

VPLYV HUMEKTANTOV NA FARMACEUTICKÚ DOSTUPNOSŤ A REOLOGICKÉ VLASTNOSTI HYDROGÉLOV S LORATADÍNOM

CAPKOVÁ Z., VITKOVÁ Z., VYSOKAIOVÁ V.

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislavě, Katedra galenickej farmácie

SÚHRN

Vplyv humektantov na farmaceutickú dostupnosť a reologické vlastnosti hydrogélů s loratadínom

Príspevok je zameraný na formuláciu antihistaminika loratadínu do hydrogélů. Hodnotenými polymérmi boli Carbopol® 980 a Vivastar® P 5000. Nakoľko nevyhnutnou súčasťou hydrogélů sú aj ďalšie farmaceutické pomocné látky zo skupiny humektantů, príspevku sa hodnotí ich vplyv (glycerolu – GL, propylénglykolu – PG a sorbitolu – SO) na štruktúrnu viskozitu a pH hydrogélů a aj farmaceutickú dostupnosť loratadínu. Na základe výsledkov štúdie sa môže konštatovať, že z hľadiska dermálnej aplikácie sú pre loratadín optimálne hydrogély následovného zloženia: 0,5% Carbopol® 980 + 5% SO a 1,5 % Vivastar® P 5000 + 5 % PG.

K l ú č o v é s l o v á: hydrogély – Carbopol® 980 - Vivastar® P 5000 – loratadín – humektanty

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 187–191

SUMMARY

Effect of Humectants on Pharmaceutical Availability and Rheological Properties of Loratadin-Containing Hydrogels

The paper examines the formulation of the antihistamine loratadin into hydrogels, the polymers under evaluation being Carbopol® 980 and Vivastar® P 5000. As other pharmaceutical auxiliary substances from the group of humectants are an indispensable component of hydrogels, the paper evaluates their influence (glycerol – GL, propylene glycol – PG, and sorbitol – SO) on the structural viscosity and pH of hydrogels as well as pharmaceutical availability of loratadin. On the basis of the results of the study it can be concluded that from the viewpoint of dermal administration of loratadin the hydrogels of the following composition are optimal: 0.5% Carbopol® 980 + 5% SO and 1.5 % Vivastar® P 5000 + 5 % PG.

K e y w o r d s: hydrogels – Carbopol® 980 – Vivastar® P 5000 – loratadin – humectants

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 187–191

Má

Úvod

Predmetom tohto príspevku je formulácia loratadínu do carbopolových a vivastarových hydrogélů. Loratadín je silné a selektívne H₁-antihistaminikum 2. generácie s len minimálnymi CNS tlmivými účinkami. Hlavnou indikačnou oblasťou loratadínu je liečenie alergických príznakov (alergická rinitída, alergická konjunktivitída, alergické kožné prejavy, svrbenie pri atopickkej dermatitíde). Pri liečení pôsobí protiedematózne, protiexsudatívne, spôsobuje dekonjesciu slizníc a výrazne zmiernuje svrbenie. Tým, že je vysoko selektívnym liečivom, ktoré blokuje H₁-receptory a stabilizuje

zuje mastocyty, výrazne napomáha inhibícii alergického zápalu¹⁻²).

Polyakrylátové hydrogély sú v súčasnosti u pacientů veľmi obľúbené, pretože sa dobre vstrebávajú, nezanechávajú pocit mastnoty, sú transparentné, a tým vzhľadovo atraktívne a pôsobia chladivo. Medzi ďalšie jeho výhody patria stabilita aktívnej zložky, stabilita pomocnej látky, mikrobiálna nezávadnosť a homogenita. Carbopol® je polymér, ktorý má uplatnenie aj pri formulácii mastových základů, pre zahustenie topických locionů, krémů a hydrogélů. Tento typ polyméru sa tiež používa k modifikácii reologických vlastností vodných sústav a stabilizovaniu viacfázových systémů, ako sú emulzie

a suspenzie³⁾. Štúdiom tejto pomocnej látky pri formulácii dermálnych polotuhých liekov je predmetom rozsiahleho výskumu⁴⁻⁷⁾.

