Piany – postać leku odkrywana na nowo

Dorota Haznar-Garbacz

Katedra Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Dorota Haznar-Garbacz, Katedra Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556, Wrocław, Polska, e-mail: dorota.haznar-garbacz@umed.wroc.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.07.14

Zaakceptowano: 2020.08.05

Opublikowano on-line: 2020.09.07

DOI

10.32383/farmpol/126065

ORCID

Dorota Haznar-Garbacz (ORCID id: 0000-0002-0626-6067)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Foam – rediscovered drug form

Foam is a multiphase system consisting mainly of gas dispersed in a liquid or solid. The continuous phase creates a very large surface with a small thickness, which is very thermodynamically unfavorable, and thus causes high instability of the system. This system is very widespread in nature, but also in our daily lives. We meet with her starting from the morning espresso, where the foam should constitute 10% of the volume, and ending with the evening foam bath. In the technology of the drug form, foams were initially used mainly for the local treatment of skin lesions of various origin. Dermatological drugs in the form of foam are well accepted by patients. In biopharmaceutical terms, foams also show better properties compared to the ointment because the drug substance is in liquid form, which significantly increases its absorption through the outer layers of the skin. Dermatological foams have pharmacopoeial monographs. However, the specific properties of multiphase systems, which is foam, have made it increasingly used to create drug carriers administered by various routes to obtain modifications of action. One of the development directions is the use of foams in oral medications. The use of foam-like carriers allows for a significant increase in the surface of the drug – which is equivalent to an increase in its solubility. To achieve release modification, it is possible to place a significant amount of drug substance in the pores of the foam carrier. In addition, foam carriers are characterized by low density, which allows them to stay longer in the upper part of the gastrointestinal tract, and thus longer release of the drug substance. In this case, either solid carriers with a high gas content in their structure are used, or liquid foams produced in situ are used. Foams are also used in parenteral administration, such as bone implants made of hydroxyapatite or biodegradable carriers for antibiotics. This work is a review of some of the ways to use foam systems in modern drug form technology.

Keywords: foam, modified drug form, target released.

© Farm Pol, 2020, 76(7): 395–406

Piana jest strukturą bardzo rozpowszechnioną w naszym codziennym życiu i w większości kojarzy się z układem ciekłym. Spotykamy się z nią poczynając od porannego espresso, gdzie pianka powinna stanowić 10% objętości [1], a na wieczornej kąpieli z pianką kończąc. Piana jest wielofazowym układem, w którym głównym składnikiem jest gaz, stanowiący fazę rozproszoną w fazie ciągłej, i może być zarówno cieczą, ale także ciałem stałym (tzw. piany stałe). Powszechność tego wielofazowego układu w naszym codziennym życiu jest tak duża, że nie uświadamiamy sobie jak bardzo jest skomplikowanym układem.

Produkty w postaci piany spotyka się w przemyśle spożywczym (bita śmietana, ciasto, piwo), metalurgicznym (pianowe katalizatory), budowlanym (pianki poliuretanowe), kosmetycznym i także coraz częściej farmaceutycznym.

Definicje

Piana jest układem dyspersyjnym gazu w cieczy lub ciele stałym, przy czym gaz stanowi większy procent objętości układu. Ze względu na fazę ciągłą piany dzielimy na ciekłe i stałe. Piany stałe powstają zwykle poprzez szybkie utwardzenie pian ciekłych [2–4]. Ze względu na wielkość pęcherzyków gazu piany dzielimy na monodyspersyjne (średnica pęcherzyków gazu jest jednakowa) oraz polidyspersyjne (zmienna wielkość pęcherzyków gazu), jakkolwiek należy zaznaczyć, że ze względu na dynamikę układu rozkład wielkości pęcherzyków gazu w czasie może ulegać zmianie [2, 5]. Przykładem idealnej stałej piany monodyspersyjnej jest plaster miodu. Podobnie jak inne układy dyspersyjne, także piany, zwłaszcza ciekłe, są układami mało stabilnymi termodynamicznie oraz mało wytrzymałymi mechanicznie [2, 3, 5, 6].

Piana jako postać leku jest opisana w Farmakopei Polskiej [7] oraz Farmakopei Europejskiej (Eur. Ph.10.0) [8] w monografii „Piany medyczne”, zgodnie z którą: „piany medyczne są formacją składającą się z dużej objętości gazu rozproszonego w cieczy zawierającej jedną lub więcej substancji aktywnych, surfaktant zapewniający jej uformowanie oraz inne składniki. Piany medyczne zwykle stosowane są na skórę lub błony śluzowe. Piany medyczne zwykle formowane są w momencie aplikacji z płynu znajdującego się w ciśnieniowym pojemniku”.

W przypadku stosowania ich na duże powierzchnie uszkodzonej skóry lub na rany, farmakopea wymaga, aby formuła była sterylna. Ponadto, farmakopea wskazuje, że dodatkowe informacje mogą być zawarte w pozostałych monografiach, np.: „Formulacje stosowane

rektalnie”, „Formulacje stosowane waginalnie” lub „Płynne formulacje stosowane na skórę”.

Warto zwrócić uwagę, że monografia farmakopealna dotyczy właściwie pian ciekłych, stosowanych miejscowo, natomiast w technologii farmaceutycznej coraz częściej wykorzystywane są nośniki o charakterze pian stałych.

Struktura, skład i właściwości piany

Piana składa się z pęcherzyków powietrza oddzielonych od siebie cienką warstwą fazy ciągłej (cieczy lub ciała stałego). Faza ciągła tworzy bardzo dużą powierzchnię o małej grubości, co jest bardzo niekorzystne termodynamicznie, a tym samym powoduje dużą niestabilność układu. Ogólnie znanym i akceptowanym jest fakt, że czyste płyny nie tworzą pian. Aby uzyskać pianę i zwiększyć jej stabilność konieczne jest zastosowanie surfaktantów, zmniejszających napięcie powierzchniowe na granicy faz, czyli obniżających energię układu. Kluczowe znaczenie dla trwałości i stabilności piany mają właściwości reologiczne powierzchni fazy ciągłej oraz interakcje na granicy faz. Z tego powodu dobór odpowiednich składników fazy ciągłej ma decydujące znaczenie dla jakości powstającego produktu.

Poszczególne elementy piany (pęcherzyki gazu) mają postać wielościennych komórek otoczonych cienkimi ściankami fazy ciągłej, natomiast w dwuwymiarowym odwzorowaniu komórki te mają kształt wielokątów. Poszczególne komórki stykają się ze sobą poprzez cienką ściankę (*face*, *lamella*), krawędzie (*plateau border*) oraz wierzchołki (*junction of four borders*, *vertex*)(rycina 1). Krawędzie są miejscem styku trzech pojedynczych komórek, a pomiędzy ścianami tworzy się kąt 120°. Natomiast w wierzchołkach stykają się zawsze cztery pojedyncze komórki [2]. Najmniej stabilnym elementem budowy piany jest lamella. Przyjmuje się, że ma ona strukturę warstwową (kanapkową), gdzie na granicy faz gromadzą się cząstki surfaktantu. Lamella jest elementem o najmniejszej grubości (10 nm–1 µm) [6] i największej powierzchni, dodatkowo podlega ona ciągłym zmianom w wyniku drenażu cieczy zgodnie z siłami ciężkości. Objętość płynu tworzącego lamelle o powierzchni 100 cm² i grubości 10^{–4} cm wynosi 10^{–2} cm³, podczas gdy kropla o tej samej objętości ma zaledwie 0,1336 cm średnicy. Do pęknięcia lamelli dochodzi w momencie, w którym objętość płynu ją tworzącego jest zbyt mała w stosunku do powierzchni. Moment ten – wartość graniczna stosunku cieczy do powierzchni – jest zależna od cieczy, jej składu, a konkretniej od napięcia powierzchniowego powstającego na granicy faz cieczy i gazu (3).

