

Caracterización y estudio de solubilidad de mezclas binarias de flunarizina / polietilenglicol 4000

Characterization and solubility study of binary mixtures of flunarizine/ polyethylene glycol 4000

MARÍN BOSCA, M^aT¹, MARGARIT BELLVER M^aV¹, MARTÍN RAMOS JD²

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

² Departamento de Mineralogía y Petrología. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada.

RESUMEN

En este trabajo estudiamos las interacciones de la flunarizina con polietilenglicol 4000 en dispersiones sólidas preparadas siguiendo el método de disolución propuesto por Sekiguchi y Obi. Como elementos de comparación se han utilizado mezclas físicas de ambos componentes, preparados en las mismas proporciones de fármaco/polímero: 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40 y 80/20.

Las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas y mezclas físicas se investigan mediante espectroscopía infrarroja, difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y solubilidad en equilibrio. Los espectros de infrarrojo indican que no ha habido interacción química entre la flunarizina y el PEG. Los difractogramas muestran que a determinadas proporciones, el PEG se introduce en la estructura de la flunarizina y los estudios térmicos parecen indicar la formación de una mezcla eutéctica a la proporción 28,96% de flunarizina y 71,04% de PEG 4000. Todas las muestras presentan una solubilidad superior a la del fármaco puro y en ambos tipos de muestras el incremento es mayor al aumentar la proporción de polímero. El análisis de comparación múltiple aplicado independientemente a las dispersiones sólidas y mezclas físicas, indica que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las muestras de proporciones 30/70, 40/60, 50/50 y 60/40, pero sí hay diferencias entre éstas y las de proporciones 10/90, 20/80 y 80/20.

PALABRAS CLAVE: Flunarizina. Polietilenglicol 4000. Dispersiones sólidas. Solubilidad.

ABSTRACT

In this report interactions of flunarizine and polyethylene glycol 4000 in solid dispersions prepared according to the dissolution method proposed by Sekiguchi and Obi, have been investigated. For purposes of comparison, physical mixtures were prepared at the same drug/polymer percentage proportions: 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40 and 80/20.

The physicochemical properties of both kinds of sample were investigated with infrared spectroscopy, X-Ray diffraction, differential scanning calorimetry and solubility in equilibrium. Infrared spectra suggested that no chemical interaction between flunarizine and polyethylene glycol 4000 had taken place. X-Ray patterns have shown that at certain proportions, polyethylene glycol is bonded within the flunarizine structure. Differential scanning calorimetry indicated that the formation of an eutectic mixture becomes apparent at a drug/polymer ratio of 28.96/71.04.

Equilibrium solubility studies showed that drug solubility was enhanced as the polymer content in the samples increased. The Multiple range test (LSD) applied independently to solid dispersions, and to physical mixtures, revealed that the samples of drug/polymer proportions of 30/70, 40/60, 50/50 and 60/40 did not produce statistically significant differences ($p < 0.05$). However, differences were detected between these proportions and samples with a drug/polymer ratio of 10/90, 20/80 and 80/20.

KEY WORDS: Flunarizine. Polyethylene glycol 4000. Solid dispersions. Solubility.

INTRODUCCION

La flunarizina es un agente bloqueante selectivo de los canales de entrada del calcio, tan efectivo como el pizotifeno en la profilaxis de la migraña^{1,2} y al parecer tan eficaz como la cinarizina en el vértigo de origen central³. Sin embargo, una de sus características fisicoquímicas menos deseables es su baja hidrosolubilidad⁴, ya que ésta junto con la velocidad de disolución es el paso limitante de la absorción de un fármaco contenido en una forma de dosificación sólida. De hecho, en los fármacos de baja solubilidad, si se comparan la velocidad de disolución y la de absorción los resultados son diferentes. En consecuencia se han realizado muchos intentos para modificar las características de disolución de diversos fármacos en un esfuerzo de alcanzar una absorción más rápida y completa.

En 1961 se propusieron las dispersiones sólidas para incrementar la disolución y la absorción oral de fármacos de baja hidrosolubilidad⁵ y posteriormente se han revisado ampliamente las aplicaciones farmacéuticas de las dispersiones sólidas utilizando distintos soportes⁶⁻¹².

Entre las numerosas sustancias utilizadas como soportes, hemos elegido el polietilenglicol 4000 que, por su hidrosolubilidad y tolerancia fisiológica, es de los más utilizados¹³⁻¹⁶.

En este trabajo estudiamos la solubilidad de la flunarizina pura y de las dispersiones sólidas de flunarizina con Polietilenglicol 4000, empleando mezclas físicas de igual composición para comprobar si la modificación de la solubilidad se puede justificar por la formación de la dispersión sólida o se debe a la simple presencia del polímero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

La flunarizina (FLU), amablemente suministrada por Janssen Farmacéutica, S.A. (Madrid) y el polietilenglicol 4000 (PEG 4000) por Campi y Jové S.A. (Barcelona), se utilizaron sin ningún tratamiento posterior. El disolvente empleado fue metanol, grado análisis de Scharlau Chemie S.A. (Barcelona).

