



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE

MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLÁN

**ELABORACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS DE
RESVERATROL Y SU CARACTERIZACIÓN.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

P R E S E N T A N:

PÉREZ JIMÉNEZ ALMA ROSA

TÉLLEZ HERRERA PATRICIA

ASESOR: Dra. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

COASESOR: D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional.**

Elaboración de dispersiones sólidas de resveratrol y su caracterización.

Que presenta la pasante: **Alma Rosa Pérez Jiménez**
Con número de cuenta: **313344783** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Agosto de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>DAR. Juan José Díaz Esquivel</u>	
VOCAL	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>Dra. Miriam Aidé Castillo Rodríguez</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Dr. Roberto Díaz Torres</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Dra. Gabriela Rodríguez Patiño</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional.**

Elaboración de dispersiones sólidas de resveratrol y su caracterización.

Que presenta la pasante: **Patricia Téllez Herrera**

Con número de cuenta: **416006449** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Agosto de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	Dra. Raquel López Arellano	
SECRETARIO	Dra. Miriam Aidé Castillo Rodríguez	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do. SUPLENTE	Dra. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico (LEDEFAR), ubicado en el laboratorio 5 de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria de la F.E.S. Cuautitlán gracias al apoyo del Proyecto PAPIIT clave IT201620 y del Proyecto clave CI2212 del Programa Cátedras de Investigación de la FES Cuautitlán

AGRADECIMIENTOS PATRICIA

A Dios por acompañarme siempre, por guiarme en mi vida y por haberme brindado esta vida llena de aprendizajes, experiencias, cariño y felicidad.

Agradezco a mi mamá, Yeya, por darme la oportunidad de acercarme a la educación e impulsarme para continuar con este proyecto.

A mis amigos y compañeros de la vida universitaria, en especial a Alma, Aline, Fers y Brenda, con quienes pasé largas horas de trabajo durante mi formación, por estar siempre que los necesitaba, los amo. En especial a Alma, que aceptó recorrer este camino junto conmigo.

Le agradezco a don Ricardo, por todo el apoyo brindado desde siempre, porque a través de estos años de conocerlo, me ha dado la oportunidad de aprender mucho y de ver las cosas de diferente manera, durante todo este tiempo ha sido mi ejemplo a seguir ¡Gracias, de verdad, de grande quiero ser como usted!

A mi abuelita Victoria que, aunque ya no está presente, me acompañó desde pequeña en cada uno de los pasos que di. ¡Este logro también va para usted!

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme abierto sus puertas y por permitirme cumplir esta meta.

A los docentes de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán que me hicieron crecer como persona y como profesional, gracias por su paciencia, dedicación y tolerancia.

A todo el equipo de LEDEFAR, por habernos aportado conocimientos y por todo el apoyo brindado durante la realización de este trabajo.

Mi más sincero y grande agradecimiento a la Dra., Raquel López Arellano quien, con su motivación, dedicación y experiencia nos guio en todo el camino para cumplir esta meta.

A nuestros sinodales: el DAR Juan José Díaz, el Dr. Roberto Díaz, la Dra. Miriam Castillo y la Dra. Gabriela Rodríguez; por su tiempo dedicado a la revisión y a los consejos para la terminación de esta tesis

AGRADECIMIENTOS ALMA

Al concluir esta etapa de mi vida quiero agradecer, a mis papás quienes hicieron posible esto, aquellos que siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza, quienes han sido el motor que impulsa mi vida y sueños, quienes estuvieron siempre a mi lado apoyándome y dándome las herramientas para llegar a donde estoy. Han sido la guía de mi vida con su amor, enseñanzas y consejos. Les dedico a ustedes este logro, orgullosa de tenerlos como mis padres y que estén a mi lado en este momento tan importante.

A mi hermana que es de las personas más importantes en mi vida, porque todo mi esfuerzo es para que algún día te sientas tan orgullosa como yo lo estoy de ti, gracias por ser la mejor compañera en esta vida. Eres y serás mi persona favorita.

A mis amigos y compañeros de la Facultad Alexia, Fer, Ary y Javier gracias por su apoyo y amistad que lograron hacer esta etapa menos difícil. A Aline, por estar en todas mis locuras y ser mi amiga de inicio a fin. A Paty por realizar esta tesis conmigo, por su amistad y por todas las aventuras durante este trayecto.

A David, porque hiciste que la carrera fuera más divertida, siempre mejorabas mis días con tus tonterías, no tengo ni idea de que como podíamos ser tan listos y tan bobos a la vez. Había días en los que ya no podíamos “pero ¡hey!, las risas no faltaban”, en verdad gracias, por ser mi mejor amigo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de aprender, de encontrar lo que me apasiona y formarme como profesionista en sus aulas.

A mis profesores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán gracias por compartir sus conocimientos con paciencia y dedicación.

A todos los miembros de LEDEFAR, por darme las herramientas, el apoyo y los conocimientos durante la realización de este trabajo.

En especial a la maestra Ady, por su apoyo y enseñanzas durante la realización de este proyecto. Y al técnico académico Hugo Cuatecontzi Flores por el mantenimiento a los equipos que utilizamos durante el proyecto.

A la Dra., Raquel López Arellano por confiar en que podíamos con el tema, por guiarnos y brindarnos su tiempo y ayuda. Gracias por compartir su conocimiento y las oportunidades de aprendizaje que nos proporcionó. Su motivación, dedicación y experiencia nos guio en todo el camino para cumplir este proyecto.

ÍNDICE

Lista de tablas	V
Lista de figuras..	VII
Lista de gráficos	VIII
Resumen	X
1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
2.1 Resveratrol	3
2.1.1 Propiedades fisicoquímicas del Resveratrol	3
2.1.2 Estabilidad del resveratrol.....	4
2.1.3 Propiedades farmacológicas del resveratrol.....	5
2.1.4 Propiedades farmacocinéticas del resveratrol	8
2.2 Técnicas para aumentar la solubilidad de fármacos.....	9
2.2.1 Enfoques metodológicos para mejorar la biodisponibilidad oral del resveratrol.....	11
2.3 Dispersiones sólidas	12
2.3.1 Generalidades de las dispersiones sólidas.....	12
2.3.2 Definición de dispersión sólida	13
2.3.3 Clasificación de las dispersiones sólidas por el tipo de acarreador.....	13
2.3.4 Selección del acarreador	15
2.3.5 Dispersiones sólidas amorfas	16
2.3.6 Ventajas de las dispersiones sólidas amorfas.....	16
2.3.7. Desventajas de las dispersiones sólidas	17
2.3.8 Propiedades que afectan la estabilidad de las dispersiones sólidas amorfas	17
2.3.9 Métodos de elaboración de dispersiones sólidas amorfas	19
2.4 Selección de un proceso de fabricación de productos amorfos	21
2.4.1 Escala de laboratorio.....	22
2.4.2 Escala industrial	22
2.5 Rol de los excipientes amorfos en las dispersiones sólidas	22
2.5.1 Polivinilpirrolidona (PVP) K-30 como acarreador	23
2.5.2 Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS) como acarreador.....	25
2.6 Mecanismos de liberación del fármaco a partir de dispersiones sólidas	27
2.7 Métodos de caracterización de las dispersiones sólidas amorfas.....	28
2.7.1 Velocidad de disolución.....	30
2.7.2 Técnicas de análisis térmico.....	32

2.7.3 Técnicas microscópicas y morfológicas	33
2.7.4 Técnicas espectroscópicas	34
2.8 Disolución.....	35
2.8.1 Pruebas de disolución IN VITRO	35
3. Justificación	38
4. Objetivos	40
4.1 Objetivo general	40
4.2 Objetivos particulares.....	40
5. Hipótesis	41
6. Materiales y métodos.	42
6.1 Materias primas, reactivos y equipos.	42
6.1.1 Materias primas y reactivos.	42
6.1.2 Equipos	42
6.2 Métodos.	44
6.2.1 Caracterización de Materias primas.	45
6.2.2 Elaboración de dispersiones sólidas de resveratrol.	45
6.2.3 Validación del método analítico para los perfiles de disolución.....	49
6.3.1 Especificidad	49
6.3.2 Linealidad del sistema	49
6.3.3 Linealidad del método.	50
6.3.4 Precisión del sistema	51
6.3.5 Precisión del método.....	52
6.3.6 Influencia del filtro	53
6.2.4 Perfiles de Disolución.....	54
6.2.5 Obtención de los parámetros cinéticos de los perfiles de disolución.	57
6.2.6 Solubilidad.....	58
6.2.7 Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR)	59
7. Resultados y discusión	61
7.1 Espectrofotometría UV Visible.....	61
7.1.1 Barrido espectrofotométrico de Resveratrol materia prima.....	61
7.1.2 Barrido espectrofotométrico de los excipientes	61
7.1.3 Barrido espectrofotométrico de las dispersiones sólidas de resveratrol	62
7.2 Spectrometría de Infrarrojo cercano	65
7.3 Validación del método analítico para perfiles de disolución.....	73

7.3.1 Linealidad.....	73
7.3.2 Precisión.....	77
7.3.3 Influencia del filtro	78
7.4 Ensayo de contenido de RSV en las dispersiones sólidas	81
7.5 Prueba de disolución de las dispersiones sólidas en el aparato IV USP	82
7.6 Modelación de los parámetros cinéticos de disolución.	102
7.6.1 $t_{m\acute{a}x}$	105
7.6.2 $C_{m\acute{a}x}$	106
7.6.3 $AUC_{0-C_{m\acute{a}x}}$	108
7.6.4 $AUC_{0 \rightarrow 180}$	109
7.6.5. AUC de perfiles de disolución del porcentaje Resveratrol disuelto.....	111
7.7 Solubilidad.....	112
8. Conclusiones.....	115
9. Perspectivas	117
10. Referencias	118
11. Anexos	130

Símbolos y abreviaturas

°C	Grados Celsius
%	Por ciento
µg	Microgramos
±	Más, menos
λ	Longitud de Onda
AUC	Área Bajo la Curva
Abs	Absorbancia
cm	Centímetros
C.V	Coefficiente de variación
DS	Dispersión sólida
EtOH	Etanol
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
g	Gramos
h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico
HME	Hot Melt Extrusion
HPMC AS	Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
nm	nanómetros
NIR	Espectroscopia de Infrarrojo Cercano
pH	Potencial de Hidrógeno
PM	Peso molecular
p/p	Peso/peso
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP K30	Polivinilpirrolidona K30
RSV	Resveratrol
SCB	Sistema de clasificación biofarmacéutica
SSA	Secretaría de Salud
T	Temperatura

Lista de tablas

Tabla 1. Peso molecular y viscosidad de los diferentes grados comerciales de PVP	24
Tabla 2. Materias primas empleadas para la preparación de dispersiones sólidas de RSV	42
Tabla 3. Lista de equipos utilizados en la elaboración y caracterización de dispersiones sólidas.	43
Tabla 4. Resultados de las características evaluadas para la linealidad de la curva de calibración en medio EtOH:H ₂ O 50:50 con un nivel de significancia =95%.	73
Tabla 5. Resultados de linealidad del sistema en medio EtOH:H ₂ O 50:50	73
Tabla 6. Resultados del análisis de varianza para la curva de calibración en medio EtOH:H ₂ O 50:50.....	74
Tabla 7. Resultados de las características evaluadas para la linealidad de la curva de calibración en solución amortiguadora HCl pH 1.2 con un nivel de significancia =95%.	75
Tabla 8. Resultados de linealidad del método en solución amortiguadora HCl pH 1.2	75
Tabla 9. Resultados del análisis de varianza para la curva de calibración en solución amortiguadora HCl pH 1.2	75
Tabla 10. Criterios de aceptación para la evaluar linealidad del sistema.....	76
Tabla 11. Resultados para precisión en medio EtOH:H ₂ O 50:50 y HCl pH 1.2	77
Tabla 12. Criterios de aceptación para la evaluar precisión del sistema.....	78
Tabla 13. Resultados de la influencia del filtro utilizando una solución de concentración de RSV: 15 µg/mL.....	78
Tabla 14. Resultados de la influencia del filtro utilizando una solución de concentración de RSV: 1.5 mg/mL.....	79
Tabla 15. Resultados de la validación del método analítico para perfiles disolución.	81
Tabla 16. Contenido de RSV en las dispersiones sólidas	82
Tabla 17. Perfiles de concentración (µg/mL) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Materia prima, lotes 1-3).	84
Tabla 18. Perfiles de concentración (µg/mL) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Continuación: lotes 4-7).	84
Tabla 19. Perfiles de concentración µg/mL) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Continuación: lotes 8-11).....	85
Tabla 20. Perfiles de concentración (µg/mL) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Continuación: lotes 12-15	85
Tabla 21. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP.(Materia prima, lotes 1-3).....	93
Tabla 22. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP. (Lotes 4-7).....	93

Tabla 23. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP. (Lotes 8-11) 94

Tabla 24. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP. (Lotes 12-15) 94

Tabla 25. Parámetros cinéticos obtenidos para las dispersiones sólidas de RSV 101

Tabla 26. Modelos determinados para los parámetros farmacocinéticos 103

Tabla 27. Resultados obtenidos de la prueba de solubilidad 112

Lista de figuras

Figura 1. Sistema de clasificación biofarmacéutica.....	1
Figura 2. Estructura molecular del resveratrol	3
Figura 3. Estructura molecular 3D de resveratrol.....	3
Figura 4. Estructura del trans-resveratrol y cis-resveratrol	4
Figura 5. Conversión inducida de trans a cis-resveratrol por pH y luz.....	5
Figura 6. Acciones biológicas del resveratrol	6
Figura 7. Aproximación a la prevención del cáncer basada en compuestos con potencial quimiopreventivo presentes en la dieta	7
Figura 8. Formas de modificación de fisicoquímica de los fármacos poco solubles en agua.....	10
Figura 9. Principales sistemas de liberación del resveratrol para mejorar su biodisponibilidad oral	12
Figura 10. Clasificación de las dispersiones sólidas según el tipo de acarreador	14
Figura 11. Representación esquemática de una dispersión sólida amorfa estabilizada por la inclusión del fármaco en la matriz polimérica	23
Figura 12. Estructura molecular de PVP.....	24
Figura 13. Clasificación de los polímeros a base de celulosa	25
Figura 14. Estructura de Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	27
Figura 15. Mecanismo de liberación del fármaco de dispersiones sólidas	28
Figura 16. Técnicas para la caracterización de la cristalinidad de dispersiones sólidas.....	29
Figura 17. Técnicas para la caracterización de la estructura molecular de dispersiones sólidas	30
Figura 18. Ecuación de Noyes-Whitney modificada por Underwood y Cadwallader.....	31
Figura 19. Aparato de disco rotatorio, aparato de Wood	31
Figura 20. Procesos simultáneos para disolución de una forma farmacéutica sólida.....	35
Figura 21. Costo unitario, ambulatorio y total de los pacientes con cáncer de pulmón	38
Figura 22. Diagrama experimental	44
Figura 23. Metodología para la preparación de las Dispersiones sólidas de resveratrol	46
Figura 24. Metodología seguida en el barrido de las dispersiones solidad de Resveratrol.....	47
Figura 25. Metodología seguida para la prueba de ensayo	478
Figura 26. Metodología seguida en la linealidad del sistema	4850
Figura 27. Metodología seguida en la linealidad del método	4951
Figura 28. Metodología seguida en la precisión del sistema.....	502
Figura 29. Metodología seguida en la precisión del precisión	503
Figura 30. Metodología seguida para evaluar la influencia del filtro.....	54
Figura 31. Metodología empleada para la prueba de disolución en el Aparato IV USP	56
Figura 32. Metodología para calcular los parámetros farmacocinéticos en complemento de Excel DDSolver.....	58
Figura 33. Metodología empleada para la prueba de solubilidad.....	59
Figura 34. Metodología empleada en espectrofotometría de infrarrojo cercano.....	60

Lista de gráficos

Gráfico 1. Espectro de absorción de RSV en diferentes medios	61
Gráfico 2. Espectro de absorción de los excipientes empleados como acarreadores en la elaboración de las dispersiones sólidas	62
Gráfico 3. Espectro de absorción de las dispersiones sólidas con mayor contenido de PVP K 30 y RSV materia prima.....	63
Gráfico 4. Espectro de absorción de las dispersiones sólidas con mayor contenido de HPMCAS y de RSV materia prima.....	63
Gráfico 5. Espectro de absorción de las dispersiones sólidas de RSV materia prima sin contenido de PVP K 30.	64
Gráfico 6. Barrido espectrofotométrico de los lotes centrales de las Dispersiones sólidas de RSV y de RSV materia prima.....	64
Gráfico 7. Espectro infrarrojo de RSV materia prima	65
Gráfico 8. Superposición del espectro NIR de resveratrol sin derivar y el espectro de la segunda derivada	66
Gráfico 9. Espectro infrarrojo de RSV materia prima: segunda derivada	67
Gráfico 10. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de PKP K 30.....	68
Gráfico 11. Espectros de infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de PVP K 30: segunda derivada.....	68
Gráfico 12. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de HPMCAS MF	69
Gráfico 13. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de HPMCAS MF: segunda derivada	70
Gráfico 14. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas sin contenido de PVP K30.....	70
Gráfico 15. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas sin contenido de PVP K30: segunda derivada.....	71
Gráfico 16. Espectros de Infrarrojo cercano de lotes centrales	72
Gráfico 17. Espectros de Infrarrojo cercano de lotes centrales: segunda derivada	72
Gráfico 18. Curva de calibración de Resveratrol en una mezcla EtOH:H ₂ O 50:50	74
Gráfico 19. Curva de calibración de Resveratrol en solución amortiguadora HCl pH 1.2	76
Gráfico 20. Medias y Diferencias absolutas para evaluar influencia del filtro en soluciones de RSV a una concentración de 15 □g/mL	79
Gráfico 21. Medias y Diferencias absolutas para evaluar influencia del filtro en soluciones de RSV a una concentración de 1.5 □g/mL	80
Gráfico 22. Perfiles de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas, Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.	87
Gráfico 23. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel bajo de PVP K 30 (Media ± Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.	88

Gráfico 24. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel alto de PVP K 30 (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.	89
Gráfico 25. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel bajo de HPMCAS (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.	90
Gráfico 26. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel alto de HPMCAS (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.	91
Gráfico 27. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes centrales (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.	92
Gráfico 28. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas en función del tiempo.	96
Gráfico 29. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel bajo de PVP K 30 en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).	97
Gráfico 30. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel alto de PVP K 30 en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).	98
Gráfico 31. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel bajo de HPMCAS en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).	99
Gráfico 32. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel alto de HPMCAS en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).	100
Gráfico 33. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $t_{m\acute{a}x}$	105
Gráfico 34. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $t_{m\acute{a}x}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV.	106
Gráfico 35. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $C_{m\acute{a}x}$	107
Gráfico 36. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $C_{m\acute{a}x}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV.	107
Gráfico 37. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow t_{m\acute{a}x}}$	108
Gráfico 38. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow t_{m\acute{a}x}}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV.	109
Gráfico 39. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow t}$	110
Gráfico 40. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow t}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV.	110
Gráfico 41. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $AUC_{\% \text{ disuelto}}$	111
Gráfico 42. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $AUC_{\% \text{ disuelto}}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV.	112

Resumen

En esta investigación experimental se muestra el método utilizado para la elaboración y caracterización de dispersiones sólidas (DS) de resveratrol (RSV), utilizando como materia prima Resveratrol 50% y como excipientes Polivinilpirrolidona K 30 (PVP K30), hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMC AS) y Tween 80®.

Las dispersiones sólidas de resveratrol se elaboraron mediante el método de evaporación del solvente con base en un diseño de experimentos, donde se incluyeron dos tipos de polímero (PVP K 30 y HPMCAS) y un tensoactivo (Tween 80®) variando la proporción de estos.

El contenido de RSV en cada dispersión sólida se cuantificó mediante la técnica de espectrofotometría UV/VIS.

Se determinó la solubilidad de la materia prima y de las dispersiones sólidas en medios EtOH:H₂O 25:75, EtOH:H₂O 12.5:87.5 y H₂O a través del método de “agitación de matraces”.

Se realizaron los perfiles de disolución de cada DS, utilizando el aparato IV en medio HCl pH 1.2. Aunado a esto, en la parte experimental se realizó la validación del sistema, así como la obtención de los espectros de infrarrojo cercano y termogramas de cada dispersión sólida.

Primeramente, en este trabajo se presentan generalidades sobre el resveratrol, técnicas para aumentar la solubilidad de fármacos, dispersiones sólidas, métodos de fabricación, perfiles de disolución en aparato IV, rol de los excipientes en las DS y métodos de caracterización de dispersiones sólidas.

Posteriormente se muestra todo lo referente a la parte experimental como equipos, materiales, reactivos y metodologías involucradas en el desarrollo del trabajo.

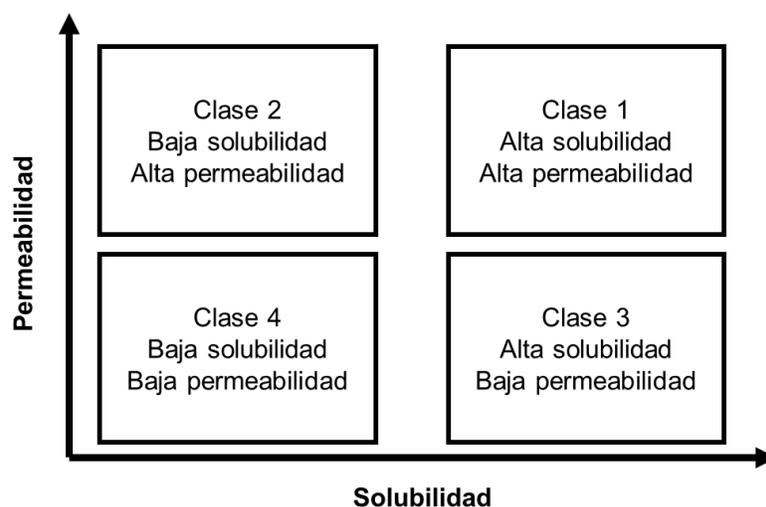
Y por último, los resultados obtenidos se muestran en gráficos, tablas y figuras, con lo cual se puede decir que la dispersión que permitió aumentar la solubilidad considerablemente fue el lote 4 PVP K 30: HPMC AS: Polisorbato 80: 12:12: 0.5) ya que presentó mayor AUC_{0→tmáx.}

1. Introducción

La adecuada solubilidad molecular de las nuevas entidades químicas es una de las propiedades clave requeridas para el desarrollo exitoso de una formulación farmacéutica (Williams III et al., 2012). Los fármacos con baja solubilidad presentan un desafío mayor, porque tienden a presentar baja biodisponibilidad oral (López et al., 2018).

Para que un fármaco que se administra por vía oral tenga efecto terapéutico, las moléculas del fármaco deben ser disueltas en fluido gastrointestinal, pasar a través de la membrana gastrointestinal hacia el sistema circulatorio y alcanzar el blanco en suficiente cantidad (López et al., 2018).

Las propiedades clave de los posibles candidatos a fármacos que definen el alcance de la biodisponibilidad oral incluyen la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal. Basándose en estos parámetros, el sistema de clasificación biofarmacéutica asigna a los fármacos una de cuatro categorías: alta solubilidad, alta permeabilidad (SCB I); baja solubilidad, alta permeabilidad (SCB II); alta solubilidad, baja permeabilidad (SCB III); y baja solubilidad, baja permeabilidad (SCB IV). Aproximadamente 90% de las nuevas entidades químicas son consideradas de baja solubilidad en combinación con ambos grupos: SCB II y IV (Williams III et al., 2012).



*Figura 1. Sistema de clasificación biofarmacéutica.
(Modificado de Wu y Benet 2005)*

Muchas estrategias han sido desarrolladas para mejorar la solubilidad de los fármacos; una estrategia particularmente efectiva es el empleo de dispersiones sólidas (Meere et al, 2019). Las dispersiones sólidas amorfas pueden definirse como mezclas moleculares de fármacos que presentan baja solubilidad en agua con portadores hidrofílicos, responsables del perfil de liberación del fármaco, y caracterizadas por la reducción del tamaño de partícula del fármaco a un nivel molecular que solubiliza o codisuelve el fármaco en los portadores solubles. En general, proporcionan una mejor humectabilidad y dispersabilidad (Vasconcelos, et al, 2016).

Teniendo en cuenta que el Resveratrol es un compuesto prácticamente insoluble en agua, pero con muchas propiedades farmacológicas, en este trabajo se elaboraron dispersiones sólidas con este compuesto, con acarreadores amorfos (PVP K-30 y HPMCAS), con la finalidad de demostrar que esta técnica puede aumentar la solubilidad del resveratrol y por ende la biodisponibilidad de este.

Además, se caracterizaron las dispersiones mediante espectrofotometría UV-VIS, así como la evaluación de perfiles de disolución de cada una de las dispersiones solidas preparadas.

2. Marco teórico

2.1 Resveratrol

2.1.1 Propiedades fisicoquímicas del Resveratrol

Nombre químico: 3,5,4'-trihydroxistilbeno

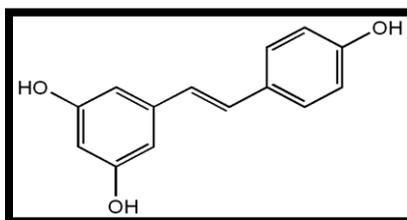
Nomenclatura IUPAC: 5-[(E)-2-(4- hidroxifenil) etenil] benceno-1,3-diol

Número CAS: 501-36-0

Formula condensada: C₁₄H₁₂O₃

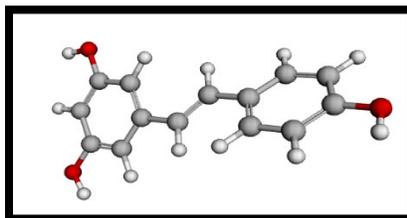
Peso molecular: 228.2433 g/mol

Estructura molecular:



*Figura 2. Estructura molecular del resveratrol
(Drug Bank, 2005).*

Estructura molecular 3D:



*Figura 3. Estructura molecular 3D de resveratrol
(Drug Bank, 2005)*

Estado Físico: Sólido

Punto de fusión: 254°C

Solubilidad: Soluble en solventes orgánicos como etanol, dimetil sulfóxido y dimetilformamida, aproximadamente 65 mg/mL, solubilidad en buffer fosfatos pH 7.2 es aproximadamente 100 µg/mL.

Solubilidad en agua: 3 mg/100 mL

pka 1: 8.8 pka 2: 9.8 pka 3: 11.4

Recuento de aceptores de Hidrógeno: 3

Recuento de donadores de Hidrógeno: 3

log P: 3.4

La estructura base del RSV (3,4',5-trihidroxiestilbeno) consiste en la unión de 2 anillos fenólicos por un doble enlace estireno, el cual es el responsable de las formas isométricas *cis* y *trans* (Baek & Whitlock, 2011).

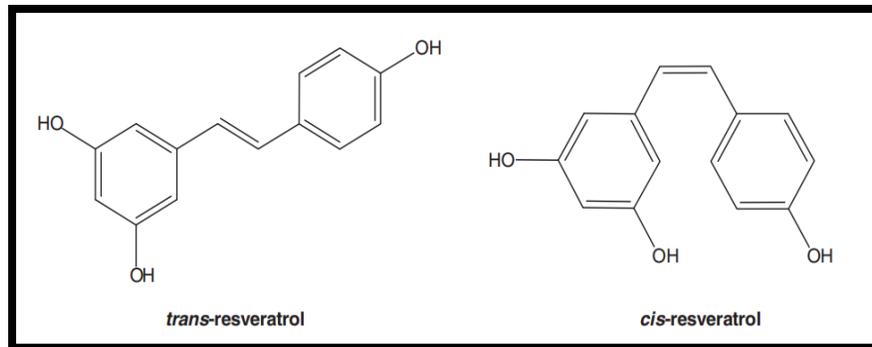


Figura 4. Estructura del *trans-resveratrol* y *cis-resveratrol* (Gambini, et al, 2013).

En los alimentos, las plantas o el vino coexisten los isómeros *cis*- y *trans*-, sin embargo, la forma natural mayoritaria y más estable es el isómero *trans*- (Chang, et al, 2017).

2.1.2 Estabilidad del resveratrol

En general, los polifenoles son muy sensibles a la luz solar, se oxidan fácilmente en presencia de oxígeno, se descomponen a altas temperaturas y no son muy estables frente a las variaciones de pH (Lucas, 2009).

Estudios de estabilidad indican que el RSV es muy inestable frente a algunos agentes externos como el aire, la luz y las enzimas oxidativas que pueden provocar la oxidación y una conversión, inducida por la luz, del isómero *trans* al isómero *cis* provocando la reducción de su bioactividad (Pérez, 2015).

La exposición del *trans*-resveratrol a la luz UV, a temperatura ambiente y en presencia de oxígeno produce una transformación muy rápida de *trans* a *cis*-resveratrol (Pérez, 2015).

En un artículo publicado por Trela, et al, menciona que, bajo luz UV, el 90.6% de *trans*-resveratrol en solución es convertido a *cis*-resveratrol después de exponerlo 120 minutos a 366 nm. Una hora de exposición a la luz solar resultó en un 80-90% de conversión de *trans*-resveratrol a *cis*-resveratrol (Koga, 2015).

También se han realizado estudios de estabilidad del RSV a diferentes temperaturas de almacenamiento. Cuando se conservó el resveratrol a 4°C este se mantuvo estable durante los primeros cinco días. Cuando las muestras de RSV disueltas fueron almacenadas a temperatura ambiente y en oscuridad, la concentración de RSV disminuyó un 88% (Lucas, 2009).

El *trans*-resveratrol fue estable en un rango de condiciones de pH, de pH 3 a 7 por un mes, pero inestable a pH 12, con una vida media de 10 a 20 horas. En otro estudio se encontró que el *trans*-resveratrol fue estable entre pH 1-7 por 28 días y la vida media del *trans*-resveratrol en pH 10 fue de 1.6 h (Koga, 2015).

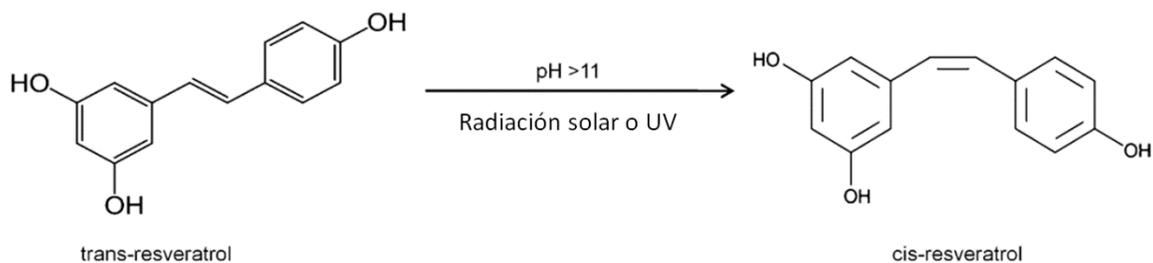


Figura 5. Conversión inducida de trans a cis-resveratrol por pH y luz (Pannu & Bhatnagar, 2019).

2.1.3 Propiedades farmacológicas del resveratrol

El RSV fue identificado por primera vez en 1940. El potencial quimiopreventivo del RSV fue apreciado por primera vez cuando Jang, et al mostraron que el RSV puede inhibir diversos eventos celulares asociados con las tres principales etapas de carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión (Brown, 2009).

El resveratrol se encuentra en varias plantas, particularmente en la piel de las uvas rojas. Este compuesto ha atraído mucha atención como un posible compuesto quimiopreventivo y/o quimioterapéutico del cáncer desde su inhibición. Se ha sugerido que el resveratrol posee propiedades antiplaquetarias, antioxidantes, antifúngicas, anticancerígenas y cardioprotectoras. (Baur y Sinclair 2006).

Los efectos beneficiosos del resveratrol son diversos; incluyen la mejora de la función mitocondrial, la protección contra la obesidad y las enfermedades relacionadas, como la diabetes tipo 2; la supresión de la inflamación y el crecimiento de células cancerosas y la

protección contra la disfunción cardiovascular, por nombrar algunas (Bitterman & Chung, 2015).

En la siguiente figura se muestran algunas de las acciones biológicas del resveratrol:

Acciones biológicas del Resveratrol

- Estudios In vitro:
 - Acciones contra el cáncer en la iniciación, promoción y progresión de ñas células tumorales
 - Antiagregante plaquetario
 - Regula la lipólisis aumentando la movilización de las grasas en adipocitos
 - Tiene efectos antialérgicos
 - Antioxidante mitocondrial
 - En células madre promueve la osteogénesis y previene la adipogénesis
- Estudios In vivo
 - Agente cardioprotector
 - En diabetes favorece el metabolismo energético y disminuye el catabolismo proteico
 - Antiagregante plaquetario

*Figura 6. Acciones biológicas del resveratrol
(Gambini, et al, 2013)*

Numerosos estudios han demostrado que el RSV modula múltiples vías de señalización que interrumpen el proceso cancerígeno; como la inducción de la detención del ciclo celular en la fase G1/S y G2/M y la inducción de apoptosis y sus proteínas relacionadas (Fan et al. 2008).

Se ha demostrado que el tratamiento con RSV produce inducción de autofagocitosis y senescencia en células de cáncer de ovario y colorrectal, respectivamente (Tan et al. 2006; Heiss et al. 2007). Además, el tratamiento con RSV ha resultado en la inhibición de la liberación de factor angiogénico, invasivo y metastásico (Kundu y Surh 2008), así como la inhibición de la tumorigénesis in vivo (Athar et al. 2007).

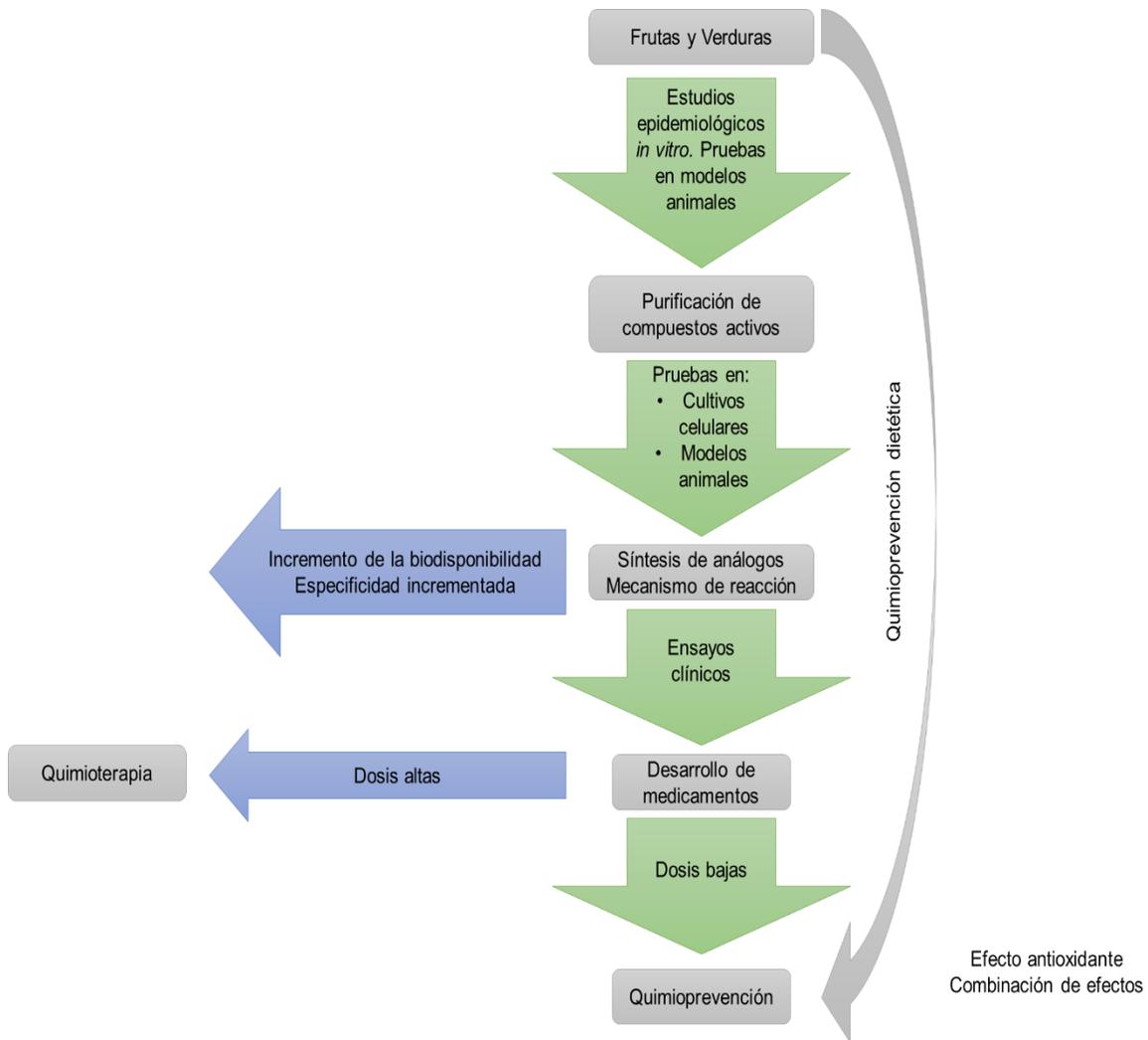


Figura 7. Aproximación a la prevención del cáncer basada en compuestos con potencial quimiopreventivo presentes en la dieta (Brown, 2009).

Aunque se ha demostrado que el RSV es bien tolerado en humanos, la biodisponibilidad sigue siendo problema ya que es muy baja; por ello se necesitan más estudios para mejorar la biodisponibilidad y aprovechar los beneficios que ofrece; el RSV tiene poca solubilidad en agua ($38.8 \mu\text{g} / \text{mL}$ a 25°C y $\text{pH} 6$), debido a su estructura química, lo cual afecta la absorción (Gambini, et al, 2013).

Para incrementar la solubilidad se puede utilizar el etanol o solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido, aunque esto no es aplicable para humanos (Gambini, et al, 2013). En consecuencia, se deberían lograr mejoras considerables en la velocidad de disolución y la solubilidad aparente formulando este compuesto como una dispersión sólida amorfa (Wegiel et al., 2015).

2.1.4 Propiedades farmacocinéticas del resveratrol

2.1.4.1 Absorción

Después que el RSV es ingerido, el 77-80% de este es absorbido en el intestino. La absorción ocurre por difusión transepitelial. Los metabolitos del RSV son absorbidos por transporte activo y en el torrente sanguíneo la forma libre del RSV se une a albumina y lipoproteínas (Pannu & Bhatnagar, 2019).

A nivel intestinal, el RSV, se absorbe o bien por difusión pasiva o formando complejos con transportadores de membranas, como las integrinas. Una vez en el torrente sanguíneo, el RSV se encuentra básicamente en tres formas distintas: como glucurónico, sulfatado y libre. La forma libre puede ser transportada unida a la albumina y a lipoproteínas como las de baja densidad. Estos complejos pueden ser disociados en membranas celulares que dispongan de receptores para la albumina y LDL, dejando libre el resveratrol y permitiendo que este penetre en las células. La afinidad y la unión de RSV con la albumina sugieren que podrían ser un reservorio polifenólico natural, alcanzando un importante papel en su distribución y biodisponibilidad (Gambini, et al, 2013).

Los ácidos grasos permiten un entrono lipofílico favorable para la unión del RSV. Normalmente, son utilizados como vectores por su alta afinidad por el hígado y por su eficiente captación celular, resultante de interacciones específicas con transportadores transmembrana (Gambini, et al, 2013).

2.1.4.2 Biotransformación

La biotransformación del RSV ocurre en el hígado donde la fase II conduce a la generación de las formas glucurónido y sulfato empleando enzimas UDP-glucuronosiltransferasas y sulfotransferasas, respectivamente (Pannu & Bhatnagar, 2019).

El RSV es un sustrato ideal para la sulfotransferasa y glucuronosiltransferasa hepáticas, y el RSV junto con sus metabolitos se acumula principalmente en el hígado; existe una biotransformación dependiente de la concentración. Cuando se administra una dosis más baja, los glucurónidos son los metabolitos prominentes en el plasma. Cuando se administra dosis más altas, los monosulfatos son los metabolitos principales originalmente (Huang, et al, 2019).

2.1.4.3 Excreción

Junto con el metabolismo rápido, el RSV sufre excreción rápida. 77-80% del resveratrol consumido es absorbido en el intestino y del 49-60% de este es excretado en la orina (Pannu & Bhatnagar, 2019).

Sin embargo, la fuente del RSV afecta su eliminación. Cuando se proporciona en vino, toronja y tabletas de extracto de uva, se puede eliminar el 26.4%, el 14.2% y el 5.1% del resveratrol administrado originalmente (Huang, et al, 2019).

2.2 Técnicas para aumentar la solubilidad de fármacos

Los fármacos con baja solubilidad que se liberan oralmente comúnmente resultan en baja biodisponibilidad y alta variabilidad entre los sujetos. Adicionalmente, los compuestos con baja solubilidad son conocidos por tener una disposición mayor a interacciones con alimentos (Williams III et al., 2012).

Los problemas de solubilidad de los fármacos pueden ser resueltos de tres maneras:

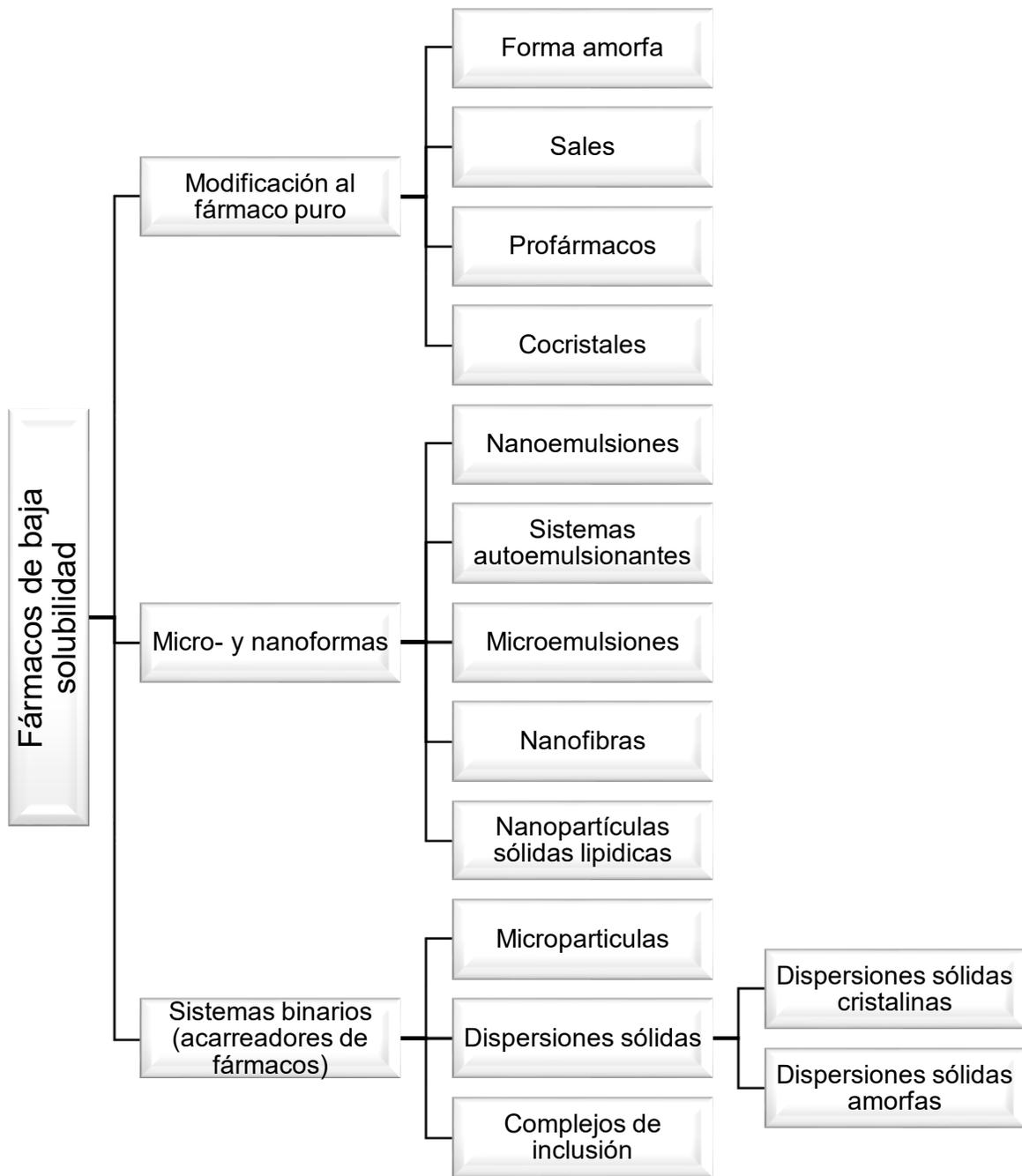


Figura 8. Formas de modificación de fisicoquímica de los fármacos poco solubles en agua (Rams-Baron et al., 2018).

Una estrategia particularmente efectiva para mejorar la solubilidad de los fármacos es el empleo de dispersiones sólidas (Meere et al, 2019). Específicamente, la tecnología de dispersión sólida se ha aplicado con éxito para desarrollar formulaciones con una alta carga

de fármaco y/o que contienen fármacos con una alta tendencia a cristalizar (Shah, N., et. al 2014).

2.2.1 Enfoques metodológicos para mejorar la biodisponibilidad oral del resveratrol

El Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS), según lo definido por Amidon et al., inserta al RSV en la segunda clase de fármacos caracterizados por una baja solubilidad en agua (~30 mg/L) y una alta permeabilidad de la membrana intestinal. Esta clasificación proporciona una base teórica para correlacionar la disolución del fármaco *in vitro* y la biodisponibilidad *in vivo*. Dado que el RSV tiene una tasa de disolución limitada en el ambiente acuoso, un pequeño aumento en la solubilidad puede mejorar significativamente su biodisponibilidad (Chimento, et al, 2019).

A este respecto, un sistema de administración que pueda facilitar la rápida absorción de una gran cantidad del RSV podría aumentar efectivamente su concentración plasmática. En la última década, para mejorar la escasa biodisponibilidad del RSV, se han desarrollado varios enfoques metodológicos (Chimento, et al, 2019).

