

Glikolowe wyciągi roślinne o działaniu przeciwzapalnym w hydrożelach wytworzonych na bazie Carbopoli

ANETA BERNER-STRZELCZYK, MAGDALENA PIECHOTA-URBAŃSKA

Katedra Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Obok leków z grupy NLPZ o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, w leczeniu bólów reumatycznych z powodzeniem mogą być stosowane leki pochodzenia roślinnego. W pracy podjęto próbę wytworzenia nowej postaci leku aplikowanego na skórę, który zawiera w swym składzie niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz glikolowy ekstrakt roślinny.

Celem badań było osiągnięcie synergii w obszarze działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego. Na bazie polimerów kwasu akrylowego (Carbopol Ultrez 10, Carbopol 980) wytworzono formułacje, zawierające niesteroidowy lek przeciwzapalny (ketoprofen) oraz formułacje zawierające glikolowe ekstrakty roślinne, o potwierdzonym działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym (wyciąg z szałwii, wyciąg z arniki). Wytworzono również formułacje zawierające w swym składzie ketoprofen oraz glikolowy wyciąg roślinny.

Przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytką, wyznaczono parametry lepkościowe badanych preparatów (lepkość strukturalna, granica płynięcia, tiksotropia). Metodą potencjometryczną zmierzono pH wytworzonych hydrożeli. Badanie dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych przeprowadzono metodą membranową, używając do oceny ilości uwolnionej substancji leczniczej metodą spektrofotometryczną.

W pracy oceniono przydatność polimerów kwasu akrylowego (Carbopol Ultrez 10, Carbopol 980) do zastosowania w recepturze hydrożeli dermatologicznych oraz ich kompatybilność z ketoprofenem i substancjami czynnymi, zawartymi w glikolowych ekstraktach roślinnych. Dokonano oceny dostępności farmaceutycznej ketoprofenu oraz substancji leczniczych, zawartych w badanych ekstraktach roślinnych. Oceniono również wpływ składowych ekstraktów, na proces uwalniania ketoprofenu do płynu akceptorowego przez błonę półprzepuszczalną.

Słowa kluczowe: hydrożele przeciwzapalne, ketoprofen, arnika, szalwia, dostępność farmaceutyczna

Glicol plant extracts of anti-inflammatory activity in hydrogels produced on Carbopol base

Summary

Medications originating from plants can be successfully applied in the treatment of rheumatic pain beside those from the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). An attempt was made to produce a new form of a drug applied on skin, which contains NSAID and glycol plant extract in its composition.

The aim of the study was to obtain synergy in the area of analgesic and anti-inflammatory activity. Formulations containing NSAID (ketoprofen) and formulations containing glycol plant extracts of confirmed anti-inflammatory and analgesic activity (extract from sage, extract from arnica) were produced on the basis of acrylic acid polymers (Carbopol Ultrez 10, Carbopol 980). Moreover, formulations were also produced containing ketoprofen and glycol plant extract in their composition. Viscosity parameters of the tested formulations (structural viscosity, yield stress, thixotrophy) were determined with cone-plate digital rheometer. Potentiometric method was used to measure pH of the produced hydrogels. The test for therapeutic agents pharmaceutical availability was performed with membrane method.

Spectrophotometric method was used to estimate the quantity of the released therapeutic agent.

The usefulness of acrylic acid polymers (Carbopol Ultrez 10, Carbopol 980) was assessed for the application in the prescription of dermatological hydrogels as well as their compatibility with ketoprofen and active substances contained in glycol plant extracts. Pharmaceutical availability was tested of ketoprofen and therapeutic agents contained in the investigated plant extracts. Furthermore, the effect of the components of extracts on the process of ketoprofen release to acceptor fluid through a semipermeable membrane was estimated.

Key words: anti-inflammatory hydrogels, ketoprofen, arnica, sage, pharmaceutical availability

Arnika górska (*Arnica montana*) oraz szalwia lekarska (*Salvia officinalis*) – są roślinami o dobrze poznanym składzie chemicznym, z powodzeniem stosowane w medycynie allopatycznej i w tradycyjnej medycynie ludowej. Surowcem farmakopealnym szalwii są liście i ulistnione wierzchołki pędów, o oznaczonej zawartości olejku eterycznego (FP VI wymaga nie mniej niż 1,0% olejku). Surowiec działa przeciwzapalnie, przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybiczo, ściągająco, zwiększa wydzielanie soków trawiennych, a także hamuje nadmierne pocenie. Takie działanie jest związane z obecnością olejku eterycznego, gorzkich laktonów diterpenowych: karnozol, rosmanol, triterpenów: kwas oleanolowy i ursolowy, garbników katechinowych oraz flawonoidów pochodnych apigeniny i luteoliny [1-5]. Najszerze zastosowanie mają wyciągi z liści szalwii, stosowane jako *antiseptica* w preparatach do jamy ustnej i gardła (roztwory, granulaty, żele, tabletki). Używa się ich również w dolegliwościach skórnych, jak uszkodzenia naskórka, swędzące wypryski, stłuczenia, lekkie oparzenia, żylaki nóg, drobne skaleczenia i czyraki [6]. Szalwia lekarska znajduje szerokie zastosowanie w przemyśle kosmetycznym.

