

III Seminario Internacional de Sanidad
Agropecuaria (SISA 2019) - XX Congreso
Latinoamericano de Fitopatología

S
2019



“LAS CIENCIAS AGROPECUARIAS POR UNA SALUD”

MELIÁ MARINA VARADERO
6 al 10 de MAYO 2019



sis2019@censa.edu.cu
www.sanidadagropecuaria.com

MEMORIAS SISA 2019

MEMORIES SISA 2019

Las Ciencias Agropecuarias por Una Salud
The Agricultural Sciences for One Health

Centro de Convenciones "Melia Marina"
"Melia Marina" Conventions Center
Varadero, Cuba

Estimados colegas:

El Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) y la Asociación Latinoamericana de Fitopatología (ALF) se complacen en recibirlos en el III Seminario Internacional de Sanidad Agropecuaria (SISA 2019) y el XX Congreso Latinoamericano de Fitopatología, que se celebra en Varadero, Cuba del 6 al 10 de mayo de 2019, con el tema central “Las Ciencias Agropecuarias por Una Salud”.

El Evento constituirá un marco para debatir sobre estrategias y resultados de la colaboración intersectorial y multidisciplinaria en el enfrentamiento a los problemas que afectan la salud de plantas, animales, personas y el ecosistema en general, desde las comunidades hasta mayores escalas de intervención; con la participación de investigadores, profesores, especialistas, estudiantes, decisores, empresarios y productores de diferentes sectores, disciplinas y países.

Le invitamos a compartir juntos estas jornadas, deseándoles éxitos en sus resultados.

Cordialmente,

COMITÉ ORGANIZADOR

Dear colleagues:

The **National Center for Animal and Plant Health** (CENSA) and the **Latin American Phytopathological Association** (ALF) are pleased to welcome you to the **3rd International Seminar on Animal and Plant Health** (SISA 2019) and the **20th Congress of the Latin American Phytopathological Association**, being held in Varadero, Cuba, May 6-10, 2019, with the major theme “**The Agricultural Sciences for One Health**”.

Within the frame of the Event, researchers, professors, specialists, students, decision-makers, entrepreneurs, and producers from different sectors and countries will debate the strategies and results of the intersectoral and multidisciplinary collaboration work in confronting those problems that affect health of plants, animals, people, and the ecosystem from the communities to scales of greater intervention. We invite you to reserve a space in your agendas, it will be very pleasant to have you in our Event.

With warm regards,

ORGANIZING COMMITTEE

ORGANIZAN / ORGANIZED BY

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) /
National Center for Animal and Plant Health (CENSA)
Asociación Latinoamericana de Fitopatología (ALF) /
Latin American Phytopathological Association (ALF)
Eventos e Incentivos Havanatur

AUSPICIADORES NACIONALES / NATIONAL SPONSORS

Ministerio de Educación Superior (MES) / Ministry of Higher Education (MES)
Academia de Ciencias de Cuba (ACC) / Academy of Sciences of Cuba (ACC)
Estado Mayor Nacional de la Defensa Civil (EMNDC)
Asociación Cubana de Técnicos Agrícolas y Forestales (ACTAF)
Ministerio de la Agricultura (MINAG) / Ministry of Agriculture (MINAG)

AUSPICIADORES INTERNACIONALES / INTERNATIONAL SPONSORS

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) /
Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO)
Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) /
World Organisation for Animal Health (OIE)
Organización Panamericana de la Salud (OPS) / PanAmerican Health Organization
Sociedad Americana de Fitopatología - División Caribe (APS-CD) /
American Phytopathological Society - Caribbean Division (APS-CD)
Comunidad del Caribe (CARICOM) / Caribbean Community (CARICOM)
Red de Salud Animal del Caribe / The Caribbean Animal Health Network (CaribVET)
Federación Panamericana de Lechería (FEPALE)