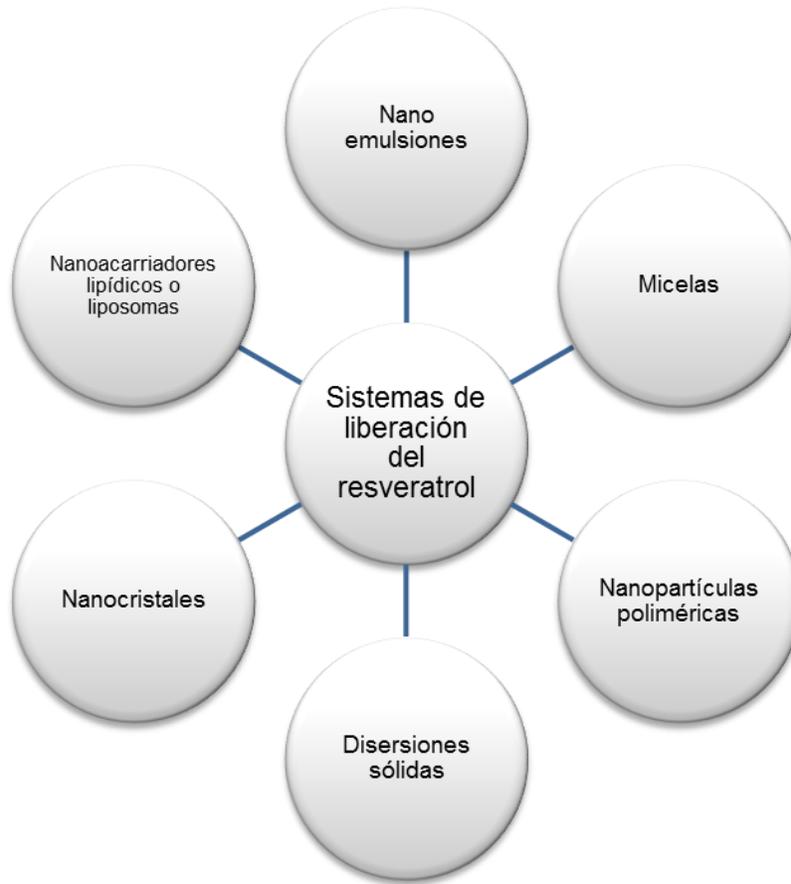


Figura 9. Principales sistemas de liberación del resveratrol para mejorar su biodisponibilidad oral (Chemento, et al, 2019).

2.3 Dispersiones sólidas

2.3.1 Generalidades de las dispersiones sólidas

Los sistemas de liberación de fármacos de dispersión sólida son atractivos como métodos de solubilización alternativos porque la manipulación de los vehículos (como polímeros) y las propiedades en polvo de los componentes activos pueden mejorar la solubilidad, la disolución e incluso la absorción *in vivo* de los componentes activos. La biodisponibilidad puede mejorarse significativamente controlando con éxito los parámetros tales como el peso molecular y la composición de los portadores o el estado cristalino y la porosidad del polvo de los componentes activos (Chang, et al, 2017).

2.3.2 Definición de dispersión sólida

El término “*dispersión sólida*” fue introducido en 1971 por Chiou y Riegelmann, quienes definieron una dispersión sólida como una dispersión de uno o más ingredientes activos en un acarreador inerte en estado sólido, preparada por diferentes métodos (Shah, N., et. al 2014).

Las dispersiones sólidas son productos que contienen mezclas de fármacos y otros materiales, por ejemplo, polímeros. Una dispersión sólida típicamente consiste en un fármaco hidrofóbico embebido en una matriz de polímero hidrofílico, donde la matriz puede estar entre el estado amorfo o el estado cristalino. El fármaco está preferentemente en estado molecular disperso, pero también puede presentarse en partículas amorfas o incluso en forma cristalina (Meere et al, 2019).

Aunque el concepto de fundir un principio activo y un acarreador juntos había sido previamente usado, Chiou y Riegelman fueron los primeros en introducir una clasificación sistemática de las dispersiones sólidas (Shah, N., et. al 2014).

2.3.3 Clasificación de las dispersiones sólidas por el tipo de acarreador

Algunos autores han clasificado a las dispersiones sólidas como primera, segunda y tercera generación. Esta clasificación puede considerarse como un tipo de línea de tiempo que muestra la evolución del desarrollo de dispersión sólida y su creciente complejidad como sistemas de administración de fármacos:

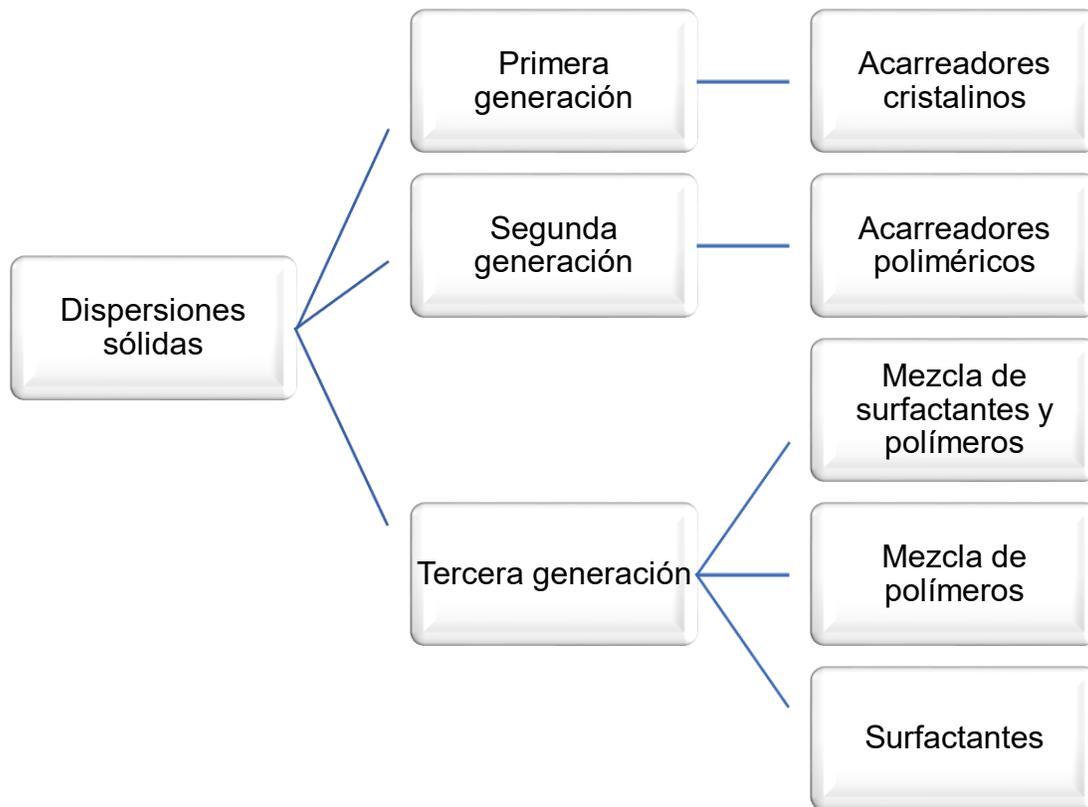


Figura 10. Clasificación de las dispersiones sólidas según el tipo de acarreador (Shah, N., et. al 2014).

- **Primera generación:** En estas DS, un fármaco se dispersa en un acarreador cristalino formando una mezcla eutéctica. Estas DS producen una liberación más rápida y mayor biodisponibilidad que las formulaciones convencionales de los mismos fármacos (Simonazzi, et al, 2015).

La desventaja que presenta este tipo de DS está relacionada a su naturaleza termodinámicamente estable ya que exhiben un retardo en la liberación del fármaco comparadas con las amorfas (Simonazzi, et al, 2015).

- **Segunda generación:** Contienen acarreadores amorfos. En ellas, el fármaco está disperso molecularmente en forma irregular dentro del acarreador amorfo (generalmente polímeros). Los acarreadores poliméricos son capaces de generar DS de naturaleza amorfa. Estos polímeros se pueden dividir en sintéticos y naturales. Los primeros incluyen povidona (PVP), polietilenglicoles (PEG), crospovidona

(PVP-CL), polivinilpirrolidona-coacetato de vinilo (PVPVA) y polimetacrilatos. Los polímeros naturales están compuestos principalmente por derivados de la celulosa, como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS), almidón (almidón de maíz, almidón de papa) y azúcares (trehalosa, sacarosa, inulina). Estos últimos se utilizan por su rápida velocidad de disolución (Simonazzi, et al, 2015).

- **Tercera generación:** En esta generación de DS, los agentes activos de superficie o autoemulsionantes se incorporan como acarreadores o aditivos y ayudan a superar problemas como la precipitación y la recristalización. El agregado de los surfactantes o emulsificantes en las DS mejoran tanto el perfil de disolución como la estabilidad física y química de los fármacos. Las estructuras anfífilas pueden mejorar la miscibilidad de los fármacos y acarreadores reduciendo la velocidad de recristalización del activo. Por otra parte, los surfactantes o emulsificantes son capaces de mejorar la humectabilidad de los fármacos y prevenir la precipitación de estos. Los surfactantes empleados como acarreadores incluyen Poloxamer®, Compritol 888 ATO®, Gelucire 44/14®, Inutec SP1® y Soluplus®. Otros surfactantes y emulsificantes tales como el Lauril sulfato de sodio (LSS), Tween 80®, d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS 1000®) y laurato de sacarosa, se utilizan como aditivos en las DS (Simonazzi, et al, 2015).

2.3.4 Selección del acarreador

Las propiedades del acarreador tienen gran influencia en las características de disolución de los fármacos dispersados. Un acarreador debería reunir los siguientes prerequisites para incrementar la velocidad de disolución de un fármaco (Vadnere 1990):

- Totalmente soluble en agua con propiedades de disolución rápida.
- No tóxico y farmacológicamente inerte.
- Térmicamente estable con bajo de punto de fusión (para el método de fusión).
- Soluble en una gran variedad de solventes.
- Preferentemente mejorar la solubilidad en agua de los fármacos.
- Químicamente compatible con el fármaco.
- Formar solamente complejos débilmente unidos con el fármaco.

2.3.5 Dispersiones sólidas amorfas

Las dispersiones sólidas amorfas pueden definirse como mezclas moleculares de fármacos, que presentan baja solubilidad en agua, con portadores hidrofílicos, responsables del perfil de liberación del fármaco, y caracterizadas por la reducción del tamaño de partícula del fármaco a un nivel molecular que solubiliza o codisuelve el fármaco en los portadores solubles. En general, proporcionan una mejor humectabilidad y dispersabilidad ya que el fármaco está en su estado sobresaturado debido a la solubilización forzada en los vehículos (Vasconcelos, et al, 2016).

En las dispersiones sólidas amorfas, el fármaco cristalino es convertido a amorfo y estabilizado por un acarreador polimérico, el cual no solo ayuda a incrementar la disolución y la solubilidad, sino que también mejora la estabilidad física del fármaco en estado sólido, reduciendo la movilidad molecular e incrementando la temperatura de transición vítrea (T_g) (He & Ho, 2015).

Las dispersiones sólidas amorfas se han convertido en una estrategia de formulación común existe para compuestos poco solubles en agua ya que, tras la disolución, se pueden generar soluciones sobresaturadas que posteriormente mejoran la biodisponibilidad. Este enfoque solo es efectivo si la matriz permanece amorfa durante la disolución y las concentraciones mejoradas de la solución se mantienen el tiempo suficiente para mejorar la absorción *in vivo* (Wegiel, et al., 2015).

Los principales objetivos de las aplicaciones farmacéuticas de las dispersiones sólidas amorfas están enfocados en:

- Mejora de solubilidad de fármacos y comportamiento de disolución
- Mejora de la absorción de fármacos y reducción de efectos secundarios
- Estabilización de fármacos y protección contra descomposición
- Formulación de formas de dosificación oral que contienen dispersiones sólidas amorfas que proporcionan la mejora de la liberación del fármaco poco soluble (Rams-Baron et al., 2018)

2.3.6 Ventajas de las dispersiones sólidas amorfas

- **Reducción del tamaño de partícula:** La preparación de DS resulta en partículas de tamaño reducido y por lo tanto aumenta el área de superficie consiguiendo de esta

manera una mayor velocidad de disolución. El resultado final es, en la mayoría de los casos, una mejora en la biodisponibilidad (Simonazzi, et al, 2015).

- **Mejora en la humectabilidad:** Una gran contribución al aumento de la velocidad de disolución de los fármacos está relacionado con el aumento en la humectabilidad durante la producción de las DS (Simonazzi, et al, 2015).
- **Mayor porosidad.** Se ha encontrado que las partículas en las DS tienen un mayor grado de porosidad. Esta propiedad acelera el perfil de liberación del fármaco. El aumento en la porosidad también depende de las propiedades del acarreador, por ejemplo, las DS que contienen polímeros lineales producen partículas más grandes y porosas que aquellas que contienen polímeros reticulares y, por lo tanto, dan como resultado una mayor velocidad de disolución (Simonazzi, et al, 2015).
- **Fármacos en estado amorfo.** Los fármacos cristalinos que son escasamente solubles en agua, cuando se encuentran en el estado amorfo, tienden a tener mayor solubilidad. La mejora en la liberación del fármaco por lo general se puede lograr utilizando el fármaco en su estado amorfo, porque no se requiere energía para romper la red cristalina durante el proceso de disolución (Simonazzi, et al, 2015).

2.3.7. Desventajas de las dispersiones sólidas

Existe la posibilidad de que durante el procesamiento de las dispersiones sólidas (estrés por temperatura y humedad) el fármaco en estado amorfo pueda cristalizar lo cual da como resultado una disminución de la biodisponibilidad (Simonazzi, et al, 2015).

Los productos amorfos son termodinámicamente inestables y tienden a cristalizarse durante los estudios de estabilidad, almacenamiento, envío o liberación de fármacos *in vivo*. Por lo tanto, una dispersión sólida adecuada debe mantener su estado amorfo desde el momento de la fabricación hasta la absorción del fármaco (Simonazzi, et al, 2015).

2.3.8 Propiedades que afectan la estabilidad de las dispersiones sólidas amorfas

2.3.8.1 Transición vítrea

En comparación con los materiales cristalinos, los sólidos amorfos tienen propiedades tanto sólidas como líquidas, dependiendo de la temperatura. La temperatura de transición vítrea es el punto en el que los sólidos amorfos pasan del estado rígido al líquido y maleable. Durante esta transición, el sólido amorfo experimentará un cambio gradual en la capacidad de calor. Este proceso aumenta la movilidad de la molécula y cambia las propiedades del sólido amorfo (Xiangyu & Williams, 2015).

2.3.8.2 Movilidad molecular

La movilidad molecular se relaciona directamente con la estabilidad física de las dispersiones sólidas amorfas. Los fármacos amorfos tienen una mayor energía interna, lo que conduce a una mayor solubilidad y a una mejor disolución y absorción del fármaco. Sin embargo, esta mayor energía interna también puede aumentar la movilidad de las dispersiones sólidas amorfas, lo que provoca inestabilidad física. Este comportamiento de cristalización implica dos procesos: nucleación y crecimiento de cristales. Ambos procesos requieren la aglomeración de moléculas de fármacos, por lo que la movilidad molecular es uno de los factores importantes que rigen este proceso (Xiangyu & Williams, 2015)

2.3.8.3 Miscibilidad

Un fármaco en una dispersión sólida amorfa se disuelve, por definición, en una matriz (por ejemplo, un vehículo polimérico) a nivel molecular. Si el fármaco no es miscible con el polímero, puede producirse una cristalización rápida y producir una separación de fases, lo que crea regiones ricas en fármacos y regiones ricas en polímeros. Por lo tanto, la miscibilidad entre los fármacos y los polímeros en las dispersiones sólidas amorfas debe caracterizarse. La miscibilidad se puede investigar utilizando técnicas espectroscópicas que miden las interacciones moleculares específicas. Se ha descrito que si el polímero forma enlaces de hidrógeno consigo mismo, se hace difícil que el fármaco interactúe con el polímero, causando así una menor miscibilidad entre el medicamento y el polímero (Xiangyu & Williams, 2015)

2.3.8.4 Cristalización

Muchos factores pueden influir en la tendencia a la cristalización del fármaco en las dispersiones sólidas amorfas, como la temperatura de transición vítrea, la movilidad molecular y la miscibilidad del fármaco-polímero. Los polímeros pueden inhibir la cristalización de los fármacos durante el almacenamiento de la vida útil, pero la tendencia a la cristalización del fármaco en sí es más importante para la estabilidad de las dispersiones sólidas amorfas. (Meere et al, 2019).

2.3.9 Métodos de elaboración de dispersiones sólidas amorfas

Las tecnologías de procesamiento para dispersiones sólidas se clasifican en dos clases principales principalmente, es decir, a base de solvente o de fusión (Shah, N., et. al 2014). Ambos han demostrado ser útiles a escala industrial y de laboratorio (producción de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, GMP) (Vasconcelos, et al, 2016).

2.3.9.1 Evaporación del solvente

Un prerrequisito clave para las dispersiones sólidas amorfas es la eliminación de la cristalinidad del fármaco y el mejor medio para lograr ese estado es disolviendo el fármaco cristalino en un disolvente adecuado. Debido a consideraciones de estabilidad; el fármaco generalmente se procesa con un polímero que estabiliza la forma amorfa a través de interacciones mecánicas y fisicoquímicas (Shah, N., et. al 2014).

En el método de evaporación de solvente, la dispersión sólida es obtenida después de la evaporación del solvente de una solución que contiene el fármaco y el acarreador. Este método ha resuelto algunos problemas críticos del método por fusión, como la descomposición de fármacos y acarreadores a altas temperaturas (Kumar et al., 2015).

Los procesos de evaporación de solventes de laboratorio se pueden dividir en cuatro grupos principales dependiendo de las condiciones de remoción del solvente: (i) alta temperatura y presión normal, (ii) alta temperatura y presión negativa, (iii) liofilización y (iv) fluidos supercríticos (SCF) (Vasconcelos, et al, 2016).

El diseño de una formulación que utiliza un proceso de evaporación de solventes generalmente consta de los siguientes pasos secuenciales:

- Selección del solvente
- Selección de polímeros y aditivos
- Selección de un método de evaporación que produzca dispersiones sólidas amorfas con niveles aceptables de solvente residual (Shah, N., et. al 2014).

2.3.9.2 Extrusión por fusión en caliente

Desde el descubrimiento de las dispersiones sólidas amorfas, los dos métodos que han dominado la literatura son la evaporación del solvente y la extrusión por fusión. El proceso de extrusión por fusión proporciona un procesamiento continuo sin solventes y la capacidad de producir un producto cercano al final (Shah, N., et. al 2014). La extrusión por fusión en caliente es una operación sencilla de un solo paso. El proceso es llevado a cabo en una extrusora caliente. Su habilidad de operar en modo continuo y sin la necesidad de un solvente orgánico, ofrece un margen extra sobre otras técnicas. En este método, el fármaco y el acarreador son mezclados, calentados, fundidos, homogeneizados y extrusados en forma de tabletas, barras o pellets, o triturados y mezclados con otros excipientes para diferentes propósitos (Kumar et al., 2015).

La principal ventaja de la tecnología HME es la continuación de las operaciones realizadas, la simplicidad de la transferencia a gran escala y el bajo costo. El proceso sin solventes hace que la tecnología sea amigable con el medio ambiente (Rams-Baron et al., 2018).

2.3.9.3 Encapsulación por fusión en caliente

En este método, el fármaco y el acarreador se funden juntos a una temperatura por encima del punto eutéctico, el cual es el punto de fusión más bajo posible de la mezcla. Después, la mezcla fundida debe ser enfriada o solidificada usando diferentes técnicas como agitación en baño de hielo, difusión de una capa delgada en placa de ferrita o en placa de acero inoxidable. El sólido resultante es pulverizado para reducir el tamaño de partícula, o moldeado para formas de dosificación sin someterse a molienda. La ventaja de este método no requiere de ningún solvente (Kumar et al., 2015).

2.3.9.4 Secado en frio (liofilización)

El método de secado en frío, o liofilización, es una forma efectiva de extender el tiempo de conservación de varios productos médicos y biofarmacéuticos (por ejemplo, formulaciones de vacunas, péptidos y proteínas). En los últimos años, se ha avanzado en el campo de los enfoques farmacéuticos basados en la liofilización (Shah, et al, 2014). En este método, el fármaco y el vehículo se disuelven conjuntamente en un disolvente común, se congelan y se subliman para obtener una dispersión molecular liofilizada. Este método fue propuesto como una alternativa a la evaporación del solvente. Las ventajas de la liofilización son que el fármaco se somete a un estrés térmico mínimo durante la formación de la dispersión sólida y el riesgo de separación de fases se minimiza tan pronto como la solución se vitrifica (Bashir & Ahmed, 2017).

En general, el ciclo típico de liofilización incluye tres etapas de procesamiento: (1) congelación, (2) secado primario y (3) secado secundario. (Shah, et al, 2014).

El secado por congelación o liofilización comprende congelar una solución/suspensión de fármaco y vehículo(s) seguido de reducir la presión circundante para permitir que el agua y los solventes en la muestra experimenten una transición sólido-gas. En un proceso de liofilización, el fármaco y el (los) vehículo(s) mantienen su estructura de dispersión molecular observada tras la disolución. El uso de solventes orgánicos en la liofilización es muy limitado, pero posible (Vasconcelos, et al, 2016).

Otra ventaja de este método es el riesgo minimizado de separación de fases y la desventaja es que la mayoría de los solventes orgánicos tienen bajas temperaturas de congelación y no permanecen congelados durante la sublimación. Por lo tanto, el proceso tomará mucho más tiempo si se requiere baja temperatura para la liofilización de una muestra (Le, et al, 2013).

2.4 Selección de un proceso de fabricación de productos amorfos

Las ventajas de las dispersiones sólidas amorfas sobre otros enfoques de mejora de la solubilidad son la presencia de partículas con tamaño de partícula reducido, humectabilidad mejorada, alta porosidad y estado amorfo. Varios factores contribuyen a la cristalización del fármaco, pero la mayoría de ellos están relacionados con el aumento de la movilidad del fármaco, inducido por la temperatura, la humedad o la presencia de solventes orgánicos. En consecuencia, un proceso de fabricación adecuado y la selección de la composición es crucial para cumplir los objetivos deseados, es decir, obtener un producto amorfo estable

con biodisponibilidad mejorada. Es posible una selección racional del proceso de fabricación basada en las propiedades fisicoquímicas del medicamento que se está formulando (Vasconcelos, et al, 2016).

2.4.1 Escala de laboratorio

A escala de laboratorio, los criterios principales para seleccionar el proceso de fabricación se basan en las propiedades del fármaco, como la estabilidad térmica y el punto de fusión. Otro tema importante se relaciona con la disponibilidad del equipo y el propósito del estudio (Vasconcelos, et al, 2016).

2.4.2 Escala industrial

La producción industrial de dispersiones sólidas amorfas tiene opciones limitadas. En esta escala, las principales limitaciones serán la disponibilidad del equipo, así como la solubilidad del portador del fármaco y la estabilidad térmica del fármaco. HME es preferible entre todos los procesos de fusión. Alternativamente, la aglomeración en estado fundido puede usarse si la masa del vehículo fundido presenta baja viscosidad (Vasconcelos, et al, 2016).

La justificación de la selección para los procesos de evaporación de solventes se basa en la toxicidad del solvente y la capacidad de carga del solvente que, si es muy baja, evitará un proceso industrial efectivo. A esta escala, se deben tomar consideraciones adicionales, tales como el rendimiento del proceso, el tamaño del lote y las propiedades de las partículas. Los procesos de evaporación de solventes generan partículas más pequeñas, más redondas y porosas que los procesos de fusión. Sin embargo, el aumento de la porosidad o la presencia de algunos solventes residuales en el producto final puede inducir la cristalización del fármaco al absorber la humedad ambiental y / o aumentar la movilidad del fármaco, mientras que los procesos de fusión proporcionan rendimientos más altos y permiten lotes de mayor tamaño que los procesos de evaporación de solventes (Vasconcelos, et al, 2016).

2.5 Rol de los excipientes amorfos en las dispersiones sólidas

En muchos casos, el fármaco amorfo por sí mismo no puede resistir a las condiciones de proceso, implicadas en la manufactura. Los polímeros afectan la estabilidad de la vida útil de las formas de dosificación sólidas amorfas al inmovilizar y aislar el fármaco amorfo, evitando la cristalización del fármaco (Shah, et al, 2014).

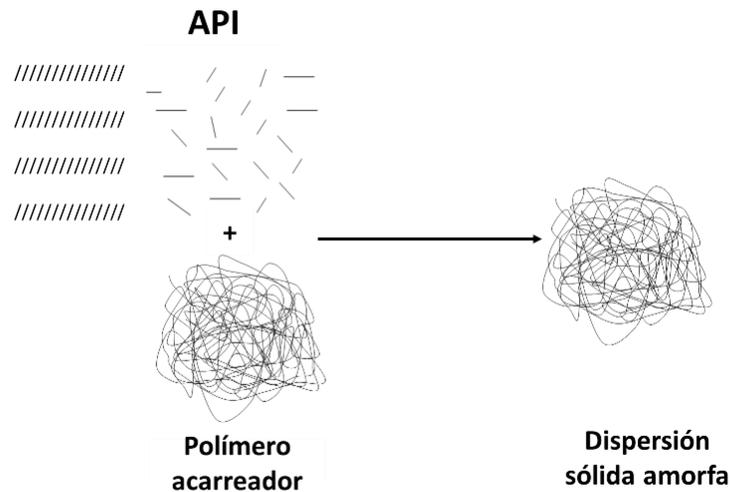


Figura 11. Representación esquemática de una dispersión sólida amorfa estabilizada por la inclusión del fármaco en la matriz polimérica (Shah, et al, 2014).

Los polímeros juegan un papel muy importante en la estabilización de las DS amorfas, manteniendo al fármaco en estado amorfo en la matriz polimérica durante el almacenamiento, de esta manera se inhibe la cristalización del fármaco (Chavan et al, 2019).

Cuando se usan los polímeros de estabilización deben ser efectivos para inhibir la cristalización del fármaco de la solución sobresaturada para la duración del transporte a través de las zonas de absorción del tracto gastrointestinal (GI). Los polímeros deben ser compatibles con el fármaco y tiene que promover interacciones fármaco-polímero para una estabilización efectiva del sistema producido (Chavan et al, 2019).

2.5.1 Polivinilpirrolidona (PVP) K-30 como acarreador

La polivinilpirrolidona (PVP) también llamado comúnmente polividona o povidona, es un polímero soluble en agua que se obtiene a partir del monómero N-vinilpirrolidona, este es uno de los polímeros más utilizados en la industria farmacéutica. Se utiliza como excipiente

debido a su baja toxicidad, alta solubilidad en agua y biocompatibilidad (Osman, et al, 2018).

Históricamente, los acarreadores solubles en agua, como la PVP, han sido los más comunes para las dispersiones sólidas, dentro de los cuales están las PVP K12 a K30 (PM 2500–50,000), debido a su bajo peso molecular.

2.5.1.1. Propiedades fisicoquímicas de la PVP

Nombre: N-Polivinilpirrolidona

Nomenclatura IUPAC: poli [1 - (2-oxo-1-pirrolidinil) etileno]

Número CAS: 9003-39-8

Formula condensada: (C₆H₉NO)_n.

Estructura molecular:

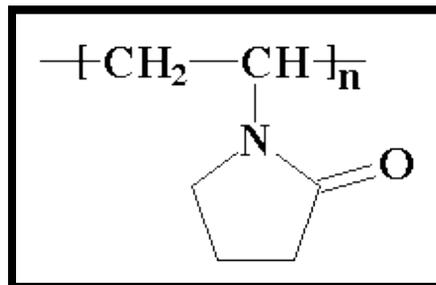


Figura 12. Estructura molecular de PVP

Estado Físico: Sólido blanco, sustancia higroscópica

Temperatura de transición vítrea: 130°C-180°C (Incrementa con relación al Peso Molecular)

Peso Molecular: los diferentes grados de polimerización dan lugar a polímeros de diferentes pesos moleculares.

Tabla 1. Peso molecular y viscosidad de los diferentes grados comerciales de PVP

Grado Comercial	Peso Molecular Promedio	Viscosidad en sol. al 20% 25°C (n3Pa)
K12	2,000-3,000	4
K17	7,000-11,000	5.5
K25	28,000-34,000	12

K30	44,000-54,000	20
K90	1,000,000-1,500,000	1000 a 4000

Solubilidad: Es soluble en cloroformo, metanol, etanol, propilenglicol, trietanolamina y agua.

Aspecto: Povidonas con un K igual o inferior a 30 son fabricados por secado por pulverización, esto hace que su forma sea como de esfera, y povidonas con un K mayor o igual a 90 son fabricados en un tambor de secado y se presentan como placas.

2.5.2 Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS) como acarreador

La celulosa es el biopolímero más abundante. La celulosa es un polímero altamente hidrofílico. Sin embargo, no es soluble en agua en su forma nativa debido a su fuerte unión de hidrógeno intramolecular e intermolecular entre las cadenas individuales y un alto grado de cristalinidad. Por lo tanto, la celulosa se modifica químicamente a celulosa soluble en agua y otros derivados (Chavan et al, 2019).

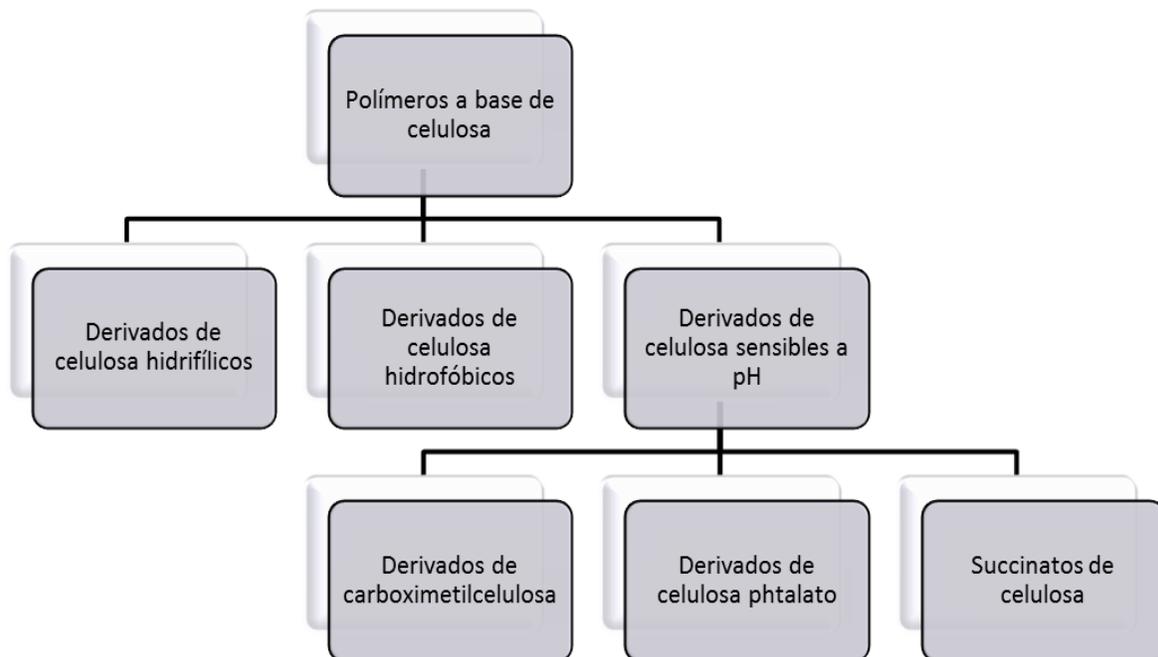


Figura 13. Clasificación de los polímeros a base de celulosa (Chavan et al, 2019).

Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS; conocido como hipromelosa acetato succinato en aplicaciones farmacéuticas) es una mezcla de ácido acético y ésteres de ácido monosuccínico de hidroxipropilmetilcelulosa (Ashland, 2016).

Eastman Chemical Company informó por primera vez los ésteres mixtos de succinato de celulosa dispersables en agua y anfílicos. HPMCAS es el polímero más ampliamente estudiado en esta categoría para el desarrollo de la formulación como un polímero matriz de dispersión sólida amorfo (Chavan, et al, 2019).

HPMCAS, un derivado sensible al pH de HPMC se está explorando, últimamente, para estabilizar dispersiones sólidas amorfas. Este polímero celulósico posee cuatro tipos de sustituyentes que se encuentran de forma semialeatoria en los grupos hidroxilo: metoxi (12%-28%, p/p); hidroxipropilo (4%-23%, p/p); acetato (2%-16%, p/p); y succinato (4%-28%, p/p) (Chavan, et al, 2019).

Debido a los grupos de succinato, HPMCAS tienen un pKa de aproximadamente 5; por lo tanto, por debajo del pH 4, el 10% del polímero se ioniza mientras que al menos el 50% se ioniza a un pH superior a 5. La solubilidad dependiente del pH se puede atribuir a la proporción de grupos succinato y acetilo. Por lo tanto, diferentes grados de HPMCAS tienen diferente solubilidad dependiente del pH (los grados L, M y H se disuelven a pH $\geq 5,5$, 6,0 y 6,5, respectivamente) (Chavan, et al, 2019).

HPMCAS está disponible en tres grados de sustitución: L, M, H, basado en el contenido de los grupos acetilo y succinilo. Además, el gradiente está disponible en dos formas basadas en las partículas, fino (F) y granular (G) (Chavan, et al, 2019).

2.5.2.1. Propiedades fisicoquímicas de HPMCAS

Nombre: Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato

Número CAS: 71138-97-1

Formula condensada: C₁₀H₂₂O₉

Estructura molecular:

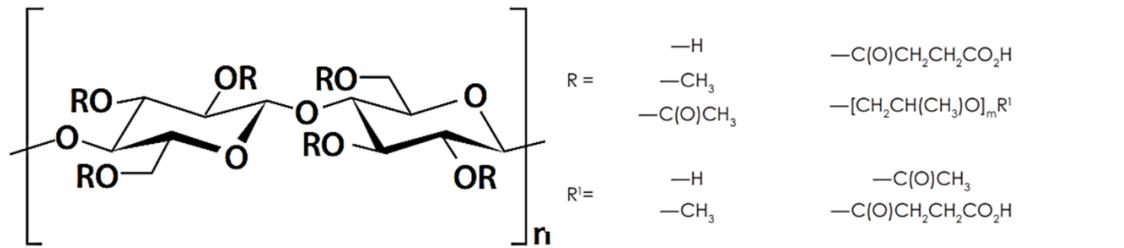


Figura 14. Estructura de Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (Ashland, 2016).

Estado Físico: Sólido blanco

Peso Molecular: 286.28 g/mol

Solubilidad: soluble en solventes orgánicos, incluyendo acetona, metanol, etanol acuoso

Aspecto: polvo o gránulos de color blanco a blanquecino. Tiene un ligero olor a ácido acético y un sabor apenas detectable.

2.6 Mecanismos de liberación del fármaco a partir de dispersiones sólidas

Existen dos mecanismos principales de liberación del fármaco a partir de dispersiones sólidas de liberación inmediata: liberación controlada por fármacos y liberación controlada por portadores (Le, et al, 2013).

Cuando las dispersiones sólidas se dispersan en agua, los portadores a menudo se disuelven o absorben agua rápidamente debido a su propiedad hidrofílica y en algunos casos forman una capa portadora concentrada o una capa de gel. Si el fármaco se disuelve en esta capa y la viscosidad de esta, es lo suficientemente alta como para evitar la difusión del fármaco a través de ella, el paso limitante de la velocidad será la difusión del vehículo en la fase de volumen (Le, et al, 2013).

Si el fármaco es insoluble o escasamente soluble en la capa concentrada, se puede liberar intacto al contacto con el agua y el perfil de disolución dependerá de las propiedades de las partículas del fármaco (estado polimórfico, tamaño de partícula, solubilidad del fármaco). De hecho, estos dos mecanismos a menudo ocurren simultáneamente porque el fármaco puede ser parcialmente soluble o atrapado en la capa portadora concentrada. Sin embargo, estos mecanismos ayudan a explicar los diferentes comportamientos de liberación de las dispersiones sólidas y descubren la forma de mejorar el perfil de disolución de las dispersiones sólidas (Le, et al, 2013).

La exposición a medios acuosos da como resultado una liberación rápida de fármacos de la dispersión sólida, generando así una sobresaturación. La rápida liberación del fármaco puede ser atribuida a la eliminación de la energía requerida para interrupción de la red cristalina. La solución sobresaturada resultante posee la tendencia a saturarse de manera extrema y alcanzar la forma cristalina estable (Chavan et al, 2019).

La viscosidad, la capacidad de formación de gel y la proporción de fármaco-vehículo son los factores clave que afectan el perfil de disolución del fármaco (Le, et al, 2013).

En la siguiente figura, M1 ejemplifica el proceso asociado con la disolución controlada por el acarreador. Cuando las dispersiones sólidas se dispersan en agua, los acarreadores a menudo se disuelven o absorben agua rápidamente debido a sus propiedades hidrofílicas y forman una capa concentrada de acarreadores o una capa de gel en algunos casos. La viscosidad de la capa es tal que la difusión del fármaco es muy lenta. En consecuencia, el paso limitante de la velocidad para la disolución del fármaco es la liberación del polímero (Simonazzi, 2015).

El segundo escenario, corresponde a la disolución controlada de fármacos y se describe en el esquema M2. En este caso la disolución en la capa de difusión del polímero es relativamente lenta y el fármaco se libera como partículas sólidas. En consecuencia, la disolución no se asociará con el polímero, sino que estará dominado por las propiedades del fármaco (tamaño, forma física, etc.) (Simonazzi, 2015).

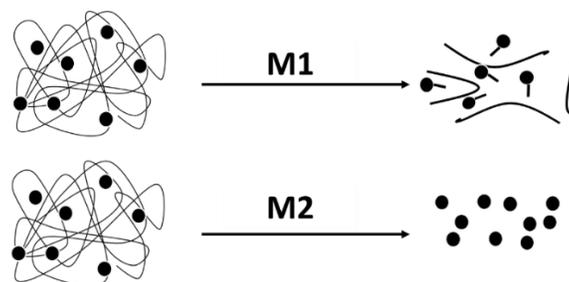


Figura 15. Mecanismo de liberación del fármaco de dispersiones sólidas (Simonazzi, 2015).

2.7 Métodos de caracterización de las dispersiones sólidas amorfas

Las dispersiones sólidas amorfas son un enfoque de formulación prometedor para mejorar

la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Las dispersiones sólidas amorfas tienen propiedades fisicoquímicas complicadas debido a las diversas formulaciones y procesos utilizados para producirlos. Estas propiedades influyen en su estabilidad física, por lo que es importante desarrollar técnicas de caracterización integrales y efectivas para las dispersiones sólidas amorfas (Xiangyu & Williams, 2015).

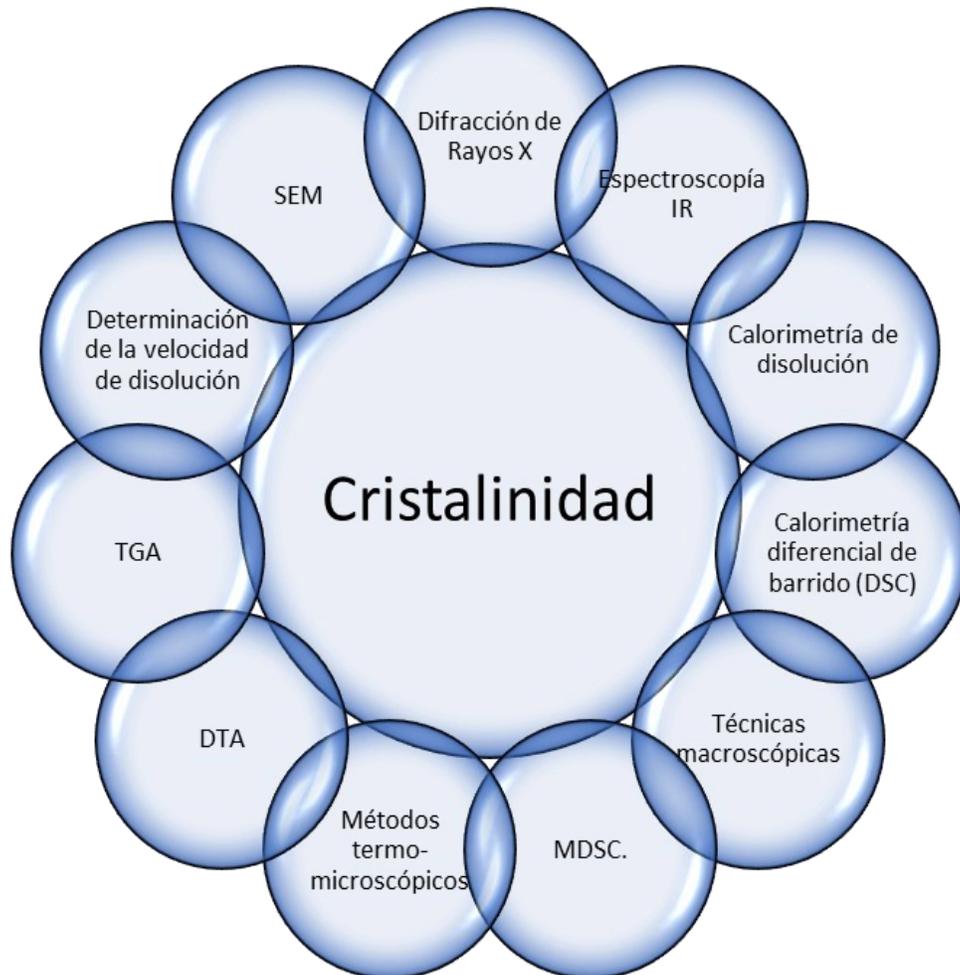


Figura 16. Técnicas para la caracterización de la cristalinidad de dispersiones sólidas (Simonazzi, et al, 2015).

*TGA= Análisis termogravimétrico, *DTA= Análisis térmico diferencial, * *MDSC= Calorimetría diferencial de barrido modulado, * SEM= Microscopia electrónica de barrido.

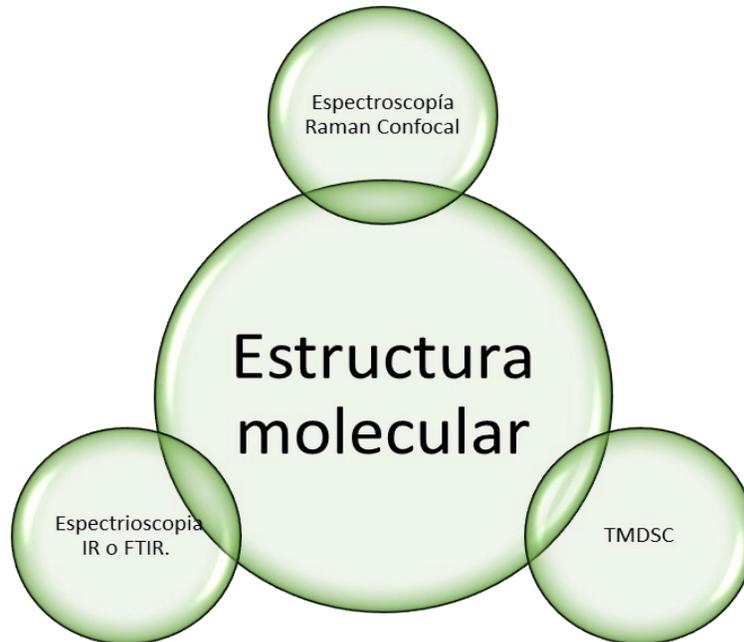


Figura 17. Técnicas para la caracterización de la estructura molecular de dispersiones sólidas (Simonazzi, et al, 2015).

* TMDSC= Análisis de calorimetría diferencial de barrido con modulación en temperatura

2.7.1 Velocidad de disolución

Se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de temperatura, composición del medio y pH.

2.7.1.1 Disolución intrínseca

Como la velocidad de disolución depende de tantos factores, conviene disponer de una medida de la velocidad de disolución que no dependa de la velocidad de agitación, de la superficie disponible de soluto, etc. Este valor se conoce como velocidad de disolución intrínseca, que es la velocidad de transferencia de masa por superficie en proceso de disolución y suele expresarse en $\text{mg}/\text{cm}^2 \times \text{min}$ (Aulton, 2004).

La velocidad de disolución intrínseca es la capacidad propia del fármaco para disolverse, se estudia la velocidad de disolución de un fármaco contenido en un comprimido que no contiene excipiente y se calcula la constante, con la siguiente ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = -kA(C_s - C)$$

Figura 18. Ecuación de Noyes-Whitney modificada por Underwood y Cadwallader

Donde:

- m: masa de sustancia remanente para ser disuelta
- A: área superficial del fármaco expuesta al medio de disolución
- C_s: concentración de disolución (solubilidad)
- C: concentración de fármaco en el medio al tiempo t
- k: constante de velocidad de disolución intrínseca

Manteniendo A y C_s constantes, la velocidad de disolución se puede determinar adecuadamente.

2.7.1.1.1 Aparato de disco rotatorio

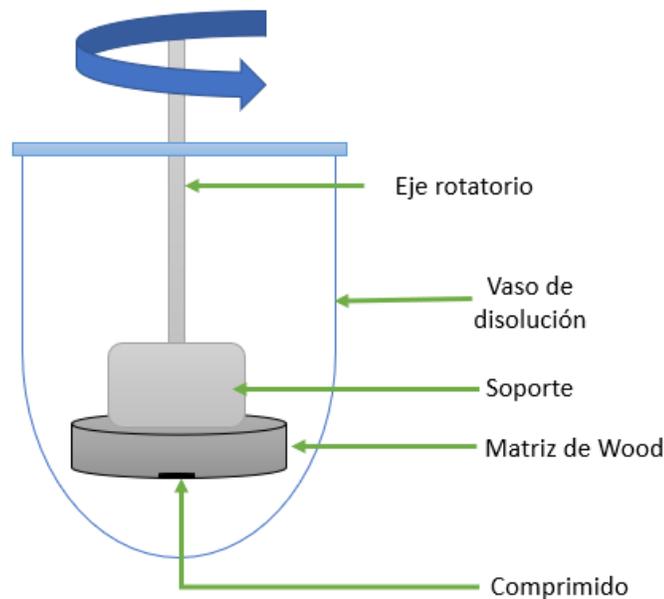


Figura 19. Aparato de disco rotatorio, aparato de Wood

El aparato de Wood consiste en un punzón y una matriz fabricados de acero inoxidable, la matriz posee una cavidad en la que se coloca una cantidad medida del material cuya velocidad de disolución intrínseca se va a evaluar, esta cantidad se comprime mediante una prensa hidráulica.

El montaje de la matriz se conecta con un soporte al eje rotatorio, el eje se coloca de forma que al descender la matriz dentro del medio de disolución la superficie expuesta del compacto este a no menos de 2.5 cm del fondo del vaso.

