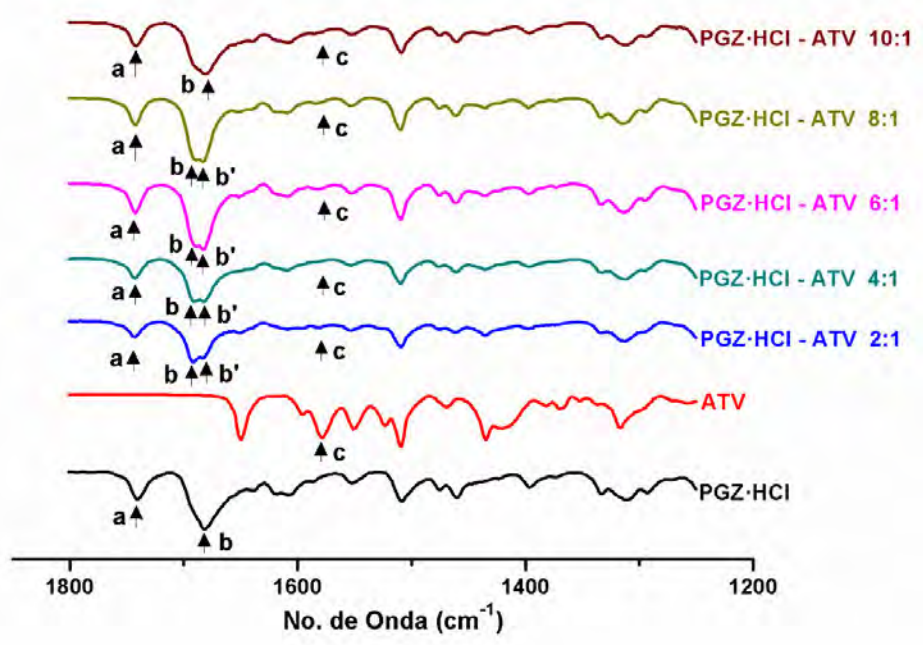


Figura 56.

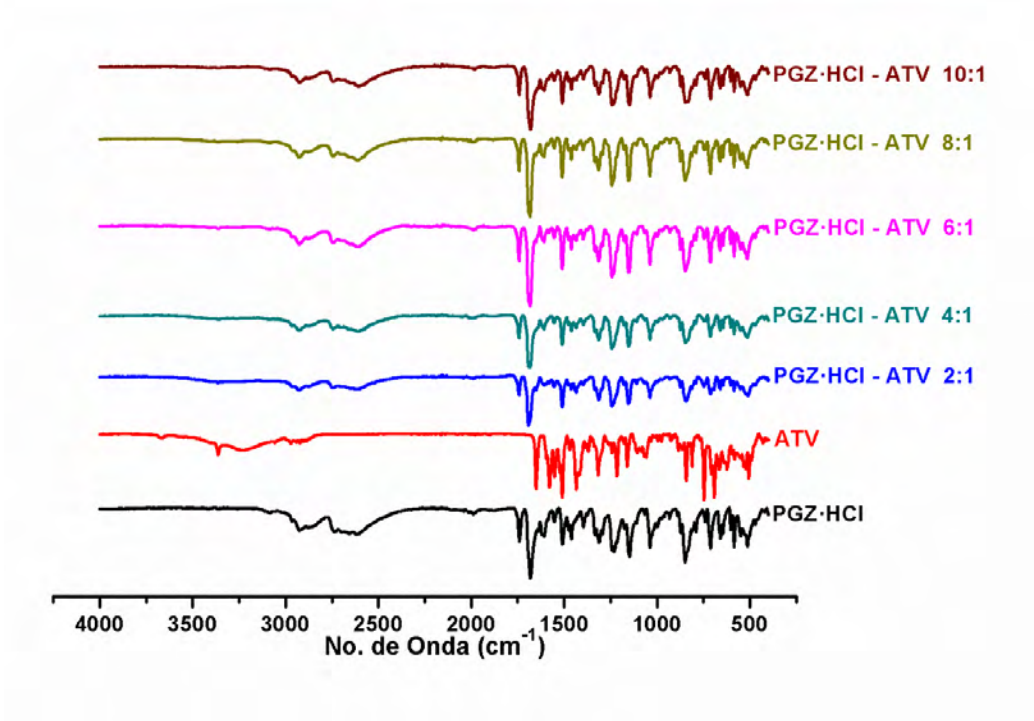


Figura 57.

