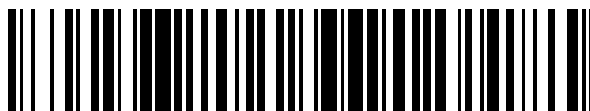


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 941**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 31/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2013** E **13425091 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017** EP **2679243**

54 Título: **Coprecipitado de uno o más polifenoles estilbénicos en sólidos aniónicos laminares, sus aplicaciones y método de preparación relacionado**

30 Prioridad:

**27.06.2012 IT PG20120030**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.09.2017**

73 Titular/es:

**FIORETTI, BERNARD (100.0%)**

**Via S. Giuseppe, 11  
06038 Spello (PG), IT**

72 Inventor/es:

**FIORETTI, BERNARD;  
SPOGLI, ROBERTO;  
SISANI, MICHELE;  
PERIOLI, LUANA y  
LATTERINI, LOREDANA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 632 941 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Coprecipitado de uno o más polifenoles estilbénicos en sólidos aniónicos laminares, sus aplicaciones y método de preparación relacionado

## 1. Campo de aplicación

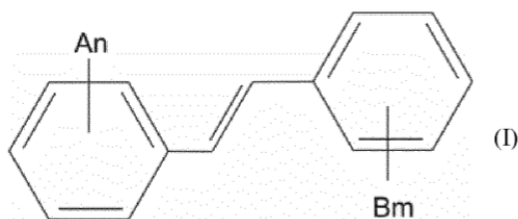
5 En la presente invención, se describe un nuevo producto (en adelante denominado «producto») formado por los compuestos que se definen en la reivindicación 1, que presenta un incremento de la velocidad de disolución en el medio acuoso al pH de los ácidos gástricos, un incremento de la biodisponibilidad, una mayor fotoestabilidad y fluidez en comparación con los polifenoles estilbénicos (en adelante denominados «principios activos de partida»).

10 El proceso para obtener este producto se basa en el desarrollo, en medio hidroalcohólico, de un coprecipitado tal y como está definido en la reivindicación 1.

15 El incremento de la velocidad de disolución del coprecipitado de polifenoles estilbénicos y, por lo tanto, la mejor biodisponibilidad que el material de partida, hace que este producto sea el idóneo para preparar formulaciones con una mejora de la actividad y permite su uso para aplicaciones diferentes. Esta invención permite formulaciones y aplicaciones para el ámbito farmacéutico, nutracéutico, alimentario, cosmeceútico y dermatológico, y para productos sanitarios. Si se tienen en cuenta los conocimientos actuales sobre la actividad de los polifenoles estilbénicos, en particular del resveratrol, las propiedades farmacocinéticas mejoradas son las antioxidantes, antiinflamatorias, antivíricas, antidiabéticas, cardioprotectoras, neuroprotectoras, quimioprotectoras, antibióticas, antiisquémicas, antiobesidad, antihipertensivas, antineoplásicas, antitumorales y antiangiogénicas. De igual forma, destaca por su mayor capacidad para reducir el melanoma y la incidencia del cáncer colorrectal, su mayor eficacia a la hora de regularizar la glucemia, la trigliceridemia y la cantidad de marcadores de inflamación en los sujetos obesos, su capacidad para inhibir la actividad fosfodiesterasa, en particular la de tipo 4, y de esta forma, su uso en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Este producto, que muestra una mayor fotoestabilidad que el principio activo de partida, es también particularmente idóneo para la producción industrial y la conservación (se le ha incrementado la vida útil). Las observaciones anteriores se pueden extender a toda la clase de polifenoles estilbénicos y sus derivados menos hidrosolubles.

## 2. Estado de la técnica

Desde un punto de vista estructural, los polifenoles son un grupo heterogéneo de compuestos que se generan en el metabolismo secundario de las plantas y que se caracterizan por la presencia de grupos fenólicos. Desde un punto de vista farmacológico y de la salud, la actividad de los polifenoles se puede resumir en las siguientes acciones: 30 antioxidante, antineoplásica, antiteratógena, antiinflamatoria, antibacteriana y antivírica (Visioli et al., 2011, «Polyphenols and human health: a prospectus». *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 5: 524-46). Un grupo de polifenoles que ha suscitado gran interés por sus propiedades saludables y farmacológicas está representado por los polifenoles estilbénicos (Roupe et al, 2006, «Pharmacometrics of stilbenes: segueing towards the clinic». *Curr. Clin. Pharmacol.*: 1: 81-101). Los polifenoles estilbénicos son compuestos que están caracterizados por la siguiente fórmula general (I):



y múltiplos relativos, en la que A y B son iguales o diferentes y cada uno podría representar un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo amido, un grupo de ácido sulfónico, un grupo fosfato, un grupo carboxílico, -OR1 (en donde R1 podría representar un hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C5)), un resto de azúcar, -OCOR2 (en donde R2 representa un grupo hidroxilo o un grupo alquilo(C1-C5)); n y m son iguales o diferentes y cada una es un entero de 1 a 5.

45 El resveratrol (número de registro del *Chemical Abstracts Service* CAS 501-36-0) es un polifenol de estructura estilbénica que se puede hallar principalmente en la piel de las uvas y en el vino tinto, así como en algunas especies de plantas, por ejemplo, *Polygonum cuspidatum*, en las que el fármaco está presente en la raíz. El resveratrol existe en dos isómeros estructurales (*cis*- (*Z*) y *trans*- (*E*)), y muestra una inestabilidad característica a pH alcalino, mientras que las soluciones de *trans*-resveratrol son estables a valores de pH entre 1 y 7 solo cuando están protegidas de la luz. Además, el resveratrol es un compuesto extremadamente fotosensible. Por ejemplo, el *trans*-resveratrol se convierte casi por completo en *cis*-resveratrol (aproximadamente el 90%) como resultado de la irradiación durante 120 minutos con una longitud de onda de 366 nm (Trela y Waterhouse, *J. Agric. Food Chem.* 1996, 44, 1253-1257).

Los compuestos sobre la base del resveratrol, en particular en su forma *trans* (3,5,4'-trihidroxiestilbeno):

a) presentan actividad antioxidante, antiinflamatoria, antivírica, cardioprotectora, neuroprotectora, quimioprotectora, antineoplásica, antiangiogénica,

b) protegen contra la infección y la isquemia,

5 c) reducen la obesidad y previenen el envejecimiento.

Las investigaciones con animales demostraron que el resveratrol reduce la incidencia del melanoma y del cáncer colorrectal. Además, reduce la hipertensión, la incidencia del infarto de miocardio, la glucemia y la trigliceridemia. En los sujetos humanos obesos y sanos, el tratamiento con el *trans*-resveratrol reduce la glucemia, la trigliceridemia y la cantidad de marcadores de inflamación con un efecto similar al inducido por la restricción calórica.

10 (J. M. Smoligal et al, 2011. «Resveratrol and health - A comprehensive review of human clinical trials». *Molecular Nutrition & Food Research -Special Issue: Resveratrol* – 55: 1129-1141. Vang et al., 2011. «What is new for an old molecule? Systemic review and recommendations on the use of resveratrol». *PLoS One*. 2011: 6 (6). Timmers et al., 2011. «Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans». *Cell Metab*. 14: 612-22).

15 Recientemente, se ha demostrado que el resveratrol es un inhibidor importante de la fosfodiesterasa IV (Park et al., 2012. «Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases». *Cell*. 3 de febrero de 2012, 148 (3): 421-33), lo que muestra su potencial terapéutico contra enfermedades tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Chong et al., 2011, «Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease». *Cochrane Database Syst Rev*. 11 de mayo de 2011; (5): CD002309).

20 Los polifenoles estilbénicos y sus derivados, aunque son principios activos de gran interés farmacológico y para la salud, gracias a sus notables propiedades y aplicaciones, muestran límites para su uso con respecto a su escasa biodisponibilidad. Esto es así por ser poco hidrosolubles debido a su lipofilia y a la ausencia de grupos que se ionicen con facilidad. Por ejemplo, entre los polifenoles estilbénicos, el resveratrol muestra una biodisponibilidad escasa y variable causada por su poca solubilidad (Walle et al., 2004, «High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans». *Drug Metab Dispos* 32: 1377-82. Boocock et al., 2007. «Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16: 1246-52).

25 La escasa biodisponibilidad del resveratrol depende de sus propias características químicas y físicas, su poca solubilidad en los líquidos biológicos con los resultantes problemas de farmacocinética, en particular durante la absorción del resveratrol a nivel gastrointestinal.

30 Por lo tanto, la escasa biodisponibilidad limita la eficacia del principio activo (S. Da et al., 2008, «The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol». *Pharmaceutical Research*. 25: 2595-2600). El resveratrol es, de hecho, un compuesto poco hidrosoluble (aproximadamente 30 mg/l), pero muy soluble en etanol, y presenta una elevada capacidad de permear a través de las membranas. De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB), está colocado en la clase 2, que incluye los compuestos que son poco solubles y muy permeables (R. Löbenberg y Amidon 2000, «Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 3-12. Amidon et al., 1995, «A theoretical basis of a Biopharmaceutic Drug Classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability». *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420, adoptado por la Agencia Estadounidense del Medicamento (la FDA) para definir los ensayos de disolución de las formas sólidas farmacéuticas para la liberación inmediata). Las moléculas que pertenecen a esta clase muestran un número de absorción alto y un número de disolución bajo. Esto significa que la etapa que limita la velocidad de absorción del principio activo está representada por su velocidad de disolución *in vivo*. En este caso, la velocidad de absorción del principio activo depende mucho de las características de la formulación, de parámetros biológicos tales como el tiempo de vaciado gástrico, de las interacciones con los alimentos, de afecciones patológicas y fisiológicas del sujeto que lo ingiere, etc., y limita las propiedades saludables y farmacológicas.

Después de la administración oral, el resveratrol aparece en el plasma humano al cabo de 30 minutos, lo que indica que su sitio de absorción corresponde también al sitio de absorción gástrica. Ciertamente, la absorción está presente a nivel intestinal, donde se ha supuesto la presencia de un transporte activo para el resveratrol. La biodisponibilidad del resveratrol es muy variable. Por ejemplo, la concentración en el plasma de un sujeto varón que se registra después de la administración de una dosis única de resveratrol de 25 mg corresponde a 10 ng/ml, pero si la dosis se incrementa 20 veces (500 mg al día), la concentración del plasma solo se incrementa 7 veces (72,6 ng/ml). En otros estudios en los que se utilizó un modelo farmacológico basado en la administración diaria de 150 mg durante un periodo de tiempo prolongado, se observaron más discordancias en lo que se refiere a la biodisponibilidad del resveratrol: en uno de estos estudios, la concentración plasmática era igual a 231 ng/ml, mientras que en otros estudios era mucho más baja (63,8 ng/ml) (Goldberg et al., 2003. «Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects». *Clin. Biochem*. 36: 79-87. Boocock et al., 2007, «Phase I dose

escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16: 1246-52. Timmers et al., 2011, «Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans». *Cell Metab.* 14: 612-22. Almeida et al., 2009, «Pharmacokinetic and safety profile of *trans*-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers». *Mol. Nutr. Food Res.* 53 Supl. 1: S7-15).

