

Studiul creșterii solubilității în apă a clotrimazolului și metronidazolului prin cosolvatare, complexare și solubilizare micelară

Study of water solubility enhancement of clotrimazole and metronidazole by cosolvency, hydrotropy and micellar solubilization

Dr. Lavinia VLAIA¹, Dr. Z. SZABADAI¹, Dr. V. VLAIA¹, Prof. Dr. Farm D. LUPULEASA²

¹Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

²Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Clotrimazolul și metronidazolul sunt substanțe medicamentoase lipofile, utilizate frecvent ca antimicotice, antibacteriene și antitrichomonazice în tratamentul local al infecțiilor cutanate și al candidozelor bucale și vaginale. În consecință, mărirea solubilității lor în apă și implicit a vitezei de eliberare din preparatele farmaceutice este esențială pentru obținerea unui efect terapeutic rapid. Obiectivul acestei lucrări a fost studiul efectului unor tehnici de solubilizare (cosolvatare, hidrotropie și solubilizare micelară) asupra clotrimazolului și metronidazolului. S-a determinat solubilitatea clotrimazolului și metronidazolului în prezența a diferiți agenți solubilizanți (propilenglicol, Kollidon 30, Tween 80 și Solutol HS 15). Rezultatele au arătat că cele mai mari valori ale solubilității clotrimazolului în apă au fost obținute în prezență de Tween 80 și Kollidon 30, urmați de propilenglicol. În cazul metronidazolului, efectul solubilizant al celor patru agenți fie nu s-a manifestat, fie nu a avut semnificație practică. Studiul a furnizat un important set de date privind solubilizarea clotrimazolului și metronidazolului prin diferite tehnici acceptate în domeniul farmaceutic, datele fiind utile pentru formularea unor preparate lichide sau semisolide cu clotrimazol sau metronidazol.

Cuvinte cheie: clotrimazol, metronidazol, solubilizare, cosolvatare, hidrotropie, solubilizare micelară, surfactant

ABSTRACT

Clotrimazole and metronidazole are lipophilic drugs of antimicrobial, antibacterial and antitrichomonazic action, frequently used in the local treatment of cutaneous infections and buccal and vaginal candidosis. Therefore, the increase in solubility and rapid release of clotrimazole and metronidazole is essential for such topical preparations. The aim of the present study was to study the effect of various solubilization techniques (cosolvency, hydrotropy and micellar solubilization) on solubility of clotrimazole and metronidazole. Solubility of clotrimazole and metronidazole was determined in presence of different solubilization agents, namely propyleneglycol, Kollidon 30, Tween 80 and Solutol HS 15. Results showed that highest solubility values of clotrimazole were achieved with use of Tween 80 and Kollidon 30, followed by propyleneglycol. In the case of metronidazole, the effect of the four solubilization agents or not manifested or not had practical significance. Finally, the present study generated an important dataset for solubilization of clotrimazole and metronidazole using various pharmaceutically accepted techniques, which could be useful while formulating liquid/semisolid dosage forms containing clotrimazole or metronidazole.

Key words: clotrimazole, metronidazole, solubilization, cosolvency, hydrotropy, micellar solubilization, surfactant

Adresă de corespondență:

Dr. Lavinia Vlaia, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Piața Eftimie Murgu, Nr. 2, Timișoara
e-mail: laviniav@umft.ro

INTRODUCERE

Clotrimazolul (Ctz) este un agent antimicotic, antibacterian și antitrichomonazic, cu spectru larg de acțiune, utilizat în tratamentul local al infecțiilor cutanate cu etiologie mixtă (bacteriană și fungică) și al candidozelor bucale și vulvovaginale. (1, 2)

Metronidazolul (Mtz), având acțiune antitrichomonazică și antimicrobiană cu efect bactericid asupra germenilor anaerobi, se asociază frecvent cu clotrimazolul în preparatele cutanate, bucale și vaginale, pentru lărgirea spectrului de acțiune al acestuia. (1, 2)

