

Mikroemulsijos a/v su linų sėmenų aliejumi modeliavimas ir kokybės vertinimas

Asta Marija Inkėnienė, Sigita Korbutaitė, Vaida Juškaitė, Vytis Čizinauskas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Mikroemulsijos yra potencialios vaistų pernešimo formos. Mikroemulsijų aliejinei fazei naudojant natūralius aliejus, jos yra papildomos bioaktyviomis medžiagomis. Tyrimo tikslas yra sumodeliuoti mikroemulsiją su linų sėmenų aliejumi ir palyginti gamybos būdo įtaką mikroemulsijos kokybei bei įvertinti kokybinius rodiklius.

Mikroemulsijoms pagaminti naudoti surfaktantų ir kosurfaktantų mišiniai: Propilenglikolis:Tween 80; Span 80:Tween 80; etanolis:Tween 80; Izopropilimiristatas:Tween 80; Labrasol; Labrasol:Plurol; Tween 20. Gamybos būdai – titravimas aliejumi arba surfaktantų mišiniu ir titravimas, veikiant ultragarso homogenizatoriumi.

Sumodeliuota mikroemulsija, kurios aliejinė fazė yra natūralus linų sėmenų aliejus. Parinktos pagalbinės medžiagos - surfaktantų mišiniai Span 80/Tween 80 santykiu 3:7 ir Tween 20 bei jų koncentracijos mikroemulsinei sistemai sudaryti. Nustatytas tinkamas būdas pagaminti mikroemulsijas – titravimas surfaktantu mišiniu, veikiant ultragarso homogenizatoriumi. Išmatuotos mikroemulsijos charakteristikos – dalelių dydis <200 nm ir polidispersiškumas $\leq 0,3$ patvirtina, kad gauta mikroemulsinė sistema. Nustatyta, kad tokių mikroemulsinių sistemų šarminę pH reikšmę lemia surfaktantų būvimas ir mišinio koncentracija. Nustatyta, kad mikroemulsinių sistemų klampą lemiamai įtakoja - didina surfaktantai. Elektros laidžio matavimai patvirtino, kad sumodeliuota a/v tipo mikroemulsinė sistema.

Mikroemulsija, linų sėmenų aliejus, trifazė diagrama, pH reikšmė, klampa, elektrinis laidis

Įvadas

Mikroemulsijos – tai skaidrios ir skystos, termodinamiškai stabilios sistemos, sudarytos iš dviejų tarpusavyje nesimaišančių skysčių - vandens bei aliejaus, kurie stabilizuoti surfaktantais ar jų mišiniais su kosurfaktantais [9]. Įprastai šių sistemų dalelių diametras yra nuo 10 iki 100 nm, tačiau mikroemulsijoms su natūraliais aliejais dalelių dydis galimas iki 200 nm [2, 9,10]. Mikroemulsijos yra skirstomos į tris tipus: aliejus vandenyje (a/v), vanduo aliejuje (v/a) ir mišraus tipo [10].

Mikroemulsijų panaudojimo galimybė pramonėje didėja dėl hidrofiliinės ir lipofiliinės kilmės vaistinių medžiagų tirpinimo ir pernešimo galimybių, gero vaistų biologinio prieinamumo, ganėtinai paprastos gamybos ir ilgo galiojimo laiko [2,5,6]. Mikroemulsijos susidaro esant optimaliai hidrofilinei-lipofilinei surfaktantų ar surfaktantų su kosurfaktantu mišinio sudėčiai. Nuo sudėties priklauso ir dalelių dydis, kuris parodo mikroemulsijų kokybę [5].

Mikroemulsijų pagrindą sudaro 3 komponentai: lipofiliinė fazė, hidrofiliinė fazė ir surfaktantas ar surfaktantas su kosurfaktantu. Mikroemulsijų lipofilinei fazei naudojant natūralius aliejus, jos yra papildomos bioaktyviomis medžiagomis [10].

