综述

静电纺丝技术在药物制剂中的应用研究进展

李铭岩，杨柳榴，王　兵，陈　芳*
（中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：静电纺丝技术是一种将高分子聚合物溶液在高压电场中雾化成微小射流以连续制备纳米纤维的电流体动力学技术。利用该技术制备的电纺纤维具有比表面积较大、孔隙率较高以及形态和直径可调控等优势，在制药行业逐渐受到关注。本研究综述了静电纺丝的设备组成、溶液特性、工艺参数，以及载药纤维类型，介绍了静电纺丝技术在药物制剂领域中的应用现状及前景，以期为该技术的进一步开发提供文献支持。

关键词：静电纺丝；纳米纤维；制药技术；应用
中图分类号：TQ459　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)08-1091-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.002

Advances in Application of Electrospinning Technology in Pharmaceuticals

LI Mingyan, YANG Liuliu, WANG Bing, CHEN Fang*
(*National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Electrospinning technology is a kind of electrohydrodynamic method which can continuously produce nanofibers by atomizing the polymer solution into a fluid jet in a high voltage electrostatic field. Electrospun nanofibers have gradually attracted attention in the pharmaceutical industry for the advantages of high specific surface area, high porosity, and adjustable morphology and diameter. This review addresses the equipment components, solution properties, process parameters of electrospinning, and types of drug-loaded nanofibers. Further, the applied actuality and developing prospects in the field of pharmaceuticals are also introduced to provide literature support for the further development of electrospinning.

Key Words: electrospinning; nanofiber; pharmaceutical technology; application

静电纺丝（electrospinning，ES）技术诞生于20世纪30年代，但直到20世纪90年代才开始发展，在伤口敷料、纳米支架、食品包装、过滤材料等领域得到了广泛研究，而其在制药领域的应用是在最近十几年内才吸引了较多关注[1]。ES是一种电流体动力学技术，在高压电场下，高分子聚合物溶液被雾化成微小射流，溶剂蒸发后形成电纺纳米纤维（electrospun nanofibers）[2]。ES的设备组成简单，操作简便，易于实现大规模生产，且能在室温下进行，适用于热不稳定药物（如单抗、溶菌酶等生物活性物质）；所得电纺纳米纤维比表面积大、孔隙率高、药物以无定形状态存在，能实现难溶性药物的快速释放[3]，可用于制备膜剂、经皮给药制剂等多种新型药物递送系统。ES的工艺灵活多变，通过对设备的开发和处方的创新能制备多层或多室纳米纤维

收稿日期：2021-09-08
基金项目：国家药典委员会2021年度国家药品标准制修订研究课题项目“膜剂通则修订”（2021Y29）、上海市科技计划项目“上海药物制剂智能装备工程技术研究中心”（20DZ2255900）
作者简介：李铭岩（1996—），女，硕士研究生，专业方向：速释制剂。
通信作者：陈　芳（1979—），女，研究员，从事速释制剂和黏膜给药制剂的研究。
E-mail：chenfang2001@hotmail.com

等复合结构以进一步扩大应用范围。本综述总结了ES的设备组成、溶液特性、工艺参数及载药纤维类型，重点介绍了ES技术在药物制剂领域中的应用现状及前景，以期为该技术的进一步开发提供参考和借鉴。

1　设备组成

ES设备如图1所示，主要分为3个部分：提供射流动力的高压电源、带喷丝头的注射泵，以及连有接地电极的收集器。注射泵中的高分子聚合物溶液在高压电源的静电场作用下带电，针尖处的液滴受到液体表面同种电荷的排斥和反相电极的吸引而拉长，逐渐变为圆锥形，形成“泰勒锥”，最终克服表面张力与黏弹性形成连续的带电射流，在溶剂挥发的同时形成固体纤维聚集在收集器上[4]。不同原理或结构的高压电源、喷丝头和接收装置搭配组合，可制备满足不同需求的电纺纤维。

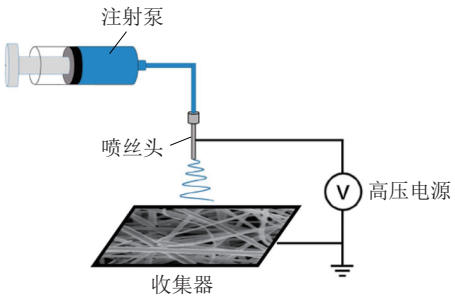


图1　ES设备示意图

Fig.1　Schematic Diagram of ES Equipment

1.1　高压电源

ES技术大多使用直流电源，近年来交流电源也逐渐得到应用。BALOGH等分别使用直流电源与交流电源，以ES法将卡维地洛载入聚丙烯酸树脂（Eudragit® L 100-55）基质中，并比较了制得纤维的溶出情况[5]。结果表明，这2种纤维的溶出曲线几乎重合，均呈现出速释特性，10 min内溶出率超过85%。该团队还以螺内酯为模型药、羟丙甲纤维素（HPMC）为载体，以不同类型电源进行制备，并比较所得的直流电纺纤维和交流电纺纤维[6]。结果显示，药物在2种纤维中均以无定形状态存在，溶出速度显著快于晶体药物（载药纤维在1 h内的药物溶出量接近90%，而晶体药物只有不到30%），进一步证实了交流电纺的可行性。

