

Ljekovite pjene

Duganić, Filip; Juretić, Marina; Pepić, Ivan

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2014, 70, 721 - 745**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:417843>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Ljekovite pjene

FILIP DUGANIĆ, MARINA JURETIĆ, IVAN PEPIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku tehnologiju, Zagreb, Hrvatska

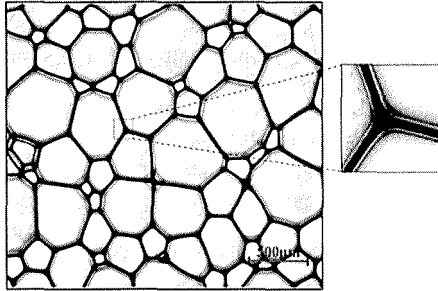
FIZIČKO-KEMIJSKE ZNAČAJKE PJENE

Pjena (eng. *foam*) je skup plinovitih jedinki razdvojenih tankim slojem tekućine nastao slaganjem mjehura koji daje disperziju s velikim obujamskim udjelom plina dispergirano u tekućini. Obujamski udio plina dispergirano u tekućini je najčešće u rasponu 0,5 i 0,9. Mjehur (eng. *bubble*) predstavlja obujam plina zatvorenog u tanku ovojnici tekućine, a veličina mjehura je pretežno u rasponu 0,1 i 3 mm (1). Pjene se mogu klasificirati u dva tipa: tekuće i čvrste pjene. U ovom radu biti će opisane pretežno tekuće pjene. Čvrste pjene moguće je izraditi kada se tekuća faza pjene prevede u gel ili čvrstu fazu nakon stvaranja pjene. Pjene su termodinamički i mehanički nestabilni sustavi. Karakterizirane su velikom međupovršinom koja teži smanjenju. Pjene su također elastični sustavi jer se plin zatvoren u tanku ovojnici tekućine može komprimirati. Dva su osnovna parametra koja određuju strukturu i svojstva pjene kao disperznog sustava: obujamski udio plina dispergirano u tekućini i promjer mjehura.

Struktura pjene

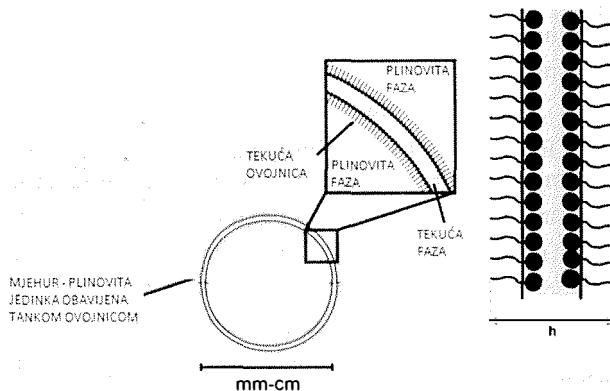
Mjehuri pjene su više ili manje homogeni. Mogu se razlikovati veličinom i oblikom od gotovo sferičnih do nepravilno poliedričnih ovisno o načinu oblikovanja pjene i korištenim pomoćnim tvarima. Različiti parametri (npr. priroda i koncentracija sredstva za pjenjenje, viskoznost tekuće faze, temperatura i pH-vrijednost sustava) utječu na strukturu pjene. Uvjeti pri oblikovanju pjene također utječu na svojstva pjene i postojanost mjehura. Pri umjerenom obujamskom udjelu plina mjehuri dispergirani u tekućoj fazi pjene su uniformni i pakirani kao kuglice. Pri većim obujamskim udjelima plina (najčešće većim od 0,7) mjehuri se pakiraju blizu jedan drugoga zbog čega se deformiraju. Oblik poliedričnog mjehura s djelomično ravnim ploham rezultat je takve deformacije. Tanki sloj tekućine (ovojnica) koji odvaja plohe dva poliedrična mjehura u dodiru naziva se lamela, dok se znatno veće pore koje nastaju iz tri lamele u dodiru nazivaju Plateauova granična područja. Debljina lamele najčešće je između 10 nm i 1 μ m. Veličina mjehura proporcionalna je duljini Plateauovog graničnog područja. Ako su mjehuri jednake veličine, tada njihova granična područja ili

lamelle zatvaraju kut od 120° . Zakrivljenost lamelle rezultira pojavom Plateauovog graničnog područja niskog tlaka. Tekućina u lameli fiksirana je molekulama sredstva za pjenjenje adsorbiranog na obje površine lamelle. Takvo je fiksiranje vrlo bitno jer u protivnom u vertikalnom dijelu lamelle može nastupiti drenaža tekućine (2).

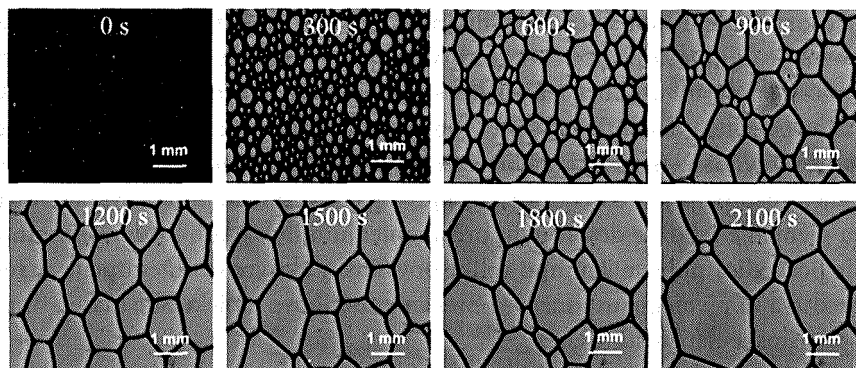


Slika 1. Mikrostruktura pjene (prilagodeno prema ref. 2).

Opaženo je da prisutnost tekuće kristalinične faze u ravnoteži s vodenom otopinom micela povećava postojanost pjene. Dodatak otopine (npr. organske otopine) obrnutih micela poboljšava stabilnost tekuće kristalinične faze. Suprotno tome, tekuća se faza iz lamelle drenira u Plateauovo granično područje, ako je tlak unutar tog područja manji od tlaka u mjehurima i od tlaka u lameli. Takav proces uzrokuje smanjenje debljine lamelle. Tanke lamelle su nestabilne i raskidaju se kada je površina prevelika u odnosu na njihov volumen. Glavni čimbenici postojanosti pjene definirani su Plateauovim zakonom, odnosno površinskom viskoznošću. Osnovna je postavka tog zakona povezana sa slojevitom strukturom lamelle koja je slična sendviču. Unutrašnji sloj lamelle ima viskoznost jednaku viskoznosti tekuće faze, dok su dva vanjska sloja orijentirana prema plinovitoj fazi značajno veće viskoznosti (3).



Slika 2. Slojevita struktura tekuće ovojnice; središnji vodeni odjeljak ovojnice (lamela) smješten je između dva postranična monosloja površinski aktivnih tvari (PAT); orijentacija PAT molekula sredstva za pjenjenje na površini otopina/plin i slojevita struktura tanke ovojnice tekućine debljine h 10-1000 nm (prilagodeno prema ref. 4).



Slika 3. Stvaranje poliedričnih mjehura u pjeni izrađenoj iz Tween 20 (0,1%, m/V; sredstvo za pjenjenje) i govedeg serumskog albumina (0,1%, m/V; stabilizator pjene) (prilagođeno prema ref. 5).

Sredstva za pjenjenje i površinska aktivnost

Sredstvo za pjenjenje – pjenilo (eng. *foaming agent – foamer*) je tvar koja, kada je otopljena u tekućini, prenosi na nju sposobnost stvaranja pjene. Tekućine se bez dodatka sredstva za pjenjenje ne pjene. Dodatak sredstva za pjenjenje je ključan za stvaranje pjene i njezinu postojanost. Sredstva za pjenjenje su amfilne molekule čiji je hidrofilni dio odgovoran za njihovu topljivost u vodi. Kada se sredstvo za pjenjenje otopi u vodi hidrofobni se dio takve amfilne molekule orijentira od vode, a takva orijentacija rezultira njihovom adsorpcijom na graničnoj površini otopina/zrak, odnosno stvaranju micela u otopini. Pri adsorpciji sredstva za pjenjenje na graničnoj površini otopina/zrak površinska se napetost otopine smanjuje, a povećava se površinski tlak. Površinski tlak je definiran razlikom između početne površinske napetosti sustava i površinske napetosti nakon dodatka sredstva za pjenjenje. Stoga taj parametar određuje moć pjenjenja (eng. *foaming power*), odnosno učinkovitost sredstva za pjenjenje u stvaranju pjene. Veće vrijednosti površinskog tlaka i manje vrijednosti površinske napetosti ne rezultiraju uvijek pjenama veće postojanosti (eng. *foam persistence*), odnosno sposobnosti očuvanja pjene. Za postojanost pjene bitnija je koncentracija sredstva za pjenjenje adsorbiranog na graničnoj površini otopina/zrak, odnosno površinska koncentracija sredstva za pjenjenje. Odnos između površinske napetosti i adsorpcije molekula na površinu otopina/zrak definiran je Gibbsovom jednadžbom:

$$\tau = - \frac{1}{2,303 \cdot R \cdot T} \cdot \frac{d\gamma}{d \log c}$$

gdje je τ koncentracija sredstva za pjenjenje na graničnoj površini otopina/zrak, R opća plinska konstanta 8,31 J/mol K, T termodinamička temperatura (K), γ površinska napetost otopine (mN/m), c molarna koncentracija sredstva za pjenjenje (mol/l), $d\gamma/d \log c$ smanjenje površinske napetosti zbog povećanja koncentracije sredstva za pjenjenje u otopini (6).

