

DISPERSIONES SÓLIDAS BINARIAS COMO UNA ESTRATEGIA PARA MEJORAR LA DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS DE BAJA SOLUBILIDAD ACUOSA

Simonazzi Analía, INIQUI – UNSa – CONICET, analiasimonazzi@gmail.com

Cid Alicia G, INIQUI – UNSa – CONICET, aliciagracielaacid@gmail.com

Villegas Mercedes, INIQUI – UNSa – CONICET, mvillegas@unsa.edu.ar

Gonzo Elio Emilio, INIQUI – UNSa – CONICET, eliogonzo1945@gmail.com

Palma Santiago, UNITEFA – UNC – CONICET, sdpalma@gmail.com

Bermúdez José María, INIQUI – UNSa – CONICET, josemariabermudez@gmail.com

Resumen— La permeabilidad y solubilidad de algunos fármacos pueden ser factores restrictivos para su absorción oral con una consiguiente disminución en la biodisponibilidad. Las dispersiones sólidas (DSs) se consideran una estrategia exitosa para mejorar el perfil de disolución de fármacos poco solubles. Se evaluó el comportamiento farmacocinético de DSs de albendazol (ABZ), un antiparasitario muy poco soluble en agua, utilizando como carrier el polímero termosensible Poloxamer 407. Las DSs se prepararon al 5 (DS1), 10 (DS2), 25 (DS3) y 50% p/p (DS4) mediante el método de fusión. Se compararon las DSs aplicando los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2). Las cuatro DSs mostraron perfiles de disolución similares, con f_1 menores a 15 y f_2 mayores a 50, usando como referencia una curva única. La eficiencia de disolución a 60 minutos fue superior al 84 % para todas las DSs, indicando una rápida disolución del ABZ, mientras que fue alrededor de 65 y 9% para una formulación comercial (FC) y el fármaco en polvo, respectivamente. También se evaluó el tiempo necesario para disolver el 80% del fármaco ($t_{80\%}$), que fue de entre 6 y 8 min para las DSs, y de 40 min para la FC. Se puede concluir que las DSs desarrolladas se comportan de una manera similar y mejoran la eficiencia de disolución respecto a la de una FC.

Palabras clave— albendazol, Poloxamer 407, modelado matemático, disolución.

1. Introducción

Se ha demostrado que la solubilidad y la permeabilidad gastrointestinal juegan un rol importante en el control de la velocidad y el grado de absorción de un fármaco, y por lo tanto, la disolución *in vitro* de un fármaco puede correlacionarse con la biodisponibilidad *in vivo* [1]. Una propiedad fundamental para la absorción de un fármaco luego de la administración oral es su solubilidad acuosa. Hay evidencia que sugiere que una molécula de un fármaco debe ser lo suficientemente soluble en agua para alcanzar fácilmente a la membrana celular, pero también debe ser lo suficientemente hidrófoba para poder atravesarla [2]. Por este motivo, mientras que un fármaco con baja solubilidad acuosa

presentará una velocidad de disolución limitada, un fármaco con baja lipofilidad exhibirá una velocidad de permeación limitada. Este ha sido uno de los problemas críticos en el campo de la investigación farmacéutica durante muchas décadas.

En la literatura se puede observar el incremento en el número de trabajos relacionados fármacos insolubles que son candidatos para ser formulados en una forma farmacéutica [3, 4]. En consecuencia, el área de investigación farmacéutica que se enfoca en aumentar la biodisponibilidad oral de agentes activos apunta a aumentar la solubilidad de los fármacos poco solubles en agua, para aumentar su velocidad de disolución y cinética de absorción. Además, estos fármacos ofrecen rutas de administración limitadas debido a las pocas alternativas de formulación [5].

El albendazol (ABZ, Fig. 1) es ampliamente utilizado tanto en medicina humana como en veterinaria para el tratamiento de infecciones por parásitos que causan trastornos intestinales [6, 7]. El ABZ posee baja solubilidad acuosa, por lo tanto, no se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. Se encuentra clasificado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [1] como clase II teniendo baja velocidad de disolución [8, 9].