Surowcem farmakopealnym arniki są koszyczki i kwiaty. Substancje czynne są łatwo wchłaniane przez naskórek i szybko docierają do naczyń włosowatych, wzmacniają ich ściany, przeciwdziałają aglutynacji płytek krwi i zapobiegają

tworzeniu się skrzepów żylnych. Działają przeciwzapalnie, przeciwobrzękowo, przyspieszają procesy gojenia [7]. Arnika wykazuje przede wszystkim silne działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze. Stosowana jest w postaci nalewki, maści, emulsji, kremów i kompresów do uśmierzania bólu i leczenia trudno gojących się ran (owrzodzenia, czyraki żylakowate, a także krwawe wybroczyny na skutek urazów), oraz w bólach gośćcowych i reumatycznych. Arnika jest wykorzystywana w medycynie i w celach kosmetycznych [8-10].

Obok leków z grupy NLPZ o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym w leczeniu bólów reumatycznych, z powodzeniem mogą być stosowane leki pochodzenia roślinnego. W pracy podjęto próbę wytworzenia nowej postaci leku aplikowanego na skórę, który zawiera w swym składzie niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz glikolowy ekstrakt roślinny. Celem badań było osiągnięcie synergii w obszarze działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego.

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Materiały

- Ketoprofen – Sigma-Aldrich;
- Glikolowy ekstrakt z arniki - Phytopharm;
- Glikolowy ekstrakt z szalwii - Phytopharm;
- Carbopol Ultrez 10 – Noveon;
- Carbopol 980 – Goodrich;
- Trietanolamina - Polskie Odczynniki Chemiczne;
- Glikol propylenowy - Polskie Odczynniki Chemiczne;
- Chlorek sodu – Polskie Odczynniki Chemiczne.

Aparatura

- Reometr cyfrowy typu stożek-płytką DV–III Brookfield wersja 3,0 wraz z programem komputerowym „Rheocalc for Windows”;
- Termostat łaźniowy PGW E-1, Medingen;

- Mikrokomputerowe urządzenie wielofunkcyjne Microcomputer Multifunction Meter CX– 501 z elektrodą zespoloną typu ESAGP – 306 W, Eurosensor Gliwice;
- Układ pomiarowy do badania szybkości dyfuzji substancji leczniczej z postaci leku podawanej na skórę i TTS;
- Tomofan o grubości ściany $d = 0,0258$ mm, produkcji Tomaszowskich Zakładów Papierniczych;
- Spektrofotometr Nicolet Evolution 300, wersja 1,0, Spectro-Lab;
- Mieszadło mechaniczne R50D, CAT M. Zipperer GmbH;
- Waga techniczna – WPS 60/C, Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag, Radom;
- Waga analityczna – WPT 1–C, Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag, Radom.
- Mikser recepturowy – Unguator automatyczny „Es” firmy Eprus,

RECEPTURA WYTWORZONYCH PODŁOŻY HYDROŻELOWYCH I PREPARATÓW

Ponieważ ketoprofen należy do substancji praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie w badaniach wykorzystano trietanolaminę (TEA), która dzięki dodatkowej grupie aminowej przyczynia się do wzrostu dysocjacji kwasowej ketoprofenu (tworzenie się soli TEA-ketoprofen), a tym samym do zwiększenia jego rozpuszczalności. Trietanolamina została użyta w ilości równomolowej (1:1) w stosunku do ketoprofenu.

Opracowano recepturę modelowych podłoży hydrożelowych, które stanowiły podstawę (*vehiculum*) do wytworzenia formułacji z ketoprofenem oraz glikolowymi wyciągami roślinnymi. W pracy zastosowano dwa wyciągi roślinne: glikolowy wyciąg z arniki oraz glikolowy wyciąg z szałwii.

Na bazie Carbopoli (Carbopol Ultrez 10, Carbopol 980) wytworzono:

- formułacje z wyciągiem z szałwii;
- formułacje z wyciągiem z arniki;
- formułacje z ketoprofenem;

- formulacje zawierające w swym składzie ketoprofen oraz glikolowy wyciąg roślinny. Szczegółowe zestawienie wytworzonych hydrożeli i ich formulacji przedstawiono w tabelach 1 i 2.