Adsorpcija je u tom slučaju definirana količinom sredstva za pjenjenje po jedinici površine u odnosu na količinu sredstva za pjenjenje koja bi mogla biti prisutna na graničnoj površini otopina/zrak, kada takvo sredstvo za pjenjenje ne bi imalo afinitet adsorpcije na graničnu površinu otopina/zrak. Gibbsova jednadžba osniva se na dinamičkoj ravnoteži između količine adsorbiranih i otopljenih molekula sredstva za pjenjenje. Adsorpcija je sredstva za pjenjenje stoga reverzibilan proces. Molekule sredstva za pjenjenje teško se desorbiraju pri smanjenju njihove koncentracije u otopini, a što je posljedica njihove iznimno velike površinske aktivnosti. Desorpcija se molekula sredstva za pjenjenje usporava s povećanjem njihove molekulske mase i smanjenjem površinske napetosti (6).

Pri oblikovanju pjene poželjna je brza adsorpcija sredstva za pjenjenje. Brzina adsorpcije sredstva za pjenjenje ovisi o brzini njegove difuzije u otopini. Brzina difuzije određena je Fickovim zakonom difuzije i Einstein-Sutherlandovom jednadžbom:

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx}$$

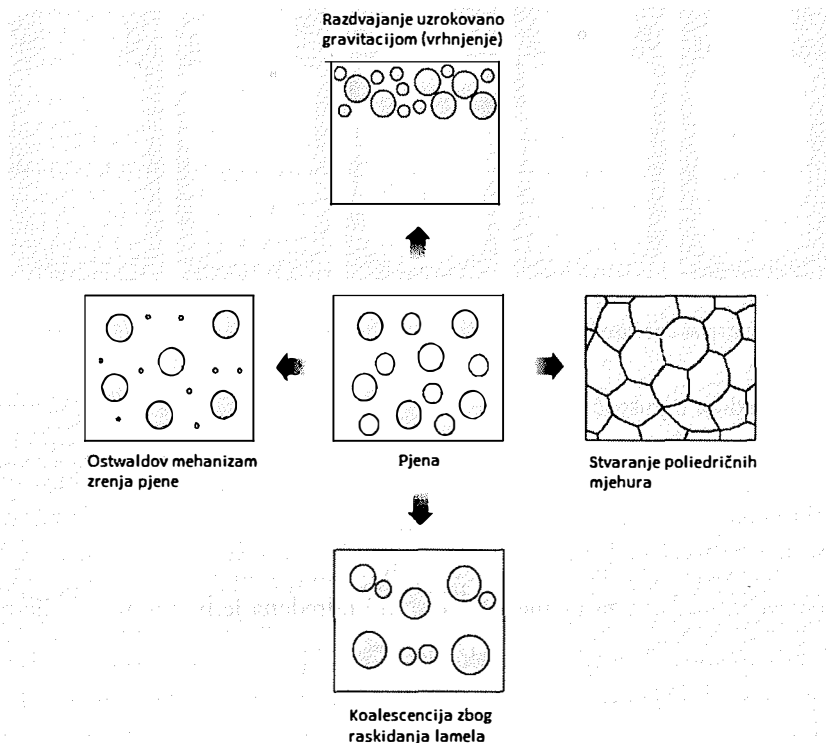
$$D = \frac{R \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot N}$$

gdje je dm/dt brzina difuzije (mg/s), D difuzijski koeficijent (cm^2/s), A površina difuzijskog područja (m^2), dc/dx koncentracijski gradijent (J/mol K), R opća plinska konstanta 8,31 J/mol K, T termodinamička temperatura (K), η dinamička viskoznost otapala (mPa s), r hidrodinamički polumjer molekule (m), N Avogadrov broj ($6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$) (6).

Debljina sloja tekućine koja osigurava adsorpciju amfifilne molekule na površini i koncentraciju sredstva za pjenjenje u otopini određena je brzinom difuzije takvih molekula prema međupovršini. Ako je sredstvo za pjenjenje nejednoliko raspodjeljeno unutar sustava procesom širenja može se prenositi s površine drugdje unutar sustava. Brzina je širenja puno sporija nego brzina miješanja. Brzina adsorpcije sredstva za pjenjenje ovisi o njegovoj koncentraciji i miješanju u tekućini, a kritična je za oblikovanje pjene. Pri oblikovanju se pjene koncentracija sredstva za pjenjenje u otopini smanjuje s povećanjem međupovršine. Oblikovana međupovršina je veća što je veći obujamski udio plina dispergirano u tekućini i što su mjehuri manji. Smanjenje koncentracije sredstva za pjenjenje u otopini uzrokuje smanjenje koncentracijskog gradijenta, odnosno smanjenje brzine difuzije. S ciljem osiguranja brze difuzije sredstva za pjenjenje iz otopine prema međupovršini potrebna je visoka koncentracija sredstva za pjenjenje i niska viskoznost tekuće faze. Omjer između slobodne energije adsorpcije sredstva za pjenjenje na međupovršini i slobodne energije njegove micelizacije u otopini pogodan je kriterij za procjenu učinkovitosti sredstva za pjenjenje u stvaranju pjene – moći pjenjenja. Kombinacija dva sredstva za pjenjenje može ili ubrzati oblikovanje pjene i povećavati postojanost pjene ili smanjivati postojanost pjene. Koncentracija soli u otopini također utječe na proces oblikovanja pjene (6).

Mehanizmi smanjenja postojanosti pjene

Nekoliko je različitih procesa uključeno u proces smanjenja postojanosti pjene (eng. *foam drainage*) (slika 4.), odnosno vraćanja tekućine koju su iznijeli mjehuri tijekom pjenjenja natrag u tekuću fazu. Takvi procesi uključuju Ostwaldov mehanizam zrenja pjene, razdvajanje plinovitih jedinki pjene utjecajem gravitacije (vrhnjenje) i proces koji je posljedica Brownovog gibanja. Opisani procesi ne odvijaju se odvojeno i u određenoj su mjeri istodobni.



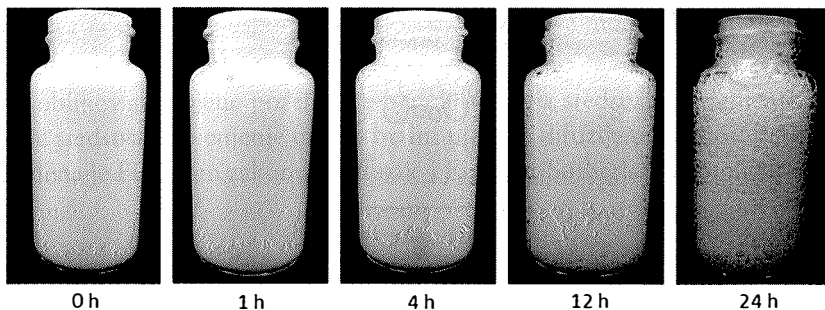
Slika 4. Mehanizmi smanjenja postojanosti pjene (prilagođeno prema ref. 6).

Procesom se koalescencije tanki sloj tekućine (ovojnica) koji razdvaja dva mjehura raskida pri čemu se ireverzibilno povećava veličina mjehura i smanjuje njihov broj. Postojanost je pjene stoga usko povezana sa stabilnošću tekućine ovojnice mjehura pri čemu su Van der Waalsova privlačna i elektrostatska odbojna djelovanja ključni čimbenici (7).

Tlak plina unutar plinovitih jedinki (mjehura) je veći od tlaka u otopini ili zraku. Takvo povećanje tlaka unutar mjehura moguće je opisati Laplaceovom jednačbom:

$$\Delta P = \frac{4\gamma}{d}$$

gdje je ΔP razlika tlakova (Pa), γ površinska napetost (mN/m), d promjer mjehura (m). Tlak se i topljivost plina dispergiranog u tekućoj fazi pjene povećava smanjenjem veličine mjehura, a što je osnova za objašnjavanje Ostwaldovog mehanizma zrenja pjene. Do zrenja dolazi jer manji mjehuri imaju veću površinsku energiju i stoga veću ukupnu Gibbsovu energiju nego veći mjehuri, što uzrokuje difuziju plina od manjih prema većim mjehurima, a u konačnici nestaju mali mjehuri i povećava se obujam plina, odnosno veličina mjehura.



Slika 5. Fotografsko praćenje izgleda pjene pri Ostwaldovom mehanizmu zrenja pjene (prilagođeno prema ref. 2).

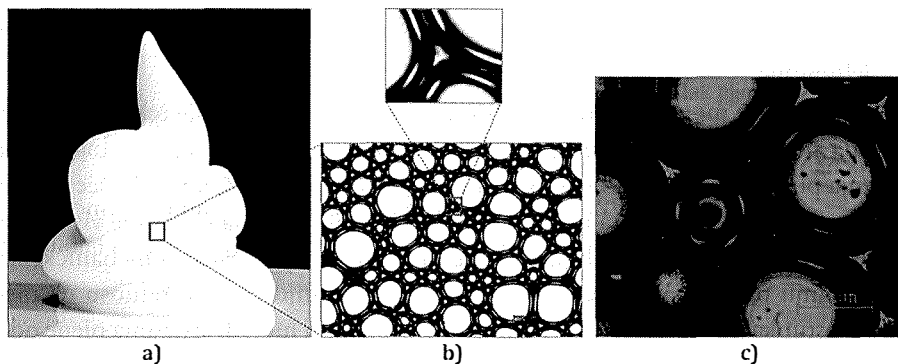
Zbog razlika u gustoći disperzne faze i disperzijskog sredstva pjene gravitacijske i kapilarne sile uzrokuju tečenje disperzne faze pjene oko dispergiranih mjehura. Mjehuri se kreću prema površini, dok gravitacijska sila uzrokuje vraćanje tekućine u tekuću fazu. Pri malom obujamskom udjelu dispergiranog plina glavni mehanizam destabilizacije pjene je vrhnjenje, dok pri velikom obujamskom udjelu plina prevladava drenaža tekućine. Vraćanje tekućine natrag u tekuću fazu rezultira stvaranjem koncentracijskog gradijenta sredstva za pjenjenje unutar lamela i posljedičnog stvaranja gradijenta površinske napetosti. Povećavanje gradijenta moguće je stabilizirati pomoću adsorpcije sredstva za pjenjenje iz otopine. Oba opisana procesa uzrokuju razdvajanje pjene na tanke slojeve tekućine na vrhu i drenirane slojeve tekućine na dnu. Konačno, proces drenaže pjene izrazito je složen i nije potpuno objašnjen. Drenaža pjene je najvjerojatnije neovisna o raskidanju mjehura, iako njihovo raskidanje može pridonijeti procesu drenaže. Uzroci su takvog raskidanja najčešće povezani s nedovoljnom elastičnošću međupovršinskog sloja tekućine (8).

