先进递送系统专栏

药用泡沫剂的性能评价与研究进展

张福荣[1,2]，史玉潇[1,3]，罗华菲[1*]

（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 烟台药物研究所，烟台市纳米药物与高端制剂重点实验室，山东烟台 264000；3. 华东理工大学生物工程学院，上海 200237）

摘要：与传统外用制剂相比，泡沫剂具有易涂抹、少残留、高渗透等优势，适于皮肤或黏膜的局部给药，且患者依从性高。建立简便、可重现的评价方法对泡沫剂的开发尤为重要。此外，对无抛射剂体系、纳米体系及仿生泡沫剂等的研究进一步扩大了泡沫剂的优势，新生产工艺的应用也加速了泡沫剂的工业化。该研究对泡沫剂的性能（如泡沫的膨胀性、稳定性、密度、流变性和渗透性等）评价、近期研究进展及生产工艺进行综述，以期为开发绿色、高效的泡沫剂提供思路。

关键词：泡沫剂；局部递药；皮肤；黏膜；性能评价

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）05-0636-10

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.001

Performance Evaluation and Research Progress of Pharmaceutical Foam Agents

ZHANG Furong[1,2], SHI Yuxiao[1,3], LUO Huafei[1*]

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Yantai Key Lab. of Nanomedicine & Advanced Preparations, Yantai Institute of Materia Medica, Yantai 264000; 3. School of Biotechnology, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237*)

ABSTRACT: Compared with traditional topical formulations, foam agents have many advantages, including easy application, less residue, high penetration, which are suitable for local administration to the skin or mucosa. Therefore, this dosage form has good patient compliance. Establishment of simple and reproducible evaluation method is particularly important for the development of foam agents. In addition, the researches on non-propellant, nanocarrier-based and bionic foam agents further expand the advantages of foam agents, and the application of new manufacturing technique accelerates the industrialization of foam agents. In this paper, the performance evaluations for the expansion, stability, density, rheology and permeability of foam agents, the recent research progress and manufacturing technique of foam agents are reviewed to provide some references for the development of green and efficient foam agents.

Key Words: foam agent; local delivery; skin; mucosa; performance evaluation

泡沫剂在化妆品、食品、工业领域已有多年应用历史，但在药品领域的应用发展缓慢。1977 年，WOODFORD 等[1]首次报道了泡沫剂在局部给药领域的应用。与软膏、乳膏、凝胶比较，苯甲酸倍他米松泡沫剂治疗银屑病的临床疗效高、患者接受性好。近几年，国外批准上市的泡沫剂品种明显增多，但该剂型的国内发展依然缓慢。结合本实验室的研究以及文献资料，本综述从泡沫剂的概念、评价手段以及创新技术等方面进行阐述，期望能给泡沫剂的研发提供参考。

1　泡沫剂概念

自《中华人民共和国药典》（ChP）2015 年版收载泡沫剂以来，该剂型一直归类在气雾剂项下。

收稿日期：2022-10-24

作者简介：张福荣（1990—），女，工程师，从事经皮药物递送与智能释药研究。

通信作者：罗华菲（1977—），女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术的研究。

E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

ChP 2020 年版对泡沫剂的定义是：原料药物或原料药物和附加剂与适宜的抛射剂共同封装于具有特制阀门系统的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状物喷至腔道黏膜或皮肤的制剂；内容物喷出后呈泡沫状，则称之为泡沫剂。《美国药典》（USP）NF 2022 对药用泡沫剂的定义为：气体在液体或固体连续相中的一种分散体，其中液体或固体中含有药物和合适的赋形剂，泡沫通过机械方式或抛射剂结合处方在压力相互作用下产生。《欧洲药典》（EP）10.8 中的定义为：一种常用于皮肤或黏膜的制剂，在给药时通过将大量气体分散在液体中而形成，这种液体含有一种或多种活性物质以及帮助形成泡沫的表面活性剂，以及其他赋形剂，通常封装在加压的多剂量容器中。已上市的泡沫剂产品大多是气雾型，主要由药物、溶剂、表面活性剂、抛射剂以及容器组成[2]，用于皮肤、阴道、直肠等黏膜给药。

1.1 泡沫剂的临床优势

泡沫剂有良好的铺展性、低黏性，易涂抹在大面积、敏感和发炎的皮肤表面和有毛发部位，无需大量摩擦，临床优势明显[3]。

与软膏、乳膏或洗剂不同，泡沫剂分布于皮肤上可忽略机械穿切力，对治疗严重皮肤炎症显示出突出优势。譬如，将普通制剂涂布于晒伤患者皮肤上时可能会引起疼痛或炎症加重，而含氢化可的松的泡沫剂在欧洲已被成功用于治疗中度至严重晒伤，原因就是基于泡沫剂“最小接触”和释药方便的考虑。当用于头皮等多毛区时，此剂型泡沫破裂快、易通过毛囊进入角质层，使用的便利性类似于洗剂和用于头皮的溶液剂，可增加患者用药的依从性。

1.2 不同类型药用泡沫剂与传统剂型的匹配

泡沫剂和乳液相似，都是由两相或三相组成，以带有表面活性剂的亲水连续相为主。为了能够针对特定的临床条件选择正确的制剂类型，需要对不同类型的药用泡沫剂与传统剂型进行匹配[4]，如表 1 所示。

1.3 泡沫剂的产业化局限

目前国外已上市的泡沫剂主要借助抛射剂来实现释药功能，主要药物品种有皮质激素类药、消毒药、抗真菌药、抗炎药、局麻药、皮肤洗涤剂和防护剂等。抛射剂的生产技术相对复杂、费用高，增加了药品成本，限制了其在药物品种上的广泛应用。