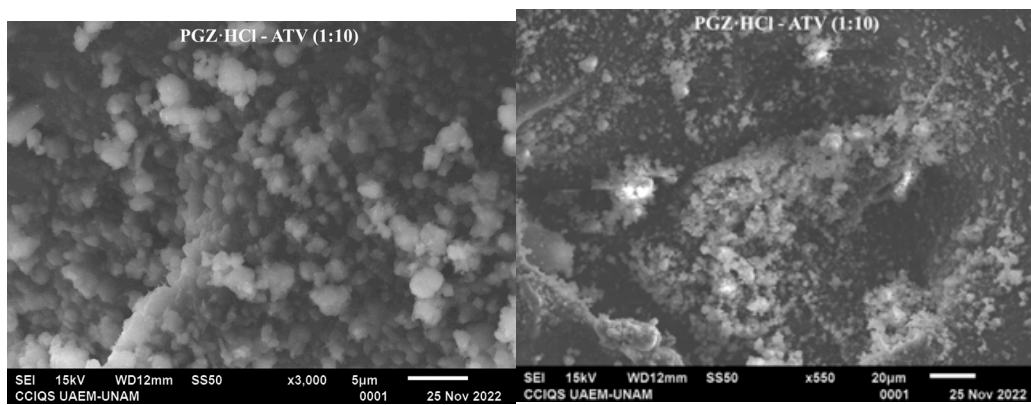


Figura 58A.

Figura 58B.

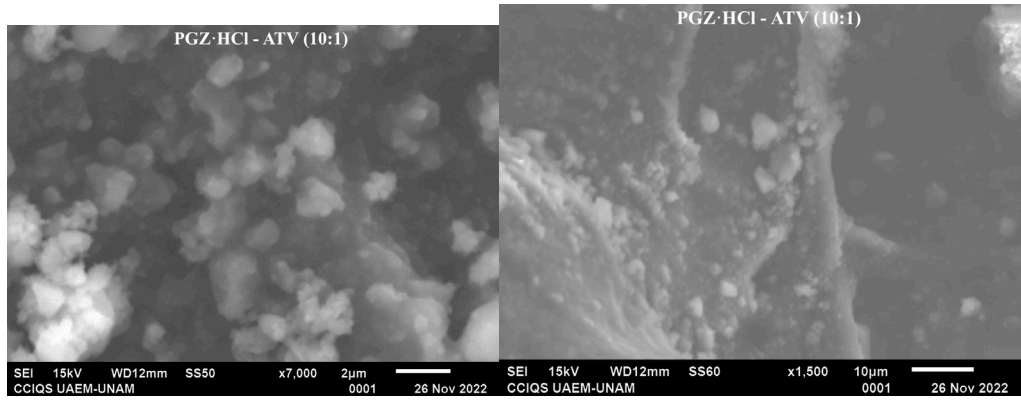


Figura 58C.

Figura 58D.

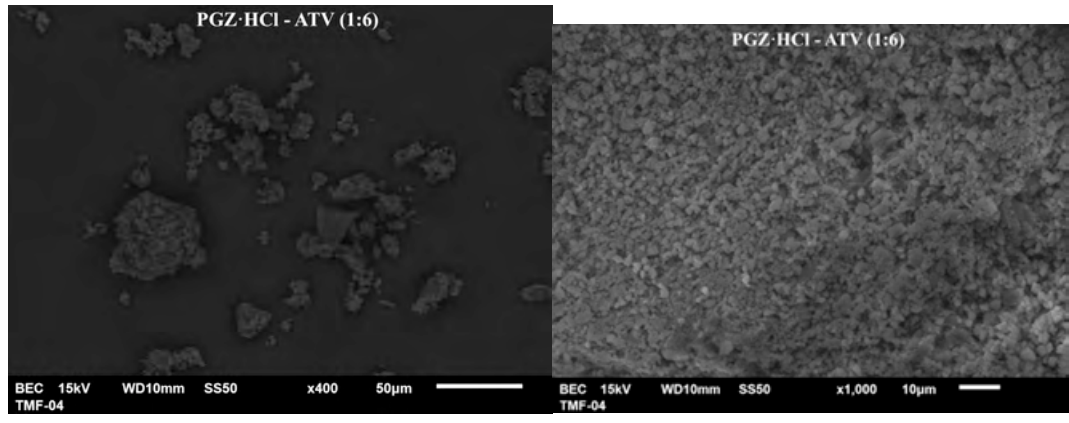


Figura 58E.

Figura 58F.