Atât clotrimazolul cât și metronidazolul sunt substanțe lipofile, cu o solubilitate scăzută în apă, deci și în salivă și mucusul vaginal. (1, 2)

În general, preparatele topice conținând clotrimazol și metronidazol, administrate pe mucoase (bucală, vaginală), rămân un timp mai scurt în contact cu zona de tratat. Prin urmare, creșterea solubilității în apă și eliberarea rapidă a clotrimazolului și metronidazolului este esențială pentru realizarea unor concentrații medicamentoase cât mai mari la nivelul mucoaselor după administrarea acestor preparate. (3, 4)

Până în prezent, pentru substanțele medicamentoase greu solubile în apă au fost studiate și utilizate diferite tehnici de solubilizare, cum ar fi cosolvatarea, hidrotropia și adăugarea de surfactanți (solubilizarea micelară). (5, 6, 7, 8, 9, 10) În această lucrare se studiază utilitatea acestor tehnici în cazul a doi compuși nepolari din categoria antimicoticelor, clotrimazolul și metronidazolul.

Cosolvatarea este o metodă simplă și eficientă, utilizată frecvent pentru mărirea solubilității unei substanțe medicamentoase, implicând reducerea tensiunii interfaciale între substanța hidrofobă și solvenții hidrofil prin activarea unor legături de hidrogen. În practică, pentru a aproxima solubilitatea compușilor în cosolvenți, se utilizează teoria care ține seama de „cerințele dielectrice“, conform căreia orice solut are o solubilitate maximă într-un amestec de solvenți dat, cu una sau mai multe constante dielectrice specifice. (5, 7, 9, 10, 11)

Mărirea solubilității în apă a substanțelor nepolare prin hidrotropie se realizează în prezența unor cantități mari de aditivi și se bazează pe activarea punților de hidrogen, pe formarea de complecși moleculari solubili între moleculele substanței greu solubile și moleculele de substanță hidrotropă, precum și pe reducerea tensiunii interfaciale. (5, 6) Polividona (polivinilpirolidona, PVP) este un agent hidrotrop mult utilizat, formând complecși solubili cu o mare varietate de substanțe medicamentoase. (12)

Solubilizarea diferitelor substanțe medicamentoase în apă prin includerea lor în micellele formate de o gamă largă de surfactanți, mai ales neionici, a fost intens studiată ca modalitate de îmbunătățire atât a formulării, cât și a biodisponibilității preparatelor farmaceutice topice. (5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15)

Obiectivul acestui studiu a fost investigarea efectului solubilizant al propilenglicolului (cosolvent), PVP (complexant) și a doi surfactanți neionici (Tween 80 și Solutol HS 15) asupra clotrimazolului și metronidazolului, având în vedere faptul că aceste substanțe auxiliare fac parte din categoria celor admise în formulările aplicate pe piele și pe mucoase.

MATERIALE ȘI METODE

Materialele utilizate au fost: clotrimazol (Siemsgluss&Sohn, Germania), metronidazol (Siemsgluss&Sohn, Germania), propilenglicol (BASF Chem Trade GmbH, Germania), polivinilpirolidonă (Kollidon 30, BASF Chem Trade GmbH, Germania), polioxietilen (20) sorbitan monooleat (Tween 80, Eigenmann&Veronelli, Italia), polioxietilen-660-12-hidroxistearat (Solutol HS 15, BASF Chem Trade GmbH, Germania), alcool etilic absolut (Chimopar, București), apă distilată (FR X).

Toate substanțele folosite au fost de uz farmaceutic.

Aparatură

Spectrele de absorbție în UV au fost înregistrate cu un spectrofotometru cu traseu optic dublu, model UV 300 (firma Spectronic Unicam, Anglia). Pentru înregistrarea absorbției soluției s-a folosit cuva de cuarț cu drum optic de 1 cm sau 1 mm (firma Hellma).

