

Wpływ suchych, standaryzowanych wyciągów roślinnych na proces uwalniania arbutyny z preparatów aplikowanych na skórę, wytworzonych na bazie Carbopoli

MAGDALENA PIECHOTA-URBAŃSKA

Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

W pracy podjęto próbę oceny wpływu składowych wyciągów roślinnych (wyciąg z ziela pokrzywy, wyciąg z ziela szalwii), na proces uwalniania arbutyny z nowych receptur żeli dermatologicznych o działaniu wybielającym. W tym celu wytworzono formuły zawierające w swym składzie arbutynę oraz suche standaryzowane wyciągi roślinne. Zaproponowane podłoża hydrożelowe zostały przygotowane na bazie dwóch polimerów: Carbopoli Ultrez 10 i Noveonu AA-1.

Zbadano właściwości fizykochemiczne badanych preparatów. Przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytkę wyznaczono parametry lepkościowe. Metodą potencjometryczną zmierzono pH wytworzonych hydrożeli. W warunkach *in vitro* przeprowadzono badanie szybkości uwalniania arbutyny przez błonę półprzepuszczalną do płynu akceptorowego. Szybkość procesu uwalniania określono w odstępach czasu metodą spektrofotometryczną. Oceniono wpływ składowych wyciągów roślinnych na proces dyfuzji arbutyny.

Najwyższą dostępność farmaceutyczną arbutyny uzyskano w badaniach hydrożelu na bazie Noveonu AA-1 z suchym ekstrak-

tem z szalwii (F2-A+Sz). Pole powierzchni pod krzywą uwalniania arbutyny z tego hydrożelu wynosi 25,94 jednostek umownych. Zawartość arbutyny w ostatniej próbce pobranej podczas badania jej uwalniania, wynosiła 5,6509 mg na 1 cm² powierzchni uwalniania. Dla formuły F2-A+Sz uzyskano także korzystne aplikacyjnie parametry reologiczne, takie jak: niska wartość lepkości strukturalnej (31497 mPa·s przy szybkości ścinania 2,0 1/s) oraz granicy płynięcia (22,9 N/m²). Wszystkie badane formuły po 6-miesięcznym okresie przechowywania, cechuje stabilność reologiczna oraz wysoka dostępność farmaceutyczna arbutyny.

Słowa kluczowe: hydrożele, suchy wyciąg z szalwii lekarskiej, suchy wyciąg z pokrzywy zwyczajnej, dostępność farmaceutyczna, właściwości reologiczne

The effect of dry standardized plant extracts on the process of arbutin release from topical preparations produced on Carbopol base

Summary

An attempt was made to estimate the effect of plant extract components (nettle extract, sage extract) on the process of arbutin release from new prescriptions of skin-bleaching gels. Formulations containing arbutin and dry standardized plant extracts were produced for this purpose. The suggested hydrogel vehicles were prepared on the base of two polymers: Carbopol Ultrez 10 and Noveon AA-1.

The preparations were subjected to physicochemical tests. Viscosity parameters were determined using cone-plate digital rheometer. Potentiometric method was used to measure pH of the produced hydrogels. The rate of arbutin release through a semipermeable membrane to the acceptor fluid was tested *in vitro*. The rate of the process of release was determined at defined time intervals by spectrophotometric method. The effect of plant extract components on arbutin process of diffusion was estimated.

The highest pharmaceutical availability of arbutin was obtained for hydrogels on Noveon AA-1 base with dry sage extract (F2-A+Sz). The area under the curve of arbutin release from this hydrogel was 25,94 c.u. The arbutin content in the last sample collected during the test of its release was 5,6509 mg/cm² of the area of release. There were also obtained beneficial applicative rheological parameters, such as: low structural viscosity value (31497 mPa·s at shear rate 2,01 1/s) and yield stress (22,9 N/m²) for F2-A+Sz formulation. All tested formulations demonstrated rheological stability and high pharmaceutical availability after six months of storage.

