

Características físicas y propiedades de disolución de dispersiones sólidas de oxazepam con carbómero 934P

Physical characterization and dissolution properties of solid dispersions of the oxazepam with carbomer 934P

MARÍN* MT, MARGARIT* MV, ROSASCO** MA

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, E-10871 Granada, España.

**Departamento de control de calidad de fármacos. Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Universidad de Buenos Aires. C1113AAD Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección para correspondencia:

M^a Teresa Marín Boscá. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia.

Universidad de Granada, Campus Universitario de Cartuja, s/n, 18071 GRANADA, ESPAÑA

Tel: +34-58-243900 Fax: +34-58-248958 Correo electrónico: mtmarin@ugr.es

RESUMEN

La formulación de dispersiones sólidas es un método eficaz de aumento de la velocidad de disolución de fármacos muy poco solubles. El objetivo de este estudio fue la preparación y caracterización de dispersiones sólidas de oxazepam con carbómero 934P para mejorar sus propiedades de disolución. Las dispersiones sólidas se prepararon mediante el método de disolución y se compararon las velocidades de disolución de dispersiones sólidas con las de las mezclas físicas y el fármaco puro. La evaluación de las características de las dispersiones sólidas se realizó mediante espectroscopia de infrarrojos (IR), difracción de rayos X (R-X), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y ensayo de disolución. Los datos de IR, R-X y DSC no mostraron interacción fármaco-polímero. Los resultados obtenidos a partir de los estudios de disolución mostraron que la velocidad de disolución del oxazepam mejoraba considerablemente cuando se formulaba en dispersiones sólidas con carbómero 934P, en comparación con las de mezclas físicas y el oxazepam puro.

PALABRAS CLAVE: Dispersiones sólidas. Oxazepam. Carbómero 934P. Estudios de disolución. Espectroscopia de infrarrojos. Difracción de rayos X. Calorimetría diferencial de barrido.

ABSTRACT

The formulation of solid dispersions is an effective method of increasing the dissolution rate of poorly soluble drugs. The purpose of this study was to prepare and to characterize solid dispersions of oxazepam with carbomer 934P to improve their dissolution properties. Solid dispersions were prepared by dissolution method and the dissolution rates of solid dispersions were compared with those ones of physical mixtures and pure drug. The evaluation of solid dispersions characteristics was performed using infrared spectroscopy (IR), X-ray diffractometry (X-R), differential scanning calorimetry (DSC) and dissolution assay. IR, X-R and DSC data showed no drug-polymer interaction. The results obtained from dissolution studies showed that the dissolution rate of oxazepam was considerably better when it was formulated in solid dispersions with carbomer 934P compared with those of physical mixtures and pure oxazepam.

KEY WORDS: Solid dispersions. Oxazepam. Carbomer 934P. Dissolution studies. Infrared spectroscopy. X-ray diffractometry. Differential scanning calorimetry.

Fecha de recepción: 22-10-2007

Fecha aceptación: 08-11-2007

INTRODUCCIÓN

La mejora de la biodisponibilidad oral de fármacos de baja solubilidad en agua sigue siendo uno de los aspectos que presenta mayores desafíos al desarrollo de fármacos. Generalmente, la reducción del tamaño de las partículas se ha utilizado para aumentar la velocidad de disolución y, por tanto, la absorción oral y la biodisponibilidad de los fármacos. En 1961, Sekiguchi y Obi¹ desarrollaron el método de preparación de dispersiones sólidas para reducir el tamaño de las partículas de los fármacos. Posteriormente estas mezclas se estudiaron de forma detallada²⁻⁵. Por lo general, las dispersiones sólidas de fármacos de baja solubilidad en agua han revelado una disponibilidad significativamente mayor⁶⁻⁸ debido al hecho de que las dispersiones sólidas combinan los beneficios de un aumento local de la solubilidad y un incremento de la superficie del fármaco que entra en contacto con el medio de disolución a medida que se disuelve el soporte. Tradicionalmente, los soportes utilizados han sido polímeros miscibles en agua o solubles en agua como el polietilenglicol⁹, la polivinilpirrolidona¹⁰ o materiales con bajo peso molecular como el azúcar¹¹. Recientemente se han identificado otros polímeros como Eudragits^{®12}, carbómeros¹³, derivados de la celulosa¹⁴ y Gelucires^{®15}.

El oxazepam (OXA) es un derivado de la 1,4 benzodiazepina utilizado en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. Este fármaco de baja solubilidad en agua (0,03 mg/ml)¹⁶ se ha investigado con polímeros solubles en agua, como el polietilenglicol^{17, 18} y el manitol¹⁹, pero no tenemos conocimiento del uso del carbómero 934P. El objetivo de esta investigación fue la preparación de dispersiones sólidas de oxazepam con carbómero 934P (proporción de fármaco/polímero: 10/90 a 50/50) para evaluar el efecto de este soporte en el comportamiento de la disolución de oxazepam. Se han estudiado algunas de las características físicas de las dispersiones sólidas (espectroscopia de infrarrojos, difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido) y se ha intentado relacionarlas con el comportamiento de la disolución. Los resultados se han comparado con los obtenidos para el oxazepam puro y mezclas físicas preparadas en las mismas proporciones que se utilizaron en las dispersiones sólidas.

INTRODUCTION

The enhancement of oral bioavailability of poorly water soluble drugs remains one of the most challenging aspects of drug development. The particle size reduction has commonly been used to increase dissolution rate and thereby oral absorption and bioavailability of drugs. In 1961 Sekiguchi and Obi¹ developed the method of preparing of solid dispersions to reduce the particle size of drugs and subsequently these mixtures were studied in detail²⁻⁵. Generally solid dispersions of poorly water soluble drugs have revealed remarkably higher availability⁶⁻⁸ due to the fact that solid dispersions combine the benefits of both a local increase in the solubility and a maximization of the surface area of the drug that comes in contact with the dissolution medium as the carrier dissolves. Traditionally, the carriers used have been water soluble or water miscible polymers such as polyethylene glycols⁹, polyvinylpyrrolidone¹⁰ or low molecular weight materials such as sugar¹¹. Recently other polymers have been reported such as Eudragits^{®12}, carbomers¹³, cellulose derivatives¹⁴ and Gelucires^{®15}.