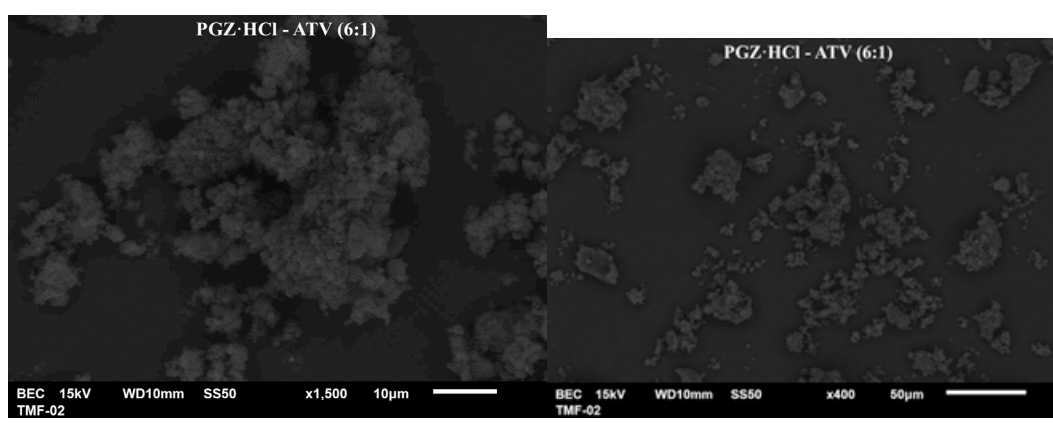


Figura 58G.

Figura 58H.

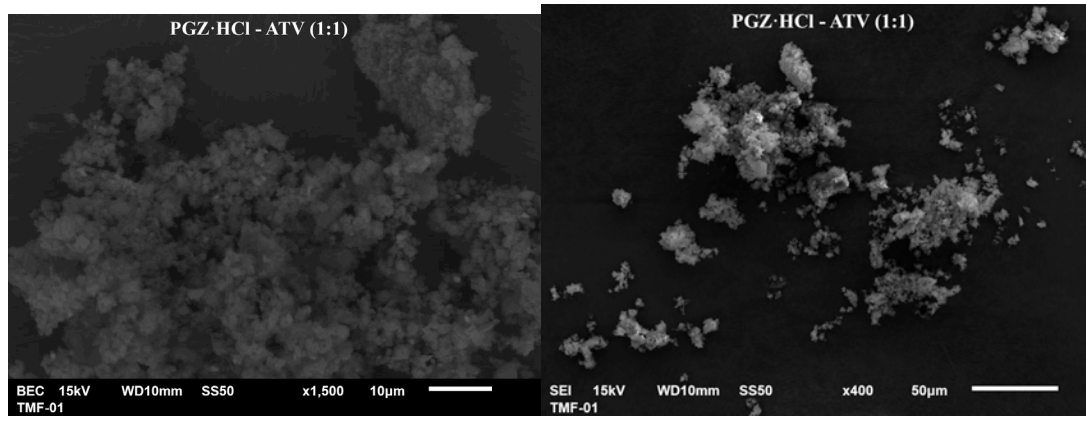


Figura 58I.

Figura 58J.

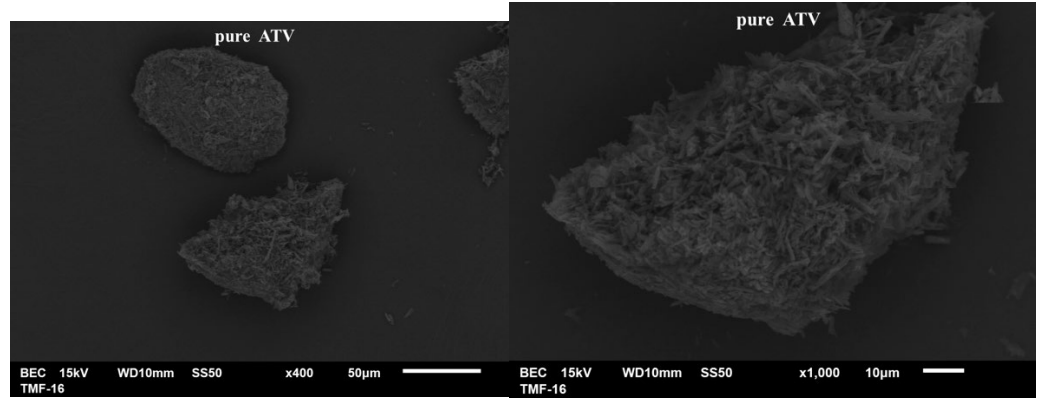


Figura 58K.

Figura 58L.

