

Preparación de la fase sólida y la caracterización de la dispersión sólida de albendazol

*Solid-phase preparation and characterization of albendazole
solid dispersion*

KALAISELVAN R^{1*}, MOHANTA GP¹, MANNA PK¹, MANIMEKALAI A²

¹Department of Pharmacy, ²Department of Chemistry, Annamalai University, Annamalai Nagar,
Tamil Nadu -608.002, India.

*Autor de contacto: R. Kalaiselvan, Department of Pharmacy, Annamalai University, Annamalai Nagar,
Tamil Nadu-608 002, India.
e-mail: kalaipharmacy@yahoo.com

RESUMEN

La dispersión sólida de albendazol (ABZ) se preparó mediante el método de mezclado de polvos utilizando Eudragit E-100 (EGT) como transporte. Los patrones de difracción de rayos X y los termogramas calorimétricos diferenciales de barrido demostraron que la cristalinidad del fármaco en la mezcla física disminuían con el tiempo de almacenamiento. Al aumentar la temperatura de almacenamiento, la humedad relativa y la proporción en peso de polímero de la mezcla, se reducía el calor de fusión de la mezcla almacenada. La interacción específica de ABZ y EGT en el estado sólido se investigó mediante espectroscopia de infrarrojos y resonancia magnética nuclear. Se dedujo que el EGT experimenta una protonación N, formando un enlace de hidrógeno en el nitrógeno terciario, con preferencia respecto de una protonación O. En el estudio de solubilidad de fase se observó un aumento lineal de la solubilidad con la concentración de polímero. La mejora de la velocidad y la eficiencia de disolución dependió del valor del calor de fusión, así como de la proporción de mezcla del polímero. La mezcla almacenada presentó una mejora significativa de la biodisponibilidad en conejos, en comparación con la de la mezcla recién preparada.

PALABRAS CLAVE: Biodisponibilidad. Dispersión sólida. Interacción del estado sólido.

ABSTRACT

Solid dispersion of albendazole (ABZ) was prepared by powder mixing method using Eudragit E-100 (EGT) as a carrier. The X-ray diffraction patterns and differential scanning calorimetric thermograms demonstrated that the crystallinity of the drug in the physical mixture decreased with the storage time. The higher the storage temperature and the higher the relative humidity, and the higher the weight ratio of polymer in the mixture, the lower was the heat of fusion of the stored mixture. The specific interaction of ABZ with EGT in the solid state was investigated by infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance. It was understood that EGT undergoes N-protonation, forming hydrogen bond at the tertiary nitrogen, in preference to O-protonation. Phase solubility study showed a linear increase in the solubility with the polymer concentration. The enhancement of dissolution rate and the dissolution efficiency depended on the heat of fusion value as well as mixing ratio of the polymer. The stored mixture showed a significantly enhanced bioavailability in rabbits compared to the freshly prepared one.

KEY WORDS: Bioavailability. Solid dispersion. Solid-state interaction.

INTRODUCCIÓN

Se ha observado que un determinado número de polímeros utilizados como agentes desintegradores, aglutinantes y diluyentes en comprimidos

INTRODUCTION

A number of polymers used as diluents, binders, and disintegrating agents for tablets and capsules have been found to interact with the active drug

y cápsulas, interactúan con el fármaco activo en el estado sólido, lo que produce cambios en la estabilidad química y/o en la apariencia del producto. Wissing *et al* han investigado recientemente una nueva técnica para la detección de la interacción entre el excipiente y el fármaco¹. La interacción del estado sólido también ocasionó la formación de una dispersión sólida que aumentó la disolución en sistemas molidos de indometacina sílice, ibuprofeno polietileno glicol y fenitoína deoxicolato sódica²⁻⁵. Sekizaki *et al* han demostrado que el ibuprofeno se convierte en amorfo con tan sólo mezclar el polvo cristalino con polivinilpirrolidona (PVP) y dejarlo reposar a la temperatura adecuada⁵. Las condiciones de estrés del almacenamiento y la moltura activan los movimientos moleculares en el estado sólido, y la interacción entre el fármaco y el transporte inmoviliza las moléculas con mayor energía a continuación^{5,6}.

La finalidad del presente estudio fue la preparación de una dispersión sólida para mejorar la biodisponibilidad del albendazol (ABZ) sin utilizar ningún disolvente orgánico. Para conseguirlo, se investigó la interacción en estado sólido de ABZ y Eudragit E-100 (EGT), un copolímero de metacrilato aminoacrílico. La absorción sistémica de ABZ está garantizada para el tratamiento de casos diseminados o inoperables de hidatidosis, otros tipos de helmintiasis sistémicas, microsporidiosis relacionadas con el SIDA y giardiasis⁷⁻¹². ABZ pertenece al tipo II del sistema de clasificación biofarmacéutica (baja solubilidad acuosa con una elevada permeabilidad), por lo que muestra una absorción limitada por la velocidad de disolución^{13,14}.

El fármaco satisface los criterios estructurales (regla 5) propuestos por Lipinski *et al*¹⁵ ya que tiene menos de 5 fracciones de dador de enlace de hidrógeno, un peso molecular inferior a 500, un log P inferior a 5 y menos de 10 fracciones de aceptor de enlace de hidrógeno. Se ha observado que ABZ interactúa con varios excipientes de comprimidos¹⁶.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Materials

Se recibieron muestras gratuitas de albendazol, albendazol sulfóxido (Juggat Pharma, Bangalore,

in the solid state resulting in changes in chemical stability and / or appearance of the product. Wissing *et al* recently investigated a novel DSC technique for detecting the drug-excipient interaction¹. The solid-state interaction has also resulted in the formation of a solid dispersion causing enhanced dissolution of phenytoin-deoxycholate sodium, ibuprofen-polyethylene glycol, and indomethacin-silica ground systems²⁻⁵. Sekizaki *et al* have shown that ibuprofen became amorphous when the crystalline powder was merely mixed with polyvinylpyrrolidone (PVP) and allowed to stand at appropriate temperature⁵. Grinding and storage stress conditions activate the molecular movements in the solid state and the higher energy-molecules are then immobilized by the drug-carrier interaction^{5,6}.

The purpose of the present study was to prepare a solid dispersion to improve the bioavailability of albendazole (ABZ) without using any organic solvent. To achieve this, solid-state interaction of ABZ with Eudragit E-100 (EGT), an aminoacryl methacrylate copolymer was investigated. Systemic absorption of ABZ is warranted for the treatment of inoperable or disseminated cases of hydatidosis, other systemic helminthiasis, AIDS related microsporidia, and giardiasis⁷⁻¹². ABZ belongs to biopharmaceutical classification system type II (low aqueous solubility with high permeability), thus showing dissolution rate limited absorption^{13,14}.

The drug satisfies the structural criteria (rule 5) proposed by Lipinski *et al*¹⁵ in that it does not have: more than 5 hydrogen-bond donor moieties; molecular weight > 500; log P > 5; more than 10 hydrogen-bond acceptor moieties. ABZ has been reported to interact with various tablet excipients¹⁶.

EXPERIMENTAL

Materials

Albendazole, albendazole sulphoxide (Juggat Pharma, Bangalore, India), mebendazole (Cadila Pharmaceuticals Ltd., Ahmedabad, India), and Eudragit E-100 (Degussa India Pvt. Ltd., Mumbai, India) were gift samples. All other materials used were of either analytical or HPLC grade.

India), mebendazol (Cadila Pharmaceuticals Ltd., Ahmedabad, India) y Eudragit E-100 (Degussa India Pvt. Ltd., Mumbai, India). El resto de materiales utilizados fueron de grado HPLC o analítico.

Preparación y ensayo de la dispersión sólida

Se mezclaron ABZ y EGT en distintas proporciones con un agitador de tubos de ensayo (AM 01, Sreeji Equipments, Mumbai, India) durante 10 minutos a una velocidad constante de 500 rpm. Una vez realizadas, las mezclas físicas (MF) con entre un 0 y un 100% de contenido de polímero (MF-0, MF-25, MF-50, MF-75 y MF-100) se almacenaron durante 20 días en las siguientes condiciones: 25 °C (7%, 33%, 57%, 75% y 96% de humedad relativa [HR]), 40 °C (7% HR) y 50 °C (7% HR). Las mezclas físicas se prepararon a medida que se iban necesitando para el análisis.

El contenido de fármaco de la mezcla física y la mezcla almacenada (MA) se determinó mediante espectrofotometría UV con la disolución de la muestra en ácido acético glacial seguido de la disolución en agua abundante para medir la absorbencia a 291 nm (UV-1601 PC, Shimadzu, Japón).

Análisis de difracción de rayos X

Se determinaron los patrones de difracción de rayos X del polvo (XRD) con un difractómetro de rayos X (X'Pert MPD, Philips Electronics, Países Bajos), con una fuente de radiación CuK_α a 30 mA y 40 kV. Se analizaron las muestras en un intervalo comprendido entre 3 y $40^\circ 2\theta$ a una velocidad de barrido de $0,02^\circ 2\theta \text{ s}^{-1}$. Las posiciones y las intensidades de los picos de difracción se consideraron para identificar y comparar la cristalinidad del fármaco de las muestras.

Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido (CDB) se realizó con una velocidad de calentamiento de $5^\circ \text{C min}^{-1}$ y un instrumento DSC 60 (Shimadzu, Kyoto, Japón). Las muestras se analizaron por triplicado. Se utilizó el software TA 60 WS (Ver-

Preparation and assay of solid dispersion

ABZ and EGT were mixed in various proportions using a test tube mixer (AM 01, Sreeji Equipments, Mumbai, India) for 10 min at a constant rate of 500 rpm. After mixing, the physical mixtures (PMs) with 0-100% polymer content (PM-0, PM-25, PM-50, PM-75 and PM-100) were stored for 20 days at the following conditions: 25°C (7%, 33%, 57%, 75% and 96% relative humidity [RH]), 40°C (7% RH) and 50°C (7% RH). PM was freshly prepared whenever required for analysis.

The drug content of the physical mixture and the stored mixture (SM) was determined UV spectrophotometrically by dissolving the sample in glacial acetic acid followed by sufficient dilution with water to measure the absorbance at 291 nm (UV-1601 PC, Shimadzu, Japan).

X-Ray diffraction analysis

Powder X-ray diffraction (XRD) patterns were determined with an X-ray diffractometer (X'Pert MPD, Philips Electronics, Netherlands), using CuK_α radiation source operating at 30 mA and 40 kV. Samples were scanned from 3 to $40^\circ 2\theta$ range at a scanning rate of $0.02^\circ 2\theta \text{ s}^{-1}$. The positions and intensities of diffraction peaks were considered for the identification and comparison of crystallinity of the drug in the samples.

Differential scanning calorimetry

Differential Scanning Calorimetry (DSC) was carried out with a heating rate of $5^\circ \text{C min}^{-1}$ using a DSC 60 instrument (Shimadzu, Kyoto, Japan). The samples were scanned in triplicate. TA 60 WS software (Version 1.4, Shimadzu) was used to operate the instrument and analyse the thermogram events.

Infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance

Fourier transform infrared (FTIR) spectra were obtained on a Perkin-Elmer FTIR spectrophotometer (Spectrum one B 68718, USA) with a resolution of 2 cm^{-1} from 4000 to 400

sión 1.4, Shimadzu) para manejar el instrumento y analizar los eventos de termograma.

Espectroscopia de infrarrojos y resonancia magnética nuclear

Se obtuvieron espectros de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) en un espectrofotómetro FTIR Perkin-Elmer (Spectrum one B 68718, EE.UU.) con una resolución de 2 cm^{-1} de 4000 a 400 cm^{-1} . Se prepararon bolitas mezclando cuidadosamente la muestra con bromuro potásico (proporción 1:100). Los espectros de RMN de protón se registraron en un espectrómetro de MRN AMX 400 (AMX 400, BRUKER), usando tetrametilsilano como estándar interno. La muestra se disolvió en CDCl_3 antes de realizar el experimento de RMN.

Estudios de solubilidad de fase

Los estudios de solubilidad de fase de ABZ se realizaron de la forma descrita por Higuchi y Connors¹⁷. El exceso de ABZ se agregó a medio tampón ácido (0,2 M HCl / KCl, pH 2) con EGT a distintas concentraciones, y se agitó durante 96 horas a $37\text{ }^\circ\text{C}$. Las muestras extraídas se filtraron a través de un filtro de membrana ($0,45\text{ }\mu\text{m}$), se diluyeron y se analizaron en un espectrofotómetro UV a 291 nm. Las mediciones de solubilidad se realizaron por triplicado.

Estudios de disolución

Se realizaron estudios de disolución in vitro en 900 ml de medio tampón ácido (0,2 M HCl / KCl, pH 2) a $37\text{ }^\circ\text{C}$, usando un aparato de disolución USP XXIII tipo 2 con una agitación de 50 rpm durante 1 hora. Se colocó una cantidad de muestra equivalente a 100 mg de fármaco entre papel de filtro de infusión y se sumergió en el medio de disolución. La muestra de disolución (5 ml) extraída a distintos intervalos de tiempo se filtró a través de un filtro de membrana ($0,45\text{ }\mu\text{m}$) y se estudió de forma espectrofotométrica a 291 nm. Se agregó medio fresco para mantener un volumen constante después de cada toma de muestras. Los experimentos se realizaron por triplicado.

cm^{-1} . Pellets were prepared by gently mixing the sample with potassium bromide (1:100 ratio). Proton NMR spectra were recorded on a AMX 400 NMR spectrometer (AMX 400, BRUKER) using tetramethyl silane as an internal standard. The sample was dissolved in CDCl_3 before performing NMR experiment.

Phase solubility studies

Phase solubility studies for ABZ were performed as described by Higuchi and Connors¹⁷. Excess amount of ABZ was added to acid buffer medium (0.2M HCl / KCl, pH 2) containing EGT at various concentrations and shaken for 96 h at 37°C . Samples withdrawn were filtered through a membrane filter ($0.45\text{ }\mu\text{m}$), diluted and analyzed in a UV spectrophotometer at 291 nm. Solubility measurements were performed in triplicate.

Dissolution studies

In vitro dissolution studies were carried out in 900 ml of acid buffer medium (0.2M HCl / KCl, pH 2) at 37°C , using USP XXIII type 2 dissolution apparatus with an agitation of 50 rpm for 1 h. Sample equivalent to 100 mg of drug was clamped between infusion filter paper and immersed in the dissolution medium. The dissolution sample (5 ml) withdrawn at different time intervals was filtered through a membrane filter ($0.45\text{ }\mu\text{m}$) and assayed spectrophotometrically at 291 nm. Fresh medium was added to maintain a constant volume after each sampling. Experiments were made in triplicate.

Bioavailability studies

Experimental protocols for the animal study were approved by the Institutional Animal Ethics Committee (CPCSEA / 160 / 1999). Six male Swiss albino rabbits fasted for 18 h, providing only water, were taken and divided in to two balanced groups. Freshly prepared and the stored PM-75 (40°C [7% RH]) were tested in animals. One group was orally administered the PM-75, whereas the other group was given the stored mixture equivalent to 50 mg of ABZ per kg of body weight with 20 ml of water. A cross over study was also conducted after 14 days-washout

Estudios de biodisponibilidad

El CPCSEA (Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animals, Comité de control y supervisión de experimentos en animales) aprobó protocolos experimentales para el estudio (160 / 1999). Seis conejos suizos albinos machos mantenidos en ayuno durante 18 horas (únicamente se les proporcionó agua), se dividieron en dos grupos equitativos. MF-75 recién preparadas y almacenadas (40 °C [7% HR]) se probaron en los animales. A un grupo se le administró MF-75 de forma oral, mientras que al otro grupo se le proporcionó la mezcla almacenada equivalente a 50 mg de ABZ por kg de peso corporal con 20 ml de agua. También se realizó un estudio cruzado transcurrido un período de lavado de 14 días. Se extrajo una muestra de sangre de la vena marginal de la oreja a los 0, 20, 40, 60, 80, 120, 180, 270 y 360 minutos, que se heparinizó y se centrifugó de forma individual. Se separó el plasma y se mantuvo congelado hasta que se analizó.

Análisis de la muestra de plasma

A los 200 µl de muestra de plasma en un tubo de ensayo de 15 ml, se agregaron tampón de borato (pH 10,5)(3 ml) y cloroformo (4 ml), y se mezclaron minuciosamente con un agitador vortex (5 minutos). A continuación, la mezcla se centrifugó a 2.500 rpm (10 minutos). La capa de cloroformo (2 ml) se retiró a otro tubo de ensayo y el disolvente se evaporó a sequedad al vacío a 40 °C. El residuo del tubo se reconstituyó a 100 µl (y se diluyó, siempre que fue necesario) con acetonitrilo, que contenía mebendazol (1 µg/ml) como un estándar interno, y se inyectó en un sistema HPLC.

Se utilizaron un cromatógrafo de líquidos (LC-10ADVP, Shimadzu, Japón) equipado con un detector de UV de longitud de onda variable (SPD-10A, Shimadzu), una válvula de inyector Rheodyne (modelo 7125) y una columna analítica ODS Supelcosil (5µm, 0,46 cm x 25 i.d.). La fase móvil constó de un tampón fosfato 0,05 M (pH 7,0)-acetonitrilo (55:45), y se ajustó el pH de la misma a 6,5 con ácido fosfórico. La velocidad de flujo fue de 1,0 ml/min y la detección se realizó a 310 nm.

period. Blood sample was withdrawn from the marginal ear vein at 0, 20, 40, 60, 80, 120, 180, 270, and 360 min, heparinized and centrifuged individually. The plasma was separated and freeze-dried until analyzed.

Plasma sample analysis

To 200 µl of plasma sample in a 15 ml test tube, borate buffer (pH 10.5)(3 ml) and chloroform (4 ml) were added and mixed thoroughly using a vortex mixer (5 min). It was then centrifuged at 2,500 rpm (10 min). Chloroform layer (2 ml) was removed to another test tube and the solvent was evaporated to dryness in vacuum at 40°C. The residue in the tube was reconstituted to 100 µl (and diluted, when required) with acetonitrile containing mebendazole (1 µg/ml) as an internal standard and injected in to a HPLC system.