2.7.2 Técnicas de análisis térmico

Las técnicas térmicas se utilizan para caracterizar las dispersiones sólidas amorfas. Se llevan a cabo en función de la temperatura, lo que permite la caracterización de las propiedades termodinámicas de estas (Xiangyu & Williams, 2015).

2.7.2.1 Técnicas calorimétricas

La calorimetría mide los cambios en el calor. Estos cambios de calor se correlacionan con las diferencias de temperatura de las muestras durante procesos específicos, como transiciones físicas o reacciones químicas, que pueden ser procesos endotérmicos o exotérmicos (Xiangyu & Williams, 2015).

2.7.2.1.1 Calorimetría diferencial de barrido

Esta técnica se usa a menudo para detectar la cantidad de material cristalino. En esta técnica, las muestras se calientan a una velocidad de calentamiento constante y se detecta la cantidad de energía necesaria para ello. Con esta técnica, se pueden detectar las temperaturas a las que ocurren los eventos térmicos, los cuales pueden ser transición vítrea, recristalización, fusión o degradación. Además, se puede cuantificar la energía de fusión y de recristalización. La energía de fusión se puede utilizar para detectar la cantidad de material cristalino (Bashir & Ahmed, 2016).

La calorimetría diferencial de barrido es la técnica más utilizada para obtener directamente la temperatura de transición vítrea. La transición vítrea es una propiedad esencial de las dispersiones sólidas amorfas, que indica la movilidad del sistema. Cuando la temperatura es inferior a T_g , la capacidad de calor está dominada por el movimiento vibratorio. Durante la transición vítrea, la rotación controla el cambio de fase. Por encima de T_g , el movimiento de traslación contribuye al cambio de capacidad calorífica en función de la temperatura.

Esencialmente, la transición vítrea es un cambio de la capacidad de calor dentro de un pequeño rango de temperatura (Xiangyu & Williams, 2015).

2.7.3 Técnicas microscópicas y morfológicas

La microscopía se utiliza para caracterizar a las dispersiones sólidas amorfas en estado sólido. Existen diversas aplicaciones de microscopía en el campo farmacéutico para analizar las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas amorfas, como la transición vítrea, la miscibilidad del fármaco y el polímero, el comportamiento de cristalización, la cristalinidad, la morfología, los eventos térmicos y la disolución. En general, las técnicas microscópicas se clasifican en tres tipos: microscopía óptica, electrónica y de exploración. Estos incluyen microscopía de luz polarizada, difracción de rayos X, microscopía electrónica de barrido y microscopía de fuerza atómica, que son métodos ampliamente utilizados que permiten mediciones rápidas y no destructivas (Xiangyu & Williams, 2015).

2.7.3.1 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X de polvos es una técnica conveniente para analizar las estructuras cristalinas de materiales orgánicos, inorgánicos y poliméricos. Cada cristal tiene su disposición única de átomos y unidades repetitivas. Cuando se aplican rayos X, estos átomos se irradian y generan una serie de picos distintos, que se utilizan para identificar inequívocamente los componentes cristalinos. Incluso si la composición química de dos materiales es idéntica, la difracción de rayos X aún puede distinguir estos dos materiales en función de sus diferentes estructuras moleculares (Xiangyu & Williams, 2015).

La difracción de rayos X es una técnica comúnmente utilizada para detectar la presencia de cristales y evaluar la cristalinidad de dispersiones sólidas amorfas (Xiangyu & Williams, 2015).

Es el método más utilizado para identificar y caracterizar el estado cristalino de los fármacos en dispersiones sólidas. Este método puede exponer picos de difracción agudos que indican compuesto cristalino con región característica de huella digital. Gracias a la especificidad, la cristalinidad del fármaco se puede identificar por separado de la cristalinidad del portador y, por lo tanto, puede diferenciar el estado amorfo y el estado

cristalino de los fármacos en dispersiones sólidas. Sin embargo, no puede detectar las cristalinidades por debajo de la fracción de 5 a 10% (Le, et al, 2013).

2.7.3.2 Microscopia electrónica de barrido

La microscopia electrónica de barrido es extensamente usada en las ciencias farmacéuticas para desarrollo y control de calidad. El principal propósito de usar microscopia electrónica de barrido es analizar el tamaño de partícula, morfología, y propiedades superficiales de formulación. Esta técnica puede ser aplicada para evaluar los efectos de diferentes procesos (como extrusión por fusión en caliente, secado por atomización) en las propiedades de la formulación. En la microscopia electrónica de barrido, los electrones interactúan con los materiales, y esta interacción genera un conjunto complejo de señales basadas en varios mecanismos. Todas estas señales pueden ser analizadas utilizando diferentes detectores (Xiangyu & Williams, 2015).

2.7.4 Técnicas espectroscópicas

La espectroscopia es una herramienta poderosa para investigar interacciones entre fármacos y polímeros en las dispersiones sólidas amorfas. Es principalmente dependiente de los cambios a nivel molecular y atómico. La espectroscopia puede proveer de información valiosa en macro, micro y nano escala. Se utiliza durante el desarrollo y control de calidad de dispersiones sólidas amorfas (Xiangyu & Williams, 2015).

2.7.4.1 Espectroscopia de Infrarrojo y Espectroscopia de Raman

La espectroscopia Raman y de Infrarrojo son espectroscopias vibratorias que miden el movimiento vibratorio de la molécula. Los patrones vibratorios de las moléculas son definidos como los movimientos repetidos desde y hacia el centro de gravedad.

Cuando una molécula puede absorber radiación infrarroja, el momento dipolo cambia durante el movimiento vibratorio. Esta molécula se llama IR activa. Para una molécula Raman activa, la polarización cambia durante el movimiento vibratorio. La radiación infrarroja es absorbida por la molécula si la frecuencia y la energía de la radiación infrarroja coinciden con la frecuencia y la energía requeridas para la transición, lo que

significa que el movimiento vibratorio de la molécula pasa del estado fundamental al estado excitado. La espectroscopía IR se basa en esta propiedad de las moléculas para investigar la estructura molecular y las interacciones (Xiangyu & Williams, 2015)

2.8 Disolución

Se define como disolución al proceso por el cual un fármaco entra en solución en presencia de un disolvente. Este involucra varias fases como la humidificación de la superficie, la desintegración de la forma farmacéutica sólida a gránulos, la disgregación de ellos a partículas finas y finalmente la disolución, lo que conlleva a la posibilidad de ser absorbidas dentro de un sistema biológico.

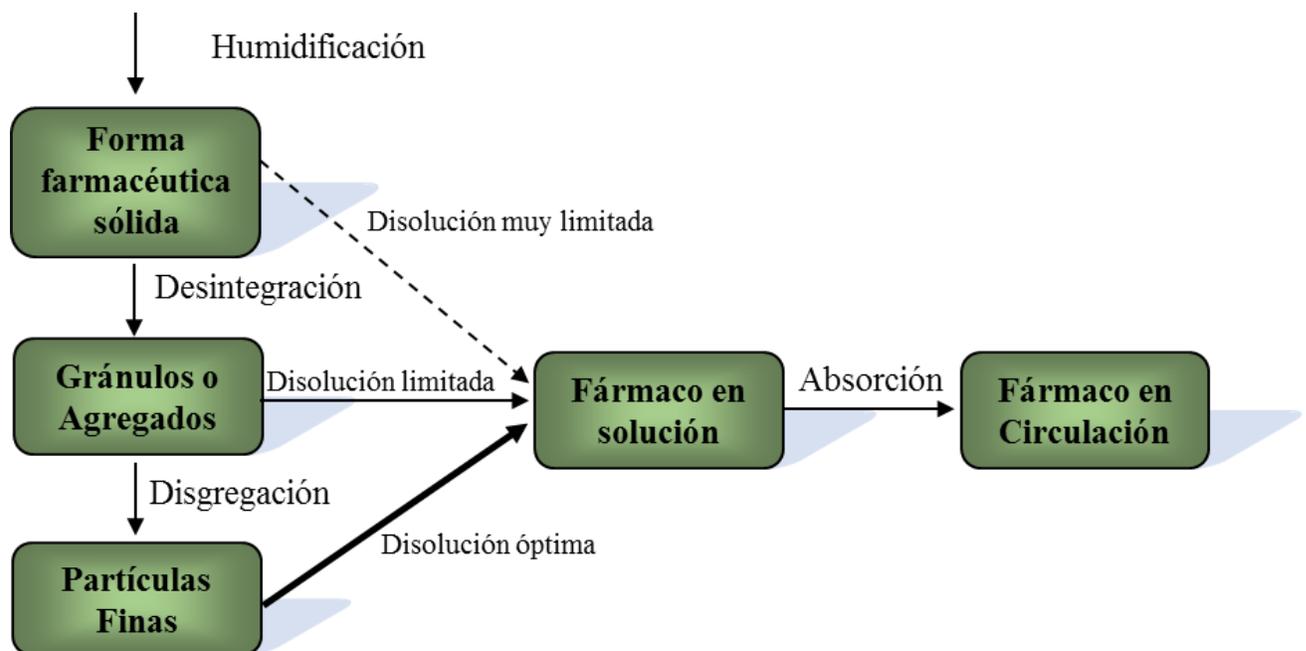


Figura 20. Procesos simultáneos para disolución de una forma farmacéutica sólida

2.8.1 Pruebas de disolución IN VITRO

La prueba de disolución es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma farmacéutica que lo contiene y la disolución de este, en el medio de prueba. Las condiciones óptimas para la realización de este tipo de pruebas difieren de acuerdo con la forma farmacéutica y la formulación de esta. (DiPiro, 2003).

Este tipo de prueba in vitro sirve como guía durante el desarrollo de una forma farmacéutica, para evaluar la cantidad de fármaco que está siendo liberada por unidad de tiempo en un medio de disolución determinado.

En los últimos años, se han desarrollado varias tecnologías para permitir la predicción del rendimiento in vivo de las formas de dosificación (Yamaguchi, 2018)

El aparato 4 de la USP (celda de flujo continuo) es un aparato de prueba de disolución que usa el flujo del medio de disolución a través de una celda que contiene la forma de dosificación. El aparato 4 es a menudo el aparato preferido para las pruebas de liberación de fármacos de formas de dosificación de liberación controlada y fármacos poco solubles (Eaton, 2012).

El Aparato 4 USP permite una extracción continua del fármaco, simulando la absorción a la circulación sistémica, al generar un flujo intermitente del medio de disolución hacia la celda en donde se encuentra la forma farmacéutica a evaluar (Medina, 2012).

Cuando se opera en la configuración abierta, el Aparato 4 USP trabaja bajo condiciones "sink" o de "no saturación" lo que facilita la disolución de fármacos poco solubles (Medina, 2012). Cuando se opera en la configuración cerrada, el Aparato 4 puede usar pequeños volúmenes de medio para superar el límite de problemas de cuantificación (Eaton, 2012). Adicionalmente, el Aparato 4 USP permite el recambio continuo del medio de disolución a lo largo de la prueba en un intervalo de valores de pH de relevancia fisiológica (Medina, 2012).

El Aparato 4 de la USP también ofrece otras características únicas, como una variedad de celdas de flujo, fácil reemplazo del medio y fácil modificación del caudal medio. Estas características facilitan el desarrollo de la correlación in vitro-in vivo (IVIVC) para productos de liberación prolongada, particularmente para ingredientes farmacéuticos activos con características de alta permeabilidad (Tajiri, 2015).

Hay varias celdas disponibles para tabletas, polvos, granulados, supositorios, cápsulas de gelatina blanda, implantes y semisólidos (Eaton, 2012).

3. Justificación

Las enfermedades crónico-degenerativas son las principales causas de mortalidad en México (INSP, 2018). En particular, el cáncer de pulmón es uno de los principales problemas de salud en el mundo; pues cada año se diagnostican alrededor 500 mil casos nuevos y ocurren 1.7 millones de decesos (SSA, 2018).

La atención médica del cáncer de pulmón es muy costosa, por ello es necesario establecer tratamientos menos costosos. En 2017, el IMSS tenía el registro de 2, 539 pacientes con cáncer de pulmón, registrando costos estimados de aproximadamente \$666, 818, 775.00:

**COSTO UNITARIO Y TOTAL DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN.
COSTO AMBULATORIO Y HOSPITALARIO. MÉXICO, IMSS, 2017**

Estadio In situ	Núm. pacientes SD	Costo unitario ambulatorio SD \$	Costo total ambulatorio SD \$	Costo unitario hospitalario SD \$	Costo total hospitalario SD \$	Costo total SD \$
Etapa I	584	141 484	82 626 627	61 672	36 016 612	118 643 239
Etapa II	381	141 484	53 905 385	61 672	23 497 139	77 402 524
Etapa III	381	205 087	78 138 314	61 672	23 497 139	101 635 453
Etapa IV	286	162 107	46 322 141	61 672	17 622 854	63 944 995
Etapa IV adenocarcinoma	857	294 341	252 324 002	61 672	52 868 562	305 192 564
Total	2 539		513 316 470		153 502 305	666 818 775
		Costo unitario ponderado	202 173		61 672	262 630

SD: sin dato

Figura 21. Costo unitario, ambulatorio y total de los pacientes con cáncer de pulmón México, IMSS, 2017 (Rascón, et al, 2018).

Como se observa, el cáncer es un importante problema de salud y los enfoques tradicionales para la prevención han incluido intentos para eliminar agentes carcinogénicos y la detección de lesiones precancerosas. La investigación actual sugiere que varios fitoquímicos en la dieta funcionan como agentes quimioterapéuticos, quimio preventivos y/o adyuvantes (Baek & Whitlock, 2011).

Uno de estos, es el resveratrol. Numerosos estudios han ilustrado su efecto antiproliferativo en las células cancerosas (Baek & Whitlock, 2011).

Sin embargo, los estudios también confirman su escasa solubilidad y biodisponibilidad oral. Por ello, existe una motivación significativa para desarrollar sistemas de entrega que

mejoren su solubilidad y biodisponibilidad, que es lo que se buscó con este trabajo experimental.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Elaborar dispersiones sólidas amorfas de resveratrol, a través del método de evaporación de solvente para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución del resveratrol en ácido clorhídrico pH 1.2

4.2 Objetivos particulares

- Investigar las propiedades fisicoquímicas y químicas de resveratrol, en diferentes bases de datos, para determinar las condiciones óptimas en su detección y evaluación.
- Realizar una investigación documental sobre los métodos de caracterización, elaboración y selección de acarreadores para la fabricación de dispersiones sólidas.
- Establecer un diseño de experimentos, incluyendo los dos tipos de polímero (PVP K 30 y HPMCAS) y el tensoactivo (Polisorbato 80) en diferentes niveles, para encontrar la proporción que mejor se adecua a nuestro objetivo principal.
- Elaborar dispersiones sólidas de resveratrol con HPMCAS, PVP y Polisorbato 80 de acuerdo con el diseño experimental.
- Realizar la prueba de ensayo en medio HCl pH 1.2 para cuantificar el contenido de resveratrol en las dispersiones sólidas mediante espectrofotometría UV Vis.
- Realizar el estudio comparativo de solubilidad del resveratrol con las dispersiones sólidas en EtOH:H₂O (25:75), EtOH:H₂O (12.5:87.5) y H₂O, mediante el método de agitación de matraces.
- Realizar los perfiles de disolución de resveratrol en ácido clorhídrico pH 1.2, utilizando el aparato 4, para caracterizar las dispersiones sólidas.
- Obtener los espectros de infrarrojo para la caracterización de las dispersiones.

5. Hipótesis

Si se elaboran dispersiones sólidas de resveratrol con HPMCAS y con PVP, entonces se aumentará su velocidad de disolución en medios acuosos y, por lo tanto, su biodisponibilidad.

6. Materiales y métodos.

6.1 Materias primas, reactivos y equipos.

6.1.1 Materias primas y reactivos.

Tabla 2. Materias primas empleadas para la preparación de dispersiones sólidas de RSV

Materia prima	Proveedor
Resveratrol	Alephquim
Polivinilpirrolidona K30	Ashland
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	Ashland
Polisorbato 80	Milikan

Estándar

- Resveratrol Sigma Aldrich $\geq 99\%$

Reactivos

- Etanol
- Agua Ultrapura de osmosis 18.2 $\mu\text{S}/\text{cm}$
- Ácido clorhídrico

6.1.2 Equipos

Tabla 3. Lista de equipos utilizados en la elaboración y caracterización de dispersiones sólidas.

Nombre del equipo	Marca	Modelo
Potenciómetro	Mettler Toledo	Seven Multi
Disolutor	SOTAX AG	CH-4008 BASEL
NIR	FOSS NIR SYSTEM	6500 II
Espectrofotómetro UV-Visible	VARIAN	Cary 100 Conc
Ultraturrax	IKA	T25 Basic
Estufa a 50°C	SMITHKLINE BEECHAM	ESE-04
Molino	Moulinex	-----
Balanza analítica	Mettler Toledo	AB204-S
Purificador de agua	Elix Millipore	-----
Parrilla de agitación magnética	IKA-WERKE	RO 10P S1

6.2 Métodos.

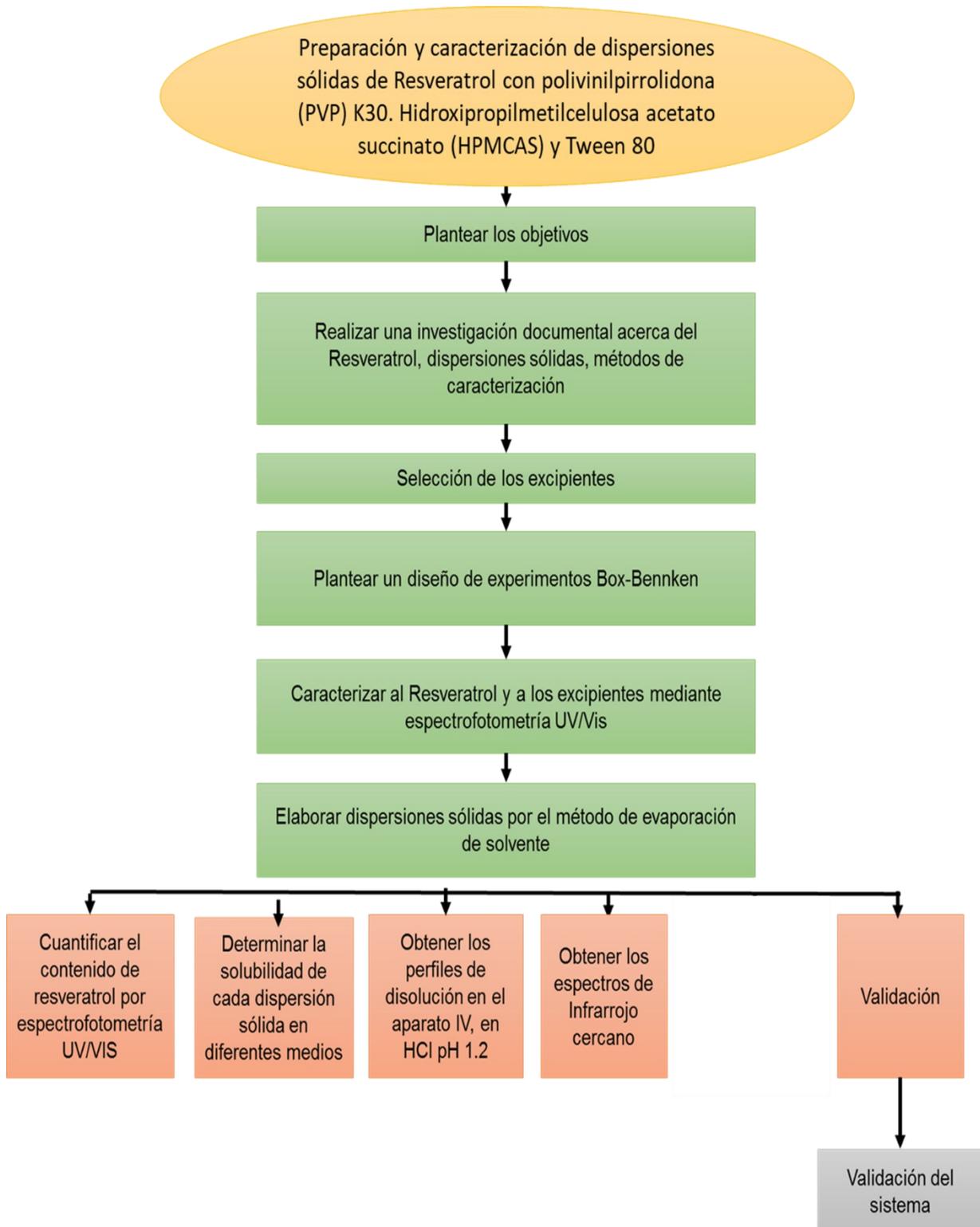


Figura 22. Diagrama experimental

6.2.1 Caracterización de Materias primas.

Todas las muestras se leyeron en un espectrofotómetro UV, en rango de longitud de onda de 200 a 500 nm.

6.2.1.1 Barridos espectrofotométricos de resveratrol

Se realizó un barrido espectrofotométrico a la materia prima empleada. El resveratrol se disolvió en una mezcla etanol: agua en una proporción 50:50 para poder solubilizar al resveratrol. Llevando a una concentración final de 7.5 µg/mL, aforando con el medio correspondiente: solución amortiguadora pH 1.2.

6.2.1.2 Barrido espectrofotométrico de PVP K-30 y HPMCAS

A los excipientes que se utilizaron como acarreadores. PVP K-30, HPMC AS y Polisorbato 80 se les realizó un barrido espectrofotométrico, este barrido se realizó en medio pH 1.2.

6.2.2 Elaboración de dispersiones sólidas de resveratrol.

6.2.2.1 Diseño de experimentos.

En la preparación de las dispersiones sólidas se eligieron dos tipos de polímero y un tensoactivo: PVP K 30, HPMCAS MF y Polisorbato 80. Su elección se determinó a través de los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica.

Se realizó un diseño de experimentos Box-Behnken, en el cual se estudió en 15 corridas el efecto de la proporción de los 3 tres excipientes anteriormente mencionados. El software estadístico empleado fue Statgraphics Centuruion 15.2.05.

6.2.2.2 Preparación de las dispersiones sólidas.

Existen varios métodos para la elaboración de dispersiones sólidas el cual se elige de acuerdo con el tipo de necesidades y características de los acarreadores, en este caso, se eligió el método de evaporación de solvente, siendo los solventes empleados agua y etanol (Ver figura 23. Metodología para la preparación de dispersiones sólidas de resveratrol).

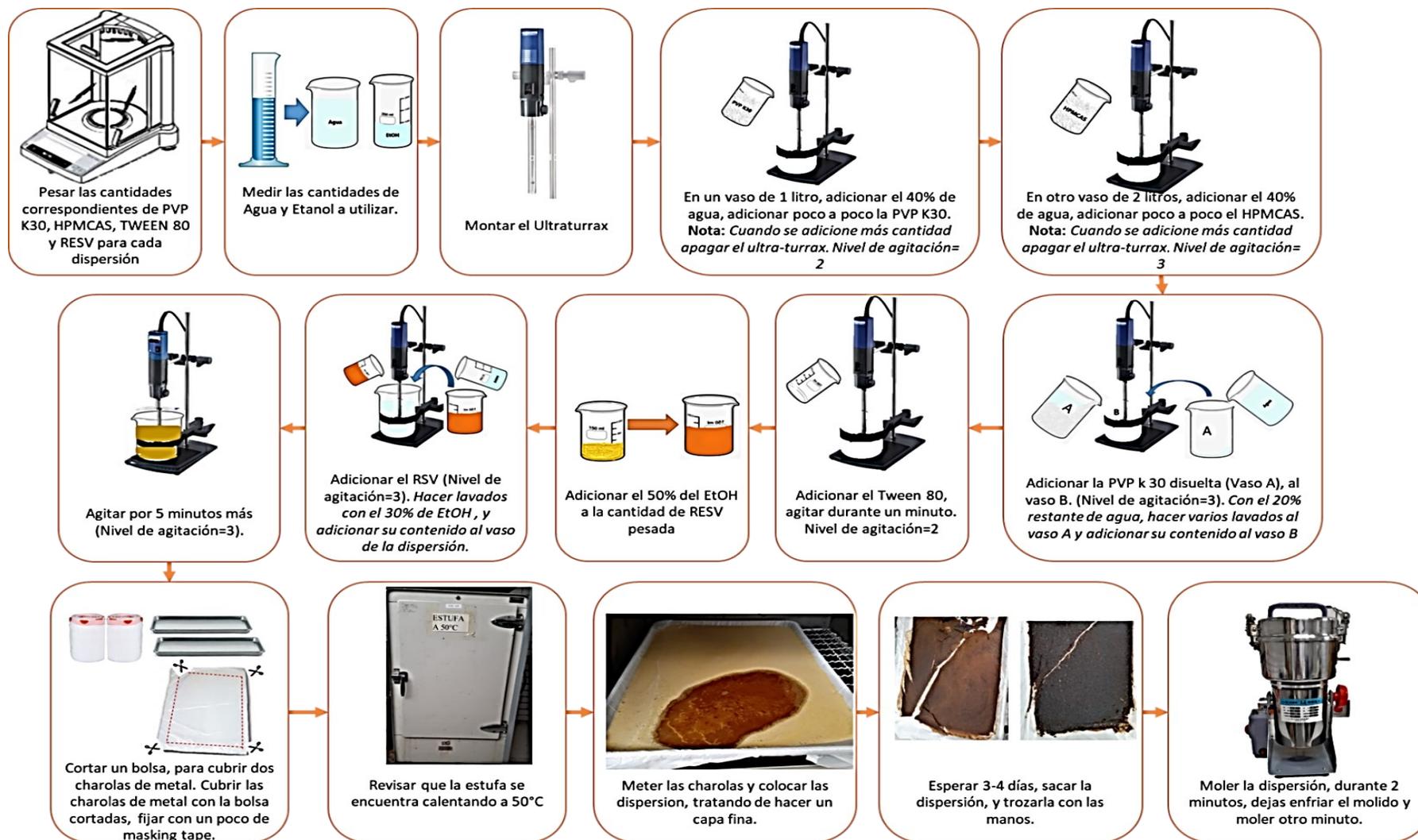


Figura 23. Metodología para la preparación de las Dispersiones sólidas de resveratrol

6.2.2.3 Barrido espectrofotométrico de las dispersiones sólidas de resveratrol

Se realizó un barrido de cada una de las dispersiones sólidas, las cuales se disolvieron en una mezcla etanol: agua en una proporción 50:50. Se llevó a una concentración final de 9.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ aforando con medio pH 1.2.

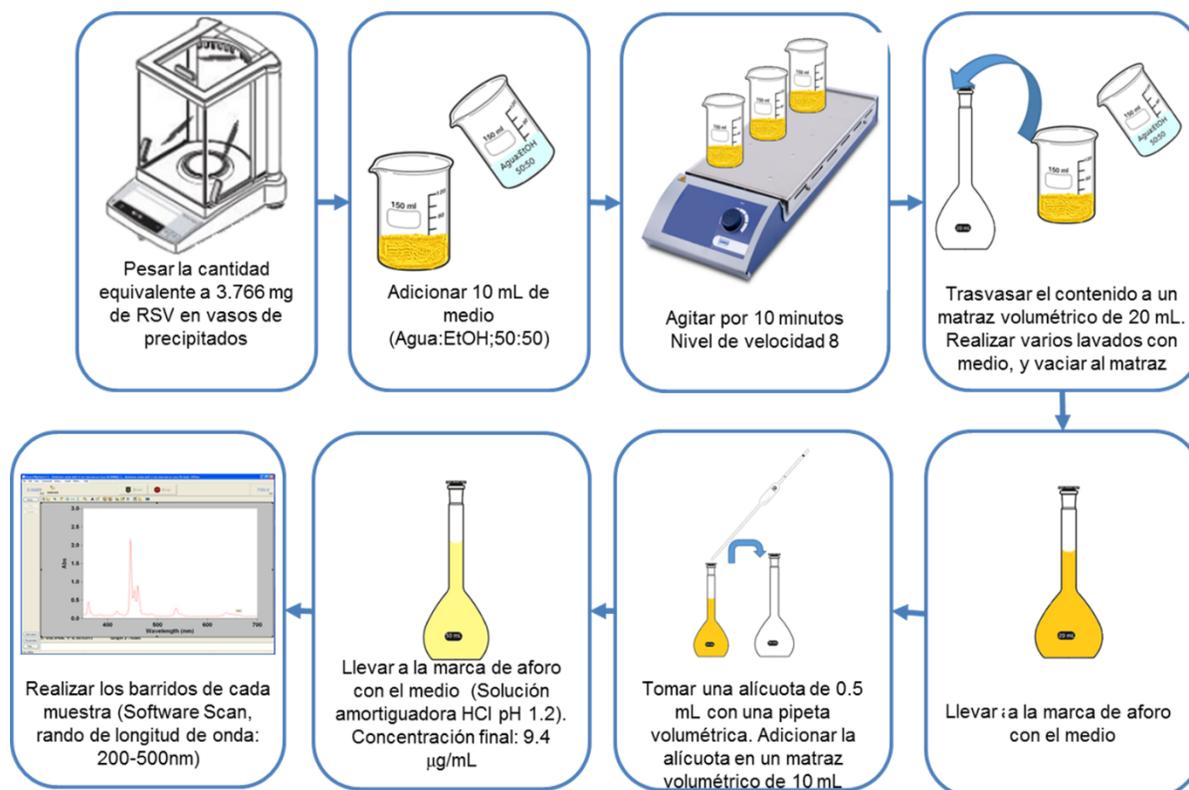


Figura 254. Metodología seguida en el barrido de las dispersiones sólidas de Resveratrol

6.2.2.4 Ensayo

Para cuantificar la cantidad de resveratrol en la dispersión sólida, se realizó por triplicado el ensayo descrito en la figura 25. Metodología seguida para el procedimiento de ensayo.

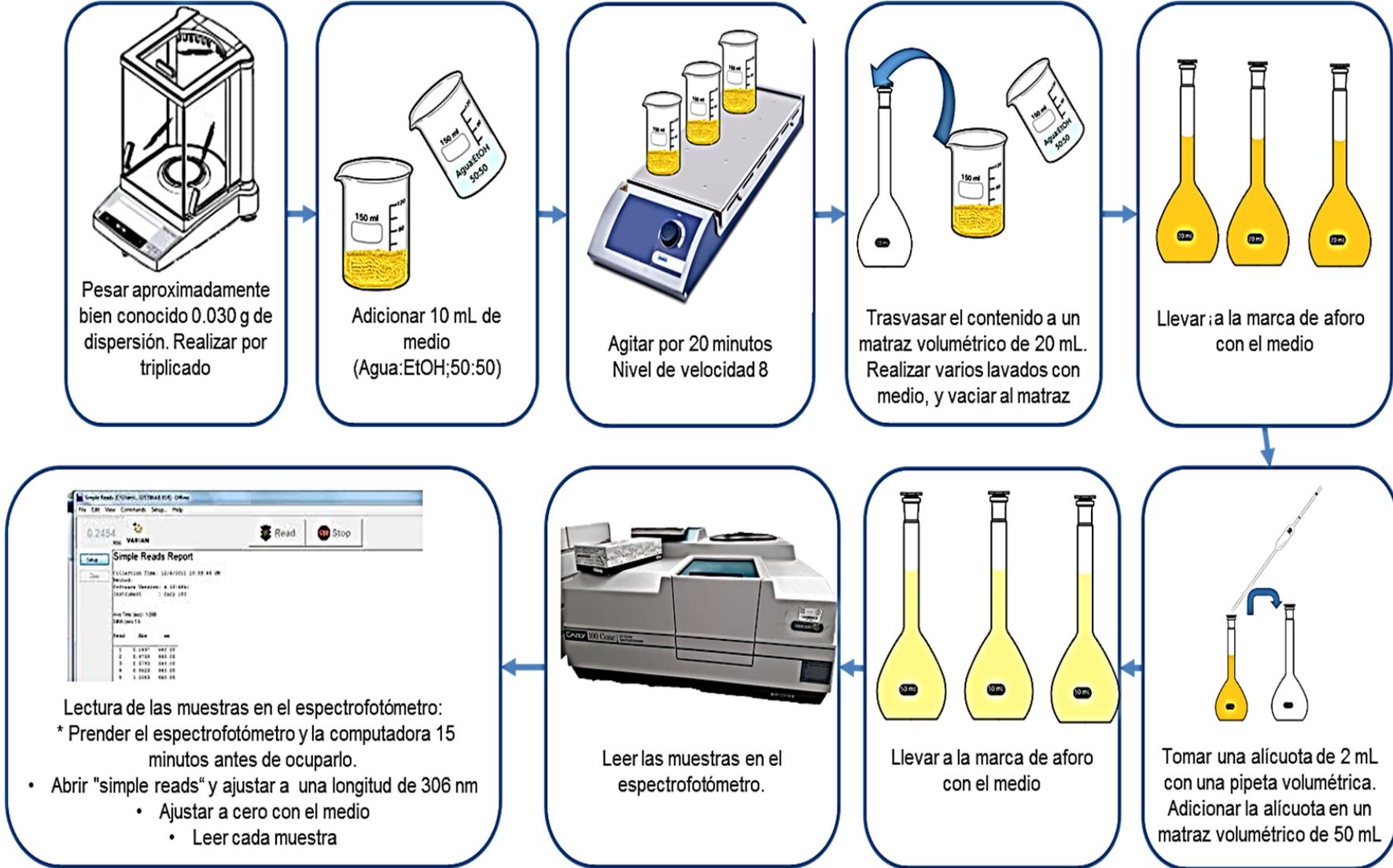


Figura 265. Metodología seguida para la prueba de ensayo

6.2.3 Validación del método analítico para los perfiles de disolución.

6.3.1 Especificidad

Se realizó la especificidad, con la finalidad de demostrar que el método es capaz de obtener una respuesta debida únicamente al resveratrol. Esto se llevó a cabo mediante un barrido espectrofotométrico del analito, un placebo y la muestra a las mismas condiciones, demostrado que estos absorben en una longitud de onda diferente.

6.3.2 Linealidad del sistema

Se realizó la linealidad del sistema con la finalidad de demostrar que los datos obtenidos fueran directamente proporcionales a la concentración del analito (RSV) en un rango de concentraciones determinado.

Para esto, se evaluó con una curva de calibración en un intervalo de seis concentraciones por triplicado, preparadas a partir de la misma solución patrón.

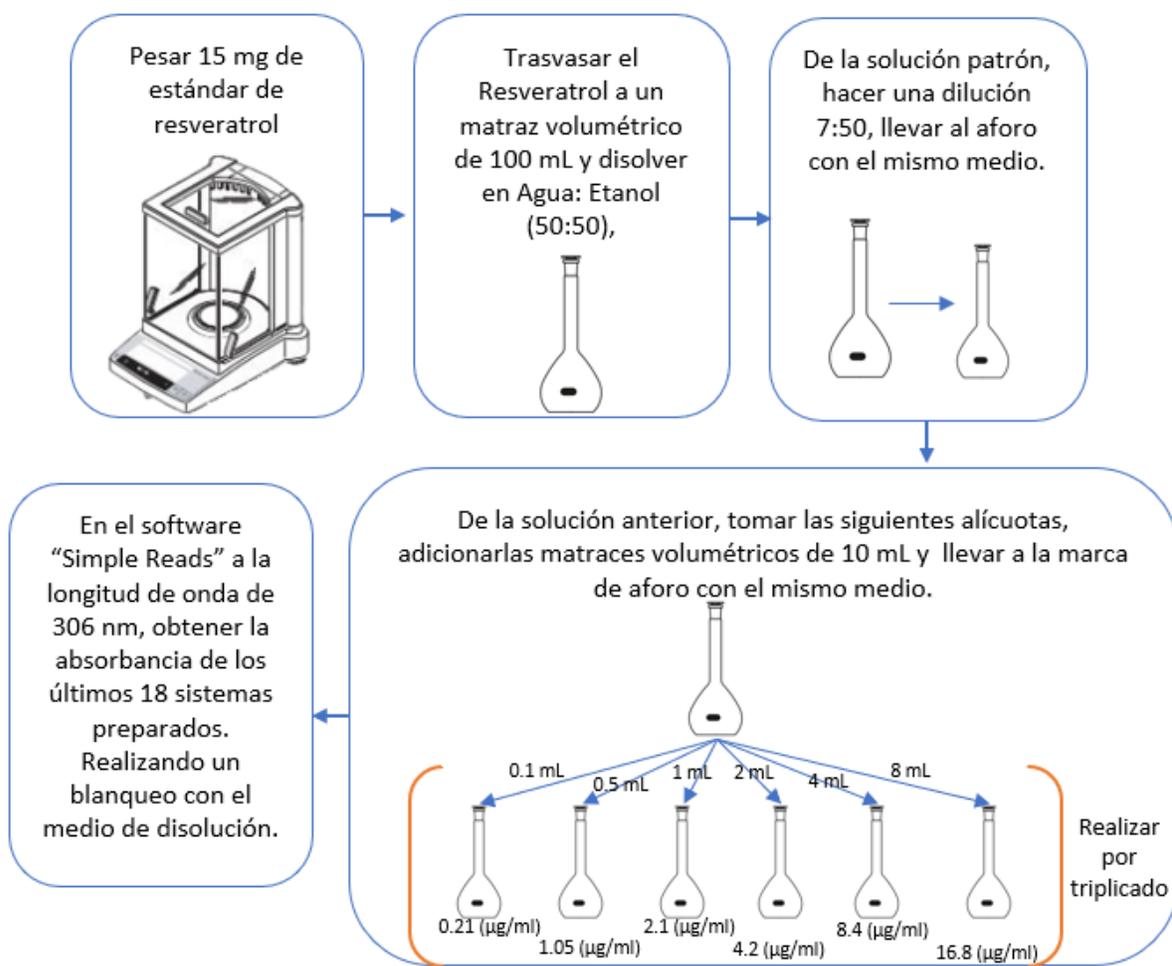


Figura 286. Metodología seguida en la linealidad del sistema.

6.3.3 Linealidad del método.

Se realizó la linealidad del método con la finalidad de demostrar que los datos obtenidos fueran directamente proporcionales a la concentración del analito (RSV) en un rango de concentraciones determinado. Se evaluó con una curva de calibración en un intervalo de seis concentraciones por triplicado, preparadas a partir de una solución patrón.

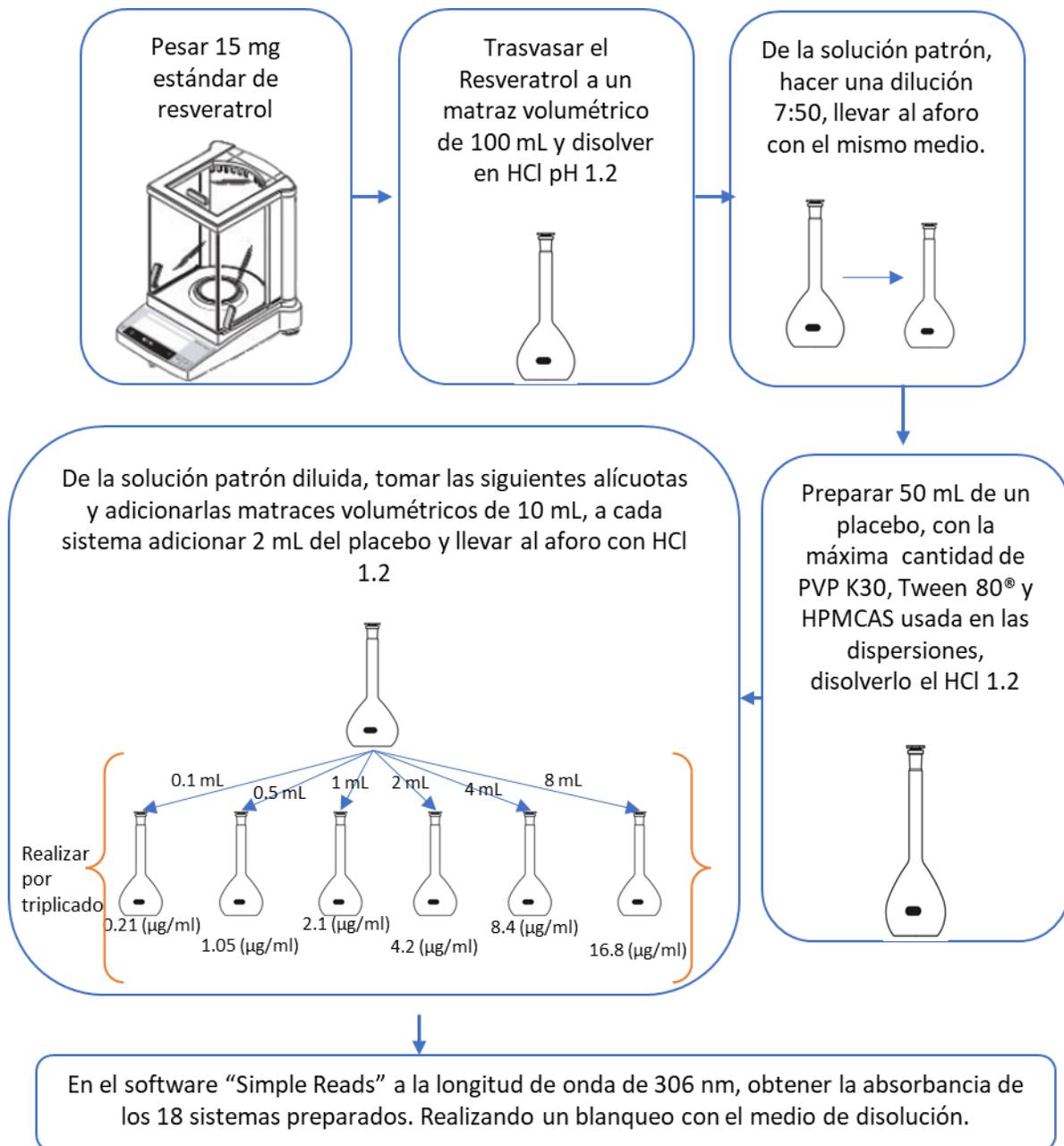


Figura 27. Metodología seguida en la linealidad del método.

6.3.4 Precisión del sistema

Para evaluar la precisión del sistema se evaluaron tres niveles de concentración por sextuplicado.

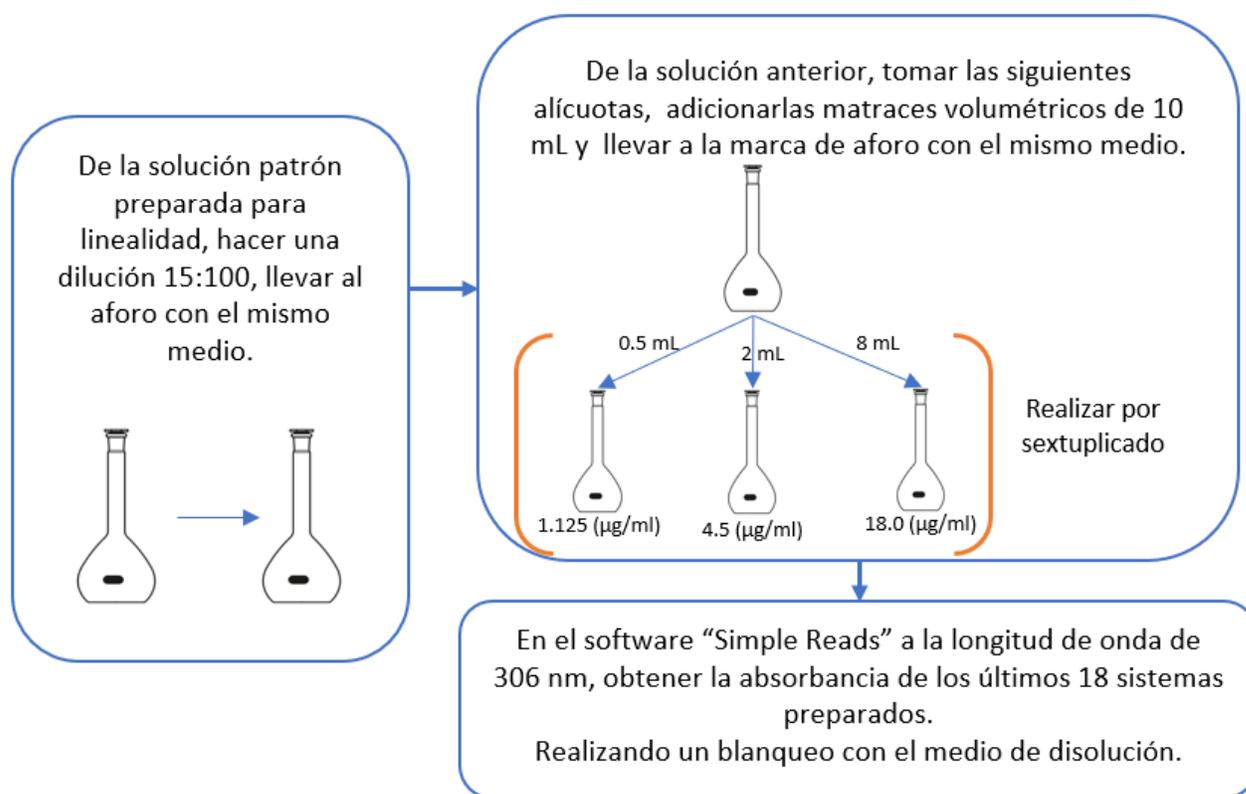


Figura 28. Metodología seguida en la precisión del sistema.

6.3.5 Precisión del método.

Para evaluar la precisión del método se evaluaron tres niveles de concentración por sextuplicado. El medio de disolución correspondiente fue ácido clorhídrico pH 1.2.