Paleta makromolekulových látok na prípravu hydrogéllov je stále obohacovaná o nové gélotvorné látky. Jednými z nich sú aj modifikované deriváty škrobu, medzi ktoré patrí aj Vivastar® (sodná soľ priečne sieťovaného o-karboxymetylškrobu). Disponuje podobnými vlastnosťami ako natívny škrob, ale na rozdiel od neho napučíava a rozpúšťa sa aj v studenej vode, a to relatívne rýchlo. Rýchla rozpustnosť Vivastaru® je jeho veľkou prednosťou pred ostatnými molekulovými koloidmi, lebo umožňuje pripravovať slizy a hydrogély v čase potreby. Jeho napučíavacia schopnosť klesá so znižovaním hodnoty pH prostredia. Táto citlivosť na pH závisí od stupňa substitúcie karboxymetylškrobu a rozdelenia karboxymetylsubstituentov.

Viskozita slizy aj hydrogélu sa statím takmer nemení, je však závislá od pH. Určujúcim faktorom koncentrácie polyméru, pri ktorej vznikne hydrogél, je tvar a asymetria jeho častíc. Čím je polymér asymetrickejší, tým nižšiu koncentráciu vyžaduje hydrogél ku svojmu vzniku. Karboxymetylškrobové hydrogély vznikajú už od 1,5% koncentrácie tohto polyméru.

Vivastar® nachádza uplatnenie pri výrobe tabliet (spojivo granulátov), ako stabilizátor suspenzií a emulzií ako aj v kozmetickom priemysle⁸⁾. Štúdiom tejto pomocnej látky pri formulácii dermálnych polotuhých liekov je tiež predmetom rozsiahleho výskumu⁹⁻¹⁴⁾.

Základnými zložkami hydrogélu je gélotvorná látka a voda. Nevyhnutnou súčasťou hydrogéllov sú však aj humektanty (zvlhčovadlá), ktoré zabraňujú strate vody zo systému, do ktorého sa pridávali, a tým zabraňujú aj vykryštalizovaniu v nich rozpustených liečiv. Medzi tieto látky patrí aj glycerol (GL), propylénglykol (PG) a sorbitol (SO). Sú to hydrotopné látky, t.j. látky s vyslovene hydrofílnymi skupinami, a preto pri ich formulácii do liekovej formy treba rátať s ich vplyvom na rozpustnosť liečiv a teda aj na uvoľňovanie liečiva z liekovej formy, čoho dôkazom sú výsledky mnohých prác¹⁵⁻¹⁹⁾.

Práca je zameraná na výber druhu a optimálnej koncentrácie pomocných látok zo skupiny humektantov na základe hodnotenia štruktúrnej viskozity a pH carbopolových a vivastarových hydrogéllov loratadínu bez a s obsahom humektantov a hodnotenia liberácie loratadínu z týchto hydrogéllov.

POKUSNÁ ČASŤ

Použité liečivo, pomocné látky

Loratadín (Química Sintética S. a., Španielsko); Carbopol® 980 (Slovakofarma, a. s., Hlohovec); Vivastar® P 5000 (J. Rettenmaier & Söhne GMBH+CO, Rosenberg, SRN); etanol 96 % (Leopold, SR); chlorid sodný (SPOLCHIM, spol. s. r. o., Bratislava, SR); trietanolamín (Lachema a.s., Brno, ČR); octan sodný (Lachema, Brno, ČR); kyselina octová (Centralchem, Bratislava, SR); propylénglykol (Interpharm, Bratislava, SR); glycerol (Interpharm, Bratislava, SR); sorbitol (Interpharm, Bratislava, SR); čistená voda.

Prístroje

Permeačná aparátúra (Katedra galenickej farmácie FaF UK, Bratislava, SR); permeačná membrána – celofán (Chemosvit, a. s., Svit, SR); spektrofotometer (Philips Pyll Unicam 8625 Ltd., Cambridge, Veľká Británia); termostat U 10 (VEB MLW Prüfgeräte – Werk Medingen, Nemecko SRN); rotačný viskozimeter Viscotester VT 500 s merným systémom SV DIN (Haake, Nemecko); pH meter (Metrohm Ltd., Švajčiarsko); analytické váhy (Mettler – Toledo AG, Greifensee, Švajčiarsko); elektrická miešačka (VEB MLW Prüfgeräte – Werk Medingen, Nemecko SRN).