Pojačivači i stabilizatori pjene

Cilj povećanja postojanosti pjene je zaustaviti mehanizme destabilizacije i razaranja pjene. Pjene s velikim obujamskim udjelom plina dispergiranog u tekućini su stabilnije. U tom je slučaju drenaža tekućine i vrhnjenje odgođeno. Pri većim koncentracijama sredstva za pjenjenje stvara se međupovršinski film veće elastičnosti, što u konačnici pridonosi povećanoj postojanosti pjene (9). Vrhjenje i drenaža pjene ovise o viskoznosti otopine. Povećana viskoznost moguće odgađa razdvajanje faza pjene. U

tom je slučaju primjena tiksotropnih tvari opravdana i primjerena. Arapska guma, metilceluloza i slične hidrofilne tvari visoke molekulske mase povećavaju postojanost pjene zbog povećanja viskoznosti otopine. Temperatura također utječe na brzinu drenaže jer mijenja viskoznost tekuće faze. Kada se pjeni doda tvar koja stvara naboj na međupovršinskom filmu, nastaju odbojna međudjelovanja mjehura. Elektrostatsku ili steričku stabilizaciju moguće je postići korištenjem različitih makromolekula pri oblikovanju pjene. Makromolekule se orijentiraju prema međupovršini i tako osiguravaju steričku stabilizaciju, odnosno sprječavaju procese koalescencije mjehura pjene (3).

Pojačivači pjene (eng. *foam booster*) sredstva su koja povećavaju moć pjenjenja. Većina takvih tvari sadrži kemijske skupine alkoholnih amida masnih kiselina (npr. dietanolamid oleinske kiseline, dietanolamid koko-masne kiseline, polidietanolamid polikarboksilne kiseline). Takva sredstva najčešće se koriste u koncentracijama do 5 % jer bi pri većim koncentracijama mogla izazvati iritaciju sluznice. Dodatak određenih polimera u pjene može povećati njihovu postojanost. Opaženo je da dodatak poliakrilne kiseline pjeni izrađenoj od neionskih PAT značajno pridonosi postojanosti pjene zbog stvaranja PAT-polimernog kompleksa. Polimeri kao derivati celuloze ili ksantan guma također mogu povećati postojanost pjene (10).



Slika 6. Fotografija pjene povećane postojanosti (a); fotografija izrađena korištenjem metode polarizacijske mikroskopije mjehura pjene stabiliziranih višeslojnom ovojnicom (b); fotografija izrađena korištenjem metode fluorescencijske mikroskopije mjehura pjene stabiliziranih višeslojnom ovojnicom (c) (prilagodeno prema ref. 2).

Sredstva protiv pjenjenja

Sredstvo protiv pjenjenja; antipjenilo (eng. *anti-foaming agent; anti foamer*) je tvar koja sprječava stvaranje pjene ili znatno smanjuje postojanost pjene. Dodatak malih količina specifičnih tvari može smanjiti postojanost pjene. Takve tvari dijele se u dvije skupine. Prvu skupinu čine tvari koje znatno smanjuju postojanost pjene nakon što se dodaju već oblikovanoj pjeni. Općenito se smatra da takve tvari djeluju u obliku malih kapljica koje se šire po lamelama koje razdvajaju plinovite jedinice. Takvim procesom smanjuje se debljina lamelama, a tekućina se postupno vraća u

tekuću fazu. Takve tvari (npr. ulja, alkoholi ili organska otapala) najčešće su teško topljive u vodi, orijentiraju se na međupovršinu i uzrokuju povećanje površinskog tlaka i smanjenje elastičnosti površinskog sloja tekućine (površinskog filma) koji je oblikovan pomoću sredstva za pjenjenje. Dodatak kapljica ulja u sustav uzrokuje promjenu površinske napetosti i potiče vraćanje tekućine natrag u tekuću fazu zbog raskidanja lamela. Drugu skupinu čine tvari koje sprječavaju stvaranje pjene (eng. *foam inhibitors*), a dobrog su afiniteta za graničnu površinu otopina/zrak. Adsorbiraju se na površinu otopina/zrak u prisutnosti sredstva za pjenjenje i na taj način sprječavaju stvaranje pjene. Dodatak određenih elektrolita u otopinu za oblikovanje pjene može uzrokovati promjene u moći pjenjenja. Dodatak čvrstih čestica slabe sposobnosti močenja također može rezultirati raskidanjem lamela (6).

FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKE ZNAČAJKE PJENE

Metode pripreve pjene

Pjene se pripravljaju mehaničkim postupcima ili postupkom prezasićenja tekuće faze plinom. Tekućinu je moguće prezasiti plinom otapanjem plina pri povećanom tlaku ili stvaranjem plina na mjestu primjene (*in situ*). Nukleacija mjehura plina je u tom slučaju najvažniji proces.

Miješanje

Miješanje je moguće postići različitim priborom koji raspršuje tekućinu s ciljem stvaranja međupovršine s plinovitom fazom. Takva je metoda standardna metoda uvođenja plina u otopinu. Obujamski udio plina uklopljen u pjenu najčešće se povećava s povećanjem intenziteta miješanja; dok miješanje otopina povećane viskoznosti rezultira stvaranjem nestabilnih pjena. Svaki mjehur prolazi značajan mehanički stres pri miješanju pa se opaža brža koalescencija pri stvaranju pjene u odnosu na pjene nakon postupka izrade. Konačni volumen pjene pri ovoj metodi stvaranja pjene odražava dinamičku ravnotežu između mehaničkog stvaranja i raskidanja mjehura. Mehanički stres također rezultira razaranjem velikih mjehura, pri čemu nastaju manji mjehuri. Priprema pjene ovom metodom obično se koristi u prehrambenoj industriji (6).

Mučkanje

Ova se metoda pripreve pjene rijetko koristi. Brzina uvođenja mjehura u tekućinu ovisi o frekvenciji i amplitudi mućkanja, volumenu i obliku spremnika te volumenu i viskoznosti tekućine. Ovom metodom moguće je pripremiti samo pjene relativno malog volumena, a za što je potreban relativno dugi vremenski period (6).

Stvaranje mjehura uvođenjem plina

Ova metoda obuhvaća uvođenje plina u otopinu kroz uske otvore. Metoda je reproducibilna i moguće je pripremiti mjehure relativno jednolike raspodjele veličina.

Volumen pjene pripravljen ovom metodom ovisi o ukupnoj količini sredstva za pjenjenje u otopini u koju se uvodi plin (6).

Stvaranje plina na mjestu primjene

Plin potreban za izradu pjene moguće je stvoriti na mjestu primjene (npr. vaginalne i rektalne pjene te tablete koje se pjene zbog dodatka efervescentnog sredstva). Pri kontaktu takvih pripravaka sa sekretima sluznice stvara se plin nužan za stvaranje pjene (6).

Pogonski plinovi za izradu tlačnih pakiranja

Pogonski plinovi ili propelenti u tlačnim pakiranjima mogu biti ukapljeni i gelirani organski plinovi te stlačeni anorganski plinovi. Kao propelenti najčešće se koriste ugljikovodici (npr. *n*-butan, izobutan, *n*-propan, ili njihove smjese). Takvi se propelenti ukapljaju, a njihove smjese imaju široki raspon vrelišta. Danas se najčešće upotrebljavaju smjese propana i butana. Najčešće se koristi koncentracija propelenta u rasponu 3–12 %. Taj udio propelenta je dovoljan za pripremu pjene zadovoljavajuće kakvoće. Također se izrađuju sustavi koji sadrže primarni propelent koji trenutno isparava (npr. stlačeni zrak) i sekundarni propelent koji odgođeno isparava, zbog čega

Tablica 1. Fizička svojstva propelenta koji se koriste pri izradi ljekovitih i dermatokozmetičkih pjena (11, 12).

Vrsta	Naziv	Molekulska masa	Vrelište (°C)	Tlak plina (kPa) pri 21°C	Gustoća ukapljenog plina (g/cm ³) pri 21°C
Stlačeni plin	Dušik	28,0	-195,6	–	–
	Dušikov oksidul	44,0	-88,3	–	–
	Ugljikov dioksid	44,0	-56,6	–	–
Ugljikovodici	Butan	58,1	-0,5	117	0,58
	Izobutan	58,1	-11,7	214	0,56
	Propan	44,1	-42,1	745	0,50
Klorofluorouglikovodici	Trikloromonofluorometan	137,4	23,7	92	1,48
	Diklorodifluorometan	120,9	-29,8	484	1,32
	Diklorotetrafluoroetan	170,9	3,6	89	1,47
Hidroklorofluorouglikovodici	Klorodifluoroetan	100,5	-9,8	201	1,12
Hidrofluorouglikovodici	Tetrafluoroetan	102,0	-26,2	572	1,23
	Heptafluoropropan	170,0	-16,5	390	1,42
Derivati etera	Dimetileter	46,1	-23,6	434,4	0,66 (pri 25°C)

ima učinak hlađenja površine kože (npr. *n*-pentan, izopentan i izobutan). Korištenje propelenta smatra se glavnim nedostatkom pjena jer se povećava složenost i smanjuje isplativost proizvodnje takvih oblika, što u konačnici povećava cijenu gotovog oblika. Troškovi proizvodnje takvih oblika glavni su čimbenik ograničenju ovog oblika na tržištu. Također toksikološka pitanja povezana s propelentima sve su češća i stroža pri postupku registracije takvog pripravka.