WYZNACZENIE PARAMETRÓW LEPKOŚCIOWYCH [11,12,13]

Badania lepkościowe podłoży hydrożelowych przeprowadzono w temp. 37°C, przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytki firmy Brookfield, DV- III, wersja 3,0, połączonego z termostatem łaźniowym PGW E-1 firmy Medingen.

Oznaczanie pH

Oznaczanie aktywności jonów wodorowych (pH) wykonano zgodnie z zaleceniami FP VIII [14].

OCENA SZYBKOŚCI DYFUZJI SUBSTANCJI LECZNICZYCH ZAWARTYCH W WYCIĄGACH ROŚLINNYCH ORAZ SOLI KETOPROFENU Z MODELOWYCH PREPARATÓW DO PŁYNU AKCEPTOROWEGO PRZEZ BŁONĘ PÓŁPRZEPUSZCZALNĄ

Przed przystąpieniem do pomiaru uwalniania substancji leczniczych z modelowych preparatów, wykonano krzywe wzorcowe zależności absorbancji od stężenia substancji leczniczych, zawartych w glikolowych wyciągach roślinnych z szałwii i arniki oraz soli ketoprofen/TEA.

Absorbancję przygotowanych prób oznaczono przy długości fali:

- $\lambda = 281 \text{ nm}$ oraz $\lambda = 324 \text{ nm}$, dla substancji leczniczych zawartych w wyciągu szałwii,
- $\lambda = 325 \text{ nm}$, dla substancji leczniczych zawartych w wyciągu arniki,
- $\lambda = 260 \text{ nm}$, dla soli ketoprofen/TEA.

Zmierzone wartości umożliwiły wyznaczenie krzywych kalibracji zgodnie z prawem Lamberta-Beera (przez aproksymację zmierzonej realnej absorbancji roztworów wzorcowych).

Przebieg zależności absorbancji (A) od stężenia substancji leczniczych (C) przy poziomie istotności $p = 0,05$, opisano równaniem prostej typu:

$A = 0,5357 \times C + 0,0695$ ($r = 0,9977$, $Sr = 0,0016$) dla substancji leczniczych zawartych w wyciągu z szałwii ($\lambda = 281$ nm);

$A = 0,4684 \times C + 0,0560$ ($r = 0,9992$, $Sr = 0,0004$) dla substancji leczniczych zawartych w wyciągu z szałwii ($\lambda = 324$ nm);

$A = 0,9798 \times C + 0,0442$ ($r = 0,9999$, $Sr = 0,0001$) dla substancji leczniczych zawartych w wyciągu z arniki;

$A = 0,6654 \times C + 0,0378$ ($r = 0,9998$, $Sr = 0,0001$) dla soli ketoprofen/TEA.

Badanie szybkości dyfuzji soli ketoprofen/TEA oraz substancji leczniczych zawartych w glikolowych ekstraktach roślinnych z badanych preparatów, przeprowadzono zgodnie z metodyką zawartą w farmakopei FP VIII - Uwalnianie substancji czynnej z systemów transdermalnych metodą z komorą [14]. Funkcje płynu akceptorowego pełnił izotoniczny roztwór chlorku sodu.

Szybkość procesu wymiany masy badano przez oznaczenie ilości substancji leczniczej dyfundującej do płynu akceptorowego, w określonych odstępach czasu metodą spektrofotometryczną.

WYNIKI I DYSKUSJA

Wyniki badań będące średnią arytmetyczną trzech pomiarów, poddano analizie statystycznej na podstawie komputerowego programu statystycznego STATISTICA 5,1 G (Windows 97), określając regresję metodą najmniejszych kwadratów. Wyznaczone na poziomie istotności $p = 0,05$ typy równań regresji charakteryzują się wysokimi wartościami współczynników korelacji ($r > 0,9$ przy $r_{\max} = 1$; dla $n = 7-16$), świadczącymi o ścisłej korelacji między analizowanymi zmiennymi.

Przeprowadzone pomiary lepkościowe umożliwiły wykreślenie krzywych płynięcia (zależność naprężenia stycznego od szybkości ścinania) wytworzonych preparatów. Przykładowe krzywe płynięcia przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Analizując otrzymane wyniki stwierdzono, że krzywe płynięcia badanych formułacji hydrożelowych wytworzonych na bazie Carbopoli, mają przebieg typowy dla płynów nienewtonowskich, rozrzedzonych ścinaniem, dla których naprężenie styczne wzrasta mniej niż proporcjonalnie do wzrostu szybkości ścinania (ryc. 1).