PATROCINAN / SPONSORED BY

EMIDICT, Importadora Exportadora, Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente /
EMIDICT, Import Export, Science, Technology and Environment
Havana Club Internacional S.A. / Havana Club International S.A.
CORALSA. Corporación Alimentaria S.A. / Food Corporation CORALSA
BDC Internacional S.A. / BDC International S.A.
La Estancia, Alimentos y Bebidas S.A.
COMEI, Compañía Mercantil Internacional
Proyecto MUSA 727624 H2020 /H2020 Project 727624 MUSA
LABIOFAM, Empresa de Productos Inyectables
GAMMA, tecnología y medio ambiente
Copa Airlines Conventions
Unión Europea / European Union
CPM, Scientifica Technologie Biomediche
SCANCO

COMITÉ ORGANIZADOR / ORGANIZING COMMITTEE

Comité de Honor / Committee of Honour

Dr. C. José Ramón Saborido Loidi

Ministro de Educación Superior

Dr. C. Luis Velázquez Pérez

Presidente Academia de Ciencias de Cuba

Dr. Cs. Ondina León Díaz

Directora Ciencia y Técnica Ministerio de Educación Superior

Presidenta / President

Dr. C. Nivian Montes de Oca Martínez

Directora Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria

Secretaria Ejecutiva / Executive Secretary

Dr. C. Evelyn Lobo Rivero

Secretarias Científicas / Scientific Secretaries

Dr. C. Carmen Laura Perera González

Dr. C. Oriela Pino Pérez

Comité Local ALF / ALF Local Committee

Dr. C. Ronald D. French-Monar

Dr. Cs. Yamila Martínez Zubiaur

Organizador Profesional / Professional Organizer

Ing. Caridad Sagó Rivera MSc. Silvia Hernández Delgado

Miembros del Comité Organizador / Members of the Organizing Committee

Dr. C. Aleika Iglesia Lozano

MSc. Bárbara Yamily Mansito Reyes

Dr. C. Belkis Peteira Delgado-Oramas

Ing. Guillermo Hughes Pereira

Lic. Isis María Villa Estévez

Lic. Jessica Álvarez Gordillo

MSc. Mónica Vichot Llano

Dr. C. Odalys Uffo Reinoso

Lic. Osmay Fernandez Mompíe

Dr. C. Rafael Ramírez Mirabal

MSc. Tania Rivas Quintero

Dr. C. Yanet Rodríguez Perdomo

**Miembros del Comité Científico Internacional /
Members of the International Scientific Committee**

Dr. C. Ronald D. French-Monar, ALF
Dr. C. Jennifer Pradel, Coordinadora CaribVET
Dr. C. Gilberto Olaya, IFR APS Caribbean Division, USA
Prof. Jesús Pérez Gil, España
Prof. John Berezowski, Suiza
Dr. C. Sara Sánchez Moreno, España

**Miembros del Comité Científico Nacional /
Members of the National Scientific Committee**

Dr. C. Ana M. Acevedo Beiras
Dr. C. Arsenio Betancourt Bravo
Dr. Cs. Benedicto Martínez Coca
Dr. C. Belkis Corona González
Dr. C. Damarys Relova Vento
Dra. Dulce M. Soler Roger
Dr. C. Elaine Díaz Casaña
Dr. C. Heyker L. Baños Díaz
Dr. C. Ileana Miranda Cabrera
Dr. C. Iván Castro Lizazo
Dr. C. Ivette Espinosa Castaño
Dr. C. Jersys Arévalo Ortega
Dr. C. José A. Agüero Fernández
Dr. C. Madelaine Quiñones Pantoja
Dr. C. Margarita Ceballos Vásquez
Dr. C. María del C. Travieso Novelles
Dr. C. María Teresa Frías Lepoureau
Dr. C. Mayra G. Rodríguez Hernández
Dr. C. María I. Percedo Abreu
MSc. Miguel A. Hernández-Socorro
Dr. C. Moraima Suris Campos
Dr. C. Odalys Blanco Hidalgo
Dr. C. Pastor Alfonso Zamora