Oxazepam (OXA) is a member of the 1,4 benzodiazepine used in the treatment of anxiety and insomnia. This poorly water soluble drug (0.03 mg/ml)¹⁶ has been investigated with water soluble polymers such as polyethylene glycol^{17, 18} and manitol¹⁹ but we have no notices about the use of carbomer 934P. The aim of this investigation was to prepare solid dispersions of oxazepam with carbomer 934P (10/90 to 50/50 drug/polymer) to evaluate the effect of this carrier on the oxazepam dissolution behaviour. Some of the physical characteristics of the solid dispersions have been studied (IR spectroscopy, X-ray diffractometry and differential scanning calorimetry) and an attempt to connect them with dissolution behaviour has been made. The results have been compared with those ones obtained for pure oxazepam and physical mixtures prepared at the same proportions that were used in solid dispersions.

MATERIAL Y MÉTODOS

Materiales

El oxazepam (OXA) fue suministrado por Boehringer Ingelheim España S.A., Barcelona (España). El carbómero 934P (CM) fue suministrado por Quimidroga S.A., Barcelona (España). Etanol al 96% v/v (grado analítico). El resto de los reactivos se utilizaron tal como se recibieron.

Métodos

Preparación de dispersiones sólidas y mezclas físicas.

Las dispersiones sólidas (DS) se prepararon con diferente concentración de OXA (de 10% a 50% m/m) según el método de disolución². Se disolvieron el OXA y CM en etanol de 96% v/v y, a continuación, se evaporó el disolvente en una estufa a 40 °C durante 24 horas. La desecación se completó en una estufa de vacío hasta que se alcanzó un peso constante. Los sólidos obtenidos se pulverizaron y se tamizaron entre 0,15 – 0,2 mm. La fracción granulométrica inferior a 0,2 mm se guardó hasta su uso en un recipiente cerrado apartado de la luz humedad. Las mezclas físicas (MF) con la misma composición que las DS se prepararon mezclando OXA con CM en un mortero hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Las mezclas resultantes se conservaron de la misma forma que las DS.

Espectroscopia de infrarrojos

Los espectros de infrarrojos de fármaco puro, polímero, mezclas físicas y dispersiones sólidas se obtuvieron un espectrofotómetro de infrarrojos JASKO, mod. FT/IR-400.600. Las muestras se prepararon en discos de KBr. Se utilizó un intervalo de barrido entre 400 y 4000 cm⁻¹ y resolución de 4 cm⁻¹.

Difractometría de rayos-x de polvo

Los espectros de difracción se registraron en un aparato Philips PW 1712. Las mezclas se expusieron a una radiación CuK α ($\lambda = 1,5405 \text{ \AA}$) a intervalos de 2θ ángulos comprendido entre 2° y 80°, a una velocidad angular de 2° (2 θ)/minutos.

MATERIAL AND METHODS

Materials

Oxazepam (OXA) was supplied by Boehringer Ingelheim España S.A., Barcelona. Carbomer 934P (CM) was supplied by Quimidroga S.A. (Barcelona). Ethanol 96% v/v (analytical grade). All the other reagents were used as received.

Methods

Preparation of solid dispersions and physical mixtures.

Solid dispersions (SD) with different concentration of OXA (10 to 50 % w/w) were prepared according to the dissolution method². Powders of OXA and CM were dissolved in ethanol 96 % v/v and the solvent was then evaporated in an oven at 40 °C during 24 h. Dessication was completed in a vacuum oven until constant weight was achieved. The solids obtained were pulverized and sieved at 0.15 – 0.2 mm. The granulometric fraction below 0.2 mm was stored in closed away from the light and humidity until use. The physical mixtures (PM) of the same composition of the SD were prepared by mixing OXA with CM in a mortar until a homogeneous mixture was obtained. The resulting mixtures were stored in the same way as the SD.

IR spectroscopy

Infrared spectrophotometer JASKO, mod FT/IR-400.600 was used to obtain IR spectra of pure drug, polymer, physical mixtures and solid dispersions. The samples were prepared in KBr disks. The scanning range used was 400-4000 cm⁻¹ and the resolution was 4 cm⁻¹.

Powder X-ray diffractometry

Diffraction patterns were recorded with a Philips PW 1712 apparatus. The samples were exposed to CuK α ($\lambda = 1.5405 \text{ \AA}$) radiation over a range of 2θ angles from 2° - 80°, at an angular speed 2° (2 θ)/min.

Análisis térmico

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se ha aplicado al OXA, CM, las DS y las MF usando un calorímetro diferencial de barrido Mettler (modelo FP80) equipado con un horno (modelo FP85).

Las muestras de aproximadamente 5 mg se pesaron en cápsulas de aluminio y se sellaron. Los análisis de DSC se realizaron a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min en un intervalo de temperaturas de 30-230 °C. Se determinó la temperatura en el pico de fusión, la transición vítrea y el calor de fusión de cada mezcla con el software FP89 v 4.1.

Estudios de disolución

Los estudios de velocidad de disolución se realizaron por sextuplicado en condiciones sink usando el aparato de la USP 23 (método de paletas). Las muestras OXA puro y DS y MF en cantidades equivalentes a 20 mg de OXA se introdujeron en cápsulas gelatinosas duras (N° 0). Éstas se sumergieron en el medio de disolución (0,1 N HCl) a 37 °C ± 0,5 °C. La velocidad de rotación de las paletas fue de 150 rpm. A diversos intervalos de tiempo se extrajeron muestras de 5 ml y las concentraciones de OXA se determinaron por espectrofotometría midiendo la absorbancia UV a 235 nm (la presencia de CM no interfirió con las medidas de OXA).