Príprava carbopolových hydrogéllov loratadínu s prísadou humektantu

Celkom 0,500 g Carbopolu® 980 sa suspendovalo vo vode za stáleho miešania pomocou automatického miešadla, potom sa pridalo 0,100 g loratadínu rozpusteného v etanole a humektant (GL, PG alebo SO) o koncentrácii 5; 10 alebo 15 % (m/m). Nakoniec sa disperzia neutralizovala pridaním 10% vodného roztoku trietanolamínu. Pri príprave blankov sa postupovalo podľa vyššie uvedeného postupu bez použitia loratadínu. Všetky pripravené hydrogély sa nechali stáť 24 h a uchovávali sa pri teplote 5 °C ± 0,2 °C.

Príprava vivastarových hydrogéllov loratadínu s prísadou humektantu

Celkom 1,500 g Vivastaru® P 5000 sa suspendovalo vo vode zahriatej na 50 °C ± 0,2 °C za stáleho miešania pomocou automatického miešadla, potom sa pridalo 0,100 g loratadínu rozpusteného v etanole a humektant (GL, PG alebo SO) o koncentrácii 5, 10 alebo 15 % (m/m) a nakoniec sa dovážila odparená voda. Blanky sa pripravili podľa vyššie uvedeného postupu bez použitia loratadínu. Všetky pripravené hydrogély sa nechali stáť 48 h až do úplného napučania a rozpustenia polyméru a uchovávali sa pri teplote 5 °C ± 0,2 °C.

Metódy hodnotenia

Meranie pH a reologických vlastností hydrogéllov

Hodnoty pH a reologické vlastnosti carbopolových hydrogéllov loratadínu bez a s prísadou humektantu sa merali podľa postupu uvedenom v práci²⁰⁾. Merania sa robili po 1; 7 a 14 dňoch u carbopolových a po 2; 7 a 14 dňoch u vivastarových hydrogéllov.

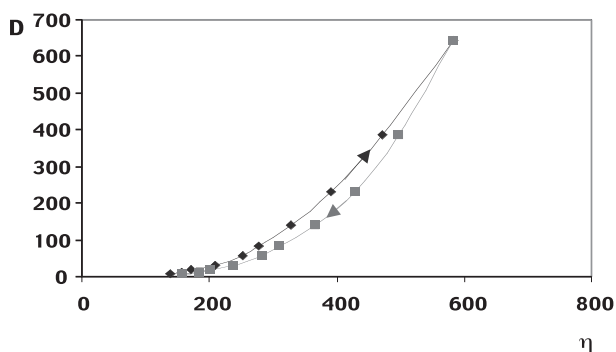
Liberácia loratadínu z hydrogéllov

Permeácia loratadínu z hydrogéllov sa uskutočnila na aparátúre a podľa pracovného postupu uvedenom v práci²⁰⁾. Uvoľnené množstvo liečiva loratadínu sa stanovilo spektrofotometricky pri vlnovej dĺžke $\lambda = 240$ nm.

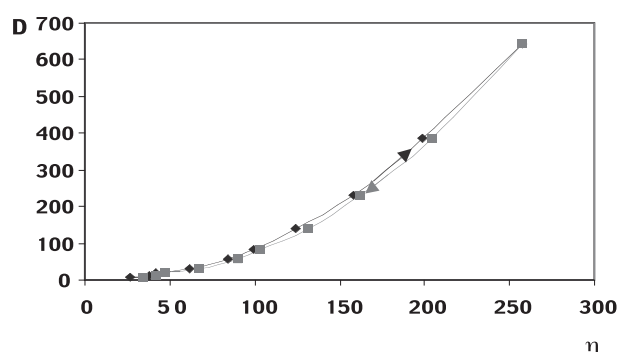
Na štatistické spracovanie výsledkov sa použil Studentov t-test²¹⁾.