Na uwagę zasługuje fakt, iż po wprowadzeniu do formulacji z ketoprofenem glikolowych wyciągów roślinnych, obserwujemy mniejszą progresję naprężeń ścinających wraz ze wzrostem szybkości ścinania (ryc. 2). Parametry lepkościowe modelowych formulacji przy dwóch dowolnie wybranych szybkościach ścinania przedstawiono w tabeli 3.

Analizując wyniki można zauważyć, iż formulacje wytworzone na bazie Carbopolu Ultrez 10 charakteryzują się mniejszymi wartościami lepkości strukturalnej, niż preparaty wytworzone na bazie karbopolu 980. Przykładowo przy szybkości ścinania 2,0 1/s lepkość podłoża F1A wynosi 145926 mPa·s, a dla formulacji F2A - 171763 mPa·s. Wszystkie wytworzone formulacje posiadają granice płynięcia. Dla formulacji zawierających w swym składzie glikolowe wyciągi roślinne uzyskano stosunkowo duże wartości granic płynięcia, natomiast preparaty zawierające ketoprofen cechują się znacznie mniejszymi wartościami granic płynięcia. Wartości granic płynięcia, pozwalają na wstępne przewidywanie zachowań hydrożeli po aplikacji na skórę czy w opakowaniu. Preparaty o niższej wartości tego parametru są łatwiejsze do rozsmarowywania, czy wyciśnięcia z tuby. W tabeli 4 podano wartości pH wytworzonych maści.

Kinetykę uwalniania substancji leczniczych z preparatów hydrożelowych do płynu akceptorowego, przedstawiono jako zależność między ilością dyfundującej substancji wyrażoną w (mg/cm^2), a czasem ekspozycji (h) (ryc. 3 i 4).

Pola powierzchni pod krzywymi dyfuzji substancji leczniczych obliczono w jednostkach umownych [j.u.] metodą trapezów. Wyniki umieszczono w tabelach 5 i 6.

Analiza danych z tabel 5-6 pozwala zauważyć, iż najwięcej substancji leczniczych uwalnia się z formulacji wytworzonych na Carbopolu Ultrez 10. Na uwagę zasługuje fakt, iż wprowadzenie do preparatów z ketoprofenem glikolowych ekstraktów roślinnych, powoduje nieznaczny wzrost ilości uwolnionego ketoprofenu. Porównanie wyników zawartych w tabelach 3, 5 i 6 wskazuje, że istnieje ścisła zależność pomiędzy właściwościami reologicznymi charakteryzującymi sporządzone hydrożele, a ilością substancji leczniczych uwolnionych z badanych formulacji.

Preparaty o niższych wartościach lepkości przy dowolnie wybranej szybkości ścinania, charakteryzują się wyższymi wartościami pól powierzchni pod krzywymi uwalniania substancji leczniczych. Spośród zaproponowanych preparatów hydrożelowych, proces uwalniania ketoprofenu do płynu akceptorowego najefektywniej przebiega z formulacji wytworzonej na bazie karbopolu Ultrez 10,

zawierającej w swym składzie glikolowy wyciąg z arniki. Formulacja ta charakteryzuje się najmniejszymi wartościami lepkości przy dowolnie wybranych szybkościach ścinania, oraz najmniejszą granicą płynięcia.

Zależność ilości substancji leczniczej od czasu prowadzenia procesu dyfuzji [$C_s = f(t)$] opisano trzema równaniami korelacyjnymi:

1. $y = ax + b$; równanie „0” rzędu;
2. $\ln(100 - c) = -kt + \ln a$; równanie „I” rzędu;
3. $c = Kt^{1/2}$; równanie pierwiastka kwadratowego „square root” (tab. 7 i 8).

Dla szczegółowej analizy przyjęto równanie „I” rzędu oraz równanie pierwiastka kwadratowego, dla których współczynniki korelacji mają wartości najwyższe oraz posiadają aspekt równania farmakokinetycznego, opisującego proces uwalniania z kontrolowaną szybkością dyfuzji.

WNIOSKI

1. Wszystkie badane formulacje to układy lepkoplastyczne posiadające granice płynięcia.
2. Istnieje ścisła zależność pomiędzy właściwościami reologicznymi charakteryzującymi sporządzone hydrożele, a ilością substancji leczniczych uwolnionych z badanych preparatów.
3. Wprowadzenie do formulacji z ketoprofenem glikolowych ekstraktów roślinnych powoduje nieznaczny wzrost ilości uwolnionego ketoprofenu.
4. Spośród zaproponowanych preparatów hydrożelowych proces uwalniania ketoprofenu do płynu akceptorowego najefektywniej przebiega z formulacji, wytworzonej na bazie Carbopolu Ultrez 10 zawierającej w swym składzie glikolowy wyciąg z arniki.