Los resultados de los estudios de disolución se analizaron aplicando las ecuaciones de primer orden y raíz cúbica 20. También se determinaron otros parámetros de disolución, como el área bajo la curva (ABC in vitro), el tiempo medio de disolución (TMD) y la eficiencia de disolución (ED%).

El análisis estadístico se realizó usando el software (Statgraphic plus. 5.1, 2002).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Espectroscopia de infrarrojos

Los espectros IR del OXA, CM, las DS y las MF entre 2500-1500 cm⁻¹ se representan en la figura 1. El CM mostró la banda de vibración del carbonilo de los grupos carboxilo que estaban en asociación mutua a 1714 cm⁻¹. El OXA puro

Thermal analysis

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed on the OXA, CM, SD and PM using a Mettler (mod. FP80) differential scanning calorimeter equipped with an oven (mod. FP85).

The samples of about 5 mg were weighed into aluminium pans and sealed. DSC runs were performed at a heating rate of 5 °C/min over a temperature of 30-230 °C. Peak temperature, glassy transition and heat of fusion were determined in every sample using the software FP89 v 4.1

Dissolution studies

Dissolution rate studies were performed in sextuplicate under sink conditions using the USP 23 apparatus (paddle method). The samples of pure OXA, SD and PM as powders equivalent to 20 mg of OXA, were put into hard capsules (N° 0). They were immersed in the dissolution medium (0.1 N HCl) at 37 °C ± 0.5 °C. The paddle rotation speed was 150 rpm. Samples of 5 ml were withdrawn at various time intervals and the corresponding concentrations of OXA were determined spectrophotometrically by measuring the absorbance at 235 nm (the presence of CM did not interfere with measurements of OXA).

The results of the dissolution studies were analyzed according to equations of first-order and cube-root (20). Other dissolution parameters such as area under curve (AUC in vitro), mean dissolution time (MDT) and efficiency dissolution (ED%) were also determined.

The statistical analyses were carried out using the Statgraphic software program (Statgraphic plus. 5.1, 2002).

RESULTS AND DISCUSSION

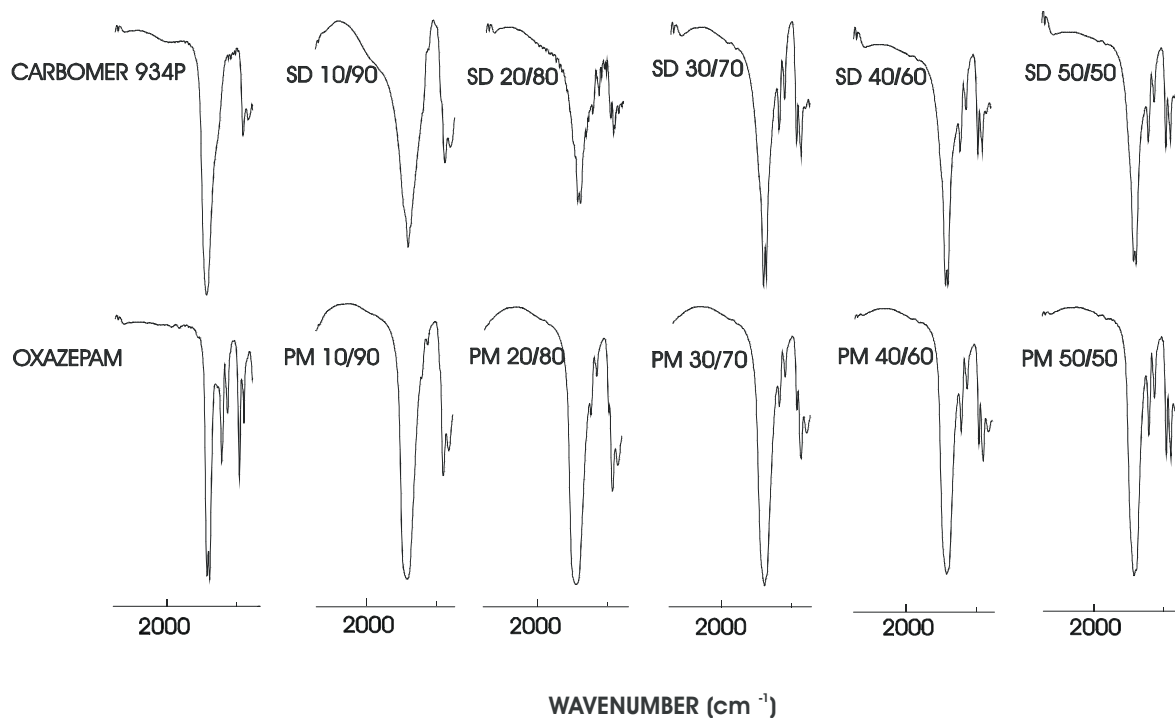
IR spectroscopy

IR spectra of the OXA, CM, SD and PM at 2500-1500 cm⁻¹ are represented in figure 1. CM showed the carbonyl stretching band of the carboxyl groups which were in mutual association at 1714 cm⁻¹. The pure OXA has a doublet with peaks at 1712 and 1693 cm⁻¹ (12) related to the vibrations of C=O and C=N groups.

presentó un doblete con picos a 1712 y 1693 cm^{-1} (12) relacionados con las vibraciones de grupos C=O y C=N.

FIGURA 1. Espectro de IR del oxazepam puro y el carbómero 934P. Dispersiones sólidas (DS) y mezclas físicas (MF) de oxazepam con carbómero 934P.