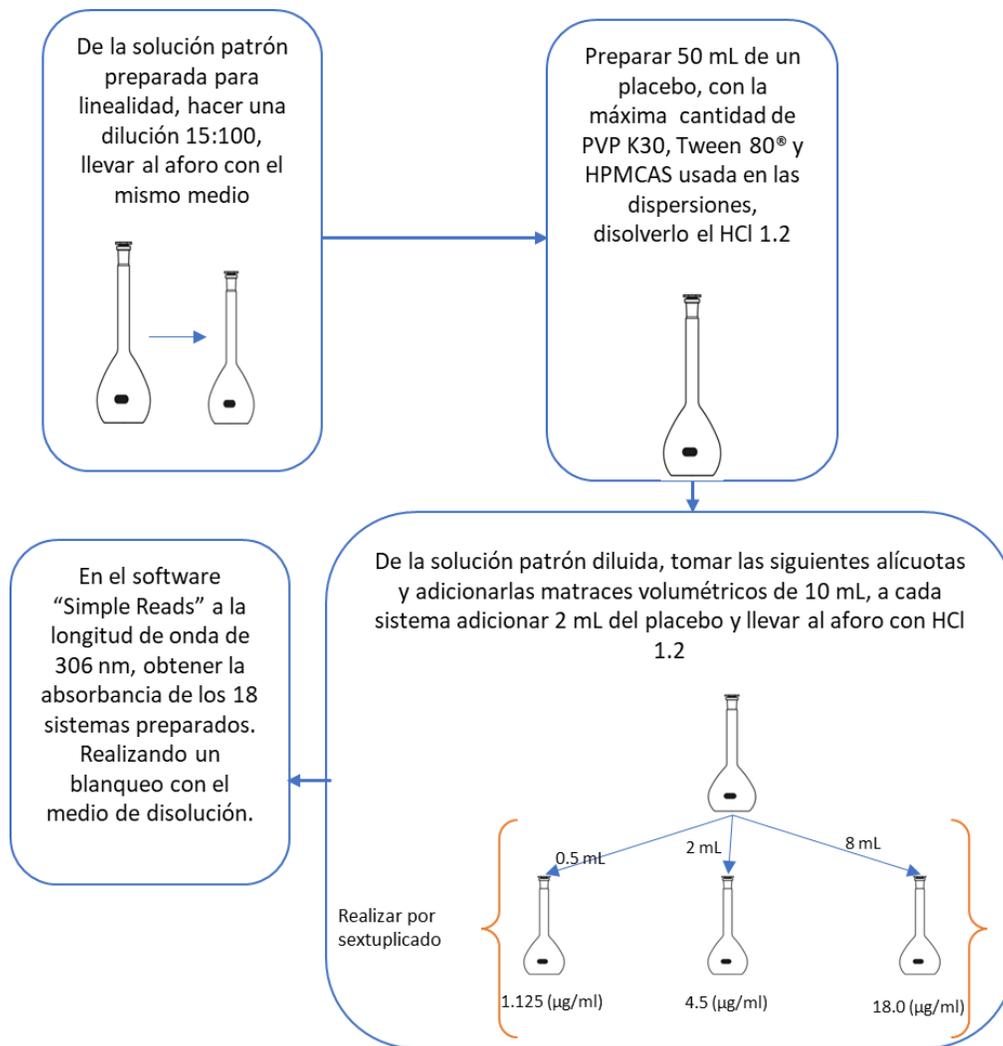


Figura 29. Metodología seguida en la precisión del método.

6.3.6 Influencia del filtro

De acuerdo con el Método General de Análisis se recomienda la validación de filtros para eliminar la posibilidad de adsorción significativa del analito y/o liberación de sustancias con respecto al filtro.

En esta prueba se evaluó la interferencia de 4 filtros, para la cual se prepararon dos soluciones de diferentes concentraciones partiendo de la solución stock preparada en la linealidad del sistema, de estas se tomaron seis alícuotas para filtrarse con cada filtro y cada una de ellas se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 306nm, leyendo también un blanco con el medio de disolución (solución pH 1.2) , al final se comparó el valor de la absorbancia con el de las mismas soluciones pero sin filtrar.

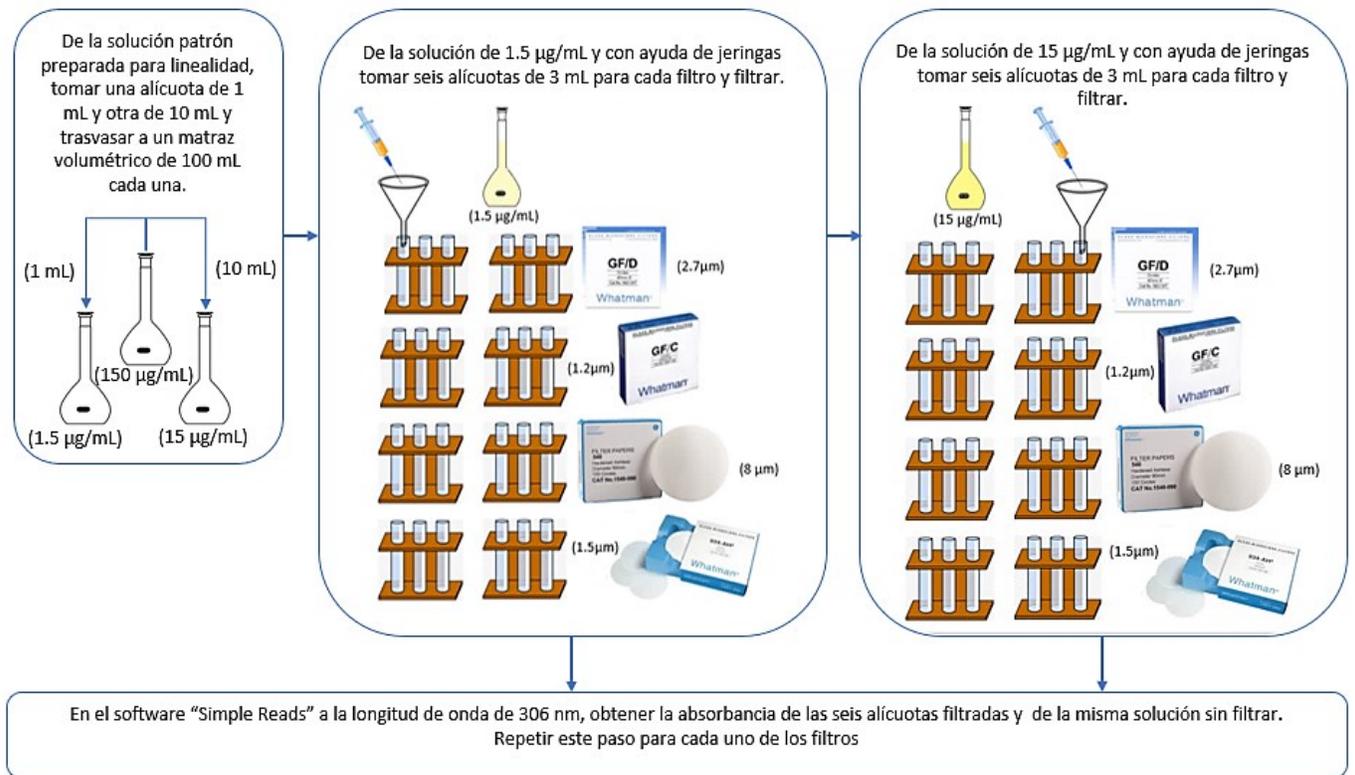


Figura 3029. Metodología seguida para evaluar la influencia del filtro.

6.2.4 Perfiles de Disolución.

Los perfiles de disolución se realizaron en el aparato IV de la USP.

Existen factores de la prueba que afectan el proceso de disolución, por lo que se realizaron pruebas preliminares para determinar las condiciones de obtención de los perfiles de disolución, a continuación, aparece un listado de las condiciones bajo las que se operó:

- Equipo de disolución: Equipo IV de la USP, marca SOTAX, modelo CH 4008 BASEL.
- Modo de operación: flujo continuo, sistema abierto
- Velocidad de flujo: 4 mL/min
- Composición del medio de disolución: solución amortiguadora HCl pH 1.2
- Temperatura del medio de disolución: 37 ± 5 °C
- Tipo de celda: celda para sólidos con un diámetro interno de 22.6 mm
- Especificación de las perlas:
 - a. Perlas de vidrio de 5 mm de diámetro
 - b. 14 g de perlas para cada una de las celdas en la cama inferior
 - c. 8 g de perlas para cada una de las celdas después de colocar los polvos
 - d. Total de perlas empleadas: 22 g por cada una de las celdas

- Muestra: la muestra se colocó sobre un lecho de perlas (flujo laminar), no se empleó la celda para polvos, debido a la reproducibilidad entre cada prueba
- Filtro: se empleó el filtro de microfibra de vidrio grado GF/D (2.7 μm)
- Muestreo: se tomaron muestras a los 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos.

MATERIALES Y MÉTODOS

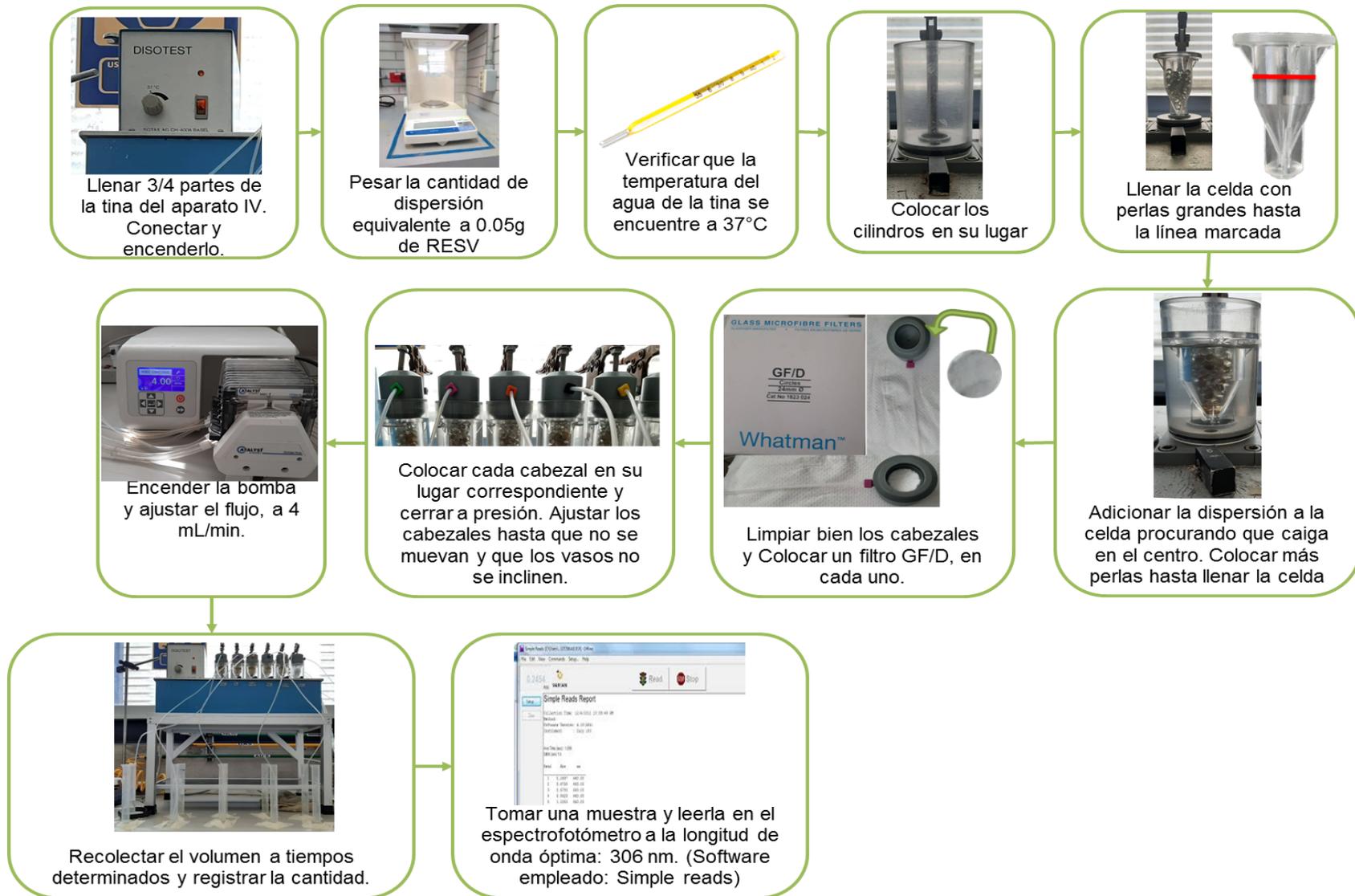


Figura 301. Metodología empleada para la prueba de disolución en el Aparato IV USP

6.2.5 Obtención de los parámetros cinéticos de los perfiles de disolución.

Los datos obtenidos durante el desarrollo de los perfiles de disolución fueron: tiempos de muestreo, volumen recolectado en el intervalo de tiempo (VU), y absorbancia obtenida de la muestra recolectada, en algunos casos fue necesario realizar diluciones (con medio HCl pH 1.2).

La concentración se calculó mediante el método del estándar externo, empleando la fórmula $Concentración_{muestra} = \frac{Abs_{muestra}}{Abs_{Estándar}} * Concentración_{estandar}$.

El estándar empleado, se encontró a una concentración final de 8.8 mg/mL, en medio HCl pH 1.2.

Se realizó una tabla de tiempo vs concentración y se obtienen los siguientes parámetros:

- C_{max} =Concentración máxima disuelta en el perfil
- T_{max} =Tiempo expresado en minutos que indica el momento en el que el fármaco alcanza la concentración máxima en el perfil
- $ABC_0^{C_{max}}$ = Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el tiempo en que se alcanza la concentración máxima.
- $ABC_0^{t(180)}$ =Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta los 180 min transcurridos en el perfil de disolución.

Para la determinación de los parámetros farmacocinéticos se utilizó el complemento de Excel DDSolver, exceptuando C_{max} y T_{max} los cuales se calcularon de forma visual, ya que su determinación no tiene mayor complejidad.

Con la función =**DD_AUC** se calcularon las áreas bajo la curva, tanto del tiempo cero a t_{max} como a los 180 minutos de muestreo, seleccionando solo el intervalo correspondiente para cada una.

TIEMPO	CONCENTRACIÓN
1	21.58463425
2	29.39566817
3	40.14123416
4	43.21242338
5	41.06187168
10	38.70993053
15	32.98471598
20	29.35970576
25	25.41103392
30	22.24634246
40	16.13848794
50	12.8961177
60	10.53482632
90	7.193199837
120	5.073575807
150	3.870993053
180	3.461740907
AUC	=DD_AUC(A26:A42,B26:B42)

$T_{\text{máx}}$ → (row 4) ← C_{max} (row 4)
 ← $ABC_{0 \rightarrow t180}$ (row AUC)

Figura 312. Metodología para calcular los parámetros farmacocinéticos en complemento de Excel DDSolver

6.2.6 Solubilidad

Se realizaron pruebas de solubilidad a cada una de las dispersiones sólidas obtenidas, así como a la materia prima. Esta se realizó siguiendo el método de agitación de matraces.

Para la preparación de las soluciones saturadas que se emplearon en el presente estudio de solubilidad fue necesaria la preparación de tres medios, los cuales fueron seleccionados considerando una futura administración en un modelo animal:

- Mezcla EtOH:H₂O 25:75
- Mezcla EtOH:H₂O 12.5:87.5
- H₂O

Para la realización de la prueba, se adicionó un exceso de RSV o de la dispersión sólida en matraces, con 20 mL de medio hasta lograr la saturación en cada uno de los medios mencionados. Paralelamente se preparó un estándar de RSV en cada uno de los medios.

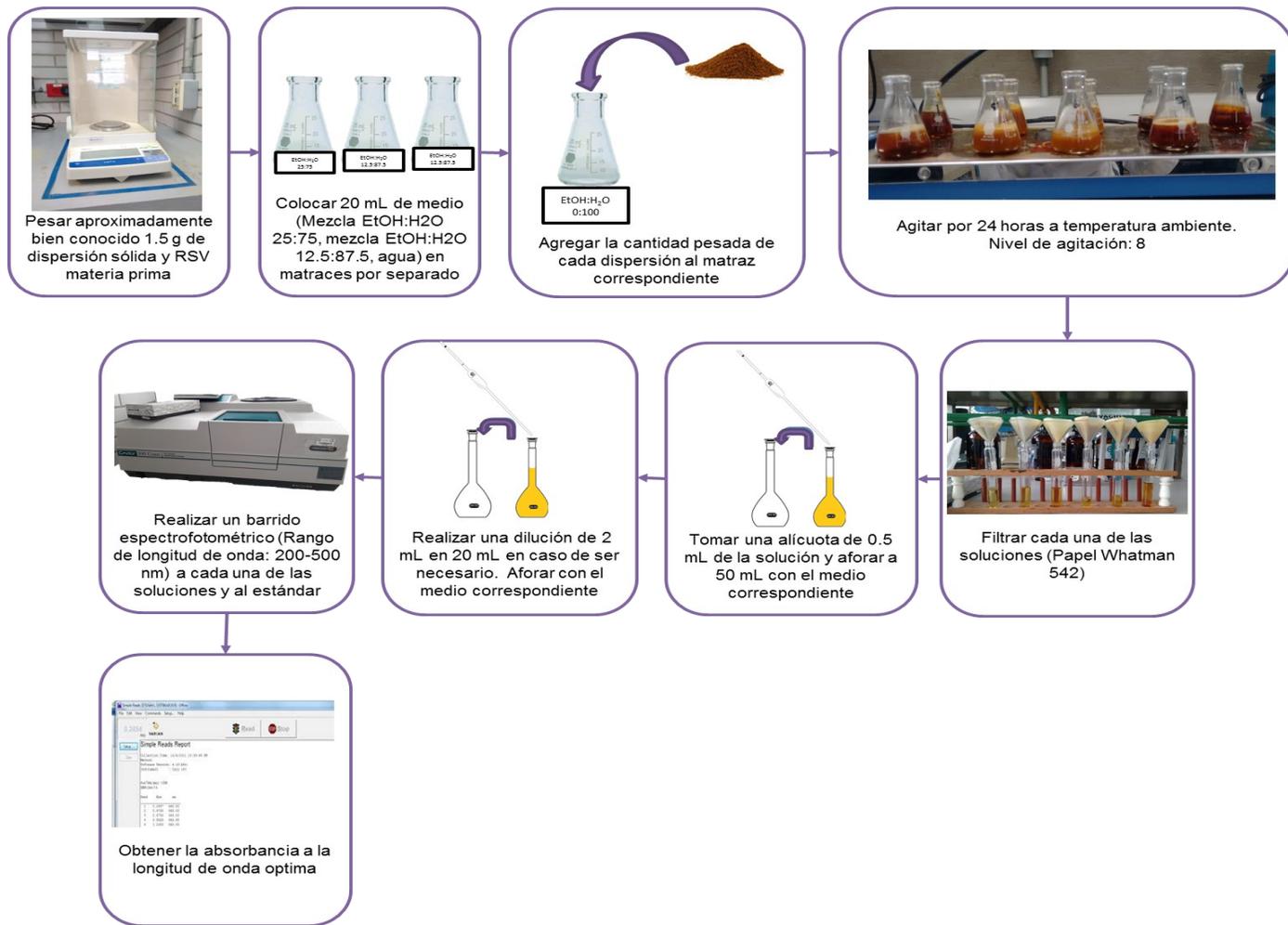


Figura 323. Metodología empleada para la prueba de solubilidad

6.2.7 Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR)

Otro método para la caracterización de las dispersiones fue la realización de espectros mediante la Espectroscopia de Infrarrojo Cercano.

La realización de este método fue por triplicado y de manera directa, es decir, se colocó el polvo de interés (dispersiones sólidas formuladas y materias primas) en el accesorio adecuado (Tubo de vidrio), y se leyó en el NIR.

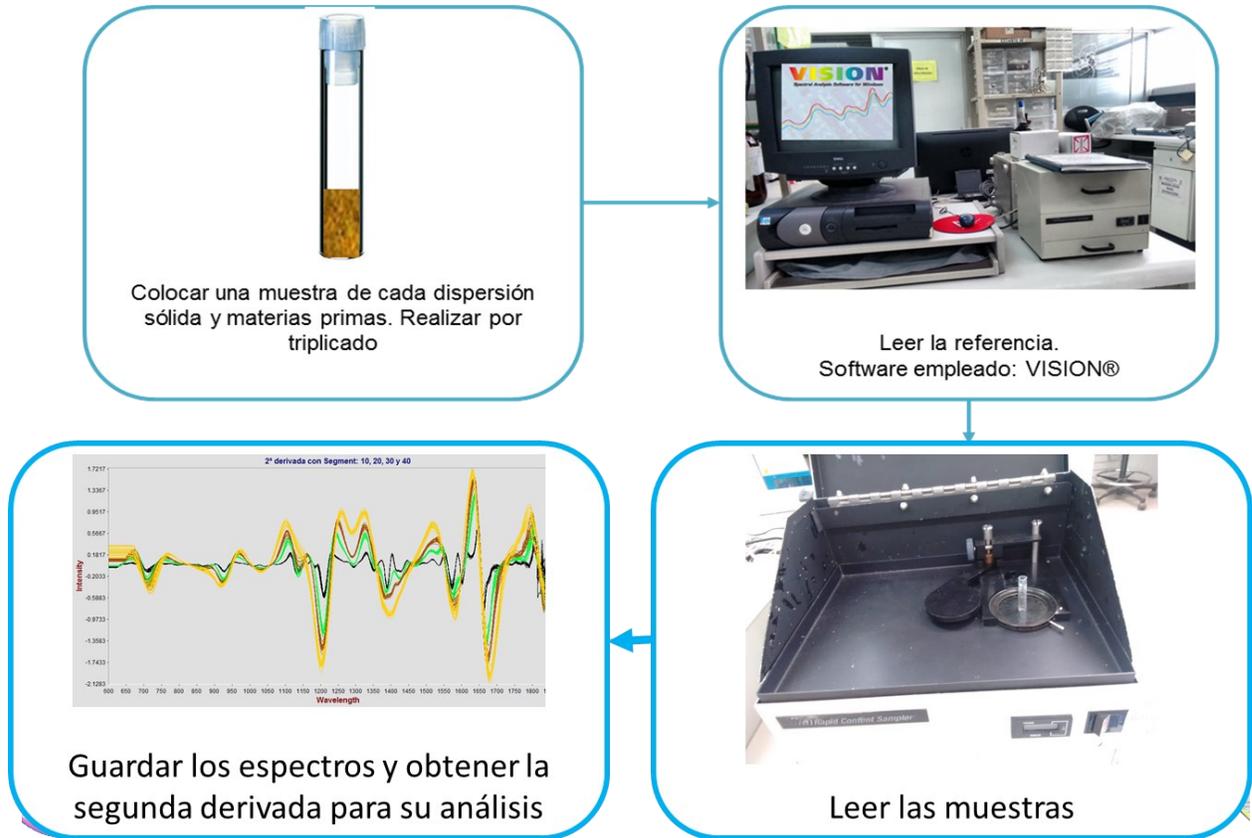


Figura 334. Metodología empleada en espectrofotometría de infrarrojo cercano

7. Resultados y discusión

7.1 Espectrofotometría UV Visible

7.1.1 Barrido espectrofotométrico de Resveratrol materia prima

Debido a que el RSV no es soluble en medio ácido, primeramente fue solubilizado en una mezcla EtOH:H₂O 50:50 y el medio final fue una solución amortiguadora HCl pH 1.2. Como se puede observar en el grafico 1, la longitud máxima de absorción fue a 306 nm para *trans*-RSV.

Para la prueba de solubilidad, se realizaron barridos en diferentes medios, siendo la longitud de onda máxima 305 para las mezclas EtOH:H₂O 25:75, EtOH:H₂O 12.5:87.5, y agua.

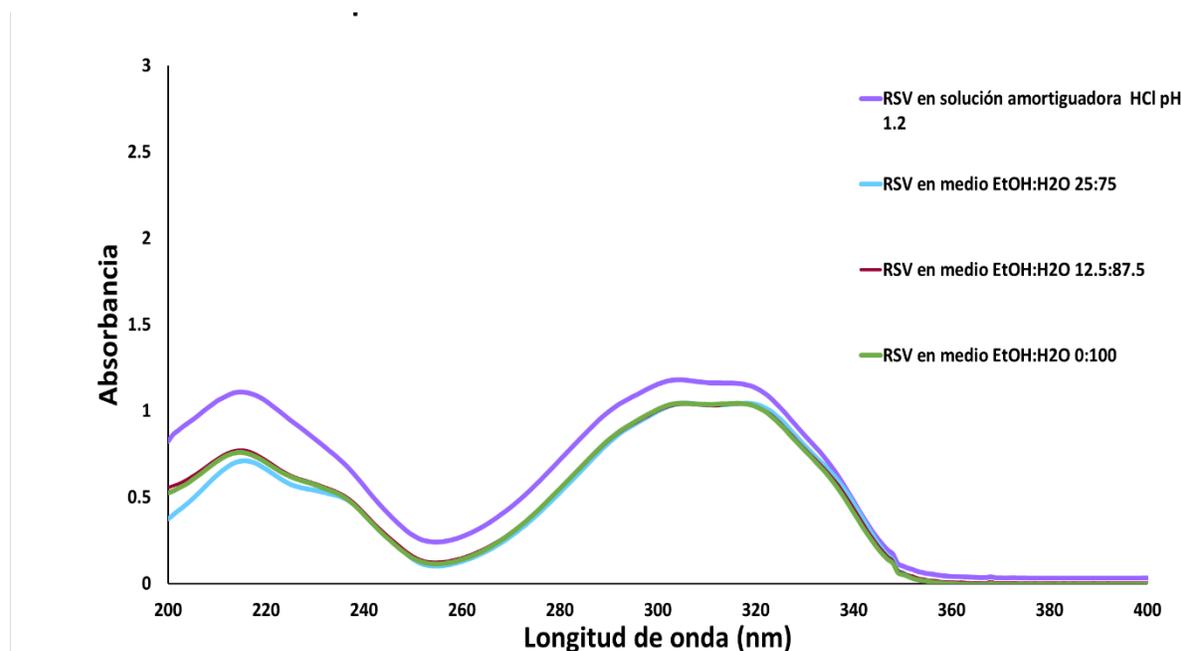


Gráfico 1. Espectro de absorción de RSV en diferentes medios

7.1.2 Barrido espectrofotométrico de los excipientes

Se observa en el *Grafico 2* que los excipientes no absorben a en un rango de 275 a 400 nm, por lo que no hay interferencia de los acarreadores en las señales obtenidas del RSV.

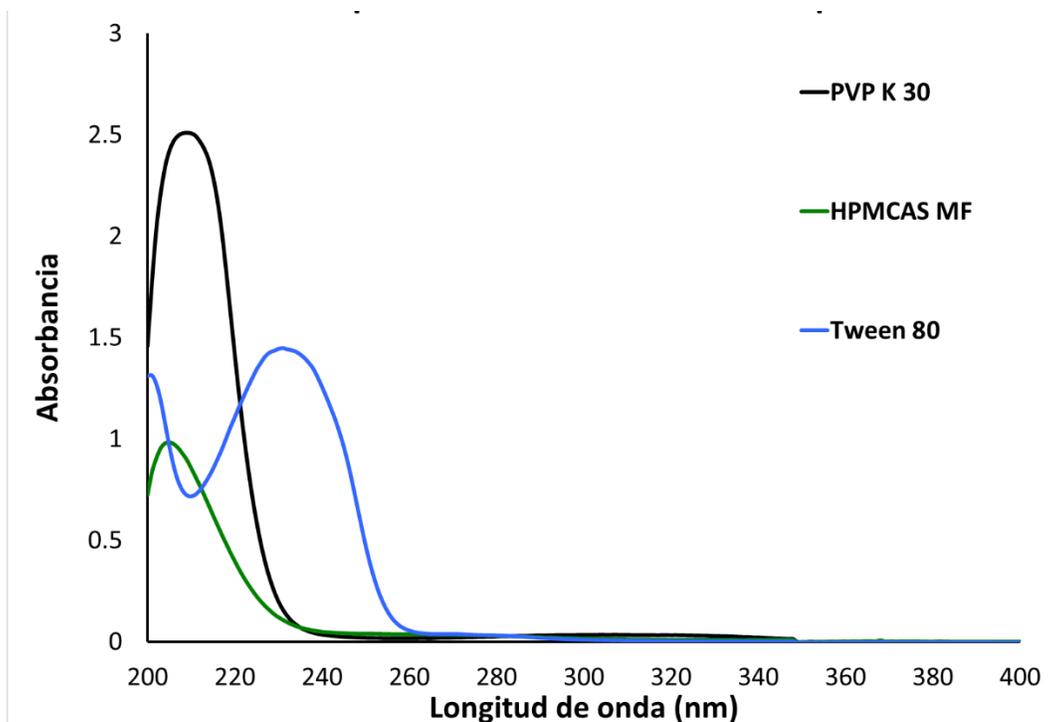


Gráfico 2. Espectro de absorción de los excipientes empleados como acarreadores en la elaboración de las dispersiones sólidas

7.1.3 Barrido espectrofotométrico de las dispersiones sólidas de resveratrol

Todas las dispersiones sólidas mostraron una longitud de onda máxima de 306 nm en el medio seleccionado (Solución amortiguadora HCl pH 1.2).

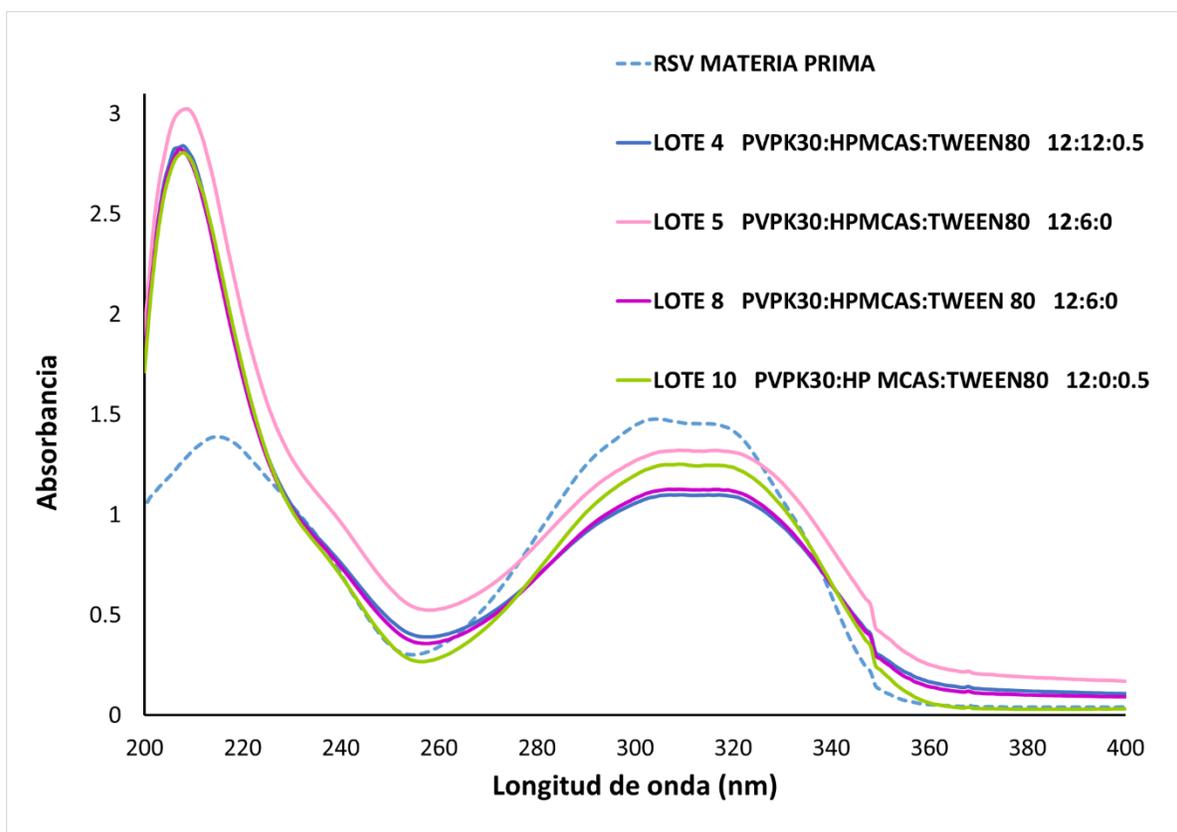


Gráfico 3. Espectro de absorción de las dispersiones sólidas con mayor contenido de PVP K 30 y RSV materia prima

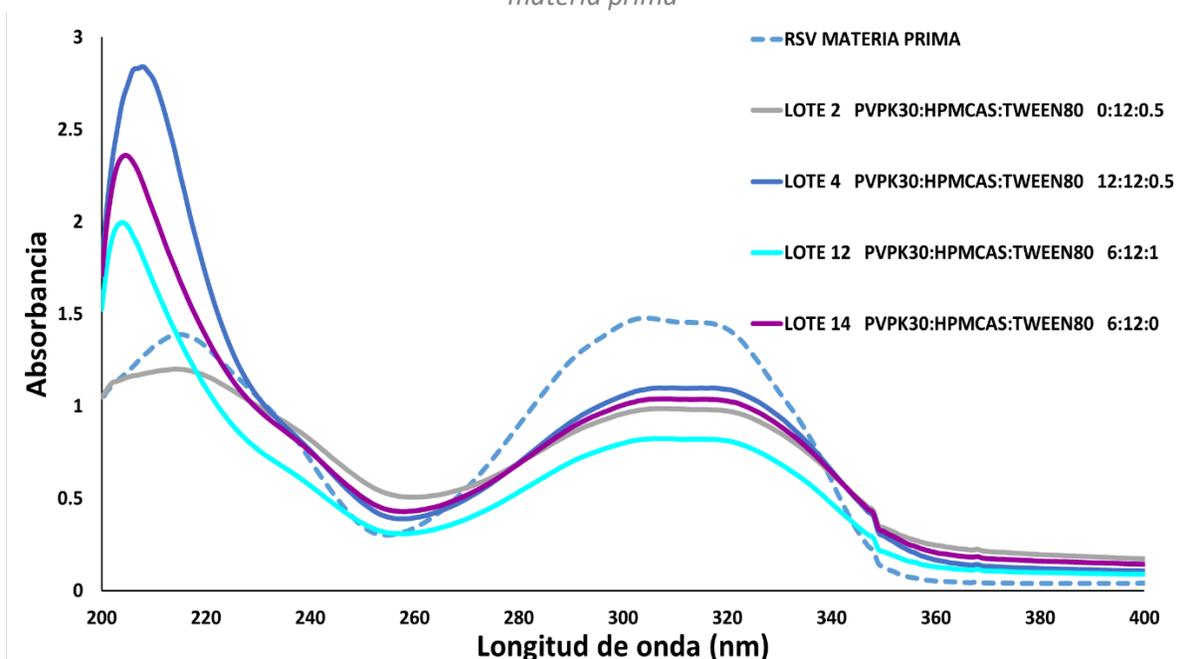


Gráfico 4. Espectro de absorción de las dispersiones sólidas con mayor contenido de HPMCAS y de RSV materia prima

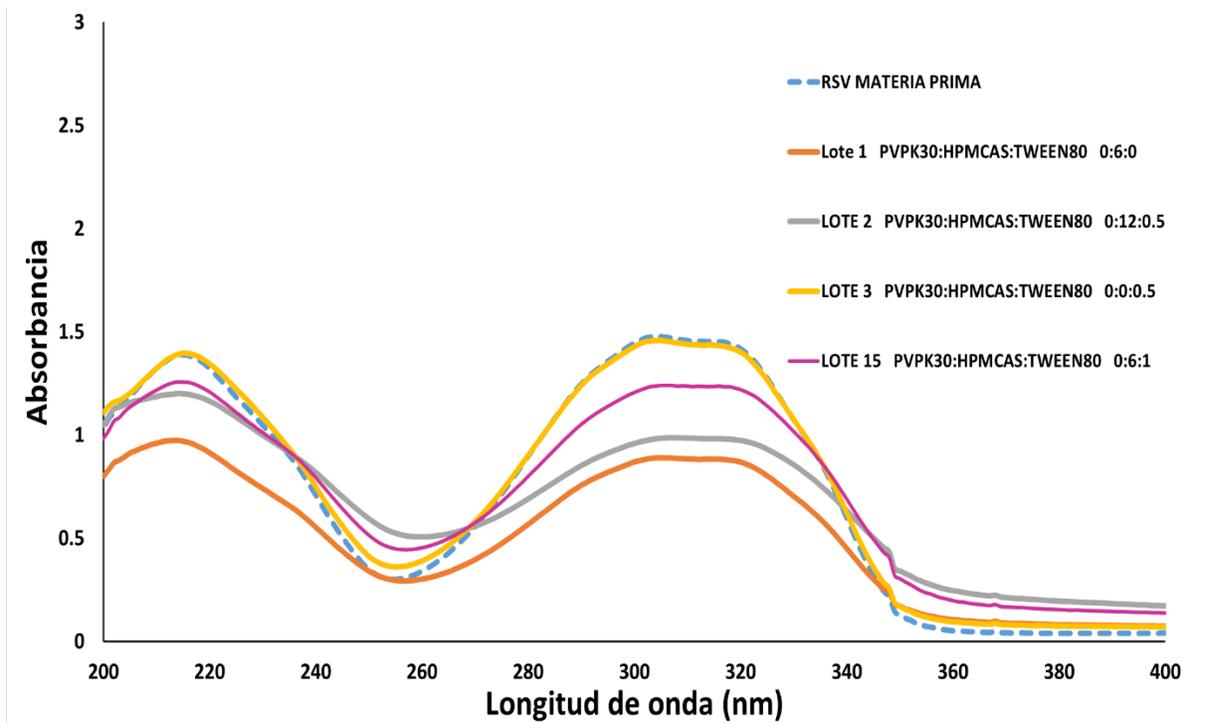


Gráfico 5. Espectro de absorción de las dispersiones sólidas de RSV materia prima sin contenido de PVP K 30.

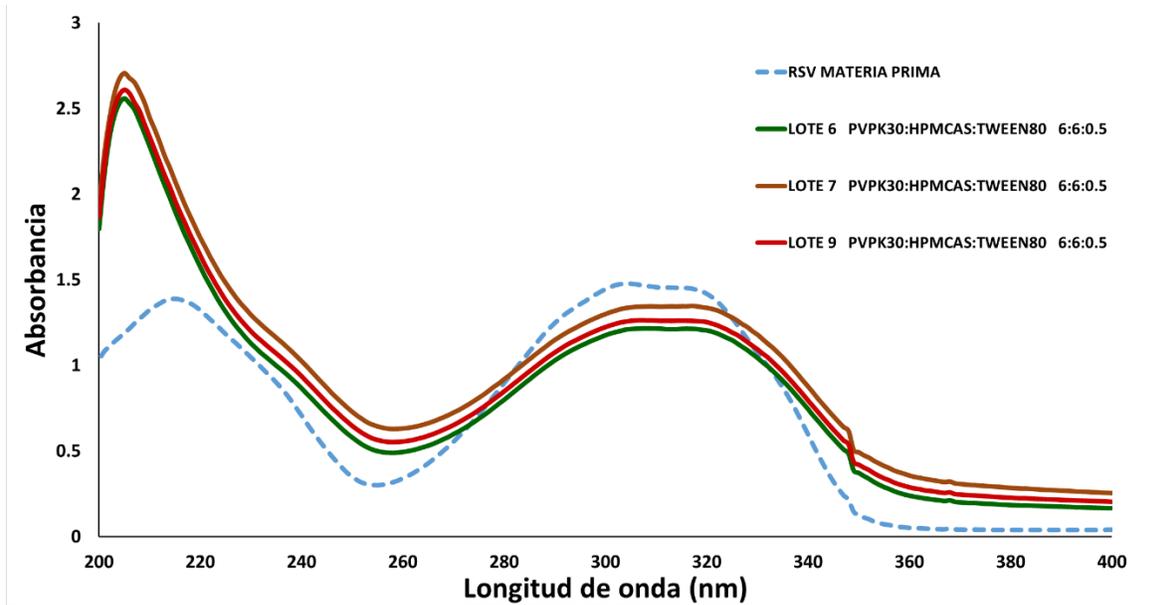


Gráfico 6. Barrido espectrofotométrico de los lotes centrales de las Dispersiones sólidas de RSV y de RSV materia prima

7.2 Espectrometría de Infrarrojo cercano

Se eligió realizar un análisis de espectrometría de Infrarrojo Cercano (NIRS por sus siglas en inglés), la cual es una técnica no destructiva de la muestra, no requiere algún tipo de tratamiento y no produce residuos.

Es sabido que la aplicación de la espectroscopía NIR permite obtener información tanto cuantitativa como cualitativa. Para fines del presente trabajo, solo se muestra un análisis cualitativo, el cual consiste en el agrupamiento o separación de muestras en función de las similitudes o diferencias de sus características espectrales. Esta aplicación puede ser valiosa para la identificación de materias primas y para estudiar la composición de cada una de las dispersiones sólidas elaboradas.

Las muestras se leyeron en un rango de longitud de onda de 1100 a 2500 nm (9090-4000 cm^{-1}). La forma más habitual de cuantificar la absorción de energía es a partir de la medida de la energía reflejada ($A = \log(1/R)$) o transmitida ($A = \log(1/T)$) por la muestra, donde R y T son el valor de reflectancia o transmitancia respectivamente. A continuación se muestran los espectros obtenidos.

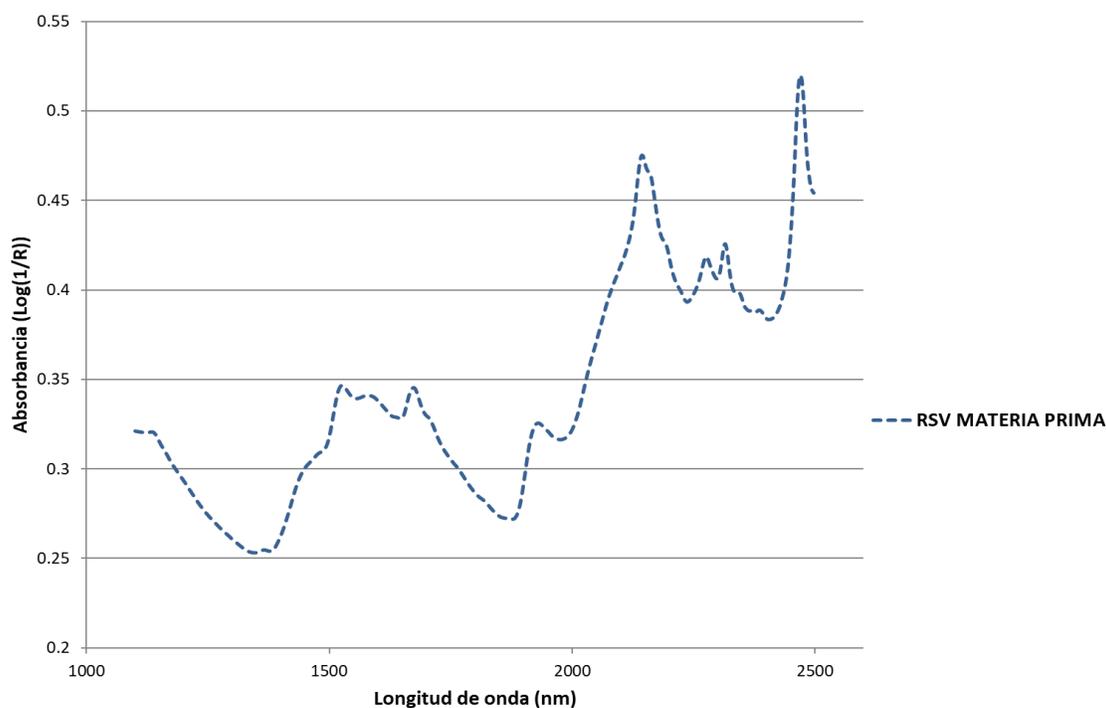


Gráfico 7. Espectro infrarrojo de RSV materia prima

La materia prima de Resveratrol empleada muestra picos característicos a 1526 nm (6553 cm^{-1}), 1576 nm (6345 cm^{-1}), 1674 nm (5973 cm^{-1}), 1930 nm (5181 cm^{-1}), 2144 nm (2664 cm^{-1}), 2278 nm (4390 cm^{-1}), 2316 nm (4318 cm^{-1}) y 2470 nm (4049 cm^{-1}).

La baja diferenciación que normalmente presentan los espectros puede ser mejorada derivando los espectros obtenidos. El punto máximo de absorción del espectro normal corresponde a un mínimo en la segunda derivada, como se muestra a continuación para el espectro del RSV materia prima.

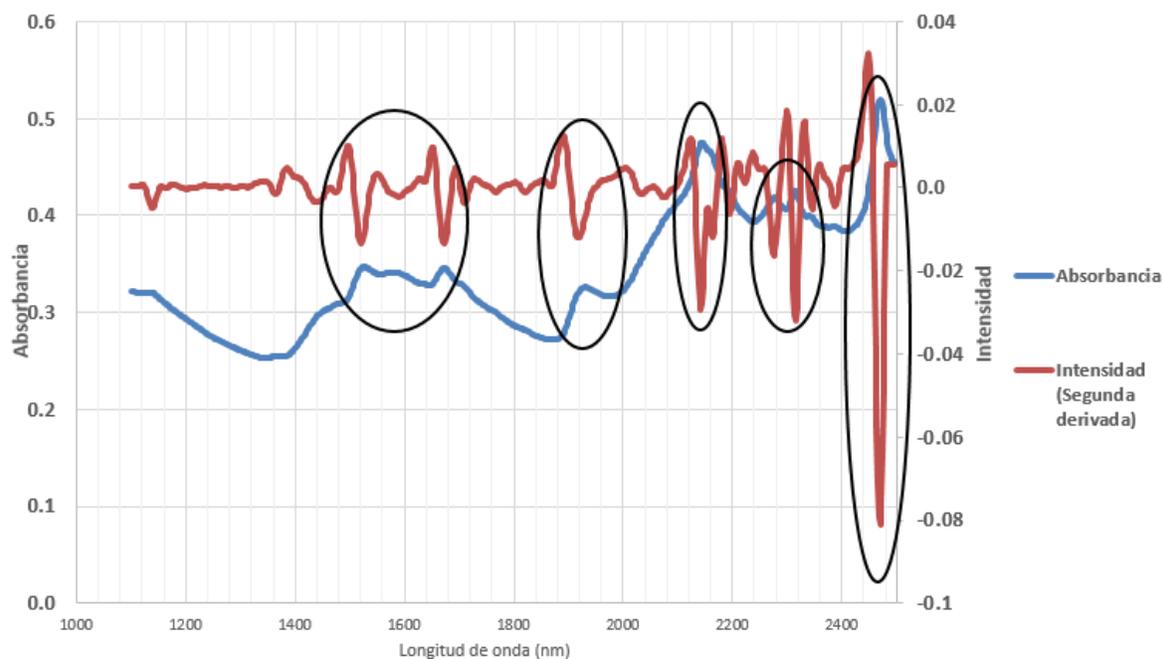


Gráfico 8. Superposición del espectro NIR de resveratrol sin derivar y el espectro de la segunda derivada

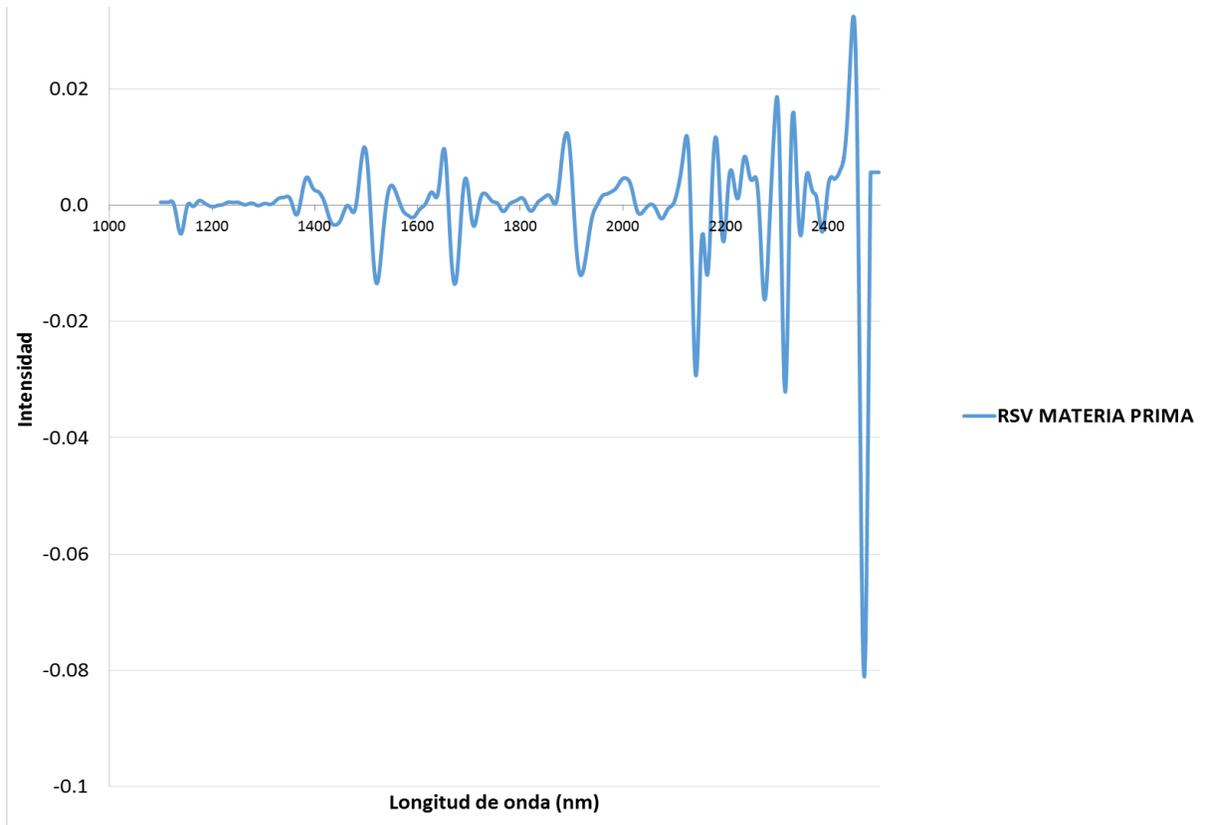


Gráfico 9. Espectro infrarrojo de RSV materia prima: segunda derivada

A continuación, se presentan los perfiles de espectrometría de infrarrojo cercano para las dispersiones sólidas de RSV.