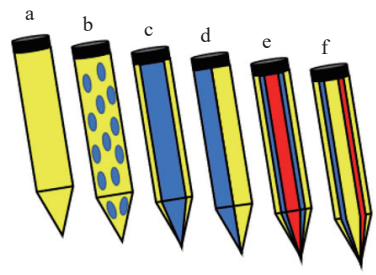
交流电纺与直流电纺相比，生产效率可提升20倍[7]，因为在交流电源的周期性脉冲作用下，可同时快速形成多个泰勒锥；交流电纺产生的纤维呈棉絮状，无需使用接地接收器，避免了黏性沉积，更易收集[8]；但交流电纺需要聚合物溶液具有较高的电导率，否则可能会出现液体飞溅的情况[9]。

1.2　喷丝头

喷丝头主要分为有针、无针和高速旋转3类。通过改进喷丝头的样式，可制备具有复合结构的纤维以调控释放或实现射流增加而提高产能。

1.2.1　有针喷丝头

有针喷丝头根据针管的数量又可分为单针管、双针管、三针管等，不同喷丝头制备的纤维结构如图2所示。



a：混合电纺纤维，b：乳液电纺纤维，c：核-壳结构的双室电纺纤维，d：并行双室电纺纤维，e：同心三室电纺纤维，f：双核-壳结构的三室电纺纤维

图2　载药纳米纤维内部结构示意图

Fig.2　Schematic Diagrams of Internal Structures of Drug-loaded Nanofibers

单针管喷丝头最常见，连接单一注射泵，多用于混合电纺（blending electrospinning）工艺，可制得无分层的单室纤维（图2a）。单针管喷丝头的另一应用工艺是乳液电纺（emulsion electrospinning），可制得将药物包封在分散相中的双室纤维（图2b）。

双针管喷丝头可连接2台注射泵同时给料，2个针管多为同心嵌套，用于同轴电纺（coaxial electrospinning）工艺，可制得具有核-壳结构的双室纤维（图2c）。药物包封于核心和（或）壳

层，也适合 2 种不同药物同时包封。不同的载药分布能实现双相和零级等多种释放模式，克服了混纺中常见的突释问题[10]。另有 2 个针管呈并排结构的双针管喷丝头，可用于并行电纺（side-by-side electrospinning）工艺，制备并行双室纤维（图 2d）。

三针管喷丝头可连接 3 台注射泵同时给料，主要分 2 种结构。一种是 3 个针管同心嵌套，用于 3 轴电纺（triaxial electrospinning）工艺，可制得同心三室纤维（图 2e）；另一种是由外层针管包裹 2 个分离的针管，可制得双核 - 壳结构的三室纤维（图 2f）。

1.2.2 无针喷丝头

使用有针喷丝头的 ES 技术在工业生产中面临着产能不足的困境。增加喷丝头的数目可提升产率，但射流之间的互相干扰及喷丝头的清洗问题阻碍了其大规模应用[11]。随后诞生了使用无针喷丝头的无针（needleless）ES 技术，借助一种装置或扰动，使液体界面产生变形，提供了便于喷射的条件，其本质同增加喷丝头数目一样，是通过增加射流的数量来提高总产能，但可避免上述多喷丝头的弊端。

无针喷丝头多为具有简单几何形状的金属装置，通过搅动液面使液体带电，并夹带在喷丝头上形成液体涂层。基于普拉托 - 瑞利不稳定性（Plateau-Rayleigh instability）理论[12]，涂层会分离成许多带电的液滴，在高压电场下，液滴变形为类似于泰勒锥的液锥体并喷出射流。常见的喷丝头形状有滚筒式、导线式、球体、螺线圈式等。

但使用上述无针喷丝头所需要的溶液自由表面过大，聚合物溶液在电纺过程中也会随溶剂挥发或吸收水蒸气而发生浓度改变，影响纺丝的连续性与均匀性[13]。近来，无针 ES 的发展方向旨在缩小溶液的自由表面，使其多呈沟槽和圆环状，且在喷丝头上增加具有集中电势功能的极片或针尖，主动提供射流起始的变形位点[14]，这种更可控的工艺有助于生产高质量的纳米纤维。

1.2.3 高速旋转喷丝头

现今，使用高速旋转喷丝头的高速 ES 技术逐渐被广泛应用。区别于传统 ES 在静电力作用下形成泰勒锥并喷出射流的方式，高速 ES 同时结合了静电力与离心力，射流的形成仅依赖于喷丝头旋转的离心力，而没有泰勒锥的发展过程[15]。射流离开喷嘴后在离心力和静电力的共同作用下变形拉伸，形成纤维。

通常，低黏度或低分子聚合物溶液经有针喷丝头射出后会破碎成非常小的液滴；而在高速旋转喷丝头中，溶液高速旋转造成分子间剧烈摩擦，提供了射流形成所需要的黏度，使低黏度溶液的稳定喷射成为可能，拓展了可选试剂的窗口。

KISS 等将四环素加入羟丙基 -β- 环糊精（HP-β-CD）水溶液中进行高速 ES[16]。结果显示，HP-β-CD 的高水溶性和络合能力增加了四环素在水溶液中的溶解度和稳定性，制得的纤维在 2 min 内即可溶于水中，且四环素在纤维内以无定形状态均匀分布，证明了该纤维用于复配注射液的可行性。通常，水由于黏度与电导率较低，不会被用于 ES 工艺。而高速 ES 则可以克服这个问题，以水为溶剂可避免溶剂残留导致的毒性，且更绿色环保。