FIGURE 1. IR spectra of pure oxazepam, carbomer 934 P. Solid dispersions(SD) and physical mixtures (PM) of oxazepam with carbomer 934 P.



Todas las DS mostraron bandas de vibración correspondientes a CM (1714 cm^{-1}) y OXA (1695 cm^{-1}), excepto la DS con proporción 10/90, que mostró una banda de vibración única a 1714 cm^{-1} . Esto se podría deber a la baja concentración de fármaco en esta muestra. En el caso de las MF, apareció una banda ancha a 1712 cm^{-1} , que se atribuyó a la suma de las vibraciones de los grupos carbonilo de ambos componentes (OXA y CM). Estos resultados sugirieron que no hubo interacción química entre el OXA y el CM.

All the SD exhibited vibration bands corresponding to CM (1714 cm^{-1}) and OXA (1695 cm^{-1}) except for the SD 10/90 that showed a single vibration band at 1714 cm^{-1} . This could be due to the low drug concentration in this sample. In the case of PM a wide band appeared at 1712 cm^{-1} which was attributed to the addition of the carbonyl groups of both components (OXA and CM). These results suggested that there was no chemical interaction between OXA and CM.

Difractometría de rayos-x de polvo

Los espectros de difracción de rayos X de OXA, CM, DS y MF se muestran en la figura 2. Debido a la estructura amorfa del polímero, no se observó ningún pico de difracción en su espectro de difracción de rayos X. Los picos característicos de OXA a 7 y 20° aparecieron

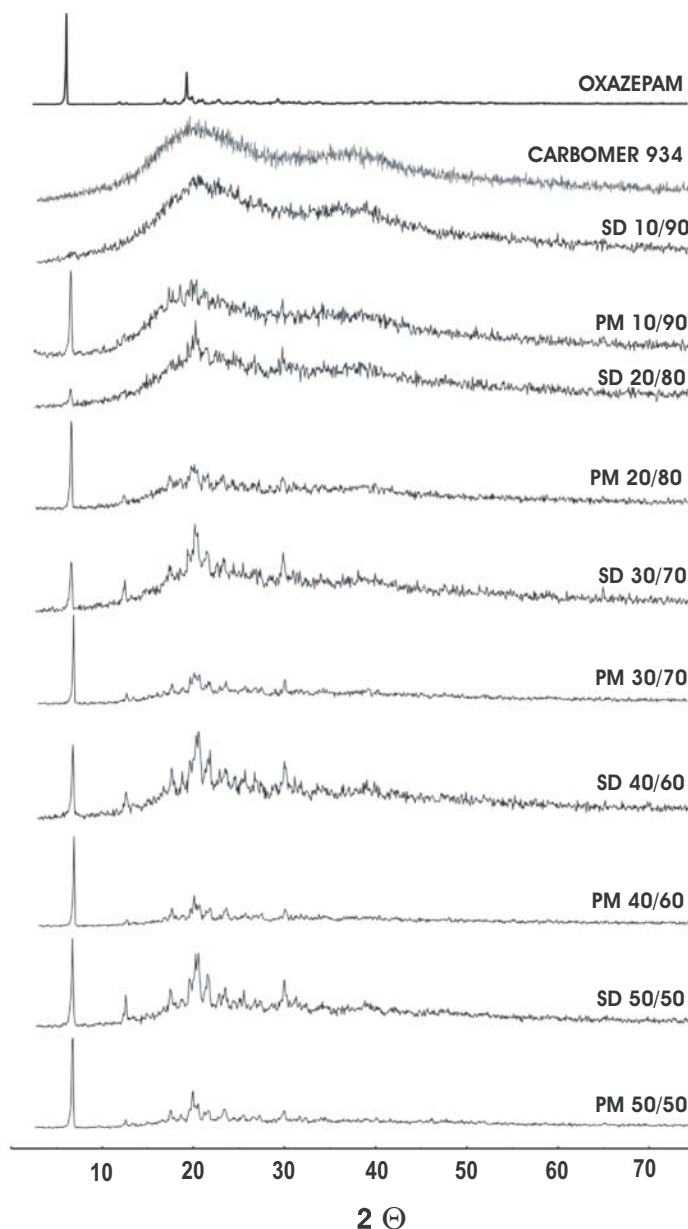
Powder X-ray diffractometry

The powders X-ray diffraction patterns of OXA, CM, SD and PM are shown in figure 2. Because of the amorphous structure of the polymer no diffraction peak was seen in their X-ray diffraction patterns. The characteristic OXA peaks at 7 and 20° were present in all SD and PM except for the SD 10/90 that showed a

en todas las DS y MF, excepto en la DS con proporción 10/90, que mostró un espectro de difracción similar al CM amorfo. Este resultado se atribuyó al efecto pantalla del producido por el polímero y al bajo contenido de fármaco de la muestra. La intensidad de los picos de OXA cristalino en las DS se elevó a medida que incrementaba al aumentar la concentración de fármaco en las muestras, y no se observó la formación de ningún pico nuevo. Estos hallazgos corroboraron la ausencia de interacción entre el fármaco y el soporte.

diffraction spectrum similar to amorphous CM. This result was attributed to the screen effect of the polymer and the low drug content in the sample. The intensity of crystalline OXA peaks in SD raised as the concentration of drug in the samples was increased and no new peak was observed. These findings corroborated the absence of interaction between the drug and the carrier.

FIGURA 2. Patrón de difracción de rayos X de oxazepam puro (OXA) y carbómero 934P (CM). Dispersiones sólidas (DS) y mezclas físicas (MF) de oxazepam con carbómero 934P.
FIGURE 2. X-ray diffraction pattern of pure oxazepam (OXA), carbomer 934 P (CM). Solid dispersions (SD) and physical mixtures (PM) of oxazepam with carbomer 934 P.