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Príspevok predstavuje ďalšiu etapu formulácie antihistaminika – loratadínu do liekovej formy pre účely dermálnej aplikácie. Na prípravu hydrogéllov s obsahom loratadínu sa použili Carbopol® 980 a Vivastar® P 5000. Cieľom bolo vybrať druh a optimálnu koncentráciu humektantu na základe hodnotenia štruktúrnej viskozity



Obr. 1. Toková krivka carbopolových hydrogélů loratadínu s 5 % SO



Obr. 2. Toková krivka vivastarových hydrogélů loratadínu s 5 % PG

Tab. 1. Priemerné hodnoty štruktúrnej viskozity (Pa.s) carbopolových a vivastarových hydrogélů loratadínu bez a s prísadou humektantov pri $D = 644,4 \text{ s}^{-1}$

	Priemerné hodnoty štruktúrnej viskozity hQ (Pa.s)					
	carbopolové hydrogély			vivastarové hydrogély		
	po 1 dni	po 7 dňoch	po 14 dňoch	po 2 dňoch	po 7 dňoch	po 14 dňoch
CAR / VIV	0,877	0,929	0,836	0,440	0,411	0,405
5 % GL	0,845	0,856	0,821	0,399	0,382	0,338
10 % GL	0,920	0,920	0,995	0,379	0,361	0,347
15 % GL	0,804	1,031	1,031	0,417	0,405	0,387
5 % PG	0,903	0,932	0,891	0,399	0,364	0,350
10 % PG	0,957	0,839	0,926	0,408	0,393	0,379
15 % PG	0,874	0,903	0,935	0,411	0,393	0,382
5 % SO	0,903	0,676	0,903	0,399	0,405	0,399
10 % SO	0,955	0,979	0,845	0,453	0,437	0,422
15 % SO	0,929	1,034	1,014	0,510	0,481	0,472

carbopolových a vivastarových hydrogélů loratadínu bez a s prísadou humektantu a *in vitro* hodnotenie liberácie loratadínu z týchto hydrogélů.

Na základe predchádzajúcich pokusov uskutočnených na Katedre galenickej farmácie FaF UK sa vybrala 0,5 % (m/m) koncentrácia Carbopolu® 980²⁰) a 1,5 % (m/m) Vivastaru® P 5000²²) ako gelotvorné látky. Pri príprave hydrogélů bol použitý etanol ako vhodné rozpúšťadlo, ale aj pre jeho antimikrobiálne vlastnosti a chladivý efekt na kožu. Hodnotenými humektantmi boli GL, PG a SO, a to v koncentracii 5; 10 a 15 % (m/m).

Medzi znaky kvality, ktoré môžu priamo ovplyvniť rýchlosť nástupu, intenzitu a čas trvania účinku, patria aj reologické vlastnosti. Na obrázku 1 a 2 sú znázornené príklady tokových kriviek hodnotených hydrogélů. U všetkých carbopolových hydrogélů sa zistilo, že sa jedná o neneutronovské tixotropné systavy, s časovo závislým tokom, ktoré sú žiadané z hľadiska dermálnej aplikácie. Prítomnosť humektantov (GL, PG, SO) v porovnaní s hydrogélmi bez prísady humektantov priebeh tokových kriviek neovplyvnila v prípade GL, v prípade PG a SO došlo k zvýšeniu miery tixotropie. Vivastarové hydrogély bez prísady humektantu tvorili neneutronovské tixotropné systavy s miernou tixotropiou. Prítomnosť humektantov však spôsobila vznik neneutronovských plastických sústav

s časovo nezávislým tokom, ktoré sú tiež vhodné na dermálnu aplikáciu.