同时，高速 ES 的生产力可达到有针喷丝头 ES 的 75 倍。增加喷丝头的数量，总产能还可进一步提高[17]，实现大规模生产，为相关纳米药物的工业开发开辟了新的途径。

1.3 接收器

接收器的几何形状会影响 ES 的产能及电纺纤维的直径。平板接收器是最常用和最简单的一种结构，但收集量较小，每隔一段时间须手动取下已收集的纳米纤维[18]。金属滚筒、旋风分离器等旋转收集器可提高纤维的收集效率，如平板收集器的生产率通常为 1 ～ 2 ml/h，金属滚筒收集器可提升至 20 ml/h[19]，且能凭借旋转力拉伸纤维，减小直径[20]；另外还有传送带接收器，可连续不断收集纤维，适用于大规模生产，生产率可达 200 ml/h[21]。

2 载药电纺纤维类型

纳米纤维的结构对药物的装载与释放有重要影响，根据所得纤维的隔室数量，可将电纺纤维分为单室纤维、双室纤维和三室纤维。每个腔室都具有各自的特征性能，组合为一体后可进一步扩大电纺

纤维的应用场景，提供更多的处方选择。

2.1 单室纤维

单室纤维又称整体纤维 (monolithic fibers)，药物均匀分散于纤维整体，由药物与聚合物溶液或熔体混合后经单针管喷丝头喷射制得。药物在纤维内多呈无定形状态分布，因此有助于难溶性药物的增溶和快速释放。GENG 等将难溶性药物酮洛芬分散在聚乙烯吡咯烷酮（PVP）聚合物溶液中，ES 法所得载药纤维在 6 min 内可溶出约 82％的药物，而药物与聚合物的物理混合物只溶出了约 49％ [19]。NÉMETH 等以聚门冬酰胺为基质，采用 ES 法制备了包封维生素 B_{12} 的整体纤维 [22]。在 1 min 内，纤维中的药物溶出量可达 90％，而相同材料制备的流延膜只能溶出 50％。

2.2 双室纤维

双室纤维分为核 - 壳结构和并行双室结构 2 类。核 - 壳结构双室纤维多用于药物的缓控释递送系统，由同轴的双针管喷丝头喷射制备。含药的核心层被纯聚合物外壳包裹，减少了药物与释放介质接触的面积并延长了扩散路径，达到了缓释目的。XU 等制备了布洛芬被包封在麦醇溶蛋白壳内的核 - 壳结构双室纤维，实现了长达 16 h 的持续释放 [23]。此外，用乳液电纺制备的纤维也可被视为核 - 壳结构纤维，外部的连续相包裹着载药的分散相，同样可起到屏障作用。崔银等对卡铂的 w/o 型乳液进行乳液电纺，其中卡铂水溶液为分散相，聚 L- 乳酸油溶液为连续相，制得的纤维中卡铂可缓释 12 h，且释放行为符合零级动力学模型 [24]。

与多数核 - 壳结构双室纤维不同，并行双室纤维的 2 个隔室与环境直接接触，可实现药物的双相释放与释放速率的精确调节。YU 等将酮洛芬分别包封在亲水的 PVP K60 和疏水的乙基纤维素（EC）中 [25]。因 PVP 溶解较快，在起始阶段，纤维于 1 min 内溶出了 50％的药物，呈速释特性；随后的缓释阶段，包封于 EC 中的药物慢慢溶出，24 h 累积释放率达 91％，并且药物释放的速度和程度可通过在 EC 基质中掺入少量 PVP K10 来调节。可见，利用 2 种基质溶解速度的差异，可实现精准的药物双相释放调控。

2.3 三室纤维

与双室纤维不同，三室纤维既可由三针管喷丝头喷射制备，一步制成复合结构，也可由单针管喷丝头制备的整体纤维层层叠加组合形成。隔室的增加赋予了纤维更加灵活的设计和丰富的功能。

YU 等以 EC 为基质、酮洛芬为模型药物，制备了浓度梯度载药的同心三室纤维 [26]。每层纤维的含药量及药物分子扩散到释放介质的距离从外到内逐渐增加，从而抵消了纤维释药速率的波动，因此该三室纤维可以实现 20 h 的零级释放。WANG 等使用改进的非同心多针喷丝头，以 PVP 为纤维壳材料，将酮康唑和苏丹红分别封装到 2 个独立隔室中，实现了采用单步 ES 法同时包封 2 种化合物 [27]。三室纤维与纯 PVP 纤维的接触角几乎相同，说明药物包封完整；溶出结果显示，2 种药物在 40 min 内溶出率均超过 80％，为不同药物共载提供了方法和思路。

CHANG 等根据消化系统的生理特性设计了一种智能药物控释纤维结构，系将 3 种不同 pH 敏感性的聚合物 Eudragit® E100、Eudragit® L100-55、Eudragit® S100 分别作为壳与双核的载体，以 ES 法制备了 3 个隔室内皆包封对乙酰氨基酚的双核 - 壳三室纤维 [28]。体外释放试验中以 pH 2.0、6.0 和 7.4 的 3 种介质连续模拟体内的生理环境，结果显示药物的累积释放率分别为 24.4％、71.1％和 99.7％，实现了药物的智能三级控制释放。使用 ES 技术可一步制备具有复杂结构的纤维，调控药物进行阶段性释放，在缓控释制剂研发上具有显著优势。