鉴于上述产业化局限，目前国内外上市的局部给药药用泡沫剂品种数量仅 50 余个，明显低于传统的凝胶、乳膏、软膏等剂型。美国 FDA 批准上市的品种 40 余个（部分品种如表 2 所示），欧盟药品局总部（Heads of Medicines Agencies，HMA）批准上市的品种不足 10 个（表 3），日本药品和医疗器械局（PMDA）批准上市的品种也不足 10 个（表 4），中国药品审评中心（CDE）批准上市的品种仅有 2 个（表 5），且为传统中药剂型。

2 泡沫剂性能评价方法

泡沫是热力学不稳定的体系，通过液体排放（驱动力为引力和毛细作用，液体排出导致液膜内发生表面活性浓度梯度，因此产生表面张力梯度）、陈化（小泡沫逐渐聚集形成大泡沫，最终破裂）等进行自毁式消散[5—7]。这些过程几乎同时发生、相互

表 1 不同种类的泡沫剂与传统剂型之间的匹配[4]

Tab.1 Parallels between Various Classes of Foam Agents and Traditional Topical Dosage Forms[4]

泡沫剂类型	匹配的传统剂型	共性
泡沫亲水性乳液	亲水性乳霜	滋润皮肤
泡沫亲脂性乳液	亲脂性乳霜	可携带亲脂性和亲水性原料药
泡沫软膏	疏水性软膏	可保持药物长时间与皮肤接触
泡沫亲水性软膏	聚乙二醇软膏，亲水性软膏	可以溶解药物，提高生物利用度
泡沫油	油溶液	滋养皮肤并可保持药物长时间与皮肤接触
氢乙醇泡沫（hydroethanolic foam）	溶液，酊剂	可以溶解药物，提高生物利用度，适用于油性皮肤
水性泡沫	含水、胶凝剂和表面活性剂	具有良好载药性能，并且涂抹后不油腻
泡沫悬浮液	局部悬浮液	无油腻感，有助于皮肤保持干燥

表 2　FDA 批准上市的部分泡沫剂

Tab.2　Some Foam Agents Approved by FDA

商品名	申请类型	活性成分	规格	是否参比制剂(RLD)	批准日期	申请人
Luxiq	NDA	戊酸倍他米松	0.12%	是	1999-02-28	Mylan
Olux	NDA	丙酸氯倍他索	0.05%	是	2000-05-26	Mylan
Evoclin	NDA	克林霉素磷酸酯	1%	是	2004-10-22	Mylan
Men's Rogaine	NDA	米诺地尔	5%	是	2006-01-20	Johnson and Johnson
Women's Rogaine	NDA	米诺地尔	5%	是	2006-01-20	Johnson and Johnson
Verdeso	NDA	地奈德	0.05%	是	2006-09-19	Almirall
Olux-E	NDA	丙酸氯倍他索	0.05%	是	2007-01-12	Mylan
Extina	NDA	酮康唑	2%	是	2007-06-12	Mylan
Sorilux	NDA	卡泊三醇	0.01%	是	2010-10-06	Mayne Pharma
Fabior	NDA	他扎罗汀	0.10%	是	2012-05-11	Mayne Pharma
Ecoza	NDA	硝酸益康唑	1%	是	2013-10-24	Resilia Pharmaceuticals
Uceris	NDA	布地奈德	每剂2 mg	是	2014-10-07	Salix
Finacea	NDA	壬二酸	15%	是	2015-07-29	Leo Pharma A/S
Enstilar	NDA	二丙酸倍他米松，卡泊三醇	0.064%，0.005%	是	2015-10-16	Leo Pharma A/S
Lexette	NDA	丙酸卤倍他索	0.05%	是	2018-05-24	Mayne Pharma
Amzeeq	NDA	盐酸米诺环素	4%	是	2019-10-18	Journey Medical
Zilxi	NDA	盐酸米诺环素	1.5%	是	2020-05-28	Journey Medical

表 3　HMA 批准上市的泡沫剂

Tab.3　Foam Agents Approved by HMA

商品名	活性成分	规格	批准日期	上市许可持有人
Budenofalk 2 mg rectal foam	布地奈德	2.0 mg	2009-07-17	Dr. Falk Pharma GmbH
Enstilar	二丙酸倍他米松，卡泊三醇	0.5 mg，50.0 μg/g	2016-03-18	Leo Pharma A/S
CLARELUX 500 mikrogramov/g dermálna pena	丙酸氯倍他索	500.0 μg/g	2019-05-03	Pierre Fabre Dermatologie
Mesalazina Maffioli	美沙拉嗪	4.0 g	2012-05-14	Prodotti Dott. Maffioli S.a.S. di A. Labruzzo
Bettamousse 0.12%	戊酸倍他米松	1.0 mg/g	2008-04-05	UCB Pharma Limited
Rogaine	米诺地尔	50.0 mg/g	2012-07-04	McNeil Sweden AB
Defencat Cycle	苯氧威，氯菊酯	752.0 mg，752.0 mg	1999-04-22	Virbac S.A.
Roquinna	米诺地尔	50.0 mg/g	2015-12-14	McNeil Sweden AB
Salofalk 1 g Rektalschaum	美沙拉嗪	每剂1 g	2008-04-05	Dr. Falk Pharma GmbH

表 4　PMDA 批准上市的泡沫剂

Tab.4　Foam Agents Approved by PMDA

商品名	活性成分	规格	上市日期	制造商
RECTABUL 2 mg Rectal foam	布地奈德	2 mg	2017-12	EA Pharma
Dovobet Foam	二丙酸倍他米松，卡泊三醇	0.643 mg/g，52.2 μg/g	2021-06	利奥制药
Heparinoid Foam Spray 0.3%“Nippon-zoki”	肝素类似物	3 mg/g	2016-12	日本脏器制药有限公司
Heparinoid Foam Spray 0.3%	肝素类似物	3 mg/g	2019-12	日本脏器制药有限公司
Heparinoid Foam	肝素类似物	3 mg/g	2018-09	Maruho Co., Ltd.
Heparinoid Foam Spray 0.3% (Nitto)	肝素类似物	3 mg/g	2016-12	Nitto Medic Co., Ltd.
Butler Fluodent Foam A	氟化钠	20 mg	2011-09	Sunstar Group
Bulter Fluodent Foam N	氟化钠	20 mg	2005-11	Sunstar Group
Stericlon Scrub Foam 4%	葡萄糖酸氯己定	4%	2010-12	健荣制药株式会社