Análisis térmico

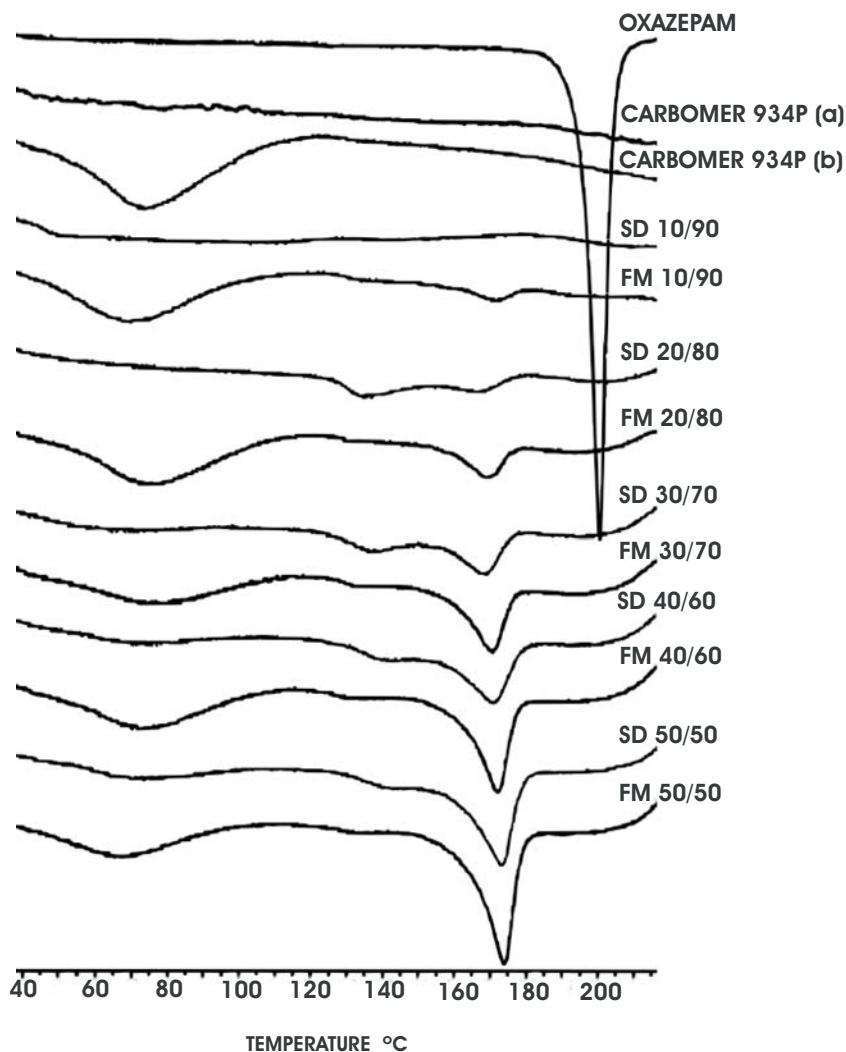
La figura 3 muestra las curvas de DSC del OXA, CM, DS y las MF. El OXA puro mostró un solo pico endotérmico correspondiente al punto de fusión (196,3 °C). El CM es un polímero amorfo, pero los barridos mediante termogramas de DSC tanto del CM (como se recibió) (curva b) como de las MF mostraron una banda pronunciada que se atribuyó a la eliminación del disolvente residual. Por el contrario, ni el CM cristalizado en etanol ni los termogramas de DS presentaron esta banda. Estos últimos termogramas mostraron una transición vítrea a aproximadamente 125 °C debido a la mayor movilidad molecular durante el proceso de calentamiento. Del mismo modo, se observó un pico endotérmico correspondiente al punto de fusión del OXA. A medida que aumentaba la concentración de OXA, empezó a aparecer el pico endotérmico y se desplazaba hacia el punto de fusión del fármaco puro. Este pico fue apreciable en todas las DS excepto para la DS con proporción 10/90 que no podía distinguirse con claridad de la línea de base debido al bajo contenido de OXA.

Thermal analysis

Figure 3 shows the DSC curves of OXA, CM, SD and PM. The pure OXA displayed a single endothermic peak corresponding to the melting point (196.3 °C). The CM is an amorphous polymer but DSC scans of both CM as received (curve b) and PM, showed a pronounced band which was attributed to removal of residual solvent. On the contrary neither the crystallized in ethanol CM nor the SD scans, presented this band. These latest scans showed a glassy transition at about of 125 °C because of the enhancement of molecular mobility during the heating process. In the same way there was a clear endothermic peak corresponding to the melting point of OXA. As the OXA proportion was increased the endothermic peak started to appear and shifted towards the melting point of the pure drug. This peak was appreciable for all SD except for the SD 10/90 because it could not be clearly distinguished from the baseline due to the low OXA content.

FIGURA 3. Termogramas de DSC de oxazepam puro, (a) carbómero 934P cristalizado, (b) carbómero 934P como se ha recibido, y dispersiones sólidas (DS) y mezclas físicas (MF) de oxazepam con carbómero 934P.

FIGURE 3. DSC thermograms of pure oxazepam, (a) carbomer 934P crystallized, (b) carbomer 934 P as received, and solid dispersions (SD) and physical mixtures (PM) of oxazepam with carbomer 934 P.



Para estimar la cristalinidad de las muestras, se utilizó el calor de fusión del OXA (286 J/g) y el de las DS²¹. La DS 10/90 demostró ser amorfa, mientras que las DS 20/80, 30/70, 40/60 y 50/50 mostraron valores de índice de cristalinidad de 3,49%, 11,61%, 18,67% y 31,82%, respectivamente.