5

Para solucionar el problema de la biodisponibilidad del resveratrol, se han sugerido muchas estrategias (Amri A, Chaumeil J C, Sfar S, Charrueau C. «Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations?» *J. Control Release.* 10 de marzo de 2012; 158 (2): 182-93; solicitud de patente internacional WO 02/07591 A2.

10 En particular, la solicitud de patente internacional WO 02/07591 A2 describe la formación de un complejo hecho de resveratrol y algunos fosfolípidos (el «complejo») que incrementa la lipofilia y, en consecuencia, favorece la absorción gastrointestinal del principio activo (p. 2. línea 15). En concordancia con las propiedades de este complejo, el coeficiente de permeabilidad aparente, medido con el método de «la cámara de Ussing», se incrementa hasta aproximadamente 8 veces (p. 5. tab. 2. ejemplo 1). La formación del complejo se demuestra mediante estudios de espectroscopia (IR y H-RMN) que muestran la presencia de interacciones intermoleculares ocasionadas por las interacciones entre los grupos oxidrúlicos del resveratrol y los fosfolípidos (p. 6. línea 30).

15

Estos efectos no se atribuyen a la posibilidad de formar estructuras fosfolípicas supramoleculares tales como micelas, liposomas, unilaminares o polilaminares, etc., pero podían ser compatibles con una estructura micelar inversa, al tener en cuenta el solvente orgánico apolar utilizado (cloruro de acetileno, acetona, dioxano) y la ausencia de interacciones con cadenas lipófilas de fosfolípidos, lo que se demuestra mediante ensayos de espectroscopia.

20

El complejo identificado en la solicitud de patente internacional WO 02/07591 A2 es ceroso y es poco probable que se administre, mientras que esta invención propone un producto en forma de polvo, que presenta grandes capacidades de flujo y se puede administrar tal como está, o mediante formulaciones tradicionales, tales como píldoras, cápsulas, etc.

25

Otro límite intrínseco de la solicitud de patente internacional WO 02/07591 A2 reside en el incremento de la biodisponibilidad al incrementar la permeabilidad aparente, mientras que, al igual que ocurre con la molécula de clase 2 del SCB, la etapa limitante de los polifenoles estilbénicos, en particular del resveratrol y de sus derivados, está representada por su velocidad de disolución. Por lo tanto, la formación de los complejos lipófilos o la solución oleosa básica (por ejemplo, cápsulas blandas) no es probable que solucione los problemas de solubilidad (tal y como se hace en la presente invención). Solo incrementa la capacidad de atravesar las membranas biológicas, es decir, la permeabilidad.

30

Finalmente, de un modo específico, los fosfolípidos actúan como «agentes que mejoran la permeabilidad» que producen, de acuerdo con algunos estudios, (Ilbäck et al., 2004. «Do surface-active lipids in food increase the intestinal permeability to toxic substances and allergenic agents?» *Med. Hypotheses*, 63 (4) 724-30), un incremento de la frecuencia de enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares o diabetes, lo que mejora la permeabilidad de las sustancias tóxicas o alergénicas, lo que reduce los efectos saludables de los polifenoles estilbénicos, tales como el resveratrol. La presente invención permite, en cambio, conseguir una mayor biodisponibilidad a través de un incremento importante de la velocidad de disolución de los polifenoles estilbénicos con respecto a la permeabilidad de las membranas biológicas y su función como barrera química y física de sustancias tóxicas y de los alérgenos.

40

La solicitud de patente internacional WO 2011/104667 describe preparaciones salinas de aminoácidos básicos y polifenoles como el resveratrol. En particular, la sal de resveratrol-L-arginina presenta un incremento de la concentración máxima en el plasma en comparación con la del resveratrol. Además, la sal de resveratrol-L-arginina presenta una mejor solubilidad aparente, medida por espectroscopia, que el resveratrol por sí solo.

45

Las hidrotalcitas aniónicas y las sales de hidróxidos dobles, que son sólidos aniónicos laminares, captaron la atención gracias a sus diversas aplicaciones en el campo farmacéutico, sanitario, alimentario y cosmético.

Las hidrotalcitas, también conocidas como arcillas aniónicas o hidróxidos dobles laminares, son sólidos laminares inorgánicos que no contienen carbono orgánico y, gracias a su estructura química, representan un sólido que está organizado desde el punto de vista espacial como una secuencia laminar (Cap. 1. vol. VII de *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1996). Al utilizar los métodos químicos es posible intercalar aniones orgánicos e inorgánicos dentro de la región interlaminar de las hidrotalcitas. A continuación, las moléculas interpuestas en las hidrotalcitas quedan protegidas por reacciones de oxidación y fotodegradación. Además, las moléculas interpuestas en las hidrotalcitas se han utilizado como sistemas de liberación modificados y vehículo de fármacos (Carretero M. I, Lagaly G. (Eds.): «Clays and health clays in pharmacy, cosmetics, pelotherapy and environmental protection». *Appl. Clay. Sci.* 36, 2007; Choy J. H., Park D. H., «Biomedical applications of layered double hydroxides in low-dimensional solids», D. W. Bruce, D. O'Hare, R. I. Walton (Eds.), capítulo 3, 2010).

50

55

Dos propiedades importantes de la interposición de compuestos son la característica ácida y la hidrosolubilidad. Por

desgracia, los compuestos que se caracterizan por ser poco hidrosolubles y/o por ser poco ácidos (tales como los polifenoles, en particular el resveratrol) son difíciles de desprotonar, por lo que resulta muy complicada la intercalación y conseguir las propiedades previamente descritas.

5 Una estructura de las hidrotalcitas se puede dar a la brucita o  $Mg(OH)_2$  que, después de la sustitución isomórfica del Mg (M(II)) por otro metal trivalente como (M(III)), adquiere un exceso de carga positiva equilibrada por los aniones localizados en la región entre capas (por ejemplo,  $Cl^-$  o  $NO_3^-$ ). La fórmula general de las hidrotalcitas, o hidróxidos dobles laminares, sintéticas se puede escribir como  $[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}]_{x/n}^{x-} \cdot mS$ , donde M(II) es un metal de valencia (II) preferiblemente elegido entre Mg, Zn, Co, Ni, Mn, Cu; M(III) es un metal de valencia preferiblemente elegido entre Al, Cr, Fe, V, Co;  $A^{n-}$  es un anión caracterizado por una carga negativa igual a n, que equilibra la carga positiva de las láminas; m es el número de moléculas del solvente (S), cointercaladas, por la fórmula unitaria del compuesto.

15 Las sales de hidróxidos dobles (SHD) son sólidos aniónicos laminares formados por una única clase catiónica caracterizada por la misma valencia, normalmente divalente, tal como Mg, Cu, Ni y Zn, en donde el sitio de intercambio aniónico entre láminas está formado por diferencias en la estructura de coordinación (tetrahédrica u octahédrica) del catión divalente (Biswick et al., 2006, *Journal of Solid State Chemistry* 179: 49-55).

20 Los sólidos aniónicos laminares, desde un punto de vista estructural, son sistemas anisótropos y, cuando se analizan por difracción de rayos X, muestran reflexiones relacionadas con una estructura cristalina, a partir de lo cual es posible adquirir información sobre la distancia entre las capas. Por ejemplo, la hidrotalcita de MgAl- $NO_3$  presenta una reflexión típica en los planos (003) que corresponden a una distancia entre capas de 8,9 Å, mientras que después del intercambio aniónico del  $NO_3$  con furosemida, la hidrotalcita intercalada resultante (MgAl-furosemida) presenta una reflexión basal que corresponde al incremento de una distancia entre láminas igual a 22,2 Å (Perioli et al., 2011, *Applied Clay Science*, 53, 696-703).

25 En algunos casos, la interacción entre las hidrotalcitas y la molécula hospedadora orgánica podría conducir a una distorsión de la estructura cristalina general, con la formación de estructuras poco organizadas o «amorfás», que difieren por la presencia de una hidrotalcita «intercalada» [la solicitud de patente internacional WO 2013/060738 A1, para fabricar productos para ser utilizados en el envasado para incrementar la vida útil del alimento, describe un proceso para la preparación de un polímero compuesto por hidrotalcitas intercaladas con moléculas activas preparadas mediante el método de coprecipitación mediante una reacción en una sola etapa. El coprecipitado de hidrotalcitas y el principio activo (entre los cuales se cita, aunque realmente no se utiliza, también el resveratrol, cuya selección como molécula está limitada a una aplicación como antioxidante) se consumen en un medio polimérico a través de los métodos tradicionales de incorporación. El proceso de coprecipitación en una única etapa se lleva a cabo de principio a fin en una solución acuosa. Los productos de intercalación obtenidos de esta manera muestran un espectro de difracción de rayos X que se caracteriza por presentar picos amplios y no muy intensos como prueba de las deficiencias estructurales o de la poca cristalinidad].

35 La fórmula general de cualquier sal de hidróxido doble (SHD) se puede escribir como  $[M(II)_{1-x}M(III)_{1+x}(OH)_{3(1-y)}]^{x+}[A^{n-}]_{(1+3y)/n}^{x-} \cdot mS$ , donde M(II) es un metal de valencia (II) preferiblemente elegido entre Mg, Zn, Co, Ni, Mn, Cu;  $A^{n-}$  es un anión caracterizado por una carga negativa n, que equilibra la carga positiva de las láminas; m es el número de moléculas de solvente (S), cointercaladas, para la fórmula unitaria del compuesto.

### 3. Compendio de la invención

40 En esta invención se solucionan muchos de los problemas descritos en el estado de la técnica sobre la biodisponibilidad de los polifenoles estilbénicos, entre ellos el resveratrol. Esto se hace posible mediante la coprecipitación de uno o más polifenoles estilbénicos, a pH alcalino, junto con los sólidos aniónicos laminares descritos más arriba (sales de hidróxidos dobles (SHD) e hidrotalcitas) en un medio hidroalcohólico.

