

CHEMIA

CZASOPISMO TECHNICZNE
TECHNICAL TRANSACTIONS
CHEMISTRY

WYDAWNICTWO
POLITECHNIKI KRAKOWSKIEJ

1-Ch/2009

ZESZYT 4

ROK 106

ISSUE 4

YEAR 106

AGNIESZKA KULAWIK, BARBARA TAL-FIGIEL, EWELINA RYNCZAK,
NOEMÍ INCINILLAS RAMOS*

STABILNE FARMACEUTYCZNE EMULSJE PIERWOTNE TYPU O/W

STABLE PRIMARY PHARMACEUTICAL EMULSIONS OF OIL/WATER TYPE

Streszczenie

W artykule przedstawiono wyniki badań nad wpływem receptury i technologii otrzymywania na stabilność farmaceutycznych emulsji pierwotnych typu o/w zawierających substancje aktywne z grupy przeciwutleniaczy.

Słowa kluczowe: emulsje typu o/w, przeciwutleniacze, stabilność, metody otrzymywania emulsji o/w

Abstract

The aim of this work was to describe influence of composition and preparation methods on stability primary pharmaceutical emulsions with antioxidants.

Keywords: emulsion type oil/water, antioxidants, stability, preparation methods of emulsions

* Mgr inż. Agnieszka Kulawik, dr hab. inż. Barbara Tal-Figiel, prof. PK, Ewelina Rynczak, Noemí Incinillas Ramos (Universidad de Cantabria), Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Obecnie coraz więcej substancji leczniczych wykorzystywanych w terapii to substancje słabo rozpuszczalne w wodzie lub lipofilowe. Aby można było wprowadzić je do leczenia, zwiększyć ich biodostępność, a zarazem spełnić oczekiwania pacjentów, zaczęto poszukiwać nowych form leków, które można by podawać doustnie [1].

Do tej pory najczęściej stosowaną formą (postacią) leku podawaną doustnie była jego stała postać: tabletki, forma proszkowa czy kapsułki żelatynowe [2]. Te formy leku wymagały popijania wodą. Wielu pacjentów ma trudności z połykaniem – dotyczy to przede wszystkim dzieci, osób starszych i osób chorych psychicznie. Sama forma leku, jaką jest tabletki, ma wiele zalet, ale charakteryzują się one słabym i wolnym działaniem [3–5].

Postacią leku powszechnie stosowaną dla substancji lipofilowych jest emulsja. Do produktów farmaceutycznych w formie emulsji zaliczyć można: pozajelitowe systemy emulsyjne, perfluorochemiczne emulsje jako sztuczny substytut krwi, emulsje jako środki do szczepionek, a także typowe formułacje, np. do leczenia niektórych chorób skórnych. Produkty farmaceutyczne mogą również występować w postaci emulsji submikronowych i mikroemulsji [3, 6, 7]. System emulsyjnego podawania leków umożliwia zwiększenie biodostępności substancji leczniczej, jednak jest termodynamicznie niestabilny, przez co pojawiają się trudności ze sformułowaniem ostatecznej postaci leku [3, 7, 8].

Konieczne zatem stało się znalezienie nowej formy leku, która będzie charakteryzować się zwiększoną biodostępnością, jak w wypadku emulsji, i będzie miała wiele zalet, jak tabletki.

Receptą na zaistniały problem stało się połączenie tych dwóch postaci leków w tzw. emulsję suchą (z ang. *dry emulsion*). Pod pojęciem tym rozumie się sproszkowaną formę powstałą z emulsji o/w, tzw. emulsji pierwotnej, zawierającą substancję leczniczą rozpuszczalną w wodzie lub oleju [7, 9]. Układ taki ma zdolność rekonstrukcji oryginalnej emulsji pierwotnej po ponownym uwodnieniu, dlatego też w celu podkreślenia zdolności takiego układu stosuje się termin „redyspersowalne emulsje suche”. Redyspersowalne emulsje suche są układami fizycznie i mikrobiologicznie stabilnymi [10].

Emulsje suche, mające zastosowanie do produkcji szybko rozpuszczających się systemów dostarczania leków (z ang. *fast dissolving drug delivery systems*) obejmujących szybko rozpadające (rozpuszczające) się tabletki (z ang. *fast dissolving/disintegrating tablets*), niewymagających popijania wodą, otrzymuje się, poddając emulsję pierwotną procesowi liofilizacji lub suszenia rozpyłowego [6, 7, 11–13]. Do innych technologii otrzymywania szybko rozpadających (rozpuszczających) się tabletek można zaliczyć m.in.: formowanie, sublimację, metody ciśnieniowe (bezpośrednią kompresję), mokrą granulację. W technologiach tych nie występuje emulsja pierwotna [2, 8, 14].