Izrađeni pripravak puni se u tlačno pakiranje koji se sastoji od ventila, spremnika i aktuatora. Spremnici se najčešće izrađuju od aluminijske ili kositrane. Kako ovi metali mogu biti inkompatibilni s otapalom, unutarnja se površina spremnika najčešće oblaže epoksidnim smolama. Ventil se učvršćuje na spremnik, a za stvaranje pjene koriste se specijalni ventili. Ventili obuhvaćaju cjevčicu koja je obično izrađena od polietilena, dok je sjedište ventila građeno od aluminijske. Ventili za izradu pjene mogu sadržavati odmjernu komoru. Takvi ventili trebaju imati posebnu zaštitu od korozije zbog prisutnosti vodene faze u sustavu. Zatvarač ventila treba biti kompatibilan s otapalom, površinski aktivnim tvarima i propelentima korištenim pri izradi oblika. Ventili su tržišno dostupni (npr. Precision Valve Corporation, Yonkers, NY, SAD). Aerosolni spremnik puni se propelentom kroz ventil nakon učvršćivanja na spremnik ili tijekom samog procesa učvršćivanja ventila. Aktuatori pjene smješteni su na ventilu, a osiguravaju raspodjelu aerosolnih pjena. Aktuatori mogu biti aktuatori uspravnog otvora te dvodjelni i jednodjelni aktuatori, s ciljem izrade pjena poboljšane kvalitete. Korištenjem sprej-aktuatora moguće je izraditi aerosole. Geometrija otvora aktuatora značajno utječe na kvalitetu pripremljenih pjena (13).

Spremnik s unutrašnjom vrećicom («bag-in-can»)

Moguće je pripremiti polučvrsti gel oblik koji se pjeni pri primjeni. Takvi pripravci najčešće sadrže ugljikovodike niskog vrelišta kao što je npr. izopentan ($\approx 25^{\circ}\text{C}$). Primjena takvog pripravka uzrokuje isparavanje izopentana pri tjelesnoj temperaturi i stvaranje pjene svojstava sličnih stlačenim aerosolnim pjenama. Zbog niskog vrelišta izopentana pripravak je pakiran u stlačene spremnike, ali barijerni sustav odvaja pripravak s otopljenim izopentanom od stlačenog plina. Vanjski je tlak potreban za raspodjelu pripravka i za zadržavanje izopentana u pripravku. Konačni se pripravak puni u vrećicu i umeće u spremnik pod tlakom koji djeluje od dna spremnika, a sve je zatvoreno čepom (npr. CCL Container, PA; SAD) (6).

Airspray[®] tehnologija

Dispenzer izrađen na osnovu zaštićene Airspray[®] tehnologije stvara pjenu bez korištenja propelenta. Takva tehnologija omogućava miješanje tekućine i zraka pri čemu se stvara pjena. Također postoje disperzeri s dvije odvojene komore i s dvije crpke koje su spojene. Jedna komora sadrži lijek, dok druga sadrži PAT. Kvaliteta pjene izrađene korištenjem Airspray[®] dispenzera razlikuje se od aerosolnih pjena izrađenih pomoću propelenta. Aerosolne su pjene manje veličine mjehura i manje viskoznosti u odnosu na pjene izrađene bez propelenta korištenjem Airspray[®] dispenzera (6).

Karakterizacija pjene

Makroskopski procesi smanjenja postojanosti pjene i promjene u izgledu pjene ovise o obujamskom udjelu plina, koncentraciji sredstava za pjenjenje, viskoznosti otopine, temperaturi i elektrostatskim silama. Volumen se pjene smanjuje zbog smanjenja obujamskog udjela plina dispergiranog u tekućoj fazi pjene. Dok se povećanje volumena drenirane tekućine lako mjeri, koalescencija mjehura se ne može lako izmjeriti.

Metode koje se mogu primijeniti za određivanje koalescencije mjehura pjene su svjetlosna mikroskopija ili transmisivna elektronska mikroskopija u kombinaciji s tehnikom frakturiranja zamrzavanjem kao specifičnom tehnikom obrade uzoraka kojom se uzorci podvrgavaju naglom zamrzavanju obično u tekućem dušiku i nakon toga frakturiraju.

Procjena postojanosti pjene prije primjene neophodan je parametar za predformulacijsku fazu razvoja takvog ljekovitog oblika.

Drenaža pjene je također važno farmaceutsko-tehnološko svojstvo pjene. Pjene se mogu klasificirati u nekoliko skupina s vrlo različitim svojstvima primjene:

- vrlo nepostojane pjene koje su termički nestabilne i razaraju se pri tjelesnoj temperaturi (npr. vodeno-etanolne pjene su obično termički nestabilne pa je njihova primjena na velika područja kože neprimjerena);
- sapunica je pjena nastala iz sapuna koja je postojana nakon stvaranja ili joj se povećava obujam pri utrljavanju (npr. pjene za brijanje);
- nepostojane pjene su stabilne pri tjelesnoj temperaturi, ali se razaraju i lako šire pri primjeni. Termička stabilnost u kombinaciji s njihovim brzim razaranjem i razmazivošću čine ih idealnim za dermatološku primjenu i primjenu na sluznice tkiva.

Određivanje konzistencije pjene je također metoda ispitivanja farmaceutsko-tehnoloških svojstava pjene. Pri takvom ispitivanju pjena nastaje u vertikalnoj cilindričnoj posudi s malim udubljenjem u sredini njezine baze. Zaobljeni kraj staklenog štapića se postavlja u udubljenje i štapić se drži okomito pomoću gornjeg oslonca. Pri uklanjaju oslonca štapić pada na stijenku posude. Vrijeme pada štapića koristi se empirijski kao mjera konzistencije pjene. Druge metode za određivanje konzistencije pjene su određivanje mobilometrom, konzistometrom i Brookfieldovim viskozimetrom (6).

Makroskopska ispitivanja

Pjene se mogu makroskopski opisati kao fino ili grubo porozni, viskozni ili tekući (manje viskozni) sustavi. Procjena općeg izgleda, kao i stabilnosti i razmazivosti pjene važni su čimbenici za prihvatljivost pripravka (6).

Mikroskopska ispitivanja

Veličina mjehura i struktura nastalih pjena može se proučavati i mjeriti pomoću stereo mikroskopa povezanog s digitalnim okularom. Ujednačenost pjene također se može odrediti ovom metodom ispitivanjem homogenosti mjehura. Veliki nedostatak ove metode je njezina rezolucija koja je ograničena valnom duljinom vidljivog dijela spektra. Zbog velikog kutu polu-blendi, takvi mikroskopi imaju malu dubinu polja koja im smanjuje mogućnost za promatranja izrazito trodimenzionalnog materijala u obliku pjene (6).

Nastale pjene mogu se analizirati pomoću *Image Analysis* sustava kao što je Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Njemačka). Veličina (Ferretov promjer), zaobljenost i omjer uklopljenih mjehura kao i broj mjehura u unaprijed definiranom području parametri su koji su bitni pri karakterizaciji pjene. Mjerenja se mogu provesti odmah nakon izrade pjene ili u određenim vremenskim intervalima čime možemo pratiti mehanizme destabilizacije pjene i na temelju toga izvršiti procjenu postojanosti pjene.

Ispitivanja teksturnih svojstava

Svojstva koja prvenstveno utječu na čvrstoću pjene su površinska viskoznost, viskoznost tekućine, raspodjela veličina mjehura i geometrija pjene. Pjene se mogu ispitati pomoću analizatora teksture (npr. Texture Analyser TA.XT.plus, Stable Micro Systems, Godalming, Velika Britanija). Pjena bi trebala biti stavljena u spremnik i tada se na uzorak djeluje diskom koji prodire kroz pjenu do određene dubine pri čemu se određuje primjenjena sila. Pri prodiranju se sila postepeno povećava do točke najveće dubine. Uzorak se tada povlači s diska. Maksimalni pozitivni pik pokazuje čvrstoću pjene (6).

Ispitivanja moći pjenjenja i stabilnosti pjene

Stabilnost pjene je odraz početnog volumena pjene i naknadnih mjerenja volumena nakon zrenja pjene u određenom vremenu. Metoda cilindra može se koristiti kao jednostavan način rutinske procjene moći pjenjenja i postojanosti pjene.

Ispitivanjem se određuju parametri: porast obujma pjene (*POP* %), postojanost pjene (*PP* %), postojanost obujma pjene (*POBP* %) i obujamski udio plina dispergirano u tekućoj fazi pjene (*UP* mL).

Pjena se ispušta u stakleni cilindar. Zabilježe se početni volumen pjene, volumen pjene nakon nekog vremena i volumen drenirane tekućine unutar određenih vremenskih intervala. Na ovaj način može se odrediti količina drenirane tekućine, na primjer nakon 30 minuta, da bi se opisala stabilnost pjene u tom periodu.

$$POP (\%) = \frac{V_{\text{pjene}} - V_{\text{pripravka}}}{V_{\text{pripravka}}} \times 100$$

gdje je *POP* porast obujma pjene, V_{pjene} volumen nastale pjene (mL), $V_{\text{pripravka}}$ volumen pripravka iz kojeg nastaje određeni volumen pjene (mL). Što je *POP* veći pripravak je veće moći pjenjenja.

$$PP (\%) = \frac{V_{\text{tekućine, 30 min}}}{V_{\text{pripravka}}} \times 100$$

gdje je *PP* postojanost pjene, $V_{\text{tekućine, 30 min}}$ volumen drenirane tekućine nakon 30 minuta (mL). Što je *PP* vrijednost manja to je nastala pjena stabilnija.

$$POBP (\%) = \frac{V_{\text{pjene, 30 min}}}{V_{\text{pjene}}} \times 100$$

gdje je *POBP* postojanost obujma pjene, $V_{\text{pjene, 30 min}}$ volumen pjene nakon 30 minuta (mL). Što je *POBP* vrijednost veća to je nastala pjena stabilnija.

Udio plina dispergirano u tekućoj fazi pjene može se odrediti kao razlika volumena pjene i volumena pripravka.

$$UP = V_{\text{pjene}} - V_{\text{pripravka}}$$

gdje je *UP* udio plina dispergirano u tekućoj fazi pjene, V_{pjene} volumen nastale pjene (mL), $V_{\text{pripravka}}$ volumen pripravka iz kojeg nastaje određeni volumen pjene (mL) (6, 8).