促进。如何进行性能表征及评价，是泡沫剂研究的主要内容。

2.1　泡沫起泡性

起泡性指溶液产生泡沫的能力，可以将其定义为一定时间内产生的最大泡沫体积或产生一定泡沫体积所需的最短时间[8]。EP 10.8 在“药用泡沫”项下用泡沫持续膨胀性作为衡量起泡性的参数，测量仪器如图 1 所示。释放泡沫 30 mL 到内径 15 mm、容量 50 mL 的滴定管中，关紧旋塞后，每隔 10 s 记录 1 次泡沫体积，直到达到最大体积。

表 5 CDE 批准上市的泡沫剂

Tab.5 Foam Agents Approved by CDE

商品名	规格	批准日期	上市许可持有人
妇得康泡沫剂	每瓶内容物重30 g，含药液22 g(内含苦参总生物碱6 g)	2019-11-18	贵州汉方药业有限公司
保妇康泡沫剂	每瓶装30 g(除去抛射剂后药液为18 g)	2019-09-26	贵州宏宇药业有限公司

MIRTIČ 等[9]用圆桶法来评估溶液的起泡性。将泡沫体积（V_{foam}）与产生泡沫所需液体体积（$V_{formulation}$）的比值（式①）作为量化指标来评估泡沫膨胀率 (FE)。

$$FE=(V_{foam}-V_{formulation})/V_{formulation}\times 100\% \quad ①$$

高速剪切法指利用一定转速搅拌溶液，观察产生泡沫的情况，用以评估起泡性。如 ZHAN 等[10]将溶液 20 mL 置 100 mL 容器中，采用均质机以 8 000 r/min 的速度在室温下搅拌 2 min，转移至 50 mL 量筒中，记录最大泡沫体积。该法操作简便、可行性高，在相同的设备及参数下，可准确反映不同处方的起泡性。

2.2 泡沫稳定性

泡沫稳定性指生成泡沫的持久性，即消泡的难易程度[11]。泡沫稳定性需要根据使用目的来评估。如剃须需要使用稳定性好、不易破裂的泡沫来保持持久的润湿效果，而皮肤炎症用泡沫需要能相对快速地消散以确保药物的渗透性和使用的便利性。泡沫稳定性通常用泡沫半衰期（即泡沫体积下降一半所需要的时间）或一定时间后的泡沫剩余体积来表征。

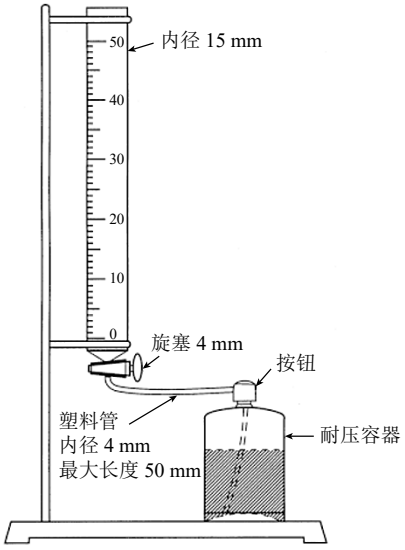


图 1 泡沫持续膨胀性的测量仪器

Fig.1 Apparatus for Determination of the Duration of Expansion of Foam Agents

WANG 等[6]建立了泡沫半衰期与表面活性剂浓度的函数，并进行线性拟合，确定了表面活性剂发挥稳定作用的优化浓度，对泡沫剂的应用和成本控制具有指导意义。

MIRTIČ 等[9]将泡沫 30 mL（V_{foam}）排放到玻璃圆桶中，30 min 后记录剩余泡沫的体积（$V_{foam,30\ min}$），根据式②确定泡沫稳定性 (FVS)。

$$FVS = V_{foam,30\ min}/V_{foam}\times 100\% \quad ②$$

OSHIRO-SEMBOKUYA 等[12]用泡沫排水率来评估泡沫稳定性。将泡沫 5 g 放入漏斗中，在室温［(25±1)℃］下收集溶液，持续 60 min。用收集到的溶液质量除以初始质量来计算泡沫排水率。

2.3 泡沫密度

密度是表征泡沫硬度的指标，密度越高则硬度越大[13]。EP 10.8 中定义了相对泡沫密度 (RFD) 的测量方式，即 RFD=*m*/*e*（式中：*m* 是测试泡沫样品的质量，*e* 是同体积纯净水的质量）。

FALUSI 等[14]考察了不同处方的 RFD。研究显示，随着处方中聚合物浓度的增加，RFD 增加，但泡沫稳定性和泡沫膨胀率并无显著增加。OSHIRO-SEMBOKUYA 等[12]在一项口腔黏膜炎治疗领域的研究中，用泡沫质量与泡沫体积的比值来表征泡沫密度，评估了 12 个处方间的差异，得出结论：泡沫密度与泡沫消失时间和口感有密切关系。

2.4 泡沫流变特性

泡沫剂在临床使用中患者依从性高的主要原因是其易扩散、便于大面积使用，可有效地分布于皱襞中[15]，这主要取决于泡沫流变性能中的黏弹性。由于泡沫的不稳定性以及在测量过程中可能在壁面产生滑移层[16]，使流变特性很难测量。在振荡条件下应用流变学方法可以提高测量的准确性，了解

泡沫膜的弹性，从而考察泡沫的稳定性。

MIRTIČ 等 [9] 采用平板振荡条件下的应力扫描模式测量储能模量（G'）和损耗模量（G''），二者交叉点即为流动点（τ_f），可用以指示样品的铺展性。该法测量过程中能够保持泡沫结构不被破坏，从而提高准确性。研究结果显示，与软膏、乳膏相比，泡沫剂的 τ_f 值较小。