Todos los termogramas de las MF mostraron que el pico endotérmico del fármaco era más pronunciado a medida que aumentaba la concentración de OXA en las muestras. El punto de fusión del OXA disminuyó, y se observó una ampliación del pico endotérmico a medida que disminuía el contenido de OXA. La transición

To estimate the samples crystallinity, heat of fusion of the OXA (286 J/g) and SD was used²¹. The SD 10/90 proved to be amorphous, whereas the SD 20/80, 30/70, 40/60 and 50/50 gave values of crystallinity indices of 3.49%, 11.61%, 18.67% and 31.82 % respectively.

All the PM thermograms showed the endothermic peak of the drug which was more pronounced as the OXA concentration in the samples increased. The OXA melting point decreased and a broadening of the endothermic peak was seen as the OXA content decreased. The glassy transition (T_g) began to be detected from the proportion 30/70 drug/polymer and it decreased

vítrea (T_g) se empezó a detectar la proporción de fármaco/polímero 30/70, que disminuyó a medida que aumentaba el porcentaje de OXA. Este efecto indicó una estructura cristalina más rígida que restringía la movilidad molecular.

Como en ensayos anteriores (véase arriba), no se observó interacción química entre el fármaco y el polímero. La relación lineal ($r = 0,9861$, $p \leq 0,05$) entre el calor de fusión y el contenido de la sustancia activa, confirmó la ausencia de interacción.

Estudios de disolución

Las curvas de disolución de OXA puro, DS y MF se muestran en la figura 4 (a, b, c, d y e). Se observó que la velocidad de disolución del OXA aumentaba significativamente en las DS, en comparación con las MF y el fármaco puro. Todas las DS liberaron la totalidad del contenido del fármaco antes de que transcurrieran los 135 minutos del ensayo (excepto la DS en proporción 50/50). Una posible interpretación de estos resultados sería que su velocidad de disolución estuvo influida tanto por la estructura amorfa del polímero, que retardó la cristalización del fármaco (como se observó en el espectro de R-X), como por la capacidad del polímero hidrófilo para favorecer la humectabilidad del OXA.

as OXA percentage increased. This effect was indicative of a more rigid crystalline structure that may restrict the molecular mobility.

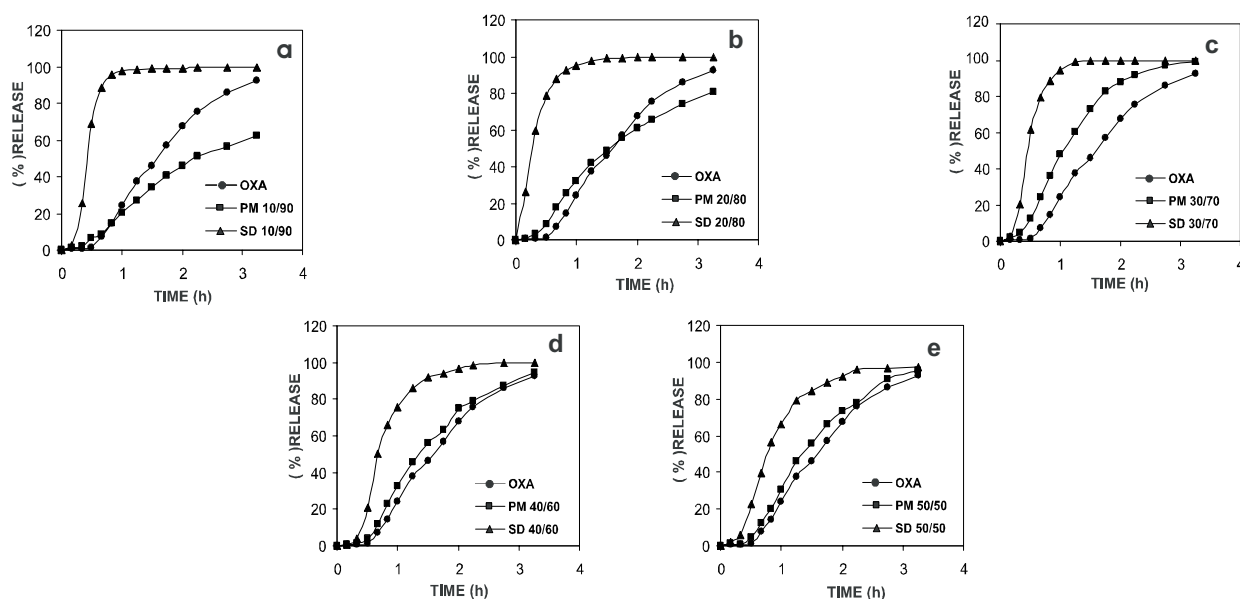
As in previous assays (see above) no chemical interaction between the drug and the polymer was evident. The linear relationship ($r = 0.9861$, $p \leq 0.05$) between the heat of fusion and the content of the active substance was also evident and it confirmed the absence of interaction.

Dissolution studies

The dissolution profiles of pure OXA, SD and PM are shown in figure 4 (a, b, c, d and e). It could be seen that the dissolution rate of OXA was increased markedly when present in SD in comparison to the PM and pure drug. All SD released the totality of the drug content before 135 min of assay (excluding SD 50/50). A possible interpretation of these results was that their dissolution rate was influenced by both, the amorphous structure of the polymer which retarded the drug crystallization, as observed in the X-R spectre, and the ability of the hydrophylic polymer to favour the wettability of OXA.

FIGURA 4. Curvas de disolución de oxazepam puro (OXA), dispersiones sólidas (DS) y mezclas físicas (MF) de oxazepam con carbómero 934P.

FIGURE 4. Dissolution profiles of pure oxazepam (OXA), solid dispersions (SD) and physical mixtures (PM) of oxazepam with carbomer 934 P.