A liquid chromatograph (LC-10ADVP, Shimadzu, Japan) equipped with a variable wavelength UV detector (SPD-10A, Shimadzu), a Rheodyne injector valve (model 7125) and a Supelcosil ODS analytical column (5µm, 0.46 cm x 25 i.d.) was used. The mobile phase consisted of a 0.05 M phosphate buffer (pH 7.0)-acetonitrile (55:45) and the pH of the same was adjusted to 6.5 using phosphoric acid. The flow rate was 1.0 ml/min and the detection was at 310 nm.

RESULTS AND DISCUSSION

Influence of mixing ratio, storage condition and standing time

Typical XRD patterns of ABZ-EGT system are illustrated in figure 1. The pure drug exhibited characteristic intense diffractions at 2θ of 7°, 11°, 13°, 18°, 24°, 25°, 26° and 31°. The physical mixture (PM) possessed the diffraction peaks of drug indicating that ABZ was in the crystalline state. The XRD patterns of the stored mixture (SM) showed reduced diffraction intensity. X-ray amorphous solid dispersion was easily achieved when the mixture was stored at 40°C (7% RH).

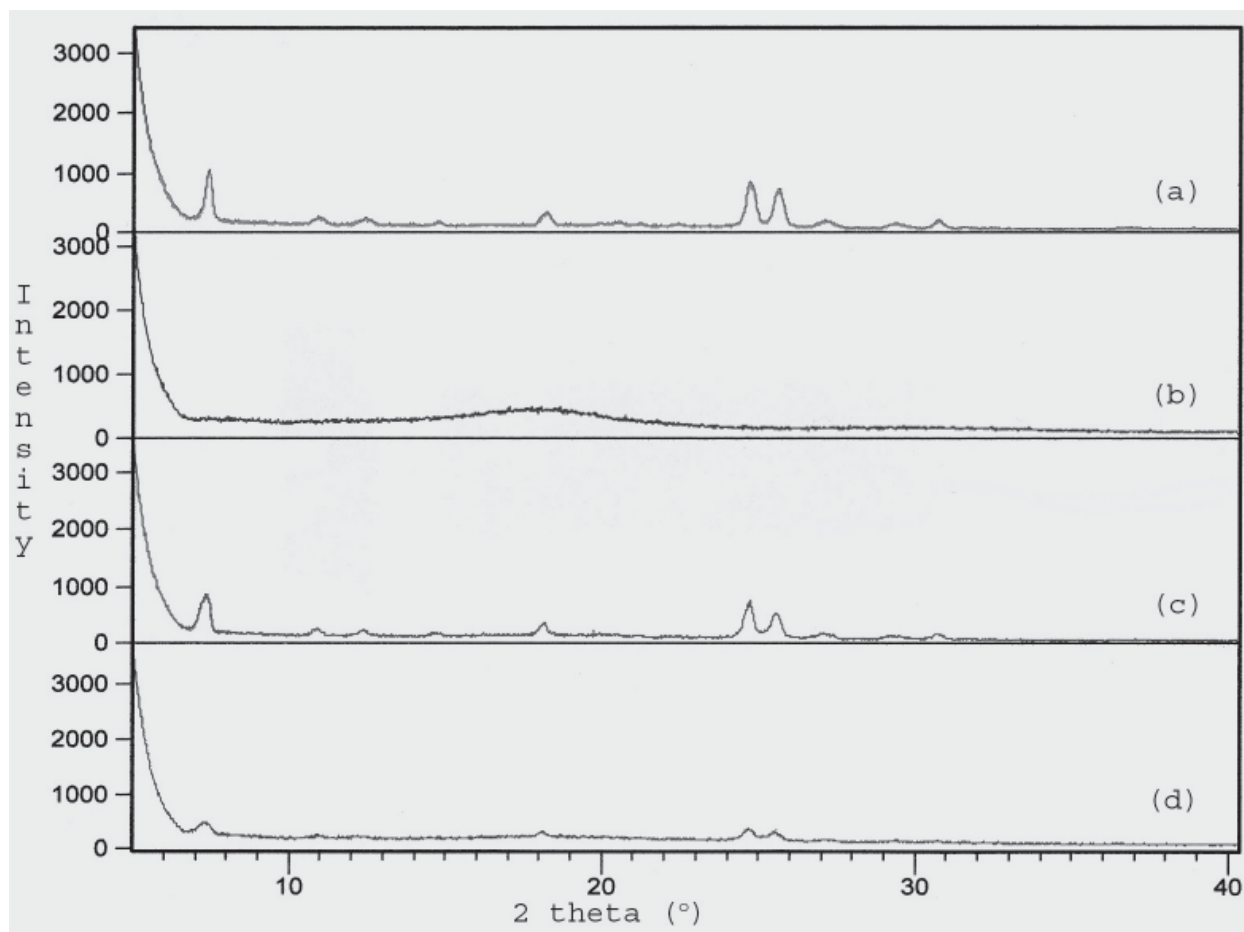
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Influencia de la proporción de mezcla, las condiciones de almacenamiento y el tiempo de reposo

Los patrones de XRD típicos del sistema ABZ-EGT se ilustran en la figura 1. El fármaco puro mostró difracciones intensas características a 2θ de 7° , 11° , 13° , 18° , 24° , 25° , 26° y 31° . La mezcla física (MF) presentó los picos de difracción del fármaco, lo que indicó que ABZ estaba en el estado cristalino. Los patrones de XRD de la mezcla almacenada (MA) mostraron una intensidad de difracción reducida. La dispersión sólida amorfa de rayos X se alcanzó fácilmente una vez almacenada la mezcla a 40°C (7% HR).

FIGURA 1. Los patrones de XRD de los sistemas ABZ-EGT. (a) ABZ; (b) EGT; (c) MF con un 50% de polímero inmediatamente después de la mezcla; (d) la mezcla después de 20 días de almacenamiento a 40°C , 7% HR.

FIGURE 1. XRD patterns of ABZ-EGT systems. (a) ABZ; (b) EGT; (c) PM with 50% polymer immediately after mixing; (d) the mixture after 20 days of storage at 40°C , 7% RH.

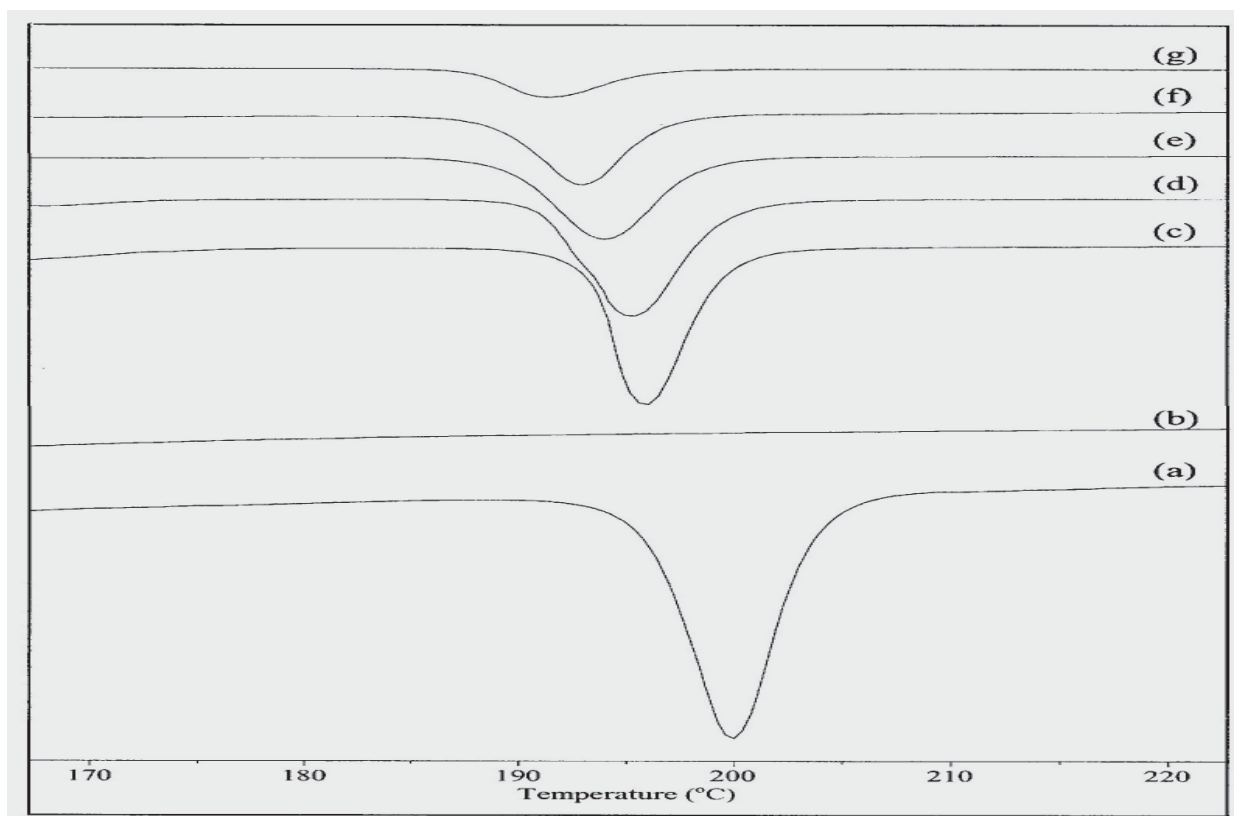


Ya que la mezcla física formó fácilmente una dispersión sólida a 40 °C (7% HR), los termogramas por CDB de la misma aparecen en la figura 2. El fármaco puro se fundió a 200 °C con un calor de fusión de 86,07 J/g. La MF mostró el pico de fusión del fármaco desplazado a una temperatura ligeramente inferior, lo que sugirió el cambio en el estado físico de ABZ mientras que el calentamiento del instrumento de CDB se produjo en el estado sólido. La intensidad de picos y el punto de fusión se redujeron cuando la mezcla física se almacenó a distintas condiciones de estrés. El valor de ensayo de las muestras almacenadas no mostró ninguna incompatibilidad fármaco-polímero ($P < 0,05$). ABZ ha presentado previamente interacciones compatibles con diversos excipientes de comprimidos¹⁶. También se observó una escasa correlación entre los métodos térmicos y no térmicos al evaluar la compatibilidad de distintos excipientes de comprimidos con la carbamazepina¹⁸.