INTRODUCTION

Flunarizine is a selective blocking agent of the of calcium entry channels. It is as equally effective as pizotiphen in the profilaxis of migraine^{1,2} and apparently, as effective as cinarizine in vertigo of central origin³. However, one of its less desirable physicochemical characteristics is its low hydrosolubility⁴, given that this together with dissolution rate are limiting factors in the absorption of a drug contained in solid form dosage. In fact, in low solubility drugs, dissolution and absorption rate comparison studies produce different results. In consequence, many attempts have been made to modify the dissolution characteristics of various drugs with the aim of achieving a faster and more complete absorption.

In 1961 solid dispersions were proposed as a means of increasing the dissolution and oral absorption of drugs of low hydrosolubility⁵. Subsequently, the pharmaceutical applications of solid dispersions using differing media have been subjected to wide-ranging revision.

Among the numerous substances used as media, polyethylenglycol 4000 was chosen, which due to its hydrosolubility and physiological tolerance, is one of the most frequently used.

In this work the solubility of pure flunarizine together with solid dispersions of flunarizine with polyethylenglycol 4000 were studied. Physical mixtures of equal composition were employed in order to verify whether the modification in solubility may be accounted for by the formation of the dispersion solid or whether it is owed to the mere presence of this polymer.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Flunarizine (FLU), was kindly supplied by Janssen Farmacéutica, S.A. (Madrid) and polyethylenglycol 4000 (PEG 4000) by Campi and Jové S.A. (Barcelona). Neither of the two substances were subjected to subsequent treatments. The solvents used were methanol from Scharlau Chemie S.A. (Barcelona), analysis grade.

Preparación de las muestras:

Las dispersiones sólidas (DS) se preparan siguiendo el método de disolución propuesto por Sekiguchi y Obi⁵ utilizando metanol como disolvente común a ambos compuestos. Éste se evaporó en una estufa a 50°C durante 48 horas y se termina la desecación en una estufa de vacío hasta peso constante. Los sólidos resultantes se pulverizan y tamizan (Luz de malla de 0,15-0,20 mm) para obtener la fracción granulométrica con un tamaño medio de partícula de 0,175 mm.

Las mezclas físicas (MF) se elaboran por simple mezcla y homogeneización de la FLU y el PEG 4000, en las mismas proporciones que las dispersiones sólidas.

Se preparan combinaciones de flunarizina y PEG 4000 en las siguientes proporciones: 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40 y 80/20.

Métodos

Las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas y mezclas físicas se investigan mediante espectroscopía infrarroja, difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y solubilidad en equilibrio.

— *Espectroscopía infrarroja (IR)*: Se utiliza un espectroscopio Perkin Elmer 298, con muestras preparadas en discos de KBr. El intervalo de registro utilizado es de 4000 a 600 cm^{-1} con un tiempo de barrido de 14 min.

— *Difracción de Rayos X (R-X)*: Se emplea un difractómetro Philips PW 1712 con radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,5405\text{\AA}$). Las muestras en polvo se registran en el intervalo de ángulos de 5 a 50°, a una velocidad de lectura de 2°/min (2 θ), analizando los difractogramas con el programa informático desarrollado por Martín¹⁷.

— *Calorimetría diferencial de barrido (DSC)*: Se emplea un calorímetro Mettler FP 80, compuesto por una unidad de control de temperatura (FP 80), un horno (FP 85), y software correspondiente (FP89). Las muestras (aproximadamente 5 mg) se calientan a una velocidad de 5°C/min en un intervalo de temperatura de 40-230°C. En los termogramas se determinan la temperatura de fusión (pico de fusión) y el calor de fusión de los productos puros, dispersiones sólidas y mezclas físicas.

— *Estudio de solubilidad*: Se prepara una ba-

Preparation of the samples

Solid dispersions (SD) were prepared following the method of dissolution proposed by Sekiguchi and Obi⁵, using methanol as the solvent employed for both compounds. The solvent was evaporated in a heater at 50°C for 48 hours with the final drying process being carried out in a vacuum heater until constant weight had been achieved. The resulting solids were pulverised and sieved (mesh size 0,15-0,20 mm), in order to obtain a granulometric fraction with an average particle size of 0.175mm.

The physical mixtures (PM) were produced through the mixing and homogenising of FLU and PEG 4000, in the same proportions as the dispersion solids.

Combinations of flunarizine and PEG 4000 were prepared in the following proportions: 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40 & 80/20.

Methods

The physicochemical properties of the solid dispersions and physical mixtures were examined using infrared spectroscopy, X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and solubility equilibrium.

— *Infrared spectroscopy (IR)*: A Perkin Elmer 298 spectroscope was used with samples prepared on Kbr disks. The registering interval used was of 4000 to 600 cm^{-1} with a scanning time of 14 min.

