

Suche ekstrakty roślinne w recepturze hydrożeli stomatologicznych z Carbopolem 971P

JUSTYNA KOŁODZIEJSKA,
ANETA BERNER-STRZELCZYK,
MAGDALENA PIECHOTA-URBAŃSKA

Katedra Farmacji Stosowanej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Założeniem podjętych badań było opracowanie receptury stomatologicznego hydrożelu przeciwzapalnego na bazie Carbopolu 971P. Do receptury modelowego hydrożelu wprowadzono suche ekstrakty roślinne (z szalwii i ze skrzypu) oraz niesteroidowy lek przeciwzapalny (ibuprofen sodowy). Celem pracy była ocena dostępności farmaceutycznej zastosowanych substancji leczniczych, oraz zbadanie ich wpływu na właściwości fizykochemiczne wytworzonej postaci leku.

Zbadano parametry fizykochemiczne wytworzonego preparatu. Badania lepkościowe przeprowadzono korzystając z reometru cyfrowego typu stożek-płytką. Rozciągliwość zbadano metodą ekstensometryczną. Przeprowadzono pomiary pH, poprzez bezpośrednie zanurzenie elektrody połączonej z pH-metrem w próbkach hydrożeli o jednakowej masie.

Oszacowano dostępność farmaceutyczną substancji leczniczych zawartych w hydrożelu (składniki czynne ekstraktów roślinnych, ibuprofen sodowy). Szybkość procesu wymiany masy badano metodą spektrofotometryczną, poprzez oznaczenie ilości substancji leczniczych, dyfundujących do płynu akceptorowego w jednakowych odstępach czasu.

Ibuprofen sodowy lepiej uwalnia się z hydrożelu zawierającego ekstrakt ze skrzypu (815,5 j.u.), niż z hydrożelu o analogicznej recepturze zawierającego ekstrakt z szalwii (640,8 j.u.). Hydrożele zawierające suchy ekstrakt ze skrzypu posiadają większą rozciągliwość i niższą lepkość strukturalną oraz wartość granicy płynięcia, niż ich odpowiedniki zawierające ekstrakt z szalwii.

Wprowadzenie ibuprofenu sodowego do receptury hydrożeli z ekstraktami modyfikuje parametry reologiczne (zwiększa rozciągliwość i obniża lepkość preparatu). Badania kinetyki uwalniania substancji leczniczych wykazały, że obecność ibuprofenu sodowego w składzie hydrożeli ma wpływ na zmniejszenie efektywności uwalniania substancji aktywnych, zawartych w tych ekstraktach.

Wartości pH wytworzonych hydrożeli mieszczą się między 7,35 a 7,45 i nie stwarzają w jamie ustnej warunków, sprzyjających demineralizacji tkanek twardych ($5,5 < \text{pH} < 10,5$).

Słowa kluczowe: hydrożele przeciwzapalne, suche ekstrakty roślinne, ibuprofen sodowy, dostępność farmaceutyczna, reologia

Dry plant extracts in the prescription of dental hydrogels with Carbopol 971P

Summary

The study assumption was to work out a prescription for dental anti-inflammatory hydrogel on Carbopol 971P base. Dry plant extracts (sage, horsetail) and nonsteroidal anti-inflammatory drug (sodium ibuprofen) were introduced into the prescription of a model hydrogel. The aim of the study was

to estimate pharmaceutical availability of the applied therapeutic agents and to test their effect on physicochemical properties of the produced form of a drug.

The physicochemical parameters of the produced preparation were tested. Viscosity tests were performed using cone-plate digital rheometer. Extensometric method was used to test extensibility. pH measurements were performed by direct immersing the electrode connected with pH-meter into the hydrogel samples of uniform mass.

Pharmaceutical availability of therapeutic agents contained in hydrogel (active components of plant extracts, sodium ibuprofen) was estimated. The rate of the process of mass exchange was tested by spectrophotometric method determining the quantity of therapeutic agents diffusing into acceptor fluid at the same time intervals. Sodium ibuprofen is better released from the hydrogel containing horsetail extract (815.5 c.u.) than from the hydrogel of parallel prescription containing sage extract (640.8 c.u.). Hydrogels containing dry extract from horsetail have greater extensibility and lower structural viscosity as well as the value of yield stress than equivalent hydrogels containing sage extract.

Introduction of sodium ibuprofen into the prescription of hydrogels with plant extracts modifies rheological parameters (greater extensibility, lower viscosity of the preparation). The tests of the kinetics of therapeutic agents release demonstrated that the presence of sodium ibuprofen in the prescription of hydrogels exerts an influence on the decrease of the effectiveness of the release of active substances contained in these extracts.

Key words: anti-inflammatory hydrogels, dry plant extracts, sodium ibuprofen, pharmaceutical availability, rheology

WPROWADZENIE

Terapia stomatologicznych stanów zapalnych obejmuje stosowanie preparatów z ekstraktami roślinnymi, których zalety to: bardzo dobre współdziałanie z równolegle aplikowanymi lekami syntetycznymi oraz w większości przypadków brak działań ubocznych [1].