Key words: hydrogels, dry sage extract, dry nettle extract, pharmaceutical availability, rheological properties

WPROWADZENIE

W ostatnim czasie arbutynę jako czystą substancję chemiczną doceniono w przemyśle kosmetycznym, jako składnik różnego rodzaju preparatów stosowanych w leczeniu zmian hiperpigmentacyjnych skóry. Arbutyna znajduje zastosowanie przy rozjaśnianiu piegów, plam wątrobowych, zmian posłonecznych oraz w leczeniu melazmy. Ze względu na właściwości antybakteryjne i przeciwzapalne, używana jest również w leczeniu zmian alergicznych skóry.

Na podstawie licznych badań dowiedziono, że mechanizm wybielającego działania arbutyny polega na:

- hamowaniu syntezy melaniny przez hamowanie ekspresji tyrozynazy – kluczowego enzymu w biosyntezie barwnika skóry;
- kompetycyjnym hamowaniu aktywności tyrozynazy;
- hamowaniu autooksydacji dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) – końcowego procesu prowadzącego do powstania melaniny [1–5].

Dodatkową zaletą zastosowania arbutyny w dermokosmetykach jest jej aktywność antyoksydacyjna, przeciwmarszczkowa oraz ochrona przed szkodliwym promieniowaniem słonecznym UVB/UVC. Arbutyna w formach kosmetycznych działa wybielająco, skutecznie hamując aktywność tyrozynazy już w stężeniu 1%. W ostatnim czasie dowiedziono, iż działanie wybielające arbutyny wzmagane jest przez naturalną mikroflorę skóry, głównie *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* [6].

Założeniem podjętych prac badawczych, było wprowadzenie suchych standaryzowanych ekstraktów z szalwii i pokrzywy do receptury hydrożeli zawierających arbutynę. Celem pracy była ocena wpływu suchych wyciągów roślinnych na proces dostępności farmaceutycznej arbutyny, oraz ocena właściwości fizykochemicznych hydrożeli w zależności od rodzaju użytego polimeru.

W pracy wykorzystano dwa wyciągi roślinne stosowane od dawna w kosmetyce – wyciąg z szalwii lekarskiej oraz wyciąg z pokrzywy zwyczajnej. Substancje lecznicze zawarte w wymienionych wyciągach, nie znajdują co prawda wykorzystania w leczeniu zmian hiperpigmentacyjnych skóry, ale wykazują korzystne właściwości pielęgnacyjne: łagodzą podrażnienia, działają nawilżająco, ściągająco, odżywczo, przeciwzapalnie i bakteriostatycznie [7–10].

Materiały

- Arbutyna – Sigma-Aldrich;
- Suchy, wodny wyciąg z ziela szalwii lekarskiej (*Extractum Salviae aq. siccum*), s. 0153705/05 – Phytopharm;
- Suchy, wodny wyciąg z ziela pokrzywy zwyczajnej (*Extractum Urticae aq. siccum*), s. 0125 715 – Phytopharm;
- Carbopol Ultrez 10 – Noveon Inc.;
- Noveon AA-1 – Noveon Inc.;
- Trietanolamina – Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice;
- Glikol propylenowy – Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice;
- Chlorek sodu – Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice;
- Nipaginy (Hydroksybenzoestan metylu, Hydroksybenzoestan propylu) – Fluka.

Aparatura

- Reometr cyfrowy typu stożek-płytki 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 ESAGP – 306 W, Euro-sensor;
- Wagosuszarka MAC 50, Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag, Radom;
- Aparat do badania uwalniania substancji leczniczej z postaci leku DT 600 HH, Erweka;
- Błona półprzepuszczalna Visking, Serwa;
- Spektrofotometr Nicolet Evolution 300, wersja 1,0, Spectro-Lab;
- 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” Eprus.

RECEPTURA WYTWORZONYCH PODŁOŻY HYDROŻELOWYCH I PREPARATÓW

Modelowe formułacje hydrożelowe zostały przygotowane na bazie Carbopolu Ultrez 10 oraz Noveonu AA-1.

Wytworzono następujące typy formułacji:

- formułacje zawierające arbutynę;
- formułacje zawierające arbutynę oraz suchy wyciąg roślinny.

Dla celów porównawczych wytworzono także preparaty zawierające suche wyciągi roślinne. Szczegółowe zestawienie wytworzonych preparatów przedstawiono w tabeli 1.

Wyznaczenie parametrów lepkościowych [11–13]

Badania lepkościowe preparatów 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.