Cântăririle au fost efectuate la balanța analitică, model BP 210 S (firma Sartorius).

Metode

Estimarea compoziției amestecului binar de cosolvenți apă: propilenglicol pe baza cerinței dielectrice aproximative (metoda Moore)

Pentru determinarea cerințelor dielectrice ale clotrimazolului și metronidazolului s-au preparat, inițial, 10 amestecuri de apă și alcool etilic (solventul preferențial) de concentrații diferite, cuprinse între 10 și 100%; în fiecare amestec s-a adăugat 1% clotrimazol, respectiv metronidazol, lichidele rezultate s-au păstrat timp de 24 de ore la 8°C, agitând din când în când, iar apoi s-a urmărit care este concentrația minimă de etanol a amestecului hidroalcoolic, în care cele două substanțe sunt solubile în concentrație de 1%.

În continuare, pentru amestecul hidroalcoolic respectiv, s-a calculat valoarea constantei dielectrice aparente, folosind următoarea formulă generală:

$$e = \frac{\Sigma(\% \text{ solvent}_1 \cdot \epsilon_1 + \% \text{ solvent}_2 \cdot \epsilon_2)}{100}$$

în care ϵ este constanta dielectrică a amestecului de solvenți, iar ϵ_1 și ϵ_2 reprezintă constantele dielectrice ale fiecărui solvent, component al amestecului.

Valorile obținute, reprezentând de fapt cerințele dielectrice ale clotrimazolului și metronidazolului, au fost utilizate pentru calcularea, cu ajutorul aceleiași ecuații, a concentrației minime de propilenglicol, care, în amestec cu apa, permite dizolvarea celor două substanțe medicamentoase în concentrație de 1%.

Valorile constantelor dielectrice ale solvenților utilizați în această lucrare sunt: $\epsilon_{\text{apă}} = 78,5$, $\epsilon_{\text{etanol}} = 24,3$, $\epsilon_{\text{propilenglicol}} = 32,0$.

Determinarea solubilității clotrimazolului și metronidazolului în apă, amestecuri binare de apă: propilenglicol, apă: Kollidon 30, apă: Tween 80 și apă: Solutol H15.

S-a aplicat metoda saturației prin agitare flaconului

S-au folosit aproximativ 10 g de solvenți puri (apă și propilenglicol), precum și amestecuri ale acestora în proporție de 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:5, 3:6, 2:8, 1:9, preparate prin cântărirea celor doi solvenți la balanța analitică, urmată de amestecarea lor.

Polividona (Kollidon 30) a fost folosită în concentrații de 1, 2, 3, 5, 10 și 15%, iar cei doi surfactanți neionici (Tween 80 și Solutol HS 15) au fost utilizați în concentrații de 1, 3, 5, 7 și 10%. Soluțiile apoase ale acestor solubilizanți au fost preparate prin cântărirea componentelor la balanța analitică, urmată de dizolvare lor în apă distilată.

În continuare, în câte un flacon cu dop, peste aproximativ 10 g apă sau amestec binar apă: solubilizant, s-a adăugat clotrimazol, respectiv metronidazol, în exces, iar suspensiile obținute au fost agitate mecanic timp de 48 de ore. Fiecare suspensie de *clotrimazol* s-a filtrat prin membrană filtrantă (diametrul porilor de 0,45 μm), pentru a reține particulele de substanță nedizolvată, depusă pe fundul flaconului sau flotantă. Din soluția filtrată s-au prelevat câte 200 μl care s-au diluat cu etanol la 25 ml într-un balon cotate. Soluțiile obținute au fost supuse analizei spectrofotometrice ($\lambda = 261 \text{ nm}$) în cuvă de cuarț cu grosimea de 1 cm.

Din soluțiile saturate de *metronidazol* s-au prelevat câte 200 μl care s-au completat cu apă distilată la 25 ml într-un balon cotate. Soluțiile obținute s-au analizat spectrofotometric ($\lambda = 319,5 \text{ nm}$) în cuvă de cuarț cu grosimea de 1 mm.