As the PM easily formed a solid dispersion at 40°C (7% RH), the DSC thermograms for the same are shown in figure 2. Pure drug melted at 200°C with a heat of fusion of 86.07 J/g. The PM showed the melting peak of drug shifted to a slightly lower temperature suggesting that change in the physical state of ABZ while heating in DSC instrument occurred in the solid state. The peak intensity and also the melting point got reduced when the PM was stored at different stress conditions. Assay value of the stored samples did not show any drug-polymer incompatibility ($P < 0.05$). ABZ has been previously shown to exhibit compatible interactions with various tablet excipients¹⁶. A poor correlation between the thermal and non-thermal methods was also observed when different tablet excipients were evaluated for compatibility with carbamazepine¹⁸.

FIGURA 2. Los termogramas por CDB de los sistemas ABZ-EGT. (a) ABZ; (b) EGT; (c) MF con un 50% de polímero inmediatamente después de la mezcla; (d) la mezcla después de 1 día de almacenamiento a 40 °C, 7% HR; (e) después de 5 días; (f) después de 10 días; (g) después de 20 días.

FIGURE 2. DSC thermograms of ABZ-EGT systems. (a) ABZ; (b) EGT; (c) PM with 50% polymer immediately after mixing; (d) the mixture after 1 day of storage at 40°C, 7% RH; (e) after 5 days; (f) after 10 days; (g) after 20 days.

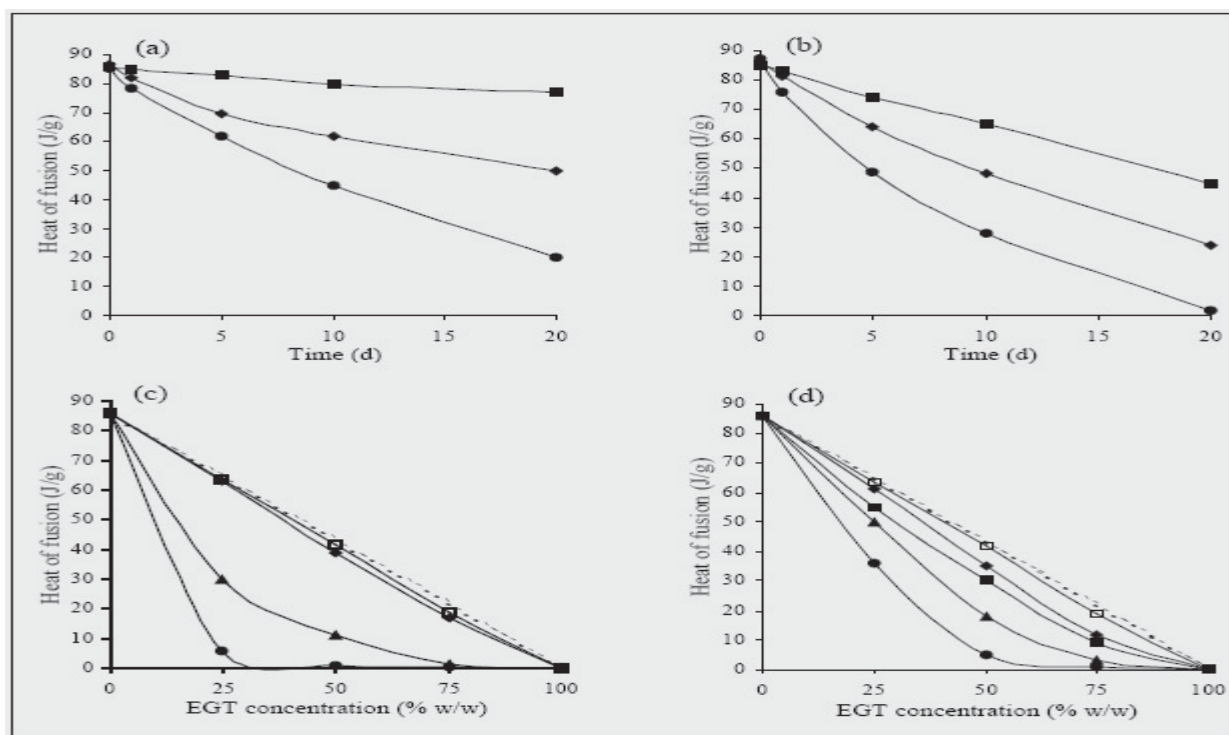


La figura 3 demuestra el efecto de la proporción de mezcla y las condiciones de estrés en el calor de fusión del sistema ABZ-EGT. La formación de la dispersión sólida mejoró con el aumento de la concentración de polímero, la temperatura ambiente y las condiciones de humedad. Esto se debe posiblemente al aumento de la disponibilidad de los sitios de interacción y la activación de los movimientos moleculares⁵. Se investigó la estabilidad física de las muestras almacenadas a 40 °C (75% HR), ya que las mezclas físicas con un 50% (MF-50) y un 75% (MF-75) de contenido de polímero se convirtieron en amorfas cuando se almacenaron incluso a una temperatura baja (25 °C [75% o 96% HR]). Estas mezclas mostraron un gran aumento en el valor del calor de fusión en 5 días. Anteriormente se había observado que el grado de humedad reduce la temperatura de transición vítrea y, por consiguiente, cristaliza las dispersiones sólidas^{19,20}.

Figure 3 demonstrates the effect of mixing ratio and the stress conditions on the heat of fusion of ABZ-EGT system. The formation of solid dispersion was enhanced with increasing polymer concentration, storage temperature, and humidity condition. This is presumably due to increase in the availability of interacting sites, and activation of molecular movements⁵. As the physical mixtures with 50 (PM-50) and 75% polymer content (PM-75) became amorphous when stored even at the low temperature (25°C [75% or 96% RH]), the physical stability of the stored samples was investigated at 40°C (75% RH). These mixtures showed a large increase in the heat of fusion value in 5 days. Moisture has been previously observed to decrease the glass transition temperature and consequently crystallize the solid dispersions^{19,20}.

FIGURA 3. Influencia del tiempo de reposo, la proporción de mezcla y las condiciones de almacenamiento sobre el calor de fusión de las mezclas. (a) almacenada a 25 °C, 75% HR de (-●-) MF-75, (-◆-) MF-50, (-■-) MF-25; (b) a 40 °C, 7% HR de (-●-) MF-75, (-◆-) MF-50, (-■-) MF-25; (c) a (-●-) 50 °C, 7% HR, (-▲-) 40 °C, 7% HR, (-◆-) 25 °C, 7% HR, (-□-) inmediatamente después de la mezcla, (---) valor calculado [teórico]; (d) a (-●-) 25 °C, 96% HR, (-▲-) 25 °C, 75% HR, (-■-) 25 °C, 57% HR, (-◆-) 25 °C, 33% HR. Las barras de D.E. son el tamaño de los símbolos, n=3.

FIGURE 3. Influence of standing time, mixing ratio and storage condition on the heat of fusion of the mixtures. (a) stored at 25°C, 75% RH of (-●-) PM-75, (-◆-) PM-50, (-■-) PM-25; (b) at 40°C, 7% RH of (-●-) PM-75, (-◆-) PM-50, (-■-) PM-25; (c) at (-●-) 50°C, 7% RH, (-▲-) 40°C, 7% RH, (-◆-) 25°C, 7% RH, (-□-) immediately after mixing, (---) calculated [theoretical] value; (d) at (-●-) 25°C, 96% RH, (-▲-) 25°C, 75% RH, (-■-) 25°C, 57% RH, (-◆-) 25°C, 33% RH. SD bars are the size of the symbols, n=3.