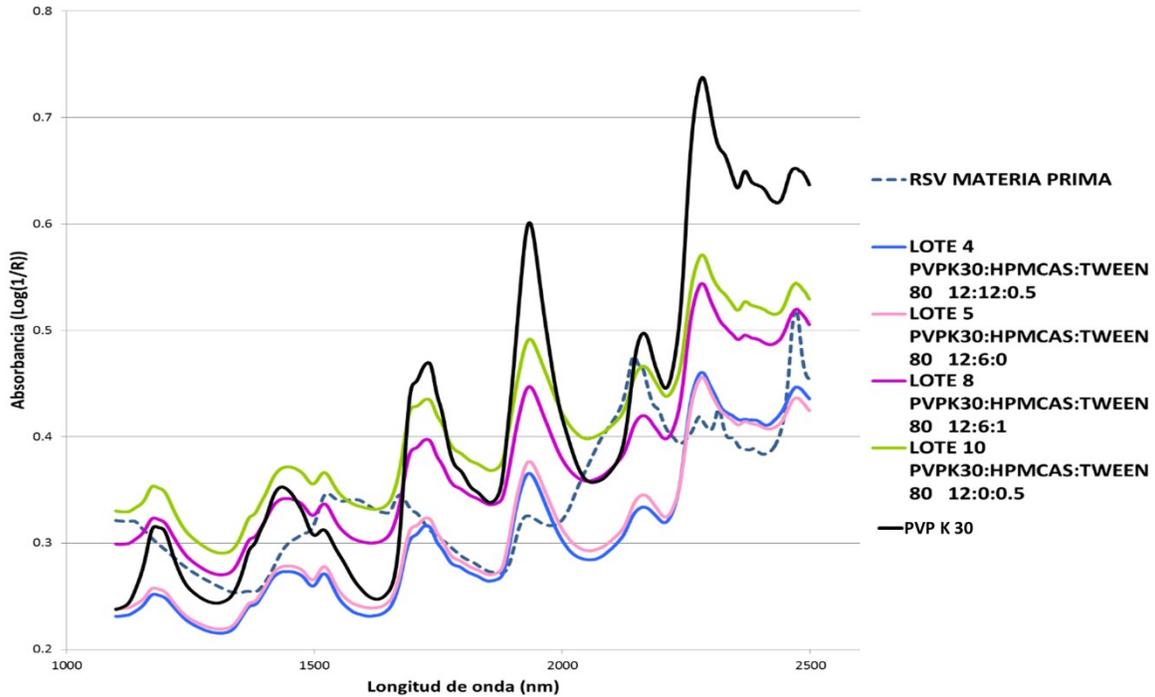


Gráfico 10. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de PKP K 30

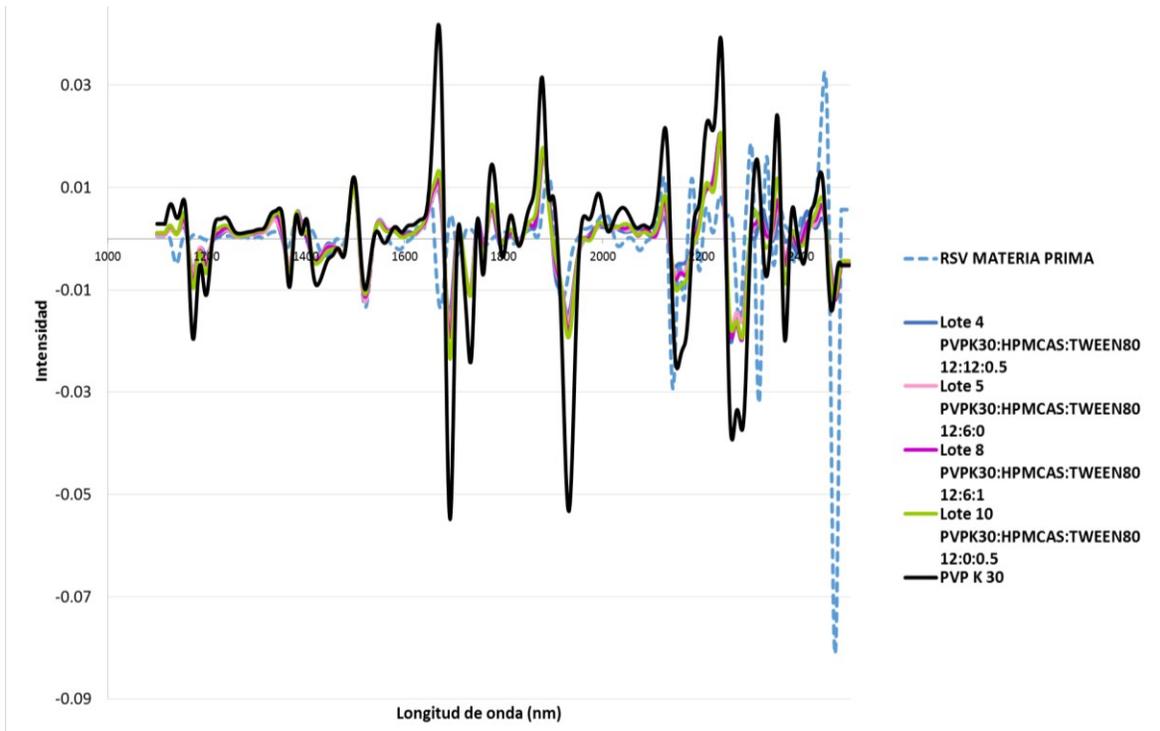


Gráfico 11. Espectros de infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de PVP K 30: segunda derivada

El gráfico 10 muestra los espectros de las dispersiones marcadas como lotes 4, 5, 8 y 10, las cuales corresponden a las formulaciones con el nivel más alto de PVP K 30. De la misma manera, se muestran los espectros de la materia prima y de este excipiente. Como se aprecia, las dispersiones muestran un espectro más parecido al de polímero que a la materia prima, lo cual puede atribuirse a un efecto de dilución del activo dentro del polímero al encontrarse en mayor proporción

Al realizar la derivación del espectro y tener mejor visualización de los picos, se tiene que las dispersiones sólidas tienden a ser similares al espectro del polímero PVP K 30, sin embargo, existen picos que siguen la tendencia del resveratrol materia prima.

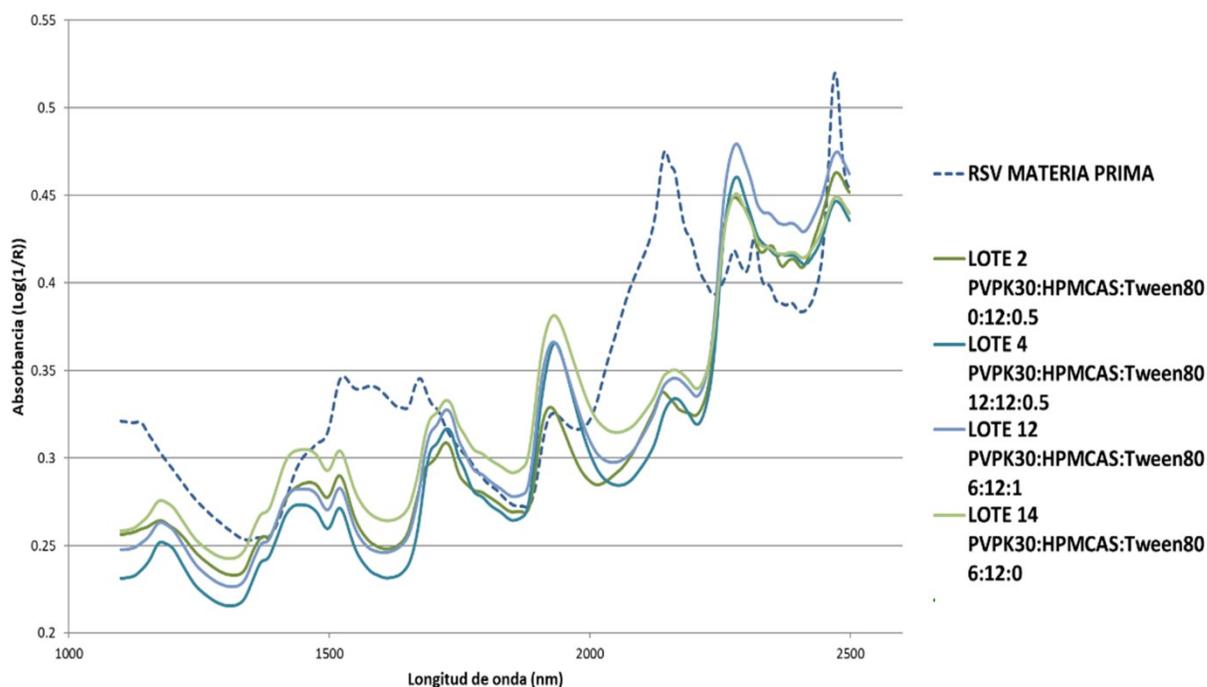


Gráfico 12. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de HPMCAS MF

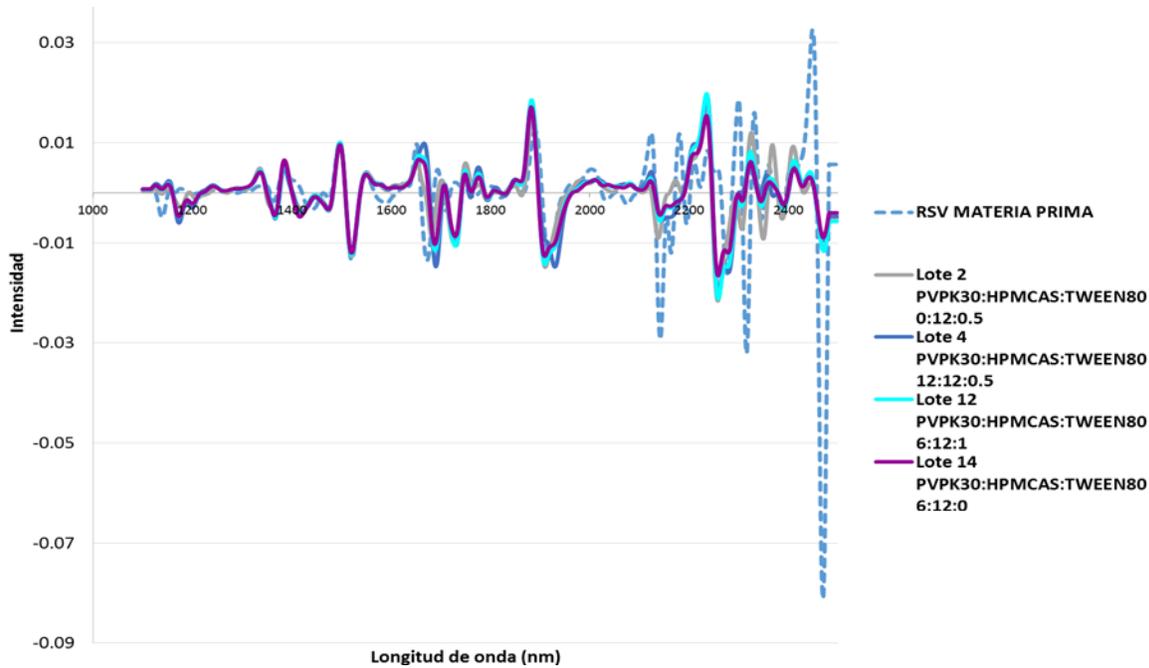


Gráfico 13. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas con mayor contenido de HPMCAS MF: segunda derivada

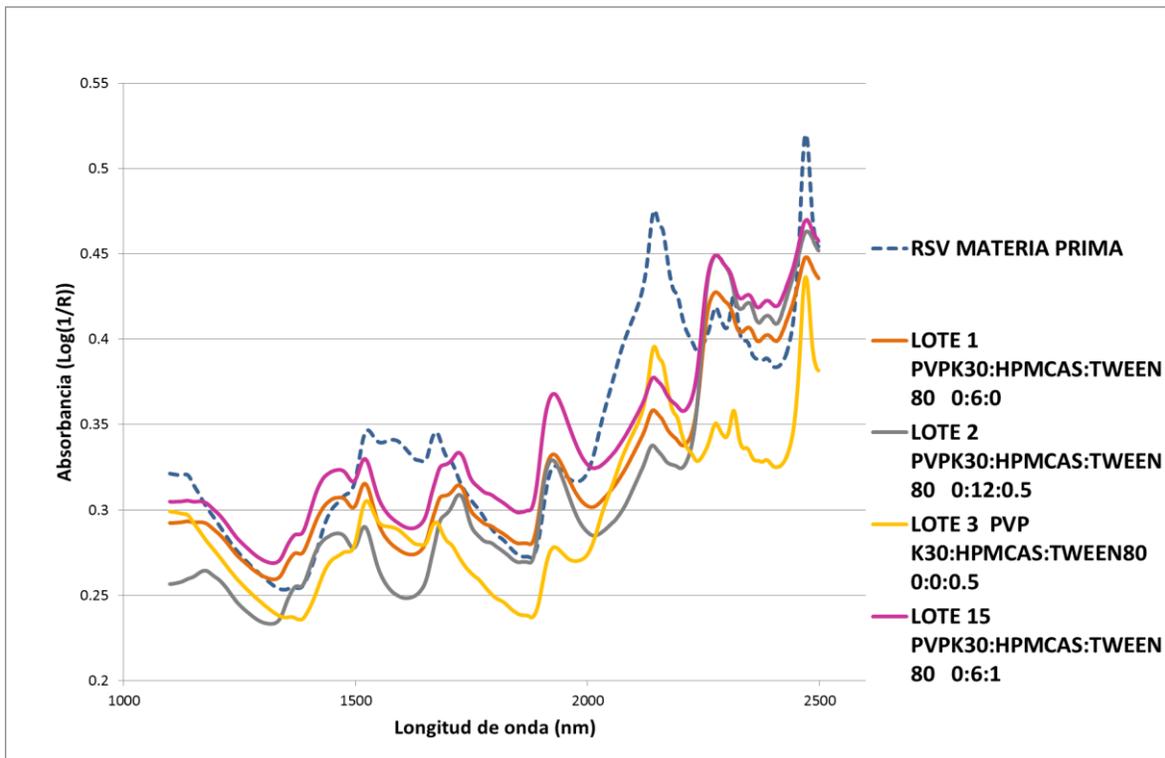


Gráfico 14. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas sin contenido de PVP K30

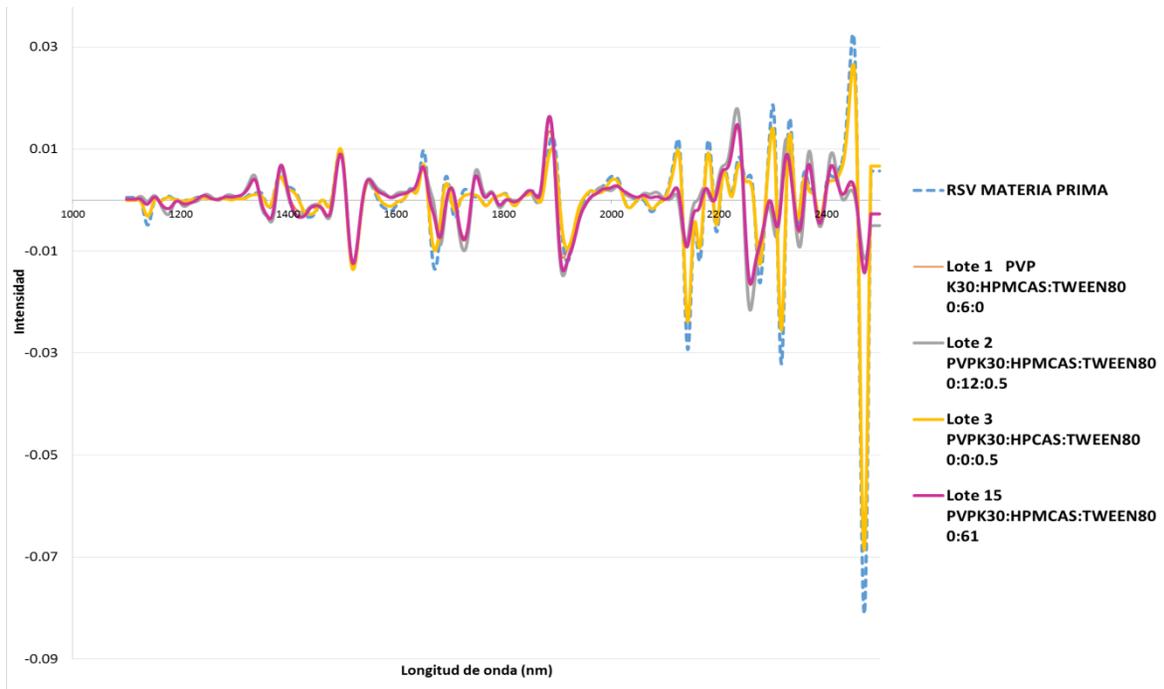


Gráfico 15. Espectros de Infrarrojo cercano de las dispersiones sólidas sin contenido de PVP K30: segunda derivada

Los gráficos 14 y 15 muestran los espectros de infrarrojo cercano de aquellas dispersiones sólidas que no contienen PVP K 30, los lotes 1,2 y 15 presentan espectros parecidos debido a la presencia de HPMCAS MF, sin embargo, el lote 3, formulado únicamente con un nivel central de Tween 80®, presenta un comportamiento similar a la materia prima.

Todos los espectros presentan picos característicos a 1526 y 2144 nm lo que indica la presencia de resveratrol en las dispersiones sólidas formuladas.

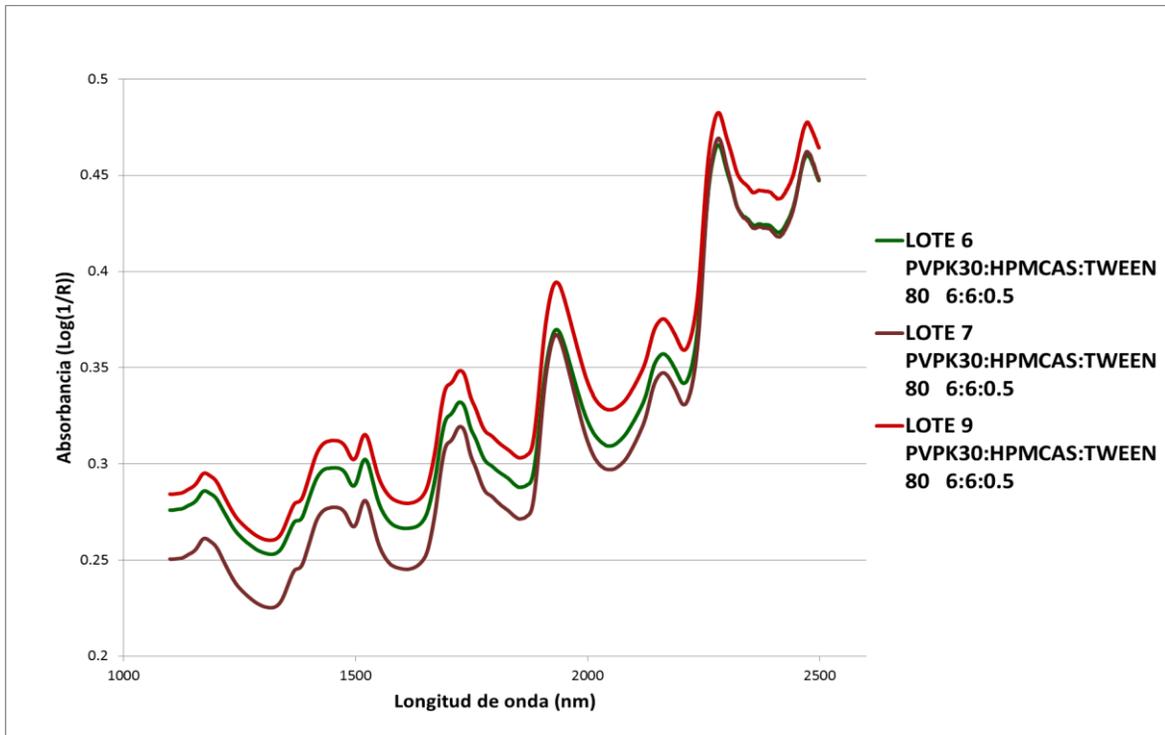


Gráfico 16. Espectros de Infrarrojo cercano de lotes centrales

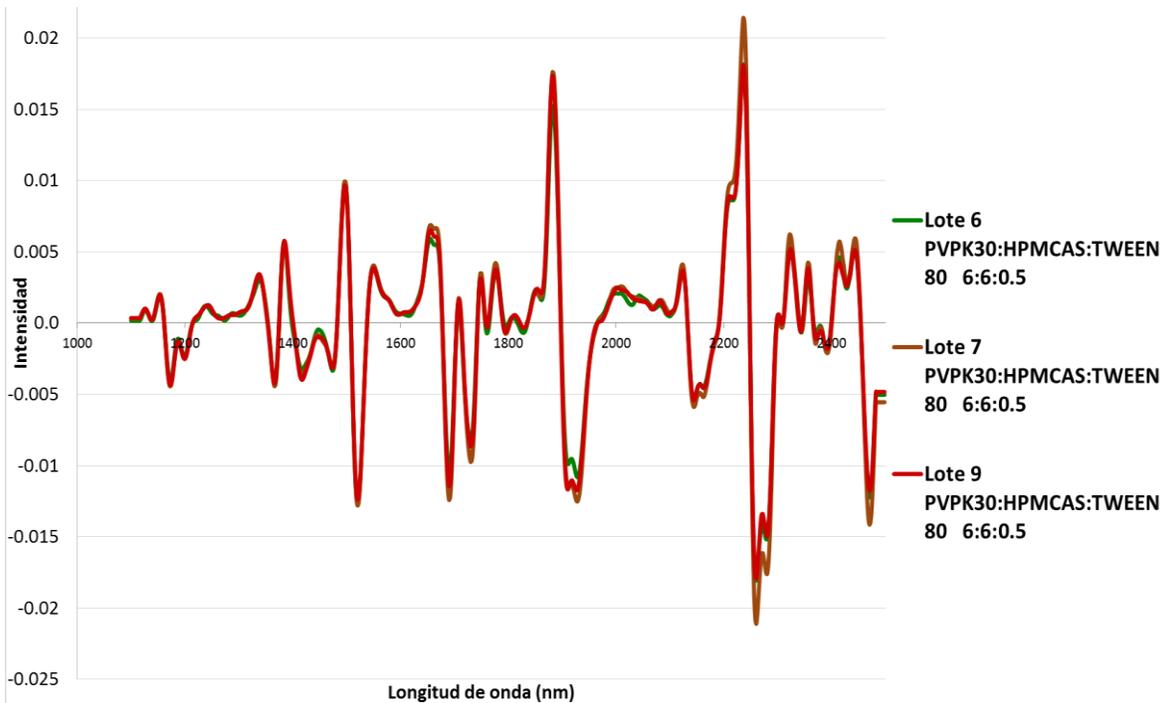


Gráfico 17. Espectros de Infrarrojo cercano de lotes centrales: segunda derivada

Los lotes centrales también fueron sometidos a espectrometría NIR, como se observa en los gráficos 16 y 17. Al ser formulaciones iguales, los gráficos se superponen al obtener la segunda derivada

7.3 Validación del método analítico para perfiles de disolución.

7.3.1 Linealidad

Los datos obtenidos en la curva de calibración en medio EtOH:H₂O 50:50, se sometieron a un análisis estadístico para demostrar la linealidad del sistema.

Tabla 4. Resultados de las características evaluadas para la linealidad del sistema de la curva de calibración en medio EtOH:H₂O 50:50 con un nivel de significancia =95%.

Resultados de la regresión	
% C.V.	1.0994
Coefficiente de correlación múltiple	0.9999
Coefficiente de Determinación (R ²)	0.9999
Pendiente = 0.142447	
Inferior 95%	Superior 95%
0.1421	0.1427
Intercepto (b) = 0.001780	
Inferior 95%	Superior 95%
-0.0007	0.0042

Tabla 5. Resultados de linealidad del sistema en medio EtOH:H₂O 50:50

	Absorbancia/ Concentración
Promedio	0.0016
Desviación estándar	0.1435
%CV	1.0994

Tabla 6. Resultados del análisis de varianza para la curva de calibración en medio EtOH:H₂O 50:50

ANÁLISIS DE VARIANZA					
	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>
Regresión	1	11.9999	11.9999	912143.801	1.75993E-39
Residuos	16	0.0002	1.3155E-05		
Total	17	12.0001			

Se realizó un análisis de varianza para calcular el valor de F, como el valor de F calculada es mayor al valor crítico de F, se puede afirmar que existe una relación lineal entre la concentración y absorbancia en el rango de concentraciones que se trabajó.

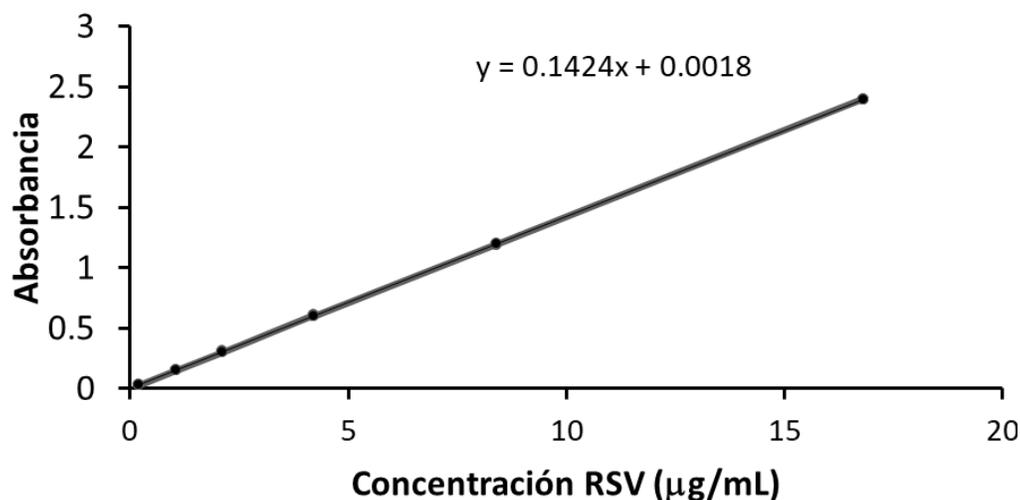


Gráfico 18. Curva de calibración de Resveratrol en una mezcla EtOH:H₂O 50:50

De la misma manera se evaluó una curva de calibración en solución amortiguadora HCl pH 1.2, sometiéndose a un análisis estadístico. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 7. Resultados de las características evaluadas para la linealidad del sistema de la curva de calibración en solución amortiguadora HCl pH 1.2 con un nivel de significancia =95%.

Resultados de la regresión	
% C.V.	1.0108
Coefficiente de correlación múltiple	0.9999
Coefficiente de Determinación (R^2)	0.9999
Pendiente = 0.13745470	
Inferior 95%	Superior 95%
0.1370	0.1379
Intercepto (b) = 0.0025639	
Inferior 95%	Superior 95%
-0.0013	0.0064

Tabla 8. Resultados de linealidad del método en solución amortiguadora HCl pH 1.2

	Absorbancia/ Concentración
Promedio	0.0014
Desviación estándar	0.1380
%CV	1.0108

Tabla 9. Resultados del análisis de varianza para la curva de calibración en solución amortiguadora HCl pH 1.2

ANÁLISIS DE VARIANZA					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	11.1734	11.1734	361989.230	2.85988E-36
Residuos	16	0.00049	3.08668E-05		
Total	17	11.1739			

Se realizó un análisis de varianza para calcular el valor de F , como el valor de F calculada es mayor al *valor crítico de F* , se puede afirmar que existe una relación lineal entre la concentración y absorbancia en el rango de concentraciones que se trabajó.

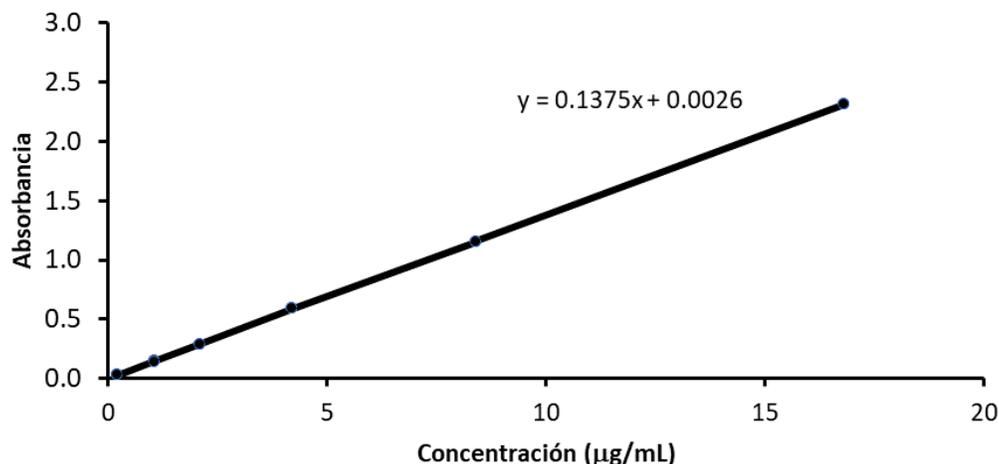


Gráfico 19. Curva de calibración de Resveratrol en solución amortiguadora HCl pH 1.2

De acuerdo con los Gráficos 18 y 19, se observa una tendencia lineal de la concentración de RSV con respecto a la respuesta, en ambos medios. Esta conclusión se refuerza con las estadísticas de regresión de cada curva de calibración, donde los valores obtenidos para el coeficiente de correlación, coeficiente de determinación y coeficiente de variación que se muestran en las tablas 2 y 5 para las curvas de calibración en los dos medios, se encuentran dentro de los criterios de aceptación establecidos para determinar la linealidad del sistema.

Tabla 10. Criterios de aceptación para la evaluar linealidad del sistema

Criterios de aceptación: Linealidad del sistema	
Factor de evaluación	Criterio
Coeficiente de correlación	≥ 0.999
Coeficiente de determinación	≥ 0.98
Error relativo debido a la regresión	$\leq 2\%$
Intercepto	Estadísticamente = 0
IC intercepto	Contiene al 0
%CV	$\leq 2\%$

A partir de la información arrojada en el análisis realizado para cada medio, se determina que existe una relación lineal entre la concentración de RSV y la respuesta analítica con un nivel de significancia del 95%.

7.3.2 Precisión

Para evaluar la precisión del sistema se tomaron en cuenta tres concentraciones por sextuplicado, en ambos medios.

Tabla 11. Resultados para precisión en medio EtOH:H₂O 50:50 y HCl pH 1.2

Concentración (µg/mL)	Medio	EtOH:H ₂ O 50:50		HCl pH 1.2	
		Abs	Abs/ Conc	Abs	Abs/ Conc
1.05	Muestra				
	1	0.1516	0.1444	0.1552	0.1478
	2	0.1510	0.1438	0.1550	0.1476
	3	0.1509	0.1437	0.1553	0.1479
	4	0.1517	0.1445	0.1601	0.1525
	5	0.1508	0.1436	0.1557	0.1483
	6	0.1517	0.1445	0.1557	0.1483
	Promedio		0.1441		0.1487
S		0.00041		0.00187	
% CV		0.2830		1.2547	
4.20	Muestra				
	1	0.5899	0.1405	0.6175	0.1470
	2	0.5925	0.1411	0.6218	0.1480
	3	0.593	0.1412	0.6198	0.1476
	4	0.5935	0.1413	0.6212	0.1479
	5	0.5933	0.1413	0.6226	0.1482
	6	0.5929	0.1412	0.6200	0.1476
	Promedio		0.1411		0.1477
S		0.00032		0.00043	
% CV		0.2247		0.2912	
16.80	Muestra				
	1	2.3955	0.1426	2.5108	0.1495
	2	2.3895	0.1422	2.5073	0.1492
	3	2.3951	0.1426	2.5127	0.1496
	4	2.3899	0.1423	2.5120	0.1495
	5	2.3941	0.1425	2.5098	0.1494
	6	2.3867	0.1421	2.5185	0.1499
	Promedio		0.1424		0.1495

Concentración (µg/mL)	Medio	EtOH:H ₂ O 50:50		HCl pH 1.2	
	S		0.00021		0.00022
	% CV		0.1505		0.1500

Los valores calculados para %CV en las tres concentraciones son menores al 2%, en los dos medios, por lo cual se establece que el sistema es preciso, considerando los criterios establecidos.

Tabla 12. Criterios de aceptación para la evaluar precisión del sistema

Criterios de aceptación: Precisión del sistema	
Factor de evaluación	Criterio
%CV	≤ 2%

7.3.3 Influencia del filtro

Tabla 13. Resultados de la influencia del filtro utilizando una solución de concentración de RSV: 15 µg/mL.

	Concentración de RSV: 15 µg/mL				
	SIN FILTRAR	Microfibra de vidrio GF/D 2.7 µm	Microfibra de vidrio GF/C 1.2 µm	Papel Whatman 540 8 µm	Microfibra de vidrio 934-AH 1.5 µm
Absorbancias de las soluciones de RSV	2.0857	2.0735	2.0791	2.0852	2.085
	2.086	2.0777	2.0823	2.0848	2.0745
	2.0865	2.0775	2.086	2.0867	2.0745
	2.0861	2.0877	2.0793	2.0853	2.0861
		2.079	2.0853	2.0854	2.0758
		2.0762	2.0824	2.086	2.0786
Media	2.0861	2.0786	2.0824	2.0856	2.0791
S	0.0003	0.0048	0.0029	0.0007	0.0052
% CV	0.0158	0.2325	0.1390	0.0325	0.2520
Diferencia Absoluta de solución sin filtrar y filtradas (%)		0.7475	0.3675	0.0508	0.6992

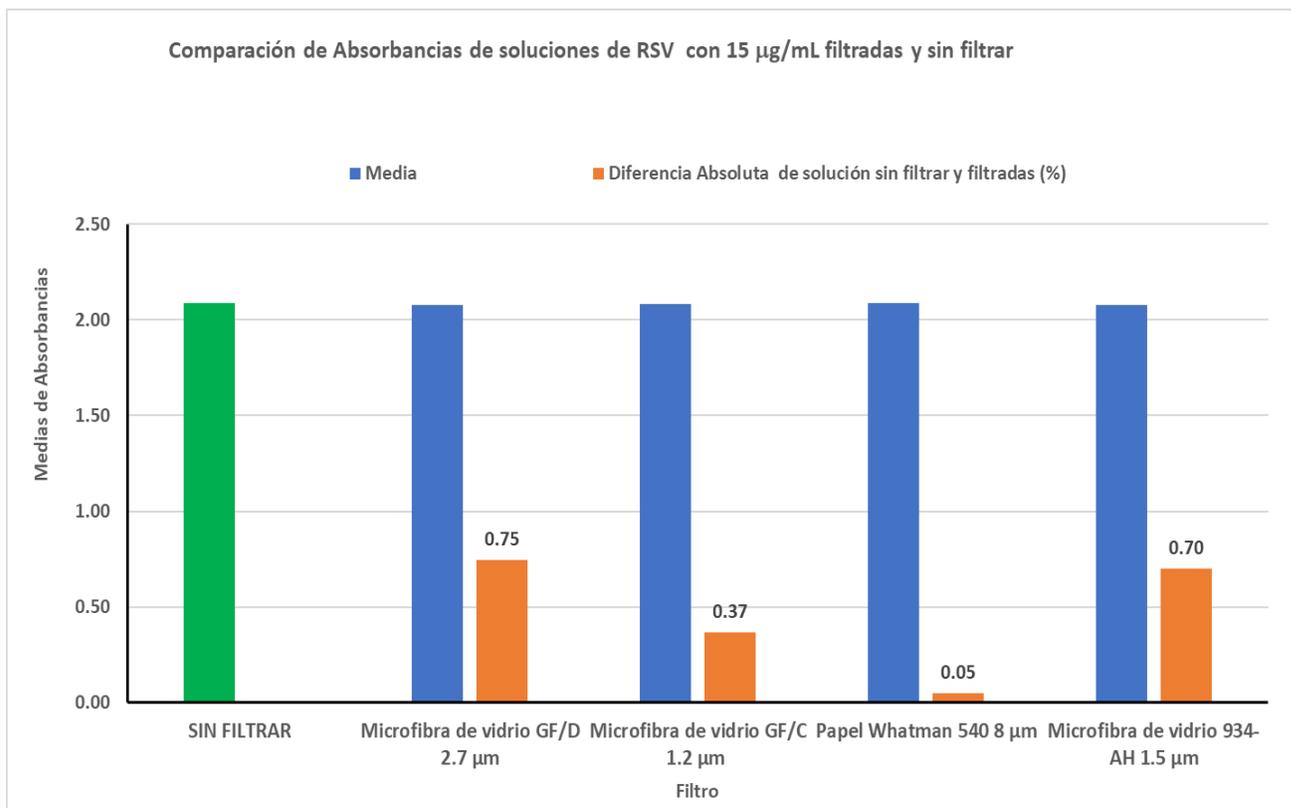


Gráfico 20. Medias y Diferencias absolutas para evaluar influencia del filtro en soluciones de RSV a una concentración de 15 µg/mL

Tabla 14. Resultados de la influencia del filtro utilizando una solución de concentración de RSV: 1.5 µg/mL

	Concentración de RSV 1.5 µg/mL				
	SIN FILTRAR	Microfibra de vidrio GF/D 2.7 µm	Microfibra de vidrio GF/C 1.2 µm	Papel Whatman 540 8 µm	Microfibra de vidrio 934-AH 1.5 µm
Absorbancias de las soluciones de RSV	0.2106	0.2092	0.2107	0.2089	0.2077
	0.2106	0.2094	0.2094	0.2098	0.2077
	0.2085	0.2107	0.2084	0.208	0.2094
	0.2084	0.2108	0.2106	0.2082	0.2064
		0.2107	0.2107	0.2072	0.2053

Concentración de RSV 1.5 µg/mL					
	SIN FILTRAR	Microfibra de vidrio GF/D 2.7 µm	Microfibra de vidrio GF/C 1.2 µm	Papel Whatman 540 8 µm	Microfibra de vidrio 934-AH 1.5 µm
Media	0.2095	0.2109	0.2095	0.2083	0.2087
S	0.0012	0.0008	0.0009	0.0009	0.0015
% CV	0.5928	0.3652	0.4484	0.4216	0.7203
Diferencia Absoluta de solución sin filtrar y filtradas (%)		0.0758	0.0358	0.1125	0.1992

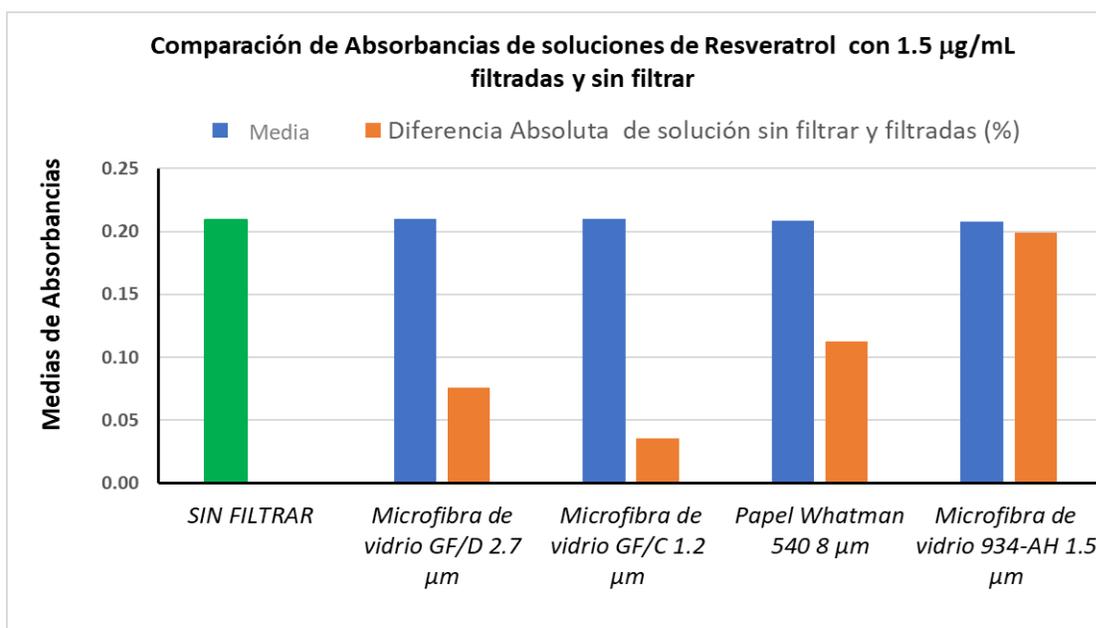


Gráfico 21. Medias y Diferencias absolutas para evaluar influencia del filtro en soluciones de RSV a una concentración de 1.5 µg/mL

Con los datos obtenidos para evaluar la influencia del filtro, se observa que la diferencia absoluta es menor a 2% para todos los tipos de filtro y para las dos concentraciones de RSV, por lo que se cumple el criterio señalado en la NOM-177-SSA1-2013. Se eligió el filtro de microfibra de vidrio grado GF/D (2.7 µm) para llevar a cabo la prueba de disolución en el aparato IV.

Tabla 15. Resultados de la validación del método analítico para perfiles disolución.

Parámetro de Desempeño	Factor de Evaluación	Criterio de Aceptación	Valor obtenido
Linealidad del Sistema	r (coeficiente de correlación)	$r \geq 0.99$	0.9999
	r ² (coeficiente de determinación)	$r^2 \geq 0.98$	0.9999
	IC (B0) (intervalo de confianza de la ordenada al origen)	IC (B0) debe incluir el cero	-0.0007 a 0.0042
	C.V. (coeficiente de variación)	$C.V. \leq 2\%$	1.0994
Precisión del Sistema	C.V. (coeficiente de variación)	$C.V. \leq 2\%$	0.9133
Linealidad del Método	r (coeficiente de correlación)	$r \geq 0.99$	0.9999
	r ² (coeficiente de determinación)	$r^2 \geq 0.98$	0.9999
	IC (B0) (intervalo de confianza de la ordenada al origen)	IC (B0) debe incluir el cero	-0.0012 a 0.0063
	C.V. (coeficiente de variación)	$C.V. \leq 2\%$	1.0107
Precisión del Método	C.V. (coeficiente de variación)	$C.V. \leq 2\%$	1.3292
Influencia del filtro	Diferencia absoluta	La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%	Filtro 1 0.1503 0.3404 Filtro 2 0.3402 0.1725 Filtro 3 0.0479 0.0447 Filtro 4 0.4158 0.3363

7.4 Ensayo de contenido de RSV en las dispersiones sólidas

Tabla 16. Contenido de RSV en las dispersiones sólidas

Dispersión sólida	Peso (g) n=3 de la dispersión sólida	% Promedio (n=3) de RSV en las dispersiones sólidas	% Promedio (n=3) de RSV en función de la estimación teórica	Desviación estándar	% CV
LOTE 1	0.030	12.141	86.692	0.176	1.450
LOTE 2	0.030	7.702	101.596	0.106	1.374
LOTE 3	0.015	50.216	100.932	0.141	0.280
LOTE 4	0.030	3.919	100.266	0.018	0.456
LOTE 5	0.030	5.240	103.368	0.081	1.539
LOTE 6	0.031	7.891	107.409	0.068	0.866
LOTE 7	0.031	7.990	108.604	0.189	2.363
LOTE 8	0.030	5.297	106.561	0.134	2.537
LOTE 9	0.031	7.751	106.176	0.147	1.900
LOTE 10	0.030	7.383	102.830	0.101	1.372
LOTE 11	0.030	12.425	100.360	0.136	1.097
LOTE 12	0.030	5.204	103.064	0.025	0.475
LOTE 13	0.030	13.200	106.329	0.062	0.472
LOTE 14	0.030	4.753	93.128	0.076	1.601
LOTE 15	0.030	10.717	84.687	0.105	0.979

En la *tabla 16* se muestran los resultados obtenidos en la cuantificación de RSV en cada una de las dispersiones sólidas obtenidas, dichos resultados se expresan como gramos de RSV por cada 100 g de dispersión sólida (%).