Prepararea soluțiilor etalon de clotrimazol

La balanța analitică s-au cântărit 60,7 mg clotrimazol care s-a transferat cantitativ într-un balon cotate de 25 ml. După dizolvarea completă a clotrimazolului în alcool etilic absolut, s-a adus la semn conținutul balonului cotate cu alcool etilic absolut (soluția 1Ctz). 2 ml din această soluție s-a introdus într-un balon cotate de 25 ml și s-a diluat cu alcool etilic absolut până la volumul nominal al balonului cotate (soluția 2Ctz). Amestecând volume crescătoare de soluție 2Ctz cu volume corespunzătoare de alcool etilic absolut, au fost preparate 5 soluții etalon cu concentrații de clotrimazol cuprinse între 19,42 și 194,24 mg/l.

Prepararea soluțiilor etalon de metronidazol

82,3 mg metronidazol, cântărite la balanța analitică, s-a dizolvat în apă distilată într-un balon cotate de 25 ml. După dizolvarea completă a substanței s-a completat conținutul balonului cotate până la semn cu apă distilată (soluția 1Mtz). 1 ml din soluția 1M s-a introdus într-un balon cotate de 25 ml și s-a diluat cu apă distilată până la volumul nominal al balonului cotate (soluția 2Mtz), obținându-se o soluție cu concentrația de 131,7 mg/l metronidazol. Prin diluții succesive ale acestei soluții au fost preparate 5 soluții etalon având concentrații cuprinse între 26,34 și 131,7 mg/l.

Analiza spectrofotometrică a soluțiilor etalon de clotrimazol și metronidazol s-a efectuat în aceleași condiții ca și probele.

Toate rezultatele experimentale obținute reprezintă media a trei determinări.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Estimarea compoziției amestecului binar de solvenți apă: propilenglicol pe baza cerinței dielectrice aproximative

Prin examinarea amestecurilor hidroalcoolice conținând 1% clotrimazol sau metronidazol, s-a constatat că pentru dizolvarea clotrimazolului este necesară o concentrație de etanol de cel puțin 70%, iar pentru metronidazol de cel puțin 40%.

Cerințele dielectrice ale clotrimazolului și metronidazolului în amestecurile hidroalcoolice respective, calculate cu ajutorul formulei prezentată în partea de *Materiale și metode*, au fost apropiate: 40,56 pentru Ctz și 56,82 pentru Mtz.

Deși aceste valori sunt aproximative, datorită interacțiunilor posibile între solut și solvenți, interacțiuni care pot crește sau reduce solubilitatea, ele au fost utilizate pentru calcularea concentrațiilor minime de PG în amestec cu apa, necesare pentru dizolvarea a 1% Ctz sau Mtz. Valorile obținute (cel puțin 81,6%

PG în cazul clotrimazolului și cel puțin 46,6% PG în cazul metronidazolului) au fost, așa cum era de așteptat, apropiate de cele ale concentrațiilor minime ale etanolului în amestecurile cu apa.

Din analiza comparativă (fig. 1) se observă că pentru dizolvarea clotrimazolului în amestecuri de apă-etanol și apă-propilenglicol sunt necesare concentrații mai mari de cosolvent decât în cazul metronidazolului. De asemenea, proporția de propilenglicol este mai mare decât cea de etanol cu aproximativ 11 unități în cazul clotrimazolului și cu doar 6 unități în cazul metronidazolului. Diferențele existente între concentrațiile minime de cosolvent ale amestecurilor cu apă pentru Ctz și Mtz sunt datorate atât solubilității diferite a celor două substanțe în apă (clotrimazolul este practic insolubil, iar metronidazolul este solubil 1g/100 ml), cât și polarității diferite a cosolvenților (propilenglicolul este mai polar decât etanolul).