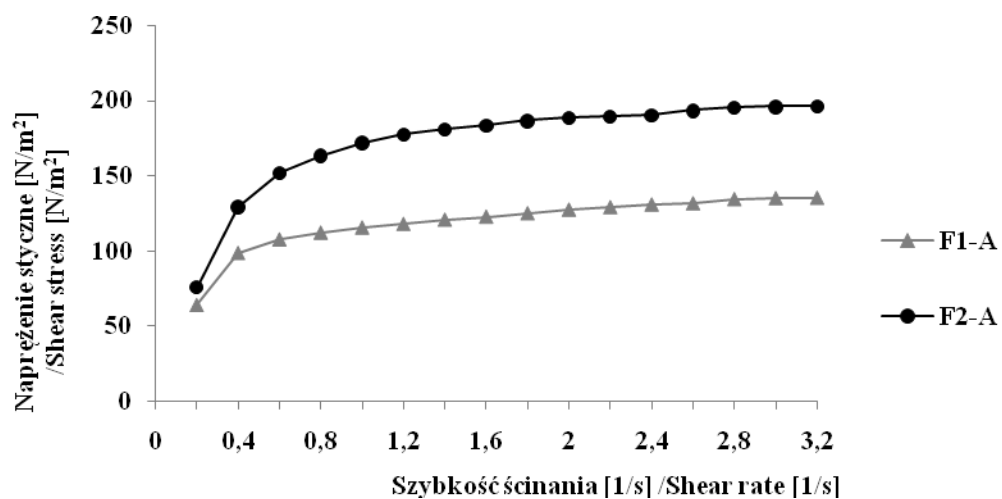
LITERATURA

- [1] Kędzia A.: Aktywność olejku szalwiowego wobec bakterii beztlenowych. Postępy fitoterapii (2006), 7 , 66–70.
- [2] Baricevic D., Sosa S., Della-Loggia R., Tubaro A., Simonovska B., Krasna A.: Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. J. Ethnopharmacol. (2001), 75, 125–132.
- [3] Horiuchi K., Shiota S., Hatano T., Yoshida T., Kuroda T., Tsuchiya T.: Antimicrobial activity of oleanolic acid from *Salvia officinalis* and related compounds on vancomycin-resistant enterococci (VRE). Bioll. Pharm. Bull. (2007), 30, 1147-1149.
- [4] Oniga I., Pârvu A. E., Toiu A., Benedec D.: Effects of *Salvia officinalis* L. extract on experimental acute inflammation. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. (2007) 111, 290–294.
- [5] Farmakopea Polska wydanie VI polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa (2002).
- [6] Lee T. Y., Wang G. J., Chiu J. H., Lin H. C.: Long-term administration of *Salvia miltiorrhiza* ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology (2003), 55, 1561–1568.
- [7] Tekko I. A., Bonner M. C., Bowen R. D., Williams A.C.: Permeation of bioactive constituents from *Arnica montana* preparations through human skin in-vitro. Journal of Pharmacy and Pharmacology (2006), 58, 1167-1176.
- [8] Alfredo P. P., Anaruma C. A., Pião A. C., João S. M., Casarotto R. A.: Effects of phonophoresis with *Arnica Montana* onto acute inflammatory process in rat skeletal muscles: an experimental study. Ultrasonics (2009), 49, 466-471.
- [8] Baumann L. S.: Less-known botanical cosmeceuticals. Dermatol. Ther. (2007), 20, 330-342.
- [9] Wagner S., Suter A., Merfort I.: Skin penetration studies of *Arnica* preparations and of their sesquiterpene lactones. Planta Med. (2004), 70, 897-903.
- [10] Górecki M., Zalewska A.: Reometryczna analiza farmaceutycznych układów rozproszonych. Farmacja Polska (2000), 56, 748-753.
- [11] Górecki M.: Reologia farmaceutyczna – perspektywy rozwoju. Farmacja Polska (1996), 52, 739-743.

- [12] Ferguson J., Kembłowski Z.: Reologia stosowana płynów. Marcus sc, Łódź (1995), 2, 10-16.
- [13] Farmakopea Polska VIII, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne 2008, tom 1, 139.