Podstawowymi parametrami charakteryzującymi pianę jest jej zdolność do zwiększania objętości – spienialność (*foamability*), średnia wielkość bąbków powietrza oraz ich polidispersja. Spienialność K jest makroskopową oceną zdolności płynu do tworzenia piany i jest obliczana jako proporcja objętości piany do objętości płynu z którego powstaje.

$$K = \frac{VF}{VL}$$

gdzie:

VF – objętość powstającej piany;

VL – objętość płynu z którego powstaje piany [9].

W niektórych pracach podobnym parametrem jest tak zwane przebicie (*overrun*), które jest ilościowym określeniem zwiększenia objętości w trakcie spieniania:

$$\%overrun = \frac{(ML - MF)}{MF} \times 100\%$$

gdzie:

ML – masa płynu o określonej objętości;

MF – masa piany o tej samej objętości [10].

Metody otrzymywania piany

Uzyskanie piany w procesie rozpraszania gazu w odpowiedniej cieczy jest możliwe, gdy ilość powstających bąbków (pęcherzyków powietrza rozproszonych w cieczy) jest większa niż ilość pękających bąbków. Pękanie powstających bąbków zależne jest od powstającego na ich powierzchni filmu. Film ten, stabilizowany jest przez adsorbujący się na granicy faz surfaktant. Czas/szybkość adsorpcji surfaktantu na granicy faz zależy od jego rodzaju i użytego stężenia oraz od rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika. Stwierdzono ponadto, że obecność innych składników w roztworze (białka, cukry, substancje zwiększające lepkość) wpływa na szybkość powstawania piany, a także na jej stabilność [1, 9, 11]. Stwierdzono ponadto, że na szybkość i właściwości uzyskanej piany wpływa lepkość dynamiczna roztworu (*dynamic surface tension*). Wykazano, że w przypadku niższych lepkości uzyskiwane są piany o mniejszych

Rycina 1. Struktura piany.

Figure 1. Foam structure.

wielkościach bąbków, jednak uzyskuje się większą spienialność (*foamability*) [11].

Istnieją cztery podstawowe metody otrzymywania piany: przepuszczanie gazu cienką rurką przez ciecz, przepuszczanie strumienia powietrza przez płuczkę umieszczoną w cieczy, tworzenie się bąbków powietrza w wyniku rozprężania się gazu z przesyconej cieczy, wytrząsanie lub ubijanie cieczy. Warto zauważyć, że zastosowana metoda otrzymywania wpływa znacząco na rodzaj uzyskiwanej piany i jej właściwości (tabela 1).

Dwie pierwsze metody są stosowane laboratoryjnie do uzyskiwania pian modelowych. Pierwsza z nich pozwala, przy zastosowaniu odpowiednich warunków przepływu gazu, na uzyskanie piany monodispersyjnej.

Dwie ostatnie metody są powszechnie znane i jednocześnie są najczęstszymi metodami uzyskiwania pian. Wykorzystywane są szeroko w przemyśle spożywczym i kosmetycznym. W przypadku pian uzyskiwanych przez nukleację gazu, w zależności od rodzaju i właściwości ośrodka ciągłego, uzyskuje się różnego rodzaju piany.

W ośrodkach lepkich uzyskiwane piany mogą wykazywać rozproszenie gazu bliskie monodispersji, a pęcherzyki gazu posiadać bardzo niewielką średnicę, powodując białe „zabarwienie” (np. pianka do golenia). W ośrodkach mniej lepkich – cieczach, dochodzi do wędrówki bąbków gazu na

Tabela 1. Klasyfikacja metod uzyskiwania piany [11, 12].

Table 1. Classification of methods of obtaining foam.

Mechanizm podstawowy	Technika formowania piany (sub – mechanizm)	Przykłady
Uzyskanie piany metodami fizycznymi	Mechaniczne spienianie	Mieszanie, ubijanie, przeciskanie, wprowadzanie gazu za pomocą płuczeki
	Przejście fazowe	Rozprężenie, np. pianka do golenia, szampan, ekstruzja, piwo
Uzyskanie piany metodami chemicznymi	Reakcja chemiczna	Tabletki musujące, proszek do pieczenia, piany poliuretanowe
Uzyskanie piany metodą biologiczną	Drożdże	Pieczenie

powierzchnię ośrodka i koalescencji, powstające piany wykazują duży stopień polidispersji i małą trwałość (np. piana na piwie). Ponadto, w odróżnieniu od ośrodka lepkiego do nukleacji dochodzi nie w całej objętości roztworu, ale jedynie na granicy zetknięcia z fazą stałą – pojemnikiem (np. szklanka do piwa) [2].

Powstawanie piany w procesie ubijania lub wytrząsania polega na „zamykaniu” dużych pęcherzyków gazu w fazie ciągłej. Pęcherzyki te następnie w trakcie trwania procesu są sukcesywnie rozbijane/cięte na mniejsze. Mechanizm procesu powoduje uzyskiwanie pian o dużym stopniu polidispersji, ilość baniek w poszczególnych klasach wielkości jest natomiast rozkładem logarytmicznym normalnym. Właściwości piany uzyskanej w procesie ubijania i wytrząsania zależne są także, oprócz właściwości roztworu, od czasu i prędkości ubijania [2].

Medycznie stosowane piany

Piany stosowane zewnętrznie

Leki stosowane zewnętrznie mają zwykle postać płynną lub półpłynną, a ich zadaniem jest dostarczenie substancji najczęściej miejscowo na skórę, do naskórka lub głębszych partii skóry, ale też nierzadko w celu uzyskania działania ogólnego. Przy zastosowaniu miejscowym stosuje się leki antyseptyczne, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, a także lokalnie znieczulające, nawilżające oraz ochronne. Leki dermatologiczne w postaci piany są dobrze akceptowane przez pacjentów [13]. Generalnie ta postać leku jest łatwiejsza do rozprowadzenia w stosunku do półpłynnych formuacji [14], wymaga też mniejszej siły, co jest nie bez znaczenia w przypadku skóry podrażnionej. W stosunku do płynnych formuacji piana lepiej utrzymuje się w miejscu aplikacji, co daje dłuższy czas na rozprowadzenie leku po powierzchni. Dodatkowo piany, zawierające także emolienty i fazę tłuszczową, są łatwiejsze do zmywania z powierzchni skóry. Pod względem biofarmaceutycznym piany wykazują także lepsze właściwości w stosunku do maści, gdyż substancja lecznicza znajduje się w nich w postaci płynnej, co znacząco zwiększa jej wchłanianie przez zewnętrzne warstwy skóry [15].

Leczenie ciężkiej postaci trądziku zwykle wymaga zastosowania antybiotyków, jednym z nich jest minocyklina. Zastosowanie zewnętrzne może być bardzo skuteczne i przede wszystkim ograniczać niepożądane działania ogólne. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały dużą skuteczność stosowania raz dziennie 4% minocykliny w postaci piany, przy braku działań ogólnych

[16, 17]. Podobnie dużą skuteczność piany z minocykliną uzyskano w leczeniu trądziku różowatego [18].