Interacción fármaco-polímero

En la figura 4 se muestra la estructura química de ABZ y el polímero. En la figura 5 se muestran los espectros FTIR típicos del presente sistema. El espectro de ABZ posee vibración de alargamiento del grupo NH a 3323 cm^{-1} debido al grupo NH del carbamato, mientras que la banda ancha centrada a 2665 cm^{-1} se debe al grupo NH del imidazol (hidrógeno intramolecular enlazado con el grupo carbonilo del carbamato [1717 cm^{-1}] para formar un anillo de seis miembros estabilizado) (Figura 4). El polímero muestra absorción característica del grupo carbonilo a 1734 cm^{-1} . Se obtuvo un espectro superpuesto de ABZ y polímero con la muestra física. El espectro obtenido para la mezcla almacenada mostró un desplazamiento en la vibración de alargamiento del grupo NH del carbamato a una frecuencia ligeramente superior (3340 cm^{-1}). También se observó en la mezcla almacenada la desaparición de la banda ancha a 2665 cm^{-1} (posiblemente combinada con la vibración de alargamiento del grupo CH a 2958 cm^{-1}) y el desplazamiento a una frecuencia superior (1734 cm^{-1}) de la absorción del grupo carbonilo del carbamato. La absorción del grupo carbonilo del polímero aumentó en intensidad en comparación con la muestra física. No obstante, la frecuencia de banda no cambió considerablemente en comparación con el polímero puro, lo que sugirió que el grupo carbonilo no participa en la formación del complejo. Los espectros de RMN de protón de ABZ, EGT y MA-75 ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$ [7% HR]) aparecen en la figura 6. Los dos singletes anchos (combinados) observados en el espectro de ABZ a $\delta 7,63$ y $7,39$ ppm se deben a los protones de NH enlazados al hidrógeno intramolecular e intermolecular respectivamente. La aparición de un pico único en el espectro del polímero a $\delta 2,55$ ppm es indicativo de protones de NCH_3 . La característica relevante del espectro de MA es que la señal del grupo NH se desplaza al sector superior (aproximadamente $0,3$ ppm) y la señal del grupo N-metil del polímero a un sector inferior (aproximadamente $0,2$ ppm). Estos hallazgos sugirieron que los enlaces de hidrógeno de la molécula del fármaco se transformaron en el complejo situado entre los grupos aminos del fármaco y el polímero²¹.

Drug-polymer interaction

Figure 4 shows the chemical structure of ABZ and polymer. Typical FTIR spectra for the present system are shown in figure 5. The spectrum for ABZ has NH stretching vibration at 3323 cm^{-1} due to carbamate-NH, whereas the broad band centered at 2665 cm^{-1} is due to imidazole-NH (intramolecular hydrogen bonded with carbamate carbonyl [1717 cm^{-1}] to form a stabilized six membered ring) (Figure 4). The polymer shows characteristic carbonyl absorption at 1734 cm^{-1} . A super imposed spectra of ABZ and polymer was obtained with the PM. The spectrum obtained for the stored mixture showed a shift in the carbamate-NH stretching to a slightly higher frequency (3340 cm^{-1}). Disappearance of the broad band at 2665 cm^{-1} (possibly merged with CH stretching at 2958 cm^{-1}) and shifting to higher frequency (1734 cm^{-1}) of carbamate carbonyl absorption were also observed for the stored mixture. The carbonyl absorption of the polymer increased in intensity compared with the PM. However, the band frequency did not change appreciably compared to the pure polymer suggesting that the carbonyl group does not participate in the complex formation. The proton NMR spectra of ABZ, EGT and the SM-75 ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$ [7% RH]) are shown in figure 6. The two broad (merged) singlets observed in the spectrum of ABZ at $\delta 7.63$ and 7.39 ppm are due to the intramolecular and intermolecular hydrogen bonded NH protons respectively. A singlet peak appearing in the spectrum of polymer at $\delta 2.55$ ppm is indicative of NCH_3 protons. The important feature in the spectrum of SM is that the NH signal is shifted to the higher field (by approximately 0.3 ppm) and the N-methyl signal of the polymer to a low field (approximately 0.2 ppm). These findings suggested that hydrogen bonds of the drug molecule were transformed to the complex between the amino groups of the drug and polymer²¹.

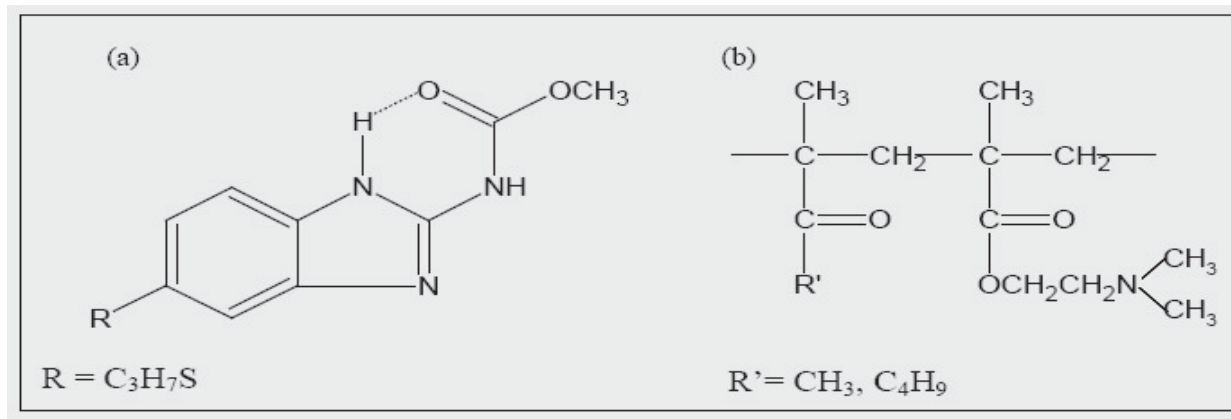
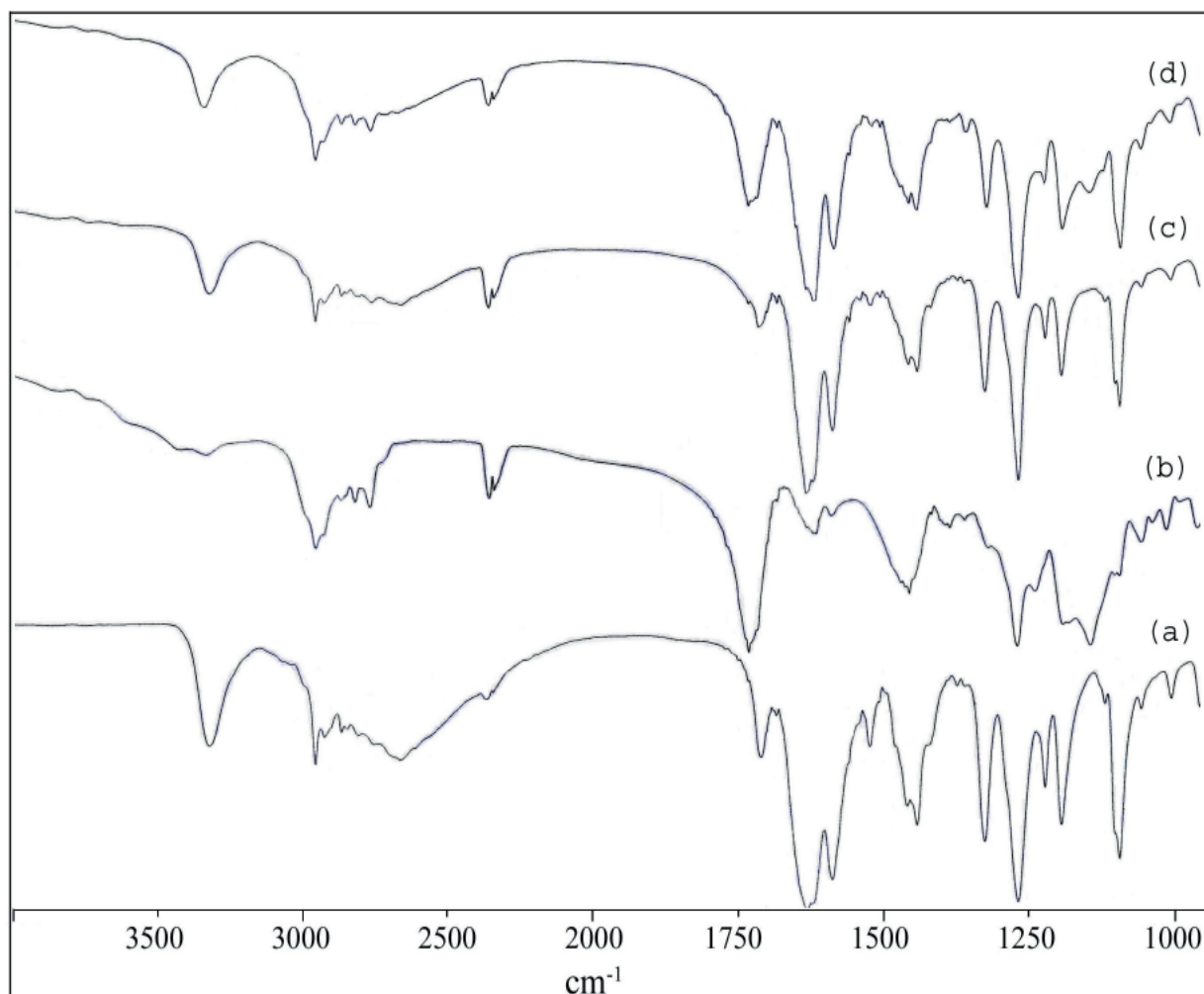
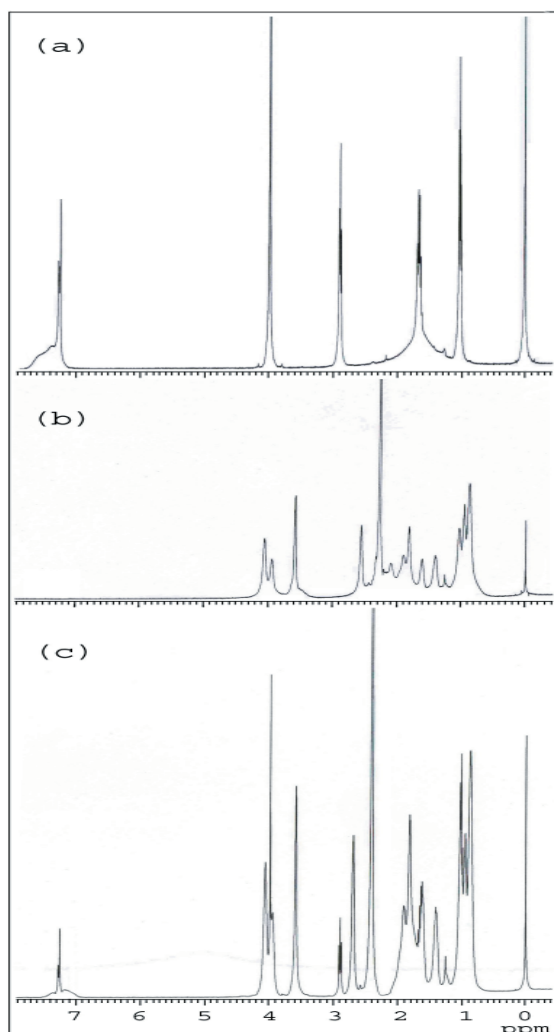
FIGURA 4. Estructura química de los materiales (a) ABZ; (b) EGT.**FIGURE 4.** Chemical structure of materials (a) ABZ; (b) EGT.**FIGURA 5.** Espectros de IR del sistema ABZ-EGT. (a) ABZ; (b) EGT; (c) MF con un 75% de polímero inmediatamente después de la mezcla; (d) la mezcla después de 20 días de almacenamiento a 40 °C (7% HR).**FIGURE 5.** IR spectra of ABZ-EGT system. (a) ABZ; (b) EGT; (c) PM with 75% polymer immediately after mixing; (d) the mixture after 20 days of storage at 40°C (7% RH).