LAHA 等将包封胡椒碱的明胶基质电纺纤维夹在 2 片不含药的明胶纤维屏障中，顺序交联后形成 3 层结构的复合纤维，在肠内可实现 48 h 的药物零级释放 [29]。LEE 等设计了玉米醇溶蛋白纤维内夹 PVP 纤维的 3 层复合结构，每层纤维皆载有酮洛芬 [30]。该 3 层复合纤维组合了玉米醇溶蛋白纤维的缓释与 PVP 纤维的速释特性，实现了时间顺序的双相药物释放，药物在起始的 1 h 内释放 60％，

在随后 15 h 内呈稳定释放。

3 溶液特性和工艺参数

影响电纺纤维质量的参数主要有溶液特性和工艺参数。近年来，随着对 ES 过程理解的逐渐加深，出现了一些有关 ES 过程新参数的研究。

3.1 溶液特性

溶液的电导率、黏度、浓度和表面张力等特性对纤维形态有显著影响。射流在飞行中的拉伸依赖于射流表面同性电荷间的斥力，射流携带的电荷量受电压和聚合物溶液电导率的影响。较高的电压或电导率会增加射流的表面电荷密度，延长射流拉伸时间，导致获得的纤维直径较细。一般可通过添加离子盐、使用有机酸作溶剂、改变 pH 值等方式增加溶液电导率 [31]。

低黏度或低分子聚合物溶液的射流在电场力拉伸下会破碎成非常小的液滴 [4]；在理想黏度范围内，纤维直径随着黏度的增大而增加；若黏度过高，不仅纤维会变粗，还可能形成串珠样结构。溶液浓度对电纺纤维的影响本质上是黏度变化引起的。溶液的黏度源自聚合物分子的链缠结，聚合物溶液浓度增加，链缠结密度随之增加 [32]。但二者并不成线性关系，较低浓度的聚合物溶液也可能具有高黏度 [33]。射流拉伸不仅要克服溶液的黏弹性，还要克服表面张力，表面张力过高或过低都会导致射流破碎成球状液滴。

3.2 工艺条件

影响纤维质量的工艺条件主要为电压、电极之间的距离、流量等 [31]。工艺条件对纤维的影响通常较小，因为作用效果会相互抵消。例如，增加流量的同时需要增大电压，流量增加导致纤维直径略微增长，而电压加强有助于射流拉伸，总体效果是纤维直径变化并不明显；电极间距离的增加，延长了射流飞行时间，但同时会削弱电场强度，导致射流的拉伸能力减小，飞行距离变短。

在交流 ES 应用中，还需要考虑电源频率和波形对纤维形态的影响。FARKAS 等研究了不同电源频率和波形对交流 ES 过程的影响，发现交流 ES 适用的频率范围较宽（40 ～ 250 Hz），但频率在达到 50 Hz 后对电纺过程的影响不再增加 [34]。在试验选择的 4 种波形（正弦形、方形、三角形和锯齿形）中，最合适的是正弦波形，另 3 种波形都会导致一定的漏液。

3.3 过程参数

溶液特性和工艺条件属于可控参数，过程参数属于不可控参数，主要包括泰勒锥的角度与高度、直流射流长度和不稳定区扩散角。所有可控参数的变化对不可控参数都有影响，但不可控参数与纤维成品间具有更直接的联系，因此在预测纳米纤维直径方面更有优势。

YANG 等探究了用直流射流长度（L）预测纤维直径（D）的能力，并与流量参数（F）进行对比，观察到 L 与 D 的关系可用线性方程 D=1 627.6 − 235.8L（R_L^2=0.987 2）拟合描述 [2]。F 与 D 的关系也可用线性方程（R^2=0.957 3）描述，但 L 与 D 的线性相关性更优。ZHAO 等建立了泰勒锥高度（H）与 D 的拟合回归二次方程：D=2.564 1 − 2.047 5H+ 0.541 7H^2（R=0.998 0）[35]。WANG 等在试验中得到的不稳定区扩散角（θ）与纤维宽度（W）的线性方程为 W=2 255.3θ − 22.7（R^2=0.992 4），证明了过程参数用于预测纤维最终尺寸的潜力 [36]。

4 ES 技术在药物制剂中的应用

电纺纳米纤维具有比表面积大、孔隙率高、孔隙连通性好等特点，可作为多种药物和生物活性物质的储库，实现提高其生物利用度、增加溶解度、可控释放或靶向递送的目的。

4.1 抗肿瘤药

ES 主要可解决抗肿瘤药水溶性低、生物利用度差和传递效率低等问题。用于治疗口腔癌的根皮素溶解性较差，NAM 等以聚乙烯醇（PVA）为基质材料，制备了装载根皮素的电纺纤维，并加入两亲性的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（TPGS）以提高纤维润湿性 [37]。PVA/TPGS/ 根皮素纳米纤维遇水后能快速溶解成纳米颗粒，显著改善了药物的溶解性。体外溶出试验表明，15 min 内根皮素的溶出量可达（93.7±0.6）%；同时，细胞试验显示电纺纤维的抗增殖作用和致细胞凋亡能力都显著高于根皮素溶液