Jednym z przykładów zwiększających skuteczność działania, przy równoczesnym zwiększeniu wygody pacjenta, jest zastosowanie minoksydylu w postaci piany. Zastosowanie piany zwiększa wchłanianie minoksydylu przez mieszki włosowe, zwiększając tym samym jego skuteczność [19]. W badaniach klinicznych wykazano większą skuteczność jednokrotnego zastosowania 5% piany z minoksydylem w stosunku do 2-krotnego zastosowania 2% roztworu leku w leczeniu łysienia androgenowego u kobiet i mężczyzn. Równocześnie zaobserwowano znacząco mniej podrażnień skóry przy zastosowaniu piany w stosunku do zastosowania roztworu, mimo że stężenie minoksydylu w roztworze było 2,5-krotnie niższe. Dodatkowo zauważono zwiększenie *compliance* (stosowanie się do zaleceń lekarza) u pacjentów, co niewątpliwie także wpływa na skuteczność leczenia [20, 21].

Zhao i wsp. podjęli natomiast próbę uzyskania przedłużonego uwalniania minoksydylu podanego na skórę poprzez zastosowanie nanocząstek. Nanocząstki oferują wiele zalet przy podaniu na skórę, takich jak: ochrona niestabilnych leków przed degradacją, uzyskanie przedłużonego uwalniania, zwiększenie rozpuszczalności w nośnikach hydrofilowych leków lipofilnych czy też wchłanianie przez mieszki włosowe. W przypadku minoksydylu zastosowanie nanocząstek w postaci dynamicznej piany miało na celu spowolnienie uwalniania oraz uzyskanie wnikania folikularnego. Jednak problemem okazało się uwalnianie leku z nanocząstek do formuacji w trakcie przechowywania zarówno z nanocząstek lipidowych, jak i polimerowych. Na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że istotnym jest uzyskanie takiej formuacji, w której lek będzie uwalniał się z nanocząstek dopiero w fazie po „opadnięciu” piany. Pozwoliłoby to na kontrolowane dłuższe uwalnianie substancji, a tym samym zwiększenie skuteczności terapeutycznej [22].

W innej pracy Zhao i wsp. sporządzili pianę zawierającą nanocząstki z substancją lipofilową – tokoferolem. Witamina E enkapsulowana była w nanocząstkach lipofilowych (LN), które umieszczono w roztworze wodnym stanowiącym roztwór bazowy piany. Jako emulgator użyty został Pluronic L62D, a jako propelent zastosowano heptafluoropropan (HFA 227). W badaniach wykazano, że mieszanina taka jest stabilna przez 4 tygodnie. Po aplikacji, w trakcie opadania piany Pluronic odkładając się na powierzchni LN rozluźnia ich strukturę powodując uwolnienie witaminy E bezpośrednio przy powierzchni skóry, zwiększając

w ten sposób jej przenikalność do głębszych warstw skóry [23].

Piany wykazują także wiele zalet przy podaniu do jam ciała. Główną ich zaletą jest znaczne zwiększenie ich objętości po aplikacji, co pozwala na dokładniejsze zetknięcie się leku z błoną śluzową.

Standardowe leki podawane dopochwowo nie pokrywają dużej przestrzeni błony śluzowej, a jedynie niewielką jej powierzchnię w pobliżu miejsca aplikacji. Co za tym idzie nie uzyskuje się dużej skuteczności w leczeniu, ponadto w miejscu aplikacji może dochodzić do lokalnego podrażnienia związanego z wysokimi stężeniami leków. Wei-Ze i wsp. opracowali pianę zawierającą liposomy z lekiem przeciwnowotworowym – matrine, ulegającą rozprzestrzenianiu się po aplikacji. Dzięki użyciu jako nośnika rozprzestrzeniającej się piany, uzyskano bardzo dokładne pokrycie lekiem błony śluzowej macicy, nawet w jej zagięciach. Dzięki zastosowaniu jako bazy HEC, uzyskano także zwiększoną bioadhezję, a co za tym idzie przedłużenie czasu kontaktu leku z miejscem chorobowo zmienionym [24].

Podobnie stwierdzono znaczną przewagę piany podawanej doodbytniczo w miejscowym leczeniu zapalenia błony śluzowej jelita w UC (*ulcer colitis*, wrzodziejące zapalenie jelita grubego). W badaniach scyntygraficznych i badaniach kolonoskopowych stwierdzono, że 5-ASA (kwas 5-amino-salicylowy) podane w postaci piany osiąga wyższe rejony jelita grubego w porównaniu do podania tego samego leku za pomocą enemu lub czopków. Ponadto, 5-ASA pozostaje znacznie dłużej w kontakcie z błoną śluzową w porównaniu z pozostałymi metodami podania, co powoduje jego większą skuteczność w leczeniu owrzodzeń [25].

Piany stosowane wewnętrznie

Piany doustne

Ogromny procent leków stosowanych doustnie należy do grupy związków o słabej rozpuszczalności w wodzie, według systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS klasa II i IV), powoduje to duże problemy technologiczne w formulacji postaci leku [26–28]. Uzyskanie satysfakcjonującej rozpuszczalności tych związków, pozwalającej na uzyskanie efektów terapeutycznych [29], wymaga zastosowania specjalnych technik, takich jak: mikronizacja, tworzenie nanostruktur, zastosowanie solubilizatorów, użycie form amorficznych oraz zastosowanie nośników lipidowych. Każda z tych technik ma jednak swoje niedogodności takie jak: aglomeracja cząstek przy rozdrabnianiu, niestabilność form amorficznych, niska ilość leku, który może być związany przez nośnik tłuszczowy. Ponadto, wiele leków posiada swoje specyficzne miejsce wchłaniania

w górnym odcinku przewodu pokarmowego, co dodatkowo utrudnia uzyskanie wysokiej biodostępności leku.

Zastosowanie nośników o charakterze piany pozwala na znaczne zwiększenie powierzchni leku, co jest równoznaczne ze zwiększeniem rozpuszczalności substancji leczniczej. Dla uzyskania modyfikacji uwalniania możliwe jest umieszczenie znacznej ilości substancji leczniczej w porach nośnika pianowego. Ponadto, nośniki pianowe charakteryzują się małą gęstością, pozwala im to na dłuższe utrzymywanie się w górnej części przewodu pokarmowego, a tym samym dłuższe uwalnianie substancji leczniczej. Wykorzystuje się w tym przypadku albo nośniki stałe z dużą zawartością gazu w swojej strukturze lub też wykorzystuje się piany płynne wytwarzane *in situ*.

Zastosowanie technologii suchej piany [30] jest przykładem wykorzystania struktury piany w celu uzyskania wzrostu rozpuszczalności substancji trudno rozpuszczalnej. Dzięki zastosowaniu w trakcie procesu surfaktantów o dużym stężeniu uzyskuje się znaczny wzrost zwilżalności API (substancja aktywna), co w konsekwencji pozwala na znaczny wzrost jego dostępności farmaceutycznej. Sprunk i wsp. badali wpływ zastosowanego składu i parametrów technologicznych procesu na strukturę piany uzyskiwaną metodą technologii suchej piany. Jako substancję modelową zastosowali indometacynę należąca do II klasy BCS. Zaobserwowali, że lepkość uzyskiwanej na pierwszym etapie pasty (API + surfaktant) oraz zawartość wody w znacznym stopniu wpływają na wielkość uzyskiwanych porów. Wzrost zawartości wody i spadek lepkości pasty pozwalał na uzyskiwanie porów większych rozmiarów. Natomiast, w dalszym etapie przygotowywania piany, na wielkość porów wpływ miała szybkość redukcji ciśnienia, co było zależne od zastosowanego urządzenia. W badaniach dostępności farmaceutycznej wykazano, że zastosowanie technologii suchej piany w bardzo istotny sposób zwiększała dostępność farmaceutyczną indometacyny, z około 35% po 90 min dla czystej substancji do około 100% dla preparatów uzyskanych techniką suchej piany. Mimo jednak uzyskania różnic morfologicznych, wynikających z różnych składów i technik wykonania, w badaniach dostępności farmaceutycznej nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy preparatami [31].