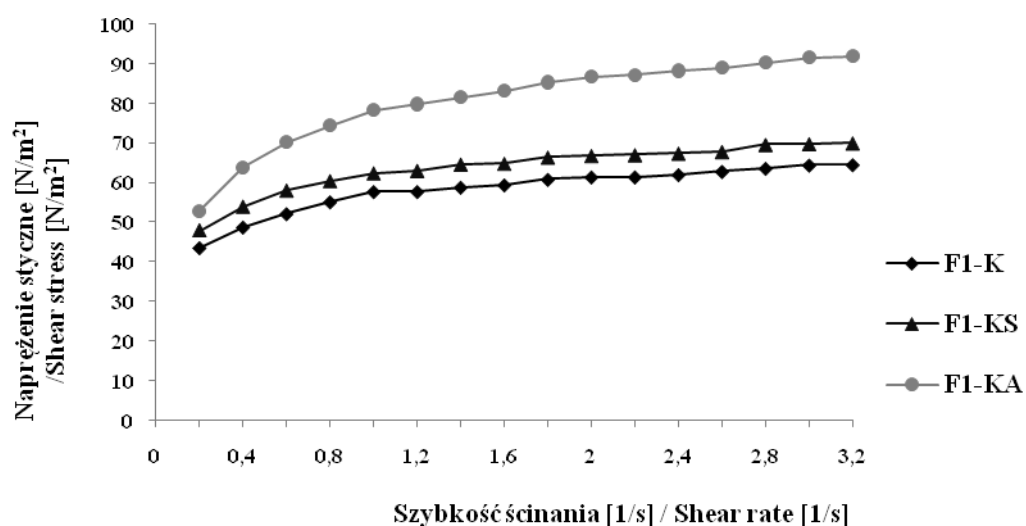
Adres do korespondencji

Zakład Farmacji Aptecznej
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. 042 677-92-40
e-mail: magdalena.piechota_xl@wp.pl



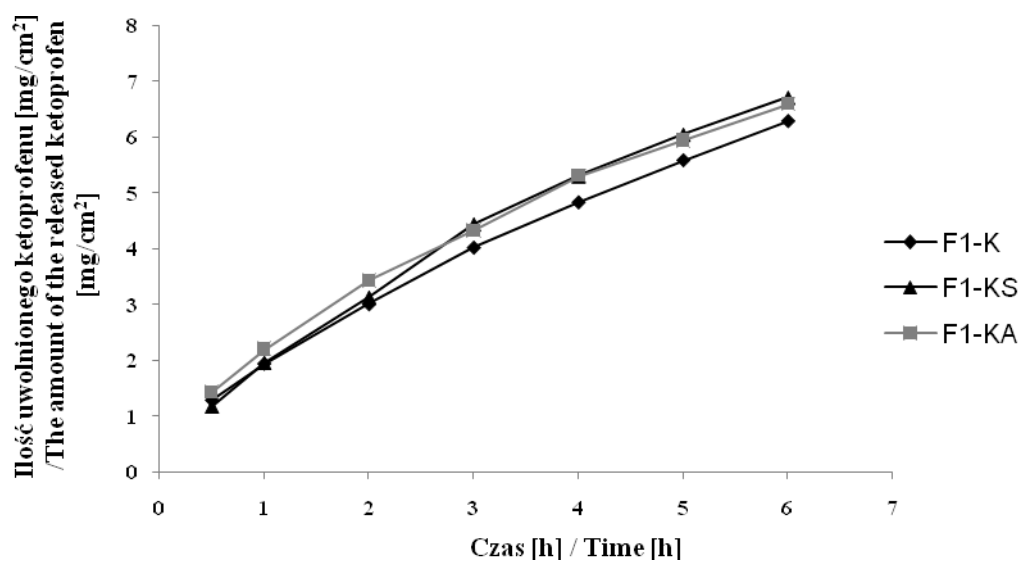
Ryc. 1. Krzywe płynięcia formulacji hydrożelowych z glikolowym wyciągiem z arniki wyznaczone w temperaturze 37°C

Fig. 1. Flow curves of hydrogel formulations with glycol extract from sage determined at 37°C