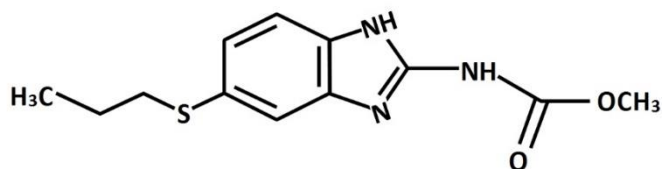


Figura 1. Estructura química del ABZ

Actualmente, el ABZ se comercializa en forma de comprimidos o suspensiones con dosis altas del agente activo y su efecto terapéutico se ve comprometido debido a su baja solubilidad acuosa [10]; por este motivo se busca aumentarla, incrementando así su velocidad de disolución. Siguiendo estas líneas, diferentes estrategias se han desarrollado para aumentar la biodisponibilidad de ABZ como ser las dispersiones sólidas [11, 12], la formación de complejos con ciclodextrinas [13], microcristales [14], nanocristales [15] y, más recientemente, las nanopartículas [16, 17]. Sin embargo, la necesidad de contar con enfoques reproducibles, económicos, escalables y sin solventes orgánicos para vehicular ABZ sigue siendo un desafío.

Las dispersiones sólidas (DSs) se consideran una de las estrategias más exitosas para aumentar el perfil de disolución de fármacos poco solubles. En 1971, Chiou y Riegelman [18] definieron a las DSs como dispersiones de uno o más principios activos en carriers inertes o matrices en estado sólido preparadas por el método de fusión, del solvente, o una combinación de ambos.

En las DSs los polímeros sirven como portadores en los que el fármaco se dispersa. Por lo tanto, la selección del polímero es importante ya que influye en la manufactura, la biodisponibilidad y la estabilidad de las DSs. Entre los tensioactivos no iónicos con propiedades solubilizantes se encuentran los Poloxamers, que son copolímeros tribloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Se comercializan bajo una variedad de nombres comerciales, como Pluronic™ de BASF. Su naturaleza polimérica los hace adecuados para la mayoría de los procedimientos estándar usados para preparar DSs. Además, presentan mayor miscibilidad con principios activos debido a su estructura en comparación con surfactantes no poliméricos. En particular, Poloxamer 407 (P 407) es aceptado por la Food and Drug Administration como un excipiente tipo GRAS

(“generally recognized as safe”) en diferentes tipos de preparaciones (por ejemplo, IV, inhalación, soluciones orales, suspensiones, oftálmicas o formulaciones tópicas) [19].

El objetivo del siguiente trabajo fue preparar y evaluar DSs de ABZ utilizando P 407 como portador para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución del fármaco, buscando mejorar su velocidad de absorción y, por lo tanto, su biodisponibilidad. En este contexto, se realizaron ensayos de disolución para comparar el comportamiento de las DSs con otras formulaciones de ABZ. Los datos obtenidos se ajustaron utilizando un modelo matemático desarrollado y validado por nuestro grupo de investigación, que permitió calcular varios parámetros de relevancia farmacéutica. También se realizó un análisis basado en el método independiente para comparar el perfil de disolución de las DSs con diferentes proporciones ABZ/P 407.

2. Materiales y Métodos

2.1 Materiales

Se adquirió ABZ de calidad farmacéutica de Todo Droga (Córdoba, Argentina) y P 407 de BASF® (Alemania).

La formulación comercial de ABZ (FC) utilizada fue Vermizole® (Laboratorio Lafedar, Argentina). Los comprimidos conteniendo 200 mg de fármaco por unidad se pulverizaron y tamizaron. La fracción de tamaño de 210 μm se usó para los ensayos de disolución. El polvo se almacenó en un vial con tapa de rosca hasta su uso.

Todos los demás reactivos fueron de grado analítico.