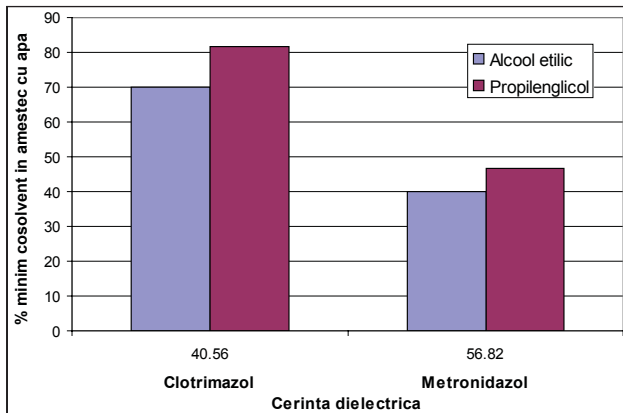


Figura 1. Variația concentrației cosolventului (alcool etilic sau propilenglicol) în amestecurile cu apa, funcție de cerința dielectrică a clotrimazolului și metronidazolului.

Trasarea dreptelor de etalonare pentru clotrimazol și metronidazol

Dreptele de etalonare pentru clotrimazol (fig. 2) și pentru metronidazol (fig. 3) s-au trasat pe baza valorilor absorbanțelor soluțiilor etalon, înregistrate la lungimea de undă 261 nm, respectiv 319,5 nm.

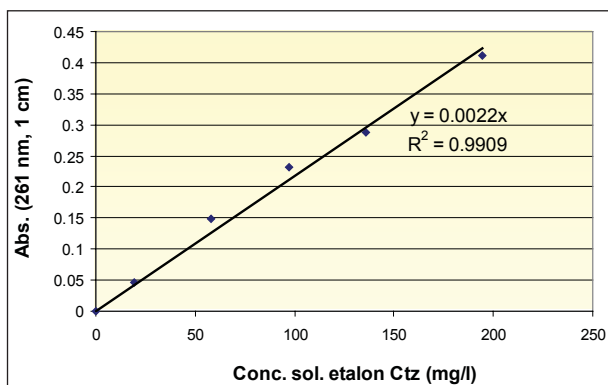


Figura 2. Dreapta de etalonare pentru clotrimazol.

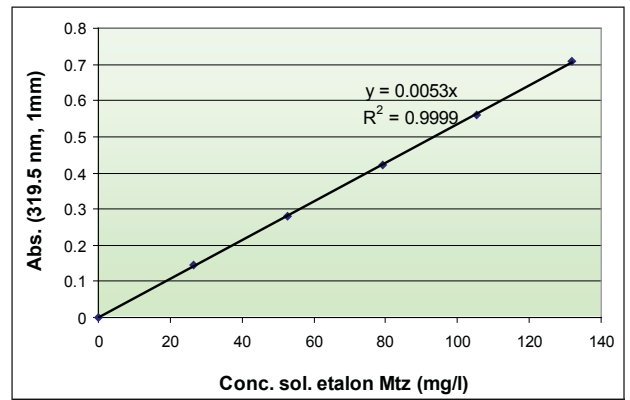


Figura 3. Dreapta de etalonare pentru metronidazol

Concentrațiile clotrimazolului și metronidazolului în probele analizate pentru determinarea solubilității acestora în prezență de propilenglicol, Kollidon 30 și tensioactivi neionici (Tween 80 și Solutol H15), s-au calculat cu ajutorul ecuațiilor care descriu dreptele de etalonare:

$$c_{\text{clotrimazol}} \% (\text{mg/l}) = \frac{A}{0,0022}$$

și

$$c_{\text{metronidazol}} \% (\text{mg/l}) = \frac{A}{0,0053}$$

Valorile solubilității în apă a clotrimazolului și metronidazolului, determinate în aceleași condiții ($\lambda = 261 \text{ nm}$, 1 cm; $\lambda = 319,5 \text{ nm}$, 1 mm;) au fost de 0,23084 mg/l, respectiv 78,3365 mg/l.