Innym z przykładów stałych pian zastosowanych do uzyskania modyfikowanego uwalniania leku jest zastosowanie piany z nanowłóknien celulozy (CNF). Nanowłókna celulozy są materiałem opisanym po raz pierwszy na początku lat 80. [32, 33]. CNF posiada specyficzne właściwości

fizyko-chemiczne oraz bardzo dobrze rozwiniętą powierzchnię, co pozwala na interakcje leków z włóknem. Dodatkowo wykazuje dobre właściwości mechaniczne, pozwalając na uzyskanie stabilnych mechanicznie nośników. W celu uzyskania piany do CNF dodawano sól sodową kwasu laurylowego, dzięki czemu stabilnie wiązano pęcherzyki powietrza (metoda Pickering'a). Do tak stworzonej mokrej piany dodawano roztwory leków – ryboflawiny lub indometacyny. Następnie mieszaninę suszono. Uzyskano wysycenie nośnika lekiem od 21% do 50%. W badaniach dostępności farmaceutycznej uzyskano spowolnione uwalnianie ryboflawiny (leku łatwo rozpuszczalnego w wodzie), a profil uwalniania był zależny od kształtu uzyskanej matrycy. W przypadku indometacyny (trudno rozpuszczalna substancja) lek związany był z CNF w postaci amorficznej (pozwalającej na przyspieszenie rozpuszczania), jak i w postaci nanokryształów formy *alfa*. Stosunek poszczególnych form indometacyny zależał od pH prowadzenia procesu [24–38].

D. Zhao i wsp. w 1998 r. uzyskali mezoporowatą krzemionkę o uporządkowanej strukturze porów OMS (*Ordered Mesoporous Materials*). Jest ona materiałem chętnie wykorzystywanym w technologii postaci leku do uzyskiwania leków o kontrolowanym uwalnianiu (*Drug Delivery System*, DDS) lub osiągnięcia zwiększenia rozpuszczalności. Wynika to z faktu, że dobrze zdefiniowane uporządkowanie porów pozwala na bardzo równomierne umieszczenie substancji leczniczej, a zmianę szybkości uwalniania API można uzyskać poprzez zmianę wielkości porów. Ponadto, pory pozwalają na zmianę formy krystalicznej leku, ograniczając jej rekrytalizację i zmniejszając wielkość cząstek. Najbardziej rozpowszechnione są struktury o heksagonalnym uporządkowaniu (SBA-15 lub MCM-41). Jednak w technologii farmaceutycznej opracowywane są też inne nośniki na bazie krzemionki [39].

O. Planinsek i wsp. zastosowali w celu zwiększenia rozpuszczalności karwedilolu odmianę amorficznej krzemionki o nazwie Sylysia. Aby umieścić lek w porach krzemionki zastosowali prostą metodę impregnacji za pomocą acetonowego roztworu leku, a następnie metodę suszenia pod zmniejszonym ciśnieniem. Za pomocą badań fizykochemicznych i mikroskopowych wykazano, że w taki sposób można uzyskać znacznie mniejsze kryształy leku w porach krzemionki, a co za tym idzie przyspieszenie rozpuszczania. Dodatkowo stwierdzono obecność karwedilolu w postaci amorficznej. W badaniach dostępności farmaceutycznej uzyskano prawie 10-krotny wzrost ilości rozpuszczonego leku w stosunku do leku w postaci czystej [40, 41].

Innym przykładem są sferyczne mezoporowate nanocząstki piany (*Mesocellular Foam Nanoparticles*, MFN). Do ich syntezy wykorzystuje się Pluronic 123 oraz bromek cetylotrimetyloamoniowy (CTBA) jako co-surfaktant. Uzyskuje się kuliste struktury o jednolitej wielkości z systemem porów 3D w całej objętości. Dzięki takiej strukturze osiągnięto przyspieszenie rozpuszczania telmisartanu w warunkach pH obojętnego, w którym lek ten jest bardzo słabo rozpuszczalny. Ponadto, dzięki uzyskanej strukturze udało się uzyskać wysoki stopień zawartości leku w MFN, wynoszący powyżej 40%, wcześniej opracowane mezoporowate krzemionki typu SBA-15 były w stanie związać około 35–37%. W przeprowadzonych badaniach dostępności farmaceutycznej wykazano, że w przypadku uwalniania w 0,1N HCl o pH = 1,2 nie ma istotnych różnic w rozpuszczalności telmisartanu pomiędzy cząstkami MFN i SBA-15. Jednakże w przypadku pH = 6,8, telmisartan z MFN uwalniał się całkowicie, a stan wysycenia osiągnięto po około 2 godzinach, podczas gdy z SBA-15 uwalniało się tylko 80% leku [42]. Podobne wyniki osiągnięto dla symwastatyny (II klasa BCS), dla której stopień wiązania leku było o blisko 10% wyższy dla cząstek MFN w porównaniu z SBA-15. W badaniach dostępności farmaceutycznej w pH = 6,8, dla cząstek SIM+MFN osiągnięto całkowite uwolnienie leku, podczas gdy dla SBA-15 wartość ta wynosiła jedynie około 60% [43].

Znaczne zwiększenie i przyspieszenie rozpuszczalności uzyskano stosując krzemionkę koloidalną SBA-15 o modyfikowanej węglem powierzchni. Zastosowanie węgla jako modyfikatora powierzchni, znacząco zwiększyło siłę absorpcji celekoksylu (II klasa BCS) w porach. W badaniach mikroskopowych wykazano, że substancja aktywna była znacznie gęściej upakowana niż w przypadku krzemionki SBA-15, co potwierdzała około 2-krotnie większa ilość leku związana z materiałem badanym w stosunku do referencyjnego. Dodatkowo stwierdzono, że celekoksyl w porach występował w postaci zmikronizowanej. W badaniach uwalniania *in vitro* stwierdzono przyspieszenie i zwiększenie rozpuszczalności leku w stosunku do tabletek konwencjonalnych oraz krzemionki koloidalnej SBA-15. W badaniach na zwierzętach stwierdzono nie tylko zwiększoną biodostępność leku (psy), ale także zmniejszenie podrażnienia śluzówki przewodu pokarmowego [44].

Kolejnym przykładem zastosowania krzemionki koloidalnej jest nośnik TUD-1, którego synteza różni się od syntezy MCM-41 brakiem zastosowania surfaktantów i syntezą w jednym pojemniku (*one-pot*). Materiał ten ma strukturę piany. Pozwala to na skuteczniejsze umieszczenie

substancji leczniczej w nośniku w porównaniu do innych materiałów porowatych, np. MCM-41. Autorzy jako substancję modelową zastosowali ibuprofen, lek z II klasy BCS, o słabej rozpuszczalności w pH poniżej 5. Dzięki zastosowaniu TUD-1 uzyskano około 100% dostępność farmaceutyczną w około godzinę, podczas gdy, w tych samych warunkach, po godzinie uwalniania czysty ibuprofen rozpuścił się tylko w około 30% [45].

W literaturze można znaleźć jeszcze wiele przykładów wykorzystania mezoporowatej krzemionki w technologii farmaceutycznej [46, 47].