AHUJA 等 [17] 在流变仪的基础上，设计了一个高灵敏度的加压样品池，可在加压状态下（高达 0.5 MPa）测量泡沫的流变性能，并获得了良好的重复性。该法为加压密封容器体系中泡沫剂的研究提供了新工具。

2.5 泡沫形态

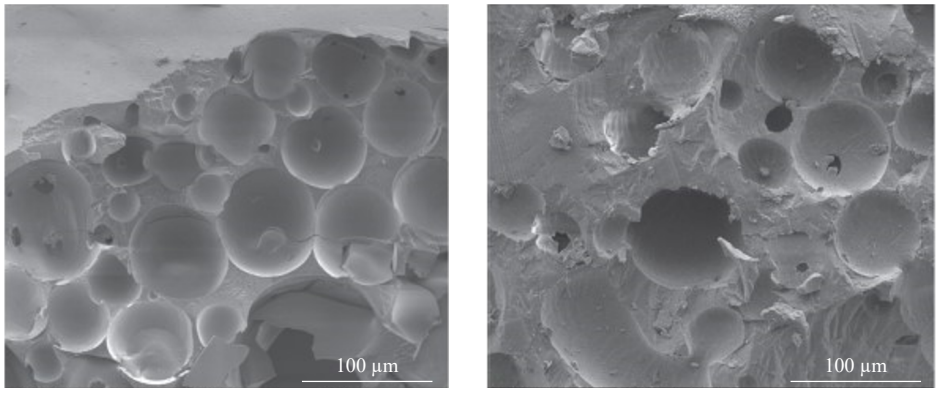
不成比例的气泡尺寸会导致小气泡的收缩和大气泡的生长（此过程即陈化），这是泡沫失稳的主要机制之一。黏弹性和气泡尺寸分布之间存在联系，较低的黏度会导致较大的气泡和不均匀的气泡分布 [9]。

KUMAR 等 [18] 使用配备 Stream Image Anglysis 软件的显微镜捕获生成泡沫的显微图像，对其大小及形态进行剖析，同时记录不稳定的过程。ZHAO 等 [19] 用低温扫描电镜来固定泡沫形态，即用液氮将从容器中释放出来的泡沫样品快速冷冻，再使用精密旋转刀破碎后进行显微观察。该法可得到泡沫样品的形态、粒径和粒度分布结果，不受时间的影响。该试验显示，水包氢氟烷烃体系和氢氟烷烃包水体系产生的泡沫并不相同，如图 2 所示。

2.6 泡沫渗透性

泡沫剂的体外渗透性主要采用扩散池法借助皮肤模型进行分析。HUANG 等 [20] 以合成的亲脂性膜（硅橡胶膜）和人离体皮肤为模型进行了一系列体外研究。结果表明，与其他载体相比（乳膏、凝胶、洗液、油膏等），泡沫剂能以更高的速率递送活性药物成分（如克林霉素、酮康唑等）。KIRCIK 等 [21] 对泡沫剂的促渗机制进行了研究。以米诺环素泡沫剂和市售乳液对人离体皮肤模型进行处理，用差示扫描量热仪、流变仪和光学显微镜进行分析。研究结果显示，泡沫剂组降低了皮脂融化温度及黏度，能使皮脂在正常温度下的液体化程度加剧，从而增加米诺环素的渗透性和皮肤软化作用。

由于泡沫剂的特殊性，上述评价方法易受环境、器具的影响，结果的主观性比较强、重现性较差。近年来，动态泡沫分析仪（德国克吕士公司）让泡沫剂的评价变得更加便捷。该仪器通过精确测量泡沫高度来评价泡沫剂的起泡性和稳定性。配以相应的模块，可实现泡沫中液体含量和泡型的测定 [15,18,22]。利用法国 Teclis 公司研发的泡沫扫描分析仪和泡沫（气 - 液）界面流变仪，则可得到泡沫的半衰期、起泡能力、泡沫膨胀系数、泡沫密度、界面膜储能模量和损耗模量等参数结果，用以评估泡沫剂体系的起泡能力和稳定性 [23]。



A　　B

A—可产生相对稳定泡沫的水包氢氟烷烃体系；B—可产生快速破裂泡沫的氢氟烷烃包水体系。

图 2　2 种局用泡沫系统的典型扫描电镜照片 [19]

Fig.2　Typical Scanning Electron Microscopic Images of Two Topical Foam Systems [19]

3 新型泡沫剂的研究进展

与其他外用制剂不同，传统的泡沫剂依赖于容器、阀门系统和抛射剂。抛射剂的环保性、安全性，以及表面活性剂的刺激性等问题仍待解决。近年来，针对无抛射剂体系、纳米体系及仿生泡沫剂等的研究扩大了泡沫剂的应用优势，使泡沫剂研究领域受到更多关注。

3.1 无抛射剂体系

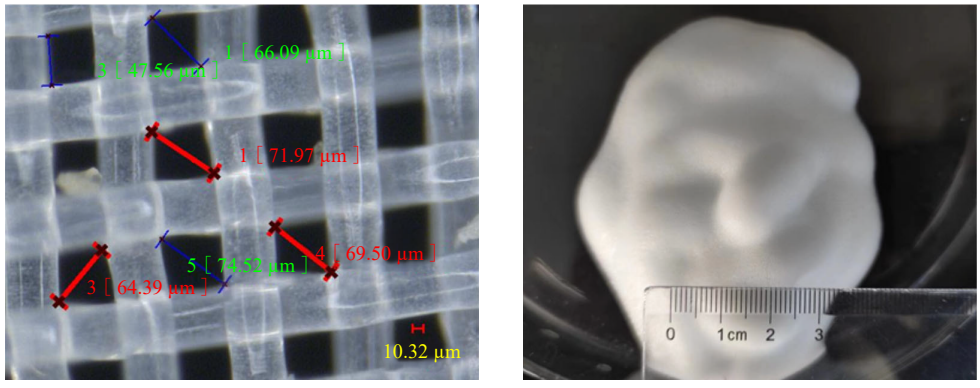
氟氯烷烃类抛射剂已全面停产。碳氢化合物是目前使用较广泛的替代品，但由于易燃、易爆，在生产中存在较大危险，被一些国家禁用[24]。氢氟烷烃类抛射剂需要被限制使用，还可能面临被替代的命运。此外，化妆品中常用的压缩空气不能产生持续的压力，不适于作为抛射剂；二甲醚具有可燃性，用作抛射剂的安全性较差。因此，绿色的无抛射剂体系的开发一直在进行中。