Ispitivanja reoloških svojstava pjene

Pjena ima jedinstvena reološka svojstva. Tečenje pjene različito je od tečenja Newtonovih fluida i standardnih dvofaznih sustava. Za tečenje je potrebno određeno smično naprezanje (jednako kao kod polučvrstih sustava). Reološka svojstva pjene, a posebno pjene relativno male postojanosti, vrlo je teško ispitati. Pjene su općenito nestabilne zbog drenaže tekućine i Ostwaldovog mehanizma zrenja pjene. Pri njihovim reološkim ispitivanjima prilično je složeno očuvati strukturu pjene konstantnom. Klizava ovojnica tekućine koja obavija plinovitu fazu najčešće negativno utječe na reproducibilnost reoloških ispitivanja (8, 14).

Pjene se ponašaju u skladu s ne-Newtonovim sustavima, odnosno njihova viskoznost ovisi o vrijednosti smičnog naprezanja (1, 15).

Opći farmakopejski zahtjevi za ljekovite pjene

U monografiji *Musci medicati* Europska farmakopeja propisuje dva opća zahtjeva kojima moraju udovoljiti ljekovite pjene. Prvi zahtjev odnosi se na ispitivanje relativne gustoće pjene, dok se u drugom propisuje vrijeme porasta obujma pjene (trajanje ekspanzije pjene) pomoću kojeg se ispituje kakvoća u smislu moći pjenjenja pripravka.

Relativna gustoća pjene

Relativna se gustoća pjene određuje iz omjera mase određenog volumena pjene u odnosu na masu jednakog volumena vode.

$$GP = \frac{m_{\text{pjene}}}{m_{\text{vode}}}$$

gdje je GP – relativna gustoća pjene, m_{pjene} – masa pjene (g) u jedinici volumena, m_{vode} – masa vode (g) u jedinici volumena (6, 16–18).

Vrijeme porasta obujma pjene

Vrijeme porasta obujma pjene (trajanje ekspanzije pjene) ispituje se na način da se određuje porast obujma (ekspanzija) pjene unutar propisanog vremena. Takva metoda nije primjenjiva na pjene koje nastaju pomoću mehaničkih crpki ili koje se stvaraju na mjestu primjene (*in situ*) (6, 16–18).

Ljekovite pjene za topikalnu primjenu lijekova

U današnje se vrijeme povećava interes za razvojem novih načina topikalne primjene lijekova. Ljekovite pjene kao nosači slobodne djelatne tvari i/ili djelatne tvari uklopljene u inovativni nanotehnološki sustav osiguravaju određene prednosti pri topikalnoj primjeni lijekova. Ovisno o načinu primjene razlikujemo pjene za rektalnu, vaginalnu i dermalnu primjenu.

Ljekovite pjene za dermalnu primjenu

Ljekovite pjene za dermalnu primjenu (Ljekovite pjene za primjenu na koži – *Musci ad usum dermicum*) pružaju određene prednosti pred klasičnim topikalnim ljekovitim oblicima (npr. masti, kreme, losioni, gelovi, otopine). Primjerice, određene podloge za ljekovite masti su prilično viskozne i često teško isperive. Kreme, masti i gelovi mogu ostavljati trag na odjeći i/ili koži nakon primjene. Otopine se često gube s mjesta primjene zbog niske viskoznosti. Negativna senzorska svojstva poput masnoće ili ljepljivosti mogu se u određenoj mjeri izbjeći korištenjem pjene kao podloge za topikalnu primjenu lijeka. Pjena ne izaziva osjećaj ljepljivosti i sjajni izgled nakon primjene. Štoviše, pjene se dobro apsorbiraju u kožu, a bez ostavljanja masnog traga (19). Zbog toga se pjene mogu koristiti i za dijelove kože obrasle dlakama. Gustoća pjene je približno 1/10 gustoće klasičnih podloga za ljekovite masti. Pjene se lako nanose i razmazuju na velikoj površini kože primjenom male sile smicanja. Pjene se lako nanose na sluznice, osjetljivu i jako upaljenu kožu, dok je primjena klasičnih podloga često bolna i u određenim slučajevima pogoršava upalna stanja kože. Takve značajke ljekovitih pjena značajno povećavaju suradljivost bolesnika. Primjerice, ispitivanja pokazuju da bolesnici daju prednost pjenama i otopinama u usporedbi s kremama, gelovima i mastima. Brzo isparavanje sastavnica pjene može poboljšati difuziju lijeka iz podloge u kožu. Zbog isparavanja otapala pjene daju osjećaj hlađenja na

upaljenoj koži (19). Tablicom 2 pregledno su prikazani gotovi lijekovi u obliku pjene za dermalnu primjenu.

Extina® (Prestium Pharma, Newtown, PA, SAD) je pjena koja sadrži 2 % keto-konazola, a koristi se u liječenju seboreičnog dermatitisa, mikoza i drugih dermatoloških stanja. Pripravak je izrađen korištenjem tehnologije koja se naziva VersaFoam-HF™ (eng. *Hydroethanolic Formulation*), koju je originalno razvila tvrtka Connetics Corporation (20), a danas je u vlasništvu Stiefel Laboratories, Inc. (Wilmington, DE, SAD). Evoclin® (Prestium Pharma, Newtown, PA, SAD) je pjena za dermalnu primjenu u liječenju akni. Olux® (Prestium Pharma, Newtown, PA, SAD) i Clarelux® (Pierre Fabre Ltd, Winchester, Hampshire, UK) pjene koriste se za kratkotrajno, protuupalno i antipruritivno liječenje dermatitoza koje reagiraju na kortikosteroide kao što su: psorijaza (isključujući široko proširene plakove psorijaze), ekcem koji ne reagira na liječenje, *Lichen planus*, diskoidni eritemski lupus i druga neinfektivna stanja kože koja ne reagiraju zadovoljavajuće na manje potentne kortikosteroide. Luxiq® (Prestium Pharma, Newtown, PA, SAD) pjena se koristi za olakšavanje upalnih dermatitoza vlasišta koje reagiraju na kortikosteroide uključujući ekceme, seboreični dermatitis, psorijazu i kontaktni dermatitis. Uočeno je da se pjene betametazon valerata i klobetazol propionata brže i u većem obimu absorbiraju u usporedbi s losionom betametazon valerata i otopinom klobetazol propionata (21, 22). Vrlo je vjerojatno da pojedine sastavnice pjene (primjerice PAT, alkoholi) pojačavaju dermalnu apsorpciju reverzibilnom promjenom permeabilnosti rožnatog sloja kože. Po tome se razlikuju od klasičnih dermalnih oblika kod kojih je apsorpcija lijeka omogućena hidratacijom međustaničnih prostora rožnatog sloja kože (23). Dermalna bioraspodjeljivost betametazon valerata iz pjene je povećana pa je prema tome povećana i učinkovitost liječenja psorijaze vlasišta (6). Terapija betametazon valeratom u obliku pjene je učinkovitija u usporedbi sa standardnom terapijom (kortikosteroid i kalcipotriol losion) koja se najčešće koristi u terapiji psorijaze vlasišta.

Deflatop® (Astellas Pharma GmbH, München, Njemačka) je pjena koja sadrži betametazon valerat u koncentraciji od 0,1%. Koristi se u liječenju kožnih bolesti koje reagiraju na terapiju kortikosteroidima, kao što su psorijaza ili *Alopecia areata*. Mipharm je stavio na tržište Ujedinjenog Kraljevstva jednaki pripravak pod zaštićenim imenom Bettamousse™ (Mipharm Spa, Milano, Italija).

Pjena klobetazol propionata se pokazala sigurnom i učinkovitom u terapiji plak psorijaze vlasišta i ostalih dijelova tijela kada se primjenjuje dva puta dnevno tijekom dva tjedna (24). Franz i suradnici (2000) (25) pokazali su da je pjena klobetazol propionata bolja od proizvoda u obliku otopine koji se trenutačno nalaze na tržištu. Također je pokazano da je pjena bolji nosač klobetazol propionata u usporedbi s kremom i losionom, a na osnovu značajnog poboljšanja u liječenju psorijaze. Bolesnici su istaknuli da im je bilo potrebno manje vremena za nanijeti pjenu na kožu u usporedbi sa nanošenjem kreme i otopine. Pjena klobetazol propionata se preporuča za

Tablica 2. Primjeri gotovih lijekova u obliku ljekovitih pjena za dermalnu primjenu.