Innym porowatym materiałem stosowanym w celu zwiększenia biodostępności substancji z klasy BCS II jest porowata skrobia (BPSF). Charakteryzuje się ona nanoporowatą strukturą, która zapobiega tworzeniu wysoko uporządkowanych kryształów, niską gęstością, wysoko specyficznymi właściwościami powierzchniowymi, które mogą być łatwo modyfikowane oraz stosunkowo dużą objętością porów. Wu i wsp. mieszaninę fizyczną lowastatyny (leku modelowego) i BPSF umieścili w kapsułkach i przeprowadzili badania dostępności farmaceutycznej i biodostępności. Wykazali, że dzięki zastosowaniu BPSF uzyskano zwiększenie dostępności lowastatyny w porównaniu do czystej substancji oraz komercyjnego preparatu. Lowastatyna uwalniała się na drodze prostego rozpuszczania, ale także na drodze dyfuzji. Zwiększenie dostępności leku potwierdziły także badania *in vivo* [48, 49]. Podobne prace były także prowadzone z innymi substancjami aktywnymi [50, 51].

Porowaty hydroksyapatat jest materiałem uznanym za bezpieczny i chętnie stosowany jest w implantach kostnych. A.Cosijns i wsp. użyli go jednak do wytworzenia porowatych tabletek doustnych w celu uzyskania jednolitego rozmieszczenia substancji leczniczej stosowanej w bardzo małych ilościach. Tabletki zostały wytworzone metodą bezpośredniego tabletkowania mieszaniny hydroksyapatytu i substancji porotwórczych. Następnie wygrzewano je w temperaturze powyżej 800°C, w celu mineralizacji promotorów porów. Substancja lecznicza następnie наносzona była na porowate tabletki w postaci roztworu, po wchłonięciu jej do wnętrza tabletki były suszone w temperaturze około 40°C. W ten sposób uzyskano bardzo dużą jednolitość zawartości substancji leczniczej w poszczególnych tabletkach oraz równomierne rozłożenie substancji w przestrzeni tabletki. W badaniach dostępności farmaceutycznej wykazano, że modelowe substancje były uwalniane na drodze dyfuzji, a kinetyka zależna była od gęstości sieci porów oraz początkowej ilości substancji leczniczej [48].

Rycina 2. Schematyczne przedstawienie struktury tabletek flotujących wg [52].

Figure 2. Schematic presentation of the flotation tablets structure.

Drugim aspektem struktury piany wykorzystywanym w podaniu doustnym jest niska gęstość własna oraz duża zawartość gazu w nośniku, co pozwala na unoszenie się takich struktur na powierzchni płynu. W technologii postaci leku piany wykorzystywane są więc jako gastroretencyjne postaci leku, a podawane piany mogą być pianami stałymi lub półpłynnymi, uzyskiwanymi *in situ* w miejscu podania.

A.Streubel i wsp. wykorzystali proszek z polipropylenu o strukturze piany i niskiej gęstości w celu uzyskania flotujących peletek oraz tabletek. W przypadku peletek powleczone mikrocząstki z PP roztworem polimeru z lekiem – werapamilem. Ze względu na strukturę rdzenia uzyskano peletki o mniejszej gęstości od płynów znajdujących się w przewodzie pokarmowym, dzięki czemu uzyskano ich flotację (unoszenie się na powierzchni). Rodzaj polimeru i ilość leku umieszczona na nośniku decydowała o gęstości peletek oraz czasie ich flotacji. W przygotowaniu tabletek porowate mikrocząstki polipropylenowe były użyte jako jeden ze składników matrycy. W zależności od rodzaju zastosowanych substancji pomocniczych (substancji pęczniających) uzyskano tabletki o różnej gęstości, przy czym wszystkie wykazywały gęstość poniżej 1 g/cm³, czyli mniejszą niż płyny w przewodzie pokarmowym. Czas flotowania zależał od rodzaju zastosowanych substancji pomocniczych, podobnie jak w przypadku peletek, oraz dodatkowo od geometrii uzyskanych tabletek (średnica, grubość). Szybkość uwalniania modelowych leków (werapamil, chlorfeniramina, diltiazem i teofilina) zależał w głównej mierze od rodzaju i ilości zastosowanych polimerów pęczniających. Ponieważ czynniki zmieniające parametry tabletek są

Rycina 3. Uwalnianie mesalazyny z piany i żeli w zależności od zastosowanego emulgatora (CT-Carbopol 974P +Tween 80, CS - Carbopol 974P + Span20).

Figure 3. The release of mesalazine from foams and gels depending on the emulsifier used (CT-Carbopol 974P +Tween 80, CS - Carbopol 974P + Span20).

łatwe do modyfikacji (wielkość matrycy, rodzaj i stężenie polimeru), tabletki te mogą być w prosty sposób dopasowane do potrzeb farmakokinetycznych [52, 54].

P. Sher i wsp. oceniali natomiast zależność skuteczności wprowadzania ibuprofenu – modelowej substancji leczniczej, do porowatych peletek z polipropylenu (PP) w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika. Wykazali, że stosując rozpuszczalnik mniej polarny, o niższej stałej dielektrycznej i niższym punkcie wrzenia (w tym wypadku DCM w porównaniu do metanolu) uzyskuje się lepsze wypełnienie cząstek PP lekiem. Wykazano także wpływ rozpuszczalnika użytego do nasycenia peletek na szybkość uwalniania z nich leku [55].

A. Q. Vo i wsp. do uzyskania flotujących peletek zastosowali ekstruzję topliwą (*hot-melt extrusion*). W skład peletek wchodziły teofilina, kopolimer amonio-metakrylanowy, kwas stearynowy oraz HPMC (hydroksypropylometyloceluloza). Dzięki właściwościom flotacyjnym uzyskano uwalnianie teofiliny przez około 12 godzin, a tym samym wykazano przydatność formuacji do stworzenia postaci leku o przedłużonym uwalnianiu. Autorzy stwierdzili, że zdolność do flotacji uzależniona była od składu peletek, szybkości

pracy ekstrudera (szybkości pracy ślimaka oraz prędkości posuwu materiału). Natomiast szybkość uwalniania teofiliny zależna była od zawartości HPMC w formuacji [56].

Utwardzenie płynnej piany z alginianu i poloxameru 188 wykorzystano do uzyskania flotujących granulek. Mechanizm ich utrzymywania się na powierzchni związany jest w początkowej fazie z małą gęstością właściwą, w późniejszym okresie dochodzi do wytworzenia się żelu z alginianu i to powoduje dalsze ich flotowanie. Hydrożel alginianowy dodatkowo pełni rolę czynnika modyfikującego uwalnianie substancji leczniczej. H. Yao i wsp. w badaniach scyntygraficznych na ochotnikach stwierdzili, że granulki pozostawały w żołądku do 10 godzin, przy czym ulegały one rozmywaniu. Wykazano także, większą biodostępność witaminy B użytej jako substancji modelowej, przy czym zaobserwowano także wydłużenie czasu uzyskania maksymalnego stężenia (T_{max}) [57].

Cechą charakterystyczną pian, o czym była mowa wcześniej, jest ich duży przyrost objętości w wyniku napowietrzania lub rozprężania gazu. Właściwość ta została przez nasz zespół wykorzystana w opracowaniu postaci leku do miejscowego leczenia stanów zapalnych śluzówki

w przewodzie pokarmowym w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita i choroby Crohna. W założeniu układ emulsyjny (prefoam) został umieszczony w kapsułce o celowanym otwarciu w jelicie. Jako lek o miejscowym działaniu przeciwzapalnym zastosowano mesalazynę, natomiast do utworzenia piany wykorzystano Carbopol 974P, Tween 80 oraz jako propelentu – gaz łatwo lotny isopentan [58]. W dalszych badaniach wykorzystano również gumę ksantanową jako czynnik żelujący, jednocześnie wykazującego działanie synergistyczne z lekiem (wyniki niepublikowane).