2.2 Preparación de las dispersiones sólidas

Se prepararon por el método de fusión 4 DSs utilizando P 407 como portador con 5, 10, 25 y 50 % p/p de ABZ (DS1, DS2, DS3 y DS4 respectivamente). El fármaco se dispersó homogéneamente mediante agitación en el polímero fundido a 63°C. La preparación homogénea resultante se enfrió rápidamente en nitrógeno líquido y luego se pulverizó. La fracción de tamaño de partícula de 210 μm se obtuvo mediante tamizado y se mantuvo en un vial de vidrio con tapa a rosca hasta su uso. Las mezclas físicas (MFs) se prepararon mezclando los componentes en las mismas proporciones (5, 10, 25 y 50% p/p de ABZ denominados MF1, MF2, MF3 y MF4 respectivamente), usando las fracciones de tamaño de partícula de 210 μm de ABZ y P 407 tamizados. Los polvos se almacenaron en un vial con tapa a rosca hasta su uso.

2.3 Caracterización biofarmacéutica

Los ensayos de disolución de las DSs, MFs, ABZ y FC se realizaron usando el disolutor 2 codificado por Farmacopea EEUU XXIV (SOTAX AT 7 smart) a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ bajo agitación a 50 rpm. Se pesó con precisión la cantidad necesaria de muestras de polvos conteniendo 50 mg de ABZ y se añadieron a 900 ml de HCl 0,1 N filtrado y desgasificado utilizado como medio de disolución. A intervalos de tiempo predeterminados se tomaron 4 ml de alícuotas filtradas y se sustituyeron por medio nuevo para mantener constante el volumen. La concentración de fármaco disuelto se determinó espectrofotométricamente a 302 nm utilizando la correspondiente curva de calibración.

Los datos de disolución se analizaron mediante un modelo cinético de segundo orden denominado “Lumped”, desarrollado [20] y validado [21] por nuestro grupo de investigación. Para evaluar los diferentes perfiles de disolución se calcularon la velocidad de disolución inicial (*VDI*), el tiempo de muestreo (t_{min}), el tiempo de disolución ($t_{X\%}$) y la eficiencia de disolución (*ED*). Por otro lado, para comparar los perfiles entre las diferentes dispersiones se determinaron los factores de similitud y diferencia ($f1$ y $f2$ respectivamente) y el tiempo medio de disolución (*TMD*), de acuerdo con los métodos de análisis estadístico independientes.

2.4 Análisis de los datos

Los ensayos de disolución se realizaron por triplicado y los datos se presentan como la media \pm la desviación estándar (s). El análisis estadístico se realizó utilizando el software Polymath 6.0. Para las comparaciones estadísticas, un valor de p menor que 0,05 ($p < 0,05$) se consideró significativo.

3. Resultados y Discusión

El aumento de la velocidad de disolución de un fármaco puede resultar en un incremento en su cinética de absorción, conduciendo a una mejora en su biodisponibilidad. En este contexto, se estudiaron los perfiles de disolución de las diferentes DSs en HCl 0,1 N y se compararon con las MFs, la FC y el ABZ (Fig. 2).

Los datos experimentales de los perfiles de disolución de ABZ se correlacionaron de manera satisfactoria con un modelo desarrollado previamente y validado por nuestro grupo de investigación. Este modelo simple considera en forma integral los procesos de difusión y de relajación polimérica presentes durante la disolución, y se expresa según la siguiente ecuación:

$$M\% = \frac{a \times t}{1 + b \times t} \quad (1)$$

Donde $M\%$ es el porcentaje de fármaco disuelto en el tiempo t , y los parámetros a y b se expresan en ($\% \text{ min}^{-1}$) y (min^{-1}), respectivamente. La Tabla 1 muestra los valores de los parámetros a y b y el coeficiente de correlación correspondiente para las DSs, MF, ABZ y FC.