Gotovi lijek	Djelatna tvar	Indikacija	Proizvođač
Anestafoam®	Lidokain 4 %	Privremeno olakšanje bolova kod manjih posjekotina i ogrebotina, abrazija, iritacija kože, opekotina od sunca, opeklina i uboda	Onset Therapeutics, Cumberland, RI, SAD
Bactoshield®	Klorheksidin glukonat, 4 %	Kirurška dezinfekcija ruku, kože rana i opća dezinfekcija kože	Steris, Mentor, OH, SAD
Betadine™	Povidon jod	Olakšavanje svrbeža zbog peruti	Mundipharma International Ltd, Cambridge, UK
Bettamousse™	Betametazon valerat, 0,1 %	Psorijaza, <i>Alopecia areata</i>	Mipharm Spa, Milan, Italija
Clarelux®	Klobetazol propionat, 0,05 %	Psorijaza, <i>Lichen planus</i> , diskoidni eritemski lupus	Pierre Fabre Ltd, Winchester, Hampshire, UK
Clenia®	Natrij sulfacetamid, 10 %, sumpor 5 %	Liječenje akni vulgaris, <i>acne rosacea</i> i seboroičnog dermatitisa	Upsher-Smith Laboratories, Maple Grove, MN, SAD
Deflatop®	Betametazon valerat, 0,1 %	Psorijaza, <i>Alopecia areata</i>	Astellas Pharma GmbH, München, Njemačka
Desenex™	Undecilenat, 10 %	Atletsko stopalo (<i>Tinea pedis</i>)	Novartis Consumer Health, Inc., Parsippany, NJ, SAD
Epifoam®	Hidrokortizon 1 %, pramoksin 1 %	Liječenje upala i svrbeža kože	Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, SAD
Evoclin®	Klindamicin fosfat, 1 %	Terapija <i>acne vulgaris</i>	Prestium Pharma, Newtown, Pennsylvania, SAD
Extina®	Ketokonazol, 2 %	Mikoze i ostale dermatološke indikacije, posebno seboroični dermatitis	Prestium Pharma, Newtown, PA, SAD
FannyFoam®	Cinkov oksid	Pelenski osip	Pfizer, New York, NY, SAD
Hydro 40™ Foam	Urea, 40 %	Liječenje suhe, grube, luskave kože kod dermatitisa, psorijaze	Quinnova Pharmaceuticals, Inc., Newtown, PA, SAD

Ibuleve®	Ibuprofen, 5 %	Za brzo smirenje bolova i upala mišićno-koštanog sustava (križobolja, reumatoidne i mišićne boli, iščašenja, artritis)	Diomed Developments Ltd, Gosmore, Hertfordshire, UK
Kerafoam®	Urea, 30 %	Liječenje suhe, grube, ljuskave kože kod dermatitisa, psorijaze, itd.	Onset Therapeutics, Cumberland, RI, SAD
Luxiq®	Betametazon valerat, 0,12 %	Za smanjenje svrbeža, crvenila i oticanja kože (ekcem, seboreični dermatitis, psorijaza, kontaktni dermatitis)	Prestium Pharma, Newtown, PA, SAD
Men's Rogaine®	Minoksidil, 5 %	Poticanje ponovnog rasta kose	McNeil Consumer Healthcare, Fort Washington, PA, SAD
Milice®	Sinergizirani piretrini	Svrab	Mipharm Spa, Milano, Italija
Olux®	Klobetazol propionat, 0,05 %	Psorijaza, <i>Lichen planus</i> , diskoidni eritemski lupus	Prestium Pharma, Newtown, PA, SAD
Operand™	Povidon jod	Olakšavanje svrbeža uslijed peruti	Redi-Products, Prichard, WV, SAD
Ovace®	Sulfacetamid natrij, 10 %	Liječenje bakterijskih infekcija kože	Mission Pharmacal Company, San Antonio, TX, SAD
RID®	Piretrin, 0,33 %; piperonil butoksid, 4 %	Liječenje tjelesnih uši, uši glave i stidnih uši	Bayer Consumer Care, Whippany, NJ, SAD
Salkera®	Salicilna kiselina, 6 %	Keratolitik kod žuljeva, bradavica ili suhe, ljuskave kože	Onset Therapeutics, Cumberland, RI, SAD
Scytera™	Katran	Psorijaza	Promius Pharma, LLC, Princeton, NJ, SAD
Septisol™	Heksaklorofen, 0,23 %	Čišćenje kože	Steris, Mentor, OH, SAD
Soft'N Sure	Etilni alkohol, 62,0 % i vitamin E	Dezinfekcija	Steris, Mentor, OH, SAD
Tersi Foam®	Selenov sulfid, 2,25 %	Liječenje bolesti kože i vlasišta (npr. seboreje ili <i>tinea versicolor</i>)	Quinnova Pharmaceuticals, Inc., Newtown, PA, SAD
Verdeso®	Dezonid, 0,05 %	Liječenje svrbeža, crvenila i otekline uzrokovanih određenim kožnim bolestima	Aqua Pharmaceuticals, West Chester, PA, SAD

terapiju Hailey-Hailey bolesti koja se liječi imunosupresivima s takrolimusom nekoliko puta godišnje. Pjena klobetazol propionata i pjena betametazon valerata pokazale su se učinkovite u terapiji *acne keloidales* (26).

Proizvodi tvrtke Connetics Corporation još su uvijek u fazi razvoja; primjerice ActinaTM, formulacija pjene s klindamicin fosfatom; DesiluxTM, pjena dezonida 0,05 %, slabo potentnog kortikosteroida za topikalno liječenje atopijskog dermatitisa; Primo-luxTM, pjena klobetazol propionata, 0,05 % (27).

Epifoam[®] (Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, SAD) je kombinirani pripravak kortikosteroida (hidrokortizon acetat, 1%) i lokalnog anestetika (pramoksin hidroklorid, 1%) za liječenje upala i svrbeža kože, a dostupna je na tržištu Sjedinjenih Američkih Država.

Razvijaju se i drugi lijekovi u obliku pjena. Tiokolhikozid je polusintetski derivat dobiven iz prirodnog glikozida kolhikozida. Dermalnom primjenom postiže se miorelaksirajuće, protuupalno i analgetsko djelovanje. Pripravak u obliku pjene odobren je za primjenu pod zaštićenim nazivom Miotens[®] (Dompe' Farmaceutici Spa, Milano, Italija) (28). Na tržištu Ujedinjenog Kraljevstva nalazi se Ibuleve[®] pjena (Diomed Developments Ltd, Gosmore, Hertfordshire, Ujedinjeno Kraljevstvo) koja sadrži 5 % ibuprofena. Upotrebljava se za brzo ublažavanje boli, kod bolova u leđima, reumatske i mišićne boli, iščašenja, uganuća i za ublažavanje boli kod artritisa.

Mipharm je na tržište Ujedinjenog Kraljevstva lansirao pjenu koja sadrži novi sinergizirani piretrin (insekticid biljnog podrijetla) pod nazivom Milice[®] (Mipharm Spa, Milano, Italija) za liječenje svraba. Ljekovita pjena s pimekrolimusom koristi se u liječenju različitih bolesti kože, noktiju i sluznica (29). Također postoje proizvodi u obliku pjena za dezinfekciju. Primjerice, Soft'N SurTM (Steris, Mentor, OH, SAD) je antiseptik ruku, a sadrži 62 % etilnog alkohola. DesenexTM pjena (Novartis Consumer Health, Inc., Parsippany, NJ, SAD) s 10 % undecilenata koristi se u liječenju atletskog stopala (*Tinea pedis*) zbog antifungalnog i antibakterijskog učinka. SeptisolTM pjena (Steris, Mentor, OH, SAD) s 0,23 % heksaklorofena koristi se kao bakteriostatik za čišćenje kože. BetadineTM pjena (Mundipharma International Ltd, Cambridge, UK) i OperandTM pjena (Redi-Products, Prichard, WV, SAD) sadrže povidon jod i koriste se u obliku šampona za olakšavanje svrbeža uslijed prhuti.

Emollient FoamTM, Ointment FoamTM, Waterless Hydrophilic FoamTM, Oleo-FoamixTM, Potent Solvent FoamTM, Hydro-ethanolic FoamTM, Suspension FoamTM i Saccharide FoamTM su nove tehnologije bazirane na pjenama koje razvija tvrtka Foamix Ltd. (Rehovot, Izrael). Emollient FoamTM je patentirana pjena bez alkohola koja se temelji na emulzijama tipa U/V ili V/U koje sadrže 6–75 % ulja. Ointment FoamTM je oblik na bazi vazelina koji se pjenu. Waterless Hydrophilic FoamTM je nosač koji se sastoji od hidrofilnih otapala kao što su PEG, propilenglikol i glicerol, a koja poboljšavaju topljivost djelatnih tvari i poboljšavaju njihovu dermalnu bioraspoloživost. OleoFoamixTM je pjena koja sadrži do 90 % tekuće uljne faze. Potent Solvent

Foam™ sadrži visoke koncentracije snažnih otapala kao što su dimetil izosorbid i DMSO (dimetil sulfoksid) koji povećavaju topljivost djelatnih tvari. Hydro-Ethanollic Foam™ je oblik koji se pjenu i sadrži visoki udjel etanola, ali je unatoč tome zadovoljavajuće termički stabilan. Suspension Foam™ sadrži netopljive tvari poput cinkovog oksida, titanijevog oksida ili aciklovira. Takav pripravak ne sadrži alkohol i osigurana mu je fizička stabilnost unatoč sadržaju netopljivih tvari. Saccharide Foam™ sadrži velike udjele saharida i meda, a koristi se u liječenju rana i opekline. Primjenom navedenih tehnologija razvijen je širok spektar gotovih lijekova u obliku pjene koji sadrže različite djelatne tvari, uključujući antibiotike, antimikotike, antivirotoke, imunomodulatore, kortikosteroide, steroidne hormone, sredstva protiv akni, antipsorijatičke i sredstva koja pospješuju rast kože u liječenju atopijskog dermatitisa. Na tržištu su dostupna dva gotova lijeka; Scytera™ (Promius Pharma, LLC, Princeton, NJ, SAD), pjena za liječenje psorijaze koja sadrži katran kao djelatnu tvar; FannyFoam® (Pfizer, New York, NY, SAD), pjena za liječenje pelenskog osipa koja sadrži cinkov oksid. Brojni drugi pripravci su još u fazi kliničkih ispitivanja (6).

Tvrtka Foamix Ltd. je patentirala pjenu koja sadrži tekući ili čvrsti vosak koji služe za otapanje i stabiliziranje djelatnih tvari te pjenu pripravljenu iz nanoemulzije (30). Pored toga, ista tvrtka je razvila i patentirala poseban medicinski proizvod za primjenu pjene u tjelesne šupljine (29). DermaFoamix™ (Foamix Ltd., Rehovot, Izrael) je patentirana pjena koja je stabilizirana dodatkom gelirajućeg agensa; smanjenog je rizika iritacije kože zbog toga što ne sadrži alkohol i korištenja neionskih PAT. Pjena sadrži hidrofobne emolijense (npr. mineralna, biljna, silikonska i emolijentna ulja) za njegu kože (30). Pjena se može koristiti za uklapanje hidrofilnih i hidrofobnih lijekova za dermatološku primjenu; primjerice kortikosteroida, antibiotika, antimikotika, antivirusika, lokalnih anestetika, derivata vitamina A, B, E i D, antialergika, lijekova koji potiču rast kose, insektnih repelenata i insekticida (30, 31).