Linų sėmenų aliejus yra puikus polinesočiųjų rūgščių šaltinis, iš kurių daugiau nei 50% sudaro omega-3 rūgštys. Šis aliejus turi ir daugiau privalumų – jis yra malonaus kvapo, lyginant su žuvų taukais, bei mažina mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio koncentraciją kraujyje. Dėl aliejaus sudėtyje esančių fenolinių junginių, jis pasižymi ir antioksidantinėmis savybėmis [4].

Šio tyrimo tikslas yra sumodeliuoti mikroemulsiją su natūraliu linų sėmenų aliejumi, naudojant pasirinktus optimalius surfaktantų ir surfaktantų su kosurfaktantais mišinius, ir palyginti jos gamybos būdo įtaką mikroemulsijos kokybei pagal dalelių dydį ir polidispersiškumą bei įvertinti kokybinius rodiklius, tokius kaip pH, elektrinis laidis ir klampa.

Tyrimų metodika

Mikroemulsijos gamyba. Mikroemulsijos buvo pagamintos naudojant išgrynintą vandenį, linų sėmenų aliejų bei įvairius surfaktantų ir kosurfaktantų mišinius. Mikroemulsijos sudėtis parinkta, naudojant surfaktantų ir kosurfaktantų mišinius skirtingomis koncentracijomis (1 lentelė) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

1 lentelė. Mikroemulsijų surfaktantų ir kosurfaktantų mišiniai.
Table 1. Mixtures of microemulsion surfactants and cosurfactants

Mikroemulsijos <i>Microemulsion</i>	Surfaktantai/kosurfaktantai <i>Surfactants/cosurfactants</i>
ME1	Propilenglikolis:Tween 80 1:2
ME2	Izopropilimiristatas:Tween 80 1:9
ME3	Etanolis:Tween 80 1:9
ME4	Span 80:Tween 80 3:7
ME5	Span 80:Tween 80 1:1
ME6	Propilenglikolis:Tween 80 1:4
ME7	Propilenglikolis:Tween 80 1:7
ME8	Tween 20
ME9	Labrasol
ME10	Labrasol:Plurol
ME11	Tween 80: Span 20 1:1
ME12	Tween 80: Span 20: Propilenglikolis 3:3:1
ME13	Tween 40
ME14	Tween 20: Span 20: Span 80 1:1:1

Mikroemulsijos buvo pagamintos dviem metodais:

1) Titravimo metodu – aliejinę fazę sumaišius su vandenine faze ir lašinant surfaktantų mišinį. Sistemos nuskaidrėjimas vertinamas kaip mikroemulsijos susidarymas.

2) Titravimo metodu su ultragarso homogenizatoriumi – aliejinę fazę sumaišius su vandenine faze ir titruojant surfaktantų mišiniu, kai visas mišinys po įlašino yra veikiamas ultragarso homogenizatoriumi (Bandelin Sonopuls HD 2200) 7 kartus po 30 s 15-17% stiprumu. Sistemos nuskaidrėjimas vertinamas kaip mikroemulsijos susidarymas.

Mikroemulsijos fazių diagramos sudarymas. Mikroemulsijų a/v fazių diagramos sudarytos ME8 ir ME4 mikroemulsijoms naudojant surfaktantą Tween 20 ir surfaktanto ir kosurfaktanto Tween 80 ir Span 80, santykiu 7:3, mišinį. Pagaminti ME8 mišiniai, kuriuose išgryninto vandens ir Tween 20 santykiai buvo 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4. Į kiekvieną pagamintą mišinį lašinamas linų sėmenų aliejus. Kita ME4 mikroemulsijos fazių diagrama buvo sudaryta iš linų sėmenų aliejaus ir Tween 80/Span 80 mišinio, santykiais 0,5:9,5, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, titruojant išgrynintu vandeniu. Mišiniai stebimi vizualiai ir užrašomi sulašinto aliejaus kiekiai, kuriems esant įvyksta sistemos nuskaidrėjimas ir susidrumstimas. Apskaičiavus komponentų koncentracijas taškai atidedami fazių diagramoje [6, 8].