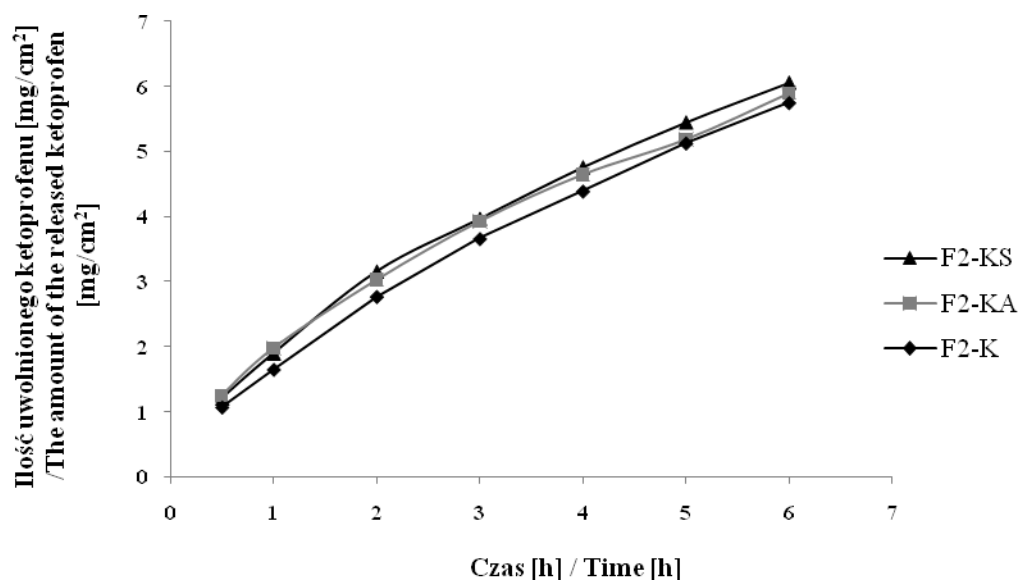
Ryc. 2. Krzywe płynięcia formułacji z ketoprofenem wytworzone na bazie Carbopolu Ultrez 10 wyznaczone w temperaturze 37°C

Fig. 2. Flow curves of hydrogel formulations with ketoprofen on Carbopol Ultrez 10 base determined at 37°C



Ryc. 3. Kinetyka uwalniania ketoprofenu z formulacji hydrożelowych wytworzonych na bazie Carbopolu Ultrez 10

Fig. 3. Kinetics of ketoprofen release from hydrogel formulations produced on the base of Carbopol Ultrez 10



Ryc. 4. Kinetyka uwalniania ketoprofenu z formulacji hydrożelowych
wytworzonych na bazie Carbopolu 980

Fig. 4. Kinetics of ketoprofen release from hydrogel formulations
produced on Carbopol 980 base

Tabela 1. Skład badanych formułacji z glikolowymi wyciągami roślinnymi

Table 1. Composition of the tested formulations with glycol plant extracts

	Carbopol Ultrez 10 [g] Carbopol Ultrez 10 [g]	Carbopol 980 [g] Carbopol 980 [g]	Trietanolamina [g] Trietanolamine [g]	Wyciąg glikolowy z szatwii [g] Glycol extract from sage [g]	Wyciąg glikolowy z arniki [g] Glycol extract from arnica [g]	Woda destylowana [g] do Distilled water [g]
F1-S	1,0		1,5		10,0	100,0
F2-S		1,0	1,5		10,0	100,0
F1-A	1,0		1,5	10,0		100,0
F2-A		1,0	1,5	10,0		100,0

Tabela 2. Skład formułacji hydrożelowych z ketoprofenem i glikolowymi wyciągami roślinnymi

Table 2. Composition of hydrogel formulations with ketoprofen and glycol plant extracts

	Carbopol Ultrez 10 [g] Carbopol Ultrez 10 [g]	Carbopol 980 [g] Carbopol 980 [g]	Trietanolamina [g] Trietanolamine [g]	Ketoprofen [g] Ketoprofen [g]	Wyciąg glikolowy z szalwii [g] Glycol extract from sage [g]	Glikol propylenowy [g] Propylene glycol [g]	Wyciąg glikolowy z arniki [g] Glycol extract from arnica [g]	Woda destylowana [g] do Distilled water [g]
F1-K	1,0	-	2,96	2,5	-	10,0	-	100,0
F1-KS	1,0	-	2,96	2,5	10,0	-	-	100,0
F1-KA	1,0	-	2,96	2,5	-	-	10,0	100,0
F2-K	-	1,0	2,96	2,5	-	10,0	-	100,0
F2-KS	-	1,0	2,96	2,5	10,0	-	-	100,0
F2-KA	-	1,0	2,96	2,5	-	-	10,0	100,0

Tabela 3. Parametry lepkościowe badanych formułacji wyznaczone w temp. 37°C przy dwóch dowolnie wybranych szybkościach ścinania
Table 3. Viscosity parameters of the tested formulations determined at 37°C at two randomly selected shear rates

Nazwa formułacji Name of formulation	Szybkość ścinania 1,0 1/s Shear rate 1,0 1/s		Szybkość ścinania 2,0 1/s Shear rate 2,0 1/s		Granica płynięcia [N/m ²] Yeld stress[N/m ²]
	Naprężenie styczne [N/m ²] Shear stress[N/m ²]	Lepkość [mPa·s] Viscosity [mPa·s]	Naprężenie styczne [N/m ²] Shear stress [N/m ²]	Lepkość [mPa·s] Viscosity [mPa·s]	
F1-S	160,0	160034	177,9	88963	86,9
F1-A	115,3	145926	127,2	63616	70,7
F1-K	57,7	57652	61,4	30715	41,7
F1-KS	56,9	56857	64,0	32007	36,5
F1-KA	38,8	38766	45,1	22564	20,0
F2-S	178,7	178721	207,3	103674	79,3
F2-A	171,8	171763	188,3	94132	90,4
F2-K	55,7	55664	63,6	31808	31,7
F2-KS	62,4	62423	67,0	33498	46,7
F2-KA	78,3	78327	86,7	43338	50,6