HAJJAR 等[25]制备了不含抛射剂的双氯芬酸微乳泡沫剂。体外透皮试验显示，该体系 6 h 累积释放率可达 (74.21±9.89) %，而市售 Voltaren 乳液仅 (35.51±1.95) %。KUROWSKA 等[26]以果胶包裹纳米银和磺胺嘧啶作为模型药，开发了一种无抛射剂的泡沫剂，用于烧伤治疗。在保证抗菌性的前提下，该制品能避免抛射剂对烧伤皮肤的刺激性。研究结果表明，经该模型药处理后，可见小鼠皮肤组织出现明显收缩和再生。

药物制剂国家工程研究中心经皮药物递送技术平台在无抛射剂泡沫剂领域也进行了系统研究：以银屑病常用治疗药物二丙酸倍他米松 (betamethasone dipropionate，BDP) 为模型药物，制备了微乳泡沫剂[27]。同时对无抛射剂体系的起泡原理进行剖析：除处方因素外，主要借助泡沫剂泵头处的双层膜的孔径来控制起泡性。手动挤压带有起泡性质的液体，使之进入狭窄腔体并通过腔体的两层膜材，与空气充分混合就能产生气泡（图 3）。通过控制膜材孔径，可获得稳定、细腻、满足临床使用需求的泡沫。

以正常皮肤和破损皮肤（即去除角质层的皮肤）为模型，比较了 BDP 微乳泡沫剂、市售软膏和凝胶的体外透皮行为，结果如图 4 所示。与正常皮肤组相比，各剂型在破损皮肤模型中的透皮量均明显增加，皮肤贮留量也有所增加。对于正常皮肤和破损皮肤模型中药物的皮肤贮留量与累积透过量之比（即 R/Q）：软膏处理组的差异不大；凝胶处理组的差异明显，且破损皮肤模型组明显较小；微乳泡沫剂处理组虽然 R/Q 值有所下降，但依然是皮肤贮留量高于透过量。

在大鼠体内药动学试验中，考察了上述 3 种 BDP 剂型给药后活性成分（BDP 及其活性代谢物 B17P、BOH）在皮肤和血浆中的含量。结果（图 5）显示：血浆中，微乳泡沫剂只检测到 BOH，表明微乳泡沫剂进入血液量较少，安全性高；皮肤中，除 24 h 时间点以外，微乳泡沫剂组的活性成分含量



A B

图 3 膜材的显微照片（A）及通过该膜材产生的泡沫（B）[27]

Fig.3 Micrograph of the Membrane (A) and Foam Generated through the Former Membrane (B) [27]

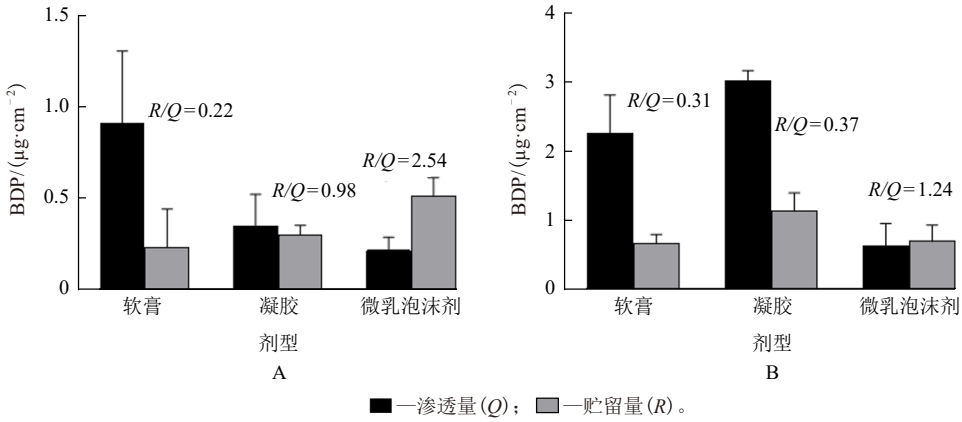


图 4　不同 BDP 剂型在正常皮肤模型（A）和破损皮肤模型（B）中 24 h 累积渗透量和皮肤贮留量（*n*=3）[27]

Fig.4　24 h Cumulative Penetration Amount and Skin Retention of Different Dosage Forms of BDP in the Normal Skin Model (A) and Damaged Skin Model (B) (*n*=3) [27]