Además, se muestra una comparación del porcentaje recuperado de RSV respecto a la cantidad teórica, el cual no es menor al 80%, lo que indica que se recupera casi toda la cantidad inicial de RSV.

En todos los casos el %CV es menor al 3%.

7.5 Prueba de disolución de las dispersiones sólidas en el aparato IV USP

Para la construcción de los perfiles de disolución, se colectaron los volúmenes a tiempos determinados, se obtuvieron las respuestas analíticas y se determinaron las concentraciones y el porcentaje de resveratrol disuelto para cada una de las formulaciones.

A continuación, se muestran los perfiles obtenidos para cada una de ellas, así como los resultados de la materia prima. También se muestran las tablas y gráfico correspondientes al porcentaje disuelto de resveratrol en función del tiempo.

Tabla 17. Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Materia prima, lotes 1-3).

Tiempo de muestreo (min)	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Promedio \pm Desviación estándar			
	Materia prima	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	29.7596 \pm 1.5530	25.9279 \pm 4.5064	7.5443 \pm 0.6097	13.8023 \pm 3.1143
2	33.1906 \pm 1.8941	30.1836 \pm 4.3477	8.6457 \pm 0.2679	16.5690 \pm 3.9006
3	35.9412 \pm 1.3909	33.1238 \pm 4.3181	8.9919 \pm 0.2343	22.0414 \pm 6.8762
4	38.8828 \pm 0.3137	37.3399 \pm 2.3369	9.1621 \pm 0.2300	19.4290 \pm 3.7624
5	36.2539 \pm 1.3352	35.0215 \pm 2.1330	9.2507 \pm 0.2130	17.5419 \pm 2.4781
10	32.4681 \pm 2.0795	32.0790 \pm 2.2117	9.3895 \pm 0.1813	15.6289 \pm 2.1325
15	28.2068 \pm 2.3529	29.3132 \pm 1.4977	9.3769 \pm 0.2957	13.8815 \pm 1.8203
20	24.6341 \pm 2.5712	27.5026 \pm 1.1493	9.1230 \pm 0.3280	12.3047 \pm 1.1482
25	20.5240 \pm 1.2335	26.0081 \pm 0.9974	8.8704 \pm 0.3325	11.1320 \pm 0.9140
30	17.4688 \pm 0.4224	24.4300 \pm 1.1504	8.6655 \pm 0.2604	9.5766 \pm 0.5315
40	14.2980 \pm 0.6470	22.0291 \pm 1.1590	8.4535 \pm 0.2050	7.9960 \pm 0.3762
50	12.0106 \pm 1.2434	20.1720 \pm 1.4359	8.1624 \pm 0.1030	7.3387 \pm 1.0201
60	9.9929 \pm 1.0090	18.2580 \pm 0.9718	7.8493 \pm 0.1719	6.0288 \pm 0.1222
90	7.1359 \pm 0.9562	15.7567 \pm 0.7876	7.2743 \pm 0.3499	4.8199 \pm 0.3858
120	5.7370 \pm 0.8954	13.2385 \pm 1.1171	6.6840 \pm 0.5300	3.8271 \pm 0.0897
150	4.6078 \pm 0.1440	11.1483 \pm 0.9408	5.7398 \pm 0.6590	3.4639 \pm 0.0259
180	3.7194 \pm 0.0912	9.1656 \pm 0.8107	4.8445 \pm 0.3818	3.1416 \pm 0.0714

Tabla 18. Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Continuación: lotes 4-7).

Tiempo de muestreo (min)	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Promedio \pm Desviación estándar			
	Lote 4	Lote 5	Lote 6	Lote 7
1	59.3170 \pm 3.6239	46.0268 \pm 3.2909	12.6281 \pm 0.8815	11.8624 \pm 1.4068
2	66.4810 \pm 2.5361	53.5090 \pm 2.7787	13.8057 \pm 0.7160	14.3135 \pm 1.0892
3	73.5446 \pm 2.4906	64.9338 \pm 2.7613	15.0630 \pm 0.8528	15.0864 \pm 0.8784
4	80.9397 \pm 2.0810	74.6050 \pm 3.6517	20.7095 \pm 1.4162	20.5895 \pm 1.7387
5	88.0267 \pm 1.4976	88.7057 \pm 5.8279	23.2149 \pm 1.4568	23.5984 \pm 2.3800
10	102.8308 \pm 4.8346	106.6247 \pm 1.7558	28.3929 \pm 0.7275	27.2260 \pm 1.9428
15	120.3918 \pm 9.1826	90.6207 \pm 6.3453	26.0121 \pm 0.7321	25.2852 \pm 2.5294
20	137.1405 \pm 2.6979	80.5726 \pm 3.1842	23.4267 \pm 1.1238	23.0738 \pm 0.6945
25	128.6669 \pm 3.1667	73.9144 \pm 2.6027	21.8246 \pm 1.1579	21.4576 \pm 0.8336
30	120.7000 \pm 4.8575	68.8552 \pm 2.3768	19.8672 \pm 1.4126	19.1662 \pm 1.5348

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tiempo de muestreo (min)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$) Promedio \pm Desviación estándar			
	Lote 4	Lote 5	Lote 6	Lote 7
40	107.6559 \pm 5.2674	63.7351 \pm 1.2423	18.0329 \pm 1.8835	15.8849 \pm 3.2730
50	92.3008 \pm 5.6375	57.3017 \pm 1.4467	14.9187 \pm 0.6352	14.2710 \pm 0.7052
60	79.8309 \pm 3.0937	51.1140 \pm 2.0059	13.4795 \pm 0.3446	12.9217 \pm 0.5892
90	65.9418 \pm 3.0136	43.5288 \pm 0.9398	10.5193 \pm 0.4897	10.1057 \pm 0.9746
120	58.0472 \pm 3.2826	35.9786 \pm 2.6600	7.8430 \pm 0.9049	7.2772 \pm 1.0016
150	50.1456 \pm 2.2350	27.6278 \pm 1.9071	6.4461 \pm 0.8375	5.9702 \pm 1.1096
180	39.5035 \pm 2.3923	19.0334 \pm 5.1879	5.1174 \pm 0.7276	5.0259 \pm 0.5006

Tabla 19. Concentración ($\mu\text{g/mL}$) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Continuación: lotes 8-11)

Tiempo de muestreo (min)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$) Promedio \pm Desviación estándar			
	Lote 8	Lote 9	Lote 10	Lote 11
1	136.6822 \pm 3.8415	12.9421 \pm 0.4134	76.4395 \pm 3.8097	21.7992 \pm 4.0780
2	149.4851 \pm 0.8765	14.1452 \pm 0.8448	92.3760 \pm 8.1621	26.1652 \pm 2.6289
3	160.0650 \pm 1.3532	15.3245 \pm 0.7724	112.6061 \pm 6.6004	28.8399 \pm 0.9813
4	155.9054 \pm 2.0566	20.5448 \pm 1.2102	127.3646 \pm 2.3823	30.8053 \pm 1.7436
5	149.8480 \pm 2.3472	23.2243 \pm 1.8730	143.4268 \pm 8.0447	27.7660 \pm 0.5030
10	138.9663 \pm 2.3263	27.3813 \pm 2.2664	155.4304 \pm 7.5529	25.8760 \pm 1.5378
15	125.8475 \pm 2.6625	25.5698 \pm 1.8637	144.3641 \pm 11.4866	23.1899 \pm 2.1294
20	114.6840 \pm 3.6741	22.4174 \pm 0.8807	128.8869 \pm 5.8120	20.3437 \pm 1.5110
25	100.8065 \pm 2.9473	20.6648 \pm 0.5808	113.4562 \pm 6.2547	17.4052 \pm 1.5418
30	89.7486 \pm 1.8379	19.0462 \pm 0.9878	101.1072 \pm 5.0216	13.5301 \pm 1.3900
40	72.7262 \pm 4.3784	16.0919 \pm 1.2249	90.2072 \pm 3.6601	9.3219 \pm 1.4166
50	58.9391 \pm 2.4688	14.5279 \pm 0.6347	78.7106 \pm 4.9165	7.6233 \pm 1.4031
60	44.1820 \pm 2.4186	13.2273 \pm 0.4019	63.0415 \pm 1.5758	6.0606 \pm 0.7919
90	27.8806 \pm 2.4500	10.2102 \pm 0.8875	46.3968 \pm 1.4416	4.7625 \pm 0.6443
120	19.3066 \pm 1.2062	7.6124 \pm 0.9020	27.6320 \pm 4.4858	3.8631 \pm 0.3904
150	14.4791 \pm 1.0640	6.2068 \pm 0.8658	18.4624 \pm 2.8979	3.4675 \pm 0.4466
180	11.7592 \pm 0.4925	5.0208 \pm 0.6155	14.5981 \pm 0.3395	2.9393 \pm 0.5088

Tabla 20. Concentración ($\mu\text{g/mL}$) de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas: datos no acumulados, obtenidos en el aparato IV USP (Continuación: lotes 12-15)

Tiempo de muestreo	Concentración ($\mu\text{g/mL}$) Promedio \pm Desviación estándar
--------------------	--

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

(min)	Lote 12	Lote 13	Lote 14	Lote 15
1	24.7966 ±2.6111	21.3173 ±1.7194	32.2900 ±2.9129	27.5826 ±3.6670
2	26.8217 ±2.4965	27.3758 ±4.0724	35.3710 ±2.6582	31.5633 ±4.3802
3	28.5057 ±2.4959	35.6495 ±3.1321	38.1110 ±2.9904	36.8615 ±3.9533
4	30.0086 ±2.9595	44.0060 ±0.9241	40.0796 ±2.5538	43.5006 ±4.8766
5	31.6879 ±1.9260	38.2412 ±0.7764	42.2458 ±2.8663	40.3455 ±4.3625
10	28.8420 ±2.4073	34.9854 ±0.7889	45.9336 ±2.0316	35.2128 ±1.9184
15	26.5324 ±2.7998	28.0111 ±1.0096	44.3719 ±2.3371	30.5442 ±1.7644
20	23.6418 ±1.8323	23.8515 ±1.4505	42.2387 ±2.3902	26.8573 ±1.2762
25	20.8830 ±0.7941	20.0287 ±1.5993	39.9620 ±2.0744	23.9657 ±1.8910
30	18.9732 ±0.2202	17.1741 ±2.3057	37.2855 ±2.0837	21.1533 ±1.8525
40	15.8900 ±0.7063	14.1811 ±1.8220	34.1480 ±1.8401	18.3666 ±1.0881
50	14.1809 ±0.6489	11.3602 ±1.5887	30.7777 ±1.4920	15.1069 ±0.8147
60	13.2634 ±0.4383	8.8742 ±1.3337	27.2403 ±1.7191	14.0510 ±0.9451
90	11.8188 ±1.1858	6.4035 ±0.4666	23.2396 ±1.6230	12.6971 ±0.2938
120	9.8941 ±1.3396	5.2620 ±0.2658	19.6388 ±1.3407	12.0867 ±0.3154
150	7.5941 ±0.5471	4.2659 ±0.2144	16.5756 ±1.3429	11.5736 ±0.2204
180	6.4253 ±0.3278	3.5286 ±0.1733	14.7385 ±1.0824	11.2526 ±0.3675

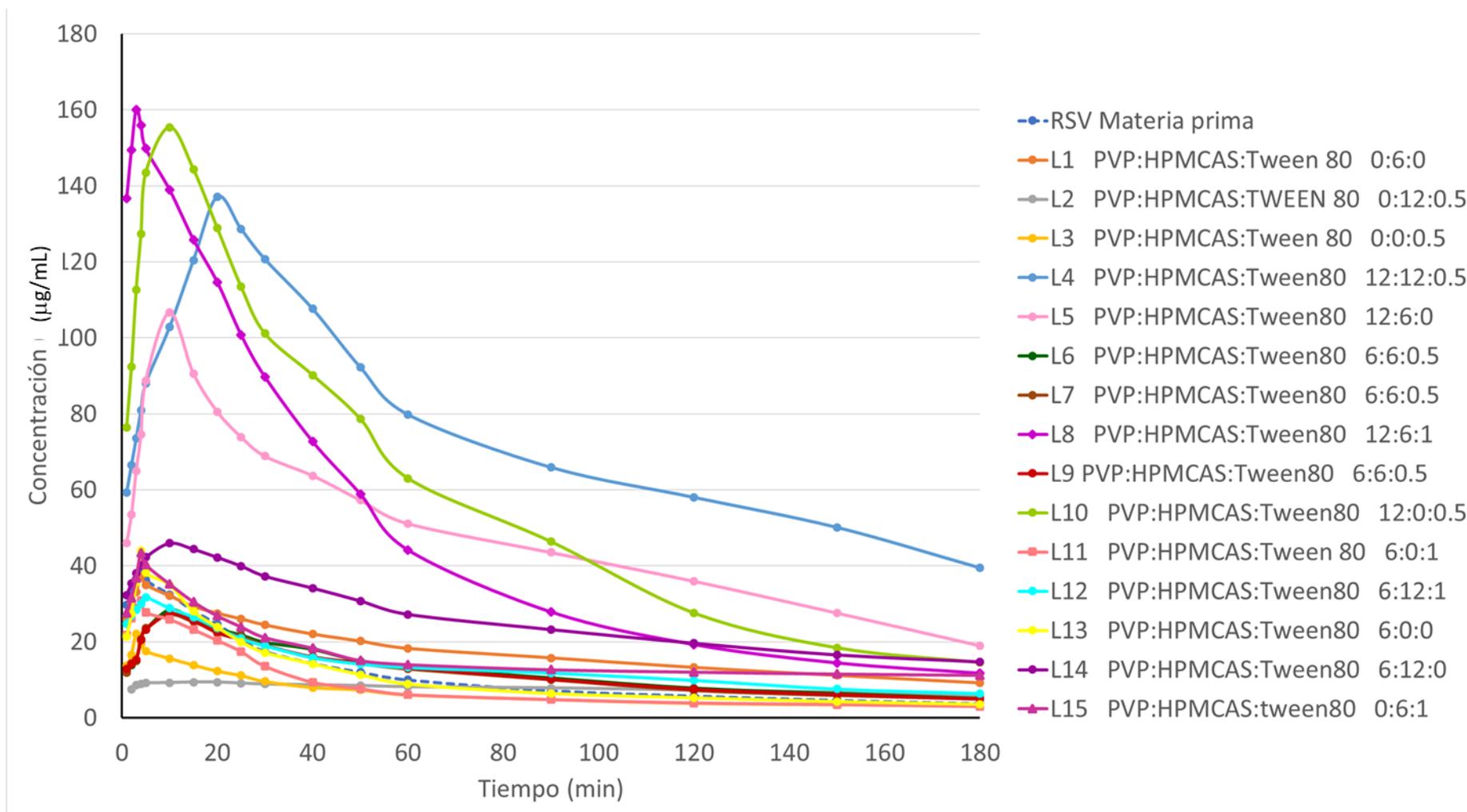


Gráfico 22. Perfiles de Resveratrol disuelto en cada una de las dispersiones sólidas, Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.

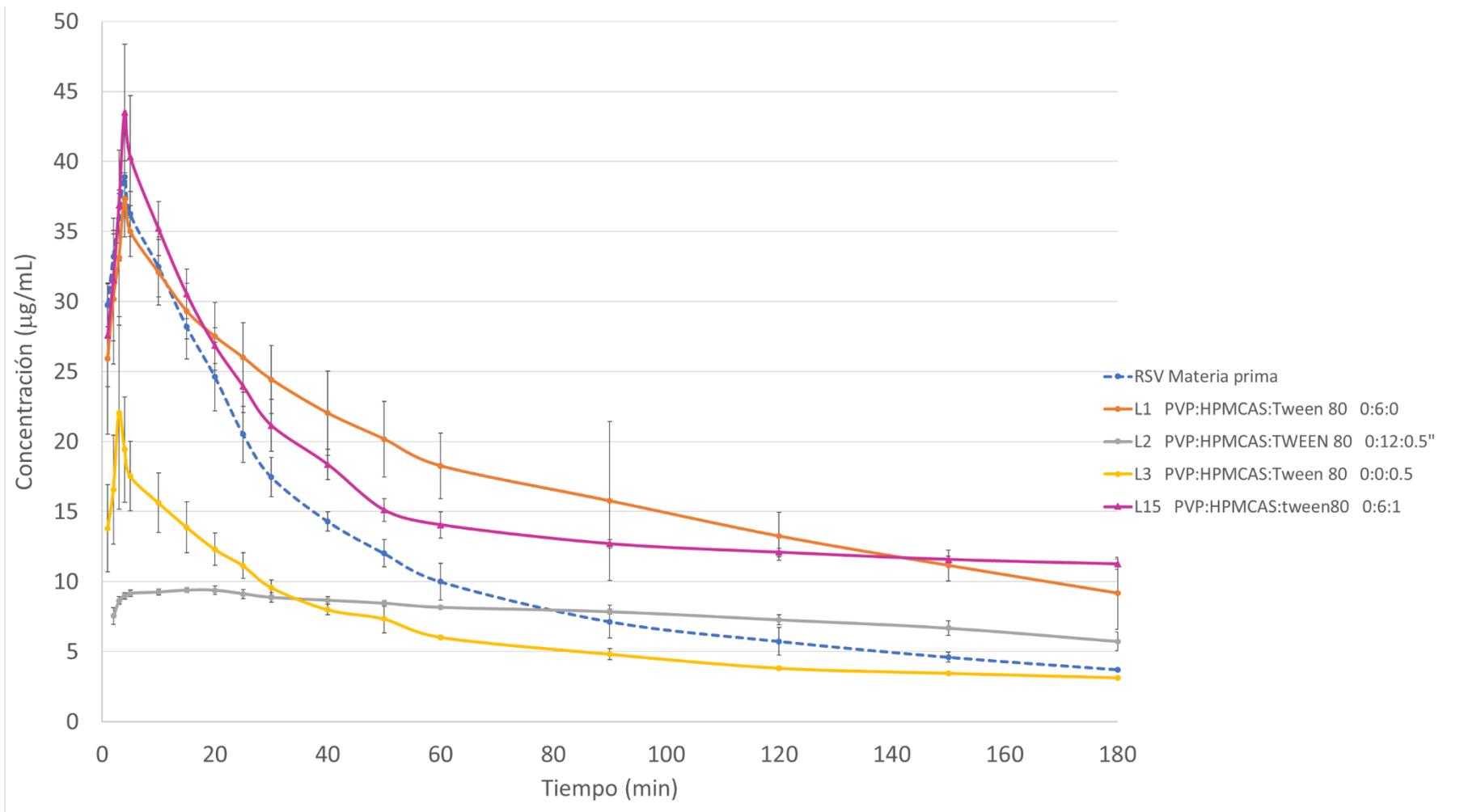


Gráfico 23. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel bajo de PVP K 30 (Media ± Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.

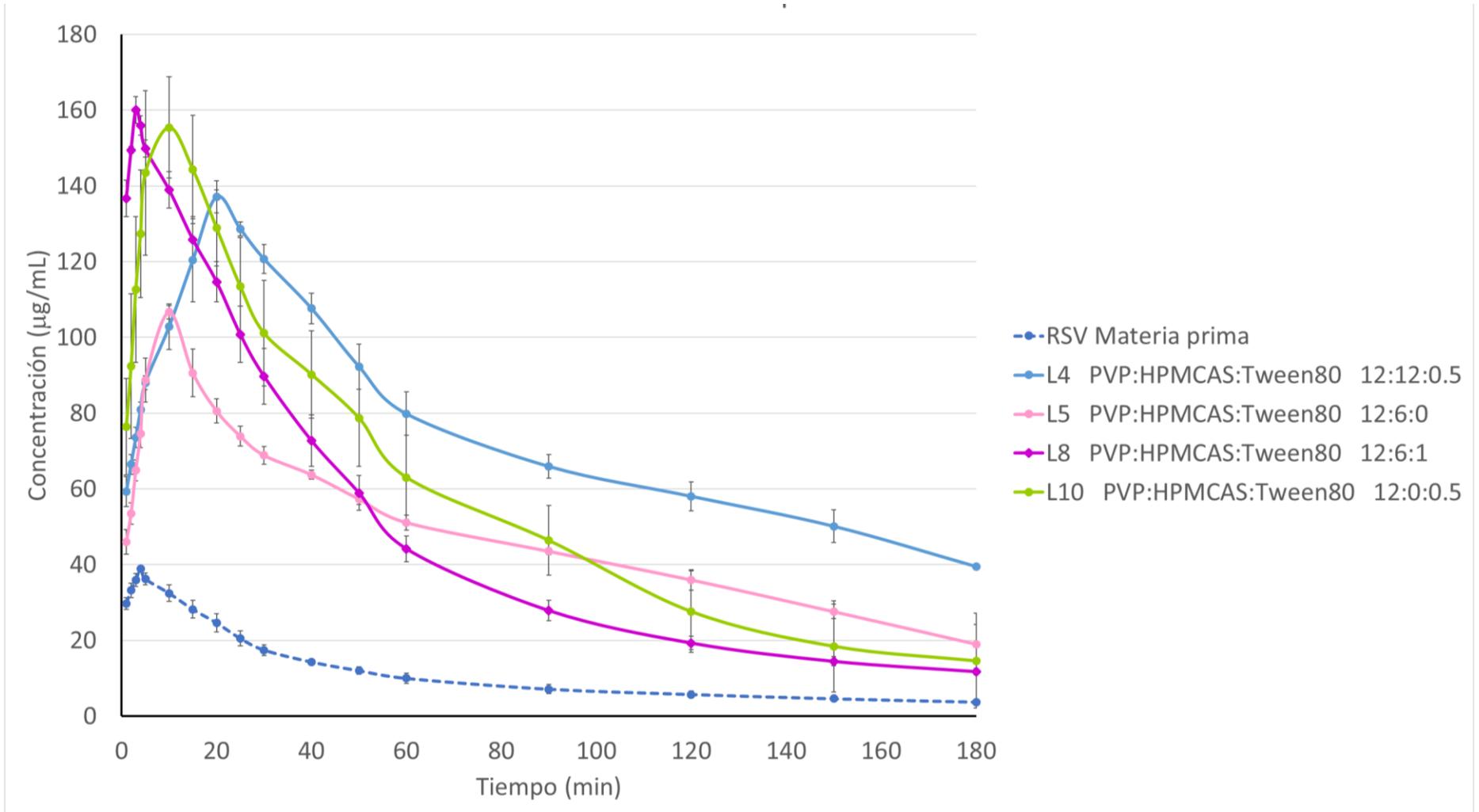


Gráfico 24. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel alto de PVP K 30 (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.

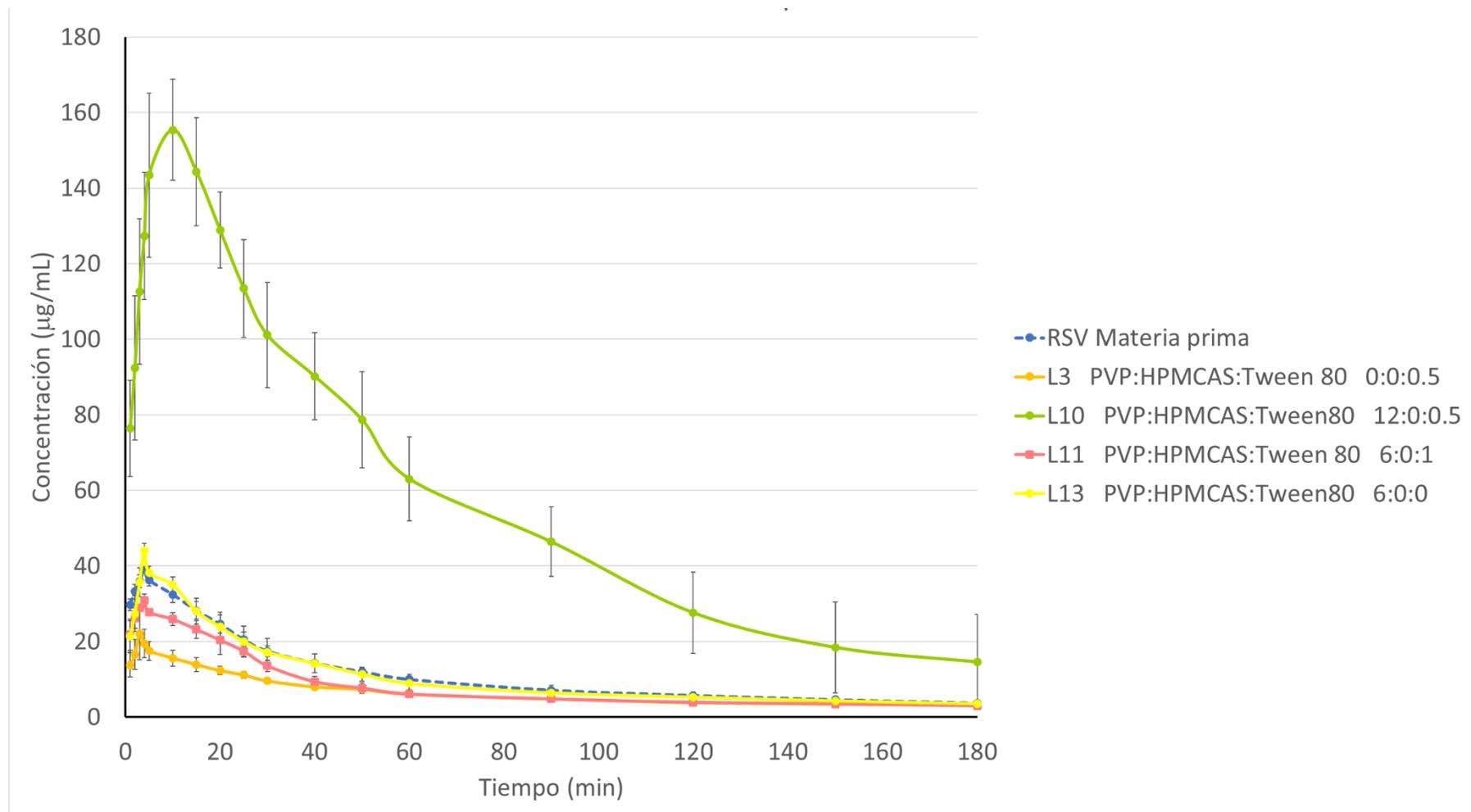


Gráfico 25. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel bajo de HPMCAS (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.

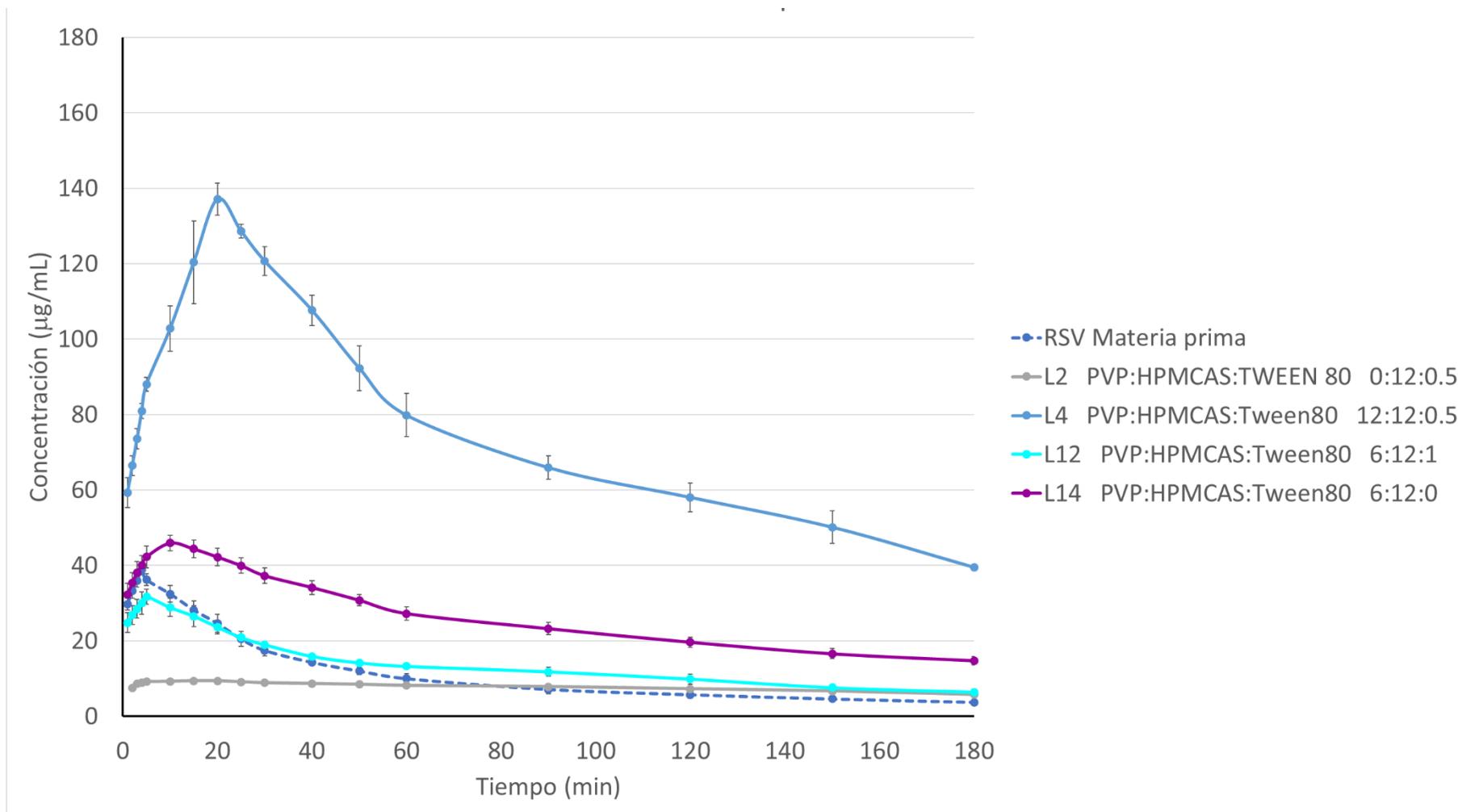


Gráfico 26. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes formulados con el nivel alto de HPMCAS (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP.

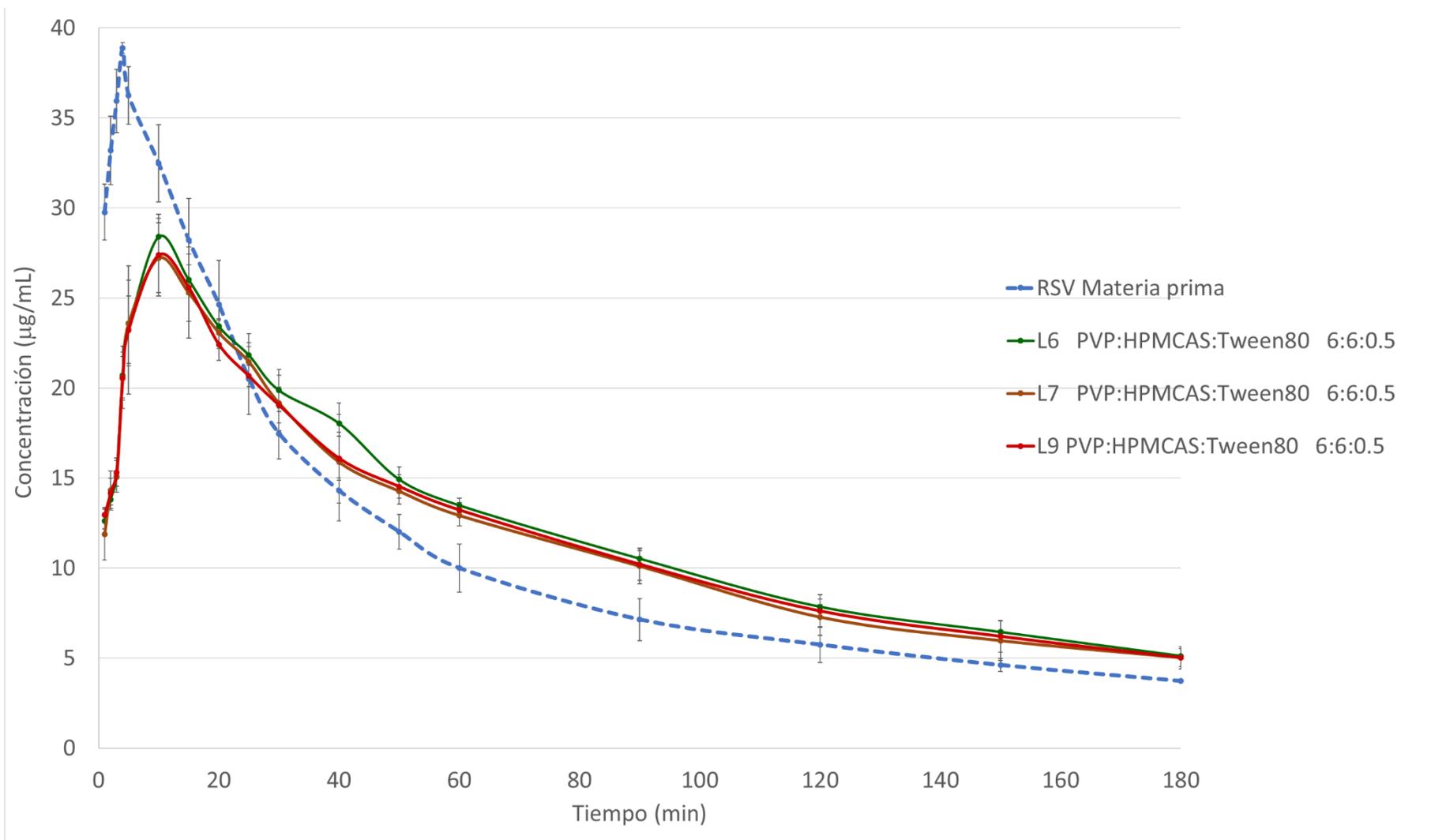


Gráfico 27. Perfiles de Resveratrol disuelto en los lotes centrales (Media \pm Desviación estándar). Datos puntuales no acumulados obtenidos con el aparato IV USP

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 21. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP. (Materia prima, lotes 1-3)

Tiempo de muestreo (min)	Porcentaje disuelto (%) Promedio ± Desviación estándar			
	Materia prima	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	0.2330 ±0.0444	0.1163 ±0.0315	0.0323 ±0.0054	0.1056 ±0.0239
2	0.4807 ±0.0556	0.2402 ±0.0782	0.0619 ±0.0037	0.2337 ±0.0544
3	0.7549 ±0.0756	0.3615 ±0.0918	0.0936 ±0.0056	0.4026 ±0.1081
4	1.0503 ±0.0794	0.5044 ±0.1201	0.1278 ±0.0069	0.5518 ±0.1377
5	1.3252 ±0.0930	0.6367 ±0.1308	0.1614 ±0.0086	0.7563 ±0.2441
10	2.3677 ±0.1696	1.1803 ±0.1639	0.3069 ±0.0087	1.2451 ±0.2658
15	3.2908 ±0.2381	1.6647 ±0.1962	0.4506 ±0.0156	1.6778 ±0.2841
20	4.0927 ±0.3159	2.1123 ±0.2111	0.5935 ±0.0242	2.0682 ±0.2963
25	4.7609 ±0.3448	2.5470 ±0.2234	0.7333 ±0.0326	2.4144 ±0.3056
30	5.3396 ±0.3659	2.9621 ±0.2369	0.8695 ±0.0438	2.7194 ±0.2905
40	6.2387 ± 0.3744	3.6920 ±0.2327	1.1288 ±0.0576	3.2185 ±0.3052
50	6.9607 ±0.3826	4.3765 ±0.2400	1.3812 ±0.0706	3.6880 ±0.3623
60	7.5760 ±0.3658	4.9830 ±0.2622	1.6206 ±0.0804	4.0934 ±0.3800
90	8.9238 ±0.2851	6.1345 ±0.5346	2.2846 ±0.0804	5.0313 ±0.3685
120	10.0201 ±0.3436	7.2982 ±0.5576	2.9026 ±0.0770	5.7787 ±0.3925
150	11.0634 ±4.5170	8.3275 ±0.6325	3.4198 ±0.0187	6.4553 ±0.4153
180	11.6335 ±0.4574	9.0867 ±0.5587	3.8665 ±0.0158	7.0695 ±0.4459

Tabla 22. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP. (Lotes 4-7)

Tiempo de muestreo (min)	Porcentaje disuelto (%) Promedio ± Desviación estándar			
	Lote 4	Lote 5	Lote 6	Lote 7
1	0.2432 ±0.0454	0.4403 ±0.2248	0.0883 ±0.0147	0.0922 ±0.0308
2	0.5185 ±0.0594	0.8875 ±0.2453	0.1853 ±0.0296	0.2114 ±0.0326
3	0.8205 ±0.0932	1.3131 ±0.2714	0.2959 ±0.0353	0.3321 ±0.03199
4	1.1529 ±0.1307	1.8373 ±0.3541	0.5668 ±0.3091	0.4838 ±0.0266
5	1.5238 ±0.1614	2.4806 ±0.3516	0.7216 ±0.2987	0.6737 ±0.0528
10	3.5101 ±0.5351	5.7866 ±0.4343	1.4695 ±0.2952	1.4982 ±0.1080
15	5.6757 ±0.9250	8.6507 ±0.6054	2.1887 ±0.3007	2.2658 ±0.1745
20	8.2666 ±1.4356	11.2817 ±0.7545	2.8205 ±0.3174	2.9417 ±0.2055
25	10.6782 ±1.8728	13.6468 ±0.9298	3.4024 ±0.3468	3.5988 ±0.2082
30	12.9539 ±2.2723	15.8011 ±1.1566	3.9373 ±0.3721	4.1622 ±0.2535
40	16.3806 ±2.2058	19.7565 ±1.2858	4.9382 ±0.3779	5.0684 ±0.3008
50	19.5254 ±1.9457	23.3844 ±1.4784	5.7725 ±0.3620	5.9096 ±0.3489
60	22.0718 ±1.8299	26.7170 ±1.5618	6.5267 ±0.3570	6.6637 ±0.3887

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tiempo de muestreo (min)	Porcentaje disuelto (%) Promedio \pm Desviación estándar			
	Lote 4	Lote 5	Lote 6	Lote 7
90	28.8567 \pm 1.6541	34.4364 \pm 1.4890	8.3061 \pm 0.3901	8.3658 \pm 0.3871
120	34.7259 \pm 1.5652	40.7902 \pm 1.5186	9.6183 \pm 0.3285	9.6226 \pm 0.4274
150	39.7581 \pm 1.5792	45.7189 \pm 1.2247	10.7021 \pm 0.2703	10.6495 \pm 0.5448
180	41.5067 \pm 1.6337	49.0034 \pm 0.3951	11.5663 \pm 0.1829	11.5165 \pm 0.5812

Tabla 23. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP. (Lotes 8-11)

Tiempo de muestreo (min)	Porcentaje disuelto (%) Promedio \pm Desviación estándar			
	Lote 8	Lote 9	Lote 10	Lote 11
1	1.0246 \pm 0.2398	0.0950 \pm 0.0220	0.5837 \pm 0.1288	0.1623 \pm 0.0260
2	2.1704 \pm 0.4190	0.2085 \pm 0.0379	1.2911 \pm 0.2656	0.3528 \pm 0.0418
3	3.4250 \pm 0.6509	0.3265 \pm 0.0514	2.1602 \pm 0.4451	0.5642 \pm 0.0492
4	4.5950 \pm 0.8897	0.4704 \pm 0.0483	3.0718 \pm 0.5463	0.7895 \pm 0.0589
5	5.6697 \pm 0.9745	0.6505 \pm 0.0837	4.1951 \pm 0.7409	0.9921 \pm 0.0689
10	10.0613 \pm 1.0255	1.4382 \pm 0.2035	8.8382 \pm 1.1794	1.7714 \pm 0.1079
15	14.0545 \pm 1.0678	2.1779 \pm 0.2396	13.1435 \pm 1.0841	2.4747 \pm 0.2094
20	17.5802 \pm 1.0835	2.8040 \pm 0.2862	17.1071 \pm 1.1212	3.0431 \pm 0.2658
25	20.8004 \pm 1.0485	3.4158 \pm 0.3125	20.6567 \pm 1.3776	3.5600 \pm 0.3173
30	23.5917 \pm 0.9365	3.9544 \pm 0.3250	23.6313 \pm 1.6632	3.9570 \pm 0.3603
40	27.9829 \pm 0.8283	4.8763 \pm 0.3154	28.9737 \pm 2.8247	4.4870 \pm 0.4053
50	31.5760 \pm 0.8502	5.7333 \pm 0.3310	33.4613 \pm 3.4761	4.9713 \pm 0.3442
60	34.4251 \pm 0.8648	6.5047 \pm 0.3641	37.4132 \pm 4.6295	5.3578 \pm 0.3096
90	40.1759 \pm 0.7564	8.2178 \pm 0.3094	46.3468 \pm 5.8653	6.2803 \pm 0.2006
120	44.2135 \pm 0.4773	9.5140 \pm 0.2431	52.8166 \pm 6.7214	7.0280 \pm 0.1370
150	47.2536 \pm 0.1566	10.5712 \pm 0.2036	57.6754 \pm 7.8550	7.6997 \pm 0.0829
180	49.7114 \pm 0.0298	11.4257 \pm 0.1861	61.0357 \pm 8.7187	8.2851 \pm 0.1007

Tabla 24. Porcentajes promedio de Resveratrol disuelto en las dispersiones sólidas obtenidos en el aparato IV USP. (Lotes 12-15)

Tiempo de	Porcentaje disuelto (%) Promedio \pm Desviación estándar			
-----------	---	--	--	--

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

muestreo (min)	Lote 12	Lote 13	Lote 14	Lote 15
1	0.1984 ±0.0209	0.1750 ±0.0229	0.2117 ±0.0576	0.2305 ±0.0425
2	0.6214 ±0.5323	0.3873 ±0.0382	0.4553 ±0.1040	0.4595 ±0.0596
3	0.8384 ±0.5335	0.6729 ±0.0828	0.7191 ±0.1652	0.7168 ±0.0657
4	1.0572 ±0.5381	1.0333 ±0.1239	0.9999 ±0.1380	1.0063 ±0.0962
5	1.3198 ±0.5337	1.3482 ±0.1827	1.2795 ±0.2099	1.2997 ±0.1387
10	2.1726 ±0.5698	2.5080 ±0.2751	2.7195 ±0.2166	2.2123 ±0.2188
15	2.9756 ±0.5927	3.4634 ±0.3251	4.1935 ±0.1966	3.0754 ±0.2226
20	3.6831 ±0.6220	4.2754 ±0.3735	5.4912 ±0.2827	3.7879 ±0.3173
25	4.3163 ±0.6431	4.9611 ±0.4238	6.7172 ±0.3569	4.4158 ±0.3518
30	4.8919 ±0.6513	5.5468 ±0.4896	7.8491 ±0.4392	5.0340 ±0.3485
40	5.8816 ±0.6160	6.5123 ±0.5553	9.9777 ±0.5677	6.2413 ±0.2762
50	6.7697 ±0.5966	7.2838 ±0.6201	12.0106 ±0.6574	7.2154 ±0.2798
60	7.6047 ±0.6013	7.8933 ±0.6600	13.7575 ±0.7070	8.0541 ±0.3261
90	9.6893 ±0.6378	9.3691 ±0.5311	17.9064 ±0.8289	10.4200 ±0.1856
120	11.4396 ±0.7276	10.5938 ±0.3676	21.4004 ±0.7263	12.5633 ±0.1500
150	12.7560 ±0.7653	11.5844 ±0.2383	24.3953 ±0.5149	14.6012 ±0.0729
180	13.8946 ±0.7938	12.4181 ±0.1750	27.0700 ±0.3865	16.6193 ±0.0677

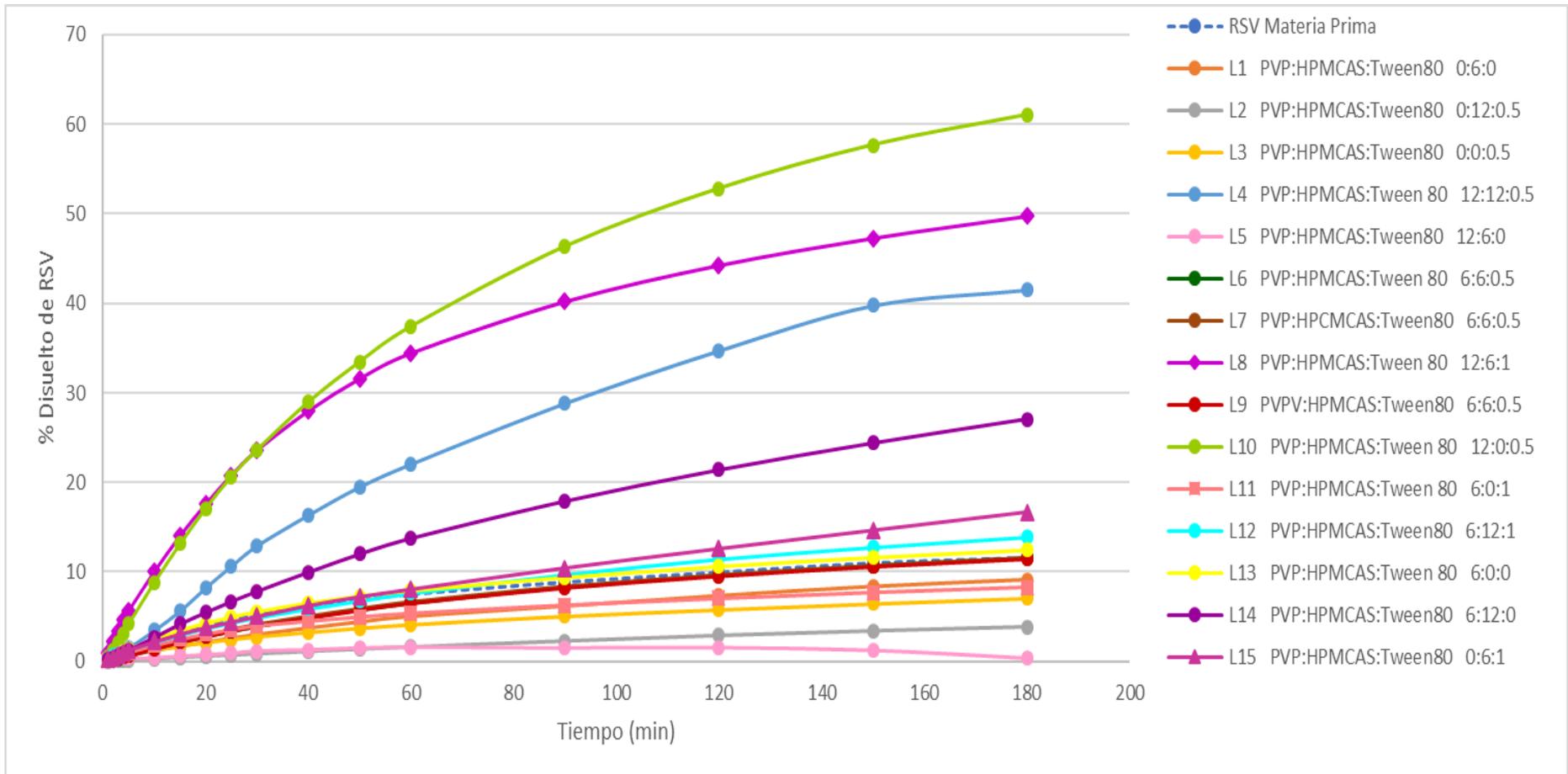


Gráfico 28. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas en función del tiempo

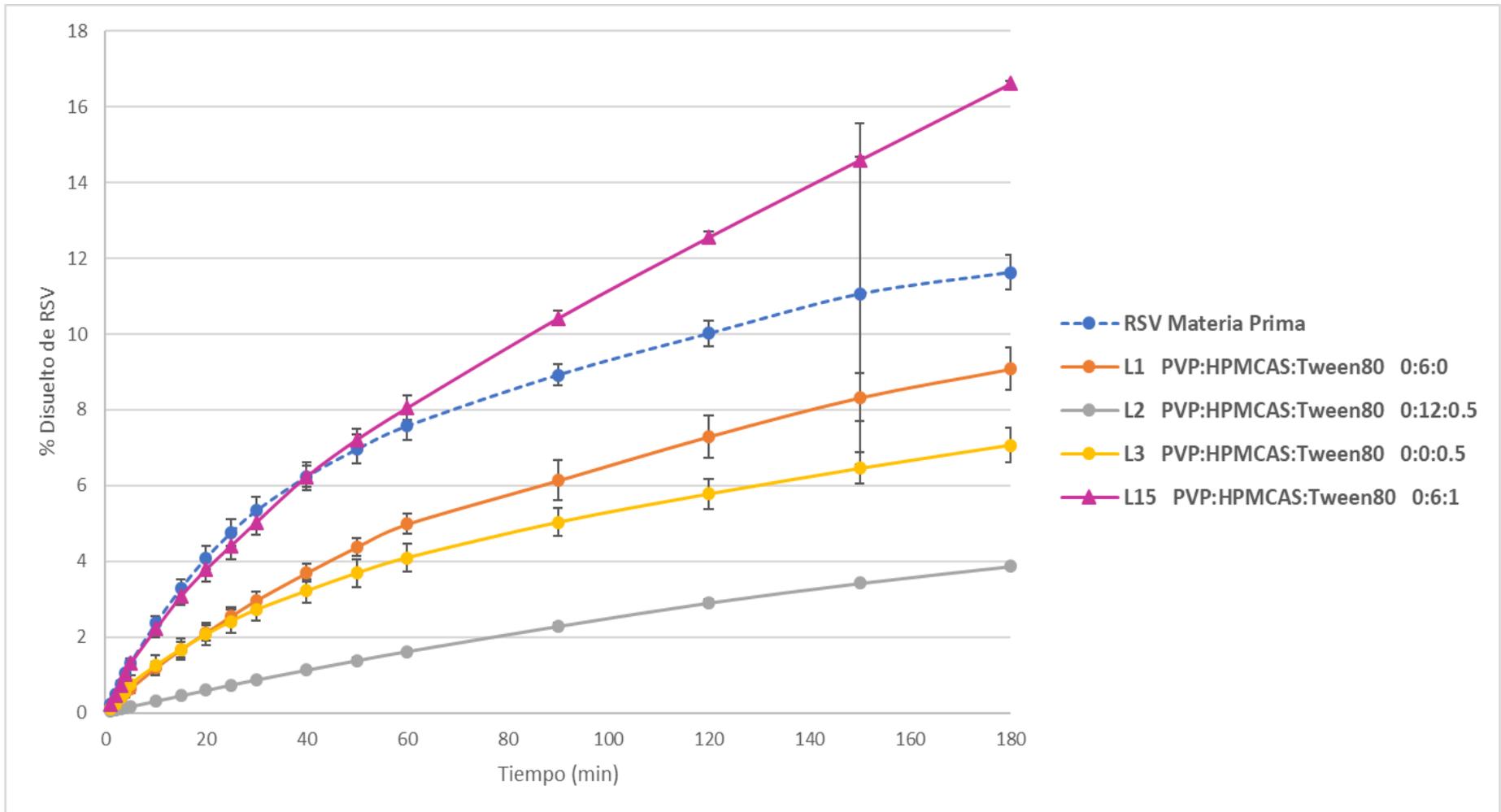


Gráfico 29. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel bajo de PVP K 30 en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).