45 El producto obtenido presenta poca capacidad de cristalización (o defectos entre las capas) como resultado de un análisis llevado a cabo por difracción de rayos X con espectrometría, que no muestra picos amplios e intensos. Así pues, el polifenol estilbénico estructurado presenta una forma aniónica, tal y como se pone de manifiesto con el espectro de IR (datos sin mostrar).

El producto objeto de esta invención muestra una velocidad de disolución más rápida que los polifenoles estilbénicos, lo que queda reflejado en una mayor biodisponibilidad del principio activo.

50 Por lo tanto, el producto es en polvo, se caracteriza por una alta pureza, capacidad de fluir y estabilidad fotoquímica, lo que lo convierte en un producto extremadamente idóneo para los procesos industriales, sin tener que tratar con problemas de dosificación (característica que hace que este producto sea diferente de, por ejemplo, los descritos en la solicitud de patente internacional WO 02/07591 A2).

55 La mejora de la fotoestabilidad de este producto en comparación con los polifenoles estilbénicos permite una mayor facilidad cuando llega a la producción, dosificación y conservación, tal y como se menciona en el estado de la técnica, lo que permite una diferente aplicación al campo farmacéutico, nutracéutico, alimentario y cosmeceútico, tal

como:

a) preparación de sólidos para el uso oral y yugal: polvos, partículas, gránulos, partícula, cápsulas, píldoras, almendras azucaradas, goma de mascar, bolos, sellos, comprimidos, pastillas para chupar, chocolate medicinal;

5 b) preparaciones líquidas/semisólidas para el uso oral: jarabes, elixires, bizcochos, zumos, decocciones, suspensiones, emulsiones, mucílago, té de hierbas, vinos medicinales, apotemas, pociones;

c) preparaciones para aplicaciones cutáneas: cremas, ungüentos pomadas, geles, emulgeles, lociones, linimentos, jabones medicinales, champús medicinales y no medicinales, piedra azul y lápices, cataplasma, emplastos, parches, aceites, sustancias oleosas, tinturas, vinos, vendas medicinales;

10 d) preparaciones auriculares y nasales: lavados de boca, gargarismos, lavados auriculares, conos auriculares, lavados nasales, torundas, aceites, sustancias oleosas, emulsiones, ungüento, geles, emulgeles, lipogeles, comprimidos, películas, cataplasmas medicinales;

e) preparaciones oftálmicas: colirios, insertos oftálmicos, soluciones para lavado ocular;

15 f) preparaciones administradas a través de las cavidades inferiores naturales, anal y vaginal: supositorios, cápsulas, comprimidos, enemas, lavadores, enemas, irrigaciones, duchas, espumas, tampones, velas, supositorios vaginales, espumas, gel, emulgel, cremas, ungüentos, películas, suspensiones, compresas, emplastos, anillos, tampones, tampones medicinales, calibres medicinales;

g) preparaciones para pulverización para el uso local, oral, yugal e inhalado.

20 Si se tienen en cuenta las mejores características biofarmacéuticas, la mayor biodisponibilidad, y también la mayor operabilidad de este producto y la escalabilidad del proceso de producción, otro aspecto importante está representado por el uso de este producto en el campo farmacéutico, nutracéutico, cosmeceútico, alimentario y médico.

25 Un rasgo característico de esta invención está representado por la preparación de un producto que incluye el *trans*-resveratrol coprecipitado en sólidos aniónicos laminares. La coprecipitación se obtiene a pH alcalino en el medio hidroalcohólico después de mezclar una solución hidroalcohólica que contiene *trans*-resveratrol y una solución hidroalcohólica que contiene sales de metales trivalentes (M III) o bivalentes (M II), o mezclas compuestas por sales de metales trivalentes y bivalentes. El procedimiento a través del cual se fabrica el producto puede subdividirse en diferentes fases: I) preparación de una solución de *trans*-resveratrol; II) preparación de una solución de sales de metales trivalentes o bivalentes, o una mezcla de sales de metales bivalentes y trivalentes; III) coprecipitación del *trans*-resveratrol en sólidos aniónicos laminares a pH entre 8 y 11 después de mezclar las dos soluciones diferentes  
30 descritas en los puntos I y II; IV) separación del coprecipitado; V) lavado del coprecipitado; VI) evaporación de los solventes.

El incremento de la velocidad de disolución del resveratrol producido mediante la presente invención provoca un mejor comportamiento farmacocinético, lo que determina una absorción estable y un incremento de la biodisponibilidad del resveratrol, lo que permite un uso importante de sus propiedades saludables y farmacológicas.

#### 35 4. Breve descripción de las figuras

Figura 1. Caracterización del producto obtenido del procedimiento de coprecipitación de acuerdo con la invención descrito en el ejemplo 1. Figura 1A. Espectro de difracción de rayos X por polvos del producto de coprecipitación que resulta de la combinación del resveratrol con sales de nitrato de Mg y Al. Los espectros de difracción de rayos X marcados con los números 1 y 2 muestran la reflexión del coprecipitado obtenido antes (1) y después (2) del lavado con etanol, mientras que los difractogramas, marcados con los números 3 y 4, muestran la reflexión de la hidrotalcita de nitrato de Mg/Al (4) y el resveratrol cristalino (3, pureza del 100%). Figura 1B. El análisis termogravimétrico define el porcentaje en peso de la carga de resveratrol del coprecipitado. La curva del gráfico de la izquierda sugiere una pérdida de peso durante el análisis termogravimétrico y define el peso en porcentaje de la carga de resveratrol, mientras que la curva del gráfico a la derecha indica la señal del análisis diferencial térmico (ADT), donde es posible  
45 observar una secuencia del proceso exotérmico debido a la degradación del resveratrol.

Figura 2. Caracterización del producto obtenido del procedimiento de coprecipitación de acuerdo con la invención descrito en el ejemplo 2. Figura 2A. El espectro de difracción de rayos X por polvos del producto de coprecipitación del resveratrol con sales de cloruro de Mg y Al. Los espectros de difracción de rayos X marcados como 1 y 2 muestran la reflexión del coprecipitado obtenido de acuerdo con el segundo ejemplo antes (1) y después (2) del lavado con etanol, mientras que los espectros de difracción de rayos X señalados como 3 y 4 muestran la reflexión de la hidrotalcita de cloruro de Mg y Al y el resveratrol cristalino (pureza al 98%). Figura 2B. El análisis termogravimétrico para calcular el porcentaje en peso del resveratrol en el coprecipitado. La curva del gráfico de la izquierda revela una pérdida de peso durante el análisis termogravimétrico para determinar el porcentaje en peso del resveratrol, mientras que la curva del gráfico de la derecha muestra la señal del ADT, en donde se observa una  
50

5 secuencia de procesos exotérmicos debido a la degradación del resveratrol. Figura 2C. Análisis cromatográfico de las muestras preparadas a partir del resveratrol cristalino (carril 1) o del coprecipitado de resveratrol descrito en el ejemplo 2 (carril 2). Las muestras están preparadas en una solución acuosa. Para liberar el resveratrol del coprecipitado en las hidrotalcitas aniónicas, la solución acuosa se acidifica a pH 1,2. Columna Luna Phenomenex RP-18, eluyentes A)- H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1% y B)- MeCN (Gradiente: 5 min: B al 5%; 20 min: B hasta el 95%; 5 min: B hasta el 5%, temperatura: 25 °C, velocidad de flujo del eluyente de 1,0 ml/min, detector: DAD (190-400 nm)).

Figura 3. Los coprecipitados de resveratrol muestran una mejor fotoestabilidad que el resveratrol cristalino. A) Espectro de absorción del resveratrol cristalino. A) Espectros de absorción del resveratrol en etanol sin irradiar (carril 1), irradiado durante 30 minutos (carril 2) y después de la irradiación adicional a 255 nm (carril 3). B) Espectros de absorción del resveratrol cristalino antes de la irradiación (carril 1) y después de la radiación a 340 nm durante 60 minutos (carril 2). C) Espectros de absorción del resveratrol coprecipitado de acuerdo con el ejemplo 2 antes de la irradiación (carril 1) y después de la radiación a 340 nm durante 120 minutos (carril 2).

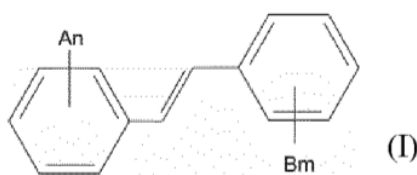
Figura 4. El resveratrol coprecipitado muestra una mejor velocidad de disolución que el resveratrol cristalino. A) La concentración del resveratrol en la solución durante el proceso de disolución se sigue al espectrofotómetro a una longitud de onda de 310 nm, y después se realiza una recta de calibración con el líquido gástrico simulado como blanco ( $r = 0,9996$ ). Los puntos experimentales marcados como número 1 indican la disolución de resveratrol tal como es (pureza al 98%, *Polygonum cuspidatum*), mientras que los del resveratrol coprecipitado están marcados como número 2. B) Detalle del panel A. La concentración se expresa como el porcentaje de resveratrol utilizado para el estudio de liberación (132 mg). La velocidad de disolución se mide para el tampón gástrico ácido (pH 1,2, XII FU italiano) en una condición sin sumergir a una temperatura de 37 °C y mientras se agita (agitación de 60 rpm). La tabla 1 presenta los valores numéricos mostrados en los paneles A y B.

## 5. Descripción detallada de la invención

El procedimiento a través del cual los polifenoles estilbénicos, entre ellos el resveratrol, y sus derivados de coprecipitación, se pueden subdividir en diferentes fases: I) Preparación de una solución hidroalcohólica de uno o varios polifenoles estilbénicos; II) Preparación de una solución hidroalcohólica compuesta por sales de metales trivalentes o divalentes, o una mezcla de divalentes y trivalentes; III) Coprecipitación de uno o más polifenoles estilbénicos en sólidos aniónicos laminares a un pH entre 8 y 11 después de mezclar las soluciones previamente descritas en los puntos I) y II); IV) separación del coprecipitado; V) lavado del coprecipitado; VI) evaporación de los solventes.

Respecto a la preparación de una solución compuesta por uno o varios polifenoles estilbénicos descritos en la fase I), esta solución se puede preparar mediante la disolución de uno o más polifenoles estilbénicos en una mezcla hidroalcohólica a una concentración mínima de 1 micromolar hasta una concentración máxima igual a la concentración saturada de los polifenoles estilbénicos dentro de la solución correspondiente. La solución se mantiene en agitación en un recipiente con flujo de nitrógeno y en la oscuridad. El pH de esta solución se puede incluir entre 8 y 11, a través de la adición de bases, tales como NaOH (para mantener el pH entre 8 y 11).