Właściwości przeciwzapalne ekstraktu z szalwii wynikają z działania kwasu ursolowego i cyneolu. Ponadto frakcja flawonoidowa tego surowca ogranicza powstawanie płytki nazębnej, (czynnika etiologicznego zapaleń), poprzez działanie przeciwbakteryjnie w stosunku do *Streptococcus mutans* [2–5]. Istotne znaczenie w terapii stanów zapalnych ma również aktywność związków polifenolowych o działaniu antyoksydacyjnym, zawartych w wyciągu ze skrzypu polnego [6].

W nowoczesnej technologii postaci leku, w tym także stomatologicznego, ważne miejsce zajmują polimery kwasu akrylowego (Karbomery). Stosowane w preparatach przeznaczonych na błonę śluzową biorą udział w bioadhezji, co przedłuża czas kontaktu leku z miejscem podania, nie mają wpływu na aktywność biologiczną substancji leczniczej i nie wykazują reakcji alergicznych. Charakteryzują je także dobre właściwości organoleptyczne [7, 8].

W niniejszej pracy podjęto próbę zastosowania Carbopolu 971P jako podłoża dla modelowej postaci leku, zawierającego syntetyczne i naturalne substancje lecznicze o działaniu przeciwzapalnym (ibuprofen sodowy oraz suche ekstrakty z szalwii i ze skrzypu).

Celem pracy była ocena dostępności farmaceutycznej zastosowanych substancji leczniczych, oraz zbadanie ich wpływu na właściwości fizykochemiczne wytworzonej postaci leku.

MATERIAŁ I METODY

Odczynniki

Ibuprofen sodowy (Sigma), suchy ekstrakt z szalwii (Phytopharm Kłęka S.A.), suchy ekstrakt ze skrzypu (Phytopharm Kłęka S.A.), Carbopol 971P NF (Noveon Inc.), trietanolamina (Polskie Odczynniki S. A. Gliwice), ksylitol (Fluka), glikol propylenowy (Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice), hydroksybenzoesan metylu (Fluka), hydroksybenzoesan propylu (Fluka).

Aparatura

Mikser recepturowy MR200 (Alpina), aparat wg Mutimer i wsp., spektrofotometr Nicolet Evolution 300, wersja 1,0 (Spectro-Lab), reometr cyfrowy typu stożek-płytki DV-III wersja 3,0 (Brookfield), termostat łaźniowy PGW E1 (Medingen), pH-metr N5170E wraz z elektrodą typu ERH-131 (Hydromet Gliwice).

Przygotowanie hydrożeli stomatologicznych o działaniu przeciwzapalnym

Przygotowano 4 hydrożele o następującej recepturze zawartej w tabeli 1.

Badanie rozciągliwości hydrożeli

Badanie rozciągliwości hydrożeli przeprowadzono metodą ekstensometryczną w temp. 25°C [9].

Wyznaczanie parametrów lepkościowych hydrożeli

Badania lepkościowe hydrożeli przeprowadzono w temp. 37°C przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytką, połączonego z termostatem łaźniowym [10, 11].

Badanie kinetyki uwalniania substancji aktywnych

Badanie szybkości dyfuzji substancji leczniczych z wytworzonych hydrożeli, prowadzono techniką

wykorzystywaną przy badaniu transdermalnych systemów terapeutycznych wg wymogów Farmakopei Europejskiej VI.

Do pojemnika dializacyjnego o powierzchni wymiany $P = 19,625\text{cm}^2$ (aparat wg Mutimer i wsp.), wprowadzono badane preparaty w jednakowych ilościach wagowych. Powierzchnię preparatów przykrywano membraną dializacyjną typu Visking. Badanie poprzedzała ekspozycja membran dializacyjnych w wodzie destylowanej przez 24h. Całość uszczelniano pokrywą przez dokręcenie nakrętek.

Tak przygotowany pojemnik dializacyjny wprowadzano do termostатовanego naczynia, zawierającego 0,25 dm³ wody destylowanej (FP VII) stanowiącej płyn akceptorowy. Roztwór nad pojemnikiem wprowadzano w ciągły ruch obrotowy przy pomocy mieszadła z prędkością 100 obr/min. Szybkość procesu wymiany masy na granicy faz, badano poprzez analizę spektrofotometryczną ilości substancji leczniczych dyfundujących do płynu biorczego w czasie 5,5-godzinnej ekspozycji.