— *X-ray diffraction (R-X)*: A Philips PW 1712 diffractometer with radiation $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,5405\text{\AA}$) was used. The powdered samples were recorded at interval angles of 5 to 50°, at a reading speed of 2°/min (2 θ). The diffractograms were analysed with a software program developed by Martin¹⁷.

— *Differential scanning calorimetry (DSC)*: The Mettler FP 80 calorimeter, comprising of a temperature control unit (FP 80), and oven (FP 85), and its corresponding software (FP89) were used. The samples (approximately 5mg) were heated at a rate of 5°C/min at a temperature interval of 40-230°C. Fusion temperature (fusion peak) and fusion heats of the pure products, the solid dispersions and the physical mixtures, were determined in the thermograms.

— *Solubility study*: A battery of tubes was prepared, where each of which contained an excess

tería de tubos, conteniendo cada uno una cantidad en exceso de muestra (flunarizina pura, dispersión sólida ó mezcla física) y 3 ml de agua destilada. Cada muestra se prepara por triplicado y todos los tubos (45 en total) se mantienen en incubación durante 4 días en un baño termostático (Julabo SW 21) a $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ con una agitación de 120 rpm. El contenido de cada uno de los tubos se filtra (filtro Millipore 0,45 mm) y se toman dos alícuotas de 1 ml que se diluyen hasta 100 ml con agua destilada. La cantidad de FLU disuelta en cada una de las 90 muestras diluidas se determina espectrofotométricamente por triplicado a 252,2 nm (espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda-2). Previamente se comprobó que a esa longitud de onda el PEG 4000 no presenta absorción en un amplio margen de concentración.

Los datos del estudio de solubilidad se analizan estadísticamente con el paquete estadístico Statgraphic plus v.4.1.

quantity of sample (pure flunarizine, solid dispersion or physical mixture) and 3mL of distilled water. Each sample preparation was triplicated and all of the tubes (45 in total) were maintained in incubation for 4 days in a thermostatic bath (Julabo SW 21) at $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ at a shaking speed of 120rpm. The contents of each of the tubes was filtered (Millipore 0,45 mm) and two aliquots of 1mL were taken, and subsequently diluted in up to 100mL with distilled water. The quantity of dissolved FLU in each of the 90 diluted samples was determined spectrophotometrically in triplicate, at 252.2 nm (spectrophotometer Perkin Elmer Lambda-2). A previous checking procedure was carried out in order to assure that at this wavelength, PEG 4000 did not present signs of absorption at a large margin of concentration.

The data for the solubility study was analysed statistically with a Statgraphic plus v.4.1 statistical package.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para estudiar los espectros IR se ha empleado la zona del espectro comprendido entre 1600 cm^{-1} a 1400 cm^{-1} . En la figura 1 se recogen los espectros IR de los productos puros y de las DS y MF de composición 10/90, 50/50 y 80/20. Las demás muestras presentaron similares espectros. aparecen dos bandas de vibración para la FLU a 1610 cm^{-1} y a 1530 cm^{-1} y una para el PEG 4000 a 1570 cm^{-1} .

RESULTS AND DISCUSSION

In order to study the IR spectra, the spectrum zone selected was between 1600 cm^{-1} and 1400 cm^{-1} . Figure 1 shows the IR spectra of the pure products and the SD and PM of the compositions 10/90, 50/50 & 80/20. The remaining samples presented similar spectra with two vibration bands appearing at 1610 cm^{-1} and at 1530 cm^{-1} for FLU and one for PEG 4000 at 1570 cm^{-1} .

FIGURA 1. Bandas de absorción IR características de flunarizina, PEG 4000 y de las dispersiones sólidas y mezclas físicas 10/90, 50/50 y 80/20.