Mikroemulsijų kokybinių parametrų tyrimas. Pagrindiniai dažniausiai taikomi mikroemulsijų kokybės parametrai ir tyrimai yra mikroemulsijų fazės dalelių dydžio ir pasiskirstymo tyrimas, pH reikšmės nustatymas, klampos tyrimas, elektrinio laidžio tyrimas, mikroemulsijos termostabilumo tyrimas [5, 6, 9, 10].

Mikroemulsijų fazės dalelių dydžio ir pasiskirstymo tyrimas. Tyrimas yra atliktas praėjus 24 valandoms po mikroemulsijų pagaminimo. Naudotas aparatas Zetasizer HSA 3000 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK).

pH reikšmės nustatymas. Tiriamų mikroemulsijų pH reikšmė nustatyta pH – metru (Knick pH – Meter 766 Calimatic, Elektronische Meßgeräte GmbH & Co, Vokietija), skirtu matuoti puskiečių sistemų pH reikšmėms, esant 20±0,2°C temperatūrai.

Klampos tyrimas. Klampos tyrimas atliktas vibroviskozimetru (AND SV-10, Japonija). Kiekvienam bandymui paimta po 40 g pagamintų mikroemulsijų. Mėginių temperatūra 20±0,2°C.

Elektrinio laidžio tyrimas. Elektrinio laidžio tyrimas buvo naudotas patvirtinti tiriamų mikroemulsijų tipą (8). Vanduo yra geras jonų laidininkas, todėl didėjant vandens kiekiui, didėja ir elektrinis laidis – tokiu atveju gauta mikroemulsija – aliejus vandenyje tipo. Jei elektrinis laidis yra menkas, arba jo išvis nėra – mikroemulsija vanduo-aliejuje tipo. Matavimui naudotas pH-metras (Knick 766 Calimatic Elektronische Meßgeräte GmbH & Co, Vokietija) esant 20±0,2°C temperatūrai. Aparatas buvo kalibruotas naudojant išgrynintąjį vandenį.

Rezultatai ir aptarimas

Mikroemulsijų gamybos būdo ir surfaktantų bei kosurfaktantų santykio įtakos fazės dalelių dydžiui ir polidispersiškumui vertinimas. Gamybos būdo atranka buvo atlikta su mikroemulsija su surfaktantų mišiniu Span 80/Tween 80 1:9. Tiriama mikroemulsija buvo gaminta dviem būdais: titravimo surfaktantų mišiniu ir titravimo surfaktantų mišiniu, veikiant ultragarso homogenizatoriumi. Gamybos būdas buvo atrinktas pagal

gautų mikroemulsijų lašelių dydį ir polidispersiškumą po 24 val. 2 lentelėje matoma, kad kuo ilgiau veikiant ultragarso homogenizatoriumi, tuo mažesnis mikroemulsijos dalelių dydis – ji stabilėsnė, mažesnis polidispersiškumas. Todėl mikroemulsijų gamybai pasirinktas būdas titravimo surfaktantų mišiniu, veikiant ultragarso homogenizatoriumi.

2 lentelė. Mikroemulsijos dalelių dydžio priklausomybė nuo gamybos būdo, (vid.±SP, n=3).

Table 2. Microemulsion particle size dependence on production method (mean ± SD, n=3)

Surfaktantai/kosurfaktantai Surfactants/cosurfactants	Gamybos būdas Production method	Dalelių dydis, nm Particle size, nm	Polidispersiškumas PdI Polydispersity PdI
Span 80/Tween 80 1:9	titravimas+ ultragarsas 100%*30s*7	548,7±55,65	0,547±0,064
	titravimas+ ultragarsas 50%*30s*7	577,0±133,2	0,861±0,24
	titravimas+ ultragarsas 30%*30s*7	907,4±126,1	0,648±0,046
	titravimas	1332±304,3	0,862±0,058

Siekiant parinkti mikroemulsijų sudėtį, t.y. nustatyti tinkamus surfaktantų/kosurfaktantų mišinius, mikroemulsijos buvo gaminamos titravimo su ultragarso homogenizatoriumi būdu, naudojant skirtingus surfaktantų ir kosurfaktantų mišinius. Buvo matuojamas dalelių dydis bei polidispersiškumas ir stebima priklausomybė 3 lentelėje.