V tabuľke 1 sú tokové vlastnosti vyjadrené štruktúrnou viskozitou pri maximálnom použitom rýchlostnom gradiente, t. j. pri $D = 644,4 \text{ s}^{-1}$. Carbopolové hydrogély mali vyššiu štruktúrnú viskozitu ako vivastarové hydrogély, vyplýva to z ich rozdielných vlastností. Jednou z príčin rozdielnej štruktúrnej viskozity hydrogélů s obsahom humektantov je okrem druhu humektanta aj jeho rozdielna koncentrácia. Najvyššia štruktúrna viskozita sa zistila u carbopolových hydrogélů s prísadou 10 % PG a najnižšia s prísadou 15 % GL; u vivastarových hydrogélů bola najvyššia štruktúrna viskozita u gélov s prísadou 15 % (m/m) SO a najnižšia s prísadou 10 % (m/m) GL. Pri porovnaní štruktúrnej viskozity hydrogélů bez a s prísadou humektantov sa môže konštatovať, že prísada humektantov výrazne neovplyvnila ich štruktúrnú viskozitu. Pri sledovaní reologických vlastností hydrogélů počas ich 14dňového skladovania sa nezaznamenali výrazné zmeny (okrem carbopolových hydrogélů s prísadou 5 % GL a SO).

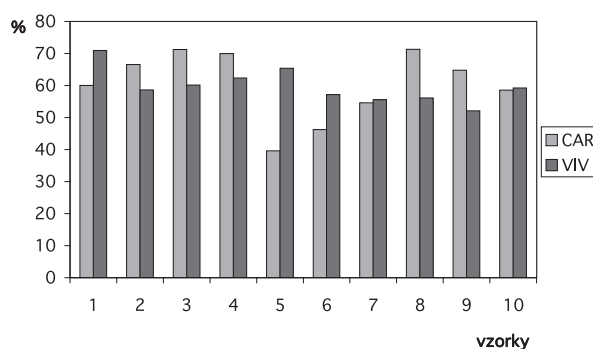
Okrem štruktúrnej viskozity bola hodnotená stabilita pripravených hydrogélů loratadínu bez a s prísadou humektantov aj meraním pH (tab. 2). Hodnoty pH hydrogélů loratadínu bez a s prísadou humektantov sa pohybovali v rozmedzí 5,5–6,8 (Carbopol® 980)

Tab. 2. Priemerné hodnoty pH carbopolových a vivastarových hydrogélů loratadínu bez a s prísadou humektantov

	pH carbopolové hydrogély			pH vivastarové hydrogély		
	po 1 dni	po 7 dňoch	po 14 dňoch	po 2 dňoch	po 7 dňoch	po 14 dňoch
CAR / VIV	5,7	5,5	5,9	6,9	7,0	6,9
5 % GL	6,3	6,4	6,5	7,0	7,0	6,9
10 % GL	6,3	6,3	6,5	6,8	6,7	6,7
15 % GL	6,0	6,3	6,5	6,8	6,7	6,8
5 % PG	6,0	6,5	6,6	7,1	7,0	7,0
10 % PG	6,1	6,7	6,8	7,0	7,1	7,0
15 % PG	6,6	6,4	6,5	7,1	7,1	7,0
5 % SO	6,0	6,4	6,4	6,7	6,8	6,8
10 % SO	5,9	6,0	6,6	6,8	6,8	6,8
15 % SO	6,0	5,9	6,3	6,8	6,8	6,8

Tab. 3. Štatistická významnosť rozdielov medzi priemernými hodnotami kumulovaného uvoľneného množstva loratadínu po 180 minútach z carbopolových a vivastarových hydrogélů bez a s prísadou humektantov (GL, PG, SO)

	Štatisticky významné rozdiely			Štatisticky nevýznamné rozdiely								
	P < 0,01	0,01 < P < 0,02	0,02 < P < 0,05	0,05 < P < 0,1	0,1 < P < 0,2	0,2 < P < 0,3	P > 0,3					
	XXXX	XX	X	****	***	**	*					
				glycerol			propylénglykol			sorbitol		
	5	10	15	5	10	15	5	10	15			
CAR	****	XXX	XX	XX	XX	****	XXX	****	*			
VIV	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX			



Obr. 3. Priemerné hodnoty kumulovaného uvoľneného množstva loratadínu (%) z carbopolových a vivastarových hydrogélů loratadínu bez a s prísadou humektantov po 180 minútach