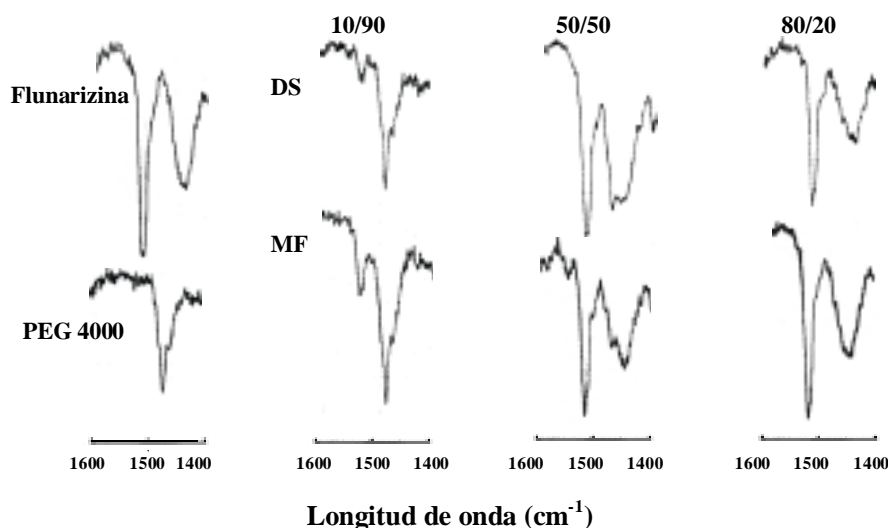
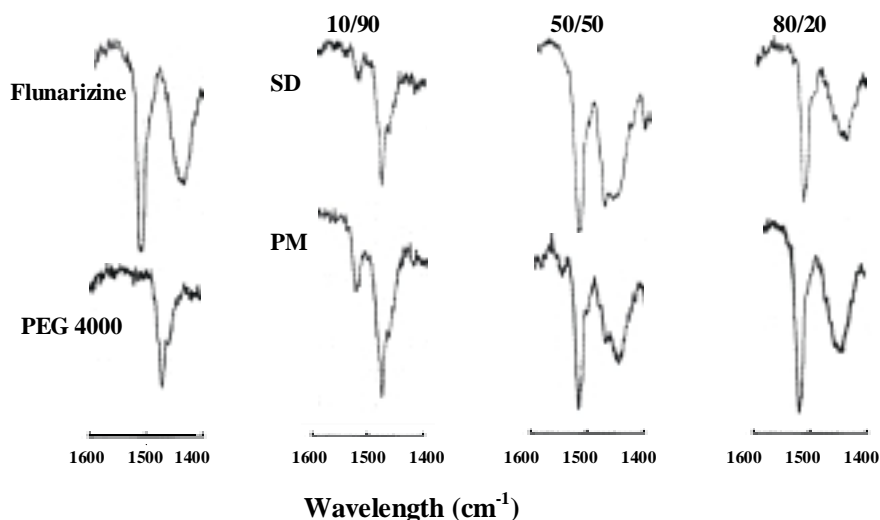


FIGURE 1. IR absorption bands characteristic of flunarizine, PEG 4000 and of the dispersion solids and physical mixtures 10/90, 50/50 and 80/20.



Hay una banda de absorción pequeña a 1610 cm^{-1} en el espectro de las DS y MF, que se hace más intensa cuando aumenta el porcentaje de fármaco en la muestra.

Al no observarse ningún desplazamiento de las bandas de vibración características, parece que no ha habido ninguna interacción química entre la flunarizina y el PEG 4000.

Los espectros de difracción de R-X (Figura 2) muestran los picos de difracción característicos de los compuestos puros (flunarizina y PEG 4000), tanto en las dispersiones sólidas como en las mezclas físicas, variando su intensidad en función de la proporción de cada uno en la muestra. En las dispersiones sólidas se observa un pico de difracción a $2\theta=5,8$, tanto más evidente cuanto mayor es la proporción de fármaco en la muestra. El estudio IR no muestra la formación de una nueva sustancia por lo que atribuimos dicho pico al aumento del tamaño de la celdilla de la FLU debido a la penetración del PEG 4000 entre los espacios, como consecuencia de su elevada constante dieléctrica.

An absorption band at 1610 cm^{-1} in the spectra of DS and PM may be observed. Intensity is seen to increase with a corresponding increase in the percentage of the drug in the sample.

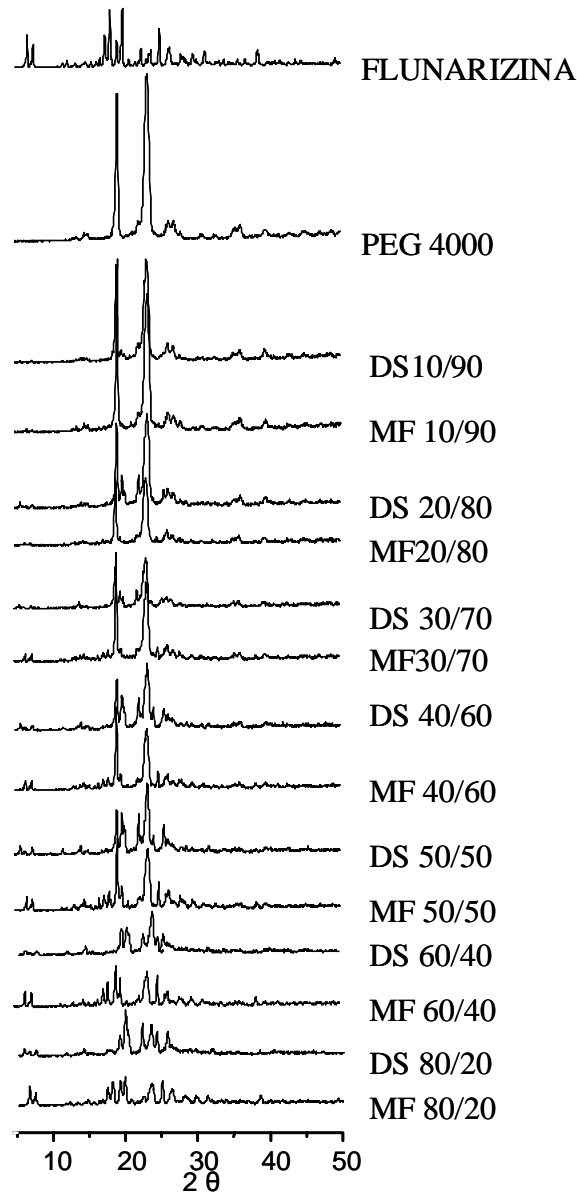
Due to the fact that no displacement of the vibration bands has taken place, it appears that no chemical interaction between flunarizine and PEG 4000 has occurred.