Dispersiones sólidas binarias como una estrategia para mejorar la disolución de fármacos de baja solubilidad acuosa

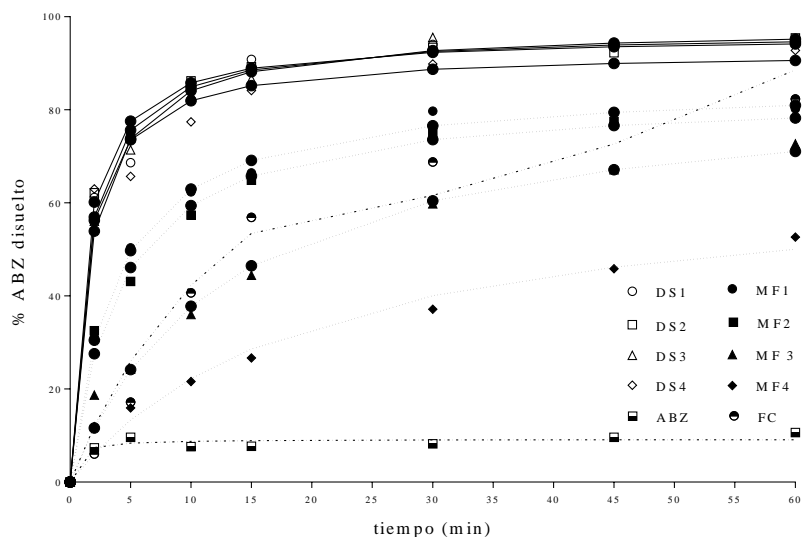


Figura 2. Perfiles de disolución de ABZ en HCl 0,1 N

Tabla 1. Parámetros del modelo Lumped, tiempos de muestreo, tiempo de disolución del 80% y eficiencia de disolución para DSs, MFs, ABZ y FC.

Muestra	Parámetros del modelo Lumped			t_{min} (%)					$t_{80\%}$ (min)	ED (%)
	a (%/min)	b (min^{-1})	R^2	5	10	15	30	60		
DS1	69,155	0,714	0,998	75,6	84,9	88,6	92,5	94,6	1,56	88,3
DS2	80,616	0,839	0,997	77,5	85,8	89,0	92,4	94,1	1,37	88,5
DS3	60,127	0,615	0,997	73,8	84,1	88,2	92,7	95,2	2,11	88,1
DS4	71,622	0,774	0,977	73,5	82,0	85,2	88,7	90,6	1,69	84,9
MF1	23,640	0,275	0,996	49,7	63,0	69,1	76,6	81,0	49,66	70,9
MF2	20,604	0,246	0,992	46,1	59,4	65,7	73,6	78,2	NA*	67,9
MF3	6,722	0,077	0,987	24,2	37,8	46,5	60,4	71,1	NA*	54,2
MF4	3,341	0,050	0,978	13,4	22,3	28,6	40,0	50,0	NA*	35,9
ABZ	19,640	2,140	0,904	8,4	8,8	8,9	9,0	9,1	NA*	8,8
FC	6,744	0,059	0,983	26,0	42,3	53,5	72,7	84,5	40,31	65,1

*NA: no alcanzado

Interesantemente, el valor del parámetro a es la VDI [21], ya que la velocidad de disolución en cualquier momento viene dada por:

$$\frac{dM\%}{dt} = \frac{a}{(1+b \times t)^2} \quad (2)$$

Y por lo tanto, cuando $t = 0$, la VDI es:

$$VDI = \left. \frac{dM\%}{dt} \right|_{t=0} = a \quad (3)$$

Se observaron diferencias significativas en la *VDI* entre las muestras de las DSs y las de la FC, el ABZ de grado farmacéutico y las MFs (3 a 20 veces mayores). Si bien todas las DSs presentaron valores superiores a $60\% \text{ min}^{-1}$, ninguna de las MFs alcanzó el $25\% \text{ min}^{-1}$. Por otro lado, la *VDI* de la FC fue casi 10 veces más baja que la de las DSs.