Badanie kinetyki utraty lotnych składowych z hydrożeli

Oznaczenie szybkości utraty wody przeprowadzono z powierzchni szalek aluminiowych o średnicy $d(2r) = 9 \text{ cm}$ i powierzchni $P(\Pi r^2)$, które pokryto jednolitą warstwą hydrożeli. Płytki umieszczono w wago-suszarce o temp. $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ i co 15 min. oznaczano masę próbek.

TABELA 1. Skład badanych formułacji hydrożelowych

TABLE 1. The composition of the tested hydrogel formulations

	Carbopol Ultrez 10 [g] Carbopol Ultrez 10 [g]	Noveon AA-1 [g] Noveon AA-1 [g]	Trietanolamina [g] Trietanolamine [g]	Arbutyna [g] Arbutin [g]	Wyciąg suchy z szalwii [g] Dry extract from <i>Salvia</i> [g]	Wyciąg suchy z pokrzywy [g] Dry extract from <i>Urtica</i> [g]	Glikol propylenowy [g] Propylene glycol [g]	Nipaginy [g] Nipagin [g]	Woda [g] do Water [g]
F1-A	1,0	–	1,5	2,0	–	–	10,0	0,2	100,0
F1-A+Sz	1,0	–	1,5	2,0	1,0	–	10,0	0,2	100,0
F1-A+P	1,0	–	1,5	2,0	–	1,0	10,0	0,2	100,0
F2-A	–	1,0	1,5	2,0	–	–	10,0	0,2	100,0
F2-A+Sz	–	1,0	1,5	2,0	1,0	–	10,0	0,2	100,0
F2-A+P	–	1,0	1,5	2,0	–	1,0	10,0	0,2	100,0

Oznaczanie pH [14]

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

Ocena szybkości dyfuzji arbutyny z modelowych preparatów do płynu akceptorowego przez błonę półprzepuszczalną

Badanie szybkości uwalniania arbutyny z wytworzonych modelowych formułacji, przeprowadzono techniką stosowaną dla transdermalnych systemów terapeutycznych (TTS), zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej i FP VIII, przy użyciu metody z komorą [15]. Funkcje płynu akceptorowego pełnił izotoniczny roztwór chlorku sodu. Szybkość procesu uwalniania arbutyny z wytworzonych formułacji przez błonę półprzepuszczalną (Visking), badano przez oznaczenie ilości dyfundującej arbutyny do płynu akceptorowego, w określonych odstępach czasu metodą spektrofotometryczną.

Absorbancję przygotowanych prób oznaczono przy długości fali $\lambda = 280$ nm, przy użyciu równania:

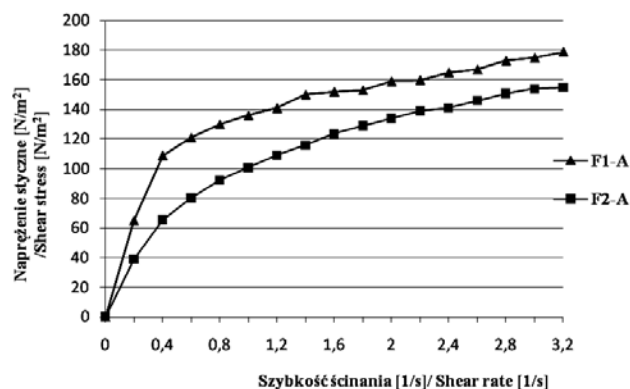
$$A = 0,0728 \times C \quad (Sr = 0,0001).$$

REZULTAT 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 rycinie 1.

Krzywe płynięcia hydrożeli nie są liniami prostymi, przechodzącymi przez początek układu współrzędnych. Wraz ze wzrostem szybkości ścinania następuje regresja naprężeń stycznych, które rosną wolniej niż liniowo. Jest to charakterystyczne dla układów nienewtonowskich rozrzedzanych ścinaniem.



RYC. 1. Krzywe płynięcia formułacji hydrożelowych z arbutyną wyznaczone w temp. 37°C

FIG. 1. Flow curves of hydrogel formulations with arbutin determined at 37°C

Wykonanie krzywych płynięcia umożliwiło porównanie wartości lepkości strukturalnej hydrożeli oraz wartości ich granicy płynięcia. Granicę płynięcia hydrożeli wyznaczono przez opisanie zależności naprężenia stycznego od szybkości ścinania matematycznym modelem Cassona. Jest to model reologiczny, zalecany do opisu krzywych płynięcia nieliniowych płynów plastyczno-lepkich. Wyniki zestawiono w tabeli 2.