3 lentelė. Surfaktantų/kosurfaktantų mišinio atranka pagal gautų mikroemulsijų dalelių dydį ir polidispersiškumą, (vid.±SP, n=3).

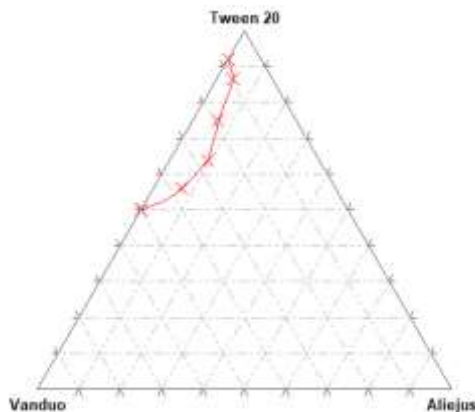
Table 3. Selection of surfactant/cosurfactant mixture according to microemulsion particle size and polydispersity (mean ± SD, n=3)

Mikroemulsija Microemulsion	Dalelių dydis, nm Particle size, nm	Polidispersiškumas PdI Polydispersity PdI
ME1	830,1±227,2	0,799±0,175
ME3	1032±123,2	0,773±0,01
ME4	178,4±2,4	0,225±0,016
ME5	7001±7923	0,958±0,072
ME7	679,4±184,5	1,0±0
ME8	15,34±1,484	0,390±0,026
ME11	1553±170	0,647±0,335
ME12	1101±165	0,503±0,154

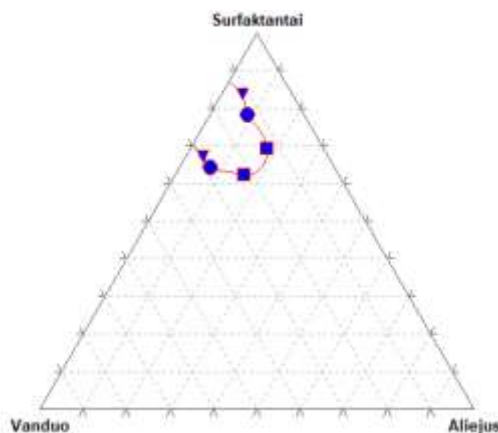
Pagal gautus duomenis – mikroemulsijų dalelių dydį ir polidispersiškumą - buvo atrinktos dviejų sudėčių mikroemulsijos: su surfaktantų Span 80/Tween 80 mišiniu santykiu 3:7 (ME4) ir Tween 20 (ME8). Mikroemulsija ME2 gauta puskietės konsistencijos ir neišmatuotas dalelių dydis bei polidispersiškumas. Nepasiektas būdingas dalelių dydis mikroemulsijoms emulsijose ME6, ME9, ME10,

ME13, ME14. Gautų sistemų su surfaktantų mišiniais ME1, ME3, ME4, ME5, ME7, ME11, ME12 išmatuoti dalelių dydžiai yra per dideli, polidispersiškumas per aukštas – nebūdingi mikroemulsinėms sistemoms ir neatitinka reikalavimų.

Mikroemulsijų fazių diagramos duomenų analizavimas. Mikroemulsijų fazių diagramos (1 pav. ir 2 pav.) leidžia matyti mikroemulsijų susiformavimo ribas, atskirti tarpfazinius perėjimus mikroemulsijose. Fazių diagramos su kitais analizės metodais padeda įvertinti ir nustatyti mikroemulsijos komponentų koncentracijas [6, 8].