Se considera que los polifenoles estilbénicos son las moléculas caracterizadas por la siguiente fórmula general (I):



Ejemplos de compuestos de fórmula (I) son: *trans*-resveratrol (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>; número CAS 501-36-0); *trans*-3,5-dimetoxi-4'-hidroxiestilbeno (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>; n.º CAS 537-42-8); *trans*-3,5,4'-trimetoxiestilbeno (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; n.º CAS 22255-22-7); *trans*-3,5-dihidroxi-4'-metoxiestilbeno (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>; n.º CAS 33626-08-3); *trans*-3,5-diacetil-4'-hidroxiestilbeno (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>); *trans*-3,5,4'-triacetilestilbeno (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>); *trans*-3,5-dihidroxi-4'-acetilestilbeno (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>); *trans*-piceida (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>); n.º CAS 27208-80-6); *trans*-pinosilvina (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>; n.º CAS 102-61-4); *cis*-resveratrol (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>; n.º CAS 61434-67-1); raponticina (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>; n.º CAS 155-58-8); *trans*-piceatanol (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>; n.º CAS 10083-24-6); rapontigenina (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>; n.º CAS 500-65-2); delta-viniferina (C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>; ID de ChemSpider: 552752); epsilon-viniferina (C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>; n.º CAS 62218-08-0); astringina (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>; n.º CAS 29884-49-9); combretastatina A-1 (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; n.º CAS 109971-63-3); hopeafenol (C<sub>66</sub>H<sub>42</sub>O<sub>12</sub>; n.º CAS 17912-85-5).

Los polifenoles estilbénicos utilizados para la preparación de soluciones pueden ser de origen natural o sintético, caracterizados por niveles diferentes de pureza que oscilan del 20 al 100% en peso, preferiblemente del 50 al 100%, y aún más preferiblemente del 98 al 100%. Los polifenoles estilbénicos pueden estar en la configuración *cis* o *trans*,

preferiblemente en la configuración *trans*.

En cuanto a la preparación de soluciones de sales caracterizadas por metales trivalentes o divalentes, o una mezcla compuesta de ambas especies de metales, descrita en la fase II), esta solución se puede conseguir mediante la disolución de las correspondientes sales en una mezcla hidroalcohólica. Las sales son compuestos binarios formados por un metal divalente o trivalente y un anión, preferiblemente elegido entre carbonatos, sulfatos, hidróxidos, fosfatos, fluoruros, cloruros, bromuros, nitratos, yoduros, percloratos. Además, el metal divalente (II) es un metal con valencia preferiblemente elegido entre Mg, Zn, Co, Ni, Mn, Cu, mientras el metal trivalente (III) es un metal con valencia preferiblemente elegido entre Al, Cr, Fe, V, Co. La solución se puede preparar mediante la disolución de una sal, preferiblemente formada por un metal divalente elegido entre Mg, Zn, Co, Ni, Mn, Cu o más sales (normalmente dos) de metales divalentes o trivalentes. En el caso de la solución, está compuesta por dos sales, una de las cuales procede de un metal divalente y la otra de un metal trivalente, la estequiometría está organizada para tener una razón molar porcentual de metal divalente en comparación con los moles totales de metales (moles totales de divalentes y trivalentes) incluidos en un margen del 1 al 99%, o preferiblemente del 30 al 70%, y aún más preferiblemente del 60 al 65%.

Una solución hidroalcohólica está formada por agua y uno o más alcoholes, preferiblemente solo uno, caracterizado por una composición porcentual en volumen de alcohol con respecto al volumen total (agua + alcoholes) que oscila del 1 al 99%, preferiblemente del 25 al 75%, y aún más preferiblemente del 45 al 55%. Entre los alcoholes, los que se pueden utilizar son: metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol y *n*-butanol.

La solución acuosa presenta un residuo conocido y estable, y está preferiblemente destilada, desionizada y desprovista de iones de carbonato.

Con respecto al procedimiento de coprecipitación descrito en el punto III), este se obtiene mediante la mezcla de las soluciones descritas en las fases I) y II), en flujo de nitrógeno, en un entorno en la oscuridad y con la adición, si es necesario, de una base elegida entre NaOH, KOH, CsOH, Mg(OH)<sub>2</sub>, para llevar el pH a un margen que abarca de 8 a 11, preferiblemente de 9 a 10, y aún más preferiblemente a 9,5. La base se puede añadir bien en forma sólida o en solución acuosa, desprovista de carbonato en un intervalo de tiempo que abarca de 0,1 a 24 horas, o mejor de 1 a 1 hora e incluso mejor de 2 a 4 horas. La temperatura se puede mantener entre 15 y 90 °C, preferiblemente entre 15 y 70 °C, y aún más preferiblemente entre 20 y 50 °C.

El procedimiento de separación descrito en el punto IV) se puede realizar bien a través de la sedimentación, la centrifugación, la filtración normal, o por filtración a presión reducida. El proceso de lavado del coprecipitado descrito en el punto V) se obtiene gracia a la resuspensión del precipitado con agua o alcohol, preferiblemente etanol, o mezclas hidroalcohólicas, para retirar los polifenoles estilbénicos que se retroprecipitan durante la síntesis y que no están fijados a un sólido aniónico laminar. Esta suspensión se filtra dos o cuatro veces como está descrito en el punto IV).

El procedimiento de la evaporación de los solventes descrito en el punto VI) consiste en retirar, para el compuesto obtenido en el punto V), el solvente, secarlo con el uso de una estufa de aire a una temperatura comprendida entre 20 y 60 °C, preferiblemente entre 30 y 50 °C, e incluso más preferiblemente a 40 °C, o través de la retirada del solvente a una presión reducida.

## EJEMPLOS

Ejemplo 1: preparación del coprecipitado de resveratrol con las hidrotalcitas de nitrato de Mg y Al.

Se prepara la solución 1 mediante la disolución de 641 mg de Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> • 6H<sub>2</sub>O, 401,4 mg de Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> • 9H<sub>2</sub>O en 18 ml de agua desionizada. Se prepara la solución 2 mediante la disolución de 300 mg de resveratrol (100 en pureza de origen sintético) en 18 ml de solución hidroalcohólica. A la segunda solución, que se mantiene en la oscuridad y está en agitación y con flujo de nitrógeno, se le añaden 10 ml de la solución de NaOH a 1 M (hasta un pH entre 10 y 11). Después, a la segunda solución se le añaden 16 ml de la primera solución, junto con 6 ml de NaOH a 1 M para mantener el pH entre 10 y 11, mientras que se realizan estas adiciones. El precipitado sólido se deja digerir durante 15 minutos y a continuación se separa por centrifugación. El sólido recuperado se ha de lavar dos veces con 30 ml de agua desionizada y, finalmente, con 20 ml de etanol. A continuación, se seca el producto a 50 °C.

El análisis por difracción de rayos X revela la ausencia de cristales de resveratrol después del lavado (compárense la figura 1A negra y roja, respectivamente, antes y después del lavado), mientras que es posible observar las señales relativas a las reflexiones de las hidrotalcitas de Mg y Al, en forma de nitrato. La anchura de las señales se debe a la poca capacidad de cristalización de la matriz hidrotalcítica que se puede decir que es una fase amorfa.

Las señales estrechas del coprecipitado sin lavar se atribuyen al resveratrol cristalino, ya que son superponibles basándose en el análisis por difracción de rayos X, realizado sobre el resveratrol puro (compárense las trazas 1 y 3 de la figura 1A).

El análisis termogravimétrico muestra dos etapas de degradación (figura 1B). A partir de la curva de la caída de



masa (traza roja), se puede observar una primera etapa (hasta 220 °C) debida a la pérdida de agua de cristalización, y a 1200 °C se puede observar la pérdida del agua de constitución (deshidroxilación) junto con la descomposición de los aniones entre capas (nitrato) y el resveratrol. La presencia del resveratrol se confirma mediante la señal del ADT (traza negra), en la que se puede observar una secuencia de procesos exotérmicos debido a la degradación del resveratrol.

Mediante computaciones que tienen en cuenta la presencia de la hidrotalcita de nitrato de Mg y Al, que presenta la siguiente fórmula  $Mg_2Al(OH)_6(NO_3) \cdot 2H_2O$ , el porcentaje de carga de resveratrol en la muestra equivale al 30% del peso.

Ejemplo 2: preparación del coprecipitado de resveratrol con la hidrotalcita de cloruro de Mg y Al

Se prepara la solución 1 mediante la disolución de 258,3 mg de  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$  y 508,3 mg de  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$  en 18 ml de agua desionizada. La solución 2 se prepara mediante la disolución de 300 mg de resveratrol (98% de pureza de origen natural, *Polygonum cuspidatum*) en 18 ml de etanol. Se obtiene una solución hidroalcohólica al mezclar la primera y la segunda solución, y manteniéndola en un entorno oscuro, en agitación y con flujo de nitrógeno. A esta solución, con flujo de nitrógeno, se le tienen que añadir 10 ml de la solución de NaOH a 1 M hasta un pH entre 10 y 11. El sólido precipitado se deja digerir durante 15 minutos y a continuación se separa por centrifugación. El sólido recuperado se tiene que lavar 2 veces con 30 ml de agua desionizada y finalmente con 20 ml de etanol. Finalmente, el sólido recuperado se seca a 50 °C.

El análisis por difracción de rayos X revela la ausencia de cristales de resveratrol después del lavado (compárense la figura 2A negro y rojo, respectivamente, antes y después del lavado), mientras que las señales relacionadas con las reflexiones de la hidrotalcita de Mg y Al en forma de cloruro continúan siendo persistentes. La anchura de las señales se debe a la poca capacidad de cristalización de la matriz hidrotalcítica, que se puede atribuir a una fase amorfa. Las señales estrechas presentes en el coprecipitado sin lavar se pueden atribuir al resveratrol cristalino, al ser superponibles por el análisis por difracción de rayos X, realizado con el resveratrol natural caracterizado por un 98% de pureza (compárense las trazas 1 y 3 de la figura 2A). El análisis termogravimétrico muestra dos etapas de degradación (figura 2B). A partir de la curva de la caída de masa (traza roja), se puede observar una primera etapa (hasta 220 °C) debida a la pérdida del agua de cristalización, y a 1200 °C se puede observar la pérdida de agua de constitución (deshidroxilación) junto con la descomposición de los aniones entre capas (cloruro y resveratrol). La presencia del resveratrol se confirma mediante la señal del ADT (traza negra), en la que es posible observar una secuencia de procesos exotérmicos debido a la degradación del resveratrol. Mediante la realización de computaciones que tienen en cuenta la presencia de la hidrotalcita de cloruro de Mg y Al, caracterizada por la siguiente formulación  $Mg_2Al(OH)_6(Cl) \cdot 2H_2O$ , el porcentaje de carga del resveratrol de la muestra equivale a 23,5 en peso.