Wyniki badań lepkościowych można w pewnym stopniu skorelować z dostępnością farmaceutyczną. Duża dostępność farmaceutyczna jest tłumaczona niską lepkością układu w temp. 37°C. Jak wynika z tabeli 2, formułacje wykonane na bazie Carbopolu Ultrez 10 charakteryzują się znacznie wyższymi wartościami lepkości strukturalnej, niż formułacje wykonane na bazie Noveonu AA-1. Wprowadzenie do formułacji suchych wyciągów roślinnych, powoduje spadek lepkości badanych preparatów oraz ich granic płynięcia. Dla formułacji F2-A+Sz uzyskano najkorzystniejsze parametry reologiczne: niska wartość lepkości strukturalnej (31497 mPa·s przy szybkości ścinania 2,0 1/s) oraz granicy płynięcia (22,9 N/m²). Formułacja ta powinna łatwo rozsmarowywać się na skórze oraz wyciskać z tuby. W tabeli 3 podano wartości pH wytworzonych formułacji hydrożelowych.

Kinetykę uwalniania arbutyny z badanych preparatów hydrożelowych do płynu akceptorowego, przedstawiono jako zależności między ilością dyfundującej substancji leczniczej wyrażoną w (mg/cm²), a czasem ekspozycji (h) (ryc. 2 i 3).

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

TABELA 2. Parametry lepkościowe modelowych preparatów wyznaczone w temp. 37°C przy dwóch dowolnie wybranych szybkościach ścinania

TABLE 2. Viscosity parameters of model preparations determined at 37°C at two randomly selected shear rates

Nazwa formulacji 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]
	Napężenie styczne [N/m ²] Shear stress [N/m ²]	Lepkość [mPa·s] Viscosity [mPa·s]	Napężenie styczne [N/m ²] Shear stress [N/m ²]	Lepkość [mPa·s] Viscosity [mPa·s]	
F1-A	136,6	136632	159,2	76512	76,2
F1-A+Sz	109,5	109549	126,4	62414	55,3
F1-A+P	111,2	111276	130,4	65123	62,6
F2-A	100,0	99996	132,2	67692	34,8
F2-A+Sz	51,9	51932	68,4	31497	22,9
F2-A+P	67,1	67139	80,6	40346	30,4

TABELA 3. Wartości pH badanych formulacji

TABLE 3. pH values of the tested formulations

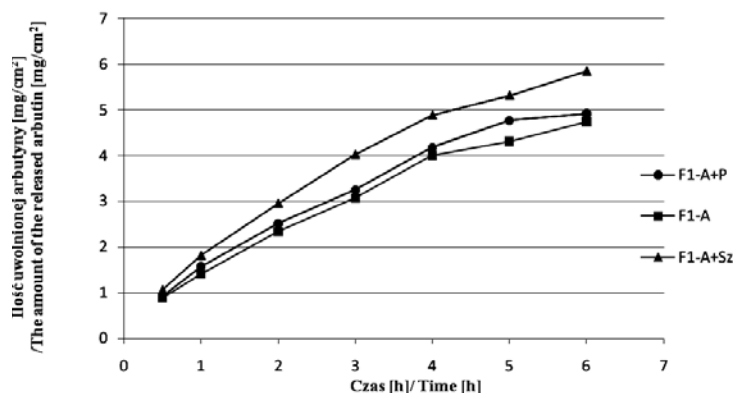
Rodzaj formulacji Formulation	pH
F1-A	7,21
F1-A+Sz	7,32
F1-A+P	7,35
F2-A	7,11
F2-A+Sz	7,24
F2-A+P	7,14

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”.

Do szczegółowej analizy przyjęto równanie „I” rzędu, dla którego współczynniki korelacji (r) mają wartości najwyższe (zbliżone do jedności) oraz posiadają aspekt równania farmakokinetycznego, opisującego proces uwalniania z kontrolowaną szybkością dyfuzji. Pola powierzchni pod krzywymi dyfuzji substancji leczniczych obliczono w jednostkach umownych [j. u.] metodą trapezów. Wyniki umieszczono w tabeli 4.