Vysvetlivky k tabuľkám a grafom

- CAR – carbopolové hydrogély bez humektantu
- VIV – vivastarové hydrogély bez humektantu
- PG – propylénglykol
- GL – glycerol
- SO – sorbitol
- η_Q – štruktúrna viskozita (Pa.s)
- D – rýchlostný spád (s^{-1})

1. hydrogély bez prísady humektantu
2. hydrogély s 5 % GL
3. hydrogély s 10 % GL
4. hydrogély s 15 % GL
5. hydrogély s 5 % PG
6. hydrogély s 10 % PG
7. hydrogély s 15 % PG
8. hydrogély s 5 % SO
9. hydrogély s 10 % SO
10. hydrogély s 15 % SO

a 6,7–7,1 (Vivastar® P 5000), čo je z hľadiska hydrogélův a dermálnej aplikácii optimálne. Získané hodnoty štruktúrnej viskozity a pH sú priemerom 2 paralelných stanovení, pri ktorých sa smerodajná odchýlka pohybovala v intervale $\pm 1,00$. Záverom možno konštatovať, že všetky v príspevku hodnotené hydrogély možno považovať za stabilné.

Kedže je loratadín ťažko rozpustný vo vode, je slabou zásadou a z neho pripravené hydrogély by sa použili na tlmenie prejavov kožnej alergie (teda zápalovej reakcie), pri ktorej dochádza k zníženiu pH pokožky, sa ako optimálne prostredie liberácie ukázala zmes fyziologického roztoku NaCl a tlmivého octanového roztoku.

Farmaceutická dostupnosť loratadínu sa hodnotila na základe kumulovaného uvoľneného množstva liečiva, vyjadreného percentuálne. Na obrázku 3 sú uvedené priemerné hodnoty kumulovaného uvoľneného množstva loratadínu z carbopolových a vivastarových hydrogélův loratadínu bez a s prísadou humektantův v percentách po 180 minútach. Z tohto obrázku je možné vidieť, že v prípade Carbopolu® 980 sa najviac loratadínu uvoľnilo z hydrogélův s prísadou 5 % SO (71,31 %), najmenej z hydrogélův s prísadou 5 % PG (39,56 %) aj napriek tomu, že štruktúrna viskozita obidvoch typův hydrogélův bola rovnaká (pravdepodobne išlo o interakciu medzi liečivom, polymérom a humektantom). Carbopolové hydrogély loratadínu s prísadou 15 % GL mali najnižšiu štruktúrnú viskozitu, uvoľnilo sa 69,91 %, čo síce nie je najviac, ale je blízke najvyššej priemernej hodnote kumulovaného uvoľneného množstva loratadínu. Ako vyplýva z obrázku 3, obsah GL a SO liberáciu loratadínu zvyšovalo a obsah PG znižovalo.

U vivastarových hydrogélův bez prísady humektantův sa uvoľnilo najväčšie množstvo loratadínu (70,94 %), najmenej z hydrogélův s prísadou 10 % (m/m) SO (52,10 %), a to aj napriek tomu, že mali rovnakú viskozitu. Prísada humektantův (GL, PG a SO) liberáciu loratadínu znižovala. Napriek tomu, že sa najviac loratadínu uvoľnilo z hydrogélův bez prísady humektantu, pre ďalšiu fázu výskumu sa použije hydrogél s prísadou 5 % PG (uvoľnilo sa druhé najväčšie množstvo – 65,36 %), pretože súčasťou hydrogélův by mal byť humektant. Pri spracovávaní liečiv a pomocných látok do liekovej formy môže dochádzať k interakciám s vplyvom na farmaceutickú dostupnosť, a to nielen v pozitívnom, ale aj v negatívnom zmysle, čoho dôkazom sú aj naše výsledky.

Zistené výsledky sa vyhodnotili pomocou Studentovho t – testu (tab. 3). V prípade 10 a 15 % GL, 5 a 10 % PG a 5 % SO sa zistila štatistická významnosť rozdielův priemerných hodnôt uvoľneného loratadínu po 180 minútach z carbopolových hydrogélův s prísadou humektantův v porovnaní s hydrogélmi bez prísady humektantu. V prípade vivastarových hydrogélův sa zistili štatisticky významné rozdiely u všetkých hydrogélův s prísadou humektantu oproti hydrogélom bez humektantu.