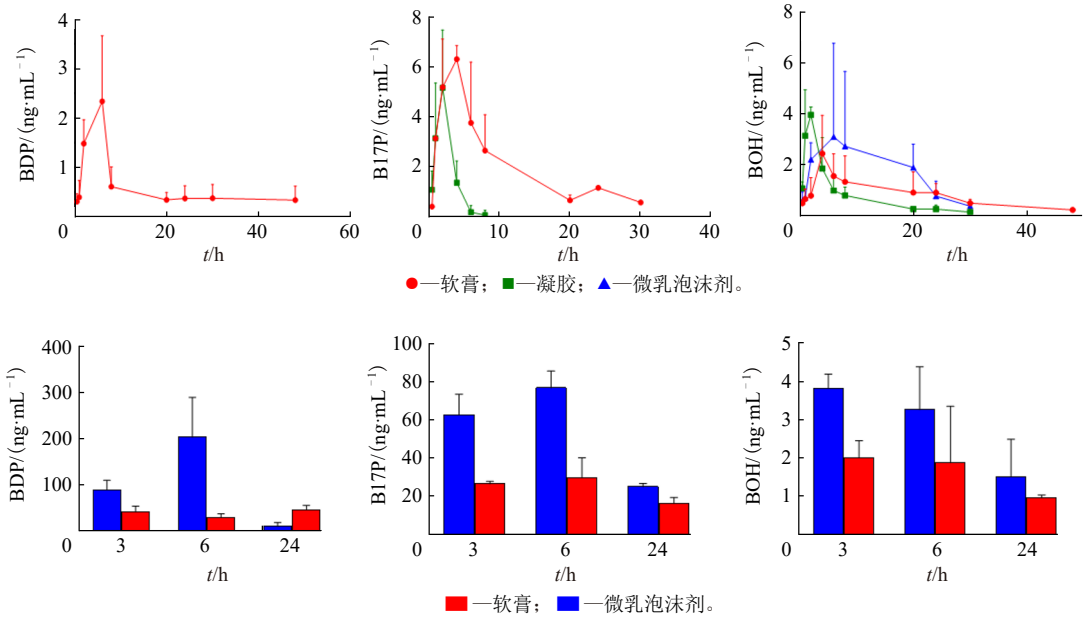


图 5　大鼠血浆（上排）及皮肤（下排）中 BDP、B17P 和 BOH 浓度（*n*=3）[27]

Fig.5　Concentrations of BDP, B17P and BOH in Plasma (the Upper Row) and Skin (the Lower Row) of Rats (*n*=3) [27]

明显高于软膏组（试验中，大鼠背部给药后采用透气胶带封包，能够保证微乳泡沫剂及软膏 24 h 内保留在皮肤上，但在实际使用过程中制剂难以在皮肤上维持 24 h，因此需要药物能够快速进入皮肤以发挥疗效），表明微乳泡沫剂可以增加药物在皮肤上的贮留。综合上述体外和体内试验结果可见，微乳泡沫剂可提高药物的皮肤贮留量、降低全身吸收，具有更高的生物利用度和安全性。

3.2　纳米尺度泡沫剂

纳米粒（nanoparticles，NP）是指粒径为 1 ～ 100 nm 的微小颗粒，局部递送常用的纳米粒包括聚合物纳米粒、纳米乳液、固体脂质纳米粒、金属纳米粒等[28]。NP 能提高难溶性药物的溶解度、增加药物的稳定性、发挥控释和缓释的效果，但很少有基于 NP 的外用产品上市。原因是纳米载体和药物的高亲和性致使其递送至皮肤时，NP 中的药物不

具备高释放倾向，递送效率低、游离药物少、渗透性差[29]。CROSS 等[30]使用透射电镜证明氧化锌纳米粒（约 30 nm）在体外不会渗透到人体皮肤角质层中。

对于泡沫剂，随着挥发性成分和助溶剂的消散，药物的过饱和态在应用部位瞬间形成，从而产生最大的浓度梯度和最大的热力学动力，这二者都有利于进行快速、有效的药物传递[31]。有研究者将纳米载体与泡沫剂技术相结合，期望拓展纳米载体在皮肤给药中的应用。ZHAO 等[32]制备了维生素 E 乙酸酯的纳米粒混悬液和以氢氟烷烃为抛射剂的泡沫剂。体外渗透性研究表明，维生素 E 乙酸酯在以水性混悬液形式给药时不会从纳米粒中释放出来，但使用泡沫剂时可获得（18.0±2.1）μg·cm^{-2}·h^{-1}的累积释放量。张星贤等[33]制备了一种阴道给药的纳米粒泡沫剂，纳米级颗粒借助泡沫形式实现了向阴道深处扩散并与阴道褶皱紧密接触的目的，提高了药物的渗透性和持续释放性。

3.3 发泡助剂——生物相容性表面活性剂

表面活性剂是处方稳定、产生泡沫的关键。高浓度的表面活性剂对黏膜刺激性强，可导致使用部位刺痛、红肿。随着泡沫剂产品在直肠、阴道给药领域的应用增加，人们对具有更高临床耐受性的表面活性剂的需求日益增加。生物相容性表面活性剂，如多糖（纤维素、壳聚糖）和多肽（大豆蛋白、乳铁蛋白）等的应用性研究越来越广泛[34]。

KNOTH 等[35]从玉米中提取了一种活性成分，作为助乳化剂时可提高纳米载体的物理稳定性，同时具有抗氧化活性，能增强皮肤渗透性。皮肤刺激性试验结果表明，该成分不改变经皮水分流失值和皮肤 pH 值，是一种低毒性、对皮肤友好的赋形剂。

3.4 仿生生物泡沫

文献[36]报道泡蟾的泡沫可长期稳定存在，具有理想的物理化学性质和生物相容性；并且，该泡沫能封装一系列化合物，包括抗菌药。这些蛋白质泡沫混合物与其他药物泡沫剂具有一些共同特性，并且可以在一系列药物系统（如局部药物递送系统）中进行实际应用。该团队测定了载抗菌药利福平的仿生生物泡沫的释放曲线，观察到约 80%的利福平在前 5 h 内以稳定的速率释出，然后进入缓释阶段。与现有的药物泡沫剂相比，载药泡蟾泡沫具有更长的释放时间、更稳定的释放曲线，整体释放时间可超过数天。该蛋白质泡沫中含 6 种主要泡沫蛋白，目前正在尝试从头制备这些泡沫成分，确定泡沫处方中每种泡沫蛋白的理想含量，从而简化仿生生物泡沫的制造过程，拓展药品制造及给药的方式。