Se realiza un análisis cromatográfico por HPLC (figura 2C) sobre muestras preparadas con el resveratrol coprecipitado descrito en el ejemplo 2 y el resveratrol de partida (98% de pureza de origen natural, *Polygonum cuspidatum*). Los cromatogramas resultan similares en términos de calidad: el *trans*-resveratrol representa la principal especie química junto con otras pocas impurezas también presentes en el resveratrol de partida. Juntos, estos análisis indican que el resveratrol no se degrada durante la fase de preparación del coprecipitado.

En la solución acuosa, el *trans*-resveratrol muestra fotoinestabilidad, lo que queda demostrado por la fotoconversión *trans-cis* después de una irradiación de 30 minutos a 340 nm (figura 3A, traza negra: sin irradiar; traza verde: irradiado).

En su forma cristalina, el resveratrol resulta estar fotodegradado, como queda demostrado por la variación de absorción después de una irradiación de 60 minutos a 340 nm (figura 3B, traza roja: sin irradiar; traza negra: irradiado). El resveratrol coprecipitado muestra una mayor fotoestabilidad. Por lo tanto, después de la irradiación (en las mismas condiciones experimentales en las que se irradian la solución de resveratrol y el resveratrol cristalino), el espectro registrado en la luz reflejada se puede superponer con el de una muestra sin irradiar (no se muestran los datos). Se observan pocos cambios después de una irradiación de 120 minutos a 340 nm (figura 3C, traza negra: sin irradiar; traza roja: irradiado).

El resveratrol coprecipitado se disuelve con mayor rapidez en comparación con el resveratrol cristalino. Las pruebas de disolución en los líquidos que imitan el jugo gástrico (pH 1-2, FU) a 37 °C, se agitan y se caracterizan con una velocidad de rotación de la paleta igual a 60 rpm en condiciones sin sumergir. La solubilidad del resveratrol en el jugo gástrico (pH 1,2, FU) determinada tanto mediante el peso indirecto y la dosis de UV, resulta ser de 44 mg/l. Para la prueba de disolución, se utilizó una cantidad igual a 132 mg de resveratrol equivalente a 134,7 mg de resveratrol cristalino (98% de pureza de origen natural, *Polygonum cuspidatum*) y 561,6 mg del resveratrol coprecipitado obtenido como en el ejemplo 2 (carga de resveratrol igual al 23,5% en peso). A la disolución del resveratrol le siguieron tomas en un momento predeterminado y la determinación de su concentración, mediante el empleo de un ensayo espectrofotométrico a una longitud de onda de 310 nm. En la figura 4, se solapan la velocidad de disolución del resveratrol cristalino y la del coprecipitado. Obsérvese que el resveratrol coprecipitado se disuelve mejor que el resveratrol de partida (compárense los datos numéricos de la tabla de la figura 4).

Ejemplo 3 (comparación): siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 2013/060738 A1, se prepara un coprecipitado de resveratrol con hidrotalcitas de nitrato de Mg y Al. Se obtiene una solución mediante la disolución de 641 mg de  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  y 401,4 mg de  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  en 18 ml de agua desionizada. Se prepara una segunda solución mediante la disolución de 1 mg de resveratrol en 18 ml de agua (presencia de cristales de resveratrol, lo que indica que es imposible preparar una solución caracterizada por una mayor concentración). Obsérvese que, en la técnica utilizada en la solicitud de patente internacional WO 2013/060738 A1, se preparan las soluciones aniónicas, pero esta técnica no se puede llevar a cabo porque el resveratrol tiene un pKa alto (aproximadamente 10) y, por lo tanto, no se ioniza con facilidad, y a pH alcalino, que podía contribuir para conseguir una mayor concentración del resveratrol en su forma iónica. Sin embargo, esto sería inestable, lo que se demuestra inmediatamente por un cambio de color (lo que indica fotodegradación, en concordancia con la bibliografía). La solución final se obtiene en una única etapa, con la mezcla de las dos soluciones acuosas diferentes previamente descritas (metal y resveratrol) y la adición de una solución de NaOH a 1 M hasta pH 7,5 en 4 horas. Finalmente, se filtra la mezcla de la reacción y se lava 3 veces con 30 ml de agua desionizada y, al final, se seca a 50 °C.

Con el uso del análisis TG y al tener en cuenta la presencia de la hidrotalcita de nitrato de Mg y Al, que presenta la siguiente fórmula química:  $Mg_2Al(OH)_6(NO_3) \cdot 2H_2O$ , el porcentaje de la carga de resveratrol es poco probable que se pueda apreciar (menos del 1% en peso).

Ejemplo 4: preparación de un coprecipitado de polifenoles estilbénicos compuesto por *trans*-resveratrol y *trans*-3,5,4'-triacetilestilbeno ( $C_{20}H_{18}O_6$ ) con hidrotalcitas de nitrato de Mg y Al. Se prepara el *trans*-3,5,4'-triacetilestilbeno ( $C_{20}H_{18}O_6$ ) mediante la adición de 1,5 ml (14,7 mmol) de anhídrido acético a una solución de 0,88 mmol de resveratrol (en 0,5 ml de piridina). El producto deseado se obtiene después de 40 minutos de agitación a temperatura ambiente, se precipita desde la solución de reacción al enfriarla en agua equilibrada con hielo. El precipitado filtrado tiene una masa de 230 mg y se identifica por espectroscopia  $^1H$ -RMN. Para preparar el coprecipitado que se considera, se tiene que preparar una primera solución mediante la disolución de 641 mg de  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ , 401,4 mg de  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  en 18 ml de agua desionizada. A continuación, una segunda solución mediante la disolución de 150 mg de resveratrol y 230 mg de *trans*-3,5,4'-triacetilestilbeno en 18 ml de solución hidroalcohólica. A la segunda solución, mantenida en un entorno en oscuridad, agitada y con flujo de nitrógeno, se le añaden 3 ml de una solución de NaOH a 1 M (hasta que el pH esté entre 10 y 11). A continuación, se le tienen que añadir 16 ml de la primera solución junto con 3 ml de NaOH a 1 M para mantener un valor de pH entre 10 y 11 durante las adiciones. El precipitado sólido se deja digerir durante 15 minutos y, a continuación, se separa por centrifugación. El sólido recuperado se lava dos veces con 30 ml de agua desionizada y una vez con 20 ml de etanol. Este producto se seca a 50 °C. Mediante el análisis de TG y al tener en cuenta la presencia de la hidrotalcita de nitrato de Mg y Al, la siguiente fórmula química:  $Mg_2Al(OH)_6(NO_3) \cdot 2H_2O$ , el porcentaje de la carga de resveratrol y del *trans*-3,5,4'-triacetilestilbeno en la muestra es de aproximadamente del 40% en peso.

Ejemplo 5: preparación del coprecipitado de  $\delta$ -viniferina ( $C_{28}H_{22}O_6$ ; ID de ChemSpider: 552752) con las hidrotalcitas de cloruro de Mg y Al. Se ha de preparar la solución 1 mediante la disolución de 258,3 mg de  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$  y 508,3 mg de  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$  en 18 ml de agua desionizada. Se ha de preparar la solución 2 mediante la disolución de 600 mg de  $\delta$ -viniferina en 18 ml de etanol. La solución hidroalcohólica, obtenida al mezclar la primera y la segunda solución, se mantiene en una habitación a oscuras, agitada y en presencia de flujo de nitrógeno. A esta solución, se le tienen que añadir 10 ml de la solución de NaOH a 1 M hasta que el pH esté entre 10 y 11, con flujo de nitrógeno. El sólido precipitado se deja digerir durante 15 minutos y, a continuación, se tiene que separar por centrifugación. El sólido recuperado se lava 2 veces con 30 ml de agua desionizada y una vez con 20 ml de etanol. Finalmente, se tiene que secar a 50 °C. Mediante el análisis de TG y al tener en cuenta la presencia de la hidrotalcita de cloruro de Mg y Al, caracterizada por la siguiente fórmula química:  $Mg_2Al(OH)_6(Cl) \cdot 2H_2O$ , el porcentaje de la carga de la  $\delta$ -viniferina en la muestra es de aproximadamente del 35,5% en peso.

Ejemplo 6: preparación del coprecipitado de la combretastatina A-1 ( $C_{18}H_{20}O_6$ ; n.º CAS 109971-63-3) con las hidrotalcitas de nitrato de Mg y Al. Se ha de preparar la primera solución mediante la disolución de 641 mg de  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ , 401,4 mg de  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  en 18 ml de agua desionizada. Se ha de preparar la segunda solución mediante la disolución de 300 mg de combretastatina A-1 en 18 ml de solución hidroalcohólica. A la segunda solución, mantenida en una habitación a oscuras, en agitación y en presencia de flujo de nitrógeno, se le tienen que añadir 3 ml de la solución de NaOH a 1 M (hasta que el pH esté entre 10 y 11). Después, se le tienen que añadir 16 ml de la primera solución con 6 ml de NaOH a 1 M para mantener el valor de pH entre 10 y 11 durante la coprecipitación. El sólido precipitado se deja digerir durante 15 minutos y a continuación se separa por centrifugación. El sólido recuperado se lava 2 veces con 30 ml de agua desionizada y una vez con 20 ml de etanol. A continuación, se seca el producto a 50 °C. Mediante el análisis de TG y al tener en cuenta la presencia de la hidrotalcita de nitrato de Mg y Al, caracterizada por la siguiente fórmula química:  $Mg_2Al(OH)_6(NO_3) \cdot 2H_2O$ , el porcentaje de carga de la combretastatina A-1 en la muestra es de aproximadamente el 32% en peso.

Ejemplo 7: cápsula dura de 25 mg para el uso farmacéutico y nutracéutico.

Coprecipitado descrito en el ejemplo 1 (30% de carga) 83,3 mg

mezcla para la cápsula, c. s.

La mezcla estándar de la cápsula está compuesta por lactosa al 75%, almidón al 15%, sílice anhidro coloidal al 7% y estearato de magnesio al 3%. Esta mezcla idónea se utiliza en una cantidad variable según el tamaño de la cápsula elegida, cambiable de 00 a 5, y el método de relleno (manual, semiautomático, automático). La introducción del material, objeto de la patente, en las cápsulas duras es un procedimiento simple (también idóneo para el uso galénico) y barato, y no es nocivo para el material (no hay operaciones tales como el uso de solventes, temperaturas altas, etc.).