Ilość uwolnionych substancji aktywnych ekstraktu z szalwii oznaczano przy $\lambda = 282\text{ nm}$ na podstawie równania: $A = 57,3178c + 0,0911$ ($p = 0,05$ i $r \geq 0,9990$), a ilość uwolnionych substancji aktywnych

TABELA 1. Receptura hydrożeli

TABLE 1. Prescription of hydrogels

Składniki Components	H-ESz	H-ESz-IN	H-ES	H-ES -IN
Ibuprofen sodowy (IN) (Sodium ibuprofen)	–	2,0	–	2,0
Suchy ekstrakt z szalwii (Dry sage extract)	1,0	1,0	–	–
Suchy ekstrakt ze skrzypu (Dry horsetail extract)	–	–	1,0	1,0
Ksylitol (Xylitol)	5,0	5,0	5,0	5,0
Carbopol 971 P (Carbopol 971P)	2,0	2,0	2,0	2,0
Trietanolamina (Trietanolamine)	3,0	3,0	3,0	3,0
Glikol propylenowy (Propylene glycol)	10,0	10,0	10,0	10,0
Hydroksybenzoesan metylu (Methyl hydroxybenzoesan)	0,1	0,1	0,1	0,1
Hydroksybenzoesan propylu (Propyl hydroxybenzoesan)	0,1	0,1	0,1	0,1
Woda destylowana (Distilled water)	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0

ekstraktu ze skrzypu przy długości fali $\lambda = 319$ nm na podstawie równania: $A = 0,0438c + 0,0328$ ($p = 0,05$ i $r \geq 0,9992$); (A – absorbancja, c – stężenie).

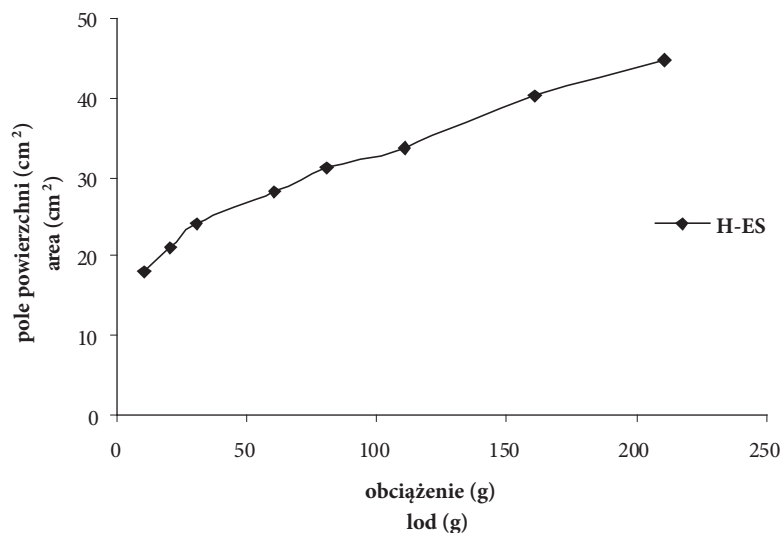
Badanie pH (a_{H^+}) hydrożeli

Pomiar przeprowadzono przez bezpośrednie zanurzenie elektrody połączonej z pH-metrem w próbkach hydrożeli o jednakowej masie. Odczytu pH dokonywano po upływie 0,5 minuty od momentu zanurzenia elektrody.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

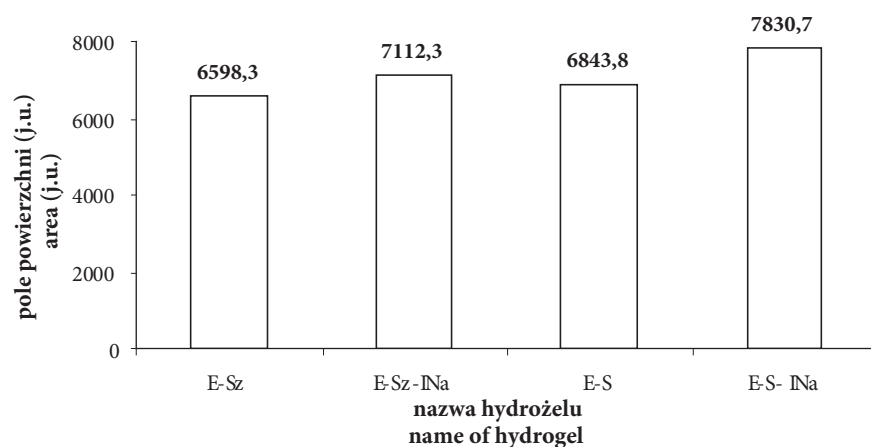
Wyniki badania rozciągliwości

Przykładową krzywą rozciągliwości (zależność pola rozciągniętej powierzchni hydrożelu od przyłożonego obciążenia), wykonaną dla hydrożelu z ekstraktem ze skrzypu przedstawiono na rycinie 1



RYC. 1. Krzywa rozciągliwości hydrożelu z ekstraktem ze skrzypu

FIG. 1. Extensibility curve of hydrogel with horsetail extract



RYC. 2. Pola powierzchni pod krzywymi rozciągliwości hydrożeli z ekstraktami roślinnymi