Piany stosowane pozajelitowo

Celem podawania leków pozajelitowo, poza uzyskaniem natychmiastowego działania, jest uzyskanie spowolnionego uwalniania leku z nośnika, podanie leków – cząstek leczniczych, które nie mogą być podane innymi drogami oraz miejscowe podanie substancji aktywnej, w celu uzyskania wysokiego stężenia w miejscu chorobowo zmienionym, przy ograniczonym działaniu ogólnoustrojowym. Ponadto, dzięki zastosowaniu struktury piany w nośniku możliwe jest uzyskanie specyficznego rusztowania dla odtwarzających się struktur tkankowych. W większości przypadków pozajelitowo stosowane są piany stałe, choć oczywiście są także piany ciekłe, takie jak np. DepoFoam opisany poniżej.

Jednym z najczęściej stosowanych materiałów do implantacji do kostnej jest hydroksyapatyt, sam lub w połączeniu z różnymi biodegradowalnymi polimerami. Hydroksyapatyt jest materiałem naturalnie występującym w tkance kostnej, z tego powodu implanty z tego materiału są biologicznie i biodegradowalne, sprzyjają także regeneracji kostnej ze względu na osadzanie się w nich komórek kostnych.

Jednym z przykładów połączenia fosforanowo-polimerowego jest porowaty implant kolagenowo-apatytowy, w którym stosunek kolagenu i hydroksyapatytu jest identyczny ze stosunkiem w kościach, podobnie jak wielkość kryształów fosforanu wapnia. Dzięki zastosowaniu odpowiednich technik uzyskano materiał o bardzo dobrej biologiczności oraz pozwalający na uzupełnianie nawet bardzo krytycznych ubytków kostnych [59].

Porowaty hydroksyapatyt jest też coraz częściej wykorzystywany jako nośnik dla substancji leczniczych. Netz i wsp. użyli ceramicznych porowatych hydroksyapatytowych implantów jako nośników dla cisplatyny. Wykazali oni zależność szybkości i kinetyki uwalniania leku od wielkości porów materiału oraz regularności struktury. Materiał o dużych i nieregularnych porach

uwalniał cisplatynę szybciej, jednak kinetyka jej uwalniania była bardzo nieregularna, a co za tym idzie trudna do kontrolowania [60].

Mezoporowata krzemionka jest często wykorzystywana jako nośnik do modyfikacji uwalniania leku. Jednak jako taka powoduje stosunkowo szybkie uwolnienie leku w środowisku wodnym. J. M. Xue i M. Shi wykorzystali mezoporowatą krzemionkę skoniugowaną z PLGA (kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego) jako nośnik gentamycyny w implancie dokostnym. Dzięki powstałej hybrydzie uzyskano zmniejszenie początkowego wyrzutu antybiotyku (co często prowadziło do toksyczności), znacznego przedłużenia działania leku oraz osiągnięto trójfazowe uwalnianie gentamycyny. W pierwszej fazie osiągnięto obniżenie dawki inicjującej, za co może być odpowiedzialne połączenie krzemionki z PLGA, a po 30 dniach bardzo powolnego uwalniania, nastąpił wyrzut pozostałej dawki prawdopodobnie związanej w porach krzemionki [61].

DepoFoam jest tworem podobnym do liposomów, jednak jego budowa przestrzenna nie jest oparta na laminarnych warstwach, lecz ma przestrzenie budujące strukturę piany w postaci kulistego tworów. Pojedyncze komory stanowią idealne przestrzenie do zamknięcia substancji leczniczych, w tym leków peptydowych, w celu uzyskania przedłużonego uwalniania po podaniu pozajelitowym. Qiang Ye i wsp. zastosowali DepoFoam do podania leków o charakterze białek – insuliny i enkefalin. Uzyskali oni bardzo wysoki stopień enkapsulacji leków peptydowych oraz dobrą charakterystykę uwalniania leku zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Dodatkowo czas uwalniania może być modyfikowany w procesie wytwarzania DepoFoam w zależności od potrzeb od 1–2 dni do nawet kilku tygodni. Ponieważ DepoFoam jest wytwarzana z naturalnie występujących lipidów (podobnie jak liposomy), to produkt ten jest biologicznie i nie wywołuje toksyczności po podaniu pozajelitowym (domięśniowym) [62].

C.C. Leffler and B.W. Mueller przygotowali stałą pianę do implantacji z mieszaniny chitozanu oraz żelatyny typ B jako nośnika dla prednizolonu. W badaniach swoich wykazali, że w zależności od zastosowanego do rozpuszczania chitozanu kwasu uzyskiwano piany o różnych właściwościach fizykochemicznych. Na profil uwalniania prednizolonu ze stałej piany wpływ miało natomiast kilka czynników takich jak: stopień kompleksowania chitozanu i żelatyny, rodzaj użytego kwasu, lepkość roztworów łączonych polimerów i w konsekwencji gęstość właściwa uzyskiwanego nośnika. Przykładowo, stosując do rozpuszczenia chitozanu kwas octowy i mrówkowy uzyskano stabilne, miękkie i elastyczne piany o spowolnionym

uwalnianiu API. Podczas gdy stosując kwas cytrynowy i winowy uzyskiwano piany mało stabilne, miękkie i elastyczne, ale bardzo szybko ulegające rozpadowi, co powodowało też szybkie uwolnienie substancji leczniczej [63].

W innej pracy przygotowano za pomocą liofilizacji stałą pianę z izoniazydem, który był inkorporowany do matrycy różnymi metodami. Metoda inkorporacji leku okazała się mieć znaczący wpływ na szybkość uwalniania leku z matrycy. Jednakże, niezależnie od zastosowanej metody inkorporacji, umieszczenie izoniazydu w porowatej matrycy pozwoliło na uniknięcie nagłego uwolnienia leku i spowodowało uzyskanie spowolnionego uwalniania izoniazydu przez dłuższy czas [64].

W naszej pracy badawczej do uzyskania matryc porowatych do implantacji użyliśmy żelatyny oraz żelatyny w połączeniu z alginianem, który jednocześnie stanowił materiał podtrzymujący w razie ubytków tkanki oraz był nośnikiem dla antybiotyku – cefradyny. Wykazaliśmy brak toksyczności przygotowanego materiału oraz brak zmian morfotycznych w obrębie komórek krwi, a także dobrą chłonność, co może być istotne w przypadku płynu wysiękowego w miejscu aplikacji. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano liniowe (z kinetyką zbliżoną do kinetyki 0 rzędu) uwalniania antybiotyku z matryc [65–68].

PLGA zostało też użyte jako porowaty nośnik do kontrolowanego uwalniania DNA. Użycie polimerowych matryc porowatych o strukturze pian jako nośników dla peptydów i kwasów nukleinowych jest korzystne ze względu na dużą stabilność struktury i dobrze zdefiniowaną powierzchnię. W przypadku badań H. Nie i wsp., w celu skuteczniejszego wiązania plazmidu DNA, zastosowali funkcjonalizację nośnika za pomocą peptydów lizynopochodnych. Wykazano, że naładowanie powierzchni, wynikające z zastosowanego peptydu funkcjonalizującego, istotnie wpływa zarówno na ilość wiązanych plazmidów DNA, jak i na późniejszą kinetykę uwalniania plazmidu. Wykazano także, że modyfikacja uwalniania DNA zapobiega cytotoksyczności i znacznie zwiększa skuteczność takiego podania. Autorzy zauważyli ponadto, że ponieważ wykonanie i funkcjonalizacja porowatych matryc z PLGA jest stosunkowo łatwe, to są one obiecującym narzędziem do transfekcji DNA [69].