Ejemplo 8: comprimido de 25 mg, formulación de liberación rápida para el uso farmacéutico y nutracéutico.

10	Coprecipitado descrito en el primer ejemplo (p. ej., 30% de carga)	83,3 mg
	Almidón	6,7 mg
	Glicolato sódico de almidón (Explotab®)	10,0 mg

El comprimido, que presenta un peso total de 100 mg, se prepara con el uso de un punzón con un diámetro de 13 mm para la comprensión directa (1 min de tiempo, fuerza de comprensión de  $5 \times 10^3$  kg) con el uso de una prensa hidráulica manual (Perkin Elmer, Inglaterra). La comprensión se produce a tiempos bajos y la fuerza de comprensión controlada sin el uso de lubricantes o deslizantes, debido a las propiedades especiales de los sólidos aniónicos laminares. La propiedad de alta autocompactación del producto pudo permitir la preparación de comprimidos sin el apoyo de otros «ingredientes». Sin embargo, de este modo, el tiempo de disgregación y de disolución se prolongaría demasiado. Por este motivo, el uso de un producto disgregante es ventajoso. El disgregante elegido, Explotab®, produce un efecto macroscópico sobre la disgregación del comprimido y no es responsable del incremento de la solubilidad del ingrediente activo. Su cantidad en el comprimido es del 10%.

Ejemplo 9: comprimido de 25 mg, liberación rápida, de tipo súper, para uso farmacéutico y nutracéutico.

	Coprecipitado descrito en el primer ejemplo (p. ej., 30% de carga)	83,3 mg
	Amido	12,7 mg
25	L-HPC LH-21®	4,0 mg

El comprimido, que tiene un peso total de 100 mg, se prepara con un punzón con un diámetro de 13 mm mediante la comprensión directa (1 min de tiempo, fuerza de comprensión de  $5 \times 10^3$  kg) mediante el uso de una prensa hidráulica manual (Perkin Elmer, Inglaterra). Para las modalidades de comprensión y la elección para utilizar un producto disgregante, hay que tener en cuenta las observaciones del ejemplo 8.

En este caso, se emplea un disgregante nuevo debido a la nueva generación de compuestos superdisgregantes. Es el superdisgregante L-HPC LH-21® (éter de 2-hidroxipropilo y celulosa poco sustituido; su empleo es útil para disgregar el comprimido de una manera muy rápida y, también en este caso, su actividad no es responsable del incremento de la solubilidad del ingrediente activo. Este superdisgregante se hincha bien cuando se pone en contacto con el agua gracias a la formación de hojas en multicapa y al desarrollo de canales capaces de facilitar la penetración del agua. El L-HPC LH-21® es insoluble en el agua, pero es capaz de absorber una cantidad suficiente de agua para expandir enormemente su volumen. Esta acción de hinchamiento es responsable de la disgregación muy rápida del comprimido. El volumen del hinchamiento depende del tamaño de la partícula del superdisgregante, de la glucosa y de los grupos hidropropoxi presentes en la cadena del polímero. Teniendo en cuenta sus características, se puede usar en un porcentaje más bajo en comparación con el disgregante clásico; específicamente, el 4%.

Ejemplo 10: formulación de monofase hidrófila – hidrogel al 2% para uso dermatológico y cosmecéutico.

	Coprecipitado descrito en el ejemplo 1 (p. ej., 30% de carga)	2,0 g
	Propilenglicol	10,0 g
	Sal sódica de carboximetilcelulosa (NaCMC)	5,0 g
45	Agua destilada	hasta 100,0 g

Esta formulación se forma mediante un gel hidrófilo clásico con base de gelificante independiente del pH (derivado de la celulosa). Esta formulación es muy simple y el producto, objeto de esta patente, queda perfectamente contenido en esta clase de formulación e incluso la mejor.

Además, el material de esta patente es fácil de dispersar en agua, y el único expediente a tener en cuenta para obtener una muy buena formulación es la preparación del primario, su mezcla con el polímero gelificante en forma anhidra que a continuación se debe humedecer mediante la adición de propilenglicol para evitar los fenómenos de flotamiento e incorporar todo el gel nuevo. La mejora del gel de base debido a la adición del material de esta patente está representada por la mejora de la propiedad reológica. Además, los geles hidrófilos tal cual son, por lo general, rígidos y duros, muestran un comportamiento plástico (poca fluidez). La adición de materiales laminares es capaz de reducir el límite de fluidez del líquido (límite de elasticidad) y, por lo general, puede transformar los materiales plásticos en materiales pseudoplásticos.

Ejemplo 11: preparación de multifase hidrófila – activa al 2% en una emulsión aceite/agua para uso cosmecéutico.

- |    |   |               |
|----|---|---------------|
| 10 | Coprecipitado descrito en el ejemplo 1 (p. ej., 30% de carga)   | 2,0 g         |
|    | Fase oleosa (O)   |               |
|    | Vaselina  | 11,0 g        |
|    | Aceite mineral (parafina)   | 10,0 g        |
|    | Alcohol cetosteárico  | 7,2 g         |
| 15 | Cetomacrogol 1000   | 1,8 g         |
|    | Fase acuosa (W)   |               |
|    | Hidroetilcelulosa (HEC)   | 2,0 g         |
|    | Glicerol  | 10,0 g        |
|    | Agua destilada  | hasta 100,0   |
| 20 | La naturaleza del producto (sus propiedades químico-físicas) permite que sea añadido tanto a la fase W como a la fase O. El método de preparación más fácil es la mezcla del primario del coprecipitado del producto con HEC seguido del humedecimiento con glicerol y la preparación final del gel por la adición de agua. El gel final se añade a la fase oleosa fundida en caliente (por lo general, en un baño de vapor). De este modo, el ingrediente activo estará en la fase externa de la emulsión (W) y, por lo tanto, estará disponible (liberada) con facilidad.   |               |
| 25 | Ejemplo 12: formulación vaginal mucoadherente antiséptica (multifase).  |               |
|    | Emulsión O/W al 2% - producto sanitario (P. S. limítrofe)   |               |
|    | Coprecipitado descrito en el ejemplo 1 (p. ej., 30% de carga)   | 2,0 g         |
|    | Fase oleosa (O)   |               |
|    | Vaselina  | 15,0 g        |
| 30 | Aceite mineral (parafina)   | 6,0 g         |
|    | Alcohol cetosteárico  | 7,2 g         |
|    | Fase acuosa (W)   |               |
|    | Cetomacrogol 1000   | 1,8 g         |
|    | Gel al 4% de NaCMC  | Hasta 100,0 g |
| 35 | En cuanto al método de preparación, se deben tener en cuenta todas las indicaciones dadas del ejemplo 11. La presente formulación bifásica debe ser también bioadherente (mucoadherente) con el objetivo de adherirse a la mucosa vaginal para fijar la formulación al sitio específico de acción. Esto tiene el propósito doble de prevenir la pérdida de material (también cuando el usuario está en la posición ortostática) y de prolongar la duración del contacto entre el ingrediente activo y el sitio de acción. La presencia del ingrediente activo en la fase externa (W) de la emulsión permite su liberación rápida y el efecto antiséptico rápido. Si el ingrediente activo estuviera en la fase interna (O), debería pasar primero de O a W y a continuación de W a la mucosa vaginal (fase de liberación). La presencia de material laminar en la fase externa (W) no cambia la mucoadherencia de esta formulación e incrementa sus propiedades de flujo, que son muy importantes para esta clase de forma farmacéutica vaginal, tanto en el caso de la aplicación directa <i>in loco</i> (incremento de la capacidad de diseminación) y en el caso en que se utilice un aplicador vaginal. |               |
| 40 |   |               |
| 45 |   |               |

Cuando la administración de la crema se realiza con un aplicador vaginal, la formulación tenía que ir primero desde el tubo de la crema al aplicador (incremento de la extracción, incremento de la capacidad de extrusión) y a continuación desde el aplicador a la mucosa vaginal (aumento del flujo, de la capacidad de diseminación y de la capacidad de expansión).

5

## REIVINDICACIONES

1. Producto compuesto por uno o varios coprecipitados de polifenoles estilbénicos en sólidos aniónicos laminares, en donde:

5 a) los polifenoles estilbénicos

se seleccionan del grupo que consiste en *trans*-resveratrol; *trans*-3,5-dimetoxi-4'-hidroxiestilbeno; *trans*-3,5,4'-trimetoxiestilbeno; *trans*-3,5-dihidroxi-4'-metoxiestilbeno; *trans*-3,5-diacetil-4'-hidroxiestilbeno; *trans*-3,5,4'-triacetilestilbeno; *trans*-3,5-dihidroxi-4'-acetilestilbeno; *trans*-piceida; *trans*-pinosilvina; *cis*-resveratrol; raponticina; *trans*-piceatanol; rapontigenina; δ-viniferina; ε-viniferina; astringina; combretastatina A-1; y hopeafenol;

10 b) sólidos aniónicos laminares significa:

– hidrotalcitas, caracterizadas por la siguiente fórmula:

$[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}]^{x/n} \times mS$ , donde M(II) es un metal con valencia (II) preferiblemente elegido entre Mg, Zn, Co, Ni, Mn, Cu; M(III) es un metal con valencia (III) preferiblemente elegido entre Al, Cr, Fe, V, Co;  $A^{n-}$  es un anión caracterizado por una carga negativa igual a n, que equilibra la carga positiva de las láminas; m es el número de moléculas de solvente (S), por lo general agua, cointercaladas, por unidad de fórmula del compuesto;

15

– las sales de hidróxidos dobles (SHD) caracterizadas por la siguiente fórmula:

$[M(II)_{1-x}M(II)_{1+x}(OH)_{3(1-y)}]^{x+}[A^{n-}]^{(1+3y)/n} \times mS$ , donde M(II) es un metal con valencia (II) preferiblemente elegido entre Mg, Zn, Co, Ni, Mn, Cu;  $A^{n-}$  es un anión caracterizado por una carga negativa n, que equilibra la carga positiva de las láminas; m es el número de moléculas de solvente (S), cointercaladas, por unidad de fórmula del compuesto.