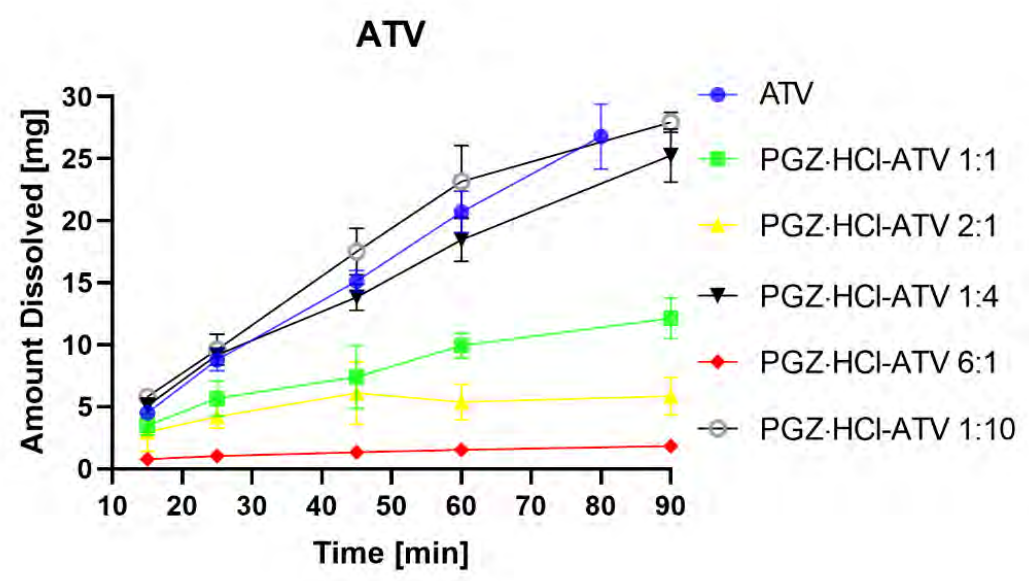


Figura 59.

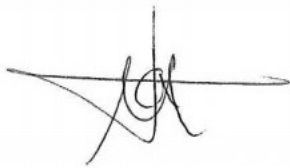


## CESIÓN DE DERECHOS

Yo, **Juan Manuel Germán Acacio**, de nacionalidad mexicano, con domicilio de habitación en **Adolfo López Mateos 73, Colonia Cuajimalpa 05210, Alcaldía Cuajimalpa, CDMX**, inventor de la invención titulada: **FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS**, por medio de la presente, **cedo** los derechos patrimoniales de la mencionada invención, a favor de la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, con domicilio en el 9no piso de la Torre de Rectoría, en Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México; para que proceda con los trámites para la obtención del título de patente que corresponda.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 09 de marzo de 2023.

**Juan Manuel Germán Acacio**



---

## CESIÓN DE DERECHOS

Yo, **David Morales Morales**, de nacionalidad mexicano, con domicilio de habitación en **Cerrada 5, Manzana 4, Lote 18. Valle de San Lorenzo, Iztapalapa, CDMX. C.P. 09970**, inventor de la invención titulada: **FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS**, por medio de la presente, **cedo** los derechos patrimoniales de la mencionada invención, a favor de la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, con domicilio en el 9no piso de la Torre de Rectoría, en Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México; para que proceda con los trámites para la obtención del título de patente que corresponda.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 09 de marzo de 2023.

**David Morales Morales**



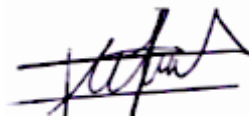
---

## CESIÓN DE DERECHOS

Yo, **Alejandro Dorazco González**, de nacionalidad mexicano, con domicilio de habitación en **Av. Del imán, 550, Ed. 8, Depto 303, Pedregal de Carrasco, Coyoacán, C.P. 04700**. Inventor de la invención titulada: **FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS**, por medio de la presente, **cedo** los derechos patrimoniales de la mencionada invención, a favor de la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, con domicilio en el 9no piso de la Torre de Rectoría, en Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México; para que proceda con los trámites para la obtención del título de patente que corresponda.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 09 de marzo de 2023.

**Alejandro Dorazco González**



---

## CESIÓN DE DERECHOS

Yo, **José Carlos Páez Franco**, de nacionalidad mexicano, con domicilio de habitación en **Florida 45 int.208 b con CP 06200, colonia Morelos, delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México**, inventor de la invención titulada: **FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS**, por medio de la presente, **cedo** los derechos patrimoniales de la mencionada invención, a favor de la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, con domicilio en el 9no piso de la Torre de Rectoría, en Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México; para que proceda con los trámites para la obtención del título de patente que corresponda.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 09 de marzo de 2023.