V tejto fáze výskumu na základe získaných výsledkov štruktúrnej viskozity, liberácie a pH možno konštatovať, že pre loratadín je optimálna 0,5% koncentrácia Carbopolu® 980 s prísadou 5 % SO a 1,5% koncentrácia Vivastaru® P 5000 s prísadou 5 % PG.

Práca bola vypracovaná v rámci riešenia grantového projektu 46/2003/UK a 127/2004/UK.

LITERATÚRA

1. **Urbánek, R.:** Remedica, 1993; 3, s. 216-221.
2. **Gazdík, F., Janek, M.:** Slov. Rev., 2000; 10, 68-70
3. Firemná literatúra: Cleveland, Ohio, Carbopol Pharma, Novon, Inc., 2002.
4. **Kim, J. Y., Song, J. Y., Lee, E. J., Park, S. K.:** Coll. Polymer Sci., 2003; 281, 614-623.
5. **Kristmundsdottir, T., Sigurdsson, P., Thormar, H.:** Drug Devel. Ind. Pharm., 2003; 29, 121-129.
6. **Gungor, S., Bergisadi, N.:** Pharmazie, 2004; 59, 39-41.
7. **Shahiwala, A., Misra, A.:** J. Pharm. Pharmac. Sci., 2002; 5, 220-225.
8. Firemná literatúra: Product Data Sheet Carboxy Methyl Starch (Sodium Starch Glycolate) based on Potato Starch, Ellwangen - Holzmühle, Nemecko, firma J. Rettenmaier & Söhne_{GMBH+CO}, 1997.
9. **Khalil, M., Aly, A. A.:** Starch-starke, 2002; 54, 132-139.
10. **Srokova, I., Ebringerova, A., Heinze, T.:** Tensides Surfactants Detergents, 2001; 38, 277-280.
11. **Seidel, C., Kulicke, W. M., Hess, C. et al.:** Starch-starke, 2001; 53, 305-310.
12. **Vitková, Z., Cirbusová, E., Škarbalová, M. et al.:** Farm. Obzor, 2002; 71, 252-254.
13. **Vitková, Z., Škarbalová, M., Cirbusová, E. et al.:** Čes. slov. Farm., 2003; 52, 93-96.
14. **Vitková, Z., Šubová, M., Cirbusová, E. et al.:** Farm. Obzor, 2003; 72, 59-63.
15. **Vitková, Z., Gardavská, K., Čižmárik, J., Rak, J.:** Acta Pol. Pharm. – Drug Res., 2000; 57, 381-384.
16. **Güngör, S., Bergisadi, N.:** Pharmazie, 2000; 58, 155-157.
17. **Vitková, Z., Šubová, M., Cirbusová, E., Čižmárik, J.:** Zborník abstraktův, 31. technologické dni, Súčasný stav a trendy vo výskume, vývoji a výrobe liekových foriém. Piešťany, 2003, s. 47.
18. **Cirbusová, E., Vitková, Z., Šubová, M. et al.:** Zborník abstraktův, 31. technologické dni, Súčasný stav a trendy vo výskume, vývoji a výrobe liekových foriém. Piešťany, 2003, s. 58.
19. **Cirbusová, E., Vitková, Z., Šubová, M., Čižmárik, J.:** Zborník abstraktův, 31. technologické dni, Súčasný stav a trendy vo výskume, vývoji a výrobe liekových foriém. Piešťany, 2003, s. 59.
20. **Capková, Z., Vitková, Z., Vysokaiová, V.:** Čes. slov. Farm, 2005; 54, 109-113.
21. **Zathurecký, L., Chalabala, M., Janků, I., Modr, Z.:** Biofarmácia a farmakokinetika, 1. vyd. Martin, Osveta, 1989, s. 349.
22. **Capková, Z., Vitková, Z., Vysokaiová, V.:** Farm. Obzor, 2004; 73, 294.

Došlo 24. 2. 2005.

Přijato ke zveřejnění 31. 3. 2005.

PharmDr. Zuzana Capková
 Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
 e-mail: zajkoduracel@seznam.cz