Por el contrario, las MF mostraron un comportamiento de disolución similar al del fármaco puro, excepto la MF 10/90, que liberó sólo el 62% del contenido de fármaco al final del ensayo (195 minutos).

Los datos de disolución se ajustaron a funciones de primer orden y raíz cúbica, y se analizaron mediante regresión lineal por mínimos cuadrados. Los coeficientes de correlación resultantes, el número de observaciones utilizadas en cada caso y los parámetros principales de disolución se indican en la tabla 1. Como los estudios de disolución se llevaron a cabo con cápsulas, la mayor parte de muestras presentaron un período de latencia (t_0). Se observó que el proceso de disolución se originó según una cinética de primer orden con coeficientes de correlación significativos. Excepto el OXA puro y las MF 30/70, 40/60 y 50/50, se produjo según la cinética de raíz cúbica característica de la disolución de polvos.

Otherwise the PM showed a dissolution behaviour similar to that of the pure drug except for the PM 10/90 that released only 62% of the drug content at the end of the assay (195 min).

Dissolution data were fitted to first-order and cube-root functions and analyzed by least square linear regression. Resulting correlation coefficients, number of observations used in each case and main dissolution parameters are listed in table 1. As dissolution studies were carried out using capsules, most of samples required a latency period (t_0). As it could be observed the dissolution process was found to follow a first order kinetic with significant correlation coefficients. The exception was pure OXA and PM 30/70, 40/60 and 50/50, that revealed the characteristic cube root kinetic of powders dissolution.

TABLA 1. Parámetros cinéticos del oxazepam puro, y de dispersiones sólidas (DS) y mezclas físicas (MF) de oxazepam con carbómero 934P.

TABLE 1. Kinetic parameters of pure oxazepam, solid dispersions (SD) and physical mixtures (PM) of oxazepam with carbomer 934P.

Muestras <i>Samples</i>	Cinética <i>Kinetic</i>	r <i>r</i>	t_0 (h) <i>t₀ (h)</i>	t_{max} (mín.) <i>t_{max} (min)</i>	C_{max} (%) <i>C_{max} (%)</i>
Oxazepam <i>Oxazepam</i>	Raíz cúbica (n=13) <i>Cube root (n=13)</i>	0,9912	0,45	195	92,43
DS 10/90	Primer orden (n=8) <i>first-order (n=8)</i>	0,9751	0,14	90	100
DS 20/80	Primer orden (n=9) <i>first-order (n=9)</i>	0,9953	-0,01	105	100
DS 30/70	Primer orden (n=8) <i>first-order (n=8)</i>	0,9816	0,28	90	100
DS 40/60	Primer orden (n=11) <i>first-order (n=11)</i>	0,9931	0,31	135	100
DS 50/50	Primer orden (n=13) <i>first-order (n=13)</i>	0,9878	0,19	195	97,44
MF 10/90	Primer orden (n=13) <i>first-order (n=13)</i>	0,9959	0,27	195	62
MF 20/80	Primer orden (n=13) <i>first-order (n=13)</i>	0,9990	0,36	195	80,34
MF 30/70	Raíz cúbica (n=13) <i>Cube root (n=13)</i>	0,9964	0,26	195	99,02
MF 40/60	Raíz cúbica (n=13) <i>Cube root (n=13)</i>	0,9959	0,36	195	94,44
MF 50/50	Raíz cúbica (n=13) <i>Cube root (n=13)</i>	0,9948	0,39	195	95,37

Para comparar el comportamiento de disolución de las distintas muestras, se calcularon otros parámetros de disolución, como el ABC *in vitro*, el TMD y la ED(%), y se realizó un análisis estadístico (ANOVA) y el test de comparación múltiple LSD (least significant differences) de varios rangos a los valores de ED(%) (tabla 2). En este estudio, el objetivo fue determinar si había alguna diferencia entre el comportamiento de la disolución de las DS y las MF en comparación con el OXA puro.

In order to compare the dissolution behaviour of the different samples, other dissolution parameters were calculated such as AUC, MDT and DE(%) and an statistical analysis (ANOVA) and a multiple range test LSD (least significant differences) was applied to DE(%) values (table 2). In this study the aim was to determine if there was any difference in the dissolution behaviour of SD and PM compared to pure OXA.

TABLA 2. Parámetros de disolución del oxazepam puro, y de dispersiones sólidas (DS) y de mezclas físicas (MF) de oxazepam con carbómero 934P.

TABLE 2. Dissolution parameters of pure oxazepam, solid dispersions (SD) and physical mixtures (PM) of oxazepam with carbomer 934P.

Muestra <i>Sample</i>	AUC(%·h)* <i>ABC(%·h)*</i>	MDT(h)* <i>MDT(h)*</i>	DE(%)* <i>ED(%)*</i>	Grupos homogéneos estadísticamente <i>Statistically homogeneous groups</i>
Oxazepam <i>Oxazepam</i>	155,61(36,20)	1,69(0,36)	47,88(11,14)	1
DS 10/90	278,17(15,12)	0,47(0,15)	85,59(4,65)	3
DS 20/80	288,40(16,77)	0,36(0,17)	88,74(5,16)	3
DS 30/70	274,01(6,25)	0,51(0,06)	84,31(1,92)	3
DS 40/60	243,56(17,46)	0,81(0,17)	74,94(5,37)	2
DS 50/50	229,76(16,72)	0,95(0,17)	70,70(5,14)	2
MF 10/90	109,43(20,97)	2,16(0,21)	33,67(6,45)	4
MF 20/80	149,70(25,31)	1,75(0,25)	46,06(7,79)	1
MF 30/70	206,62(19,71)	1,18(0,20)	63,57(6,07)	5
MF 40/60	170,26(24,77)	1,55(0,25)	52,39(7,62)	1
MF 50/50	171,52(24,76)	1,53(0,25)	52,77(7,62)	1

(*) Todos los parámetros se expresan como: Media (D.E.). n=6

(*) All parameters are expressed as: mean(S.D.). n=6

Comparando las ED (%) del OXA puro (48%), las DS en proporción 50/50 y 40/60 (grupo 2) mostraron una ED (%) 1,5 veces mayor, y las DS en proporción 30/70, 20/80 y 10/90 (grupo 3) alcanzaron una ED (%) 1,8 veces mayor que el fármaco puro. Se identificaron tres grupos homogéneos estadísticamente diferentes (1, 2 y 3) y no se apreciaron diferencias estadísticamente diferentes entre las muestras de cada grupo.