2. Cel badań

Celem badań było opracowanie receptur emulsji pierwotnych typu o/w zawierających substancje aktywne z grupy przeciwutleniaczy, które następnie można by poddać procesowi liofilizacji, by wytworzyć farmaceutyczne emulsje suche.

W niniejszym artykule zanalizowano wpływ rodzaju zastosowanej technologii otrzymywania emulsji na jej stabilność.

3. Materiały i metodyka badań

Realizacja badań polegała na wytworzeniu serii emulsji pierwotnych typu o/w niezawierających w swojej recepturze substancji aktywnych, charakteryzujących się różnym rodzajem i zawartością fazy tłuszczowej oraz emulgatora.

Badaniom poddano fazy tłuszczowe, takie jak: Miglyol, oliwa z oliwek, olej kukurydziany, olej rzepakowy. Zawartość fazy tłuszczowej wynosiła 10%, 15%, 20% i 30% (procent masowy). Fazę wodną stanowiła woda podwójnie destylowana. Zastosowano emulgatory z grupy oksyetylenowanych estrów sorbitolu i kwasów tłuszczowych: Tween 20, Tween 21, Tween 40, Tween 60, Tween 65, Tween 80, Tween 85; oraz częściowych estrów kwasów tłuszczowych sorbitu i jego bezwodników: Span 40, Span 60, Span 65; o stężeniach 1–4% (procent masowy); a także HPMC i lecytynę.

Emulsje otrzymywano, stosując technikę homogenizacji. W wypadku uzyskania satysfakcjonujących rezultatów, w dalszych badaniach emulsje otrzymywano, wykorzystując także technologię mieszania mechanicznego, energię ultradźwięków oraz technikę kombinowaną: homogenizację z energią ultradźwięków.

Wytworzone emulsje poddano badaniu na stabilność. W tym celu umieszczono je w cylindrach i obserwowano wizualnie rozdział faz. Stopień rozdziału faz emulsji sprawdzano po 1, 24 h oraz po 3, 7 i 21 dniach od ich wytworzenia. Ponieważ emulsje mają być poddane procesowi liofilizacji, który może trwać nawet 24 h, za stabilne emulsje uznano zatem takie, dla których rozdział faz nie nastąpił po 3 dniach. Następnie do receptur układów o największej stabilności wprowadzono substancje aktywne: witaminę A, E, C oraz koenzym Q10 i – tak jak poprzednio – określono ich stabilność.

W celu otrzymywania emulsji pierwotnych wykorzystano:

- homogenizator MPW-120, o częstotliwości obrotów 15 000 obr./min,
- mieszadło LIGHTNIN model L1U08F, o częstotliwości obrotów 1800 obr./min, mieszadło: turbinowe, śmigłowe,
- dezintegrator typu UD-11, o natężeniach ultradźwięków: $I = 24\text{--}64$ [kW/m²], częstotliwości $f = 22,5$ [kHz].

Zadane parametry:

- homogenizacja: czas 5 min, 15 000 obr./min,
- mieszanie mechaniczne: czas mieszania 7 min, 1800 obr./min,
- techniki kombinowane: homogenizacja + energia ultradźwięków: czas homogenizacji 5 min, 15 000 obr./min, czas nadźwiękowania 1 min, natężenie ultradźwięków $I = 64$ [kW/m²].

4. Uzyskane wyniki badań i ich interpretacja

4.1. Dobór rodzaju i stężenia emulgatora do fazy tłuszczowej

4.1.1. Faza tłuszczowa oliwa z oliwek

Dla fazy tłuszczowej oliwa z oliwek (zawartość fazy tłuszczowej 10% i 20%) żaden z zastosowanych emulgatorów, zarówno z grupy Tweenów, jak i Spanów (badane stężenie 1–3%), a także HPMC (0,2%) i lecytyna (0,5–1%), nie jest odpowiednim emulgatorem, ponieważ nie uzyskano stabilnej emulsji, stosując technikę homogenizacji czy mieszania

mechanicznego. Zastosowanie techniki kombinowanej pozwoliło na otrzymanie stabilnej emulsji tylko w wypadku 3% Tween 40 i Tween 65. Emulsje te były stabilne 1 dobę.

