Farmacie 4/05 27.6.2005 8:20 Stránka 187
proLékaře.cz | 7.1.2026

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 4 – ČERVENEC 2005

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 hydrogélov s loratadínom

Príspevok je zameraný na formulácia antihistaminika loratadínu do hydrogélov. Hodnotenými polymérmi boli Carbopol® 980 a Vivastar® P 5000. Nakoľko nevyhnutnou súčasťou hydrogélov sú aj ďalšie farmaceutické pomocné látky zo skupiny humektantov, príspevku sa hodnotí ich vplyv (glycerolu – GL, propylénglykolu – PG a sorbitolu – SO) na štruktúrnu viskozitu a pH hydrogélov 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 ľ 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 hydrogélov. Loratadín je silné a selektívne H_1-antihistaminikum 2. generácie s len minimálnymi CNS tlmivými účinkami. Hlavnou indikačnou oblasťou loratadínu je liečenie alergických príznakov (alergická rinitída, alergická konjuktivitída, alergické kožné prejavy, svrbenie pri atopickej dermatitíde). Pri liečení pôsobí protiedematózne, protiexsudatívne, spôsobuje dekongesciu slizníc a výrazne zmierňuje svrbenie. Tým, že je vysoko selektívnym liečivom, ktoré blokuje H_1-receptory a stabilizuje mastocyty, výrazne napomáha inhibícii alergického zápalu [1–2].

Polyakrylátové hydrogély sú v súčasnosti u pacientov 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 masťových základov, pre zahustenie topických locionov, krémov a hydrogélov. Tento typ polyméru sa tiež používa k modifikácii reologických vlastností vodných sústav a stabilizovaniu viacfázových systémov, ako sú emulzie

proLékaře.cz | 7.1.2026

a suspenzie [3]. Štúdium tejto pomocnej látky pri formulácii dermálnych polotuhých liekov je predmetom rozsiahleho výskumu [4–7].

Paleta makromolekulových látok na prípravu hydrogélov 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 napučiava 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 napučiavacia schopnosť klesá so znižovaním hodnoty pH prostredia. Táto citlivosť na pH závisí od stupňa substitúcie karboxymetylškrobu a rozdelenia karboxymetylsubstituentov.

Viskozita slizu 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 priemysle [8]. Štúdium tejto pomocnej látky pri formulácii dermálnych polotuhých liekov je tiež predmetom rozsiahleho výskumu [9–14].

Základnými zložkami hydrogélu je gélotvorná látka a voda. Nevyhnutnou súčasťou hydrogélov 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 hydrofilnými 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 prác [15–19].

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

POKUSNÁ ČASŤ

Použité liečivo, pomocné látky

Loratadín (Quimica Sintetica 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 aparatúra (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 hydrogélov 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 hydrogélov 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 hydrogélov

Hodnoty pH a reologické vlastnosti carbopolových hydrogélov loratadínu bez a s prísadou humektantu sa merali podľa postupu uvedenom v práci [20]. Merania sa robili po 1; 7 a 14 dňoch u carbopolových a po 2; 7 a 14 dňoch u vivastárových hydrogélov.

Liberácia loratadínu z hydrogélov

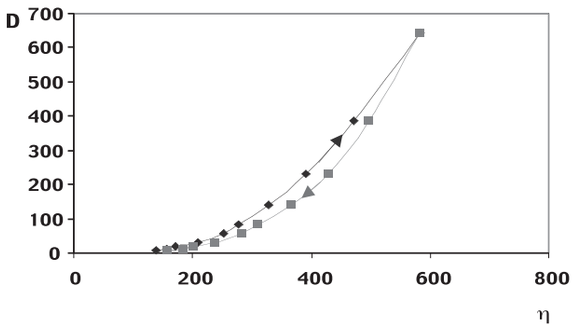
Permeácia loratadínu z hydrogélov sa uskutočnila na aparatúre a podľa pracovného postupu uvedenom v práci [20]. Uvoľnené množstvo liečiva loratadínu sa stanovilo spektrofotometricky pri vlnovej dĺžke $\lambda = 240$ nm.

Na štatistické spracovanie výsledkov sa použil Studentov t-test [21].

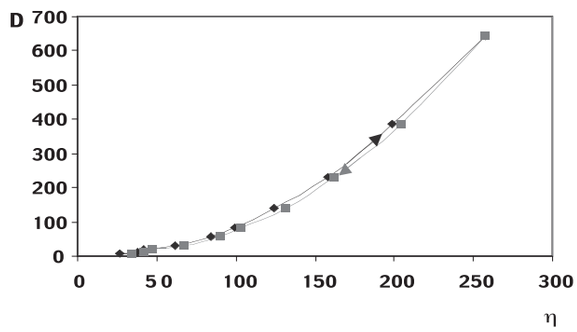
VÝSLEDKY A DISKUSIA

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

proLékaře.cz | 7.1.2026



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



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

Tab. 1. Priemerné hodnoty štruktúrnej viskozity (Pa.s) carbopolových a vivastarových hydrogélov loratadínu bez a s prísadou humektantov pri D = 644,4 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 hydrogélov loratadínu bez a s prísadou humektantu a *in vitro* hodnotenie liberácie loratadínu z týchto hydrogélov.