Solubilizarea clotrimazolului și metronidazolului prin cosolvatare

Rezultatele determinării spectrofotometrice a concentrației de Ctz și Mtz dizolvat în apă, PG și amestecuri ale acestora sunt prezentate în fig. 4.

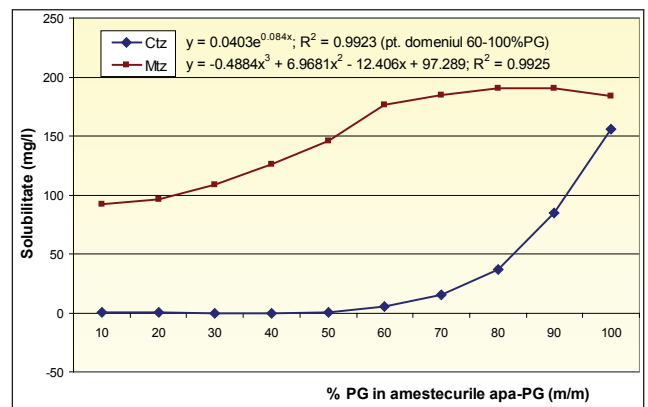


Figura 4. Influența concentrației de PG în amestec cu apa asupra solubilității clotrimazolului și metronidazolului.

Din figura 4 se observă că în cazul clotrimazolului, creșterea concentrației de PG până la 50% în

amestec cu apa nu determină o creștere semnificativă a solubilității substanței medicamentoase, valorile absorbției fiind foarte mici și apropiate. În schimb, la concentrații mai mari de propilenglicol (60-90%) în amestec cu apa, solubilitatea clotrimazolului crește exponențial de aproximativ 15,3 ori (de la 5,55 mg/l la 85 mg/l), iar în propilenglicol pur ajunge la valoarea de 155,5 mg/l. Solubilitatea metronidazolului în apă (79,07 mg/l) crește liniar de aproximativ 1,8 ori în domeniul de concentrație 20-50% PG în amestec cu apa, iar în domeniul 50-90% PG crește aproximativ de 2,4 ori, această creștere fiind descrisă de o ecuație polinomială de gradul 2.

Solubilizarea clotrimazolului și metronidazolului prin hidrotropie

Figura 5 prezintă modificările solubilității în apă a clotrimazolului și metronidazolului la adăugarea de Kollidon (agent hidrotrop) în concentrații crescătoare.

Se observă că în prezență de Kollidon 30 în concentrații între 1 și 5%, solubilitatea clotrimazolului în apă crește de aproximativ 30 de ori (de la 0,23 mg/l la 11,41 mg/l). Concentrațiile de Kollidon cuprinse între 10 și 15% determină o mărire a

solubilității clotrimazolului de aproximativ 90-150 de ori. Este de remarcat variația liniară a solubilității clotrimazolului cu concentrația de Kollidon 30 ($R^2 > 0,98$).

Spre deosebire de clotrimazol, solubilitatea metronidazolului nu este influențată semnificativ de prezența polivinilpirolidonei, fiind chiar micșorată la concentrații de Kollidon 30 cuprinse între 1-5%.

Valorile solubilității clotrimazolului și metronidazolului în funcție de concentrațiile surfactanților, Tween 80 și Solutol HS 15, sunt prezentate în figura 6.

Indiferent de tipul de surfactant, solubilitatea clotrimazolului și metronidazolului a crescut liniar cu mărirea concentrației de surfactant, ca o consecință a includerii substanțelor medicamentoase în micelle.