20

2. Método para la preparación de un producto compuesto por uno o varios polifenoles estilbénicos, tal y como está definido en la reivindicación 1, coprecipitado con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, caracterizado por las fases siguientes:

I) preparación de una solución hidroalcohólica de uno o varios polifenoles estilbénicos;

25

II) preparación de una solución hidroalcohólica de sales de metales divalentes o trivalentes, o una mezcla compuesta por divalentes y trivalentes;

III) coprecipitación de uno o varios polifenoles estilbénicos en sólidos aniónicos laminares a un pH entre 8 y 11 después de la mezcla de las soluciones descritas en el punto I) y II), y la adición de hidróxidos;

IV) separación del coprecipitado;

V) lavado del coprecipitado;

30

VI) evaporación de los solventes.

3. El producto de acuerdo con la reivindicación 1 o el método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde entre los polifenoles estilbénicos están incluidos tanto los de origen sintético como los de origen natural, caracterizados por un nivel de pureza diferente, entre el 20 y el 100%.

35

4. El uso del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2, en un producto sanitario.

5. El uso del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2, con fines alimentarios.

40

6. El uso del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2, con fines nutracéuticos.

45

7. El uso del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2, para la formulación de productos farmacéuticos.

8. El uso del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la

reivindicación 2, con fines dermatológicos.

9. El uso del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2, con fines cosmeceúticos.

5 10. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8 y 9 del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares, tal y como está definido en la reivindicación 1, y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2, por separado o asociado a ingredientes, en formulaciones específicas para:

10 a) preparaciones sólidas para el uso oral y yugal: polvos, granulados, partículas, cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos, gomas de mascar, bolos, obleas, pastillas para chupar, chocolates medicinales;

b) preparaciones líquidas/semisólidas para el uso oral: jarabes, elixires, pastas, zumos, decocciones, suspensiones, emulsiones, mucílagos, tes de hierbas, vinos medicinales, apotemas, pociones;

15 c) preparaciones para la aplicación cutánea: cremas, pastas, ungüentos, geles, emulgeles, lociones, linimentos, jabones medicinales, champús y champús medicinales, lapislázuli o lápices, cataplasmas, emplastos, parches, aceites, oleolitos, oleosos, tinturas, vinos, calibres medicinales;

d) preparaciones para el uso auricular, nasal y/o oromucoso; colutorios para la boca, gárgaras, lavado auricular, auricular con forma de cono, lavado nasal, tampones, aceites, oleolitos, emulsiones, ungüentos, geles, emulgeles, comprimidos, cápsulas, películas, parches, emplastos;

e) preparaciones oftálmicas: colirios, insertos oculares y lavados oculares;

20 f) preparaciones para la administración en cavidades naturales (vías anal y vaginal): supositorios, cápsulas, comprimidos, enema, enteroenemas, enema, irrigaciones, duchas, espumas, tampones, velas, óvulos, espumas, geles, pastas, emulgeles, cremas, ungüentos, películas, suspensiones, compresas, emplastos, anillos, tampones medicinales, calibres medicinales;

g) preparaciones en pulverización para los usos tópico, inhalado, oral y yugal.

25 11. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 del producto compuesto por polifenoles estilbénicos y sus coprecipitados con sólidos aniónicos laminares definidos en la reivindicación 1 y realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2 en las formulaciones presentadas en la reivindicación 10 caracterizados por las siguientes propiedades:

30 a) actividades antioxidante, antiinflamatoria, antivírica, antidiabetes, cardioprotectora, neuroprotectora, quimioprotectora antibiótica, antiisquémica, antiobesidad, antihipertensiva, antineoplásica, antitumoral, antiangiogénica y antienvjecimiento;

b) actividades protectoras frente a agentes infecciosos, disfunción cardiovascular y enfermedad neoplásica, tal como melanoma y cáncer colorrectal;

35 c) actividad regularizadora de la glucemia y de la trigliceridemia, y de los marcadores inflamatorios de la obesidad humana;

12. Un coprecipitado de resveratrol con sólidos aniónicos laminares tal y como está definido en la reivindicación 1 y realizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2 en formulaciones específicas tal y como están descritas en la reivindicación 10 para ser usado de acuerdo con las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

40 a) en un método para tratar las actividades de oxidación, inflamación, infecciones víricas, diabetes, enfermedades cardíacas, enfermedades neuronales, acontecimientos adversos de sustancias químicas, infecciones bacterianas, isquemia, obesidad, hipertensión, cáncer, tumor, angiogénesis, edad;

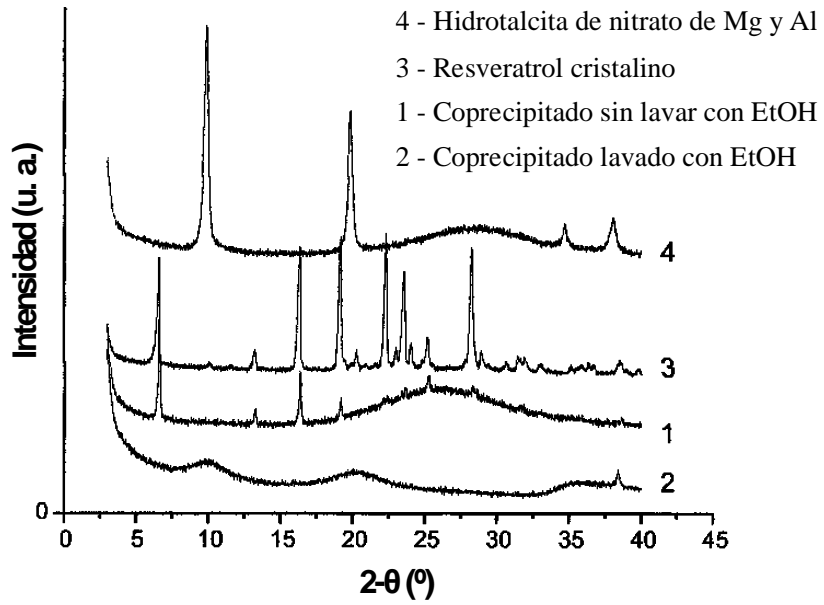
b) en un método para prevenir las enfermedades infecciosas, la disfunción cardiovascular y la enfermedad neoplásica, tal como melanoma y cáncer colorrectal;

45 c) en un método para la regularización de actividad es la glucemia y la trigliceridemia, y de los marcadores inflamatorios en la obesidad humana.

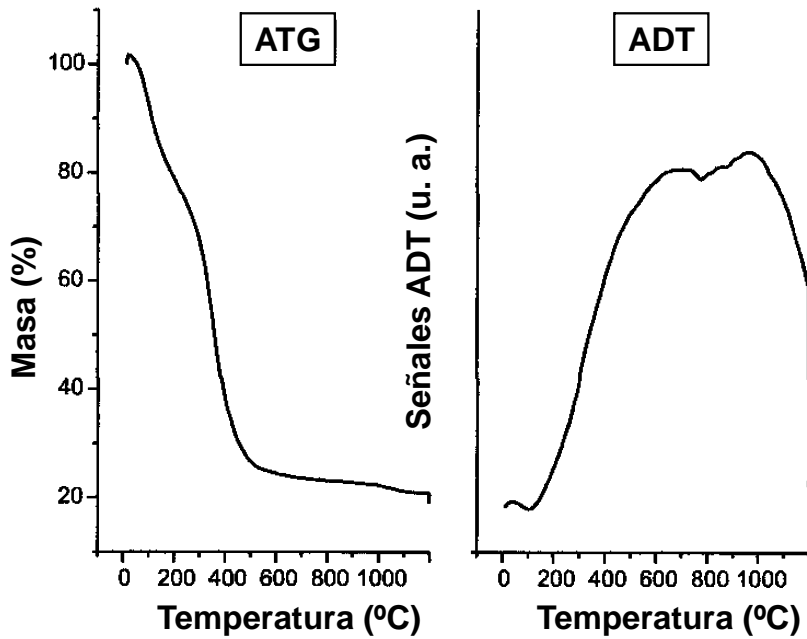
50 13. La producción y el uso industrial de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 12 del producto compuesto por uno o varios polifenoles estilbénicos y sus derivados coprecipitados con sólidos aniónicos laminares definidos en la reivindicación 1 realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2, tal cual y/o en formulaciones; en particular en los procedimientos donde una mejor fotoestabilidad del producto produce ventajas a la hora de manipular los polifenoles estilbénicos durante la producción y la conservación de estos últimos.

14. Un producto compuesto por resveratrol y sólidos aniónicos laminares definidos en la reivindicación 1 realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2 para ser usado de acuerdo con las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inhibición de la fosfodiesterasa IV.
- 5 15. Un producto compuesto por resveratrol y sólidos aniónicos laminares definidos en la reivindicación 1 realizados de acuerdo con el procedimiento descrito en la reivindicación 2 para ser usado de acuerdo con las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