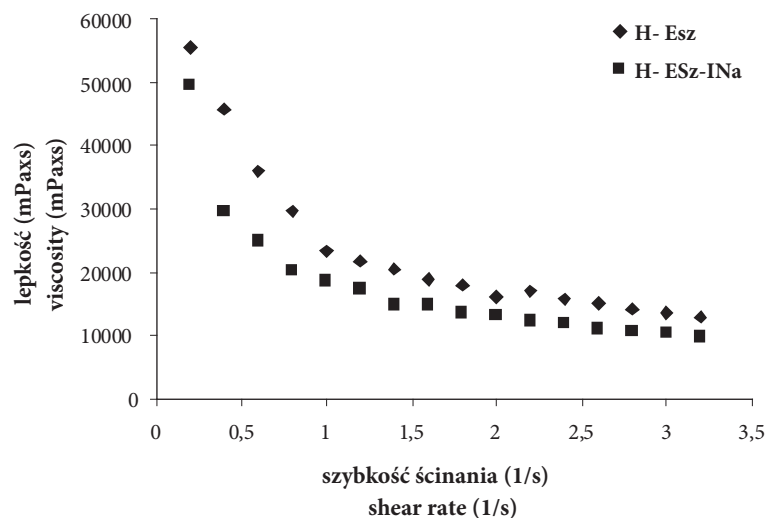
FIG. 2. The area under extensibility curves of hydrogels with plant extracts

Przebieg zależności między polem powierzchni badanych hydrożeli, a przyłożonym obciążeniem opisano na poziomie istotności $p = 0,05$ równaniem regresji typu $y = ax + b$. Parametry a i b równania wykorzystano do obliczenia metodą całkowania, wyrażonych w jednostkach umownych, pól powierzchni P (j. u.) pod krzywymi rozciągliwości. Uzyskane wyniki zestawiono na rycinie 2.

Hydrożele przeciwzapalne z ekstraktem z szalwii i z ekstraktem ze skrzypu posiadają zbliżone parametry ekstensometryczne. Pola powierzchni pod ich krzywymi rozciągliwości wynoszą odpowiednio: 6598,3 oraz 6843,8 j.u. Wprowadzenie ibuprofenu sodowego do receptury hydrożeli z ekstraktami powoduje zwiększenie ich rozciągliwości.

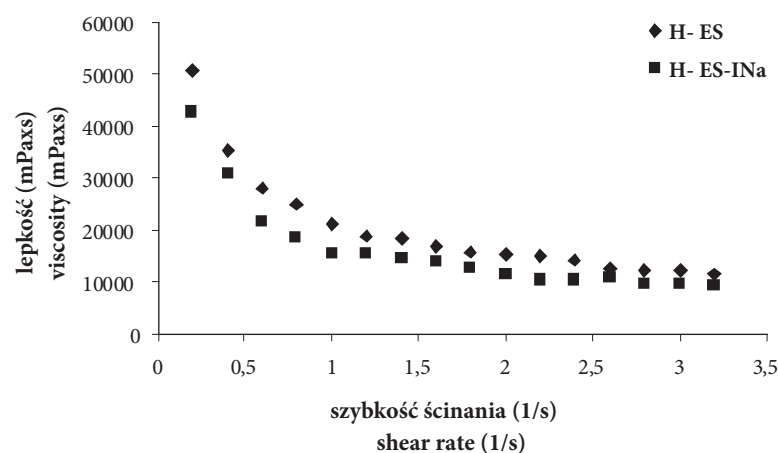
Wyniki badania lepkości

Krzywe lepkości (zależność lepkości od szybkości ścinania) wytworzonych hydrożeli przedstawiono na rycinach 3 i 4.



Ryc. 3. Krzywe lepkości hydrożeli z ekstraktem z szałwii

FIG. 3. Viscosity curves of hydrogels with sage extract



Ryc. 4. Krzywe lepkości hydrożeli z ekstraktem ze skrzypu

FIG. 4. Viscosity curves of hydrogels with horsetail extract

Wartości lepkości strukturalnej wytworzonych hydrożeli uzyskane w badaniach reologicznych przy dwóch dowolnie wybranych szybkościach ścinania, zestawiono w tabeli 2.

Pomiary reologiczne wykazały, że po wprowadzeniu ibuprofenu sodowego do receptury hydrożeli, ich wartość lepkości strukturalnej ulega obniżeniu. Powyższe zaobserwowano przy wszystkich szybkościach ścinania (tab. 2). Najniższą lepkością strukturalną charakteryzuje się hydrożel zawierający zarówno ibuprofen sodowy, jak i ekstrakt ze skrzypu (tab. 2). Na rycinie 5 przedstawiono przykładową krzywą płynięcia hydrożelu z ekstraktem z szałwii i ibuprofenem sodowym.