El modelo permite calcular otros parámetros interesantes de relevancia farmacéutica, los cuales también se muestran en la Tabla 1. Mientras que $t_{X\%}$ corresponde a la cantidad porcentual de fármaco disuelto en un momento dado, $t_{X\%}$ es el tiempo necesario para disolver una cierta cantidad porcentual de fármaco (Ecuación 4). Por ejemplo, $t_{80\%}$ es el tiempo necesario para alcanzar un 80% de fármaco disuelto, y este valor puede usarse como un límite de aceptación de acuerdo con diversas Farmacopeas. Por ejemplo, se puede considerar que una formulación es de disolución inmediata, si este valor es menor a 45 min [22].

$$t_{X\%} = \frac{X\%}{(a-b \times X\%)} \quad (4)$$

Por otro lado, la *ED* se define como la relación entre el área bajo la curva del perfil hasta un cierto tiempo t_F y el área del rectángulo correspondiente al 100% disuelto al mismo tiempo. La importancia de la *ED* reside en considerar tanto la cantidad disuelta como la velocidad de disolución. Utilizando nuestro modelo, la *ED* para un tiempo final t_F está dada por:

$$ED = \frac{\int_0^{t_F} M\% dt}{100 \times t_F} = \frac{\frac{a}{b^2} [b \times t_F - \ln(1+b \times t_F)]}{100 \times t_F} \quad (5)$$

Aunque la *VDI* del ABZ de grado farmacéutico fue mayor o igual que la MF3, MF4 y FC, también se debe tener en cuenta la cantidad porcentual disuelta en diferentes momentos (t_{min}). Cuando la cantidad acumulada de ABZ de grado farmacéutico disuelto alcanzó cerca del 9%, el proceso de disolución casi se detuvo, al menos durante los 60 minutos del ensayo. Además de las diferencias encontradas en la *VDI* entre las muestras de DSs y MFs previamente mencionadas, se observaron diferencias significativas en el t_{30min} (entre el 20% y el 40% aproximadamente). En cuanto al $t_{80\%}$, todas las DSs presentaron valores inferiores a 2,5 min, lo que significa que el comportamiento corresponde a una disolución inmediata. Solo la MF1 alcanzó un 80% de disolución de fármaco durante el periodo de tiempo evaluado, mientras que el $t_{80\%}$ de la FC estuvo justo por debajo del límite de aceptación. Los valores de *ED* fueron más altos para todas las DSs que para las MFs correspondientes, la FC y el ABZ, lo que demuestra claramente que estos productos son la mejor opción debido a su alta velocidad de disolución y al porcentaje de ABZ disuelto alcanzado.

Para comparar los perfiles de disolución entre las DSs con diferentes proporciones de ABZ/P 407, se eligieron modelos independientes de análisis estadístico. Uno de los métodos empleados en este modelo incluye la determinación de los factores de diferencia y similitud (f_1 y f_2 respectivamente) [23-25]. El primero describe el error entre dos curvas de disolución en todos los puntos de muestreo, y se define como:

$$f_1 = \frac{\sum_1^n |R_i - D_i|}{\sum_1^n R_i} \times 100 \quad (6)$$

Donde R_i y D_i son el porcentaje disuelto de la referencia y la muestra en cada tiempo i , y n es el número de datos experimentales. Este porcentaje de error es igual a cero cuando la muestra y la referencia tienen perfiles idénticos.

Por otro lado, f_2 se define como la transformación logarítmica del recíproco de a raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los errores entre la muestra y la referencia en todos los puntos. Es una medida de la semejanza en el porcentaje de disolución entre dos curvas y se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_1^n (R_i - D_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (7)$$

El "Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos" (Food and Drug Administration, EEUU) y la "Unidad de Evaluación de Medicina Humana de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales" han establecido como criterio para considerar similares dos perfiles de disolución, que el valor de f_1 sea menor que 15 (0 - 15) y el de f_2 mayor que 50 (50 - 100).