FIGURA 6. Espectros de RMN de los sistemas ABZ-EGT. (a) ABZ; (b) EGT; (c) la mezcla con un 75% de contenido de polímero después de 20 días de almacenamiento a 40 °C (7% HR).

FIGURE 6. Proton NMR spectra of ABZ-EGT systems. (a) ABZ; (b) EGT; (c) the mixture with 75% polymer content after 20 days of storage at 40°C (7% RH).



El EGT experimenta una protonación N, formando un enlace de hidrógeno en el nitrógeno terciario, con preferencia respecto de una protonación O. Este tipo de enlace de hidrógeno se había observado anteriormente en la dispersión ibuprofeno-PVP²². Se puede deber al hecho conocido de que el hidrógeno cede su par de electrones libre inmediatamente a la creación del enlace de hidrógeno, mientras que el oxígeno es más electronegativo.

Solubilidad del fármaco

El experimento de solubilidad mostró que la concentración de ABZ en el medio tampón ácido (0,2M HCl / KCl, pH 2) a 37 °C aumentó notablemente gracias a la presencia del EGT. El

EGT undergoes N-protonation, forming hydrogen bond at the tertiary nitrogen, in preference to O-protonation. Such type of hydrogen bonding was observed earlier with ibuprofen-PVP dispersion²². This might be due to the known fact that nitrogen donates its lone pair of electrons readily for hydrogen bonding, whereas oxygen is more electronegative.

Solubility of the drug

Solubility experiment showed that the concentration of ABZ in the acid buffer medium (0.2M HCl / KCl, pH 2) at 37°C was notably increased by the presence of EGT. The enhancement of the absolute amounts of the dissolved drug was approximately linear as shown in figure 7 (a).

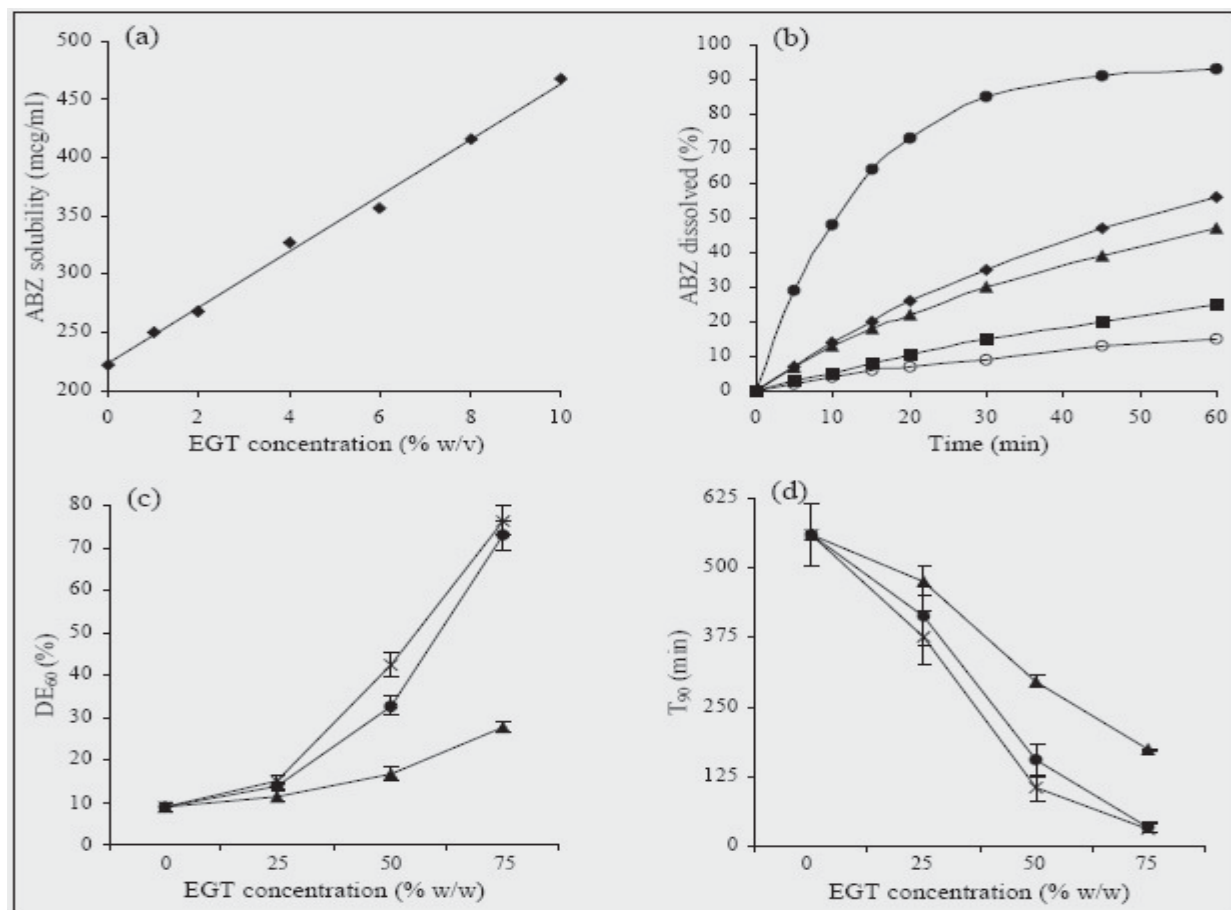
aumento de las cantidades absolutas del fármaco disuelto fue casi lineal, tal como aparece en la figura 7 (a). Anteriormente se había obtenido una característica similar de un diagrama de solubilidad de fase del tipo A_L para los complejos solubles entre varios polímeros solubles en agua y fármacos de baja solubilidad en agua²³. Este resultado contrasta con otros sistemas, tales como el sistema norfloxacino-PEG y el sistema carbamazepina-acetato de polivinilpirrolidona en los que no se obtuvo ninguna mejora o se demostró una solubilidad del fármaco reducida en presencia del polímero, respectivamente, hechos que se atribuyeron a la formación de complejos insolubles en los sistemas posteriores^{24,25}.

A similar feature of an A_L type solubility phase diagram was obtained previously for the soluble complexes between various water-soluble polymers and poorly soluble drugs²³. This result is in contrast to other systems such as norfloxacin-PEG and carbamazepine-polyvinylpyrrolidone acetate in which no improvement or a reduced solubility of drug in the presence of polymer was respectively reported and attributed to the formation of insoluble complexes in the latter system^{24,25}.

FIGURA 7. Solubilidad de fase y perfil de disolución del sistema ABZ-EGT a 37 °C. (a) Efecto de la concentración de EGT sobre la solubilidad media de ABZ, (b) disolución media de la muestra almacenada a 40 °C, 7% HR de (o) fármaco puro, (-■-) MA-25, (-◆-) MA-50, (-●-) MA-75, (-▲-) MF-75; (c), Valor de ED_{60} de (-▲-) MF, (-●-) mezclas almacenadas a 40 °C, 7% HR, (-x) 50 °C, 7% HR; (d) Valor de T_{90} .

Los valores ED_{60} y T_{90} se expresan como la media \pm D.E., $n=3$.

FIGURE 7. Phase solubility and dissolution profile of ABZ-EGT system at 37°C. (a) Effect of EGT concentration on the mean solubility of ABZ, (b) mean dissolution of sample stored at 40°C, 7% RH of (o) pure drug, (-■-) SM-25, (-◆-) SM-50, (-●-) SM-75, (-▲-) PM-75; (c) DE_{60} value of (-▲-) PM, (-●-) mixtures stored at 40°C, 7% RH, (-x) 50°C, 7% RH; (d) T_{90} value. DE_{60} and T_{90} values are expressed as mean \pm SD, $n = 3$.