1 pav. ME8 mikroemulsijos fazių diagrama, kai surfaktantas Tween 20.
Fig.1. Phase diagram of the ME8 microemulsion, with the surfactant Tween 20



2 pav. Mikroemulsijos ME4 fazių diagrama, kai kaip surfaktantas ir kosurfaktantas naudojamas Tween 80 ir Span 80, santykiu 7:3.
Fig. 2.. Phase diagram of the microemulsion ME4, using Tween 80 and Span 80 (ratio of 7: 3) as a surfactant and cosurfactant.

Pavaizduotose fazių diagramose apibrėžta sritis reprezentuoja skaidrią sistemą, kuri vertinama kaip mikroemulsijos susiformavimo ribos. Už mikroemulsijų susidarymo ribų susiformuoja emulsijos, drumsti koloidiniai tirpalai. Fazių diagramoje nepastebimi tarpfaziniai perėjimai. Duomenys parodė, jog didėjant vandens kiekiui, mažėjant pagalbinį medžiagų kiekiam, mažėja sistemos gebėjimas inkorporuoti didesnę aliejinės fazės kiekį. Norint įvertinti mikroemulsijų stabilumą bei kokybę, būtina nustatyti mikroemulsinių fazės dalelių dydį ir pasiskirstymą, išanalizuoti mikrostruktūrą.

Linų sėmenų aliejaus mikroemulsijos kokybinių parametrų vertinimas. Fazės dalelių dydžio ir pasiskirstymo rodikliai yra lemiami mikroemulsijos stabilumui, todėl buvo atlikta jų analizė. Tiriamų mikroemulsijų ME4 ir ME8 buvo išmatuotas dalelių dydis ir įvertintas polidispersiškumas, mikroemulsijas praskiedus išgrynintu vandeniu 1:10.

4 lentelė. Mikroemulsijų su Tween 20 (ME8) ir Tween 80/Span 80, santykiu 7:3 (ME4), dalelių dydis ir polidispersiškumas (vid.±SP, n=3)
Table 4. Particle size and polydispersity of microemulsions with Tween 20 (ME8) and Tween 8 /Span 80 in a ratio of 7: 3 (ME4) (mean ± SD, n=3)

Mikroemulsija Microemulsion	Dalelių dydis, nm Particle size, nm	Polidispersiškumas PdI Polydispersity PdI
ME8	178,4±2,4	0,225±0,016
ME4	15,34±1,484	0,390±0,026

Remiantis gautais duomenimis, mikroemulsija su Tween 20, kaip surfaktantu, atitinka mikroemulsijų, su natūraliais aliejais, reikalavimus – dalelių dydis mažesnis nei 200 nm, polidispersiškumas – iki 0,3 [6,10].

Abiejų tirtų mikroemulsijų pH reikšmės yra panašios (5 lentelė). Gautos mikroemulsijos yra silpnai šarminės. Tai lemia surfaktantų/kosurfaktantų koncentracija mikroemulsijoje. Todėl būtina sumodeliuoti pH reikšmės rodiklį iki silpnai rūgštinio, norint tokią mikroemulsiją pritaikyti vartojimui ant odos [2,6,8].

5 lentelė. Mikroemulsijų kokybiniai rodikliai (vid.±SP, n=3)
Table 5. Microemulsion qualitative parameters (mean ± SD, n=3)

Rodiklis Parameters	ME8	ME4
pH reikšmė pH value	8,59±0,03	8,74±0,05
Elektrinis laidis (μS) Electrical conductivity (μS)	104 000±1000	113 000±6000
Klampa (mPa·s) Viscosity (mPa·s)	440±5	820±5

Mikroemulsijų klampos tyrimas parodė, jog mikroemulsijų su skirtingomis pagalbinėmis medžiagomis, bet su vienodu aliejaus ir vandens kiekiu klampa skiriasi beveik dvigubai (5 lentelė) Mikroemulsija ME4 yra beveik dvigubai klampesnė už ME8 dėl pačios surfaktantų/kosurfaktantų sistemos klampumo, tai yra aktualu, modeliuojant mikroemulsijos klampos rodiklį.