Debido a que no se observaron diferencias significativas entre los perfiles de disolución de las DSs, todos los datos se ajustaron juntos utilizando una curva única, cuyos parámetros a y b fueron $70,4\% \text{ min}^{-1}$ y $0,7 \text{ min}^{-1}$, respectivamente. Para comparar los perfiles de disolución entre las diferentes DSs se calcularon f_1 y f_2 utilizando el perfil de curva única como referencia. Los valores de f_1 y f_2 fueron de 0,9 y 95,0 para la DS1; 1,8 y 85,9 para la DS2; 1,6, y 87,3 para la DS3 y 2,7 y 80,6 para la DS4, respectivamente. Estos resultados sugieren que todos los perfiles de las diferentes DSs preparadas en este trabajo fueron similares. Esto es importante desde el punto de vista práctico cuando se está desarrollando una formulación, ya que se podría diseñar un comprimido con una cantidad adecuada de fármaco y un peso final aceptable.

Los métodos del modelo de análisis estadístico independiente también incluyen pruebas que relacionan los parámetros obtenidos a partir de los ensayos de disolución de diferentes formulaciones. Entre estos parámetros, el valor de TMD es uno de los más utilizados (Ecuación 8), y se calculó para las DSs para confirmar los resultados observados en el análisis de f_1 y f_2 .

$$TMD_{X\%} = \frac{\sum_{j=1}^n t_{jm} \times \Delta M\%}{\sum_{j=1}^n \Delta M\%} \quad (8)$$

Donde $t_{jm} = (t_j + t_{j-1})/2$ es el tiempo de punto medio entre dos muestras y $\Delta M\%$ es la cantidad adicional de fármaco disuelto entre t_j y t_{j-1} . Sin embargo, como señalamos anteriormente, dado que nuestro modelo ajustó muy bien los datos experimentales, $TMD_{X\%}$ se puede calcular como:

$$TMD_{X\%} = \frac{\int_0^{M\%_j} t \times dM\%_j}{\int_0^{M\%_j} dM\%_j} \quad (9)$$

Considerando la ecuación 2:

$$TMD_{X\%} = \frac{\int_0^{t_{X\%}} \frac{a \times t}{(1+b \times t)^2} dt}{M\%(t_{X\%})} \quad (10)$$

Finalmente:

$$TMD_{X\%} = \frac{a}{b^2} \frac{\left[\ln(1+b \times t_{X\%}) - \frac{b \times t_{X\%}}{(1+b \times t_{X\%})} \right]}{M\%(t)} \quad (11)$$

$M\%(t_{X\%})$ es el porcentaje de fármaco acumulado en $t = t_{X\%}$, y el valor de t_X se obtiene de la ecuación 4. Los valores de $TMD_{80\%}$ fueron 6,7; 6,0; 7,3 y 8,2 minutos para la DS1, DS2, DS3 y DS4 respectivamente, y 6,9 minutos para la curva única que ajustó todos los datos, empleada como referencia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos valores, lo que confirma la similitud entre los perfiles de disolución de todas las DSs.

Finalmente, la velocidad de disolución intrínseca inicial ($VDII$) de ABZ se calculó como una función del contenido de ABZ para las DSs (Ecuación 12) y MFs (Ecuación 13), y se comparó con el ABZ de grado farmacéutico (Fig. 3).

$$VDII_{DS} \left(\frac{\mu g}{ml.min} \right) = -0,036 \times ABZ\% + 40,38 \quad (12)$$

$$VDII_{MF} \left(\frac{\mu g}{ml.min} \right) = 15,9 \times \exp(-0,045 \times ABZ\%) \quad (13)$$