The diffraction spectra of R-X (Figure 2) shows diffraction peaks that are characteristic of pure compounds (flunarizine and PEG 4000), both in dispersion solids and in physical mixtures. Intensity is seen to vary in accordance with the proportions of each in the samples. A diffraction peak at $2\theta=5.8$ may be observed in dispersion solids. This becomes ever more evident with increasing proportions of the drug in the sample. The IR study does not show the formation of a new substance. Consequently, such a peak may be attributed to an increase in the size of the FLU cell, brought about by the penetration of PEG 4000 within the cell's spacing, as a consequence of its elevated dielectric constant.

The thermograms of the pure products and of the two types of sample are shown in figure 3. Flunarizine presents only one endothermic effect, corresponding to its fusion at 209.6°C and an enthalpy of fusion of $84,6\text{ J/g}$. PEG 4000 shows an endothermic peak at 61.5°C , with an enthalpy of fusion of 238 J/g and an exothermic change at the baseline at 125.3°C . This last effect, also observed by other authors^{18,19}, is related to

FIGURA 2. Difractogramas R-X de flunarizina, PEG 4000, dispersiones sólidas y mezclas físicas.

FIGURE 2. R-X diffractograms of flunarizine, PEG 4000, solid dispersions and physical mixtures.



Los termogramas de los productos puros y de los dos tipos de muestras se recogen en la Figura 3. La flunarizina presenta un solo efecto endotérmico, correspondiente a su fusión a 209,6°C y una entalpía de fusión de 84,6 J/g. El PEG 4000 muestra un pico endotérmico a 61,5 °C, con una entalpía de fusión de 238 J/g y un cambio exotérmico en la línea base aproximadamente a 125,3 °C. Este último efecto, observado por otros autores^{18,19}, está relacionado con la oxidación del PEG a partir de esta temperatura.

the oxidation processes in PEG that that begin to come into effect at these temperatures.

The thermograms of the solid dispersions in proportions of up to 40/60, show an endothermic fusion that corresponds to the polymer, without recording the thermic effects attributed to the drug. This may be attributed to the fact that at such a proportion, miscibility, in the liquid state, has occurred between both compounds and an eutectic mixture has been able to form. However, from SD proportions of 50/50, the absence of miscibility of the components becomes apparent, where the fusion peak begins to bear similarities with that of flunarizine, after exothermic

FIGURA 3. Calorimetría diferencial de barrido de flunarizina, PEG 4000, dispersiones sólidas y mezclas físicas.