Krzywe płynięcia wszystkich badanych hydrożeli nie są liniami prostymi przechodzącymi przez początek układu współrzędnych, co wskazuje na nienewtonowski charakter hydrożeli. Są one płynami rozrzedzanymi ścinaniem, dla których naprężenie styczne rośnie wolniej niż liniowo wraz ze zwiększaniem się szybkości ścinania [12, 13].

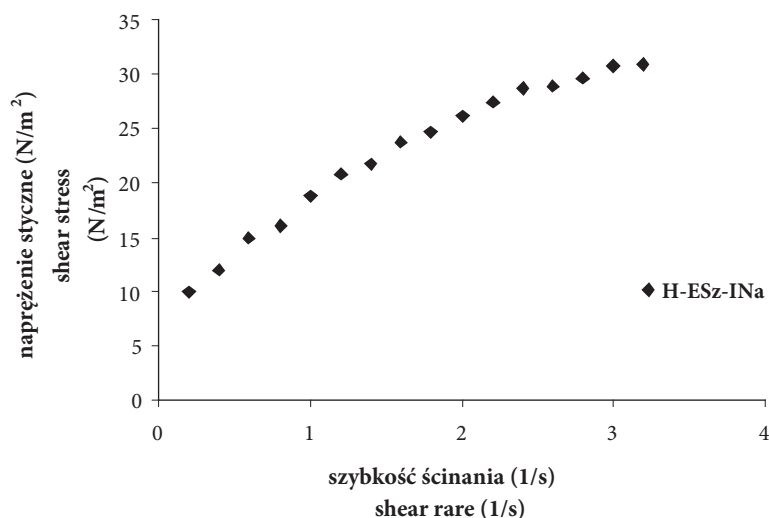
Wszystkie badane hydrożele są płynami plastycznolepkimi posiadającymi granicę płynięcia. Wykazują one tendencję do płynięcia po przekroczeniu pewnego granicznego naprężenia stycznego, a przy naprężeniach niższych zachowują się jak sprężyste ciała stałe. Granicę płynięcia, wyznaczono przez opisanie zależności naprężenia stycznego od szybkości ścinania w postaci krzywych płynięcia matematycznym modelem Cassona (za pomocą programu komputerowego Rheocalc for Windows). Jest to model reologiczny, zalecany do opisu krzywych płynięcia nienewtonowskich płynów plastycznolepkich [14]. Parametry modelu Cassona badanych hydrożeli zestawiono w tabeli 3.

Wartości naprężeń stycznych, przy których badane preparaty zaczynają płynąć mieszczą się w przedziale: 5,01–7,93 N/m². Tak niskie wartości granicy płynięcia umożliwiają łatwe rozpylanie się hydrożeli na powierzchni zmienionej chorobowo tkanki, a substancje lecznicze mogą dyfundować do otocze-

TABELA 2. Parametry lepkościowe hydrożeli z ekstraktami roślinnymi

TABLE 2. Viscosity parameters of hydrogels with plant extracts

Nazwa hydrożelu Name of hydrogel	Szybkość ścinania 0,8 1/s Shear rate 0,8 1/s		Szybkość ścinania 1,6 1/s Shear rate 1,6 1/s	
	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]
H-ESz	23,7	29572	30,2	18886
H-ESz-INa	16,1	20129	23,7	14786
H-ES	20,1	25099	26,8	16774
H-ES-INa	14,7	18389	22,1	13792



Ryc. 5. Krzywa płynięcia hydrożelu z ekstraktem z szalwii i ibuprofenem sodowym

FIG. 5. Flow curves of hydrogels with sage extract and sodium ibuprofen

TABELA 3. Parametry modelu Cassona hydrożeli z ekstraktami roślinnymi

TABLE 3. Parameters of Casson model of hydrogels with plant extracts

Nazwa hydrożelu Name of hydrogel	Lepkość plastyczna (mPa·s) Plastic viscosity (mPa·s)	Granica płynięcia (N/m ²) Yield stress (N/m ²)	Poziom ufności dopasowania (%) Confidence of fit (%)
H-ESz	4497	7,93	94,5
H-ESz-INa	3505	5,70	96,6
H-ES	4501	6,00	96,3
H-ES-INa	3324	5,01	96,0

nia zewnętrznego z dużej powierzchni preparatu, którą można uzyskać pod wpływem niewielkiej siły nacisku. Wprowadzenie ibuprofenu sodowego do re-

ceptury hydrożeli ma wpływ na obniżenie wartości granicy płynięcia (tab. 3)

Wyniki badania kinetyki uwalniania substancji leczniczych z wytworzonych hydrożeli do płynu biorecznego