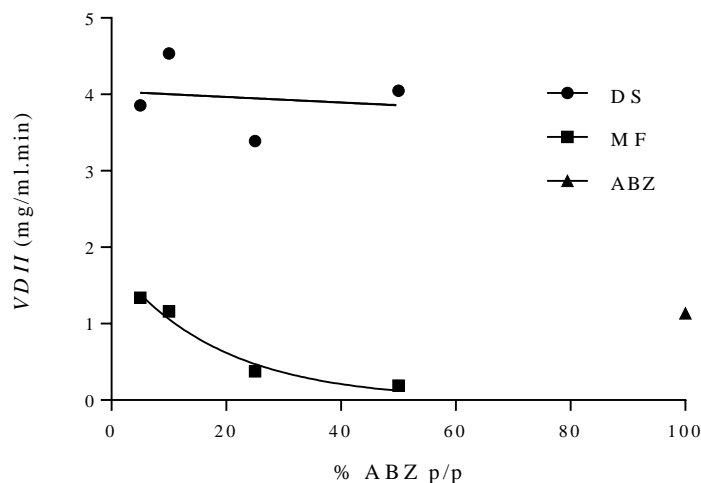


Fig. 3. Velocidad de disolución intrínseca inicial en función del contenido de ABZ

La $VDII$ fue casi independiente en el rango de concentración de fármaco del 5% al 50% p/p para las DSs, y superior al ABZ farmacéutico. El mecanismo de disolución del fármaco probablemente comienza con la formación de una capa de difusión entre la DS y el medio, rica en polímero. Después de la difusión en esta fase, el fármaco alcanza el medio de disolución en forma de moléculas solvatadas o amorfas a una velocidad controlada por el portador.

Por otro lado, la *VDII* para las MFs estuvo fuertemente influenciada por el contenido del ABZ (disolución controlada por el fármaco). Los datos se ajustaron adecuadamente mediante una ecuación exponencial (Ecuación 13).

Finalmente, es importante enfatizar que los estudios de disolución *in vitro* constituyen un importante nexo entre el diseño de la formulación y su comportamiento terapéutico. Esto es particularmente cierto para formulaciones supersaturadas como las DSs desarrolladas y evaluadas en este trabajo.

4. Conclusiones y recomendaciones

Los resultados obtenidos revelaron que el uso del P 407 como portador en las DSs de ABZ mejoró notablemente su solubilidad y su velocidad de disolución en comparación con el ABZ farmacéutico y la FC. El polímero mantuvo un nivel deseable de un estado de supersaturación en el medio de disolución, previniendo la cristalización mediada por disolvente durante el periodo de tiempo necesario para el proceso de absorción. Por otro lado, las DSs mostraron un mejor comportamiento que las MFs con la misma proporción de P 407, los que se observó en mayores valores de velocidad de disolución inicial y de tiempo de muestreo, mientras que los tiempos de disolución fueron menores.

Estos resultados hacen que las DSs sean una estrategia alternativa muy prometedora porque la mejora de estas propiedades podría dar como resultado una velocidad de absorción más rápida, y por lo tanto, una mayor biodisponibilidad de compuestos poco solubles en agua como el ABZ. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para avanzar en el desarrollo de estas formulaciones considerando la inestabilidad termodinámica inherente asociada a las DSs, que podría conducir a la relajación, nucleación y la cristalización durante el almacenamiento. Sin lugar a dudas, comprender los límites de las DSs y considerarlos al desarrollar los sistemas de administración de fármacos será una decisión clave para la aplicación exitosa de estos materiales.

5. Referencias

- [1] AMIDON, G.L., et al. (1995). *A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability*. *Pharmaceutical research*. **12**(3): p. 413-420.
- [2] THOMPSON, D.O. (1997). *Cyclodextrins—enabling excipients: their present and future use in pharmaceuticals*. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. **14**(1).
- [3] PACE, S.N., et al. (1999). *Novel injectable formulations of insoluble drugs*. *Pharmaceutical Technology*, (23): p. 116–134.
- [4] KAWABATA, Y., et al. (2011). *Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications*. *International journal of pharmaceutics*. **420**(1): p. 1-10.
- [5] VOGT, M., K. KUNATH, AND J.B. DRESSMAN. (2008). *Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients*. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. **68**(2): p. 330-337.
- [6] DAYAN, A. (2003). *Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics*. *Acta tropica*. **86**(2): p. 141-159.