3.5 传统药物的泡沫化改进

在烧伤治疗中，莫匹罗星常以软膏和乳膏的剂型用于临床，给药时需要将剪切力和压力施加到伤口上，容易引起患者排斥，甚至引起伤口磨损。为克服上述局限性，MOHAN 等[37]将传统的莫匹罗星软膏剂进行了泡沫化改进，优化后的制剂具有快速的塌陷时间、良好的铺展性和卓越的抗菌功效，可以最小的接触力来处理烧伤伤口。口服米诺环素被认为是治疗中度至重度痤疮的一线治疗药物。然而，其口服给药会引起全身不良反应[38]。RAOOF 等[39]研发出一种新型局部外用米诺环素泡沫剂，并已完成Ⅲ期临床试验。临床试验结果证实，相较于传统制剂形式，米诺环素泡沫剂在达到较理想药物释放性能的同时能最大限度保证用药的安全性。

3.6 智能水基泡沫

智能泡沫的主要原理是根据环境的物理（如温度、光辐射、电磁场等）或化学（如 pH 值、离子强度）等信号刺激，引起界面膜性质发生改变，从而影响其稳定性；具体可分为温度响应性、光响应性、磁场响应性、pH 响应性、CO_2 响应性以及多重刺激响应性等[40]。因此，智能水基泡沫大多采用化工原料制备，目前仅局限于工业和环境研究领域。若能发现具有生物相容性的智能水基泡沫，将有利于药用泡沫剂领域的快速发展。

4 泡沫剂的生产制造

药用泡沫剂的处方通常由药物、抛射剂、附加剂、耐压容器和阀门系统组成。泡沫剂的传统生产主要经历以下 3 个步骤[41]：①通过灌装设备上的增压泵或蠕动泵将药液灌装在瓶内；②进行药瓶和定量阀的封口；③通过增压泵将定量抛射剂完全液化，通过气体计量缸计量压入容器。该法需要的设备较简单，可在常温下操作，抛射剂损失较少，目

前我国多用此法进行生产。

在对传统制造工艺进行改进的基础上，2 种类型的泡沫剂可通过不同的工艺来制备。含抛射剂泡沫剂使用含抛射剂的喷雾器装置，制剂处方由乳剂组成，所得泡沫呈奶油状，适用于受损或敏感的皮肤（例如牛皮癣）。目前，其新制造工艺主要包括二元包装（即在罐内另有一个盛放药液的囊袋，使药液与抛射剂隔离，能提高药物的稳定性与皮肤耐受性）和一步法灌装（将包含抛射剂的处方量药液灌装到已封口的气雾剂容器中，可降低生产成本）。无抛射剂泡沫剂的制剂处方由微乳组成，所得泡沫质地轻、薄，可达到快速吸收的目的，适用于毛发较多的皮肤。目前其生产通常采用常压灌装，应用较普遍，已基本实现了自动化控制。

5 总结

泡沫剂黏性小、密度小、易涂抹，使用后无黏腻感，同时能提高药物渗透率，在皮肤、直肠、阴道等领域产品中的应用越来越多，为临床治疗提供了更大的选择性和灵活性。但目前泡沫剂的法定评价手段单一、重复性差。因此，开发和建立简便、准确、可重现的评价手段对泡沫剂的性能评价和处方筛选尤为重要。本综述中汇总的评价方法，可为泡沫剂研发过程中的性能评价提供一些参考。随着无抛射剂泡沫剂、纳米尺度泡沫剂的开发，更加绿色、智能、稳定的新型泡沫剂及制造工艺仍是需要重点关注的研究方向。

参考文献：

[1] WOODFORD R, BARRY B W. Bioavailability and activity of topical corticosteroids from a novel drug delivery system, the aerosol quick-break foam [J]. *J Pharm Sci*, 1977, **66**(1): 99-103.

[2] SHINDE N G, ALOORKAR N H, BANGAR B N, *et al*. Pharmaceutical foam drug delivery system: general considerations [J]. *Indo Am J Pharm Res*, 2013, **3**: 1322-1327.

[3] JONES T M, STUART I. Safety and pharmacokinetics of FMX103 (1.5% minocycline topical foam) in subjects with moderate-to-severe papulopustular rosacea under maximum-use treatment conditions [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2021, **14**(3): E53-E57.

[4] ARZHAVITINA A, STECKEL H. Foams for pharmaceutical and cosmetic application [J]. *Int J Pharm*, 2010, **394**(1/2): 1-17.

[5] DEL CASTILLO-SANTAELLA T, YANG Y, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ I, *et al*. Effect of hyaluronic acid and Pluronic-F68 on the surface properties of foam as a delivery system for polidocanol in sclerotherapy [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(11): 1039.

[6] WANG H, LI J, WANG Z, *et al*. Experimental investigation of the mechanism of foaming agent concentration affecting foam stability [J]. *J Surfact Deterg*, 2017, **20**(6): 1443-1451.

[7] MURRAY B S, ETTELAIE R. Foam stability: proteins and nanoparticles [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2004, **9**(5): 314-320.

[8] WANG J, CAO Y, LI G, *et al*. Investigation on the properties of aqueous foams stabilized by cetyltrimethylammonium bromide in terms of free drainage and bubble size [J]. *J Surfact Deterg*, 2019, **22**(4): 855-863.

[9] MIRTIČ J, PAPATHANASIOU F, TEMOVA RAKUŠA Ž, *et al*. Development of medicated foams that combine incompatible hydrophilic and lipophilic drugs for psoriasis treatment [J]. *Int J Pharm*, 2017, **524**(1/2): 65-76.

[10] ZHAN F, HU J, HE C, *et al*. Complexation between sodium caseinate and gallic acid: effects on foam properties and interfacial properties of foam [J]. *Food Hydrocoll*, 2020, **99**: 105365.

[11] 朱志凌, 任晓蕾, 肖梦希, 等. 外用泡沫剂的性能评价方法 [J]. 药学进展, 2019, **43**(12): 935-941.