TABLA DE CONTENIDOS / CONTENTS TABLE

PROGRAMAS CIENTÍFICOS ESPECÍFICOS / SPECIFIC SCIENTIFIC PROGRAMS

XX Congreso Latinoamericano de Fitopatología y 59 Reunión de la Sociedad Americana de Fitopatología - División Caribe (**ALF/APS-CD**) /
20th Congress of the Latin American Phytopathological Association and 59th Annual Meeting of the American Phytopathological Society - Caribbean Division (**ALF/APS-CD**)

SESIÓN CONJUNTA /JOINT SESSION

XX CONGRESO LATINOAMERICANO DE FITOPATOLOGÍA Y
59 REUNIÓN DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE FITOPATOLOGÍA - DIVISIÓN
CARIBE /
20th CONGRESS OF THE LATIN AMERICAN PHYTOPATHOLOGICAL
ASSOCIATION AND
59th ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN PHYTOPATHOLOGICAL SOCIETY -
CARIBBEAN DIVISION &

IV TALLER “UNA SALUD FRENTE A DESAFÍOS GLOBALES” /
4th WORKSHOP “ONE HEALTH FACING GLOBAL CHALLENGES”

IV Taller “Una Salud frente a desafíos globales” (**US**) /
4th Workshop “One Health facing global challenges” (**US**)

II Taller “Salud animal” (**SA**) / 2nd Workshop “Animal health” (**SA**)

III Taller “El sector agropecuario en el enfrentamiento a los desastres y el
cambio climático” (**D**) /
3rd Workshop “The agricultural sector in the coping of disasters and climate
change” (**D**)

II Taller “Internacionalización y negociación del conocimiento: retos y
perspectivas” (**IN**) /
2nd Workshop “Internationalization and negotiation of knowledge: challenges
and prospects” (**IN**)

Simposio “Terapia con Surfactante Pulmonar: Surfacen, 25 años salvando
vidas” (**SS**) /
Symposium “Therapy with Pulmonary Surfactant: Surfacen, 25 years saving
lives” (**SS**)

Nota: Los autores son los máximos responsables del contenido de los
resúmenes, pues en la edición no se realizó la corrección de estilo

Note: Authors are the main responsible by the content of the abstracts,
because style correction was not done



"LAS CIENCIAS AGROPECUARIAS POR UNA SALUD"

III Seminario Internacional de Sanidad Agropecuaria

XX Congreso Latinoamericano de Fitopatología

**PRESENTACIONES EN CARTELES ELECTRÓNICOS /
ELECTRONIC POSTER PRESENTATIONS**

SS-P1 Carrier-free dry powder ofloxacin formulation for multi-resistant tuberculosis treatment / Formulación de polvo seco libre de carrier conteniendo ofloxacina para el tratamiento de la tuberculosis multiresistente

Ceschan Nazareth Eliana (nceschan@plapiqui.edu.ar). Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), CONICET – Universidad Nacional del Sur (UNS), Camino La Carrindanga km 7; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS, San Juan 670. Bahía Blanca, Argentina.

Dugour Andrea Vanesa (adugour@fundacioncassara.org.ar). Centro de Biología Respiratoria (CEBIR). Fundación Pablo Cassará. Saladillo 2452, C1440FFX. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Figueroa Juan Manuel (jfigueroa@fundacioncassara.org.ar), Centro de Biología Respiratoria (CEBIR). Fundación Pablo Cassará. Saladillo 2452, C1440FFX. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Bucalá Verónica (vbucala@plapiqui.edu.ar). Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), CONICET – Universidad Nacional del Sur (UNS), Camino La Carrindanga km 7; Departamento de Ingeniería Química, UNS, Avenida Alem 1253. Bahía Blanca, Argentina

Ramírez-Rigo María Verónica (vrrigo@plapiqui.edu.ar). Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), CONICET – Universidad Nacional del Sur (UNS), Camino La Carrindanga km 7; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS, San Juan 670. 8000 Bahía Blanca, Argentina.