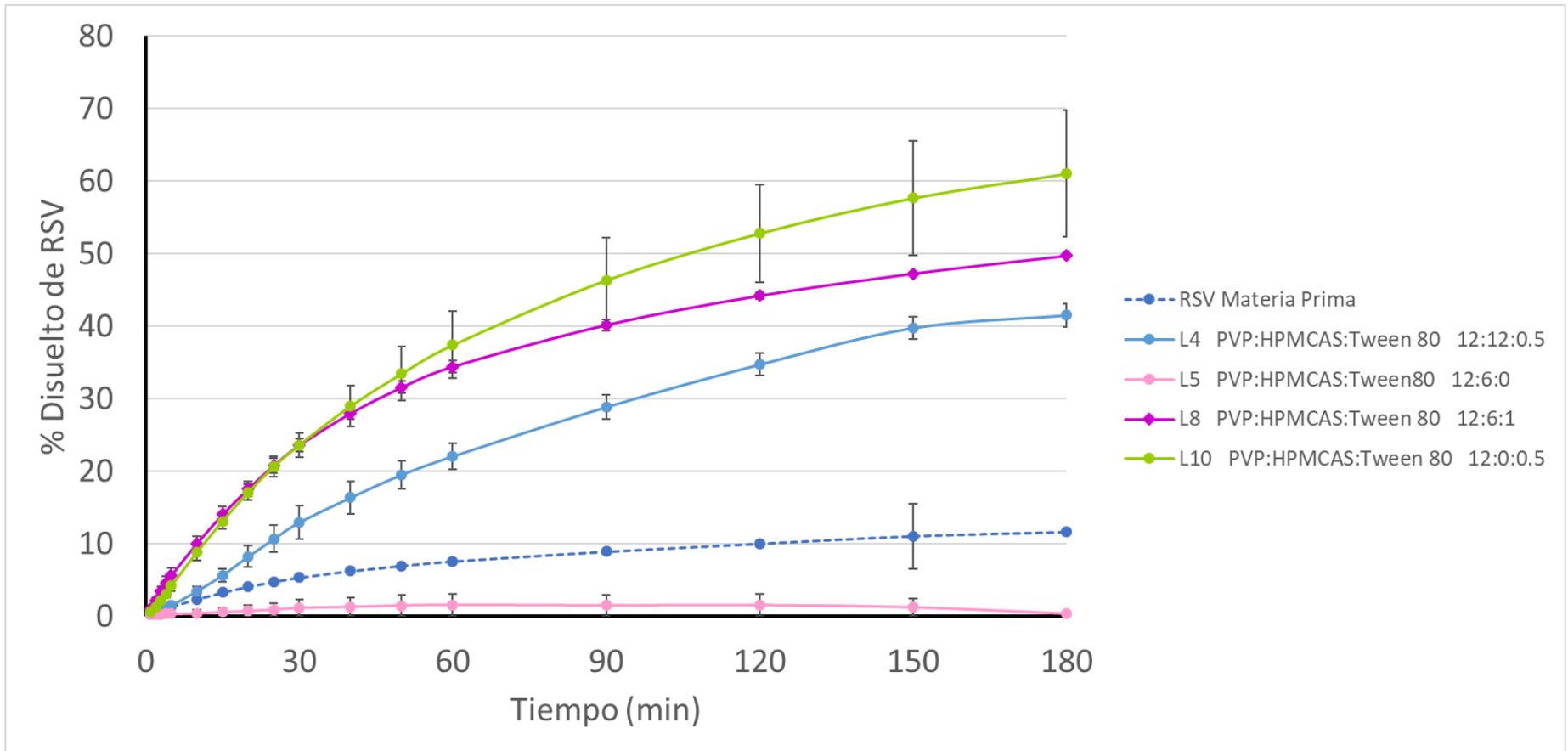


Gráfico 30. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel alto de PVP K 30 en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).

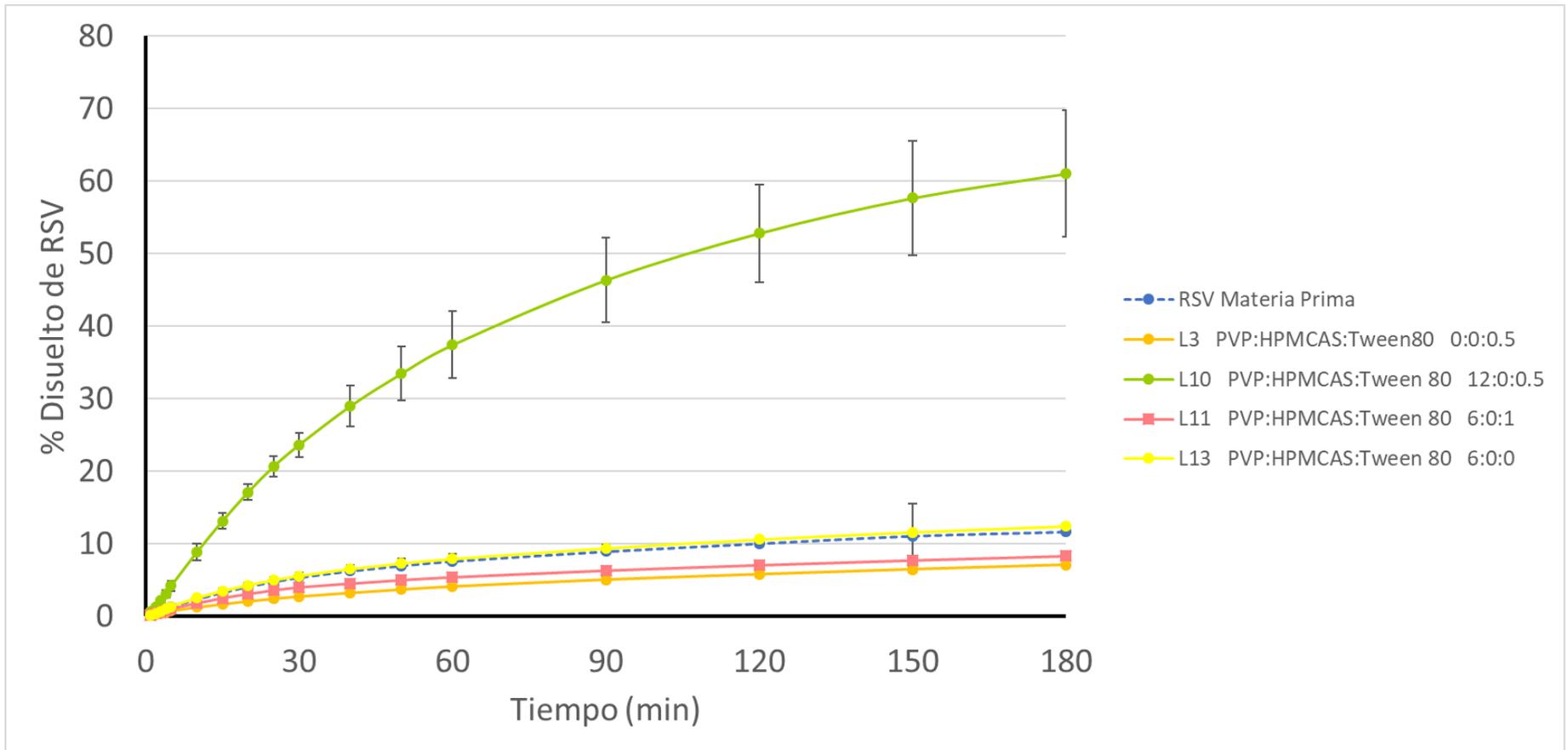


Gráfico 31. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel bajo de HPMCAS en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).

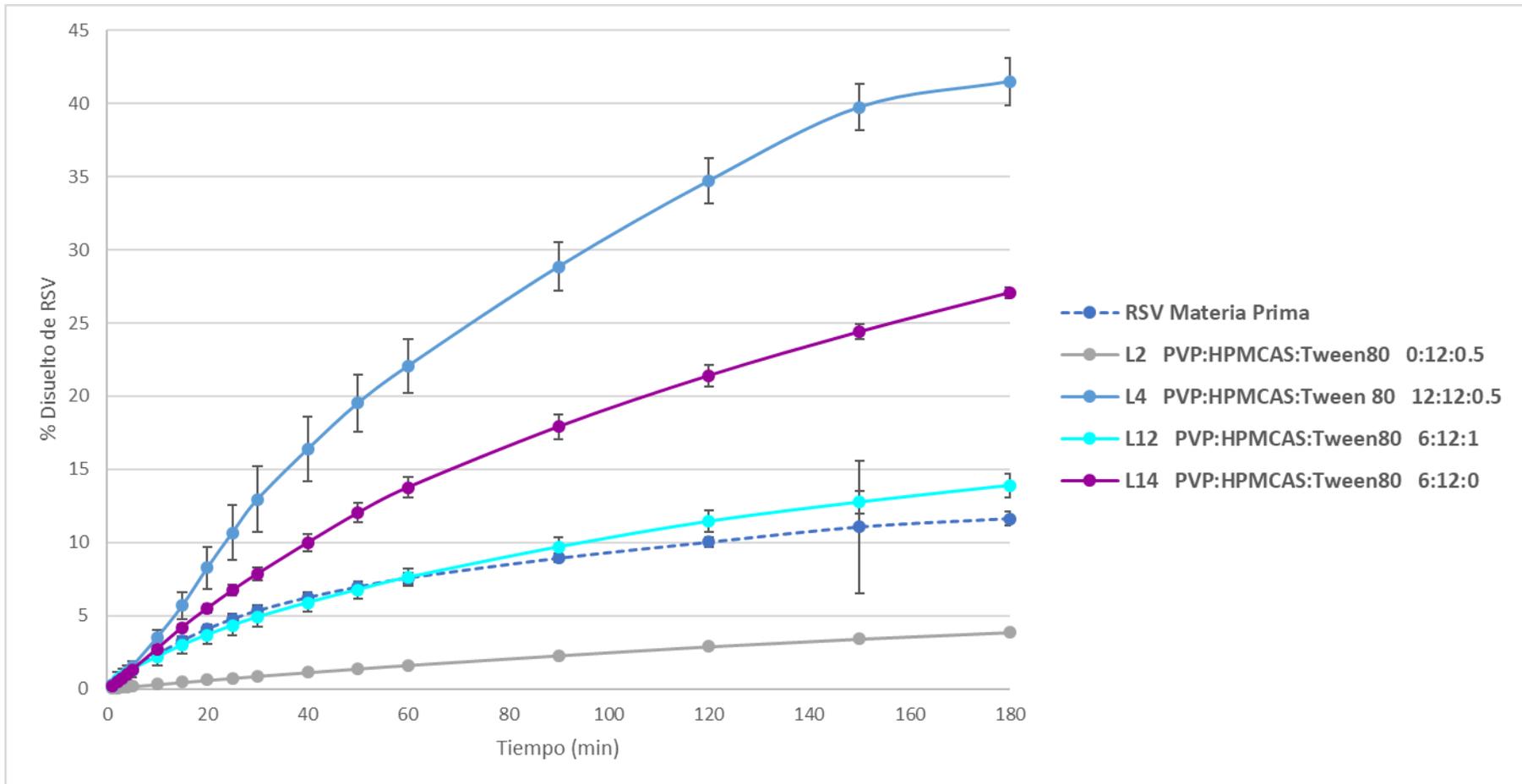


Gráfico 32. Perfiles del porcentaje de RSV disuelto en las dispersiones sólidas con nivel alto de HPMCAS en función del tiempo. (Datos promedio \pm Desviación estándar).

7.5.1 Parámetros cinéticos.

Con los datos obtenidos en los perfiles de disolución, se procedió a calcular los parámetros cinéticos:

- $C_{m\acute{a}x}$: Datos correspondientes a la concentración máxima de RSV durante el tiempo de muestreo
- $t_{m\acute{a}x}$: Datos correspondientes al tiempo donde se alcanza la máxima concentración de RSV disuelto
- $AUC_{0-t_{m\acute{a}x}}$: Datos correspondientes del área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta $t_{m\acute{a}x}$.
- AUC_{0-t} : Datos correspondientes del área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo final de muestreo (180 minutos).

En la tabla siguiente se muestran los valores correspondientes a la media y al coeficiente de variación para cada una de las dispersiones sólidas formuladas y para la materia prima.

Tabla 25. Parámetros cinéticos obtenidos para las dispersiones sólidas de RSV

Lote	$C_{m\acute{a}x}$ (µg/mL)		$t_{m\acute{a}x}$ (min)		$AUC_0^{t_{m\acute{a}x}}$		AUC_0^t	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
MP	38.8828	0.807	4.000	0.000	118.333	3.692	1947.428	4.780
1	37.966	3.858	4.300	11.917	119.721	11.404	3118.336	2.433
2	9.589	0.707	13.300	19.365	109.073	22.96	1297.639	3.424
3	23.012	24.811	3.700	28.167	51.554	19.925	1145.400	5.642
4	138.088	1.349	19.200	10.650	1890.043	11.404	13307.5363	0.591
5	106.625	1.647	10.000	0.000	771.713	2.816	8512.472	1.127
6	28.393	2.562	10.000	0.000	202.229	5.283	2199.254	4.196
7	27.875	4.752	10.800	18.842	222.590	20.748	2097.581	5.815
8	160.436	0.491	3.200	12.892	392.681	16.875	8352.989	1.054
9	28.125	5.134	10.800	18.842	222.785	19.369	2122.579	4.580
10	158.590	0.507	9.200	22.268	1102.998	20.680	10251.774	0.739
11	30.805	5.660	4.000	0.000	120.140	4.944	2388.556	4.147
12	31.813	6.806	4.800	8.447	125.064	18.239	2877.360	3.457
13	44.006	2.100	4.000	0.000	106.346	6.977	1870.027	5.217
14	46.477	3.687	10.800	18.842	425.166	19.330	4613.525	1.972
15	44.433	10.907	4.200	9.798	125.064	18.239	2877.360	3.457

7.6 Modelación de los parámetros cinéticos de disolución.

Se realizó el análisis estadístico para cada una de las variables de respuesta empleando el software Statgraphics Centurion 15.2.05, empleando el módulo de modelos lineales generalizados para relacionar a cada una de las variables con los factores predictivos.

Hipótesis para el diseño experimental

$$Y_i = \mu + m_1A + m_2B + m_3C + m_4D + m_5AB + m_6AC + m_7AD + m_8ABC + m_9ABD + m_{10}BCD + m_{11}ABCD + m_{12}A^2 + m_{13}B^2$$

Donde.

Y_i = puede ser cualquiera de las cinco variables de respuesta estudiadas

m_n = pendiente. Representa el factor de cambio provocado por el factor analizado.

A= Factor PVP K 30

B= Factor HPMCAS

C= Factor polisorbato 80

D= RSV

En la tabla 26, *Modelos determinados para los parámetros farmacocinéticos*, se muestran los resultados de ajustar un modelo estadístico general que relaciona a cada una de las variables con los 4 factores predictivos: PVP K 30, HPMCAS, Polisorbato 80 y RSV. En la primera columna se muestra el nombre de las variables de respuesta medidas, para las cuales se determinaron los coeficientes del modelo

Dado que el nivel de significancia de los coeficientes (Valor de P) para cada una de las variables es menor a 0.05, se dice que hay una relación estadísticamente significativa entre las variables de respuesta y los factores con un nivel de confianza del 95%.

Dado que el nivel de significancia del modelo es menor a 0.05 en todos los casos, hay una relación estadísticamente significativa entre las respuestas $t_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{0-Cm\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y $AUC\%$ disuelto y las variables predictoras con un nivel de confianza del 95.0%.

En la tabla también se muestran los valores de R^2 , lo que representa el porcentaje de la variabilidad de las respuestas debidas al modelo.

Tabla 26. Modelos determinados para los parámetros farmacocinéticos

Variable de respuesta	Coeficientes del modelo				Nivel de significancia del modelo	R ² (%)	Máximo error relativo del modelo (%)
	Valor del coeficiente		Nivel de significancia del coeficiente (valor-P)				
t _{máx}	m ₁ =	-43614	m ₁ =	0.0012	0.0013	99.7428	7.66
	m ₃ =	116	m ₃ =	0.0002			
	m ₅ =	-43060	m ₅ =	0.0012			
	m ₆ =	-458	m ₆ =	0.0013			
	m ₇ =	-46334	m ₇ =	0.0012			
	m ₈ =	-1793	m ₈ =	0.0002			
	m ₉ =	-138	m ₉ =	0.0004			
	m ₁₀ =	-54	m ₁₀ =	0.0009			
	m ₁₁ =	-2726	m ₁₁ =	0.0002			
	m ₁₂ =	-42962	m ₁₂ =	0.0012			
	m ₁₃ =	45	m ₁₃ =	0.0005			
C _{máx}	m ₁ =	-168094	m ₁ =	0.0218	0.0016	98.9588	12.00
	m ₂ =	555	m ₂ =	0.0005			
	m ₃ =	37	m ₃ =	0.0096			
	m ₅ =	-166029	m ₅ =	0.0218			
	m ₆ =	-1940	m ₆ =	0.0217			
	m ₇ =	-179252	m ₇ =	0.0215			
	m ₈ =	61	m ₈ =	0.0201			
	m ₉ =	-392	m ₉ =	0.0064			
	m ₁₂ =	-165697	m ₁₂ =	0.0218			
	m ₁₃ =	349	m ₁₃ =	0.0053			
AUC _{0 a Cmax}	m ₁ =	-2,718,930	m ₁ =	0.0021	0.0010	99.9831	9.9102
	m ₂ =	4,301	m ₂ =	0.0006			
	m ₃ =	10,985	m ₃ =	0.0003			
	m ₅ =	-2,684,590	m ₅ =	0.0021			
	m ₆ =	-28,016	m ₆ =	0.0024			
	m ₇ =	-2,893,700	m ₇ =	0.0021			
	m ₈ =	-165,302	m ₈ =	0.0003			

Variable de respuesta	Coeficientes del modelo				Nivel de significancia del modelo	R ² (%)	Máximo error relativo del modelo (%)
	Valor del coeficiente		Nivel de significancia del coeficiente (valor-P)				
	m ₉ =	-19,597	m ₉ =	0.0002			
	m ₁₀ =	-3,966	m ₁₀ =	0.0012			
	m ₁₁ =	-251,933	m ₁₁ =	0.0003			
	m ₁₂ =	-2,675,100	m ₁₂ =	0.0021			
	m ₁₃ =	8,418	m ₁₃ =	0.0002			
AUC _{0 at}	m ₁ =	-20715	m ₁ =	0.0148	0.0023	97.1859	56.2008
	m ₂ =	44638	m ₂ =	0.0008			
	m ₃ =	27516	m ₃ =	0.0317			
	m ₅ =	-23935	m ₅ =	0.0067			
	m ₇ =	-74742	m ₇ =	0.0003			
	m ₈ =	-395632	m ₈ =	0.0312			
	m ₉ =	-82640	m ₉ =	0.0026			
	m ₁₁ =	-607445	m ₁₁ =	0.0314			
m ₁₃ =	45246	m ₁₃ =	0.0017				
AUC % RSV disuelto	m ₁ =	1051810	m ₁ =	0.0147	0.0010	100	0.1534
	m ₂ =	61814	m ₂ =	0.0285			
	m ₃ =	-4515	m ₃ =	0.0048			
	m ₄ =	44925	m ₄ =	0.0421			
	m ₅ =	993958	m ₅ =	0.0146			
	m ₆ =	5356	m ₆ =	0.0300			
	m ₇ =	1048010	m ₇ =	0.0149			
	m ₈ =	90609	m ₈ =	0.0039			
	m ₉ =	-4228	m ₉ =	0.0078			
	m ₁₀ =	7770	m ₁₀ =	0.0019			
	m ₁₁ =	134683	m ₁₁ =	0.0040			
	m ₁₂ =	994662	m ₁₂ =	0.0146			
	m ₁₃ =	6840	m ₁₃ =	0.0021			

7.6.1 $t_{m\acute{a}x}$

Los resultados obtenidos tras la prueba de disolución para $t_{m\acute{a}x}$ fueron sometidos a un análisis estadístico de modelos lineales, obteniendo la ecuación del modelo ajustado:

$t_{m\acute{a}x} = 19 - 43614 A + 116 C - 43060 AB - 458 AC - 46334 AD - 1793 ABC - 138 ABD - 54 BCD - 2726 ABCD - 42962 A^2 + 45 B^2$. Como se observa en la tabla 26, el valor más alto para el nivel de significancia de los coeficientes es de 0.0013 que corresponde a la interacción de los factores PVP K 3 con Polisorbato 80 (A*C). Dado que el valor-P es menor que 0.05, todos los términos son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 95.0%.

En el siguiente gráfico se muestra el valor de los coeficientes del modelo obtenido (nivel de significancia= 00013), con el cual se explica el 99.7428% de la variabilidad de los resultados. También se muestra el valor del porcentaje máximo de error relativo, el cual es menor a 10% (7.66128%).

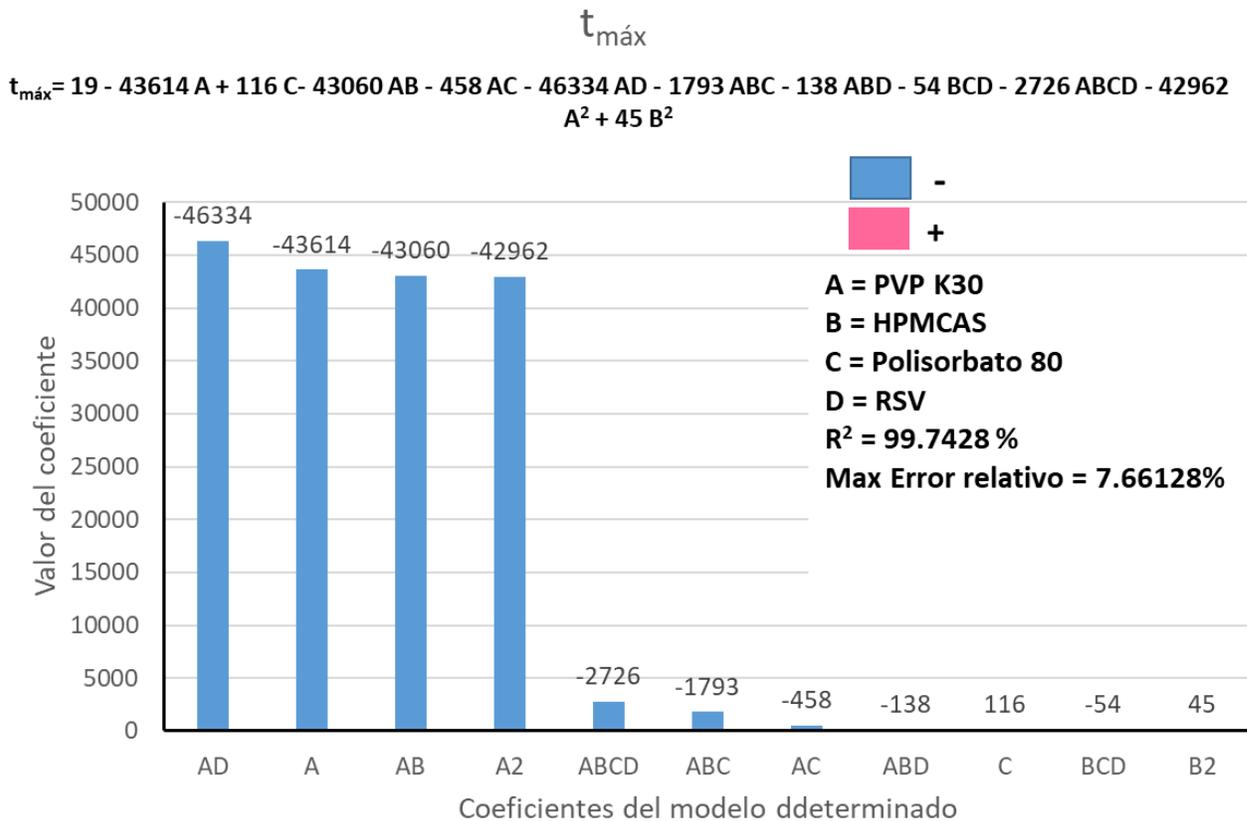


Gráfico 33. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $t_{m\acute{a}x}$.

En el siguiente gráfico se muestran los valores observados vs los predichos usando el modelo ajustado para la variable $t_{m\acute{a}x}$. Como se puede visualizar, el residuo con el valor más alto corresponde al lote 6, con un valor de -0.7661 (Observado-Predicho).

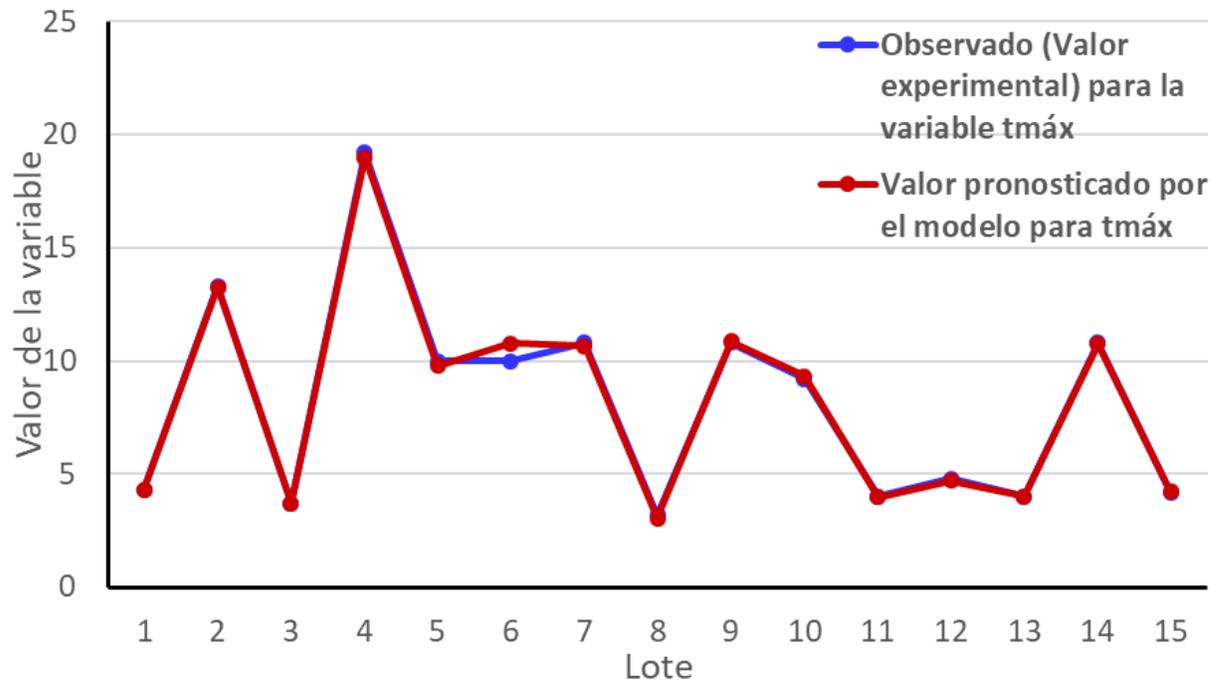


Gráfico 34. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $t_{máx}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV

7.6.2 $C_{máx}$

Los resultados obtenidos tras la prueba de disolución para $C_{máx}$ fueron sometidos a un análisis estadístico de modelos lineales, obteniendo la ecuación del modelo ajustado:

$C_{máx} = 30 - 168094 A + 555 B + 37 C - 166029 AB - 1940 AC - 179252 AD + 61 ABC - 392 ABD - 165697 A^2 + 349 B^2$. Como se observa en la tabla 26, el valor más alto para el nivel de significancia de los coeficientes es de 0.0218 que corresponde a la interacción de los factores PVP K 30² (A^2). Dado que el valor-P es menor que 0.05, todos los términos son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 95.0%.

En el siguiente gráfico se muestra el valor de los coeficientes del modelo obtenido (nivel de significancia= 0.0016), con el cual se explica el 98.9588% de la variabilidad de $C_{máx}$. También se muestra el valor del porcentaje máximo de error relativo, el cual es del 12%

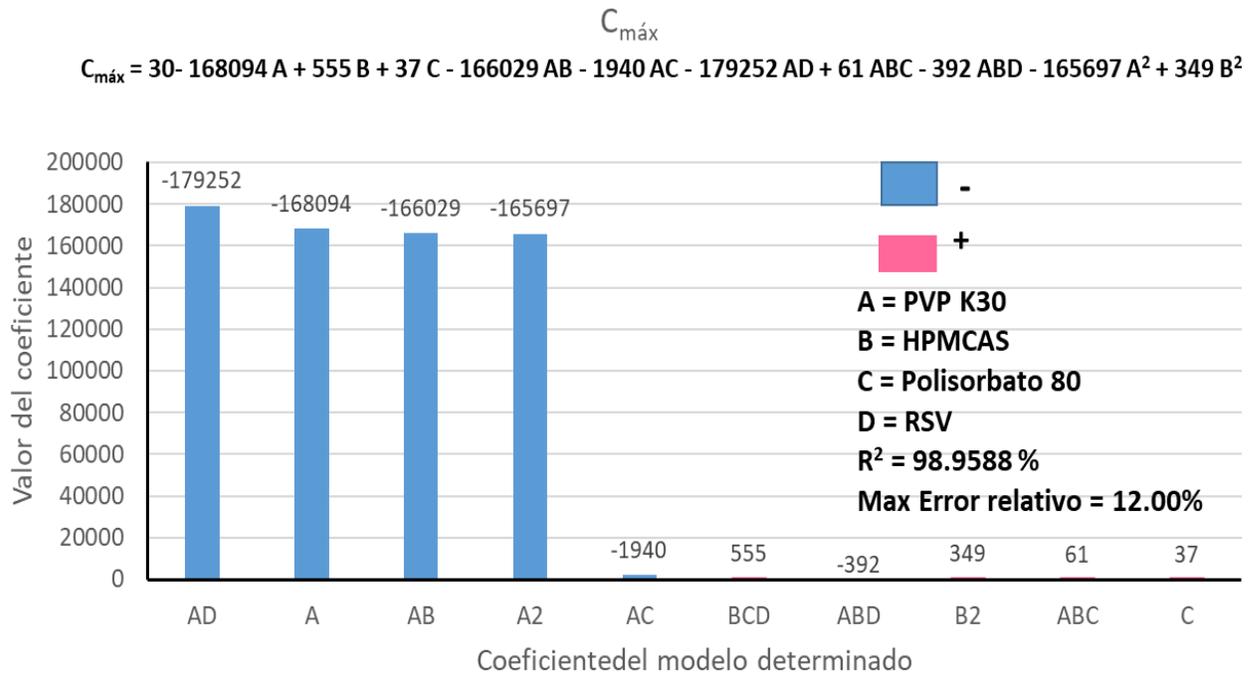


Gráfico 35. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $C_{m\acute{a}x}$

En el siguiente gráfico se muestran los valores observados vs los predichos usando el modelo ajustado para la variable $C_{m\acute{a}x}$. Como se puede visualizar, el residuo con el valor más alto corresponde al lote 5, con un valor de -12.8025 (Observado-Predicho).

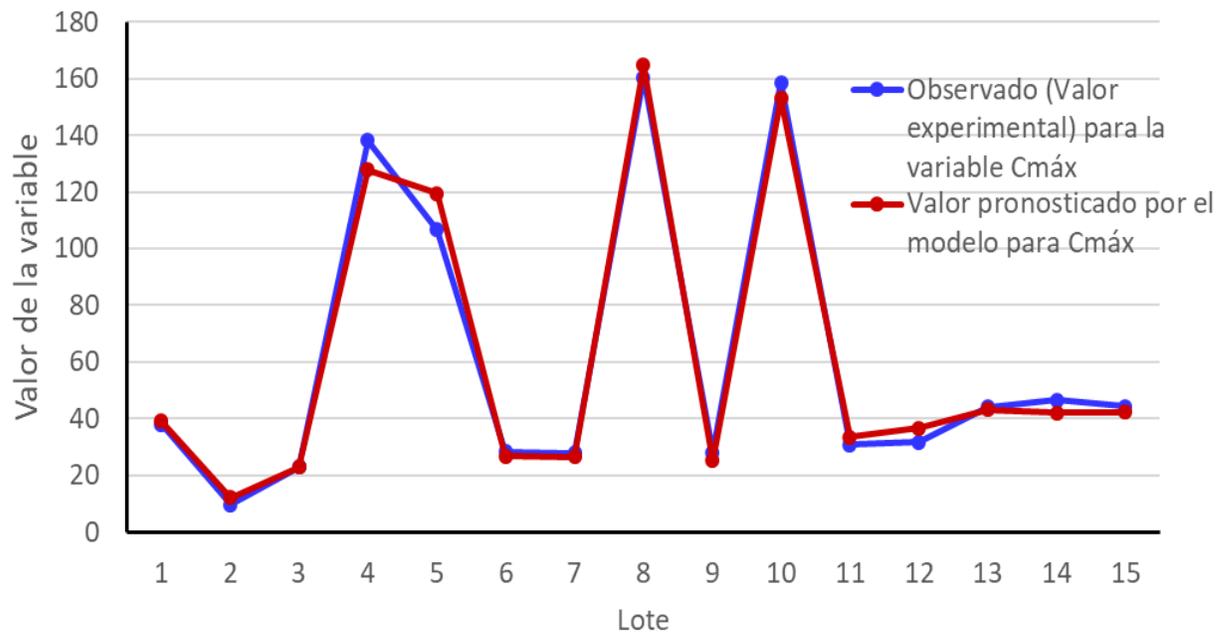


Gráfico 36. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $C_{m\acute{a}x}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV

7.6.3 $AUC_{0-Cmáx}$

Los resultados obtenidos tras la prueba de disolución para $AUC_{0 \rightarrow Cmáx}$ fueron sometidos a un análisis estadístico de modelos lineales, obteniendo la ecuación del modelo ajustado:

$AUC_{0 \rightarrow Cmáx} = 1010 - 2718930 A + 4301 B + 10985 C - 2684590 AB - 28016 AC - 2893700 AD - 165302 ABC - 19597 ABD - 3966 BCD - 251933 ABCD - 2675100 A^2 + 8418 B^2$. Como se observa en la tabla 26, el valor más alto para el nivel de significancia de los coeficientes es de 0.0024 que corresponde a la interacción de los factores PVP K 30* Polisorbato 80 (A*C). Dado que el valor-P es menor que 0.05, todos los términos son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 95.0%.

En el siguiente gráfico se muestra el valor de los coeficientes del modelo obtenido (nivel de significancia= 0.0010), con el cual se explica el 99.9831% de la variabilidad de $AUC_{0 \rightarrow tmáx}$. También se muestra el valor del porcentaje máximo de error relativo, el cual es menor al 10%.

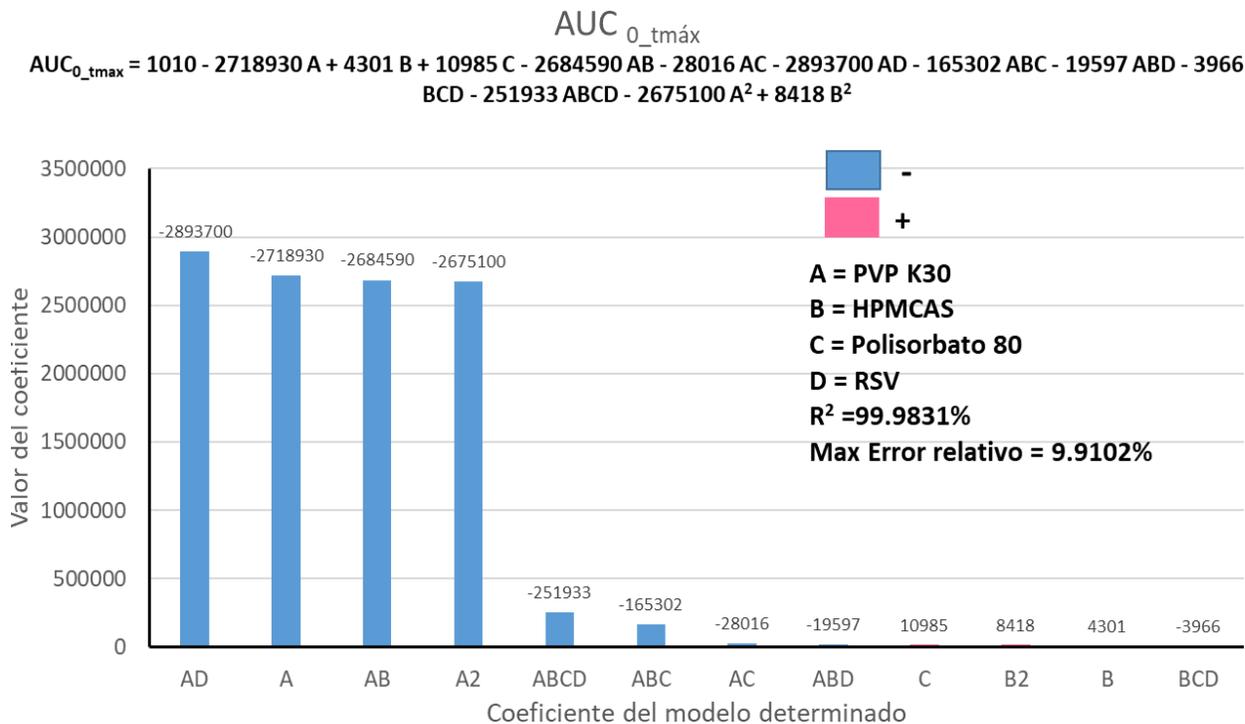


Gráfico 37. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow tmáx}$

En el siguiente gráfico se muestran los valores observados vs los predichos usando el modelo ajustado para la variable $AUC_{0 \rightarrow tmáx}$. Como se puede visualizar, el residuo con el valor más alto corresponde al lote 6, con un valor de -20.0414 (Observado-Predicho).



Gráfico 38. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow t_{máx}}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV

7.6.4 $AUC_{0 \rightarrow 180}$

Los resultados obtenidos tras la prueba de disolución para $AUC_{0 \rightarrow t} (180)$ fueron sometidos a un análisis estadístico de modelos lineales, obteniendo la ecuación del modelo ajustado:

$AUC_{0 \rightarrow t} = 3647 - 20715 A + 44638 B + 27516 C - 23935 AB - 74742 AD - 395632 ABC - 82640 ABD - 607445 ABCD + 45246 B^2$. Como se observa en la tabla 26, el valor más alto para el nivel de significancia de los coeficientes es de 0.0317 que corresponde al factor Polisorbato 80 (C). Dado que el valor-P es menor que 0.05, todos los términos son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 95.0%.

En el siguiente gráfico se muestra el valor de los coeficientes del modelo obtenido (nivel de significancia= 0.0023), con el cual se explica el 97.1859% de la variabilidad de $AUC_{0 \rightarrow t_{máx}}$.

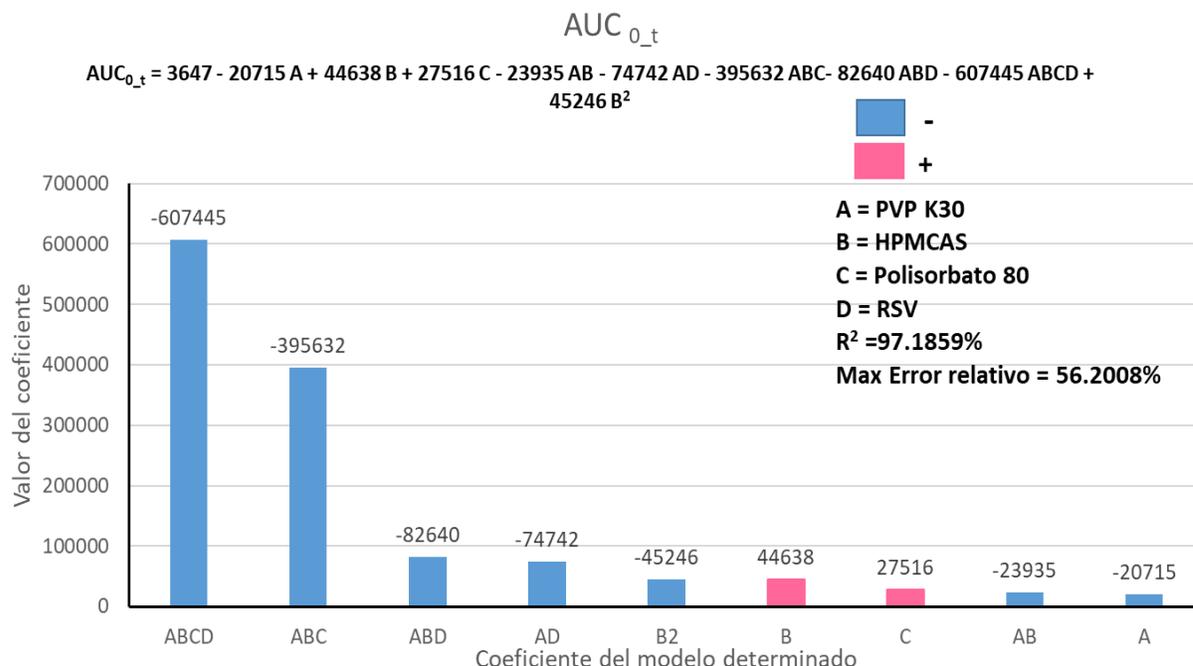


Gráfico 39. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow t}$

En el siguiente gráfico se muestran los valores observados vs los predichos usando el modelo ajustado para la variable $AUC_{0 \rightarrow t}$. Como se puede visualizar, el residuo con el valor más alto corresponde al lote 12, con un valor de -1342.39 (Observado-Predicho).