Dzięki strukturze stałej piany możliwe jest także szybsze wnikanie płynów oraz enzymów degradujących do wnętrza implantu. Ta właściwość została wykorzystana przy projektowaniu implantu do gałki ocznej z poli e-kaprolaktonu z wykorzystaniem metody spieniania za pomocą dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym. Metoda ta pozwoliła na modyfikacje

struktury implantu i przyspieszenie czasu jego rozpadu w gałce ocznej. Jednocześnie uzyskano także przedłużenie działania deksametazonu umieszczonego w implancie w stosunku do standardowo stosowanych postaci leku, takich jak krople czy maści [70].

Podsumowanie

Przedstawiony powyżej przegląd literatury nie w pełni wyczerpuje temat zastosowania pian w technologii farmaceutycznej. Wyraźnie jednak pokazuje, że struktura piany może być wykorzystywana w postaciach leku podawanych właściwie każdą z dróg aplikacyjnych zarówno pozajelitowo, jak i dojelitowo. Charakter fizykochemiczny tej struktury niesie natomiast wiele ciekawych rozwiązań wpływających znacząco na polepszenie skuteczności terapeutycznej leków podanych w taki sposób.

Piśmiennictwo

1. Illy E, Navarini L. Neglected Food Bubbles: The Espresso Coffee Foam. *Food Biophys.* 2011 Sep; 6(3): 335–348.
2. Perkowitz S. Universal Foam From cappuccino to the cosmos. Perkowitz S, editor. New York: Walker&Company; 2000.
3. Bikerman JJ. Foams. Springer 1973; 337 p.
4. Gooch JW. Encyclopedic Dictionary of Polymers. Springer Science & Business Media; 2010. 1015 p.
5. Malysa K, Lunkenheimer K. Foams under dynamic conditions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2008; 13; 150–162. Dostępny w internecie. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cocis.2007.11.008>. Dostęp ????
6. Arzhavitina A, Steckel H. Foams for pharmaceutical and cosmetic application. *Int J Pharm.* 2010 Jul; 15; 394(1–2): 1–17.
7. Farmakopea Polska, wydanie XI: FP XI 2017, Supplement 2018 FP XI. 2018.
8. European. European Pharmacopoeia. 2007. 3346 p.
9. Kann KB. Quantitative estimation of polydispersity of gas–liquid foams. Vol. 287, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2006. p. 237–41. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.03.041>. Dostęp ????
10. Smith AK, Goff HD, Kakuda Y. Whipped Cream Structure Measured by Quantitative Stereology. *Journal of Dairy Science* 1999; 82: 1635–1642. Dostępny w internecie [http://dx.doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(99\)75392-0](http://dx.doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(99)75392-0). Dostęp ????
11. Ronald Young F. Fizzics: The Science of Bubbles, Droplets, and Foams. JHU Press; 2011. 136 p.
12. Drenckhan W, Saint-Jalmes A. The science of foaming. *Adv Colloid Interface Sci.* 2015 Aug; 222: 228–259.
13. Kimball AB, Gold MH, Zib B, Davis MW. Clobetasol Propionate Emulsion Formulation Foam Phase III Clinical Study Group. Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Sep; 59(3): 448–454, 454.e1.
14. Feldman SR, Sangha N, Setaluri V. Topical corticosteroid in foam vehicle offers comparable coverage compared with traditional vehicles. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000; 42: 1017–1020. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.104892>. Dostęp ????
15. Purdon CH, Haigh JM, Surber C, Smith EW. Foam Drug Delivery in Dermatology. *American Journal of Drug Delivery* 2003; 1: 71–75. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.2165/00137696-200301010-00006>. Dostęp ????
16. Raoof TJ, Hooper D, Moore A, Zaia M, Sullivan T, Kircik L, 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 Am Acad Dermatol.* 2019 Jun 1. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.078>. Dostęp ??????