Tuberculosis (TB) is a serious infectious disease worldwide. More than new 10 million patients are diagnosed each year in the world. Many of these new cases are resistant to first line antibiotics so second line ones, like fluoroquinolones, are incorporated to the therapeutic. Ofloxacin (OF) is a fluoroquinolone with high antibiotic activity against *M. tuberculosis*. In this work, microparticles composed by OF and the polyelectrolyte hyaluronic acid (HA) were developed by spray drying (SD) to be administered by inhalatory administration. SD aqueous feeds were prepared by neutralizing HA acidic groups at two different percentages (75 and 100%) with OF cationic groups. The SD operating variables were: air inlet temperature (co-current) of 140°C, feed solution flowrate of 6mL/min, 742L/h of atomization air flowrate and a drying air flowrate of 35m³/h. A high-performance cyclone was used to collect the microparticles. The combination of the selected atomization air flowrate and high-performance collection cyclone allowed obtaining good process yields (around 65%) and particles with small diameters (*ca.* 3.75µm). To assess formulations aerodynamic behavior, microparticles were assayed in a next generation impactor (NGI). The SD products exhibited emitted fractions higher than 90% without the need of bigger carrier particles. Also, SD powders





“LAS CIENCIAS AGROPECUARIAS POR UNA SALUD”

III Seminario Internacional de Sanidad Agropecuaria

XX Congreso Latinoamericano de Fitopatología

showed excellent fine particle (50%) and respirable fractions (30%). This indicates that a high proportion of the OF loading would be able to reach the lung and the macrophages to treat the infection. The formulations did not affect CALU-3 cell viability in an MTT colorimetric assay.

SS-P2 Administración temprana de SURFACEN® en recién nacidos pretérminos con síndrome de dificultad respiratoria, en Guantánamo / Premature Surfacen's administration in newborn pre-terms with síndrome of respiratory difficulty, in Guantánamo

Dra. Yohandra Minerva-Morales Vignón. mari.cs@nauta.cu, Dra. Dayami Soler Cano dsoler@infomed.sld.cu

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínico

Un metanálisis reciente del uso temprano de surfactante pulmonar, demostró que se disminuye el riesgo de muerte y otras complicaciones neonatales, por lo que el objetivo de este trabajo fue demostrar la efectividad y seguridad del uso temprano de SURFACEN® en recién nacidos pretérminos con síndrome de dificultad respiratoria en la provincia de Guantánamo.

El estudio es parte de un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, abierto, no aleatorizado ni controlado. En el Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto” se evaluaron 135 pacientes y se incluyó a treinta y tres a los que se les administró 100 mg/kg de SURFACEN® en las primeras dos horas de vida. La variable principal, la necesidad de ventilación mecánica prolongada (mayor de siete días). Las variables secundarias, la mortalidad al día 28, eventos adversos y días de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Resultó que el 66,6 % de los pacientes requirió menos de siete días de ventilación mecánica (2.5 días), que a su vez fueron los de mayor edad gestacional (30 vs 28 semanas) y mayor peso al nacer (1600 g vs 1200 g). Este grupo tuvo menor estadía en la UCIP (8 vs 19 días) y mayor sobrevivencia (97.14% vs 2.86%). Aparecieron eventos adversos en el 92.4% de los incluidos, los más frecuentes fueron: la cianosis (25.9%), la displasia broncopulmonar (14.8%) y el sangramiento digestivo y frialdad distal los dos con (7.4%). Los mismos no constituyeron eventos adversos graves y no tuvieron relación de causalidad con el producto.

Se concluyó que el uso temprano de SURFACEN® fue efectivo y seguro al contribuir a reducir el tiempo en ventilación mecánica, la mortalidad y la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, con la aparición de un número reducido de eventos adversos no relacionados en este medicamento.