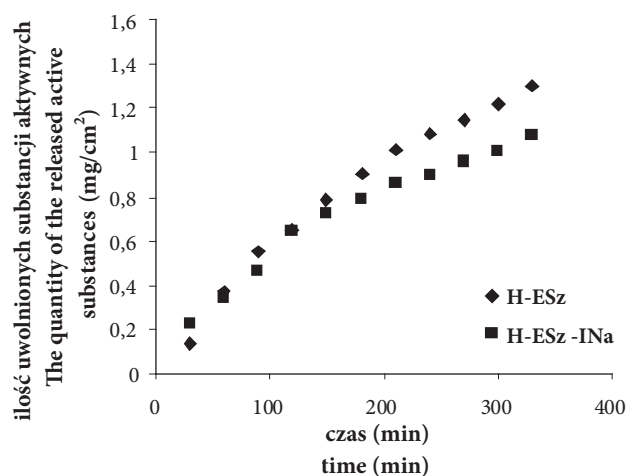
Na rycinie 6 przedstawiono kinetykę uwalniania substancji aktywnych zawartych w ekstrakcie z szalwii z hydrożelu, zawierającego wyłącznie ekstrakt z szalwii oraz z hydrożelu zawierającego ekstrakt z szalwii i ibuprofen sodowy.

Na rycinie 7 przedstawiono kinetykę uwalniania substancji aktywnych zawartych w ekstrakcie ze skrzypu z hydrożelu, zawierającego wyłącznie ekstrakt ze skrzypu oraz z hydrożelu zawierającego ekstrakt ze skrzypu i ibuprofen sodowy.

Na rycinie 8 porównano kinetykę uwalniania ibuprofenu sodowego z hydrożelu z ekstraktem z szalwii i z hydrożelu z ekstraktem ze skrzypu.

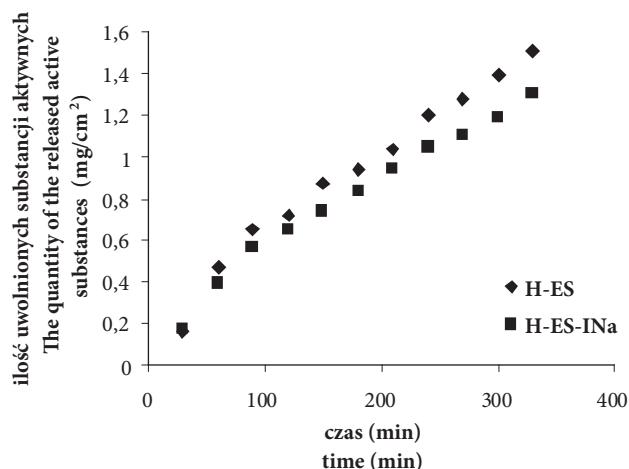
Zależność ilości dyfundujących substancji leczniczych na cm^2 powierzchni uwalniania w funkcji czasu (t) (ryc. 7–9), opisano równaniami regresji: $y = ax + b$ oraz $\lg(y) = \lg(x) + b$ (logarytmiczna postać równania wykładniczego $y = ax^b$). Równanie typu $y = ax + b$, po scałkowaniu, stanowiło podstawę do wyliczenia wyrażonych w jednostkach umownych (j. u.) pól powierzchni P pod krzywymi uwalniania substancji leczniczych. Rezultaty obliczeń zestawiono w tabeli 4.

Badania kinetyki uwalniania substancji leczniczych wykazały, że obecność ibuprofenu sodowego w recepturze hydrożeli ma wpływ na zmniejszenie



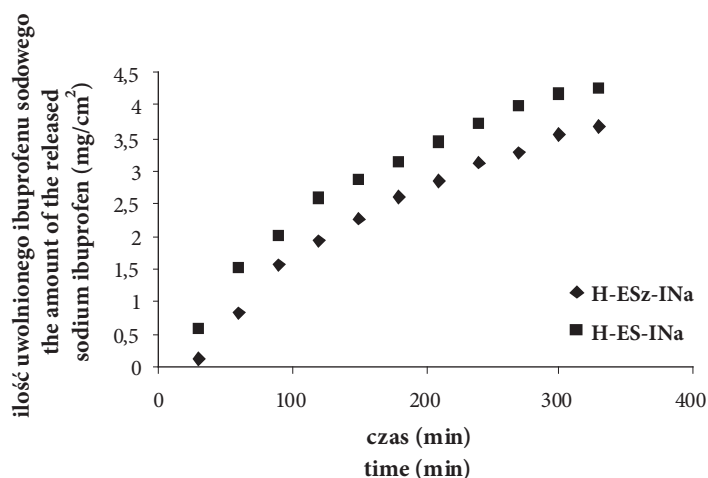
Ryc. 6. Kinetyka uwalniania substancji aktywnych ekstraktu z szalwii z wytworzonych hydrożeli

FIG. 6. Kinetics of release of sage extract active substances from the produced hydrogels



Ryc. 7. Kinetyka uwalniania substancji aktywnych ekstraktu ze skrzypu z wytworzonych hydrożeli

FIG. 7. Kinetics of release of horsetail extract active substances from the produced hydrogels



Ryc. 8. Kinetyka uwalniania ibuprofenu sodowego z hydrożeli z ekstraktami roślinnymi