Por el contrario, la mayoría de MF no mostraron una diferencia significativa con respecto a la ED (%) del OXA puro, constituyendo un grupo homogéneo (1). Sólo las MF 10/90 (grupo 4) y

In comparison with DE (%) of pure OXA (48%), the SD 50/50 and 40/60 (group2) showed a DE (%) 1.5 fold greater and the SD 30/70, 20/80 and 10/90 (group 3) reached a DE (%) 1.8 fold greater than pure drug. Three statistically different homogeneous groups (1,2 and 3) were identified and there were no statistically significant differences between the samples in each group.

Otherwise the majority of PM showed no significant difference with DE (%) of pure OXA constituting a homogeneous group (1). Only the PM 10/90 (group 4) and 30/70 (group 5) exhibited

30/70 (grupo 5) mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Por consiguiente, se demostró que existían diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos tipos de muestras.

Los resultados indicaron que había cinco grupos homogéneos de muestras (véase la tabla 2), comprobando que el método de preparación tenía gran influencia sobre el comportamiento de disolución del fármaco.

statistically significant differences ($p < 0.05$). It was consequently proved that there were significant differences ($p < 0.05$) between both kinds of samples.

The results indicated that there were five homogenous groups of samples (see Table 2), revealing that the preparation method affected importantly to the dissolution behaviour of drug.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Sekiguchi, K.; Obi, N.: Studies on absorption of eutectic mixture.I. A comparison of behaviour of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 1961, 9, 866-872.
2. Chiou, W.; Riegelman, A.: Pharmaceutical application of solid dispersions systems. *J. Pharm. Sci.* 1971, 60, 1281-1302.
3. Serajuddin, T.M.: Solid dispersions of poorly water-soluble drugs: Early, promises, subsequent problems and recent breakthroughs. *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 1058-1066.
4. Leuner, C.; Dressman, J.: Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 2000, 50, 47-60.
5. Craig, D.Q.M.: The mechanism of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int. J. Pharm.* 2002, 231, 131-144.
6. Fernández, M.; Margarit, M.V.; Rodríguez, I.C.; Cerezo, A.: Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol 4000. *Int. J. Pharm.* 1993, 98, 29-35.
7. 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.
8. Cirri, M.; Mura, P.; Rabasco, A.M.; Ginés, J.M.; Moyano, J.R.; Gonzalez-Rodríguez, M.L.: Characterization of binary and ternary dispersions with hydrophilic carriers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004, 30, 65-74.
9. Law, D.; Schmitt, E.A.; Marsh, K.C.; Everitt, E.A.; Wang, W.; Fort, J.J.; Krill, S.L.; Qiu, Y.: Ritonavir-PEG 8000 amorphous solid dispersions: In vitro and in vivo evaluations. *J. Pharm. Sci.* 2004, 93, 563-570.
10. Marín M.T.; Margarit M.V.; Salcedo G.E.: Characterization and solubility study of solid dispersions of flunarizine and polyvinylpyrrolidone. *II Fármaco* 2002, 57, 723-726
11. Zajc, N.; Obreza, A.; Bele, M.; Srcic, S.: Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method. *Int. J. Pharm.* 2005, 291, 51-58.
12. Pignatello, R.; Spadaro, D.; Vandelli, M.A.; Forni, F.; Puglisi, G.: Characterization of the mechanism of interaction in ibuprofen-eudragit RL100 coevaporates. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004, 30, 277-288.
13. Ozeki, T.; Yuasa, H.; Kanata, Y.: Controlled release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-Carbopol® interpolymer complex with various cross-linking degrees of Carbopol®. *J. Controlled Release* 2000, 63, 287-295 .
14. Goracinova, K.; Klisarova, L.; Simov, A.: Physical characterization and dissolution properties of verapamil HCl coprecipitates. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1995, 21, 383-391.
15. Damian, F.; Blaton, N.; Naesens, L.; Balzarini, J.; Kinget, R.; Augustijns, P.; Van den Mooter, G.: Physicochemical characterization of solid dispersions of antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and gelucire 44/14. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000, 10, 311-322.
16. Shearer C. M.; Pilla C. R. Oxazepam. *In Analytical Profiles of Drug Substances*; Vol 3; Florey, K. Ed.; Academic Press: New York, 1974; 442-464.
17. Jachowicz, R.; Nürnberg, E.; Hoppe, R.: Solid dispersions of oxazepam. *Int. J. Pharm.* 1993, 99, 321-325.
18. Gines, J.M.; Arias, M.J.; Moyano, J.R.; Sánchez-Soto, P.J.: Thermal investigation of crystallization of polyethylene glycols in solid dispersions containing oxazepam. *Int. J. Pharm.* 1996, 143, 247-253.
19. Arias, M.J.; Moyano, J.R.; Ginés, J.M.: Study by DSC and HSM of oxazepam-PEG6000 and oxazepam-D-mannitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. *Thermochemica Acta* 1998, 321, 33-41.
20. Sood, A.; Panchagnula R.: Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems. *STP Pharma Sciences* 1999, 9, 157-168
21. Widman G.; Riesen R.: *Thermal analysis. Terms, Methods, Applications*, Heidelberg, Hüthing. 1987.