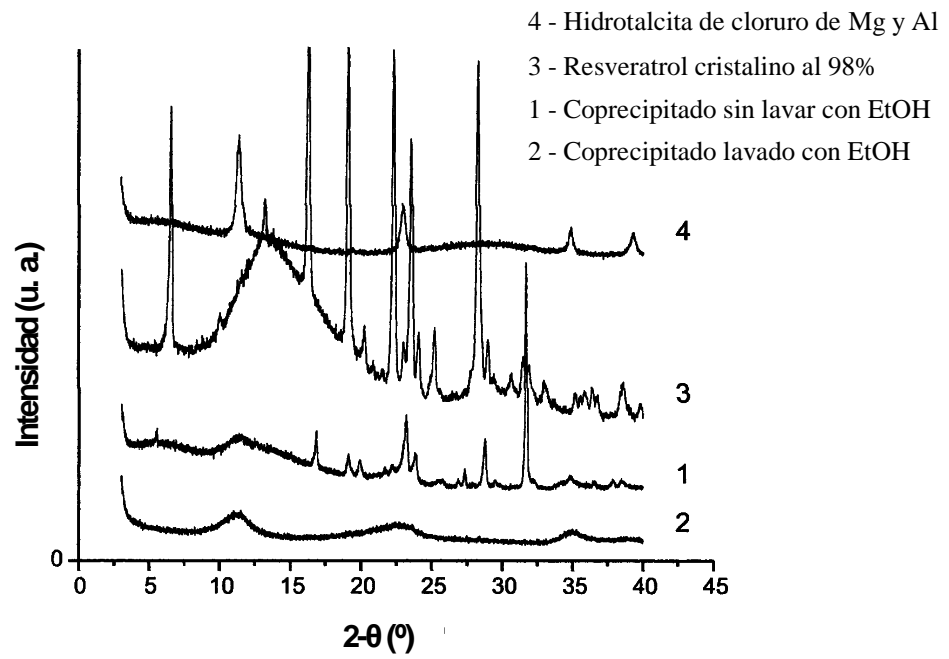




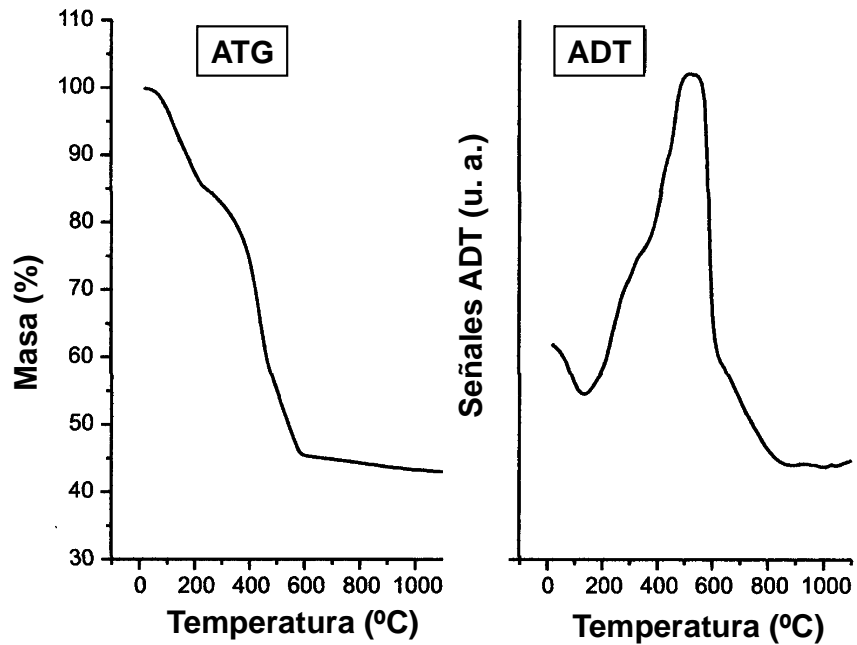
**Figura 1A**



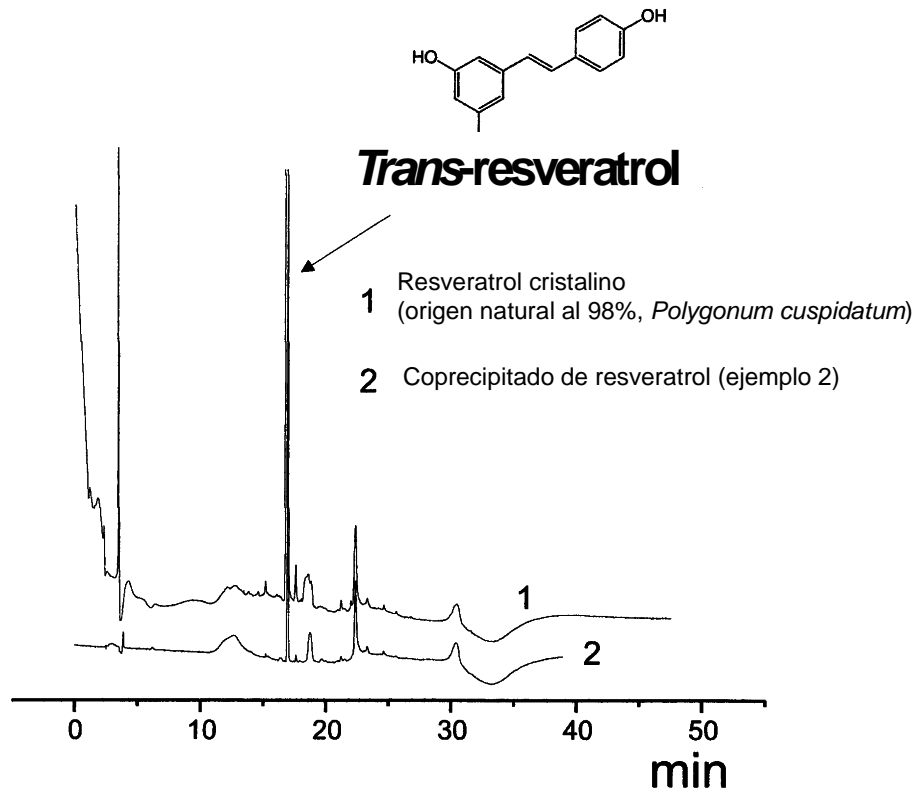
**Figura 1B**



**Figura 2A**

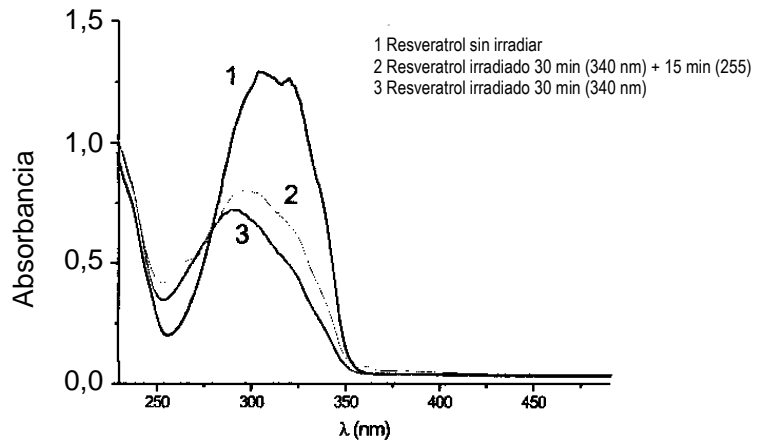


**Figura 2B**

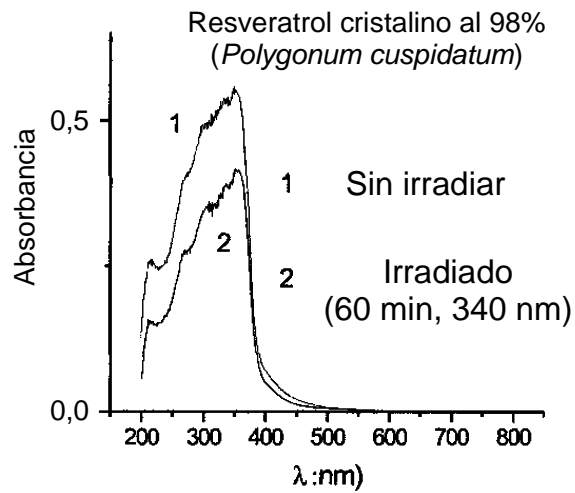


**Figura 2C**

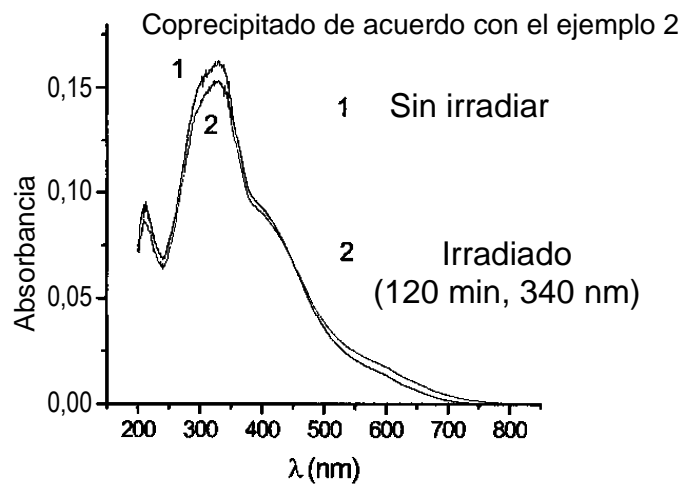
**Figura 3A**

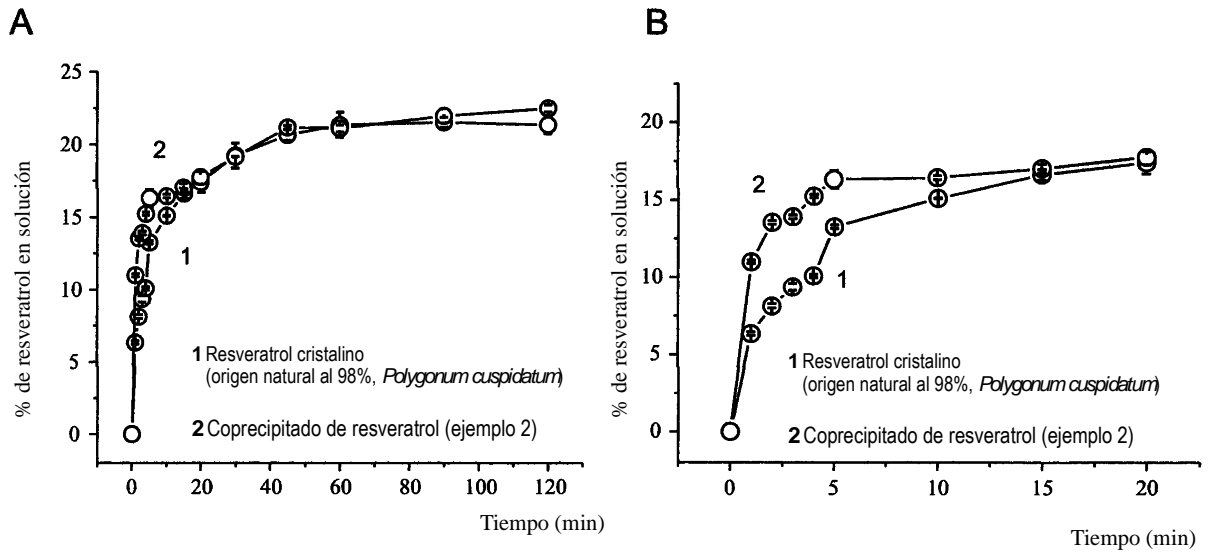


**Figura 3B**



**Figura 3C**





**Figura 4**

**Tabla 1: datos de la prueba de liberación**

Tiempo (minutos)	Resveratrol cristalino		Coprecipitado de resveratrol	
	% liberado	± DE	% liberado	± DE
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	6,3	0,1	11,0	0,1
2	8,1	0,1	13,5	0,1
3	9,4	0,2	13,9	0,1
4	10,1	0,1	15,2	0,1
5	13,3	0,1	16,3	0,6
10	15,1	0,02	16,5	0,1
15	16,6	0,3	17,1	0,3
20	17,4	0,7	17,8	0,5
30	19,2	0,8	19,2	0,003
45	20,6	0,4	21,2	0,1
60	21,3	0,9	21,1	0,2
90	21,5	0,3	22,0	0,5
120	21,3	0,6	22,5	0,2