Na základe predchádzajúcich pokusov uskutočnených na Katedre galenickej farmácie FaF UK sa vybrala 0,5 % (m/m) koncentrácia Carbopolu® 980 [20)] a 1,5 % (m/m) Vivastaru® P 5000 [22)] ako gelotvorné látky. Pri príprave hydrogélov 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 koncentrácii 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 hydrogélov. U všetkých carbopolových hydrogélov sa zistilo, že sa jedná o nenewtonovské tixotropné sústavy, 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 tixotrópie. Vivastarové hydrogély bez prísady humektantu tvorili nenewtonovské tixotropné sústavy s miernou tixotropiou. Prítomnosť humektantov však spôsobila vznik nenewtonovských 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 s^{-1}. Carbopolové hydrogély mali vyššiu štruktúrnu viskozitu ako vivastarové hydrogély, vyplýva to z ich rozdielných vlastností. Jednou z príčin rozdielnej štruktúrnej viskozity hydrogélov s obsahom humektantov je okrem druhu humektanta aj jeho rozdielna koncentrácia. Najvyššia štruktúrna viskozita sa zistila u carbopolových hydrogélov s prísadou 10 % PG a najnižšia s prísadou 15 % GL; u vivastarových hydrogélov bola najvyššia štruktúrna viskozita u gélov s prísadou 15 % (m/m) SO a najnižšia s prísadou 10 % (m/m) GL. Pri porovnaní štruktúrnej viskozity hydrogélov bez a s prísadou humektantov sa môže konštatovať, že prísada humektantov výrazne neovplyvnila ich štruktúrnu viskozitu. Pri sledovaní reologických vlastností hydrogélov počas ich 14dňového skladovania sa nezaznamenali výrazné zmeny (okrem carbopolových hydrogélov s prísadou 5 % GL a SO).

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

proLékaře.cz | 7.1.2026

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

	pH					
	carbopolové hydrogély			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 hydrogélov bez a s prísadou humektantov (GL, PG, SO)

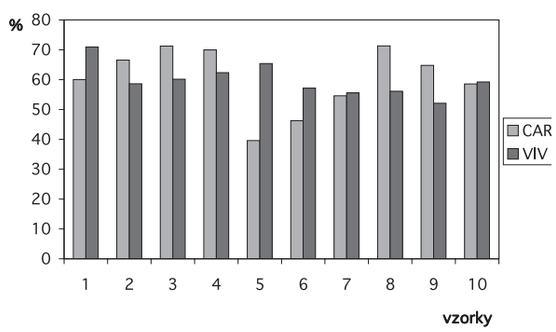
Štatisticky významné rozdiely

P < 0,01 XXX
0,01 < P < 0,02 XX
0,02 < P < 0,05 X

štatisticky nevýznamné rozdiely

0,05 < P < 0,1 ...……... ****
0,1 < P < 0,2 ……..... ***
0,2 < P < 0,3 ……...….... **
P > 0,3 ……...…..... *

	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 hydrogélov loratadínu bez a s prísadou humektantov po 180 minutách

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

proLékaře.cz | 7.1.2026

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

Keďže 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 hydrogélov loratadínu bez a s prísadou humektantov v percentách po 180 minútach. Z tohto obrázku je možné vidieť, že v prípade Carbopolu® 980 sa najviac loratadínu uvoľnilo z hydrogélov s prísadou 5 % SO (71,31 %), najmenej z hydrogélov s prísadou 5 % PG (39,56 %) aj napriek tomu, že štruktúrna viskozita obidvoch typov hydrogélov bola rovnaká (pravdepodobne išlo o interakciu medzi liečivom, polymérom a humektantom). Carbopolové hydrogély loratadínu s prísadou 15 % GL mali najnižšiu štruktúrnu 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 hydrogélov bez prísady humektantov sa uvoľnilo najväčšie množstvo loratadínu (70,94 %), najmenej z hydrogélov s prísadou 10 % (m/m) SO (52,10 %), a to aj napriek tomu, že mali rovnakú viskozitu. Prísada humektantov (GL, PG a SO) liberáciu loratadínu znižovala. Napriek tomu, že sa najviac loratadínu uvoľnilo z hydrogélu bez prísady humektantu, pre ďalšiu fázu výskumu sa použije hydrogél s prísadou 5 % PG (uvoľnilo sa druhé najväčšie množstvo – 65,36 %), pretože súčasťou hydrogélov 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 rozdielov priemerných hodnôt uvoľneného loratadínu po 180 minútach z carbopolových hydrogélov s prísadou humektantov v porovnaní s hydrogélmi bez prísady humektantu. V prípade vivastarových hydrogélov sa zistili štatisticky významné rozdiely u všetkých hydrogélov 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.:** Remedia, 1993; 3, s. 216-221.
2. **Gazdík, F, Janek, M.:** Slov. Rev., 2000; 10, 68-70
3. Firemná literatúra: Cleveland, Ohio, Carbopol Pharma, Noveon, 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 abstraktov, 31. technologické dni, Súčastný stav a trendy vo výskume, vývoji a výrobe liekových foriem. Piešťany, 2003, s. 47.
18. **Cirbusová, E., Vitková, Z., Šubová, M. et al.:** Zborník abstraktov, 31. technologické dni, Súčastný stav a trendy vo výskume, vývoji a výrobe liekových foriem. Piešťany, 2003, s. 58.
19. **Cirbusová, E., Vitková, Z., Šubová, M., Čižmárik, J.:** Zborník abstraktov, 31. technologické dni, Súčastný stav a trendy vo výskume, vývoji a výrobe liekových foriem. 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