Características de disolución de la dispersión sólida

En el estudio de disolución, se colocó la muestra de polvo entre papel de filtro de infusión y se sumergió en el medio de disolución. Esto significa que en el caso de la muestra física, el transporte permanecería próximo y se disolvería en contacto con las partículas cristalinas del fármaco, facilitando la transferencia de protones y, por tanto, la solubilización en el micromedio de disolución del fármaco. El fármaco solubilizado se propaga a través del papel de filtro y se diluye en la mayor parte del medio de disolución. Este sistema experimental distingue perfiles de disolución, en función del estado de energía del fármaco de la mezcla en contacto con el fluido de disolución.

Se realizó el estudio de disolución para las mezclas almacenadas a 40 °C (7% HR) y 50 °C (7% HR). El perfil del primero aparece ilustrado en la figura 7 (b). En la muestra física con una cantidad elevada (75%) de polímero se produjo una liberación bastante rápida de ABZ, lo que sugirió que la transferencia de protones de ABZ a EGT se produjo fácilmente en presencia del fluido de disolución. MA-50 y MA-75 mostraron una notable mejora en la disolución de ABZ. A medida que aumentaba el contenido de polímero, más patente era la mejora de la disolución. Se supuso que la transferencia de protones ya se había producido en las mezclas almacenadas incluso en el estado sólido, lo que había provocado la amorfización de ABZ. Esto contrasta con el sistema coprecipitado praziquantel-PVP (proporción de mezcla 1:1), que mostró una disolución reducida en comparación con el praziquantel solo debido a la formación de un complejo insoluble²⁶.

Las constantes de velocidad de disolución de los primeros 30 minutos se determinaron mediante la representación del logaritmo del porcentaje no disuelto frente al tiempo. Se obtuvo una buena relación lineal, lo que indicó un proceso de disolución de primer orden. La eficiencia de disolución (ED_{60}) se calculó tal como se describió anteriormente²⁷. El efecto de la proporción de mezcla sobre ED_{60} y el tiempo necesario para la disolución del 90% del fármaco (T_{90}) se ilustran en la figura 7 (c) y 6 (d). El fármaco puro mostró un T_{90} de aproximadamente 9 horas, mientras que MA-75 liberó el 90% del fármaco en casi 30 minutos.

Dissolution characteristics of the solid dispersion

In the dissolution study, the powder sample was clamped between infusion filter paper and immersed in the dissolution medium. This means that in the case of PM, the carrier would stay close to and dissolve in contact with the crystalline drug particles facilitating proton transfer and hence solubilization in the drug-dissolving microenvironment. The solubilized drug diffuses through the filter paper and gets diluted in the bulk of the dissolution medium. This experimental setup discriminates the dissolution profiles, based on the energy state of the drug in the mixture on contact with the dissolution fluid.

Dissolution study was carried out for the mixtures stored at 40°C (7% RH) and 50°C (7% RH). The profile of the former is illustrated in figure 7 (b). The PM containing a large amount (75%) of polymer had a fairly rapid release of ABZ, suggesting that proton transfer from ABZ to EGT easily occurred in presence of dissolution fluid. The SM-50 and SM-75 showed a marked improvement in ABZ dissolution. As the polymer content increased, the dissolution improvement was clear. It was supposed that the proton transfer had already occurred in the stored mixtures even in the solid state causing amorphization of ABZ. This is in contrast to praziquantel-PVP coprecipitate system (1:1 mixing ratio), which showed a reduced dissolution, compared to praziquantel alone due to insoluble complex formation²⁶.

The dissolution rate constants for the initial 30 min were determined by plotting the logarithm of the percentage undissolved versus time. Good linear relationship was obtained, indicating a first order dissolution process. Dissolution efficiency (DE_{60}) was calculated as described previously²⁷. The effect of mixing ratio on DE_{60} and the time required for 90% drug dissolution (T_{90}) are illustrated in figure 7 (c) and 6 (d). Pure drug showed a T_{90} of about 9 h, whereas the SM-75 released 90% of drug in almost 30 min.

To clarify the differences in dissolution rate and efficiency, a two-way analysis of variance (ANOVA) was performed. SM-50 and SM-75 had significantly greater dissolution rate and efficiency than the corresponding PM and crystalline drug ($P < 0.05$). For both storage conditions (40 and 50°C), the SM-75 had the highest dissolution efficiency (as high as 8.2 fold of the ABZ crys-

Para aclarar las diferencias en la eficiencia y la velocidad de disolución, se realizó un análisis bidireccional de la varianza (ANOVA). MA-50 y MA-75 mostraron una eficiencia y una velocidad de disolución significativamente superiores a la de la muestra física correspondiente y el fármaco cristalino ($P < 0,05$). En ambas condiciones de almacenamiento (40 y 50 °C), MA-75 mostró la eficiencia de disolución más elevada (8,2 veces la de los cristales de ABZ) y el menor valor T_{90} en comparación con MA-50 y MA-25 ($P < 0,05$).

Aunque las muestras de distintas proporciones de mezcla almacenadas a 50 °C mostraron valores de calor de fusión similares, las mezclas con menor contenido de polímero ($\leq 50\%$) mostraron una reducción significativa del valor ED_{60} . Para analizar este problema, se introdujeron las mezclas almacenadas cubiertas con papel de filtro en el medio de disolución agitado como en la prueba de disolución. Transcurrido un minuto, se retiró la muestra y se secó la torta de filtración al vacío a 25 °C. Se realizaron los análisis de XRD y CDB. Se descubrió que las muestras con un bajo contenido de polímero ($\leq 50\%$) (independientemente de la temperatura de almacenamiento) se cristalizaban en contacto con el medio de disolución. Durante la disolución, sólo MA-75 pudo permanecer en estado amorfo durante un considerable período de tiempo. Anteriormente se había obtenido una conclusión similar con el sistema fenitoína-surfactante y el sistema GWX-efalato de hidroxipropilmetil celulosa^{2,28}. Por tanto, el calor de fusión así como la proporción de mezcla jugaron un papel fundamental en el rendimiento de disolución de las mezclas almacenadas.

Biodisponibilidad del fármaco de la dispersión sólida

Tras la administración oral, no se pudo detectar ABZ sin modificar en ninguna muestra de plasma. Se trata de una consecuencia del metabolismo hepático de primer paso, la cual coincide con los resultados obtenidos previamente en distintas especies animales²⁹⁻³¹. En el presente estudio, se evaluó el metabolito activo, albendazol sulfóxido (ABZSO).

En la figura 8 aparecen los perfiles medios concentración-tiempo de ABZSO obtenidos tras la administración de una única dosis (50 mg/

tals) and the least T_{90} value compared to SM-50 and SM-25 ($P < 0,05$).

Though the samples of different mixing ratios stored at 50°C had similar heat of fusion values, the mixtures with lower polymer content ($\leq 50\%$) showed a significantly reduced DE_{60} value. To investigate this problem, the stored mixture covered by the filter paper was introduced into the stirred dissolution medium as in dissolution testing. After one minute, the sample was removed and the filter cake was dried under vacuum at 25°C. The DSC and XRD analyses were performed. The samples with low polymer content ($\leq 50\%$) (regardless of the storage temperature) were found to crystallize on contact with the dissolution media. Only SM-75 might have remained amorphous for a considerable time period during the dissolution. Similar conclusion was derived earlier with phenytoin-surfactant systems and GWX-hydroxypropyl methylcellulose phthalate system^{2,28}. Thus, heat of fusion as well as mixing ratio played a vital role in the dissolution performance of the stored mixtures.

Bioavailability of drug from the solid dispersion

After oral administration, unmodified ABZ was not detectable in any plasma sample. This is a consequence of hepatic first-pass metabolism, which is in accordance with the results previously obtained in different animal species²⁹⁻³¹. In the present studies, the active metabolite, albendazole sulphoxide (ABZSO) was evaluated.

Mean concentration time profiles of ABZSO obtained after a single dose (50 mg/kg) administration of PM-75 and the stored mixture (40°C [7% RH]) are shown in figure 8 and the different pharmacokinetic parameters are reported in Table 1. An increased GI absorption of ABZ from the stored mixture is consistent with the significantly reduced T_{max} ($p < 0,05$), the doubled C_{max} value ($p < 0,05$) and a 73% increase of the AUC value compared to the PM ($p < 0,05$). The faster initial dissolution is thus reflected in higher plasma level of drug. A greater therapeutic effect was previously reported against the systemic phases of *Trichinella spiralis* in mouse with a higher plasma level time profile of ABZSO following oral administration of ABZ with methimazole, an inhibitor of ABZSO metabolism³¹.

kg) de MF-75 y la mezcla almacenada (40 °C [7% HR]). En la tabla 1 aparecen los distintos parámetros farmacocinéticos. El aumento de la absorción gastrointestinal de ABZ de la mezcla almacenada concuerda con la reducción significativa de T_{max} ($p<0,05$), la duplicación del valor C_{max} ($p<0,05$) y el aumento del 73% del valor de AUC en comparación con la muestra física ($p<0,05$). Por tanto, la disolución inicial más rápida se refleja en un nivel más elevado de fármaco en plasma. Con anterioridad, se había informado de un mayor efecto terapéutico frente a las fases sistémicas de *Trichinella spiralis* en ratones con un perfil tiempo-nivel en plasma de ABZSO más elevado tras la administración oral de ABZ con metimazol, un inhibidor del metabolismo de ABZSO³¹.