4.1.2. Faza tłuszczowa olej kukurydziany

Dla emulsji zawierających 10%, 15%, 20% i 30% fazy tłuszczowej olej kukurydziany emulgatory z grupy Tweenów o stężeniu 1% są niewystarczające, aby otrzymać stabilne emulsje. Zwiększenie stężenia emulgatora do 2% pozwoliło na uzyskanie stabilnych emulsji dla emulgatorów Tween 60 w wypadku emulsji o 20% zawartości fazy tłuszczowej oraz Tween 65 dla emulsji zawierającej 30% fazy tłuszczowej. Emulsje otrzymywano metodą homogenizacji i techniką kombinowaną. Wykazano – tak jak dla oliwy z oliwek – że emulsje otrzymane techniką kombinowaną wykazują dłuższą stabilność niż ich odpowiedniki otrzymane tylko metodą homogenizacji. Emulsje były stabilne 3 dni.

4.1.3. Faza tłuszczowa olej rzepakowy

Stosując emulgatory z grupy Tweenów o stężeniu 2%, wykazano, że zawartość fazy tłuszczowej wpływa na stabilność emulsji. Uzyskane wyniki badań przedstawiono w tab. 1.

Tabela 1

Wyniki badań stabilności emulsji zawierających 10–30% fazy tłuszczowej olej rzepakowy oraz 2% emulgatora z grupy Tweenów. Technika A – homogenizacja, B – technika kombinowana. Stabilność podano w dniach

Zawartość fazy tłuszczowej	Technika	Tween 20	Tween 21	Tween 40	Tween 60	Tween 65	Tween 80	Tween 85
10%	A	0	0	0	0	0	0	0
	B	4	0	0	0	0	0	0
15%	A	0	0	0	0	0	0	0
	B	0	10	0	3	10	3	0
20%	A	0	0	1	0	2	0	0
	B	4	0	0	0	2	0	0
30%	A	1	1	1	1	1	1	0
	B	1	0	1	1	0	1	0

Uzyskane wyniki badań świadczą o tym, że emulgatory Tween są najbardziej efektywne przy dużej zawartości fazy tłuszczowej w otrzymywanej emulsji pierwotnej.

Na stabilność emulsji zawierających fazę tłuszczową olej rzepakowy wpływa także stężenie emulgatora. Zwiększenie stężenia emulgatora z 2% do 3% w wypadku 20% zawartości fazy tłuszczowej powoduje zwiększenie, spadek lub brak zmian w stabilności emulsji. Wyniki eksperymentów przedstawiono w tab. 2.

Tabela 2

Wyniki badań wpływu stężenia emulgatora na stabilność emulsji pierwotnych zawierających 20% fazy tłuszczowej olej rzepakowy oraz emulgatory z grupy Tweenów. Technika A – homogenizacja, B – technika kombinowana. Stabilność podano w dniach

Zawartość fazy tłuszczowej	Technika	Stężenie emulgatora	Tween 20	Tween 21	Tween 40	Tween 60	Tween 65	Tween 80	Tween 85
20%	A	2%	0	0	1	0	2	0	0
	B		4	0	0	0	2	0	0
	A	3%	0	2	0	0	0	0	0
	B		0	5	0	3	0	3	0

4.1.4. Faza tłuszczowa Miglyol

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że emulgatory z grupy Tweenów są odpowiednie dla fazy Miglyol.

Dla 10% zawartości fazy tłuszczowej Miglyol stabilne emulsje uzyskano, stosując emulgatory o stężeniu 1%. Dla zawartości fazy tłuszczowej 15% i 20% konieczne było zwiększenie stężenia Tweenów do 2%.

Emulsje otrzymywane techniką kombinowaną w wypadku fazy Miglyol w każdym wariantcie wykonanej serii pomiarów wykazują wyższą stabilność niż ich odpowiedniki otrzymane tylko metodą homogenizacji. Użycie techniki łączonej pozwoliło uzyskać stabilne emulsje dla emulgatorów, dla których zastosowanie techniki homogenizacji było nieskuteczne. Otrzymane wyniki przedstawiono w tab. 3.