Baby Foamix™ (Foamix Ltd., Rehovot, Izrael) su pjene koje se primjenjuju protiv pelenskog osipa. Većina takvih pjena sadrže vodu, a ponekad sadrže alkohol i glikole, ali ne i ulja.

CosmetoFoamix™ (Foamix Ltd., Rehovot, Izrael) je patentirana skupina pjena s različitim djelatnim tvarima; primjerice retinolom i retinoidima, vitaminom B i C te njihovim derivatima; arbutinom, kojičnom kiselinom i drugim sredstvima za izbjeljivanje kože. Takve pjene se mogu koristiti za njegu i hidrataciju lica i tijela, izbjeljivanje, samotamnjenje, sprečavanje starenja, zaštitu od sunca i tretmane za učvršćivanje tijela. Takvim pjenama mogu se dodati sredstva za hlađenje ili grijanje (30).

Ljekovite pjene za rektalnu primjenu

Ljekovite pjene za rektalnu primjenu (Ljekovite pjene za ravno crijevo – *Musci analia*) uglavnom su aerosolne pjene (6). Proctofoam® HC (Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, SAD) je mukoadhezivna pjena protuupalnog učinka dostupna na tržištu

Sjedinjenih Američkih Država. Koristi se kod anorektalnih upala i otekline povezanih s hemoroidima, analnih fisura te drugih analnih nelagoda. Sadrži hidrokortizon acetat 1% i pramoksin hidroklorid 1%. Na njemačkom tržištu su dostupne dvije aerosolne pjene za rektalnu primjenu; Colifoam[®] (Meda AB, Solna, Švedska) s hidrokortizon acetatom 1% i Claversal[®] (Merckle, Blaubeuren, Njemačka) s mesalazinom 20 %. Pjenu s uklopljenim mesalazinom je patentirala Falk Pharma (32). Obje se koriste u liječenju upalnih bolesti debelog crijeva kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis.

Tablica 3. Primjeri gotovih lijekova u obliku ljekovitih pjena za rektalnu primjenu.

Gotovi lijek	Djelatna tvar	Indikacija	Proizvođač
Budosan [®]	Budezonid, 2 mg po potisnoj dozi	Akutne epizode ulceroznog kolitisa koji je ograničen na rektum i sigmoidni kolon	Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Njemačka
Claversal [®]	Mesalazin (5-aminosalicilna kiselina), 20 %	Upalne bolesti debelog crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis)	Merckle, Blaubeuren, Njemačka
Colifoam [®]	Hidrokortizon acetat, 1 %	Upalne bolesti debelog crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis), zračenjem izazvani kolitis	Meda AB, Solna, Švedska
Cortifoam [®]	Hidrokortizon acetat, 10 %	Liječenje upale debelog crijeva	Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, SAD
Proctofoam [®]	Pramoksin, 1 %	Liječenje boli, osjetljivosti, peckanja i svrbeža analnog područja zbog hemoroida	Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, SAD
Proctofoam [®] HC	Hidrokortizon acetat, 1 % i pramoksin hidroklorid, 1 %	Anorektalne upale i otekline povezane s hemoroidima, analne fisure i druge analne tegobe	Meda Pharmaceuticals, Somerset, NJ, SAD

Colifoam[®] se koristi u liječenju distalnog proktokolitisa pri čemu je produljeno zadržavanje pripravka i djelatne tvari na mjestu primjene bez njihove apsorpcije specifična prednost takve pjene (6). Ljekovita pjena s mesalazinom dobro se podnosi i kliničkim je pokusom dokazana značajno bolja učinkovitost u odnosu na pjenu bez lijeka (placebo) (33). Ljekovita pjena s uklopljenim budezonidom (Budosan 2 mg pjena za rektum, Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Njemačka) jednako je učinkovita kao i klistir budezonida u liječenju aktivnog ulceroznog proktitisa ili proktosigmoiditisa. Pri ovom kliničkom ispitivanju bolesnici su preferirali pjene u odnosu na klistir (34). Ljekovite pjene s uklopljenim budezonidom ili hidrokortizonom pokazale su sličnu učinkovitost i sigurnost primjene u bolesnika s proktosigmoiditisom. Prikazano

je da se Ljekovite pjene s uklopljenim budenozidom ili mesalazinom učinkovito rasprostiru po kolonu i ravnomjerno raspodjeljuju po mjestu djelovanja. U odnosu na oralnu primjenu azatioprina, lijek primijenjen u debelo crijevo u obliku rektalne pjene ima značajno manju sustavnu bioraspoloživost u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (6).

Ljekovite pjene za vaginalnu primjenu

Ljekovite pjene za vaginalnu primjenu (Ljekovite pjene za rodnicu – *Musci vaginales*) oblici su koji pretežno sadrže spermicide s ciljem postizanja lokalne kontracepcije. Pjena najčešće nastaje na mjestu primjene (*in situ*) u kontaktu sa sekretom cerviksa nakon primjene vaginalete koja sadrži efervescentno sredstvo i sredstvo za pjenjenje. Istodobno, stvaranje pjene ima funkciju mehaničke barijere, što pridonosi učinku kontracepcije. Tablicom 4 pregledno su prikazani gotovi lijekovi u obliku Ljekovitih pjena za vaginalnu primjenu. Patentex® Oval (Merz, Frankfurt am Main, Njemačka) vagitoriji su s uklopljenim 2-(4-nonilfenoksi)-etanolom koji su dostupni na njemačkom tržištu. Prednosti lokalne kontracepcije su: relativno visoka učinkovitost, dobra tolerancija i nepostojanje kontraindikacija za primjenu (6, 8).

Tablica 4. Primjeri gotovih lijekova u obliku Ljekovitih pjena za vaginalnu primjenu.

Gotovi lijek	Djelatna tvar	Indikacija	Proizvođač
Patentex® Oval	2-(4-nonilfenoksi)-etanol	Lokalna kontracepcija	Merz, Frankfurt am Main, Njemačka
Delfen Contraceptive®	Nonoksinol-9 12, 5%	Spermicid	Personal Products Company, Skillman, NJ, SAD

Aerosolna pjena koja sadrži 80 % 2-(4-nonilfenoksi)-etanola i 0,2 % benzetoni-jevog klorida pokazala je kontracepcijsku učinkovitost od 1,75 trudnoća na 100 žena pri jednogodišnjoj primjeni. GyneFoamix™ (Foamix Ltd., Rehovot, Izrael) je pjena patentirana za vaginalnu primjenu u koju je moguće uklapati različite djelatne tvari za primjenu u ginekologiji; primjerice, antimikotike (mikonazol, klotrimazol), antibiotike (metronidazol, klindamicin), hormone, lokalne anestetike i antihistaminike (30).

Ljekovite pjene za dermalnu primjenu lijekova uklopljenih u nanočestice

Glavni nedostatak sustava za topikalnu primjenu nanočestica (ograničeno oslobađanje djelatne tvari) mogao bi biti riješen korištenjem dinamičkih pjena kao podloga za uklapanje različitih nanočestica. Dinamičke pjene se mijenjaju nakon primjene zbog isparavanja propelenta i hlapljivih otapala na mjestu primjene. Nakon aktiviranja

ventila propelent brzo isparava, a nanočestice i druge nehlapljive pomoćne tvari zadržavaju se u ostatku koji nastaje raspadom strukture pjene. Promjenom tipa i količine nehlapljivih pomoćnih tvari moguće je poboljšati oslobađanje lijeka iz nanočestica i povećati termodinamičku aktivnost lijeka u ostatku koji nastaje raspadom strukture pjene. Iako je ovo područje relativno slabo ispitano, takve pjene imaju veliki potencijal u smislu poboljšanja topikalne primjene nanočestica. Primjerice, Zhao i suradnici (2009.) (35) uklopili su izrazito lipofilni vitamin E acetat ($\log P = 10$) u lipidne nanočestice od kojih je izrađena vodena nanosuspenzija. Zbog loše topljivosti vitamin E se nije oslobađao iz nanočestica u obliku nanosuspenzije. Kad su lipidne nanočestice oblikovane u sustav dinamičke pjene (vodena suspenzija nanočestica s hidrofluoroalkanskim propelentom) korištenjem Pluronic® (BASF, Ludwigshafen, Njemačka) PAT u vanjskoj fazi propelenta, izrađena je jedinstvena emulzijska pjena. Nakon primjene takvog oblika propelent brzo isparava i istodobno se stvara pjena s povećanom koncentracijom PAT. Povećanje koncentracije PAT uzrokuje bubrenje nanočestica i pokreće proces njihovog otapanja. To je opaženo kontinuiranim praćenjem veličine čestica nakon primjene. Narušavanjem strukture lipidnih nanočestica pri njihovom otapanju vitamin E acetat se brže oslobađa i uspješno prodire u kožu (35). Dinamičke pjene koje sadrže nanočestice također mogu poboljšati kemijsku stabilnost nestabilnih lijekova/kozmeceutika. Ispitivanje Zhao i suradnika (2009.) (35) pokazalo je da se kemijska stabilnost benzoil peroksida ($\log P = 3,5$) poboljšava uklapanjem u dinamičku pjenu. Prijenos benzoil peroksida (0,1%, *ml/m*) iz pjene preko silikonske membrane ne razlikuje se značajno od komercijalno dostupnog pripravka s benzoil peroksidom (5%, *ml/m*) oblika gela. Međutim, hidrofilni minoksidil ($\log P = 1,2$) uklopljen u lipidne nanočestice brzo se oslobađa što rezultira preranim i prevelikim oslobađanjem lijeka prije primjene pripravka (11). Zbog neusklađenosti svojstva nanočestica i lijeka s dinamičkim oblikom pjene s minoksidilom nije postignuto primjereno oslobađanje lijeka, što upućuje na potrebu racionalnog dizajna takvih dinamičkih sustava s ciljem poboljšanja topikalne primjene lijeka.