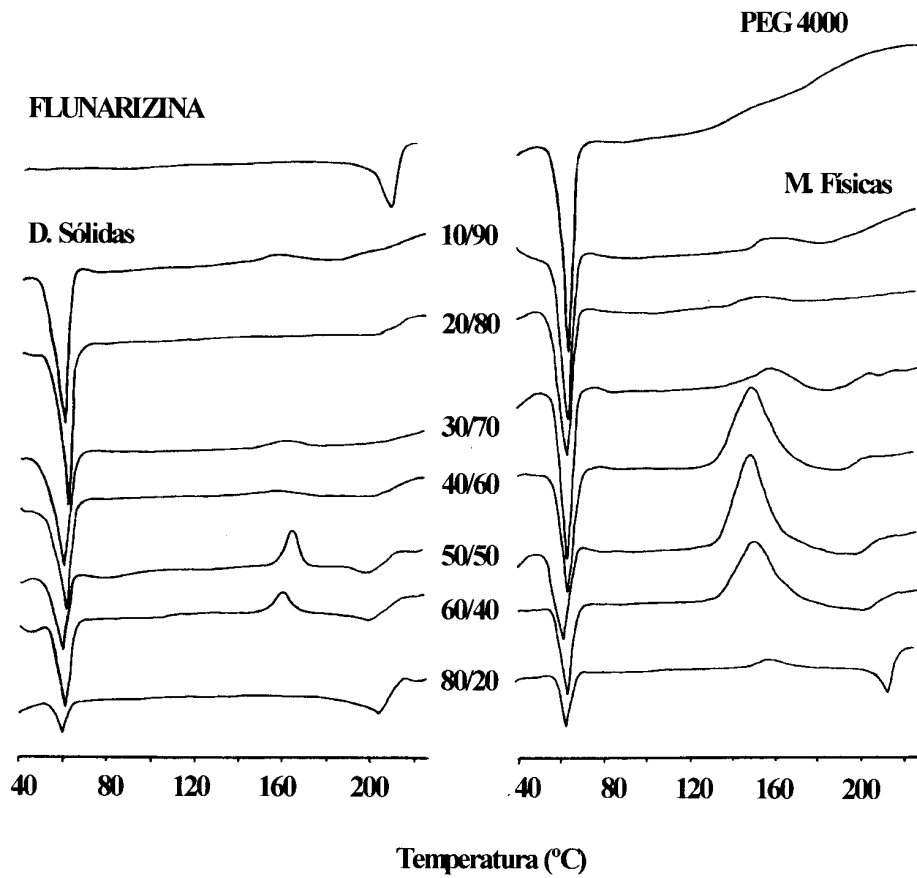
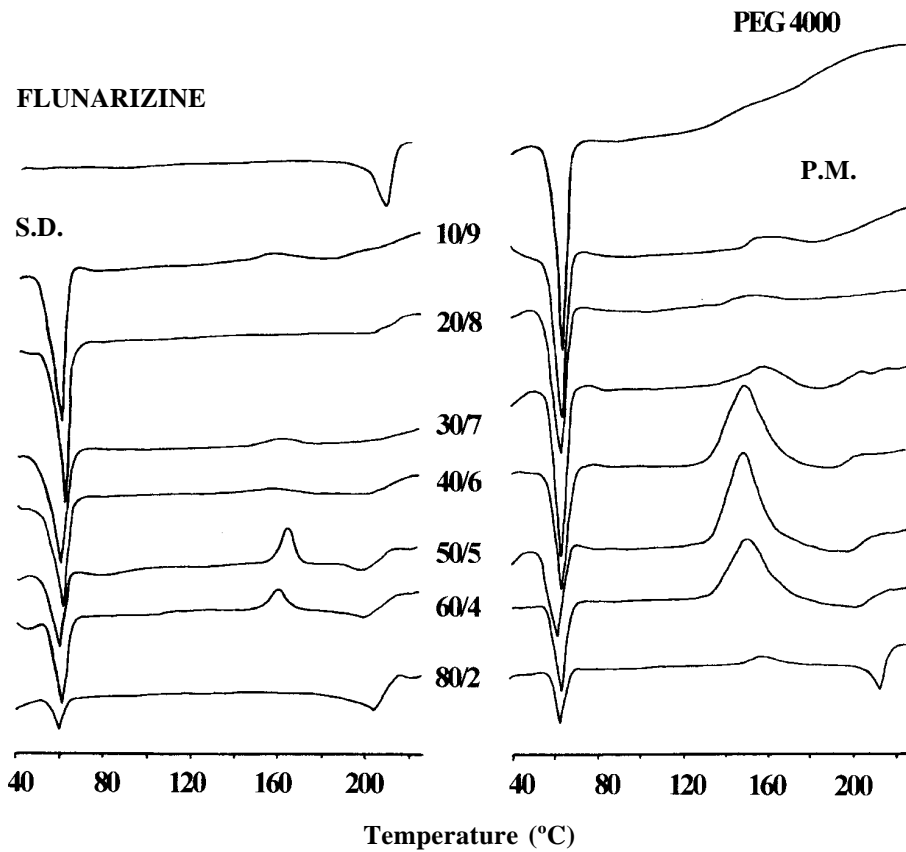


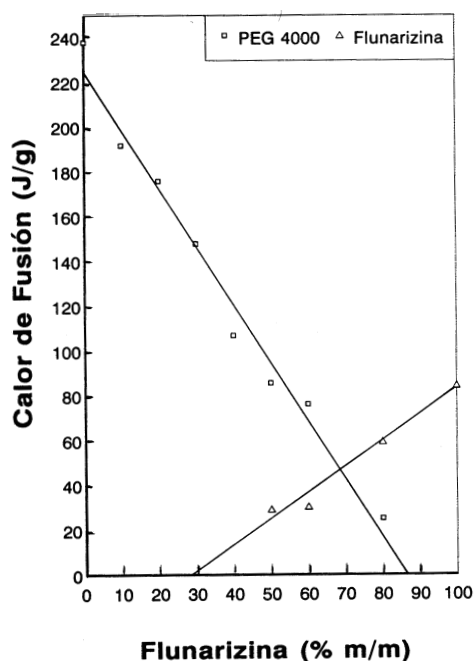
FIGURE 3. R-X diffractograms of flunarizine, PEG 4000, solid dispersions and physical mixtures.



Los termogramas de las dispersiones sólidas hasta la proporción 40/60 muestran el endotérmico de fusión correspondiente al polímero sin registrarse los efectos térmicos debidos al fármaco. Esto se atribuye a que a esa proporción, al estado líquido existe miscibilidad entre ambos compuestos y se ha podido formar una mezcla eutéctica. Sin embargo, a partir de la dispersión sólida 50/50, la no miscibilidad de los componentes se evidencia al empezarse a insinuar el pico de fusión correspondiente a la flunarizina tras la descomposición exotérmica del polímero durante la fusión. La no miscibilidad de la flunarizina con el PEG 4000 al estado líquido en las mezclas físicas, es evidente por la presencia de la exoterma de descomposición del polímero y la aparición del endotérmico correspondiente a la fusión del fármaco. Ambos efectos son más evidentes cuanto mayor es la proporción de flunarizina en la mezcla.