17. Eichenfield L, Stein Gold L, Silverberg N, Raoof T, Hooper D, Moore A, et al. Clinical Safety and Pharmacokinetics of FMX101 4% Topical Minocycline Foam in Pediatric Patients for the Treatment of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine* 2019; 3: 2. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.25251/skin.3.suppl.2>. Dostęp ????
18. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. Minocycline 1.5% Foam for the Topical Treatment of Moderate-to-Severe Papulopustular Rosacea: Results of Two Phase 3, Randomized, Clinical Trials. *J Am Acad Dermatol* 2020 Jan; 28. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.043>. Dostęp ????
19. Blume-Peytavi U, Massoudy L, Patzelt A, Lademann J, Dietz E, Rasulev U, et al. Follicular and percutaneous penetration pathways of topically applied minoxidil foam. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010 Nov; 76(3): 450–453.
20. Kanti V, Hillmann K, Kottner J, Stroux A, Canfield D, Blume-Peytavi U. Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: a 104-week open-label clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016 Jul; 30(7): 1183–1189.
21. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Dec; 65(6): 1126–1134.e2.
22. Zhao Y, Brown MB, Jones SA. The effects of particle properties on nanoparticle drug retention and release in dynamic minoxidil foams. *Int J Pharm.* 2010 Jan 4; 383(1-2):277–284.
23. Zhao Y, Modaresi M, Jones SA, Brown MB. A dynamic topical hydrofluoroalkane foam to induce nanoparticle modification and drug release in situ. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009 Aug; 72(3): 521–528.
24. Li W-Z, Zhao N, Zhou Y-Q, Yang L-B, Xiao-Ning W, Bao-Hua H, et al. Post-expansile hydrogel foam aerosol of PG-liposomes: a novel delivery system for vaginal drug delivery applications. *Eur J Pharm Sci.* 2012 Aug 30; 47(1):162–169.
25. Campieri M, Corbelli C, Gionchetti P, Brignola C, Belluzzi A, Di Febo G, et al. Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enema in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1992 Dec; 37(12):1890–1897.
26. Gupta S, Kesarla R, Omri A. Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs with special emphasis on self-emulsifying systems. *ISRN Pharm.* 2013 Dec 26; 2013: 848043.
27. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004 Sep; 58(2): 265–278.
28. Plöger GF, Hofsäuss MA, Dressman JB. Solubility Determination of Active Pharmaceutical Ingredients Which Have Been Recently Added to the List of Essential Medicines in the Context of the Biopharmaceutics Classification System–Biowaiver. *J Pharm Sci.* 2018 Jun; 107(6): 1478–1488.
29. Patel VR, Agrawal YK. Nanosuspension: An approach to enhance solubility of drugs. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011 Apr; 2(2): 81–87.
30. Patrick Busson MS. Process for preparing a pharmaceutical composition. US Patent. 20060134205A1, 2006.
31. Sprunk A, Page S, Kleinbudde P. Influence of process parameters and equipment on dry foam formulation properties using indomethacin as model drug. *Int J Pharm.* 2013 Oct 15; 455(1-2): 189–196.
32. Polk M, Vigo TL, Turbak AF. High Performance Fibers [Internet]. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 2000. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1002/0471238961.0809070816151211.a01>. Dostęp ????
33. Dufresne A, Thomas S, Pothan LA. Biopolymer Nanocomposites: Processing, Properties, and Applications. John Wiley & Sons; 2013. 696 p.
34. Lombardo S, Chen P, Larsson PA, Thielemans W, Wohler J, Svagan AJ. Toward Improved Understanding of the Interactions between Poorly Soluble Drugs and Cellulose Nanofibers. *Langmuir.* 2018 May 15; 34(19): 5464–5473.
35. Löbmann K, Svagan AJ. Cellulose nanofibers as excipient for the delivery of poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2017 Nov 25; 533(1): 285–297.
36. Svagan AJ, Müllertz A, Löbmann K. Floating solid cellulose nanofibre nanofoams for sustained release of the poorly soluble model drug furosemide. *J Pharm Pharmacol.* 2017 Nov; 69(11): 1477–1484.
37. Bannow J, Benjamins J-W, Wohler J, Löbmann K, Svagan AJ. Solid nanofoams based on cellulose nanofibers and indomethacin – the effect of processing parameters and drug content on material structure. *Int J Pharm.* 2017 Jun 30; 526(1-2): 291–299.
38. Svagan AJ, Benjamins J-W, Al-Ansari Z, Shalom DB, Müllertz A, Wågberg L, et al. Solid cellulose nanofiber based foams – Towards facile design of sustained drug delivery systems. *J Control Release* 2016 Dec 28; 244(Pt A): 74–82.
39. Zhao D, Feng J, Huo Q, Melosh N, Fredrickson GH, Chmelka BF, et al. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. *Science* 1998 Jan 23; 279(5350): 548–552.
40. Planinšek O, Kovačič B, Vrečer F. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int J Pharm.* 2011 Mar 15; 406(1-2): 41–48.
41. Kovačič B, Planinšek O, Vrečer F. Physical Stability of Carvedilol in Solid Dispersions with Porous Silica. *Scientia Pharmaceutica* 2010; 78: 657–657. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.cespt.8-pms30>. Dostęp ????
42. Zhang Y, Jiang T, Zhang Q, Wang S. Inclusion of telmisartan in mesocellular foam nanoparticles: drug loading and release property. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010 Sep; 76(1): 17–23.
43. Zhang Y, Zhang J, Jiang T, Wang S. Inclusion of the poorly water-soluble drug simvastatin in mesocellular foam nanoparticles: drug loading and release properties. *Int J Pharm.* 2011 May 30; 410(1-2):118–124.
44. Zhao P, Jiang H, Jiang T, Zhi Z, Wu C, Sun C, et al. Inclusion of celecoxib into fibrous ordered mesoporous carbon for enhanced oral bioavailability and reduced gastric irritancy. *Eur J Pharm Sci.* 2012 Apr 11; 45(5): 639–647.
45. Heikkilä T, Salonen J, Tuura J, Hamdy MS, Mul G, Kumar N, et al. Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system. *Int J Pharm.* 2007 Feb 22; 331(1): 133–138.
46. Li-Hong W, Xin C, Hui X, Li-Li Z, Jing H, Mei-Juan Z, et al. A novel strategy to design sustained-release poorly water-soluble drug mesoporous silica microparticles based on supercritical fluid technique. *Int J Pharm.* 2013 Sep 15; 454(1): 135–142.
47. Tang J, Bian Z, Hu J, Xu S, Liu H. The effect of a P123 template in mesopores of mesocellular foam on the controlled-release of venlafaxine. *Int J Pharm.* 2012 Mar 15; 424(1-2):89–97.
48. Cosjins A, Vervaeke C, Luyten J, Mullens S, Siepmann F, Van Hoorebeke L, et al. Porous hydroxyapatite tablets as carriers for low-dosed drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007 Sep; 67(2): 498–506.
49. Wu C, Wang Z, Zhi Z, Jiang T, Zhang J, Wang S. Development of biodegradable porous starch foam for improving oral delivery of poorly water soluble drugs. *Int J Pharm.* 2011 Jan 17; 403(1-2):162–169.
50. Wang L, Zhao X, Yang F, Wu W, Wu M, Li Y, et al. Loading paclitaxel into porous starch in the form of nanoparticles to improve its dissolution and bioavailability. *Int J Biol Macromol.* 2019 Oct 1; 138: 207–214.
51. Li Y, Zhao X, Wang L, Liu Y, Wu W, Zhong C, et al. Preparation, characterization and in vitro evaluation of melatonin-loaded porous starch for enhanced bioavailability. *Carbohydr Polym.* 2018 Dec 15; 202: 125–133.
52. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating microparticles based on low density foam powder. *Int J Pharm.* 2002 Jul 25; 241(2): 279–292.
53. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Multiple unit gastroretentive drug delivery systems: a new preparation method for low density microparticles. *J Microencapsul.* 2003 May; 20(3): 329–347.
54. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release. *Eur J Pharm Sci.* 2003 Jan; 18(1): 37–45.
55. Sher P, Ingavle G, Ponrathnam S, Pawar AP. Low density porous carrier drug adsorption and release study by response surface methodology using different solvents. *Int J Pharm.* 2007 Feb 22; 331(1): 72–83.
56. Vo AQ, Feng X, Morott JT, Pimparade MB, Tiwari RV, Zhang F, et al. A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016 Jan; 98: 108–121.
57. Yao H, Yao H, Zhu J, Yu J, Zhang L. Preparation and evaluation of a novel gastric floating alginate/poloxamer inner-porous beads using foam solution. *Int J Pharm.* 2012 Jan 17; 422(1-2): 211–219.
58. Haznar-Garbacz D, Garbacz G, Weitschies W. Development of oral foams for topical treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019;

- 50: 287–292. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.022>. Dostępny ????
59. Pek YS, Gao S, Arshad MSM, Leck K-J, Ying JY. Porous collagen-apatite nanocomposite foams as bone regeneration scaffolds. *Bio-materials* 2008 Nov; 29(32): 4300–4305.
60. Netz DJ, Sepulveda P, Pandolfelli VC, Spadaro AC, Alencastre JB, Bentley MV, et al. Potential use of gelcasting hydroxyapatite porous ceramic as an implantable drug delivery system. *Int J Pharm.* 2001 Feb 1; 213(1–2): 117–125.
61. Xue JM, Shi M. PLGA/mesoporous silica hybrid structure for controlled drug release. *J Control Release* 2004 Aug 11; 98(2): 209–217.
62. Ye Q, Asherman J, Stevenson M, Brownson E, Katre NV. DepoFoam technology: a vehicle for controlled delivery of protein and peptide drugs. *J Control Release* 2000 Feb 14; 64(1–3): 155–166.
63. Leffler CC, Müller BW. Influence of the acid type on the physical and drug liberation properties of chitosan-gelatin sponges. *Int J Pharm.* 2000 Jan 25; 194(2): 229–237.
64. Hsu YY, Gresser JD, Stewart RR, Trantolo DJ, Lyons CM, Simons GA, et al. Mechanisms of isoniazid release from poly(D,L-lactide-co-glycolide) matrices prepared by dry-mixing and low density polymeric foam methods. *J Pharm Sci.* 1996 Jul; 85(7): 706–713.
65. Szymonowicz M, Pielka S, Owczarek A, Haznar D, Pluta J. Study on Influence of Gelatin-Alginate Matrixes on the Coagulation System and Morphotic Blood Elements. *Macromolecular Symposia* 2007; 253: 71–76. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1002/masy.200750709>. Dostęp ????
66. Szymonowicz M, Pielka S, Marcinkowska A, Żywicka B, Gamian A, Haznar D, et al. Cellular Response after Stimulation of the Gelatin-Alginate Matrixes. *Macromolecular Symposia* 2008; 272: 58–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/masy.200851207>. Dostęp ????
67. Pluta J, Haznar D. Properties and active substance release kinetics from gelatin-alginate matrices. *Polim Med.* 2006; 36(3): 55–69.
68. Pluta J, Haznar D. The effect of composition upon the physical and chemical properties of biodegradable gelatin polymer matrixes. *Polim Med.* 2002; 32(3–4): 11–19.
69. Nie H, Khew ST, Lee LY, Poh KL, Tong YW, Wang C-H. Lysine-based peptide-functionalized PLGA foams for controlled DNA delivery. *J Control Release* 2009 Aug 19; 138(1): 64–70.
70. Boia R, Dias PAN, Martins JM, Galindo-Romero C, Aires ID, Vidal-Sanz M, et al. Porous poly(ε-caprolactone) implants: A novel strategy for efficient intraocular drug delivery. *J Control Release* 2019 Dec 28; 316: 331–348.