Nanočestice za topikalnu primjenu imaju brojne prednosti, iako neprimjereno oslobađanje uklopljenog lijeka ponekad ograničava njegovu apsorpciju. Pjene za topikalnu primjenu su privlačni nosači u smislu povoljnih estetskih svojstava konačnog pripravka i suradljivosti bolesnika. Mogu se također izraditi i kao dinamički sustavi koji se mijenjaju nakon primjene. Ipak, mnogi proizvodi u obliku pjene koji su danas dostupni na tržištu samo su novi način primjene lijeka, ali ne poboljšavaju topikalnu apsorpciju lijeka/kozmeceutika. Dinamička priroda pjene može poboljšati oslobađanje lijeka iz nanočestica i na taj način riješiti nedostatke topikalne primjene nanočestica. Za uspješnu primjenu širokog spektra lijekova/kozmeceutika potrebno je izabrati odgovarajuću tehnologiju izrade nanočestica koja je istodobno prilagođena lijeku/kozmeceutiku kojega se namjerava uklopiti i pjenu u koju se nanočestice planiraju dispergirati (11).

ZAKLJUČAK

Pjena je skup plinovitih jedinki razdvojenih tankim slojem tekućine nastao slaganjem mjehura koji daje disperziju s velikim obujamskim udjelom plina dispergirano u tekućini. Termodinamički i mehanički su nestabilni sustavi. Karakterizirane su velikom međupovršinom koja teži smanjenju. Pjene su elastični sustavi jer se plin zatvoren u tanku ovojnici tekućine može komprimirati.

Pjena ne izaziva osjećaj ljepljivosti i sjajni izgled nakon dermalne primjene. Pjene se dobro apsorbiraju, a bez ostavljanja masnog traga na površini kože. Suradljivost bolesnika je unaprijeđena pri primjeni ljekovitih pjena u usporedbi s primjenom klasičnih topikalnih ljekovitih oblika (npr. krema, gelova, masti).

Brzo isparavanje sastavnica pjene utječe na prijenos lijeka iz podloge u kožu, jer je obim prijenosa lijeka proporcionalan stupnju zasićenja u nosaču na međupovršini nosač/koža.

Prednost pjena kao podloga za izradu topikalnih ljekovitih pripravaka je jednostavnost i brzina primjene. Pjene se lako razmazuju na velikim područjima kože primjenom relativno male sile smicanja. Lako se nanose na sluznice, osjetljivu i jako upaljenu kožu. Nakon nanošenja pripravak se ne gubi s mjesta primjene. Vrijeme zadržavanja djelatne tvari na mjestu primjene moguće je produljiti korištenjem bioadhezivnih polimera pri izradi pjene.

Glavni nedostatak sustava za topikalnu primjenu nanočestica (loše oslobađanje djelatne tvari) mogao bi biti riješen korištenjem dinamičkog oblika pjene. Takve pjene se mijenjaju nakon primjene zbog isparavanja propelenta i hlapljivih otapala na mjestu primjene. Promjenom vrste i udjela nehlapljivih pomoćnih tvari moguće je poboljšati oslobađanje lijeka iz nanočestica i povećati termodinamičku aktivnost lijeka u ostatku koji nastaje raspadom strukture pjene. Iako je ovo područje relativno slabo ispitano, takvi sustavi imaju veliki potencijal u smislu poboljšanja topikalne primjene nanočestica s uklopljenim lijekom koje su dispergirane u podlozi ljekovite pjene.

Pharmaceutical foams

by F. Duganić, M. Juretić, I. Pepić

Abstract

Foam is defined as a mass of gas cells separated by thin films of liquid and formed by the juxtaposition of bubbles, giving a dispersion in which a large proportion of gas by volume is dispersed in a liquid. The pharmaceutical foams have a number of advantages compared with traditional drug delivery methods such as ointments, creams, lotions, gels, solutions, suppositories, creams and ointments. The European Pharmacopoeia contains a monograph called »Medicated Foams«

(*Musci medicata*), which is also evidence that interest in this method of drug delivery is growing. Depending on the way of pharmaceutical application we differ foams for dermal, rectal and vaginal administration. For now, only a few formulations in the form of foams are available on the market. Most of them contain corticosteroids, antiseptics, antifungal drugs, anti-inflammatory drugs and local anesthetics. (*University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Department of Pharmaceutical Technology, Zagreb, Croatia*)

1. Al-Qararah AM, Hjelt T, Koponen A, Harlin A, Ketoja JA. Bubble size and air content of wet fibre foams in axial mixing with macro-instabilities. *Colloids Surf A*, 2013, 436, 1130–1139.
2. Du X, Zhao L, Chen H, Qu W, Lei Z, Li Y, Li S. Synthesis and properties of multilayered films foams. *Colloids Surf A*, 2013, 436, 599–603.
3. Kristen-Hochrein N, Schelero N, von Klitzing R. Effects of oppositely charged surfactants on the stability of foam films. *Colloids Surf A*, 2011, 382, 165–173.
4. Farajzadeh R, Krastev R, Pacelli L, Zithaj. Foam film permeability: Theory and experiment. *Adv Colloid Interface Sci*, 2008, 137, 27–44.
5. Zhang H, Xu G, Liu T, Xu L, Zhou Y. Foam and interfacial properties of Tween 20-bovine serum albumin systems. *Colloids Surf A*, 2013, 416, 23–31.
6. Arzhavitina A, Steckel H. Foams for pharmaceutical and cosmetic application. *Int J Pharm*, 2010, 394, 1–17.
7. Samanta S, Ghosh P. Coalescence of bubbles and stability of foams in aqueous solutions of Tween surfactants. *Chem Eng Res Des*, 2011, 89, 2344–2355.
8. Bureiko A, Trybala A, Huang J, Kovalchuk N, Starov V. Bulk and surface rheology of Aculyn® 22 and Aculyn® 33 polymeric solutions and kinetics of foam drainage. *Colloids Surf A*, 2013, 434, 268–275.
9. Mileva E, Exerowa D. Amphiphilic nanostructures in foam films. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2008, 13, 120–127.
10. Rio E, Drenckhan W, Salonen A, Langevin D. Unusually stable liquid foams. *Adv Colloid Interface Sci*, 2014, 205, 74–86.
11. Zhao Y, Brown MB, Jones SA. Pharmaceutical foams: are they the answer to the dilemma of topical nanoparticles? *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2010, 6, 227–236.
12. Rowe CR, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition. Pharmaceutical Press i American Pharmaceutical Association, 2003, London, Chicago.
13. Čajkovac M. Kozmetologija. Zagreb, Naklada Slap, 2000; 149, 164–165, 218, 231, 242–244, 270–272, 311–318.
14. Mleko S, Kristinsson HG, Liang Y, Gustaw W. Rheological properties of foams generated from egg albumin after pH treatment. *Food Sci Technol*, 2007, 5, 908–914.
15. Kealy T, Abram A, Hunt B, Buchta R. The rheological properties of pharmaceutical foam: Implications for use. *Int J Pharm*, 2008, 355, 67–80.
16. Grdinić V. Farmaceutski oblici: Opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće. Zagreb, Hrvatska ljekarnička komora, 2012; 61–63.
17. European Pharmacopoeia, 6th Edition. Strasbourg, Council of Europe, 2007; 723.
18. European Pharmacopoeia, 4th Edition. Strasbourg, Council of Europe, 2002; 541–542.

19. Prudon CH, Haigh JM, Surber C, Smith E. Foam drug delivery in dermatology. Beyond the scalp. *Am J Drug Deliv*, 2003, 1, 71–75.
20. Popp KF, Yuhas ER, 2004. U.S. Patent 2004241099.
21. Stein L. Clinical studies of a new vehicle formulation for topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, 39–49.
22. Melian EB, Spenser CM, Jarvis B. Clobetasol propionate foam, 0.05 %. *Am J Clin Dermatol*, 2001, 2, 89–92.
23. Huang X, Tanojo H, Lenn J, Deng CH, Krochmal L. A novel foam vehicle for delivery of topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, 26–38.
24. Reid DC, Kimball AB. Clobetasol propionate foam in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6, 1735–1740.
25. Franz TJ, Parcell DA, Halualani RM, Hannigan JF, Kalbach JP, Harkonen WS. Clobetasol propionate foam 0.05 %: a novel vehicle with enhanced delivery. *Int J Dermatol*, 2000, 39, 535–538.
26. Callender VD, Young CM, Haverstock CL, Carroll CL, Feldman SR. An open label study of clobetasol propionate 0.05 % and betamethasone valerate 0.12 % foams in the treatment of mild to moderate acne keloidalis. *Cutis*, 2005, 75, 317–321.
27. Shalita AR, Myers JA, Krochmal L, Yaroshinsky A. The safety and efficacy of clindamycin phosphate foam 1% versus clindamycin phosphate topical gel 1% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*, 2005, 4, 48–56.
28. Bonita F, Puglia C, Trombetta D, Dragani MC, Gentile MM, Clavenna G. Vehicle effects on in vitro skin permeation of thiocolchicoside. *Pharmazie*, 2002, 57, 750–752.
29. Eini M, Schuz D, Shifrin H, Hazot Y, Tamarkin D. 2009. U.S. Patent 20090068118.
30. Tamarkin D, Keynan R, Schuz D, Berman T. 2009. U.S. Patent 20090041680.
31. Friedman D, Besonov A, Tamarkin D, Eini M. 2006b. U.S. Patent 2006018937.
32. Kuehn R. 2003. E.U. Patent 1312368.
33. Pokrotnieks J, Marlicz K, Paradowski L, Margus B, Zaborowski P, Greinwald R. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14, 1191–1198.
34. Gross V, Bar-Meir S, Lavy A, Mickisch O, Tulassay Z, Pronai L, Kupcinskas L, Kiudelis G, Pokrotnieks J, Kovacs A, Faszczyk M, Razbadauskas A, Margus B, Stolte M, Muller R, Greinwald R. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23, 303–312.
35. Zhao Y, Moddarese M, Jones SA, Brown MB. A dynamic topical hydrofluoroalkane foam to induce nanoparticle modification and drug release in situ. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72, 521–528.

Primljeno 18. srpnja 2014.