După cum se poate observa din curbele de solubilizare ale clotrimazolului în prezență de surfactanți, polisorbatul 80, în concentrație de 1%, a determinat o creștere a solubilității clotrimazolului de 33 de ori, la concentrația de 5% solubilitatea a crescut de aproximativ 90 de ori, iar concentrația de 10% tween 80 a condus la o creștere a solubilității de peste 150 de ori. Influența Solutolului HS 15 asupra solubilității clotrimazolului a fost mai redusă decât a polisorbatalui 80, astfel: în concentrații de 1% și 10% a determinat o creștere a solubilității clotrimazolului

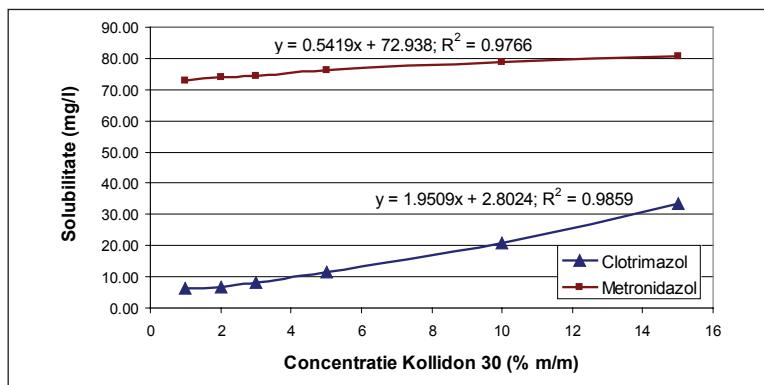


Figura 5. Solubilitatea clotrimazolului și metronidazolului în soluții apoase de 1, 2, 3, 5, 10 și 15% Kollidon 30.

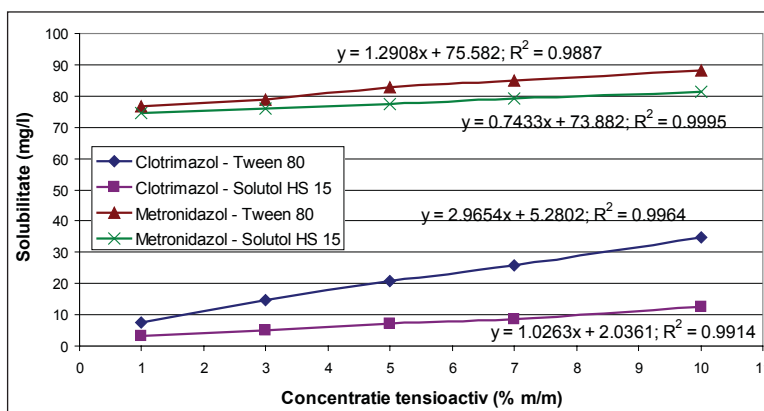


Figura 6. Solubilitatea clotrimazolului și metronidazolului în soluții apoase de 1, 3, 5, 7 și 10% tensioactivi neionici (Tween 80 și Solutol HS 15).

de aproximativ 16 respectiv 60 de ori, iar pentru intervalul de concentrații 3-7%, creșterea de solubilitate a fost de circa 40 de ori. Comparativ, Tweenul 80 (HLB=15), având un lanț hidrocarbonat mai lung decât Solutolul HS 15 (HLB=14-16), a îmbunătățit în măsură mai mare solubilitatea clotrimazolului în apă. Aceste date sugerează că moleculele de clotrimazol nepolare se localizează preferențial în zona hidrofobă a micelilor, situsul solubilizării fiind, prin urmare, nucleul lor hidrofob.

În cazul metronidazolului, curbele de solubilizare în prezență de surfactant arată că solubilitatea sa în apă nu este influențată favorabil de prezența acestora, adică fie scade pentru concentrațiile de 1 și 3% polisorbata 80, respectiv 1, 3 și 5% Solutol HS 15, fie crește nesemnificativ pentru concentrațiile 5, 7 și 10% tween 80, respectiv 7 și 10% Solutol HS 15.