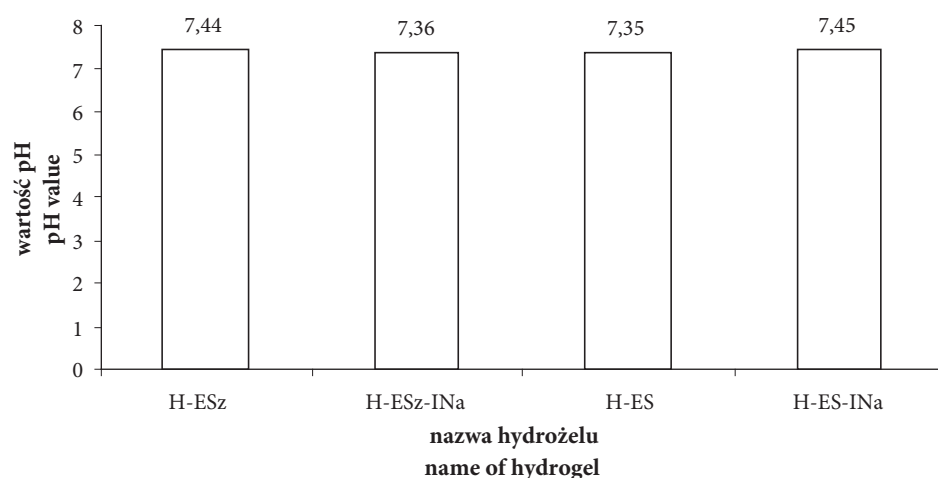
FIG. 8. Kinetics of sodium ibuprofen release from hydrogels with plant extracts

efektywności uwalniania substancji aktywnych ekstraktu z szalwii i ekstraktu ze skrzypu. Pole powierzchni pod krzywą uwalniania substancji aktywnych ekstraktu z szalwii zmniejszyło się po wprowadzeniu ibuprofenu sodowego z wartości 229,1 na 203,9 j.u., a pole pod krzywą uwalniania substancji aktywnych ekstraktu ze skrzypu z wartości 254,5 na 223,0 j. u.

Ibuprofen sodowy lepiej uwalnia się z hydrożelu zawierającego ekstrakt ze skrzypu (815,5 j. u.) niż z hydrożelu o analogicznej recepturze zawierającego ekstrakt z szalwii (640,8 j. u.)

TABELA 4. Równania regresji opisujące kinetykę uwalniania substancji aktywnych z wytworzonych hydrożeli
TABLE 4. Regression equations describing the kinetics of release of active substances from the produced hydrogels

Nazwa hydrożelu Name of hydrogels	Typ równania regresji Type of equation coefficient	Współczynniki równania regresji Correlation equation coefficient		Współczynnik korelacji r Correlation coefficient r	Pole powierzchni (j.u) Surface area (j.u.)
		a	b		
Kinetyka uwalniania substancji aktywnych zawartych w ekstrakcie z szalwii The kinetics of release of active substances contained in sage extract					
H-ESz	$y = a + bx$ $lg(y)=a + b \lg x$	$3,6727 \cdot 10^{-3}$ 0,8792	0,1728 -2,05	0,9819 0,9835	229,1
H-ESz-INa	$y = a + bx$ $lg(y) = a + b \lg x$	$2,7349 \cdot 10^{-3}$ 0,6644	0,2333 -1,6206	0,9759 0,9939	203,9
Kinetyka uwalniania substancji aktywnych zawartych w ekstrakcie ze skrzypu The kinetics of release of active substances contained in horsetail extract					
H-ES	$y = a + bx$ $lg(y) = a + b \lg x$	$4,0579 \cdot 10^{-3}$ 0,8402	0,1984 -1,9142	0,9871 0,9782	254,5
H-ES-INa	$y = a + bx$ $lg(y) = a + b \lg x$	$3,4712 \cdot 10^{-3}$ 0,7867	0,1875 -1,8503	0,9890 0,7867	223,0
Kinetyka uwalniania ibuprofenu sodowego Kinetics of sodium ibuprofen release					
H-ESZ-INa	$y = a + bx$ $lg(y) = a + b \lg x$	$0,1107 \cdot 10^{-3}$ 1,2325	0,3489 -2,4118	0,9698 0,9420	640,8
H-ES-INa	$y = a + bx$ $lg(y) = a + b \lg x$	$1,1493 \cdot 10^{-3}$ 0,7801	0,8513 -1,2783	0,9701 0,9766	815,5



RYC. 9. Wartości pH hydrożeli z ekstraktami roślinnymi

FIG. 9. PH values of hydrogels with plant extracts

Wyniki badania pH

Wyniki badania pH hydrożeli przedstawiono na rycinie 9. Wartości pH wytworzonych hydrożeli mieszczą się między 7,35 a 7,45. Przyjmując za punkt odniesienia kryterium wartości pH wymaganych dla

środków do pielęgnacji jamy ustnej zawarte w Polskiej Normie, można ocenić, że zastosowanie wytworzonych hydrożeli na błonę śluzową jamy ustnej nie stworzy warunków sprzyjających demineralizacji tkanek twardych ($5,5 < \text{pH} < 10,5$) [15].