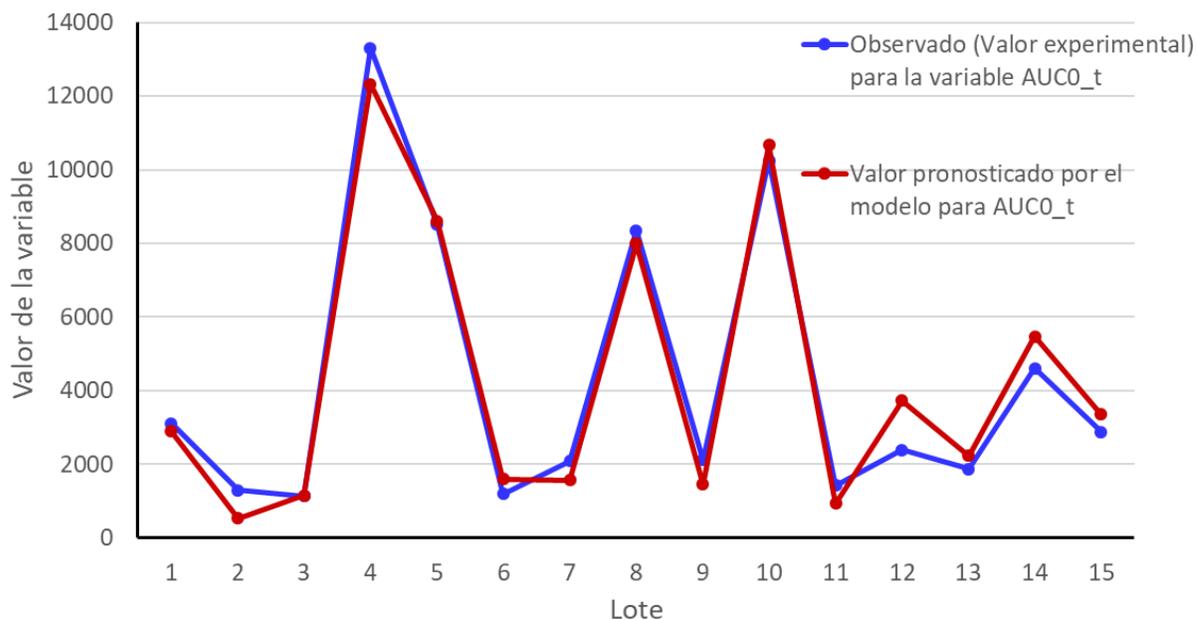


Gráfico 40. Valores observados y predichos para la variable de respuesta $AUC_{0 \rightarrow t}$ para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV

7.6.5.AUC de perfiles de disolución del porcentaje Resveratrol disuelto

Los resultados obtenidos tras la prueba de disolución para $AUC_{0 \rightarrow C_{m\acute{a}x}}$ fueron sometidos a un análisis estadístico de modelos lineales, obteniendo la ecuación del modelo ajustado:

$AUC_{\% \text{ disuelto media}} = 43343 + 1051810 A + 61814 B - 4515 C + 44925 D + 993958 AB + 5356 AC + 1048010 AD + 90609 ABC - 4228 ABD + 7770 BCD + 134683 ABCD + 994662 A^2 + 6840 B^2$. Como se observa en la tabla 26, el valor más alto para el nivel de significancia de los coeficientes es de 0.0421 que corresponde al factor RSV (D). Dado que el valor-P es menor que 0.05, todos los términos son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 95.0%. En el siguiente gráfico se muestra el valor de los coeficientes del modelo obtenido (nivel de significancia= 0.0010), con el cual se explica el 100% de la variabilidad de $AUC_{0 \rightarrow t_{m\acute{a}x}}$. También se muestra el valor del porcentaje máximo de error relativo, el cual es menor al 10% (0.1534%).

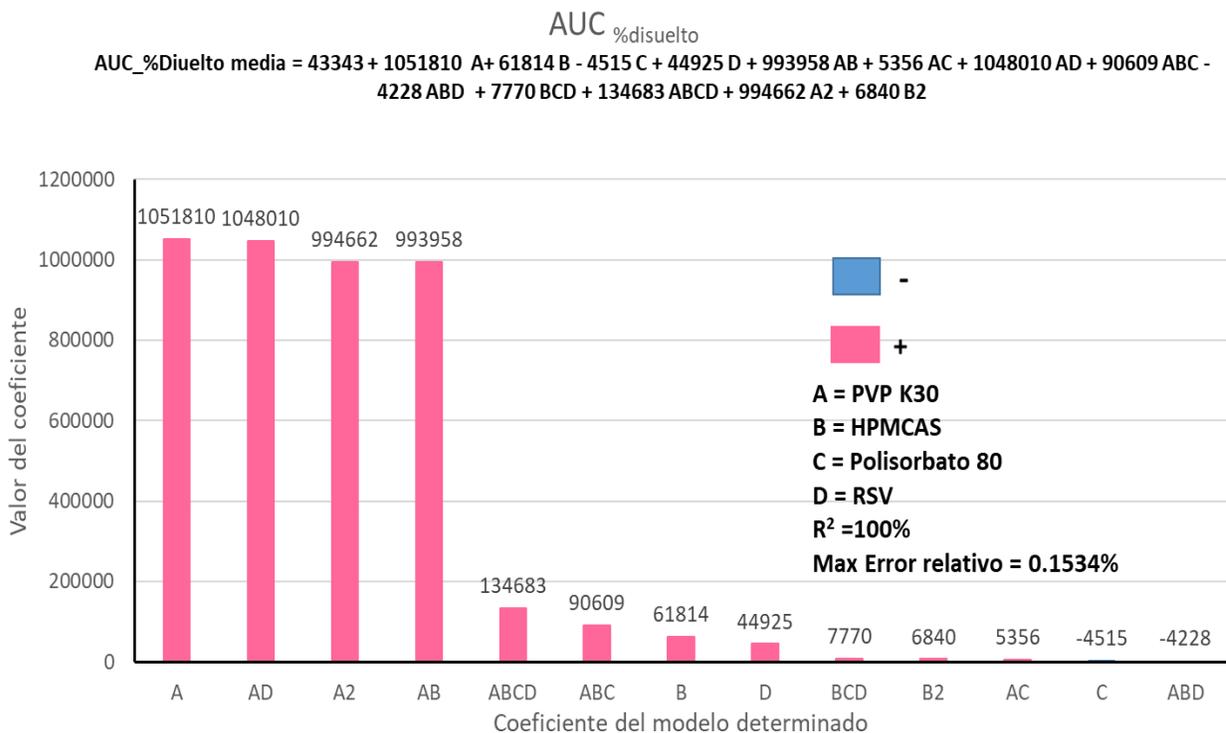


Gráfico 41. Valores de los coeficientes del modelo determinado para la variable de respuesta $AUC_{\% \text{ disuelto}}$

En el siguiente gráfico se muestran los valores observados vs los predichos usando el modelo ajustado para la variable $AUC_{\% \text{ disuelto}}$. Como se puede visualizar, el residuo con el valor más alto corresponde al lote 6, con un valor de -2.0755 (Observado-Predicho).

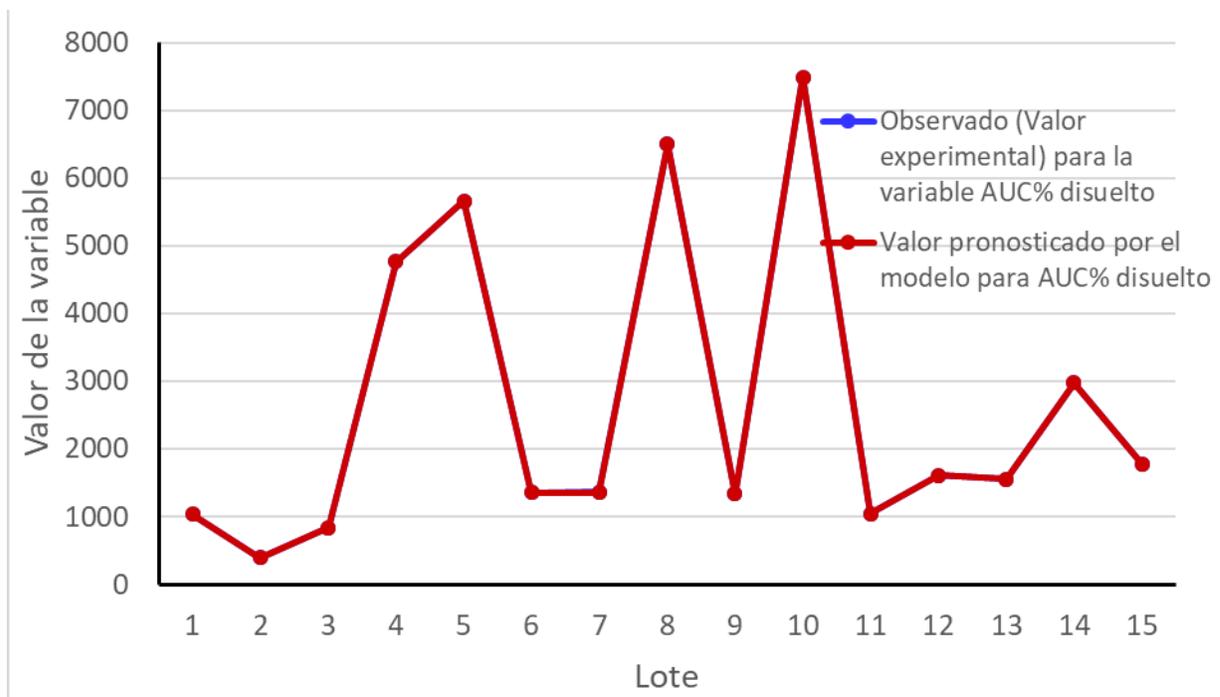


Gráfico 42. Valores observados y predichos para la variable de respuesta AUC %_{disuelto} para cada uno de los lotes de Dispersiones sólidas de RSV

7.7 Solubilidad

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos de la prueba de solubilidad para cada uno de los lotes preparados de las dispersiones sólidas, obteniéndose la mayor solubilidad en el lote 10 con un valor de 6.154g/mL, lo que se puede atribuir al efecto de la proporción del PVP K 30 en la formulación.

Tabla 27. Resultados obtenidos de la prueba de solubilidad.

Lote	Medio adicionado	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (mg/mL)	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (g/mL)	Lote	Medio adicionado	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (mg/mL)	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (g/mL)
RSV MP	EtOH:H ₂ O 25:75	3774.482	3.774	8	EtOH:H ₂ O 25:75	3395.737	3.396
RSV MP	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	1801.738	1.802	8	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	2958.472	2.958
RSV MP	H ₂ O	1285.317	1.285	8	H ₂ O	2554.393	2.554

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Lote	Medio adicionado	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (mg/mL)	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (g/mL)	Lote	Medio adicionado	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (mg/mL)	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (g/mL)
1	EtOH:H ₂ O 25:75	861.175	0.861	9	EtOH:H ₂ O 25:75	3398.876	3.399
1	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	280.017	0.28	9	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	2630.081	2.63
1	H ₂ O	135.028	0.135	9	H ₂ O	1689.781	1.69
2	EtOH:H ₂ O 25:75	298.531	0.299	10	EtOH:H₂O 25:75	6153.514	6.154
2	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	127.749	0.128	10	EtOH:H₂O 12.5:87.5	5377.97	5.378
2	H ₂ O	63.724	0.064	10	H ₂ O	4162.198	4.162
3	EtOH:H ₂ O 25:75	3676.555	3.677	11	EtOH:H ₂ O 25:75	3819.124	3.819
3	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	1636.05	1.636	11	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	2208.178	2.208
3	H ₂ O	1105.125	1.105	11	H ₂ O	1177.82	1.178
4	EtOH:H ₂ O 25:75	1854.839	1.855	12	EtOH:H ₂ O 25:75	1666.907	1.667
4	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	1518.26	1.518	12	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	1299.578	1.3
4	H ₂ O	1393.586	1.394	12	H ₂ O	1139.152	1.139
5	EtOH:H ₂ O 25:75	3006.912	3.007	13	EtOH:H ₂ O 25:75	3778.802	3.779
5	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	2911.349	2.911	13	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	1887.517	1.888
5	H ₂ O	2535.059	2.535	13	H ₂ O	1031.656	1.032
6	EtOH:H ₂ O 25:75	3302.131	3.302	14	EtOH:H ₂ O 25:75	1710.109	1.71
6	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	2258.247	2.258	14	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	1253.927	1.254

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Lote	Medio adicionado	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (mg/mL)	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (g/mL)	Lote	Medio adicionado	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (mg/mL)	Solubilidad de RSV en la dispersión sólida (g/mL)
6	H ₂ O	1666.581	1.667	14	H ₂ O	1038.616	1.039
7	EtOH:H ₂ O 25:75	2877.304	2.877	15	EtOH:H ₂ O 25:75	1067.828	1.068
7	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	2480.611	2.481	15	EtOH:H ₂ O 12.5:87.5	1613.244	1.613
7	H ₂ O	1487.936	1.488	15	H ₂ O	144.231	0.144

8. Conclusiones

Se realizó una investigación bibliográfica que permitió seleccionar el método de preparación y las técnicas de caracterización de las dispersiones sólidas así como las condiciones de análisis en espectrofotometría UV-Vis.

Se elaboraron dispersiones sólidas de RSV por el método de evaporación de solvente a partir de un diseño de experimentos, considerando como acarreadores polivinilpirrolidona K 30, Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato y Polisorbato 80.

Se realizó la prueba de ensayo de contenido de RSV para cada una de las dispersiones sólidas formuladas, donde los porcentajes recuperados están por encima del 80% de RSV en todos los casos.

Se determinó la solubilidad de RSV de cada una de las dispersiones sólidas en los medios H₂O, EtOH:H₂O 12.5:87.5 y EtOH:H₂O 25:75, donde la dispersión formulada como lote 10 (PVPK30:HPMCAS MF: Tween 80® 12:0:0.5) presentó la mayor solubilidad en los tres medios: 4.1622 mg/mL en H₂O, 5.3780 mg/mL en EtOH:H₂O 12.5:87.5 y 6.154 mg/mL en EtOH:H₂O 25:75.

Se demostraron las diferencias cinéticas existentes entre cada una de las dispersiones de RSV formuladas, siendo la formulación del lote 4 (PVP K 30: HPMC AS: Polisorbato 80: 12:12: 0.5) la que presentó mayor AUC_{0→t_{máx}} (1890.0432) y AUC_{0→t_{máx}} (13307.5363), mientras que la dispersión formulada como lote 8 (PVP K 30: HPMCAS:Tween 80® 12:6:1) presentó la máxima C_{máx} (160.4361 µg/mL) y la menor t_{máx} (3.16 min), lo que se atribuye al efecto de la PVP K 30. Todos los resultados obtenidos en la prueba de disolución fueron analizados estadísticamente para obtener el modelo lineal que se ajustara a cada uno de ellos, donde todos los coeficientes son estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 95%.

El espectro NIRS de las dispersiones sólidas que presentan mejor solubilidad, siguen la tendencia de PVP K 30 debido a que está en mayor proporción, pero también muestra los picos característicos de RSV, a 1526 nm, 1576 nm, 1674 nm, 1930 nm, 2144 nm, 2278 nm, 2316 nm y 2470 nm.

Se evaluaron parámetros de validación para evaluar perfiles de disolución de dispersiones sólidas de RSV en medio ácido clorhídrico pH 1.2 por espectrofotometría UV-Vis, demostrando cumplir con los criterios:

- Linealidad del sistema: en un rango de concentraciones de 0.21 $\mu\text{g/mL}$ a 16.8 $\mu\text{g/mL}$ de RSV.
- Precisión del sistema: el sistema demostró ser preciso en un rango de concentraciones de 1.125 $\mu\text{g/mL}$ a 18 $\mu\text{g/mL}$.
- Linealidad del método: en un rango de concentraciones de 0.21 $\mu\text{g/mL}$ a 16.8 $\mu\text{g/mL}$ de RSV.
- Precisión del método: el método demostró ser preciso en un rango de concentraciones de 1.125 $\mu\text{g/mL}$ a 18 $\mu\text{g/mL}$.
- Especificidad: El método es específico, lo cual se demostró con los barridos espectrofotométricos de materias primas y dispersiones formuladas.
- Influencia del filtro: La diferencia absoluta entre los datos de las muestras de solución filtrada y sin filtrar resultó ser menor al 2%.

9. Perspectivas

Para las dispersiones sólidas en las que se obtuvieron los mejores resultados llevar a cabo estudios preclínicos "in vivo" en el modelo animal y en líneas celulares de cáncer. Además, para trabajos posteriores se recomienda hacer estudios de estabilidad. }

10. Referencias

1. Aguilar G. P. S, Arcari B. D., Chaves L. M. P. C., Dal Magro C., Boschetto D. L., Piato A. L., Lanza M. & Oliveira J. V. (2018). Micronization of trans-resveratrol by supercritical fluid: Dissolution, solubility and in vitro antioxidant activity. *Industrial Crops and Products*. 112; 1-5. DOI: 10.1016/j.indcrop.2017.11.008
2. Apiwongngam J., Limwikrant W., Jintapattanakit A. & Jaturanpinyo M., (2018) Enhanced supersaturation of chlortetracycline hydrochloride by amorphous solid dispersion. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 47; 417-426. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.08.00
3. Ashland (2019). Agrimer™ VA vinyl pyrrolidone/ vinyl acetate copolymers. Recuperado de https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Documents/PHA19-021%20Agrimer%20VA%20Ag%20Brochure.pdf
4. Ashland (2016). Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate. Physical and chemical properties Handbook. Recuperado en agosto de 2019, de https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Industries/Pharmaceutical/Links/PC-12624.6_AquaSolve_HPMCAS_Physical_Chemical_Properties.pdf
5. Ashland (2019). Plastidone™ K-29/32. Recuperado de <https://www.chempoint.com/products/download?grade=34770&type=sds>
6. Ashland (2019). PVP K 30 Polymer, Product data. Recuperado de https://www.brenntag.com/media/documents/bsi/product_data_sheets/material_science/ashland_polymers/pvp_k-30_polymer_pds.pdf
7. Ashland (2017). Product Grades Available. Recuperado de https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Industries/Pharmaceutical/Links/PHA17-1002_Pharma_Product_Grades.pdf
8. Athar M., Back J. H., Tang X., Kin K. H., Kepelovich L., Bickers D. R. & Kim A. L. (2007). Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 224 (3), 274-283. DOI: 10.1016/j.taap.2006.12.025
9. Augustijns A. & Brewster M. E. (2007). *Solvent Systems and Their Selection in Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. New York: Springer. American Association of Pharmaceutical Scientists PRESS

10. Aulton M. E. (2004). *Farmacía. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.* ELSEVIER ESPAÑA, España. (pp. 15-32)
11. Baka E., Comer J. E. A. & Takács-Novák K. (2008). Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide as model compound. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 46 (2); 335-341. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.10.030
12. Baeck S. & Whitlock N. (2011). Molecular Targets of Resveratrol in Carcinogenesis. (319-347). DOI: 10.1007/978-94-007-0526-5_15
13. Bashir K. & Ahmed N., (2017). Solid dispersion: Overview of the technology. *International Journal or Pharmaceutical Sciences and Research.* 8(6): 2378-2387. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.8(6).2378-87
14. Bitterman, J.L., Chung, J.H. (2015). Metabolic effects of resveratrol: addressing the controversies. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 72, 1473–1488. DOI: 10.1007/s00018-014-1808-8
15. Brent C., Trela & Andrew L. Waterhouse (1996). Resveratrol: Isomeric Molar Absorptivities and Stability. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 44, 1253–1257. DOI:10.1021/jf9504576
16. Bühler V., (2005). *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg (pp. 5-33; 179-189)
17. Camont L, Cottart CH, Rhayem Y, Nivet-Antoine V, Djelidi R, Collin F, Beaudoux JL & Bonnefont-Rousselot D. (2009). Simple spectrophotometric assessment of the trans-/cis-resveratrol ratio in aqueous solutions. *Analytica Chimica Acta.* 16;634 (1):121-8. DOI: 10.1016/j.aca.2008.12.003
18. Chang, C., Wong, C., Wu Y. & Hsu, M. (2017). Development of a Solid Dispersion System for Improving the Oral Bioavailability of Resveratrol in Rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 42:239–249. DOI: 10.1007/s13318-016-0339-0
19. Chavan B., Rathi S., Sainaga V. & Shastri N., (2019). Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions. *Asian Journal of Pharmaceutival Sciences.* 14; 248-264. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.09.003
20. CHEMPOINT (2019) Pastidone™. Recuperado de <https://www.chempoint.com/products/download?grade=60387&type=sds>

21. Chen, Y., Wang, S., Wang, S (2016). Initial Drug Dissolution from Amorphous Solid Dispersions Controlled by Polymer Dissolution and Drug-Polymer Interaction. *Pharmaceutical Research*. 33: 2445. DOI: 10.1007/s11095-016-1969-2
22. Chimento A., De Amicis F., Sirianni R., Sinicopri N. S., Pouci F., Casaburi I., Saturnino C. & Pezzi V. (2019). Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(6), 1381. DOI: 10.3390/ijms20061381
23. Chowdhury P., Nagesh P., Khan S., Hafeez B., Chahuan S., Jggi M. & Yallapu M., (2018). Development of polyvinylpyrrolidone/paclitaxel self-assemblies for breast cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 8(4); 602-614. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.10.004
24. Córdova Villalobos, J., Barriguete Meléndez, J., Lara Esqueda, A., Barquera, S., Rosas Peralta, M., & Hernández Ávila, M. et al. (2008). Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública De México*, 50(5). DOI: 50:419-427
25. Damina F., Blaton N., Kinget R. & Van den Mooter G. (2002) Physical stability of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with PEG 6000, Gelucire® 44/14 and PVP K30. *International Journal of Pharmaceutics*. 224(1-2); 87-98. DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00316-2
26. Domínguez Esquivel, V. (2017). Incremento de la solubilidad y perfil de disolución del Fenofibrato mediante formulaciones base lípido acoplado a un sistema base líquido sólido. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México
27. Eaton J. W., Tran D., HauChk W. W. & Stippler E. S. (2011). Development of a Performance Verification Test for USP Apparatus 4. *Pharmaceutical Research*. 29, 345–351. DOI: 10.1007/s11095-011-0559-6
28. Enfermedades crónico-degenerativas: primera causa de mortalidad en México. (2014). Recuperado de <https://noticias.universal.net.mx/actualidad/noticia/2014/06/03/1098117/enfermedades-cronico-degenerativas-primera-causa-mortalidad-mexico.html>
29. Enfermedades crónico-degenerativas - Salud - axa.mx. (2017). Recuperado en 16 de agosto 2019, de <https://www.axa.mx/web/blog/salud/-/blogs/enfermedades-cronico-degenerativas>

30. Fan, W., Zhu, W., Zhang, X., Xu, Y., & Di, L. (2019). Application of the combination of ball-milling and hot-melt extrusion in the development of an amorphous solid dispersion of a poorly water-soluble drug with high melting point. *RSC Advances*, 9(39), 22263-22273. DOI: 10.1039/c9ra00810a
31. Fitriani L., Haqi A. & Zaini E. (2019). Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz-polyvinylpyrrolidone K-30. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 7(3); 105-109. DOI: 10.4103/2231-4040.184592
32. Gambini J., López R., Olaso G., Inglés M., Abdelazid, K., El M., Bonet V., Borrás C. & Viña J., (2013). Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 48(2):79–88. DOI: 10.1016/j.regg.2012.04.007
33. Guo L., Shi M., Song N., Wan Z., Liu H. & Liu L. (2019). Anchorage of curcumin onto PVP enhances anti-tumor effect of curcumin. *Medicinal Chemistry Research*. 28: 646-656. DOI:10.1007/s00044-019-02319
34. Han R., Xiong H., Ye Z., Yang Y., Huang T., Jing Q., Lu J., Pan H., Ren F. & Ouyang D. (2019) Predicting physical stability of solid dispersions by machine learning techniques. *Journal of Controlled Release*. 311-312; 16-25. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.08.030
35. He Yan & Ho Chris (2015). Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 104:3237–3258. DOI:10.1002/jps.24541
36. Heikkilä T (2010). Miniaturization of drug Solubility and Dissolution Testings. Academic Dissertation. University of Helsinki
37. Heiss E. H., Schilder Y. D. C. & Dirsch V. M. (2007). Chronic Treatment with Resveratrol Induces Redox Stress- and Ataxia Telangiectasia-mutated (ATM)-dependent Senescence in p53-positive Cancer Cells *Journal of Biological Chemistry*. 282: 26759. DOI:10.1074/jbc.m703229200
38. Hu C., Wang Q., Ma C. & Cia Q., (2016). Non-aqueous self-double-emulsifying drug delivery system: A new approach to enhance resveratrol solubility for effective transdermal delivery. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 489; 360-369. DOI:10.1016/j.colsurfa.2015.11.017

39. Hu L., Gu D., Hu Q., Shi Y & Gao N., (2013). Investigation of Solid Dispersion of Atorvastatin Calcium in Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 13(6); 835-842 DOI: 10.4314/tjpr.v13i6.2
40. Huang X., Li X., Huang Z., Huang Y, Wu G., Peng Z., Sun Y., Ming Q., Liu Y., Chen J. & Xu S. (2019). Resveratrol: Review on its discovery, anti-leukemia effects and pharmacokinetics. *Chemicoo-Biological interactions*. 306; 29-38. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.04.001
41. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2018). “Estadísticas a propósito del... día mundial contra el cáncer” Recuperado de <http://www.infocancer.org.mx/?c=cancer-cifras&a=estadisticas-2018>
42. Instituto Nacional de Salud Pública (2018), “¿De qué mueren los Mexicanos?”. Recuperado de <https://www.insp.mx/avisos/5111-dia-muertos-mexicanos.html>
43. Jahangiri A., Barzegar-Jalali M., Garjani A., Javadzadeh Y., Hamishehkar H., Afrozian A. & Adibkia K (2015). Pharmacological and histological examination of atorvastatin-PVP K30 solid dispersions. *Powder Technology*. 286. 538-545. DOI: 10.1016/j.powtec.2015.08.04
44. Jahangiri A., Barzegar-Jalali M., Garjani A., Javadzadeh Y., Hamishehkar H., Afrozian A. & Adibkia K (2015). Physicochemical characterization and pharmacological evaluation of ezetimibe-PVP K30 solid dispersions in hyperlipidemic rat. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 134. 423-430. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.07.025
45. Jelić D., Liavitskaya T. & Vyazovkin S. (2019). Thermal stability of indomethacin increases with the amount of polyvinylpyrrolidone in solid dispersion. *Thermochimica Acta*, 676. 172-176. DOI:10.1016/j.tca.2019.04.011
46. Jigar V., Puja V & Jayvadan P (2011). Formulation and evaluation of solid dispersions of Rofecoxib for improvement of dissolution profile. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 5(5); 577-581. DOI: 10.5897/AJPP10.171
47. Kim S., Kiong Ng W., Dong Y., Das S. & B. H. Tan R. (2012). Preparation and physicochemical characterization of trans-resveratrol nanoparticles by temperature-controlled antisolvent precipitation. *Journal of Food Engineering*. 108 (1), 37-42. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2011.07.034

-
48. Koga C. (2015). Stabilization of Resveratrol through microencapsulation and incorporation into food products. Disertación. University of Illinois at Urbana-Champaign
49. Kumar Mishra, D., Dhote, V., Bhargava, A., Kumar Jain, D. & Kumar Mishra P. (2015). Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical applications. *Drug Delivery and Translational Research*. 5:552–565. DOI: 10.1007/s13346-015-0256-9
50. Kumar Metha B., Shankar Singh S., Chaturvedi S., Wahajuddin M. & Thakur T. S. (2018). Rational Coformer Selection and the Development of New Crystalline Multicomponent Forms of Resveratrol with Enhanced Water Solubility. *Crystal Growth & Design*. 18; 1581–159. DOI:10.1021/acs.cgd.7b01537
51. Kumar Sathigari S. (2011), Dissolution Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. Disertación para el grado de Doctor of Philosophy. Auburn University
52. Kundu J. K. & Surh Y. J. (2008). Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: Mechanistic perspectives, *Cancer Letters*, 269 (2), 243-261. DOI:10.1016/j.canlet.2008.03.057
53. Le C., Park C & Lee B. (2013). Tendencias actuales y perspectivas futuras de dispersiones sólidas que contienen fármacos poco solubles en agua. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (3-B), 799-813. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.09.007
54. Li, B., Wegiel, L.A., Taylor, L.S. et al. (2013). Stability and solution concentration enhancement of resveratrol by solid dispersion in cellulose derivative matrices. *Cellulose* 20, 1249–1260. DOI:10.1007/s10570-013-9889-3
55. Li J., Inukai K., Takahashi Y., Tsuruta A. & Shin W. (2017). Effect of PVP on the synthesis of high-dispersion core–Shell barium-titanate–polyvinylpyrrolidone nano particles. *Journal of Asian Ceramic Societies* 5; 216–225. DOI: 10.1016/j.jascer.2017.05.001
56. Lian Ng C., Eun Lee S., Kyung Lee J., Hyeon Kim J., Suk Jang J., Seok Choi J., Ho Kim Y., Ki Kim J. & Sook Park J. (2016). Solubilization and formulation of chrysofenol C in solid dispersion with hydrophilic carriers. *International Journal of Pharmaceutic*. 512(1); 314-321. DOI:10.1016/j.ijpharm.2016.08.062

57. López-Nicolás, J.M., & García-Carmona, F. (2008). Aggregation state and pKa values of (E)-resveratrol as determined by fluorescence spectroscopy and UV-visible absorption. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56 17, 7600-5. DOI: 10.1021/jf800843e
58. Lucas Abellán, C. (2009). Estudio de la complejación del resveratrol por diferentes tipos de ciclodextrinas. Tesis de licenciatura. Universidad Católica San Antonio de Murcia
59. Lui Y., Fan Y., Gao L., Zhang Y. & Yi J., (2018), Enhanced pH and thermal stability, solubility and antioxidant activity of resveratrol by nanocomplexation with α -lactalbumin. *Food & Function*. (9), 4781-4790. DOI: 10.1039/C8FO01172A
60. Lv X., Cong Z., Lui Z., Ma X., Xu M., Tain Y., Zhang X., Xu B., Zhang J. & Tang Z. (2018). Improvement of the solubility, photostability, antioxidant activity and UVB photoprotection of trans-resveratrol by essential oil based microemulsions for topical application. *Journal of Delivery Science and Technology*. 48; 346-354. DOI:10.1016/j.jddst.2018.10.017
61. Mahale J. (2016). Preclinical evaluation of meriva (a formulation of curcumin) as a putative agent for chemoprevention of lung cancer. Thesis submitted for the degree of Doctor. University of Leicester
62. Manne Knopp M., Hoang Nguyen J., Becker C., Francke N. M., Jørgensen E. B., Holm P., Holm R., Mu H., Rades T. & Langguth P. (2016). Influence of polymer molecular weight on in vitro dissolution behavior and in vivo performance of celecoxib:PVP amorphous solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. (101); 145-151. DOI:10.1016/j.ejpb.2016.02.007
63. Martinez P., Goñi M.M., Cantera R. G., Martin C. Dios-Viétez C. & Martínez-Ohárriz C. (1998). Preparation and dissolution rate of gliquidone-PVP K30 solid dispersions. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 23(2); 113-11. DOI:10.1007/bf03189325
64. Medina López J. R., Hurtado y de la Peña M., Cortés Arroyo A. R., & Domínguez Ramírez, A. M. (2012). Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 72-80
65. Meere M., Pontrelli G. & McGinty S. (2019). Modelling phase separation in amorphous solid dispersions. *Acta Biomaterialia*, 94, 410-424. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.06.009

66. Mello Costa, A., Marquiefável, F., Oliveira Lima Leite Vaz, M., Rocha, B., Pires Bueno, P., Amaral, P., Berreta-Silva, A. (2011). Quercetin-PVP K25 solid dispersions. *Journal of Thermal Analysis & Calorimetry*, 104(1), 273–278. DOI: 10.1007/s10973-010-1083-3
67. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Resveratrol, CID=445154, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol> 08/08/19
68. Nour, V., Trandafir, I. & Muntean, C. (2012). Ultraviolet Irradiation of Trans-Resveratrol and HPLC Determination of Trans-Resveratrol and Cis-Resveratrol in Romanian Red Wines. *Journal of Chromatographic Science*, 50, 10, 920–927, DOI:10.1093/chromsci/bms091
69. Ono A., Matsumura N., Kimoto T., Akiyama Y., Funaki S., Tamura N., Hayashi S., Kojima Y., Fushimi M., Sudaki H., Aihara R., Haruna Y., Jiko M., Iwasaki M., Fujita T. & Sugano K. (2019). Harmonizing solubility measurement to lower inter-laboratory variance – progress of consortium of biopharmaceutical tools (CoBiTo) in Japan. *ADMET & DMPK*. 7(3); 183-195. DOI: 10.5599/admet.704
70. Osman Y., Liavitskaya T. & Vyazovkin S. (2018). Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 551 (1–2). 111-120. DOI:10.1016/j.ijpharm.2018.09.020
71. Pannu N. & Bhatnagar A., (2019). Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 109; 2237-2251. DOI:10.1016/j.biopha.2018.11.075
72. Paudel, A., Loyson, Y., Van Den Moote, G. (2013) An Investigation into the Effect of Spray Drying Temperature and Atomizing Conditions on Miscibility, Physical Stability, and Performance of Naproxen–PVP K 25 Solid Dispersions, Wiley Online Library, DOI 10.1002/jps.23459
73. Pérez Ciordia, S. (2015). Mejora de la bioactividad y estabilidad del resveratrol mediante la utilización de nanopartículas y complejos biopoliméricos. Universidad Pública de Navarra
74. Pujara M., Hambhrunkar S., Wong K. Y., McGucking M. & Popat A. (2017). Enhanced colloidal stability, solubility and rapid dissolution of resveratrol by nanocomplexation with soy protein isolate. *Journal of Colloid and Interface Science*. 488; 303-308. DOI:10.1016/j.jcis.2016.11.015

75. Rams-Baron M., Jachowicz R., Boldyreva E., Zhou D., Jamroz W. & Paluch M. (2018). *Amorphous Drugs: Benefits and Challenges*. Suiza. Springer
76. Rascón Pacheco, R., González León, M., Arroyave Loaiz, M., & Borja Aburto, V. (2018). Incidencia, mortalidad y costos de la atención por cáncer de pulmón en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública De México*, 61. DOI: 10.21149/9808
77. Refaat A., Sokar M., Ismail F. & Boraël N., (2015), Tadalafil oral disintegrating tablets: an approach to enhance tadalafil dissolution. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 45: 481-491, DOI:10.1007/s40005-015-0196
78. Resveratrol. Drug bank (2005). Recuperado de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB02709> 08/08/19
79. Robinson K., Mock C. & Liang D., (2015). Pre-formulation studies of Resveratrol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 41(9): 1464–1469, DOI:10.3109/03639045.2014.958753
80. Schneider J., Alosi J., McDonald SD. & McFadden D. (2009). Pterostilbene Inhibits Lung Cancer Through Induction of Apoptosis. *Journal of Surgical Research*. 161; 18-22. DOI:10.1016/j.jss.2009.06.027
81. Secretaría de Salud. (2018). Cada año mueren cerca de ocho mil mexicanos por cáncer de pulmón. Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/prensa/145-cada-ano-mueren-cerca-de-ocho-mil-mexicanos-por-cancer-de-pulmon?idiom=es>
82. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)* 11 ed. México; 2016.
83. Sethia S. & Squillante E. (2004). Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. *International Journal of Pharmaceutics*. 272; 1-10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.11.025
84. Simonazzi A., Bermúdez J. M. & Palma S. (2015). Dispersiones sólidas: Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas. *Pharmaceutical Technology*. 137; 64-70
85. Simonazzi A., Bermúdez J. M. & Palma S. (2015). Preparación de Dispersiones Sólidas utilizando Poloxamer 407 como estrategia farmacéutica para vehicular principio activo pocos solubles. 10.13140/RG.2.1.2131.6888. DOI: 10.13140/RG.2.1.2131.6888

-
86. Shah, N., et. al. (2014). *Amorphus Solid Dispersions: Theory and Practice*. Springer NewYork Heidelberg Dordrecht London
87. Shi X., Xu T., Huang W., Fan B. & Sheng X. (2019). Stability and Bioavailability Enhancement of Telmisartan Ternary Solid Dispersions: the Synergistic Effect of Polymers and Drug-Polymer(s) Interactions. *AAPS PharmSciTech*. 20:143 DOI: 10.1208/s12249-019-1358-3
88. Sol Ha E., Hoon Kuk D., Soon Kim J. & Soon Kim M. (2019). Solubility of trans-resveratrol in Transcutol HP + water mixtures at different temperatures and its application to fabrication of nanosuspensions. *Journal of Molecular Liquids*. 281; 344-351. DOI:10.1016/j.molliq.2019.02.104
89. Squillante S., (2004). Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. *International Journal of Pharmaceutics*. 272(1-2). 1-10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.11.025
90. Tajiri T., Morita S., Sakamoto R., Mimura H., Ozaki Y., Reppas C. & Kitamura (2015). Developing dissolution testing methodologies for extended-release oral dosage forms with supersaturating properties. Case example: Solid dispersion matrix of indomethacin. *International Journal of Pharmaceutics*. 490 (1-2). 368-374. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.054
91. Tan, L., Wang, W., He, G., Kuick, R.D., Gossner, G., Kueck, A.S., Wahl, H., Opihari, A.W. and Liu, J.R. (2016), Resveratrol inhibits ovarian tumor growth in an in vivo mouse model. *Cancer*, 122: 722-729. DOI: 10.1002/cncr.29793
92. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2017). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. Recuperado en 15/10/2019 de <https://www.fda.gov/media/70963/download>
93. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (1997), Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, recuperado de <http://www.fda.gov/cder/guidance.html>

94. Vasconcelos T., Marques S., Neves J. & Sarmiento B. (2016). Dispersiones sólidas amorfas: selección racional de un proceso de fabricación. *Revisiones avanzadas de entrega de medicamentos.* (100); 85-101
95. Vimalson C., Parimalakrishnan S., Jeganathan N. S. & Anbazhagan S (2019). Solid dispersion technique to enhance the solubility and dissolution of Febuxostat a BCS class II drug. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 11(1); 241-246. DOI:10.22159/ijap.2019v11i1.30539
96. Volkova T. V., Perlovich G. L. & Terekhova I. V. (2017). Enhancement of dissolution behavior of antiarthritic drug leflunomide using solid dispersion methods. *Thermochimica Acta.* 656; 123-128. DOI: 10.1016/j.tca.2017.09.003
97. Wang B., Wang D., Zhao S., Huang X., Zhang J., Lv Y., Lui X., Lv G. & Ma X. (2017). Evaluate the ability of PVP to inhibit crystallization of amorphous solid dispersions by density functional theory and experimental verify. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 96, 45-52. DOI:10.1016/j.ejps.2016.08.046
98. Wegiel, L.A., Mosquera-Giraldo, L.I., Mauer, L.J. et al. (2015). Phase Behavior of Resveratrol Solid Dispersions Upon Addition to Aqueous media. *Pharmaceutical Research.* 32, 3324–3337. DOI: 10.1007/s11095-015-1709-z
99. Wegiel, L., Mauer, L., Edgar, K., & Taylor, L. (2013). Crystallization of Amorphous Solid Dispersions of Resveratrol during Preparation and Storage—Impact of Different Polymers. *Journal Of Pharmaceutical Sciences,* 102(1), 171-184. DOI: 10.1002/jps.23358
100. Williams III R. O., Watts A. B. & Miller D. A. (2012). *Formulating Poorly Water Soluble Drugs.* New York. Springer.
101. Xiangyu Ma & Robert O. Williams (2019). Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (50), 113-124. DOI:10.1016/j.jddst.2019.01.017
102. Yamaguchi Ikeuchi S., Kambayashi A., Kiojima H., Oku N. & Asai T. (2018). Prediction of the Oral Pharmacokinetics and Food Effects of Gabapentin Enacarbil Extended-Release Tablets Using Biorelevant Dissolution Tests. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 41 (11); 1708-1715. DOI: 10.1248/bpb.b18-00456
103. Yasser S., Nisar Hussian S. S., Muhammad Tayyab A., Romana R., Aasma S., Talib H. & Madeeha M. (2011). Effects of drug-polymer dispersions on solubility and in

- vitro diffusion of artemisinin across a polydimethylsiloxane membrane. Chinese Science Bulletin. 57(14); 1685-1692. DOI:10.1007/s11434-012-5094-2
- 104.** Yazdanian M., (2013), Overview of determination of Biopharmaceutical Properties for Development Candidate Selection. Current Protocols in Pharmacology. 9.17. Suplemento 60. DOI:10.1002/0471141755.ph0917s60
- 105.** Yee Chan S., Ying Chung Y., Zi Cheah X., Ling Tan E. Y. & Quah J. (2015). The characterization and dissolution performances of spray dried solid dispersion of ketoprofen in hydrophilic carriers. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 10(5); 372-385 DOI:10.1016/j.ajps.2015.04.00
- 106.** Zhisua S., Huiconga Z., Huiyang H., Xiaoruia Z., Quna W., Kexin L. & Zhonggui H. (2018). Cooperative effect of polyvinylpyrrolidone and HPMC E5 on dissolution and bioavailability of nimodipine solid dispersions and tablets. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 1-9. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.08.005
- 107.** Zhou Z., Li W., Jhe Sun W., Lu T., Tong H. H. Y., Calvin Sun C. & Zheng Y. (2016). Resveratrol cocrystals with enhanced solubility and tabletability. International Journal of Pharmaceutics. 509 (1-2); 391-399. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.006
- 108.** Zupančič S. & Kristl J. (2015). Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 93; 196-204. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.002

11. Anexos

SIGMA-ALDRICH

sigma-aldrich.com

3100 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA

Website: www.sigmaaldrich.com

Email USA: techserv@sigma.com

Outside USA: eurtechserv@sigma.com

Certificate of Analysis

Product Name:
Resveratrol - ≥95% (HPLC)

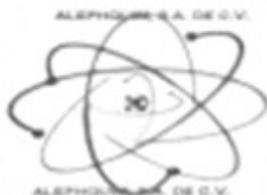
Product Number: **RS010**
 Batch Number: **SLE05563**
 Brand: **SIGMA**
 CAS Number: **501-36-0**
 MDL Number: **MFCD00133799**
 Formula: **C₁₄H₁₂O₃**
 Formula Weight: **228.24 g/mol**
 Storage Temperature: **Store at -20 °C**
 Quality Release Date: **18 OCT 2017**



Test	Specification	Result
Appearance (Color)	White to Off-White	Off-White
Appearance (Form)	Powder	Powder
Solubility (Color)	Faint Yellow	Faint Yellow
Solubility (Turbidity)	Clear	Clear
50 mg/ml, Acetone		
Infrared Spectrum	Conforms to Structure	Conforms
Carbon	73.0 - 74.3 %	73.4 %
Purity (HPLC)	99	100 %

Rodney Burbach, Manager
 Analytical Services
 St. Louis, Missouri US

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.



ALEPHQUIM, S.A. DE C.V.

AV. INSURGENTES NORTE 240 INT 22
 COLONIA STA. MARIA LA RIBERA
 C.P. 06400 DEL. CUAUHEMOC
 TEL. 2630-0505 Y 55415419

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Polygonum Cuspidate Extract trans-Resveratrol 50% HPLC

GENERAL INFORMATION

Batch Number	CHZ-A-709224	Report Date	6/5/2017
Manufacture Date	6/1/2017	Expiry Date	5/30/2020
Botanical Source	Polygonum cuspidatum	Part Used	Root
Country Of Origin	China	Appearance	Brown fine powder
Solvents Used	Water&Ethanol	Carrier Used	None
Sterilization Method	Ethanol NON-IRR / ETO	Kosher Halal	Yes Yes AHF
ITEMS	SPECIFICATION	RESULTS	METHOD/REFERENCE
Identification	Corresponds to standard	Complies	HPTLC
Trans-Resveratrol	NLT(%) 50.0	50.07	HPLC USP <621>
Emodin	Report only (%)	1.67	HPLC USP <621>
Particle size	NLT 95% Through 80 mesh	Complies	USP <786>
Loss on drying	NMT (%) 100	2.31	USP <731>
Bulk density	Between (g/100ml) 20-80	57	USP <616> Method I
Residue of Solvent	NMT (ppm) 500	Complies	GC USP <467>
Lead (Pb)	NMT (ppm) 2.0	0.0620	USP <730> ICP-MS
Arsenic (As)	NMT (ppm) 2.0	1.3424	USP <730> ICP-MS
Cadmium (Cd)	NMT (ppm) 1.0	0.0333	USP <730> ICP-MS
Mercury (Mg)	NMT (ppm) 1.0	0.0073	USP <730> ICP-MS
Total Plate Count	NMT (cfu/g) 10000	45	USP <2021>
Yeas&Mold	NMT (cfu/g) 1000	10	USP <2022>
E. Coli	Absent (cfu/10g)	Complies	USP <2022>
Salmonella	Absent (cfu/10g)	Complies	USP <2022>
Staphylococcus	Absent (cfu/10g)	Complies	USP <2023>

Storage: Store in tight, light-resistant containers, avoid exposure to direct sunlight, moisture and excessive heat.

Shelf life 36 months if store under the conditions above and asy in original packaging.

ESTE CERTIFICADO ES COPIA FIEL DEL PROPORCIONADO POR EL FABRICANTE.

L.A. INSURGENTES NORTE
 COL. STA. MARIA LA RIBERA



Certificate of Analysis

AQUASOLVE HPMC-AS MF DRUM 20KG AquaSolve(TM) HPMC-AS MF hypromellose acetate succinate Ashland Material Number: 834121		
Batch: 60F-710001		
Characteristics	Specification	Results
Identification test (IR,NF)	PASS	PASS
Appearance - White to yellowish white powder	PASS	PASS
Loss on drying % (NF 731)	≤ 5.0	1.2
Free acid % (NF)	≤ 1.0	0.0
Viscosity 2% solution, dry, cps (NF 911)	2.4 - 3.6	3.0
Suphated Ash/Res. on ign % (NF 281)	≤ 0.2	0.0
Acetyl content % (NF)	7.0 - 11.0	10.4
Succinoyl content % (NF)	10.0 - 14.0	12.6
Hydroxypropoxyl content % (NF)	5.0 - 9.0	6.1
Methoxyl Content % (NF)	21.00 - 25.00	21.70
Heavy Metals. Pass equals $<10\text{ppm}$	PASS	PASS
Average particle size (laser diffraction) microns	≤ 10	8
D90 (laser diffraction) microns	≤ 20	13
Date of Manufacture		October 17, 2017
Retest Date		October 17, 2020

Notes:

This material meets test requirements of current USP/NF and JP for Hypromellose Acetate Succinate
 Toll manufactured by a third party in the US
 for Ashland Specialty Ingredients GP
 Affiliate of Ashland