[12] OSHIRO-SEMBOKUYA M, UCHIDA S, KASHIWAGURA Y, *et al*. Evaluation of disappearance time and palatability of foams in the oral cavities of healthy volunteers, and preparation of drug-containing foam formulations for use in the treatment of oral mucositis [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2021, **69**(4): 400-406.

[13] SUNKEL J M, ZIMMERMAN D A. Foam compositions, aerosol products, and methods of using the same to improve sensory benefits to the skin: US, 20160279035A1 [P]. 2016-09-29.

[14] FALUSI F, BUDAI-SZŰCS M, CSÁNYI E, *et al*. Investigation of the effect of polymers on dermal foam properties using the QbD approach [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, **173**: 106160.

[15] PARSA M, TRYBALA A, MALIK D J, *et al*. Foam in

pharma-ceutical and medical applications [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2019, **44**: 153-167.

[16] MLEKO S, KRISTINSSON H G, LIANG Y, *et al*. Rheological properties of foams generated from egg albumin after pH treatment [J]. *LWT - Food Sci Technol*, 2007, **40**(5): 908-914.

[17] AHUJA A, LEE R, FOSTER P. Rheology of aqueous foams under pressure [J]. *Rheol Acta*, 2020, **59**: 639-649.

[18] KUMAR V, PAL N, JANGIR A K, *et al*. Dynamic interfacial properties and tuning aqueous foamability stabilized by cationic surfactants in terms of their structural hydrophobicity, free drainage and bubble extent [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 2020, **588**: 124362.

[19] ZHAO Y, JONES S A, BROWN M B. Dynamic foams in topical drug delivery [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, **62**(6): 678-684.

[20] HUANG X, TANOJO H, LENN J, *et al*. A novel foam vehicle for delivery of topical corticosteroids [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **53**(1 Suppl 1): S26-S38.

[21] KIRCIK L, DEL ROSSO J Q, WEISS J S, *et al*. Formulation and profile of FMX101 4% minocycline topical foam for the treatment of acne vulgaris [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2020, **13**(4): 14-21.

[22] FARKAS D, KÁLLAI-SZABÓ N, ANTAL I. Foams as carrier systems for pharmaceuticals and cosmetics [J]. *Acta Pharm Hung*, 2019, **89**(5): 5-15.

[23] WANG J, LI G, LI S, *et al*. Investigation on properties of aqueous foams stabilized by aliphatic alcohols and polypropylene glycol [J]. *J Dispersion Sci Technol*, 2019, **40**(5): 728-736.

[24] 赵燕君, 许新新, 仪忠勋, 等. 药用气雾剂辅料抛射剂质量标准概述[J]. 中国药事, 2019, **33**(6): 637-648.

[25] HAJJAR B, ZUO J, PARK C, *et al*. *In vitro* evaluation of a foamable microemulsion towards an improved topical delivery of diclofenac sodium [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(4): 102.

[26] KUROWSKA A, GHATE V, KODOTH A, *et al*. Non-propellant foams of green nano-silver and sulfadiazine: development and *in vivo* evaluation for burn wounds [J]. *Pharm Res*, 2019, **36**(8): 122-139.

[27] 张福荣, 武余波, 罗华菲, 等. 二丙酸倍他米松微乳泡沫剂的体外透皮考察[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(3): 393-399.

[28] GOYAL R, MACRI LK, KAPLAN H M, *et al*. Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2016, **240**: 77-92.

[29] ZHAO Y, BROWN M B, JONES S A. Pharmaceutical foams: are they the answer to the dilemma of topical nanoparticles? [J]. *Nanomedicine*, 2010, **6**(2): 227-236.

[30] CROSS S E, INNES B, ROBERTS M S, *et al*. Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: *in-vitro* assessment of a novel micronized zinc oxide formulation [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2007, **20**(3): 148-154.

[31] PURDON C H, HAIGH J M, SURBER C, *et al*. Foam drug delivery in dermatology [J]. *Am J Drug Deliv*, 2003, **1**: 71-75.

[32] ZHAO Y, MODDARESI M, JONES S A, *et al*. A dynamic topical hydrofluoroalkane foam to induce nanoparticle modification and drug release *in situ* [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **72**(3): 521-528.

[33] 张星贤, 侯玉婷, 曹 杰, 等. 两性霉素 B 阴道用纳米泡沫剂的制备及评价[J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(13): 1078-1085.

[34] LAM S, VELIKOV K P, VELEV O D. Pickering stabilization of foams and emulsions with particles of biological origin [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2014, **19**(5): 490-500.

[35] KNOTH D, RINCÓN-FONTÁN M, STAHR P L, *et al*. Evaluation of a biosurfactant extract obtained from corn for dermal application [J]. *Int J Pharm*, 2019, **564**: 225-236.

[36] BROZIO S, O'SHAUGHNESSY E M, WOODS S, *et al*. Frog nest foams exhibit pharmaceutical foam-like properties [J]. *R Soc Open Sci*, 2021, **8**(9): 210048.

[37] MOHAN V, WAIRKAR S. Breakable foam of mupirocin for topical application on burn wounds: statistical optimization and antimicrobial study [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, **73**: 103448.

[38] GOLD L S, DHAWAN S, WEISS J, *et al*. A novel topical minocycline foam for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: results of 2 randomized, double-blind, phase 3 studies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, **80**(1): 168-177.

[39] RAOOF T J, HOOPER D, MOORE A, *et al*. Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a phase 3 study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, **82**(4): 832-837.

[40] 梁梅清, 殷鸿尧, 冯玉军. 智能水基泡沫研究进展[J]. 物理化学学报, 2016, **32**(11): 2652-2662.

[41] 佚名. 药用气雾剂灌装机及生产工艺流程[EB/OL]. (2020-04-08)[2022-10-24]. http://www.jrsea.net/show/734.html.