Los valores de fusión de los productos puros (FLU y PEG 4000) y de las DS se emplean para construir la figura 4. En ella se observa una relación lineal entre la concentración y el calor de fusión correspondiente al PEG 4000 y a la FLU. La intersección del eje de composición porcentual con la recta construida con los valores de calor de fusión de la FLU, se sitúa en la proporción 28,96% de FLU y 71,04% de PEG 4000, correspondiente a la composición eutéctica.

FIGURA 4. Relación entre la concentración de flunarizina en dispersión sólida y el calor de fusión.



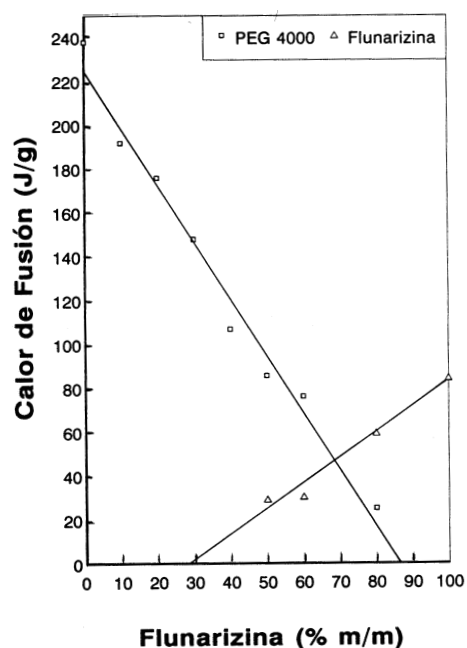
decomposition of the polymer during fusion has taken place. The absence of miscibility of flunarizine with PEG 4000 in the liquid state in physical mixtures is evident, due to the presence of the exotherm of decomposition of the polymer, and to the appearance of the corresponding endotherm with the fusion of the drug. Both effects become more evident as the proportion of flunarizine increases in the mixture.

Heat of Fusion values for the pure products (FLU & PEG 4000) and for SD have been used to produce figure 4, where a lineal relationship between concentration and heat of fusion values for PEG 4000 and FLU, may be observed. The intersection of the axis of composition in percentage terms with the straight line produced with FLU heat of fusion values occurs at a FLU proportion of 28.96%, and at a PEG 4000 proportion of 71.04%. Such values correspond to an eutectic composition.

The solubility of the drug in solid dispersions and physical mixtures is shown in figure 5. A higher degree of solubility was found in both cases in comparison with that found for the drug in pure form (0.0162 ± 0.0004 g/l). Additionally, in both types of sample the increase is found to be greater on incrementing the proportion of the polymer.

On comparison of the solubility values found for dispersion solids and physical mixtures of

FIGURE 4. Relationship between flunarizine concentration in dispersion solids and temperature of fusion.

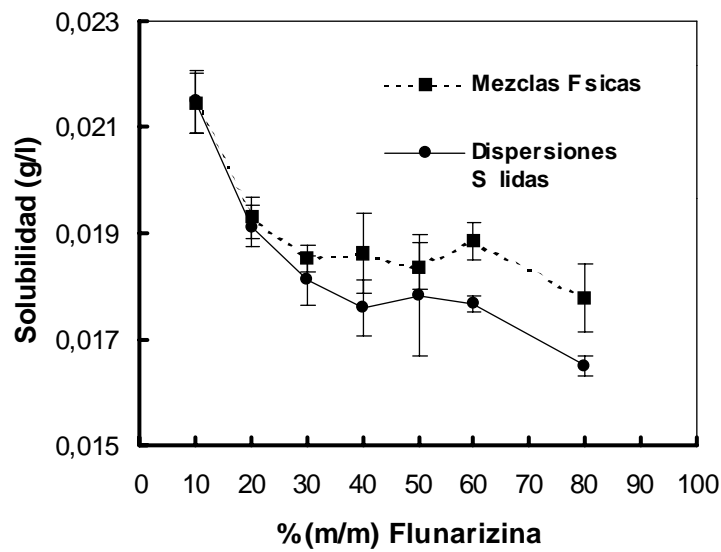


La solubilidad del fármaco en las dispersiones sólidas y mezclas físicas se muestra en la Figura 5. Todas presentan una solubilidad superior a la encontrada para el fármaco puro (0,0162 ± 0,0004 g/l) y en ambos tipos de muestras el incremento es mayor al aumentar la proporción de polímero.

equal drug/polymer proportions, no significant statistical difference ($p < 0,05$) was observed in preparations containing a proportion of up to 50/50. However, over and above such a proportion, the solubility of physical mixtures was found to be greater than that found for solid dispersions. Such a finding may be attributed to fact that