(P<0.05)。

姜黄素的水溶性极低，生物利用度较差，KISS等以HP-β-CD为基质材料，开发了能速释的姜黄素电纺纤维复配剂型[38]。X射线衍射（XRD）和拉曼散射分析表明，电纺纤维内的姜黄素呈非晶态，且均匀分布。含药量为40～80 mg的纤维可在2 min内溶于水20 ml（注射液的常用复配体积）中，溶出量可达（99.6±1.2）%。体外细胞抑制试验结果表明，电纺纤维的抗肿瘤活性与游离原料药相似，甚至更好。

LI等利用同轴ES法制备了结肠癌治疗药卡莫氟（CAR）的纳米纤维，将药物包封进HPMC核心，并用pH敏感性的Eudragit® L100-55为外壳材料[39]。体外溶出试验表明，CAR在模拟胃液中累积释放率仅10%～15%，但在pH 7.4的模拟肠液中可持续释放4～8 h，累积释放率达90%以上。黏附性试验结果显示纤维可贴壁至少4 h，提示该纤维可将药物靶向递送到结肠并持续释放，在结肠癌的口服治疗方面具有发展潜力。

白藜芦醇可用于胃肠道肿瘤的长期预防和治疗，但其肝首过效应严重。ROSTAMI等以壳聚糖和结冷胶为复合基质制备载白藜芦醇电纺纤维[40]。壳聚糖和结冷胶具有黏附性且不易消化，后者还有较高的酶水解抗性和胃酸条件下稳定的特性，因此该纤维可将白藜芦醇靶向递送至肠道并释放。被肠道吸收的白藜芦醇为载药量的43%～51%，约为840 μmol/L，远高于白藜芦醇抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡的最低剂量（50 μmol/L）。细胞毒性试验结果也证实该载药纤维对人结肠癌细胞的细胞毒性与游离白藜芦醇几乎相同。

4.2 激素类药物

PAINULY等以明胶为基质，采用混纺ES法制备了用于经皮给药的共载左炔诺孕酮和孕激素的电纺纤维[41]。体外释放结果显示，该电纺纤维在7 d内可实现零级释放；生物相容性试验结果显示其对成纤维细胞的增殖无不良影响，验证了将经皮给药系统应用于甾体避孕药的可行性。

POLLER等以PVP为聚合物基质，采用ES工艺制备了载强的松纳米纤维，并将其进一步压制成片剂[42]。差示扫描量热和粉末X射线衍射分析表明强的松以无定形状态分散于聚合物纤维中，压片后也未见再结晶迹象。使用扫描电镜对片剂表面进行检测，可见清晰的纳米纤维网络结构。体外溶出结果显示，该载药纳米纤维与片剂中的药物分别在5和20 min时完全溶出，具有速释特性，且二者溶出后的稳定溶液质量浓度约为0.23 mg/ml，高于强的松结晶粉末（0.16 mg/ml）。该研究表明低水溶性药物强的松被载入纳米纤维后溶解度增加，且该特性可传递至片剂，片剂溶出速率比纤维慢的原因可能是压片后纤维的孔隙度发生了改变。

COLLEY等以丙酸氯倍他索为模型药设计了一款口腔黏附贴片，黏附层由以PVP和Eudragit® RS100为聚合物基质的电纺纤维制成[43]。体外释放显示，药物可缓释6 h以上，累积释放率达80%。贴片表面pH值为（8.2±0.38），接近唾液的pH值；能迅速膨胀，3 min内可吸水增重50%。健康志愿者口腔黏膜试验结果显示，该贴片在牙龈、黏膜、舌的停留时间分别为118、93、43 min，证明了该设计通过口腔黏膜递送药物的潜力，可用于解决目前漱口水、药膏或软膏类剂型与口腔炎症病变部位接触时间不足的问题。

甲基泼尼松龙的半衰期短，长期大剂量频繁使用会导致不良反应，因此市售产品都是基于肠溶或延迟释放的给药系统。TURANLI等以肠溶性聚合物Eudragit® S100为基质，制备了载甲基泼尼松龙纳米纤维[44]。药物释放研究表明，该纤维在酸性介质中2 h内几乎无药物释放，随后在pH 6.8介质中能持续释放4 h至完全释出。使用ES法制备肠道给药纳米纤维相比于片剂或胶囊的包衣过程更简便。

4.3 抗菌药

IQBAL等制备了载广谱抗菌药头孢羟氨苄（CFX）的壳聚糖-PVA电纺纳米纤维[45]。体外溶出试验显示，该电纺纤维与游离CFX相比具有更低的药物释放速率和更小的药物突释量，前20 min内二者的溶出率分别为（90.37±1.92）%和（96.00±

1.20)%，游离CFX在150 min时达到(98.00±1.00)%，而电纺纤维则在800 min时达到(98.02±1.02)%，且释药过程符合零级动力学。持续平缓的释药可减小抗菌药血药浓度的波动，减轻不良反应及减缓耐药性的出现。经四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色(MTT)法表明该载抗菌药电纺纤维对皮肤成纤维细胞未表现出细胞毒性；体外抗菌试验结果表明其灭菌活性比抗菌药溶液至少强3倍，具有可减少抗菌药用量的潜力。因此，负载CFX的电纺纳米纤维可能是一种新的、有前途的透皮给药系统。