CONCLUZII

Acest studiu a evaluat creșterea solubilității în apă a clotrimazolului și metronidazolului prin utilizarea a 3 tehnici de solubilizare diferite. Toți agenții

solubilizanți utilizați în studiu s-au dovedit a fi mai eficienți pentru clotrimazol decât pentru metronidazol. Tween 80 și Kollidon 30 au fost cei mai eficienți solubilizanți pentru clotrimazol, mărindu-i solubilitatea de aproximativ 30 de ori (la concentrații relativ mici, 1-3%) și 150 de ori (la concentrații mari, 10% și respectiv 15%). De asemenea, propilenglicolul în concentrații mari (70-90%) produce o creștere de aproximativ 30 de ori a solubilității clotrimazolului.

În plus, rezultatele obținute în cazul surfactanților ca solubilizanți pentru clotrimazol sugerează că solubilizarea acestuia se produce, în principal, prin includerea sa în nucleul hidrofob al micelilor.

În acest context, se poate concluziona faptul că studiul furnizează o serie de informații referitoare la solubilizarea clotrimazolului prin diferite metode acceptate în domeniul farmaceutic, informații care pot fi utile în formularea unor preparate farmaceutice lichide sau semisolidale cu clotrimazol.

În cazul metronidazolului, efectul solubilizant al celor patru agenți fie nu s-a manifestat, fie nu a avut semnificație practică.

BIBLIOGRAFIE

1. Hațieganu E, Dumitrescu D, Stecoza C, Morușciac L – Chimie terapeutică vol. 1, Ed. Medicală, București, 2006, 194, 210.
2. Lupuțiu G, Ghiran G – Medicația antiinfecțioasă. Chimioterapie cu specificitate limitată, Sarmis, Cluj-Napoca, 1995, 39, 94.
3. Taneri F, Guneri T, Aigner Z, Erös IU, Kata M – Improvement of the Physicochemical Properties of Clotrimazole by Cyclodextrin Complexation, *J. Incl. Phenom. & Macro. Chem.*, 2003, 46, 1-13.
4. Ahmed MO, Gibaly I El, Ahmed SM – Effect of cyclodextrins on the physicochemical properties and antimycotic activity of clotrimazole, *Int. J. Pharm.*, 1998, 171, 111-121.
5. Popovici I, Lupuleasa D – Tehnologie farmaceutică, Ed. Polirom, București, 2001, 226-238.
6. Myrdal PB, Yalkowsky SH – Solubilization of Drugs in Aqueous Media, în Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd edition, Informa Healthcare, New York, 2007, 3311-3333.
7. Liu R – Water insoluble drug formulation second edition, CRC Press, Taylor&Francis Group, London, 2008, 5-113, 161-195.
8. Modi A, Tayade PA – Comparative Solubility Enhancement Profile of Valdecoxib with Different Solubilization Approaches, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 69(2), 274-278.
9. Rubino JT – Cosolvents and Cosolvency în Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 3rd Edition, Informa Healthcare, New York, 2007, 806-819.
10. Augustijns P, Brewster ME – Solvent Systems and Their Selection in Pharmaceutics and Biopharmaceutics, *Springer AAPS Press*, 2007, 1-151.
11. Chaudhari P, Sharma P, Barhate N, Kulkarni P, Mistry C – Solubility enhancement of hydrophobic drugs using synergistically interacting cyclodextrins and cosolvent, *Current Science*, 2007, 92(11), 1586-1891.
12. Bühler V – Kollidon®. Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, 7th revised edition, BASF, Germania, 2003, 117-124.
13. Kawakami K, Oda N, Miyoshi K, Funaki T, Ida Y – Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2006, 28, 7-14.
14. Tallury P, Randall MK, Thaw KL, Preisser JS, Kalachandra S – Effects of solubilizing surfactants and loading of antiviral, antimicrobial, and antifungal drugs on their release rates from ethylene vinyl acetate copolymer, *Dental Materials*, 2007, 23, 977-982.
15. Rangel-Yagui CO, Pessoa A jr., Tavares LC – Micellar solubilization of drugs, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2005, 8(2), 147-163.