FIGURA 5. Solubilidad en equilibrio de las dispersiones sólidas y mezclas físicas. Cada valor representa la media ± SD (n=3)

FIGURE 5. Solubility in equilibrium of the dispersion solids and physical mixtures. Each value represents the average ± SD (n=3)



Al comparar la solubilidad alcanzada en las dispersiones sólidas y mezclas físicas de igual proporción fármaco/polímero, se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) hasta las que contienen una proporción 50/50. A partir de esa proporción la solubilidad de las mezclas físicas es superior a la de las dispersiones sólidas. Este hecho se podría atribuir a que al formar las dispersiones sólidas con mayor proporción de fármaco que de polímero, éste se incluye en la estructura del fármaco, por lo que su efecto solubilizante no se manifiesta.

when solid dispersions are prepared with a higher proportion of drug than polymer, the polymer is incorporated into the structure of the drug. Consequently, the solubilizing effect of the polymer does not become manifest.

El análisis de comparación múltiple aplicado independientemente a las dispersiones sólidas y mezclas físicas, indica que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las muestras de proporciones 30/70, 40/60, 50/50 y 60/40, pero sí hay diferencias entre éstas y las de proporciones 10/90, 20/80 y 80/20.

The multiple comparison analysis applied independently to solid dispersions and physical mixtures indicates that no significant statistical difference ($p < 0,05$) exists among the samples for the proportions 30/70, 40/60, 50/50 & 60/40. However, in comparison with these, for proportions 10/90, 20/80 y 80/20 differences were seen to be apparent.

BIBLIOGRAFÍA / BIBLIOGRAPHY

1. Andersson K -E, Vinge E. β -Adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990; 39: 355-373.
2. Olesen J. A review of current drugs for migraine. *J. Neurol.* 1991; 238: S23-S27.
3. Holmes B, Brogden R N, Heel R C, Speight T M, Avery G S. Flunarizine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 7: 6-44.
4. Marini D, Balestrieri F. Flunarizine. Caratterizzazione chimica e chimico-fisica. *Boll.Chim. Farm.* 1984; 123: 133-140.
5. Sekiguchi K, Obi N. Studies of absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 1961; 9: 866-872.
6. Chiou W L, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.* 1971; 6: 1281-1303.
7. Ford J L. The current status of solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 1986; 61: 69-88.
8. Margarit M V, Rodríguez I C, Cerezo A. Physical characteristics and dissolution kinetics of solid dispersions of ketoprofen and polyethylene glycol 6000. *Int. J. Pharm.* 1994; 108: 101-107.
9. Margarit M V, Marín M T, Contreras M D. Solubility of solid dispersions of pizotifen malate and povidone. *Drug Dev. & Ind. Pharm.* 2001; 27: 517-522.
10. Mura P, Faucci M T, Manderioli A, Bramanti G, Parrini P. Thermal behavior and dissolution properties of naproxen from binary and ternary solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999; 25: 257-264.
11. El-Gazayerly O N. Characterization and evaluation of tenoxicam coprecipitates. *Drug Dev. & Ind. Pharm.* 2000; 26: 925-930.
12. Iannuccelli V, Coppi G, Leo E, Fontana F, Bernabei M T. Poly- vinylpyrrolidone solid dispersions for the controlled release of furosemide from a floating multiple-unit system. *Drug Dev. & Ind. Pharm.* 2000; 26: 595-603.
13. Craig D Q M. Polyethylene glycols and drug release. *Drug Dev. & Ind. Pharm.* 1990; 16: 2501-2526.
14. Arias M J, Ginés J M, Moyano J R, Perez-Barrales M J, Vela M T, Rabasco A M. Improvement of the diuretic effect of triamterene via solid dispersion technique with PEG 4000. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1994; 4: 295-302.
15. Trapani G, Franco M, Latrofa A, Pantaleo M R, Provenzano M R, Sanna E et al. Physicochemical characterization and in vivo properties of zolpidem in solid dispersions with polyethylene glycol 4000 and 6000. *Int. J. Pharm.* 1999; 184: 121-130.
16. Lloyd G R, Craig D Q M, Smith A. A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 1999; 48: 59-65.
17. Martín J D (1996) Programa para la obtención e interpretación de diagramas de difracción de rayos X por el método de polvo. Depto. de Mineralogía y Petrología. Fac. de Ciencias. Univ. de Granada, España.
18. Dordunno S K, Ford J L, Rubinstein M H. Preformulation studies on solid dispersions containing triamterene or temazepam in polyethylene glycols or gelucire 44/14 for liquid filling of hard gelatin capsules. *Drug Dev. & Ind. Pharm.* 1991; 17: 1685-1713.
19. Arias M J, Moyano J R, Gines J M. (1998). Study by DSC of the oxacepam-PEG 6000 and oxazepam-D-manitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. *Thermochimica Acta.* 1998; 321: 33-41.