FIGURA 8. Perfil medio concentración-tiempo en plasma de ABZSO de las mezclas. (-▲-) MF con 75% de polímero, (-●-) después del almacenamiento a 40 °C, 7% HR.
FIGURE 8. Mean ABZSO plasma concentration-time profile of the mixtures. (-▲-) PM with 75% polymer, (-●-) the mixture after storage at 40°C, 7% RH.

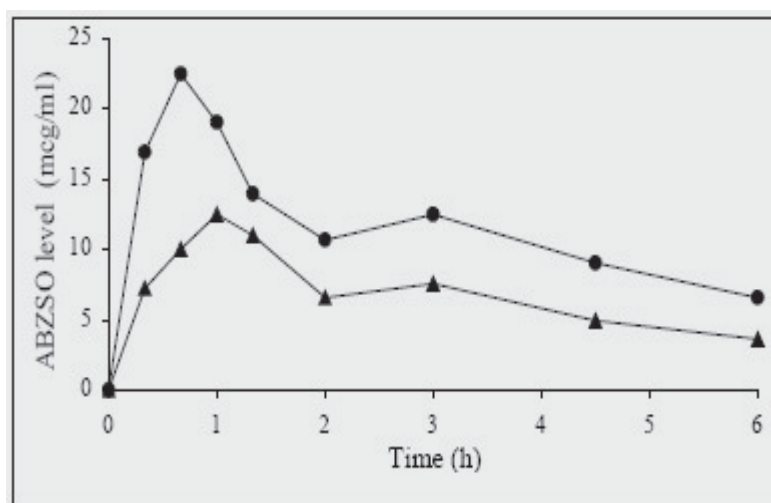


TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos de MF y MA (40 °C [7% HR]).
TABLE 1. Pharmacokinetic parameters of PM and SM (40 °C [7% RH]).

Formulaciones <i>Formulations</i>	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
MF75 PM 75	12,25±0,92	1,00±0,21	40,48±3,39
MA75 SM75	22,50±1,61	0,67±0,21	70,04±6,04

CONCLUSIÓN

La dispersión sólida de ABZ se preparó sin utilizar ningún disolvente orgánico. El fármaco se convirtió en amorfo con el simple hecho de mezclar el polvo cristalino con Eudragit E-100 y almacenarlo. Se observó que al aumentar la temperatura de almacenamiento, la humedad relativa y la proporción en peso de polímero de la mezcla, se reducía la cristalinidad de la mezcla almacenada. ABZ interactuó con Eudragit E-100 mediante la formación de un enlace de hidrógeno. La disolución y la biodisponibilidad del albendazol de la dispersión sólida fueron significativamente superiores a la disolución y la biodisponibilidad del albendazol de la mezcla física ($p < 0,05$).

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer el apoyo del Consejo Indio de Investigación Médica (Indian Council of Medical Research, ICMR) de Nueva Delhi, por la beca de investigación senior otorgada a uno de los autores (RK).

CONCLUSION

ABZ solid dispersion was prepared without using any organic solvent. The drug became amorphous when the crystalline powder was merely mixed with Eudragit E-100, and stored. It was found that the higher the storage temperature and the higher the relative humidity and the higher the weight ratio of polymer in the mixture, the lower was the crystallinity of the stored mixture. ABZ interacted with Eudragit E-100 by the formation of hydrogen bond. The dissolution and bioavailability of albendazole from the solid dispersion were significantly higher than those from the physical mixture ($p < 0.05$).

ACKNOWLEDGEMENT

The support of the Indian Council of Medical Research (ICMR), New Delhi, by providing Senior Research Fellowship to one of the authors (RK) is gratefully acknowledged.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Wissing S, Craig DQM, Barker SA, Moore WD. The use of stepwise isothermal high sensitivity DSC as a means of detecting drug excipient incompatibility. *Int J Pharm* 2000; 199: 141–150.
2. Otsuka M, Matsuda Y. Effect of cogrinding with various kinds of surfactants on the dissolution behavior of phenytoin. *J Pharm Sci* 1995; 84: 1434–1437.
3. Shakhshneider TP, Vasilchenko MA, Politov AA, Boldyrev VV. The mechanochemical preparation of solid disperse systems of ibuprofen-polyethylene glycol. *Int J Pharm* 1996; 130: 25–32.
4. Watanabe T, Ohno I, Wakiyama N, Kusai A, Senna M. Stabilization of amorphous indomethacin by cogrinding in a ternary mixture. *Int J Pharm* 2002; 241: 103–111.
5. Sekizaki H, Danjo K, Eguchi H, Yonezawa Y, Sunada H, Otsuka A. Solid-state interaction of ibuprofen with polyvinylpyrrolidone. *Chem Pharm Bull* 1995; 43: 988–993.
6. Watanabe T, Wakiyama N, Usui F, Ikeda M, Isobe T, Senna M. Stability of amorphous indomethacin compounded with silica. *Int J Pharm* 2001; 226: 81–91.
7. Wen H, New RRC, Craig PS. Diagnosis and treatment of human hydatidosis. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 565–574.
8. Lecuit N, Oksenhendler E, Sarfati C. The use of albendazole for disseminated microsporidian infection in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 332–333.
9. Misra PK, Kumar A, Agarwal U, Jagota SC. A comparative clinical trial of albendazole vs metronidazole in giardiasis. *Indian Pediatr* 1995; 32: 291–294.
10. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of Cystic alveolar echinococcosis in humans. *Bull WHO* 1996; 74: 231–242.
11. Lopez-Garcia ML, Torrado-Duran S, Torrado-Duran J, Martinez AR, Bolas F. Albendazole versus ricobendazole against enteral and parenteral stages of *Trichinella spiralis* in mice. *Int J Parasitol* 1997; 27: 781–785.
12. Keramidas D, Mavridis G, Soutis M, Passalidis A. Medical treatment of pulmonary hydatidosis: complications and surgical management. *Pediatr Surg Int* 2004; 19: 774–776.
13. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12: 413–420.
14. Jung H, Medina L, Garcia L, Fuentes I, Esparza RM. Absorption studies of albendazole and some physicochemical properties of the drug and its metabolite, albendazole sulphoxide. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 43–48.

15. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 23: 3–25.
16. Malan CEP, Villiers MM, Lotter AP. Evaluation of compatibility of tablet excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23: 533–537.
17. Higuchi, T. and Connors, K.A. Phase solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instr* 1965; 4: 117-212.
18. Joshi BV, Patil VB, Pokharkar VB. Compatibility studies between carbamazepine and tablet excipients using thermal and non thermal methods. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28: 687–694.
19. Sertsou G, Butler J, Hempenstall J, Rades T. Physical stability and enthalpy relaxation of rug-hydroxypropyl methylcellulose phthalate solvent change co-precipitates. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 35–41.
20. Miyazaki T, Yoshioka S, Aso Y, Kojima S. Ability of polyvinylpyrrolidone and polyacrylic acid to inhibit the crystallization of amorphous acetaminophen. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2710–2717.
21. Silverstein RM, Bassler GC, Morrill TC. Spectrometric identification of organic compounds, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, 1981; pp. 127–129.
22. El-Hinnawi MA, Najib NM. Ibuprofen-polyvinylpyrrolidone dispersions. Proton nuclear magnetic resonance and infrared studies. *Int J Pharm* 1987; 37: 175–177.

23. Mura P, Manderioli A, Bramanti G, Ceccarelli L. Properties of solid dispersions of naproxen in various polyethylene glycols. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; 22: 909–916.
24. Guyot M, Fawaz F, Bildet J, Bonini F, Langueny AM. Physicochemical characterization and dissolution of norfloxacin/cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersions. *Int J Pharm* 1995; 123: 53–63.
25. Zingone G, Rubessa F. Release of carbamazepine from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer (PVP/PA). *STP Pharm Sc* 1994; 4: 122–127.
26. Torre PDL, Torrado S, Torrado S. Preparation, dissolution and characterization of praziquantel solid dispersions. *Chem Pharm Bull* 1999; 47: 1629–1633.
27. Khan KA. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.* 1975; 27: 48–49.
28. Sertsou G, Butler J, Hempenstall J, Rades T. Solvent change co-precipitation with hydroxypropyl methylcellulose phthalate to improve dissolution characteristics of a poorly water-soluble drug. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1041–1047.
29. McKellar QA, Scott EW. The benzimidazole anthelmintic agent - A review. *J Vet Pharmacol Therap* 1990; 13: 223–247.
30. Delatour P, Benoit E, Besse S. Comparative enantioselectivity in the sulphoxidation of albendazole in man, dogs and rats. *Xenobiotica* 1991; 21: 217–221.
31. Lopez-Garcia ML, Torrado S, Torrado S, Martinez AR, Bolas F. Methimazole-mediated enhancement of albendazole oral bioavailability and anthelmintic effects against parenteral stages of *Trichinella spiralis* in mice: the influence of the dose-regime. *Vet Parasitol* 1998; 75: 209–219.