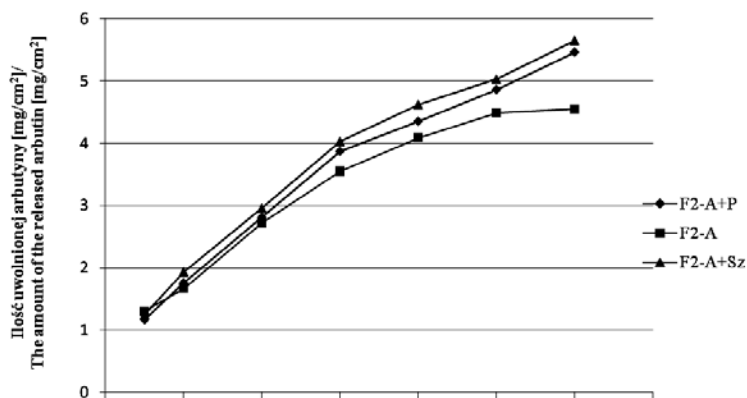
Analiza danych z tabel 2 i 4 pozwala zauważyć, iż najwyższą dostępność farmaceutyczną arbutyny uzyskano w badaniach hydrożelu na bazie Noveonu AA-1 z suchym ekstraktem z szaławii (F2-A+Sz). Pole

powierzchni pod krzywą uwalniania arbutyny z tego hydrożelu wynosi 25,94 jednostek umownych. Zawartość arbutyny w ostatniej próbce pobranej podczas badania jej uwalniania, wynosiła 5,6509 mg na 1 cm² powierzchni uwalniania. Dla formulacji F2-A+Sz uzyskano najkorzystniejsze aplikacyjnie parametry reologiczne. Na uwagę zasługuje fakt, iż formułacje wykonane na bazie Carbopolu Ultrez 10, przy znacznie niższych wartościach lepkości cechuje równie wysoka dostępność farmaceutyczna arbutyny. Wszystkie badane formułacje po 6-miesięcznym okresie przechowywania, cechuje stabilność reologiczna oraz wysoka dostępność farmaceutyczna arbutyny.



Ryc. 2. Kinetyka uwalniania arbutyny z formulacji hydrożelowych wytworzonych na bazie Carbopolu Ultrez

FIG. 2. Kinetics of arbutin release from hydrogel formulations produced on Carbopol Ultrez base



RYC. 3. Kinetyka uwalniania arbutyny z formacji hydrożelowych wytworzonych na bazie Noveonu AA-1

FIG. 3. Kinetics of arbutin release from hydrogel formulations produced on Noveon AA-1 base

Badania lepkościowe oraz ocenę szybkości uwalniania arbutyny z modelowych preparatów, przeprowadzono po 6-miesięcznym okresie przechowywania. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 5.

WNIOSKI

1. Najwyższą dostępność farmaceutyczną arbutyny uzyskano w badaniach hydrożelu na bazie Noveonu AA-1 z suchym ekstraktem z szalwii (F2-A+Sz). Pole powierzchni pod krzywą uwalniania arbutyny z tego hydrożelu wynosi 25,94 jednostek umownych. Zawartość arbutyny w ostatniej próbce pobranej podczas badania jej uwalniania wynosiła 5,6509 mg na 1 cm² powierzchni uwalniania.

TABELA 4. Wartości stałych szybkości uwalniania arbutyny z badanych formacji oraz wartości pól powierzchni pod krzywymi uwalniania

TABLE 4. The values of constant rates of release of arbutin from the tested formulations and the values of the areas under release curves

Rodzaj formacji Formulation	Stała szybkości procesu uwalniania [% · min ^{-1/2}] Constant rate of the release process [% · min ^{-1/2}]	Pole powierzchni [j. u.] Area [c.u.]
F1-A	3,99	21,03
F1-A+Sz	4,70	25,39
F1-A+P	4,23	22,35
F2-A	4,23	22,86
F2-A+Sz	4,81	25,94
F2-A+P	4,65	23,56

TABELA 5. Parametry lepkościowe uzyskane dla formacji hydrożelowych oraz procent uwolnionej arbutyny

TABLE 5. Viscosity parameters obtained for hydrogel formulations and the per cent of released arbutin