伏立康唑(VOR)的水溶性差，现市售剂型为冻干粉针剂。VASS等以磺丁基醚-β-环糊精(SBE-β-CD)为载体基质，使用高速ES技术制备了载VOR纤维，再粉碎成粉末[46]。检测该电纺纤维粉末与物理混合物复溶30 s和2 min时的溶液浓度，证实二者溶解速率存在差异，表明高比表面积的纤维材料可实现快速润湿，增强药物的溶解性；将电纺纤维与使用相同辅料的上市产品冻干粉针Vfend®进行对比，复配测试结果显示二者都能在30 s内完全溶解。类似的，YILDIZ等以SBE-β-CD为基质制备了水溶性差的磺胺异噁唑电纺纳米纤维，使药物的溶解度提升了10倍[47]。这些研究证实了ES技术替代成本高昂的冻干方法的可行性。

盐酸小檗碱(BHC)口服给药后生物利用度低，有研究认为这与药物开始吸收后血药浓度快速下降有密切关联。HAI等以单硬脂酸甘油酯(GMS)为外层基质屏障、载BHC的EC为核心，制备了同轴电纺纳米纤维(F2)，并与没有外壳的载药纤维(F1)进行比较[48]。结果显示，2种处方纤维的包封率均达99%以上；与F1相比，F2在初始突释现象上有明显改善，二者前1 h内的药物释放量分别为(34.5±5.1)%和(15.8±3.5)%，F2在中期的释药曲线近似线性，且达到30%、50%和90%释放量的所需时间都比F1更长，说明该同轴电纺纤维能明显减慢药物释放，维持血药浓度与药效。

4.4 生物大分子药物

ES纤维的高比表面积和室温下干燥的优势使其可用于热不稳定的生物大分子药物的包封。YANG等以丝素蛋白(SF)为载体，采用ES法制备了载有卵清蛋白醇质体(Eth)的纳米纤维[49]。使用荧光显微镜观察纳米纤维，可确认载药Eth已成功装载到ES纤维上，并分布均匀；ES纤维的高比表面积扩大了Eth与皮肤角质层的接触面积，可通过经皮途径有效地将生物大分子抗原递送至小鼠体内。动物试验结果显示，对比未处理组小鼠，经ES纤维免疫后的小鼠体内T淋巴肿瘤在28 d内生长明显减缓，血清中IgG抗体和Th1/Th2细胞因子水平显著提高，证明该纤维可作为一种有前途的经皮免疫系统。

FRIZZELL等以聚合物Eudragit® L100为连续相，结合非离子表面活性剂Tween-20制备了2种蛋白质类模型药物(辣根过氧化物酶和碱性磷酸酶)的乳液，经ES工艺制得药物释放呈pH依赖性的纳米纤维，并通过降低乳液中的水相比例和加入亲水聚合物PVA有效提高了蛋白质类药物的稳定性，所得产品在室温下的货架期可超过7 d，且口服使用后不会受胃肠环境破坏[50]。

单克隆抗体主要通过静脉、皮下或肌内注射途径给药，但单抗在水溶液中会通过氧化、脱酰胺、破碎等方式降解，因此需对注射剂进行固化处理。DOMJÁN等以HP-β-CD为基质，采用ES工艺制备了包封英夫利西单抗的纳米纤维[51]。空间排阻色谱法和凝胶电泳结果表明，与初始的基质溶液相比，经ES加工后单抗并没有降解或聚集的迹象；生物膜层干涉测量结果显示单抗与相应受体的结合亲和力未受到影响；在复配试验中，ES纤维无需剧烈搅拌即可在2 min内完全溶解形成最终质量浓度为10 mg/ml的复配液；复配液黏度为(2.96±0.35)mPa·s，符合静脉滴注使用要求。

5 结语

使用ES技术制备纳米纤维，可使难溶性药物无定形化，提高溶出速率和生物利用度，保护敏感的生物药物。且ES技术方法简便，能一步制备复杂结构的纤维，可从结构-功能概念的设计和装置的改进方面调节药物释放特性，展现了ES技术广阔的拓展空间和应用前景。

已有研究对ES的连续生产进行了探索，其策略为接收与处理并行，以实现纤维的连续收集，如BALOGH等在收集器之后安装切刀接续裁膜[52]，SZABÓ等使用传送带收集纤维[21]，经刮刀剥离后直接送入研磨装置并压片。综上所述，ES技术在药物制剂领域中的应用有广阔前景，但之后的研究需关注进一步的实际应用转化，以期实现真正的产业化。

参考文献：

[1] 王　波, 齐宏旭, 胡　平. 电纺丝纳米纤维载药与药物的控制释放[J]. 新材料产业, 2007, (3): 66-73.

[2] YANG Y Y, ZHU T H, LIU Z P, *et al*. The key role of straight fluid jet in predicting the drug dissolution from electrospun nanofibers [J]. *Int J Pharm*, 2019, **569**: 118634.

[3] 鞠晓莉, 何　军, 杨亚妮, 等. 新型速溶技术在速释制剂研究中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(3): 434-441.