SS-P3 Reclutamiento alveolar y surfactante exógeno en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda / Alveolar recruitment and exogenous surfactant in the treatment of acute respiratory distress syndrome

Rodríguez-Moya Valentín¹, López-Herce Cid Jesús², Díaz-Casañas Elaine³

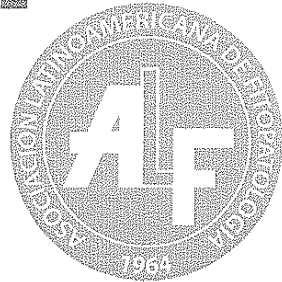


SA
2019

III Seminario Internacional de Sanidad Agropecuaria
3rd International Seminar on Animal and Plant Health

CERTIFICADO / CERTIFICATE

XX Congreso Latinoamericano de Fitopatología
20th Congress of the Latin American Phytopathological Association



El Comité Organizador otorga el presente Certificado a:
The Organizing Committee gives this Certificate to:

María Verónica Ramírez

Por su participación como / for participating as:

- Delegado / Delegate Expositor / Expositor
 Invitado / Guest Acompañante / Accompanying person

En las actividades científicas del Seminario realizadas en el Hotel Meliá Marina, Cuba, del 6 al 10 de Mayo de 2019.

In the scientific activities of the Seminar held in Meliá Marina Hotel, Cuba, on May 6th - 10th, 2019

Título / Title: **Carrier-free dry powder ofloxacin formulation for multi-resistant tuberculosis treatment / Formulación de polvo seco libre de carrier conteniendo ofloxacina para el tratamiento de la tuberculosis multiresistente**

- Conferencia Plenaria / Plenary Lecture Conferencia Magistral / Master Lecture
 Presentación Oral / Oral Presentation Cartel / Poster

DrCs. Nivian Montes de Oca Martínez
Presidente del Comité Organizador
President of the Organizing Committee



DrCs. Evelyn Lobo Rivero
Secretaria Ejecutiva
Executive Secretary

CARRIER-FREE DRY POWDER OFLOXACIN FORMULATION FOR MULTI-RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT (Formulación de polvo seco libre de carrier conteniendo ofloxacina para el tratamiento de la tuberculosis multiresistente)

Ceschán Nazareth Eliana (nceschan@plapiqui.edu.ar). Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), CONICET – Universidad Nacional del Sur (UNS), Camino La Carrindanga km 7; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS, San Juan 670. Bahía Blanca, Argentina.

Dugour Andrea Vanesa (adugour@fundacioncassara.org.ar). Centro de Biología Respiratoria (CEBIR). Fundación Pablo Cassará. Saladillo 2452, C1440FFX. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Figueroa Juan Manuel (jfigueroa@fundacioncassara.org.ar), Centro de Biología Respiratoria (CEBIR). Fundación Pablo Cassará. Saladillo 2452, C1440FFX. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Bucalá Verónica (vbucala@plapiqui.edu.ar). Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), CONICET – Universidad Nacional del Sur (UNS), Camino La Carrindanga km 7; Departamento de Ingeniería Química, UNS, Avenida Alem 1253. Bahía Blanca, Argentina

Ramírez-Rigo María Verónica (vrrigo@plapiqui.edu.ar). Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), CONICET – Universidad Nacional del Sur (UNS), Camino La Carrindanga km 7; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS, San Juan 670. 8000 Bahía Blanca, Argentina.

Tuberculosis (TB) is a serious infectious disease worldwide. More than new 10 million patients are diagnosed each year in the world. Many of these new cases are resistant to first line antibiotics so second line ones, like fluoroquinolones, are incorporated to the therapeutic. Ofloxacin (OF) is a fluoroquinolone with high antibiotic activity against *M. tuberculosis*. In this work, microparticles composed by OF and the polyelectrolyte hyaluronic acid (HA) were developed by spray drying (SD) to be administered by inhalatory administration. SD aqueous feeds were prepared by neutralizing HA acidic groups at two different percentages (75 and 100%) with OF cationic groups. The SD operating variables were: air inlet temperature (co-current) of 140°C, feed solution flowrate of 6mL/min, 742L/h of atomization air flowrate and a drying air flowrate of 35m³/h. A high-performance cyclone was used to collect the microparticles. The combination of the selected atomization air flowrate and high-performance collection cyclone allowed obtaining good process yields (around 65%) and particles with small diameters (*ca.* 3.75µm). To assess formulations aerodynamic behavior, microparticles were assayed in a next generation impactor (NGI). The SD products exhibited emitted fractions higher than 90% without the need of bigger carrier particles. Also, SD powders showed excellent fine particle (50%) and respirable fractions (30%). This indicates that a high proportion of the OF loading would be able to reach the lung and the macrophages to treat the infection. The formulations did not affect CALU-3 cell viability in an MTT colorimetric assay.