Formulacja Formulation	Lepkość [mPa · s] przy szybkości ścinania 1,0 1/s Viscosity [mPa · s] at shear rate 1,01/s		Granica płynięcia [N/m ²] Yield stress [N/m ²]		Procent uwolnionej arbutyny [%] Per cent of released arbutin [%]	
	1*	2*	1*	2*	1*	2*
F1-A	13663	137865	76,2	77,2	76,1	75,4
F1-A+Sz	10954	110432	55,3	56,7	89,6	90,1
F1-A+P	11127	112732	62,6	64,5	82,5	83,2
F2-A	99996	102311	34,8	35,3	79,9	78,6
F2-A+Sz	51932	50761	22,9	24,9	91,1	91,9
F2-A+P	67139	68432	30,4	32,5	84,0	83,8

1* po 24 godzinach; 1* after 24 hours

2* po 6 miesiącach; 2* after 6 months

2. Dla formułacji F2-A+Sz uzyskano także korzystne aplikacyjnie parametry reologiczne, takie jak: niska wartość lepkości strukturalnej (31497 mPa·s przy szybkości ścinania 2,0 1/s) oraz granicy płynięcia (22,9 N/m²).

LITERATURA

- [1] CHAWLA S., DE LONG M. A., VISSCHER M. O., WICKETT R. R., MANGA P., BOISSY R. E.: Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyArbutin and its second - generation derivatives. *Br. J. Dermatol.* (2008), 159 (6), 1265–1274.
- [2] SUGIMOTO K., NISHIMURA T., NOMURA K., KURIKI T.: Syntheses of arbutin- α -glycosides and a comparison of their inhibitory effects with those of α -arbutin and arbutin on human tyrosinase. *Chem. Pharm. Bull.* (2003), 51 (7), 798–801.
- [3] ERTAM I., MUTLU B., UNAI I., ALPER S., KIVCAK B., OZER O.: Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J. Dermatol.* (2008), 35 (9), 570–574.
- [4] BOISSY R. E., VISSCHER M., DELONG M.A.: DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp. Dermatol.* (2005), 14 (8), 601–608.
- [5] ERTAM I., MUTLU B., UNAI I., ALPER S., KIVCAK B., OZER O.: Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, openlabel study. *J. Dermatol.* (2008), 35 (9): 570–574.
- [6] BANG, S. H., HAN S. J., KIM D. H.: Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *J. Cosmet. Dermatol.* (2008), 8 (3), 189–193.
- [7] WECKESSER S., ENGEL K., SIMON-HAARHAUS B., WITTMER A., PELZ K., SCHEMPP C. M.: Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. *Phytomedicine* (2007), 14 (7–8), 508–516.
- [8] BARICEVIC D., SOSA S., DELLA LOGGIA R., TUBARO A., SIMONOVSKA B., KRASNA A., ZUPANCIC A.: Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *J. Ethnopharmacol.* (2001), 75 (2-3), 125–132.
- [9] HORIUCHI K., SHIOTA S., KURODA T., HATANO T., YOSHIDA T., TSUCHIYA T.: Potentiation of antimicrobial activity of aminoglycosides by carnosol from *Salvia officinalis*. *Biol. Pharm. Bull.* (2007), 30 (2), 287–290.
- [10] GÜLÇİN I., KÜFREVIÖĞLU O. I., OKTAY M., BÜYÜKOKUROĞLU M. E.: Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J. Ethnopharmacol.* (2004), 90(2-3), 205–215.
- [11] GÓRECKI M., ZALEWSKA A.: Reometryczna analiza farmaceutycznych układów rozproszonych. *Farmacja Polska* (2000), 56, 748–753.
- [12] GÓRECKI M.: Reologia farmaceutyczna – perspektywy rozwoju. *Farmacja Polska* (1996), 52, 739–743.
- [13] FERGUSON J, KEMBLÓWSKI Z.: Reologia stosowana płynów. *Marcus sc, Łódź* (1995), 2, 10–19.
- [14] *Farmakopea Polska VIII*, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne (2008), tom I, 139.
- [15] *Farmakopea Polska VIII*, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne (2008), tom II, 1092–1094.

Praca finansowana z funduszu prac własnych nr 50213780.

Adres do korespondencji

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