- [7] WISHER, D. (2012). *Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed.* Journal of the Medical Library Association : JMLA. **100**(1): p. 75-76.
- [8] JUNG, H., et al. (1998). *Biopharmaceutics: Absorption studies of albendazole and some physicochemical properties of the drug and its metabolite albendazole sulphoxide.* Journal of pharmacy and pharmacology. **50**(1): p. 43-48.
- [9] KASIM, N.A., et al. (2004). *Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification.* Molecular pharmaceutics. **1**(1): p. 85-96.
- [10] ROCKVILLE, M. (2007). *The United States Pharmacopoeia 30, the National Formulary 25 US Pharmacopoeial Convention.* Electronic version.
- [11] TORRADO, S., et al. (1996). *Preparation, dissolution and characterization of albendazole solid dispersions.* International journal of pharmaceutics. **140**(2): p. 247-250.
- [12] CASTRO, S.G., et al. (2010). *Improved Albendazole Dissolution Rate in Pluronic 188 Solid Dispersions.* AAPS PharmSciTech. **11**(4): p. 1518-1525.
- [13] PALOMARES-ALONSO, F., et al. (2009). *Synthesis and in vitro cysticidal activity of new benzimidazole derivatives.* European Journal of Medicinal Chemistry. **44**(4): p. 1794-1800.
- [14] PRIOTTI, J., et al. (2017). *Albendazole microcrystal formulations based on chitosan and cellulose derivatives: physicochemical characterization and in vitro parasiticidal activity in Trichinella spiralis adult worms.* AAPS PharmSciTech. **18**(4): p. 947-956.
- [15] PAREDES, A.J., et al. (2016). *Self-dispersible nanocrystals of albendazole produced by high pressure homogenization and spray-drying.* Drug development and industrial pharmacy. **42**(10): p. 1564-1570.
- [16] NASERI, M., et al. (2016). *Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against Echinococcus granulosus protoscoleces.* Parasitology research. **115**(12): p. 4595-4603.
- [17] KANG, B.-S., et al. (2017). *Enhancing the in vitro anticancer activity of albendazole incorporated into chitosan-coated PLGA nanoparticles.* Carbohydrate polymers. **159**: p. 39-47.
- [18] CHIOU, W.L. AND S. RIEGELMAN. (1971). *Pharmaceutical applications of solid dispersion systems.* Journal of Pharmaceutical Sciences. **60**(9): p. 1281-1302.
- [19] ROWE, R.C., et al. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients.* Vol. 6. Pharmaceutical press London.
- [20] FERNÁNDEZ-COLINO, A., et al. (2016). *Development of a mechanism and an accurate and simple mathematical model for the description of drug release: Application to a relevant example of acetazolamide-controlled release from a bio-inspired elastin-based hydrogel.* Materials Science and Engineering: C. **61**: p. 286-292.
- [21] ROMERO, A.I., et al. (2017). *Validation of kinetic modeling of progesterone release from polymeric membranes.* Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.

Dispersiones sólidas binarias como una estrategia para mejorar la disolución de fármacos de baja solubilidad acuosa

- [22] COSTA, P. AND J.M.S. LOBO. (2001). *Modeling and comparison of dissolution profiles*. European journal of pharmaceutical sciences. **13**(2): p. 123-133.
- [23] DIAZ, D.A., et al. (2016). *Dissolution similarity requirements: how similar or dissimilar are the global regulatory expectations?* The AAPS journal. **18**(1): p. 15-22.
- [24] MATHUR, V., et al. (2013). *Comparative release profile of sustained release matrix tablets of verapamil HCl*. International journal of pharmaceutical investigation. **3**(1): p. 60.
- [25] MOORE, T., et al. (2000). *Experimental investigation and mathematical modeling of Pluronic® F127 gel dissolution: drug release in stirred systems*. Journal of controlled release. **67**(2): p. 191-202.