[4] DABIRIAN F, RAVANDI S A H, PISHEVAR A R, *et al*. A comparative study of jet formation and nanofiber alignment in electrospinning and electrocentrifugal spinning systems [J]. *J Electrost*, 2011, **69**(6): 540-546.

[5] BALOGH A, CSELKÓ R, DÉMUTH B, *et al*. Alternating current electrospinning for preparation of fibrous drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2015, **495**(1): 75-80.

[6] BALOGH A, FARKAS B, VERRECK G, *et al*. AC and DC electrospinning of hydroxypropylmethylcellulose with polyethylene oxides as secondary polymer for improved drug dissolution [J]. *Int J Pharm*, 2016, **505**(1/2): 159-166.

[7] WU Y H, LI H P, SHI X X, *et al*. Effective utilization of the electrostatic repulsion for improved alignment of electrospun nanofibers [J]. *J Nanomater*, 2016, **2016**: 2067383.

[8] POKORNY P, KOSTAKOVA E, SANETRNIK F, *et al*. Effective AC needleless and collectorless electrospinning for yarn production [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2014, **16**(48): 26816-26822.

[9] FARKAS B, BALOGH A, CSELKÓ R, *et al*. Corona alternating current electrospinning: a combined approach for increasing the productivity of electrospinning [J]. *Int J Pharm*, 2019, **561**: 219-227.

[10] LI J J, YANG Y Y, YU D G, *et al*. Fast dissolving drug delivery membrane based on the ultra-thin shell of electrospun core-shell nanofibers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **122**: 195-204.

[11] 张艳萍, 张莉彦, 马小路, 等. 无针静电纺丝技术工业化进展[J]. 塑料, 2017, **46**(2): 1-4.

[12] FORWARD K M, RUTLEDGE G C. Free surface electrospinning from a wire electrode [J]. *Chem Eng J*, 2012, **183**: 492-503.

[13] WEI L, SUN R J, LIU C K, *et al*. Mass production of nanofibers from needleless electrospinning by a novel annular spinneret [J]. *Mater Des*, 2019, **179**: 107885.

[14] LIU Z, CHEN R X, HE J H. Active generation of multiple jets for producing nanofibres with high quality and high throughput [J]. *Mater Des*, 2016, **94**: 496-501.

[15] SEBE I, KÁLLAI-SZABÓ B, OLDAL I, *et al*. Development of laboratory-scale high-speed rotary devices for a potential pharmaceutical microfibre drug delivery platform [J]. *Int J Pharm*, 2020, **588**: 119740.

[16] KISS K, VASS P, FARKAS A, *et al*. A solid doxycycline HP-β-CD formulation for reconstitution (i.v. bolus) prepared by scaled-up electrospinning [J]. *Int J Pharm*, 2020, **586**: 119539.

[17] NAGY Z K, BALOGH A, DÉMUTH B, *et al*. High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole [J]. *Int J Pharm*, 2015, **480**(1/2): 137-142.

[18] CASIAN T, BORBÁS E, ILYÉS K, *et al*. Electrospun amorphous solid dispersions of meloxicam: influence of polymer type and downstream processing to orodispersible dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2019, **569**: 118593.

[19] GENG Y H, ZHOU F L, WILLIAMS G R. Developing and scaling up fast-dissolving electrospun formulations based on poly(vinylpyrrolidone) and ketoprofen [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2021, **61**(1): 102138.

[20] ALFARO DE PRÁ M A, RIBEIRO-DO-VALLE R M, MARASCHIN M, *et al*. Effect of collector design on the morphological properties of polycaprolactone electrospun fibers [J]. *Mater Lett*, 2017, **193**: 154-157.

[21] SZABÓ E, DÉMUTH B, NAGY B, *et al*. Scaled-up preparation of drug-loaded electrospun polymer fibres and investigation of their continuous processing to tablet form [J]. *Express Polym Lett*, 2018, **12**(5): 436-451.

[22] NÉMETH C, GYARMATI B, GACS J, *et al*. Fast dissolving

nanofibrous matrices prepared by electrospinning of polyaspartamides [J]. *Eur Polym J*, 2020, **130**: 109624.

[23] XU Y, LI J J, YU D G, *et al*. Influence of the drug distribution in electrospun gliadin fibers on drug-release behavior [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **106**: 422-430.

[24] 崔 银, 张 天, 王 浩, 等. Poloxamer188® W/O乳液电纺卡铂聚 L-乳酸纤维的制备和表征[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, **35**(10): 831-839.

[25] YU D G, YANG C, JIN M, *et al*. Medicated Janus fibers fabricated using a Teflon-coated side-by-side spinneret [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **138**: 110-116.

[26] YU D G, LI X Y, WANG X, *et al*. Nanofibers fabricated using triaxial electrospinning as zero order drug delivery systems [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, **7**(33): 18891-18897.

[27] WANG B L, WANG M D, CHANG M W, *et al*. Non-concentric multi-compartment fibers fabricated using a modified nozzle in single-step electrospinning [J]. *Mater Lett*, 2017, **202**: 134-137.

[28] CHANG S Y, WANG M L, ZHANG F Y, *et al*. Sheath-separate-core nanocomposites fabricated using a trifluid electrospinning [J]. *Mater Des*, 2020, **192**: 108782.

[29] LAHA A, SHARMA C S, MAJUMDAR S. Sustained drug release from multi-layered sequentially crosslinked electrospun gelatin nanofiber mesh [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, **76**: 782-786.