Tabela 3

Wyniki badań stabilności emulsji zawierającej 10%, 15% i 20% fazy tłuszczowej oraz – odpowiednio – 1% (dla 10%) i 2% (15% i 20%) emulgatora z grupy Tweenów. Stabilność podano w dniach. Technika A – homogenizacja, B – technika kombinowana

Zawartość fazy tłuszczowej	Technika	Tween 20	Tween 21	Tween 40	Tween 60	Tween 65	Tween 80	Tween 85
10%	A	0	0	0	0	0	0	1
	B	8	0	0	14	7	5	5
15%	A	0	0	0	0	0	0	0
	B	0	9	3	0	9	3	0
20%	A	0	0	0	0	0	0	0
	B	0	19	0	7	0	0	22

Aby otrzymać emulsję z Tween 85 dla 15% zawartości fazy tłuszczowej, należało zwiększyć stężenie emulgatora do 3%. Emulsja była stabilna 7 dni.

Stabilne emulsje z fazą Miglyol otrzymano, stosując także HPMC (% masowy 0,3%, faza tłuszczowa 20%) oraz lecytynę (0,5%) wraz z Tween 65 (2%) – zawartość fazy tłuszczowej w tym wypadku wynosiła 10%. Stabilność emulsji przedstawiono w tab. 4.

Tabela 4

**Wyniki badań stabilności emulsji zawierającej jako emulgator HPMC, lecytynę i Tween 65 oraz jako fazę tłuszczową Miglyol (10% i 20%).
Technika A – homogenizacja, B – technika kombinowana**

Zawartość fazy tłuszczowej	Emulgator	Technika	Stabilność w dniach
20%	0,3% HPMC	A	0
		B	7
10%	0,5% lecytyna 2% Tween 65	A	0
		B	17

Dla fazy Miglyol przeprowadzono także badania analizy wpływu rodzaju mieszadła na stabilność emulsji. Uzyskane wyniki przedstawiono w tab. 5.

Tabela 5

Wpływ rodzaju mieszadła i rodzaju emulgatora na stabilność otrzymanej emulsji 10% Miglyol 2% Tween – nie otrzymano stabilnej emulsji, Ł – mieszadło lopatkowe, Ś – mieszadło śmigłowe

Zawartość fazy tłuszczowej	Rodzaj mieszadła	Tween 20	Tween 21	Tween 40	Tween 60	Tween 65	Tween 80	Tween 85
10%	Ł	–	–	–	–	7	–	20
	Ś	–	3	–	–	–	–	3

Przy mniej efektywnym emulgatorze rodzaj zastosowanego mieszadła ma wpływ na stabilność emulsji. Wykazano także, że emulsja zawierająca 2% Tween 85 otrzymana za pomocą mieszadła turbinowego jest trwalsza niż otrzymana za pomocą mieszadła śmigłowego.

Technika mieszania mechanicznego jest techniką nieskuteczną, ponieważ nie uzyskano stabilnych emulsji o podanych recepturach, które uzyskano innymi technikami, mimo zwiększenia stężenia emulgatora z 2% do 3%. Badania przeprowadzono dla mieszadła turbinowego, czas mieszania wynosił 7 min, przy częstotliwości obrotów 1800 obr./min.

Najlepszym emulgatorem dla fazy Miglyol okazał się Tween 85, ponieważ stabilne emulsje pierwotne uzyskano niezależnie od rodzaju zastosowanej technologii otrzymywania.

Ze względu na osiągnięcie najlepszych rezultatów dla fazy tłuszczowej, jaką jest Miglyol, oraz emulgatora Tween 85, przeprowadzono badania wpływu energii ultradźwięków na stabilność emulsji. Badane emulsje pierwotne zawierały – odpowiednio – 10%, 15% i 20% fazy tłuszczowej oraz 2% emulgatora Tween 85.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki wpływu czasu nadźwiękowania i natężenia ultradźwięków na stabilność otrzymanych emulsji.

Tabela 6

Wpływ czasu nadźwiękowania oraz natężenia ultradźwięków na stabilność emulsji zawierającej 10–20% fazy Miglyol oraz 2% Tween 85

Natężenie [kW/m ²]	Czas [min]	Zawartość fazy tłuszczowej		
		10%	15%	20%
		stabilność [h]		
24	1	72	72	3
	2	72	72	72
	3	72	72	72
34	1	72	72	3
	2	72	72	3
	3	72	72	72
44	1	72	72	3
	2	72	72	3
	3	72	72	72
64	1	–	72	72
	2	72	72	72
	3	72	72	72

Najwyższą stabilność wykazują emulsje nadźwiękowane przez 3 min. Przy niższej zawartości fazy tłuszczowej stabilną emulsję można otrzymać, stosując krótsze czasy nadźwiękowania niż 3 min.