Mikroemulsijų elektrinis laidis yra svarbus rodiklis nustatyti ir patvirtinti gautos mikroemulsijos tipą [1, 9]. Išmatuoti elektriniai tirtų mikroemulsijų laidžiai (5 lentelė) ir nustatyta, kad mikroemulsijos ME4 ir ME8 yra a/v tipo, remiantis tuo, kad elektrinis laidis buvo didesnis nei distiliuoto vandens (1,3 μS).

Išvados

Sumodeliuota mikroemulsija, kurios aliejinė fazė yra natūralus linų sėmenų aliejus. Parinktos pagalbinės medžiagos - surfaktantų mišiniai Span 80/Tween 80 santykiu 3:7 ir Tween 20 bei jų koncentracijos

mikroemulsinei sistemai sudaryti. Nustatytas tinkamas būdas pagaminti mikroemulsijas – titravimas surfaktantų mišiniu, veikiant ultragarso homogenizatoriumi. Išmatuotos mikroemulsijos charakteristikos – dalelių dydis <200 nm ir polidispersiškumas $\leq 0,3$ patvirtina, kad gauta mikroemulsinė sistema. Nustatyta, kad tokių mikroemulsinių sistemų šarminę pH reikšmę lemia surfaktantų būvimas ir mišinio koncentracija. Nustatyta, kad mikroemulsinių sistemų klampą lemiamai įtakoja - didina surfaktantai. Remiantis nustatytu mikroemulsijų elektrinio laidžio reikšme, galima teigti, kad sumodeliuotos mikroemulsijos yra a/v tipo. Gautų mikroemulsijų sudėtys: linų sėmenų aliejus, išgrynintas vanduo, Tween 20 yra 1:2:19, linų sėmenų aliejus, išgrynintas vanduo, Tween 80 ir Span 80 yra 1:2:3,375:7,765.

Literatūra

1. BUMAJDAD, A. and EASTOE, J.. Conductivity of mixed surfactant water-in-oil microemulsions. *Physical Chemistry and Chemical Physics*, 2004, Vol. 6, p.1597-1602.
2. CHANDRA, A., SHARMA, PK., IRCHHAIYA, R. et al. Microemulsion-based hydrogel formulation for transdermal delivery of dexamethasone. *Asian Journal of Pharmaceutics*, - 2009, January-March, p. 30-36.
3. EL-AGAMY, HI. and EL-MAGHRABY, GM. Natural and synthetic oil phase transition microemulsions for ocular delivery of tropicamide: efficacy and safety. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2015, Vol. 5 (Suppl 2), p. 67-75.
4. HERCHI, W., SAKOUHI, F., ARRAEZ-ROMAN, D. et al. Changes in the Content of Phenolic Compounds in Flaxseed Oil During Development. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 2011, Iss. 88, p. 1135-1142.
5. HOSSEINI, S., TARZI, BG., GHARACHORLOO, M. et al. Optimization on the Stability of Linseed Oil-in-Water Nanoemulsions Generated by Ultrasonic Emulsification Using Response Surface Methodology (RSM). *Oriental Journal of Chemistry*, 2015, p. 1223-1230
6. JHA, SK., KARKI, R., VENKATESH, DP. et al. Formulation Development & Characterization of Microemulsion Drug delivery systems Containing Antiulcer drug. *International Journal of Drug Development & Research*, 2011, p. 336-343.
7. LEE, JJ., PARK, JH., LEE, JY. et al. Omega-3 fatty acids incorporated colloidal systems for the delivery of Angelica gigas Nakai extract. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, Vol. April 1, p. 239-245.
8. PATEL, N., BABY, B., RAMESH, K. et al. Preparation and In-vitro Evaluation of Micro Emulsion of Anti-Hypertensive Drug: Valsartan. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2012, Vol. 3, Iss. 8, p. 3491-3501.
9. PESSOA, RS., FRANÇA, EL., RIBEIRO, EB. et al. Microemulsion of babassu oil as a natural product to improve human immune system function. *Journal of Dove Press*, 2015, Iss. 9, p. 21-31.
10. XAVIER-JUNIOR, FH., VAUTHIER, C., MORAIS, ARV. et al. Microemulsion systems containing bioactive natural oils: an overview on the state of the art, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2017, Vol. 43, Iss. 5, p. 700-714.