**José Carlos Páez Franco**



---

## CESIÓN DE DERECHOS

Yo, **Marco Antonio Villeda Villegas**, de nacionalidad mexicana, con domicilio de habitación en Piedra Franca #7 col. Isidro Fabela, Tlalpan, inventor de la invención titulada: **FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS**, por medio de la presente, **cedo** los derechos patrimoniales de la mencionada invención, a favor de la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, con domicilio en el 9no piso de la Torre de Rectoría, en Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México; para que proceda con los trámites para la obtención del título de patente que corresponda.

Yo, Marco Antonio Villeda Villegas libero desde este momento a **“LA UNAM”** de toda responsabilidad presente o futura, que pudiere surgir con motivo de la explotación de la invención y que afecte a los intereses de terceros.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 10 de marzo de 2023.

Marco Antonio Villeda Villegas



---

## CESIÓN DE DERECHOS

Yo, **Guadalupe Coyote Dotor**, de nacionalidad mexicana, con domicilio de habitación en Isabel la Católica No. 207 Norte, Bo. San Miguel, Zinacantepec C.P. 51354, Estado de México, inventor de la invención titulada: **FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS**, por medio de la presente, **cedo** los derechos patrimoniales de la mencionada invención, a favor de la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, con domicilio en el 9no piso de la Torre de Rectoría, en Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México; para que proceda con los trámites para la obtención del título de patente que corresponda.

Yo, Guadalupe Coyote Dotor libero desde este momento a “**LA UNAM**” de toda responsabilidad presente o futura, que pudiere surgir con motivo de la explotación de la invención y que afecte a los intereses de terceros.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 09 de marzo de 2023.

Nombre alumno



---

Guadalupe Coyote Dotor

## CESIÓN DE DERECHOS

Yo, **Maria Fernanda Muñoz Tecocoatzi**, de nacionalidad mexicana, con domicilio de habitación en Lázaro Cardenas Número 43, Colonia División del Norte. Ecatepec, Estado de México, inventor de la invención titulada: **FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS**, por medio de la presente, cedo los derechos patrimoniales de la mencionada invención, a favor de la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, con domicilio en el 9no piso de la Torre de Rectoría, en Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México; para que proceda con los trámites para la obtención del título de patente que corresponda.

Yo, **Maria Fernanda Muñoz Tecocoatzi** libero desde este momento a "LA UNAM" de toda responsabilidad presente o futura, que pudiere surgir con motivo de la explotación de la invención y que afecte a los intereses de terceros.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 09 de marzo de 2023.

Nombre alumno



**Maria Fernanda Muñoz Tecocoatzi**

**ASUNTO:** Declaración sobre la divulgación previa de la solicitud de patente denominada **"FORMAS SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO DEL TIPO COAMORFO: PIOGLITAZONA Y ESTATINAS"**.

**DIRECTOR DEL INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL**  
**P r e s e n t e**

**YESICA MARIBEL CORONEL RIVERA**, en mi calidad de representante legal de la Universidad Nacional Autónoma de México, personalidad que acredito con la copia fotostática de la constancia de inscripción en el Registro General de Poderes de ese Instituto, con número de registro RGP-DDAJ-001822/2021, misma que solicito se me tenga por reconocida en términos de lo establecido en el artículo 27 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial y 16 del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial, señalando como domicilio para oír y recibir todo tipo de notificaciones y documentos el 3er. Piso del Edificio "B" de las Oficinas Administrativas Exteriores en la Zona Cultural de Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, C.P. 04510 y autorizando para oírlos y recibirlos en mi nombre a las Licenciadas **MARTHA FIGUEROA PÉREZ, ANACLARA ALVARADO DE LA CUESTA** y **CYNTHIA ALEJANDRA ZARAGOZA MORALES**, respetuosamente comparezco para exponer:

En cumplimiento al artículo 52 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial y 24 del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial, manifiesto que los resultados obtenidos por los inventores de la solicitud de patente de referencia fueron divulgados el día 19 de octubre de 2022, a través de la conferencia titulada "Drug-drug solid forms: benefits and challenges".

Se anexa la documentación comprobatoria para los efectos conducentes.

Por lo anterior, dicha publicación no deberá considerarse como arte previo para efecto de determinar la patentabilidad de la invención.

**A t e n t a m e n t e**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 14 de marzo de 2023**

**REPRESENTANTE LEGAL**

**LIC. YESICA MARIBEL CORONEL RIVERA**