4.2. Dodatek substancji aktywnych

Substancje aktywne dodano do receptur emulsji opartych na fazie olejowej Miglyol. W zależności od rodzaju i ilości dodatku substancji aktywnej, a także zawartości fazy tłuszczowej, rodzaju i stężenia emulgatora oraz zastosowanej techniki otrzymywania emulsji pierwotnej obserwuje się zmianę w stabilności otrzymanej emulsji. Wyniki badań przedstawiono w tab. 7–11.

Tabela 7

Wpływ substancji aktywnej na stabilność emulsji zawierającej 10% fazy Miglyol 2% emulgatora Tween 85. Technika A – homogenizacja, B – homogenizacja + energia ultradźwięków

Zawartość fazy tłuszczowej	Technika	Substancja aktywna [g]					
		brak	0,5 wit. E	0,5 wit. A	0,5 wit. A 0,5 wit. E	0,5 wit. C	0,2 koenzym Q ₁₀
10%	A	5	1	1	1	0	0
	B	10	4	7	27	5	0

Pomimo zwiększenia stężenia emulgatora do 3% nie uzyskano stabilnej emulsji z koenzymem Q₁₀.

Tabela 8

Wpływ substancji aktywnej na stabilność emulsji zawierającej 15% fazy Miglyol oraz 2% emulgatora z grupy Tweenów. Technika A – homogenizacja, B – homogenizacja + energia ultradźwięków. Stabilność podano w dniach

Zawartość fazy tłuszczowej	Rodzaj emulgatora	Substancja aktywna [g]	Technika	Stabilność
15%	Tween 65	brak	A	0
			B	9
	Tween 65	1,0 wit. A	A	1
			B	1
	Tween 65	1,0 wit. E	A	1
			B	6
	Tween 21	brak	A	0
			B	9
	Tween 21	0,5 wit. A 0,5 wit. E	A	0
			B	1
	Tween 40	brak	A	0
			B	3
Tween 40	0,5 wit. A 0,5 wit. E	A	0	
		B	1	

Tabela 9

Wpływ substancji aktywnej na stabilność emulsji zawierającej 20% fazy Miglyol 2% emulgatora Tween 85. Technika A – homogenizacja, B – homogenizacja + energia ultradźwięków. Stabilność podano w dniach

Zawartość fazy tłuszczowej	Technika	Substancja aktywna [% masowy]		
		brak	0,5% wit. E	0,5% wit. A 0,5 % wit. E
20%	A	2	4	1
	B	10	13	27

Tabela 10

Wpływ substancji aktywnej na stabilność emulsji zawierającej 30% fazy Miglyol oraz 2% emulgatora z grupy Tweenów. Technika A – homogenizacja, B – homogenizacja + energia ultradźwięków. Stabilność podano w dniach

Zawartość fazy tłuszczowej	Rodzaj emulgatora	Substancja aktywna [% masowy]	Technika	Stabilność
30%	Tween 80	0,5% wit. A	A	0
			B	0
	Tween 60	0,5% wit. A	A	0
			B	6
	Tween 85	0,5% wit. A	A	2
			B	10
	Tween 85	1,0% wit. A	A	1
			B	10

Wpływ substancji aktywnej na stabilność emulsji otrzymanej techniką mieszania mechanicznego (czas 7 min, 1800 obr./min) zawierającej 10% fazy Miglyol oraz emulgatory z grupy Tweenów. Stabilność podano w dniach

Zawartość fazy tłuszczowej	Rodzaj emulgatora	Substancja aktywna [% masowy]					
		brak	0,5% wit. E	0,5% wit. A	0,25% wit. A 0,25% wit. E	0,5% wit. C	0,2% koenzym Q_{10}
10%	3% Tween 21	3	0	0	0	0	0
	3% Tween 65	7	6	6	0	6	0
	2% Tween 85	20	0	6	3	0	0

Stosując technikę mieszania mechanicznego, dla emulsji zawierającej 3% Tween 21 nie uzyskano stabilnej emulsji z żadną substancją aktywną; dla emulsji zawierającej 3% Tween 65 otrzymano emulsje stabilne dla witaminy A, witaminy E, witaminy C – w tym wypadku emulsje z dodatkiem substancji aktywnej wykazują większą stabilność niż emulsja bez substancji aktywnej; dla emulsji zawierającej 2% Tween 85 stabilne emulsje otrzymano: z witaminą A, A+E. Zwiększając stężenie emulgatora do 3%, udało się uzyskać także emulsję z witaminą E i koenzymem Q_{10} . Emulsje były stabilne przez 7 dni.