Formulación de polvo seco libre de *carrier* conteniendo ofloxacina para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente

(Carrier-free dry powder Ofloxacin formulation for multi-resistant tuberculosis treatment)

N.E. Ceschan^{1,2}, A.V. Dugour³, J.M. Figueroa³, V. Bucalá², M.V. Ramírez Rigo^{1,2}

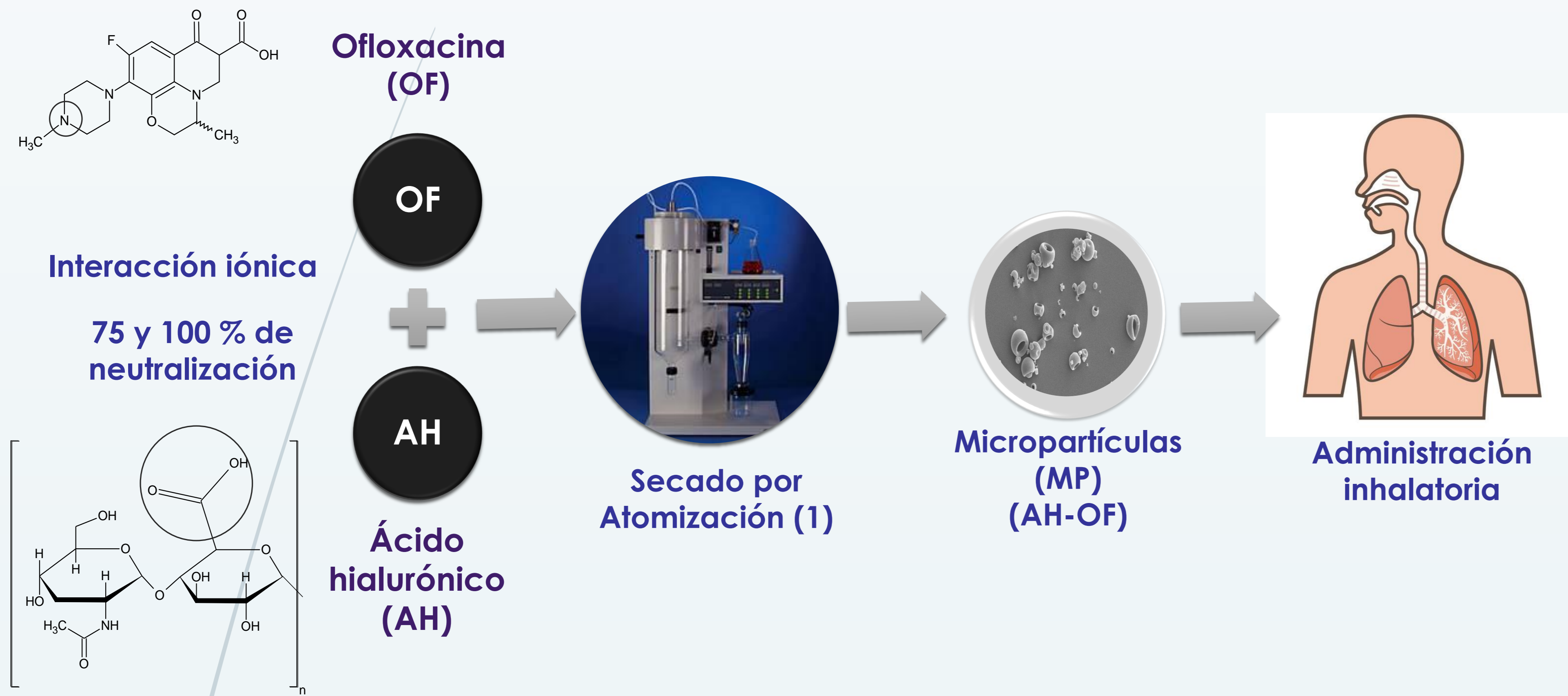
¹ Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS) San Juan 670, Bahía Blanca, Argentina.

² Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI, UNS-CONICET). Departamento Ingeniería Química, UNS. Camino La Carrindanga Km 7, Bahía Blanca, Argentina.

³ Centro de Biología Respiratoria (CEBIR). Fundación Pablo Cassará. Saladillo 2452. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*vrrigo@plapiqui.edu.ar

Introducción



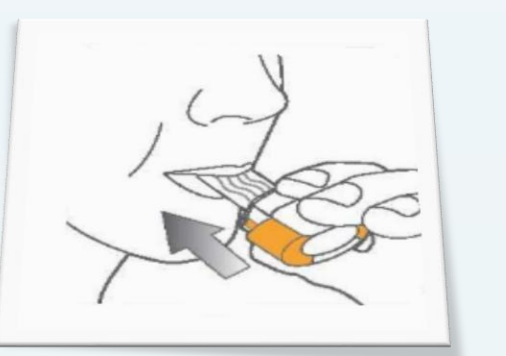
Objetivo

Caracterizar MP de OF y AH evaluando:

- Eficiencia de cargado del fármaco (cuantificación por UV)
- Tamaño de partícula (difracción láser)
- Comportamiento aerodinámico (impacto en cascada)
- Viabilidad celular (ensayo colorimétrico MTT)



Polvo para inhalar (inhalador de polvo seco)



Resultados

Materiales obtenidos	Composición relativa	Diámetro volumétrico medio	Span
(AH-OF) ₇₅	0,39 g _{OF} /g _{sólido}	3,95 μm	1,12
(AH-OF) ₁₀₀	0,46 g _{OF} /g _{sólido}	3,74 μm	1,01

75 y 100: % de neutralización de los grupos ácidos de AH

Composición similar a la de las suspensiones

Partículas pequeñas

Distribución angosta

✓ Las MP presentaron diámetro volumétrico medio pequeño, distribución de tamaño de partícula unimodal y angosta y elevado cargado de Ofloxacina. Esto último permite vehicular elevadas dosis de antibiótico en cada administración