WNIOSKI

1. Wszystkie wytworzone hydrożele posiadają wartość pH zgodną z kryteriami zawartymi w Polskiej Normie.
2. Hydrożele z Carbopolem 971P zawierające suchy ekstrakt ze skrzypu, posiadają większą rozciągliwość i niższą lepkość strukturalną oraz wartość granicy płynięcia, niż ich odpowiedniki zawierające ekstrakt z szałwii. Uwalnianie ibuprofenu sodowego przebiega efektywniej z hydrożelu zawierającego ekstrakt ze skrzypu.
3. Wprowadzenie ibuprofenu sodowego do receptury hydrożeli z ekstraktami ze skrzypu i z szałwii, wpływa na zwiększenie rozciągliwości i obniżenie parametrów lepkościowych, ale obniża dostępność farmaceutyczną składników czynnych zawartych w ekstraktach roślinnych.

LITERATURA

- [1] PAWLIK A. A.: Fitoterapia w stomatologii. Twój Przegląd Stomatologiczny, (2005), 10, 41–44.
- [2] MIŚKÓW K., LELLA A., BŁADOWSKI M.: Zastosowanie szałwii lekarskiej w medycynie i stomatologii. Magazyn Stomatologiczny (2002), 4, 70–71.
- [3] PAWLIK A. A.: Fitoterapia w stomatologii. Magazyn Stomatologiczny (2005), 10, 41–44.
- [4] BUCHWALD W.: Szałwia czerwonokorzeniowa – roślina o dużej przyszłości. Wiadomości Zielarskie (1996), 7–8, 19.
- [5] BUCHWALD W., HOŁDERNA-KĘDZIA E., MŚCISZ A.: Aktywność mikrobiologiczna wyciągu etanolowego z korzeni szałwii czerwonokorzeniowej (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) uprawianej w Polsce. Postępy Fitoterapii (2007), 3, 133–135.
- [6] OŻAROWSKI A.: Skrzyp polny jako roślina lecznicza. Wiadomości Zielarskie (1996), 6, 2–4.
- [7] JONES D. S., MULDOON B. C., WOOLFSON A. D., SANDERSON F. D.: An examination of the rheological and mucoadhesive properties of poly(acrylic acid) organogels designed as platforms for local drug delivery to the oral cavity. J. Pharm. Sci., (2007), 96(10), 2632–2646.
- [8] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Polimery kwasu poliakrylowego jako nowoczesne substancje pomocnicze stosowane w produkcji środków farmaceutycznych podawanych na skórę, zawieszin i bioadhezyjnych postaci o przedłużonym działaniu. Farmacja Polska, (2008), 64(2), 73–83.
- [9] SAMCZEWSKA G., ZGODA M. M., CIAŁKOWSKA-RYSZ A., KAŻMIERCZAK S. F.: Wpływ parametrów reologicznych vehiculum (hydrożele, podłoża absorpcyjne typu w/o) na szybkość dyfuzji w warunkach in vitro do kompartmentu zewnętrznego siarczanu morfiny. Polska Medycyna Paliatywna (2003), 2, 3, 145–147.
- [10] GÓRECKI M.: Reologia farmaceutyczna – perspektywy rozwoju. Farmacja Polska, (1996), 52 (16), 739–743.
- [11] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Wpływ właściwości reologicznych na dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z produktów hydrożelowych wytworzonych na bazie Carbopolu. Polimery w Medycynie, (2006), 36, 1, 11–26.
- [12] DIEZ-SALES O., GARRIGUES T. M., HERRAEZ J. V., BELDA R., MARTIN-VILLODRE A., HERRAEZ M.: In vitro percutaneous penetration of acyclovir from solvent systems and Carbopol 971-P hydrogels: influence of propylene glycol. Journal of pharmaceutical sciences, (2005), 94, 5, 1039–1047.
- [13] MAŁOLEPSZA-JARMOŁOWSKA K., KUBIS A. A., HIRNLE L.: Studies on gynaecological hydrophilic lactic and preparations. Part 5. The use of Eudragit® E-100 as lactic acid carrier in intravaginal tablets. Pharmazie (2003), 58 (4), 260–262.
- [14] GÓRECKI M., ZALEWSKA A.: Reometryczna analiza farmaceutycznych układów rozproszonych. Farmacja Polska (2000), 56, 15, 748–52.
- [15] Polska Norma PN-EN ISO 11609: Stomatologia. Pasty do zębów. Wymagania, metody badań, znakowanie. 12. 1999.

**Praca finansowana z funduszu prac własnych
nr 502-13-783**

Adres autorów

Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. 0-42 677-92-40
e-mail: jkolodziejska0730@wp.pl