5. Wnioski

Emulgatory z grupy Tweenów oraz Spanów, a także HPMC i lecytyna w badanym zakresie stężeń są nieodpowiednimi emulgatorami dla fazy tłuszczowej oliwa z oliwek.

Emulgatory z grupy Tweenów są nieskuteczne dla fazy olejowej olej kukurydziany.

W celu otrzymania większego spektrum stabilnych emulsji pierwotnych zawierających oliwę z oliwek oraz olej kukurydziany jako fazę tłuszczową należałoby zwiększyć stężenia badanych emulgatorów, a następnie wydłużyć czas homogenizacji, mieszania mechanicznego oraz w wypadku techniki kombinowanej także czasu nadźwiękowania, co ze względu na zastosowanie preparatów w farmacji jest ograniczone, a z punktu widzenia ekonomicznego nieopłacalne.

Najlepszą fazą tłuszczową jest Miglyol. Emulgatory z grupy Tweenów są odpowiednimi emulgatorami dla tej fazy. Stosując w recepturze fazę tłuszczową Miglyol, udało się uzyskać całe spektrum stabilnych emulsji pierwotnych, do których można wprowadzić dodatek substancji aktywnych, a następnie poddać liofilizacji.

W zależności od rodzaju i ilości dodatku substancji aktywnej, a także zawartości fazy tłuszczowej, rodzaju i stężenia emulgatora oraz zastosowanej techniki otrzymywania emulsji pierwotnej obserwuje się zmiany w stabilności otrzymanej emulsji.

Na podstawie przeprowadzonej serii pomiarów wykazano, że technika mieszania mechanicznego w wypadku badanych faz olejowych jest nieskuteczna. W celu wytworzenia stabilnych emulsji pierwotnych należałoby znacznie wydłużyć czas mieszania.

W badaniach stwierdzono, że emulsje otrzymane techniką kombinowaną: homogenizacja + energia ultradźwięków, w zależności od rodzaju zastosowanej fazy wykazują różną stabilność w porównaniu do ich odpowiedników otrzymanych tylko metodą homogenizacji.

Zastosowanie energii ultradźwięków jest opłacalne wyłącznie dla najlepszej fazy tłuszczowej, jaką w badaniach był Miglyol. Na stabilność emulsji wpływają zawartość fazy tłuszczowej, czas nadźwiękowania, a także natężenie ultradźwięków.

Literatura

- [1] Hite M., Turner S., Federici C., *Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer Summer 2003*, Samedan Ltd., 2003.
- [2] Sunada H., Bi Y., *Powder Technology* 122 (2002), 188.
- [3] Müller R.H., Hildebrand G.H., *Technologia nowoczesnych postaci leków*, PZWL, Warszawa 1998.
- [4] Watanabe Y., Koizumi K., Zama Y., Kiriyama M., Matsumoto Y., Matsumoto M., *Biol. Pharm. Bull.* 18 (9), 1995, 1308-1310.
- [5] Vetulani J., *Wiadomości Psychiatryczne* 10 (2007), 3.
- [6] *Farmakopea Europejska*.
- [7] Kulawik A., Tal-Figiel B., *Czasopismo Techniczne z. 1-Ch/2008*, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej, Kraków 2008.
- [8] Cui F., Wang Y., Wang J., Feng L., Ning K., *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 307 (2007), 137.
- [9] Takeuchi H., Sasaki H., Niwa T., Hino T., Kawashima Y., Uesugi K., Ozawa H., *Chem. Pharm. Bull.* 39 (12), 1991, 3362-3364.
- [10] Christensen K., Pedersen G.P., *Inter. J. Pharm.* 212 (2001), 187.
- [11] Ahmed I.S., Aboul-Einien M.H., *Eur. J. Pharm. Sci.* 32 (2007), 58.
- [12] Lladser M., Medrabo C., Arancibia A., *J. Pharm. Pharmacol.* 20 (1968), 450.
- [13] Richter V.A., Steiger-Trippi K., *Pharm. Acta Helv.* 36 (1961), 322.
- [14] Dollo G., Le Corre P., Guerin A., Chevanne F., Burgot J., *Eur. J. Pharm. Sci.* 19 (2002), 273.