Tabela 4. Wartości pH badanych formułacji

Table 4. pH values of the tested formulations

Rodzaj formułacji Formulation	pH
F1-S	7,2
F1-A	7,2
F1-K	7,1
F1-KS	7,1
F1-KA	7,3
F2-S	7,6
F2-A	7,6
F2-K	7,5
F2-KS	7,1
F2-KA	7,1

Tabela 5. Wartości stałych szybkości uwalniania substancji leczniczych zawartych w glikolowych wyciągach roślinnych z badanych formułacji oraz wartości pól powierzchni pod krzywymi uwalniania

Table 5. The values of constant shear rates of therapeutic agents contained in glycol plant extracts from selected formulations and the values of the areas under the release curves

Rodzaj formułacji Kind of formulation	Stała szybkości procesu uwalniania [% · min ^{-1/2}] Constant rate of release process [% · min ^{-1/2}]	Pole powierzchni [j. u.] Area [c.u.]
F1-S	1,78	87,27
F2-S	1,67	82,88
F1-A	1,27	62,35
F2-A	1,23	60,68

Tabela 6. Wartości stałych szybkości uwalniania ketoprofenu z badanych
formulacji oraz wartości pól powierzchni pod krzywymi uwalniania
Table 6. The values of constant shear rates of ketoprofen from selected
formulations and the values of the areas under the release curves

Rodzaj formulacji Kind of formulation	Stała szybkości procesu uwalniania [% · min ^{-1/2}] Constant rate of release process [% · min ^{-1/2}]	Pole powierzchni [j. u.] Area [c.u.]
F1-K	2,43	26,75
F1-KS	2,75	28,66
F1-KA	2,50	29,06
F2-K	2,22	24,27
F2-KS	2,39	26,38
F2-KA	2,32	25,74

Tabela 7. Porównanie wartości współczynników korelacji dla równań opisujących szybkość procesu dyfuzji substancji leczniczych z glikolowych wyciągów roślinnych przez błonę do płynu akceptorowego

Table 7. Comparison of the values of correlation coefficients for equations describing the process of diffusion of therapeutic agents from glycol plant extracts through a membrane to acceptor fluid

Nazwa formulacji Formulation	Współczynnik korelacji r_1^* Correlation coefficient r_1^*	Współczynnik korelacji r_2^* Correlation coefficient r_2^*	Współczynnik korelacji r_3^* Correlation coefficient r_3^*
F1-S	0,9702	0,9818	0,9958
F2-S	0,9687	0,9812	0,9969
F1-A	0,9803	0,9899	0,9869
F2-A	0,9508	0,9664	0,9975

* r_1 dla równania $y = ax + b$; r_1 for the equation $y = ax + b$;

r_2 dla równania $\ln(100 - c) = -kt + \ln a$;

r_2 for the equation $\ln(100 - c) = -kt + \ln a$;

r_3 dla równania $c = Kt^{1/2}$; r_3 for the equation $c = Kt^{1/2}$.

Tabela 8. Porównanie wartości współczynników korelacji dla równań opisujących szybkość procesu dyfuzji ketoprofenu przez błonę do płynu akceptorowego

Table 8. Comparison of correlation coefficients for the equations describing the rate of diffusion process of ketoprofen through a membrane to acceptor fluid

Nazwa formulacji Formulation	Współczynnik korelacji r_1^* Correlation coefficient r_1^*	Współczynnik korelacji r_2^* Correlation coefficient r_2^*	Współczynnik korelacji r_3^* Correlation coefficient r_3^*
F1-K	0,9853	0,9964	0,9889
F1-KS	0,9859	0,9979	0,9837
F1-KA	0,9788	0,9939	0,9935
F2-K	0,9869	0,9964	0,9848
F2-KS	0,9808	0,9940	0,9909
F2-KA	0,9782	0,9949	0,9934

* r_1 dla równania $y = ax + b$; r_1 for the equation $y = ax + b$;

r_2 dla równania $\ln(100 - c) = -kt + \ln a$;

r_2 for the equation $\ln(100 - c) = -kt + \ln a$;

r_3 dla równania $c = Kt^{1/2}$; r_3 for the equation $c = Kt^{1/2}$.