[30] LEE H, XU G, KHARAGHANI D, *et al*. Electrospun tri-layered zein/PVP-GO/zein nanofiber mats for providing biphasic drug release profiles [J]. *Int J Pharm*, 2017, **531**(1): 101-107.

[31] TAM N, OGUZ S, AYDOGDU A, *et al*. Influence of solution properties and pH on the fabrication of electrospun lentil flour/HPMC blend nanofibers [J]. *Food Res Int*, 2017, **102**: 616-624.

[32] GHORANI B, GOSWAMI P, BLACKBURN R S, *et al*. Enrichment of cellulose acetate nanofibre assemblies for therapeutic delivery of l-tryptophan [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **108**: 1-8.

[33] CELEBIOGLU A, UYAR T. Electrospun porous cellulose acetate fibers from volatile solvent mixture [J]. *Mater Lett*, 2011, **65**(14): 2291-2294.

[34] FARKAS B, BALOGH A, FARKAS A, *et al*. Frequency and waveform dependence of alternating current electrospinning and their uses for drug dissolution enhancement [J]. *Int J Pharm*, 2020, **586**: 119593.

[35] ZHAO K, WANG W, YANG Y Y, *et al*. From Taylor cone to solid nanofiber in tri-axial electrospinning: size relationships [J]. *Results Phys*, 2019, **15**: 102770.

[36] WANG M L, HAI T, FENG Z B, *et al*. The relationships between the working fluids, process characteristics and products from the modified coaxial electrospinning of zein [J]. *Polymers* (Basel), 2019, **11**(8): 1287.

[37] NAM S, LEE S Y, CHO H J. Phloretin-loaded fast dissolving nanofibers for the locoregional therapy of oral squamous cell carcinoma [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, **508**: 112-120.

[38] KISS K, HEGEDÜS K, VASS P, *et al*. Development of fast-dissolving dosage forms of curcuminoids by electrospinning for potential tumor therapy application [J]. *Int J Pharm*, 2022, **611**: 121327.

[39] LI H Y, SANCHEZ-VAZQUEZ B, TRINDADE R P, *et al*. Electrospun oral formulations for combined photo-chemotherapy of colon cancer [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **183**: 110411.

[40] ROSTAMI M, GHORBANI M, AMAN MOHAMMADI M, *et al*. Development of resveratrol loaded chitosan-gellan nanofiber as a novel gastrointestinal delivery system [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **135**: 698-705.

[41] PAINULY D, NISHA U, ARYA S, *et al*. Effect on *in-vitro* release of individual and dual contraceptive drug loading from gelatin electrospun fibers [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2019, **51**: 454-463.

[42] POLLER B, STRACHAN C, BROADBENT R, *et al*. A minitablet formulation made from electrospun nanofibers [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **114**: 213-220.

[43] COLLEY H E, SAID Z, SANTOCILDES-ROMERO M E, *et al*. Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa [J]. *Biomaterials*, 2018, **178**: 134-146.

[44] TURANLI Y, TORT S, ACARTÜRK F. Development and characterization of methylprednisolone loaded delayed release nanofibers [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2019, **49**: 58-65.

[45] IQBAL H, KHAN B A, KHAN Z U, *et al*. Fabrication, physical characterizations and *in vitro* antibacterial activity of cefadroxil-loaded chitosan/poly(vinyl alcohol) nanofibers

against Staphylococcus aureus clinical isolates [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **144**: 921-931.

[46] VASS P, DÉMUTH B, FARKAS A, *et al*. Continuous alternative to freeze drying: manufacturing of cyclodextrin-based reconstitution powder from aqueous solution using scaled-up electrospinning [J]. *J Control Release*, 2019, **298**: 120-127.

[47] YILDIZ Z I, CELEBIOGLU A, UYAR T. Polymer-free electrospun nanofibers from sulfobutyl ether$_7$-beta-cyclodextrin (SBE$_7$-β-CD) inclusion complex with sulfisoxazole: fast-dissolving and enhanced water-solubility of sulfisoxazole [J]. *Int J Pharm*, 2017, **531**(2): 550-558.

[48] HAI T, WAN X, YU D G, *et al*. Electrospun lipid-coated medicated nanocomposites for an improved drug sustained-release profile [J]. *Mater Des*, 2019, **162**: 70-79.

[49] YANG X, WANG X, HONG H, *et al*. Galactosylated chitosan-modified ethosomes combined with silk fibroin nanofibers is useful in transcutaneous immunization [J]. *J Control Release*, 2020, **327**: 88-99.

[50] FRIZZELL H, OHLSEN T J, WOODROW K A. Protein-loaded emulsion electrospun fibers optimized for bioactivity retention and pH-controlled release for peroral delivery of biologic therapeutics [J]. *Int J Pharm*, 2017, **533**(1): 99-110.

[51] DOMJÁN J, VASS P, HIRSCH E, *et al*. Monoclonal antibody formulation manufactured by high-speed electrospinning [J]. *Int J Pharm*, 2020, **591**: 120042.

[52] BALOGH A, DOMOKOS A, FARKAS B, *et al*. Continuous end-to-end production of solid drug dosage forms: coupling flow synthesis and formulation by electrospinning [J]. *Chem Eng J*, 2018, **350**: 290-299.