Asta Marija Inkėnienė, Sigita Korbutaitė, Vaida Juškaitė, Vytis Čižinauskas

Modeling and Quality Evaluation of Microemulsion o/w with Linseed oil

Summary

Microemulsions are potential forms of drug delivery. The microemulsion oil phase, using natural oils, is supplemented by bioactive substances. The aim of this study is to design and develop a formulation of microemulsion with linseed oil and compare the effect of manufacturing method on microemulsion quality and characterise.

Microemulsion-based mixtures of surfactants and cosurfactants: propylene glycol: Tween 80; Span 80: Tween 80; ethanol: Tween 80; Isopropylmyristate: Tween 80; Labrasol; Plurol; Tween 20. Manufacturing methods - titration with oil or surfactant mixture and titration using an ultrasonic homogenizer.

Developed microemulsion with the oil phase of natural linseed oil. Selected excipients - surfactant mixtures Span 80/Tween 80 in a ratio of 3: 7 and Tween 20 and their concentration in the microemulsion system. The better method for the production of microemulsions is titration with a surfactant mixture using an ultrasonic homogenizer. The measured microemulsion characteristics - particle size <200 nm and polydispersity ≤ 0.3 confirm that the microemulsion system is obtained. It has been established that the alkaline pH of such microemulsion systems is determined by the presence of surfactants and the concentration of the mixture. It has been determined that the microemulsion system's viscosity is decisively influenced by surfactants. Electrical conductivity measurements confirmed the developed o/w type microemulsion system.

Microemulsion, linseed oil, three-phase diagram, pH value, viscosity, electrical conductivity

Gauta 2018 m. kovo mėn., atiduota spaudai 2018 m. balandžio mėn.

Asta Marija INKĖNIENĖ. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Farmacijos fakultetas Klinikinės farmacijos katedra, mokslų daktarė, docentė. Adresas: Sukilėlių pr.13, LT-53361 Kaunas. Tel. (8 37) 32 72 90, el. paštas: asta.inkeniene@ismuni.lt

Asta Marija INKĖNIENĖ. Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences, assoc. prof. Address: Sukileliu av. 13, LT-53361 Kaunas Tel (+370 37) 32 72 90, e-mail asta.inkeniene@ismuni.lt

Sigita KORBUTAITĖ. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Farmacijos fakultetas, studentė. Adresas: Sukilėlių pr.13, LT-53361 Kaunas. Tel. (8 37) 32 72 90.

Sigita KORBUTAITĖ. Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences, student. Address: Sukileliu av. 13, LT-53361 Kaunas Tel (+370 37) 32 72 90.

Vaida JUŠKAITĖ. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Farmacijos fakultetas Klinikinės farmacijos katedra, mokslų daktarė, lektorė. Adresas: Sukilėlių pr.13, LT-53361 Kaunas. Tel. (8 37) 32 72 90.

Vaida JUŠKAITĖ. Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences, lector. Address: Sukileliu av. 13, LT-53361 Kaunas Tel (+370 37) 32 72 90.

Vytis ČIŽINAUSKAS. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Farmacijos fakultetas Klinikinės farmacijos katedra, doktorantas. Adresas: Sukilėlių pr.13, LT-53361 Kaunas. Tel. (8 37) 32 72 90.

Vytis ČIŽINAUSKAS. Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences, doctoral student. Address: Sukileliu av. 13, LT-53361 Kaunas. Tel (+370 37) 32 72 90.