Ensayo aerodinámico de las MP

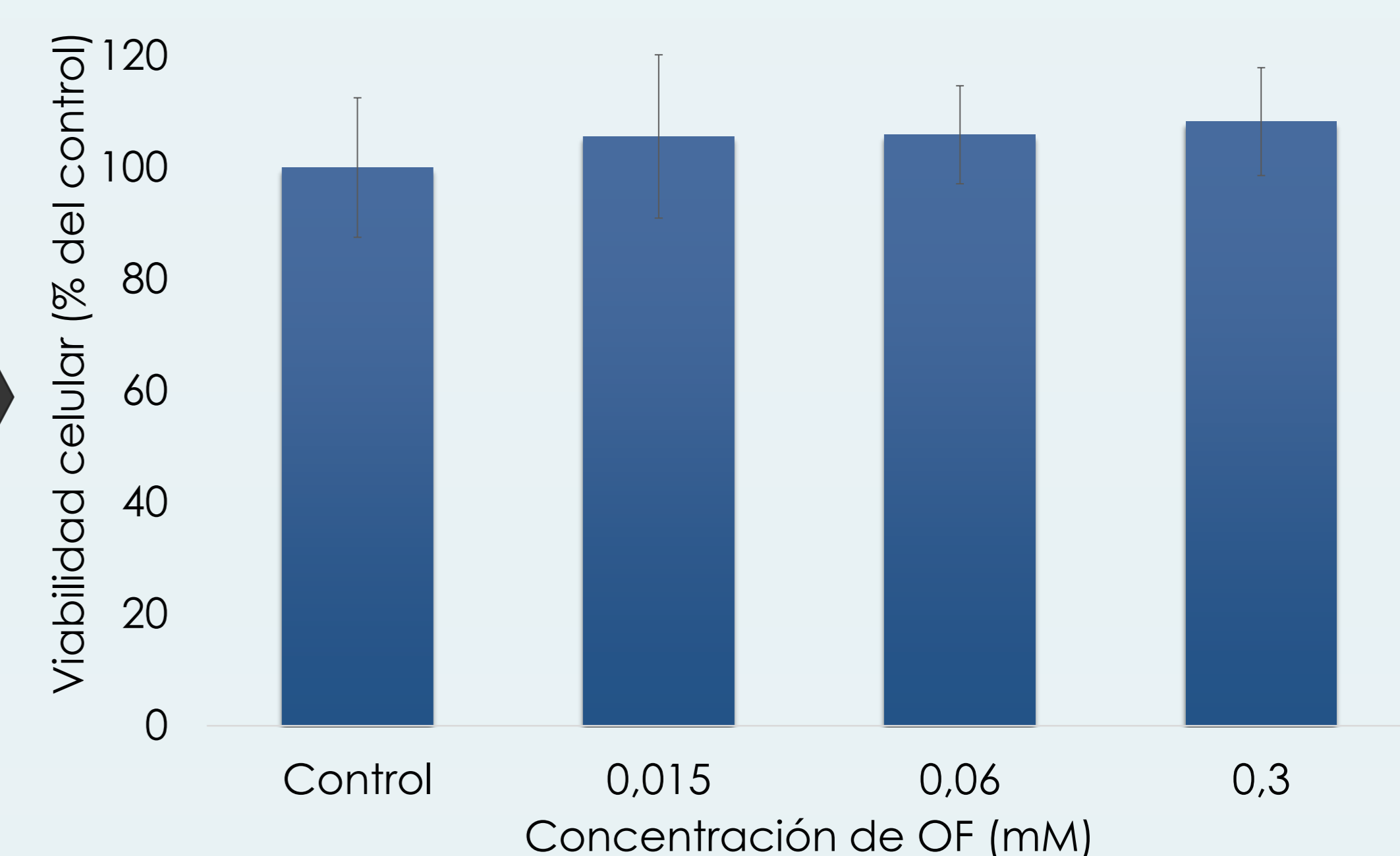
Fraciones características	(HA-OF) ₇₅	(HA-OF) ₁₀₀
EF %	92	93
FFP < 5μm	58	58
FFP < 3μm	41	42
RF < 5μm	53	54
RF < 3μm	39	36
MMDA	2.7	2.9
GSD	2.3	2.8

FE: fracción emitida; FFP: fracción fina de partículas; FR: fracción respirable; MMAD: mediana en masa del diámetro aerodinámico; GSD: desviación geométrica estándar

✓ Fracciones adecuadas para tratar infecciones localizadas en el pulmón (2). Además presentan tamaños adecuados para la captación por parte de los macrófagos (3).

Similares propiedades aerodinámicas pero mayor cargado de OF por gramo de material

Ensayo de viabilidad celular



La viabilidad celular se evaluó a través de un test colorimétrico (MTT). Los resultados se expresan en unidades arbitrarias, como porcentaje del control

✓ Las MP no afectaron la viabilidad celular en el modelo de epitelio bronquial CALU-3, aún cuando se ensayaron elevadas concentraciones equivalentes de OF

Conclusiones

Las MP poliméricas portadoras de OF presentaron elevada **eficiencia de cargado**, **pequeños tamaños** de partícula y no afectaron la viabilidad celular de la línea Calu-3, aún cuando se ensayaron en altas concentraciones. Las propiedades aerodinámicas resultaron adecuadas para la **administración inhalatoria**

Agradecimientos: CONICET, FONCyT y UNS financiaron este trabajo; F Cabrera por el soporte técnico.

Referencias: (1) N. Ceschan, M. Rosas, L. Leidi, V. Bucalá, M.V. Ramírez-Rigo, Workshop BioPoli 2018 (2) Y. Wang, A. Watts, J. Peters, S. Liu, A. Batra, R. Williams AAPS PharmSciTech, vol. 15, no. 4, pp. 981-993, 2014 (3) J. Park, H. Jin, D. Kim, S. Chung, W. Shim, C. Shim, Int. J. Pharm. 441 (2013)