

纺织技术在药剂学中的应用

余灯广, 申夏夏, 张晓飞, 朱利民^{*} (东华大学化学化工与生物工程学院, 上海 201620)

摘要: 目的 介绍纺织技术在药剂学中的应用。方法 检阅最近文献资料, 综述各种纺织技术在药剂学中的应用现状, 特别是静电纺丝技术在制备纳米载药纤维方面进展。结果 各种纺织技术均能制备控释性能优良的载药纤维, 其中静电纺丝技术由于能够通过简单工艺制备纳米载药纤维, 已成为当前研究热点。结论 纺织技术在药剂学领域有良好的应用前景, 同时存在一些亟待解决的问题。

关键词: 纺织技术; 载药纤维; 给药系统; 静电纺丝; 缓控释

中图分类号: R943.4

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693 (2009) 05-0381-04

The Applications of Textile Technologies in Pharmaceutics

YU Dengguang, SHEN Xiaxia, ZHANG Xiaofei, ZHU Limin^{*} (College of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the applications of textile technologies in pharmaceutics. **METHODS** Review the current status of the applications of textile technologies in pharmaceutics according to the recent literatures, especially the advances of preparing medicated nano-fibers by electrospinning. **RESULTS** All the textile technologies can be employed to prepare medicated fibers with excellent controlled-release characteristics. The electrospinning, which is one of the current research focuses, can fabricate medicated nanofibers via a simple process. **CONCLUSION** The applications of textile technologies in pharmaceutics have a bright future, and have some challenges to be faced as well.

KEY WORDS: Textile technologies; drug-loaded fibers; drug delivery systems; electro spinning; controlled release

纺织品用作药物载体, 具有悠久历史。古代人将中草药包裹于布袋通过缝缀佩戴给药、或熬制膏药, 附着于棉布、无纺布中是纺织技术在药剂学的原始应用。随着现代科技特别是材料学与药学的发展, 纺织技术在药剂学的应用正向纵深方向不断发展, 使用的材料、涉及的药物、采用的纺织技术以及成品的形式与种类都在不断增多, 研究内容不断加深。

传统药用纺织品主要利用天然织物作为药物载体, 随着新材料的不断发现与材料改性技术的进步, 用于药物载体的纤维纺丝材料剧增。从各种天然植物纤维、淀粉、蜘蛛丝、多糖, 到人造纤维与合成纤维材料 (尤其是可生物降解聚合物), 再到蛋白质、DNA, 可供制备载药纤维材料的选择面越来越广, 为纺织技术在药剂学的应用提供了充分的条件。

涉及的药物除天然中草药外, 如今已经遍及各种小分子化学药物, 生物工程制品如基因、DNA、

疫苗、多肽蛋白类生物大分子等^[1]。产品形式除传统的药垫、药枕、药帽等药物织物外, 出现了各种载药功能纤维和多种给药途径的给药系统 (DDS) 如透皮DDS、口含速溶DDS、口服缓释DDS、皮下植入DDS等^[2]。纺织技术在药剂学的应用目的也正从利用药用纺织品的不打针、不吃药、治疗方便、无不良反应、能提高患者耐受性发展到利用纺织技术研究新型DDS、解决药剂学难点问题。

纺织技术主要通过制备载药纤维这种中间剂型而在药剂学范围获得日益广泛的应用。从对普通纤维、接枝改性纤维、织物进行后整理载入药物角度上看, 各种纺织技术都可以应用于药物纤维的制备。后整理方法在制备药物纤维与织物方面有方便易行的优势。但纺织技术在药剂学的应用发展途径将主要集中在将成纤与药物共混纺丝及将纺织技术与其他制剂技术联用上。本文对几种主要纺织技术尤其是静电纺丝技术在药物纤维的制备上进行综述。

作者简介: 余灯广, 男, 博士后 Tel: (021) 67792751 E-mail: ydg017@dhu.edu.cn
Tel: (021) 67792655 E-mail: lzh@dhhu.edu.cn

^{*}通信作者: 朱利民, 男, 博士, 教授

1 传统纺丝技术

1.1 溶液纺丝技术

溶液纺丝分为湿法纺丝和干法纺丝两种。湿法纺丝的工艺过程如图1所示：将聚合物在溶剂中配成纺丝溶液，经加压后从喷丝头喷出，在液态凝固介质中凝固形成纤维，经预拉伸和热拉伸整理即得纤维。干法纺丝中，凝固介质为气相，经喷丝形成的细流因溶剂蒸发，而使聚合物凝结成纤，溶液纺丝制备药物纤维工艺简单成熟。Wang等^[3]用三聚磷酸的水溶液和乙醇为凝固液，通过湿法纺丝制备出水杨酸的壳聚糖/淀粉复合纤维。纤维直径为 $(15 \pm 3) \mu\text{m}$ ，体外释放试验结果表明可以通过调节淀粉的含量、pH值、离子强度控制药物的释放速率，获得所需缓控释性能。

目前这方面研究主要集中在对纺丝材料的复合应用上，尤其是一些环境敏感材料。如Nelson等^[4]采用湿法纺丝将水凝胶与可降解聚合物一起纺制出具有三维立体结构的复合载药纤维，将这种纤维植入到体内，可提供多种给药方式，通过改变可降解聚合物或水凝胶的比例可以调控药物释放速率。朱思君等^[5]采用湿纺制备了阿昔洛韦的聚(N-异丙基丙烯酰胺)热敏凝胶中空纤维，具有良好的热敏控释性能。

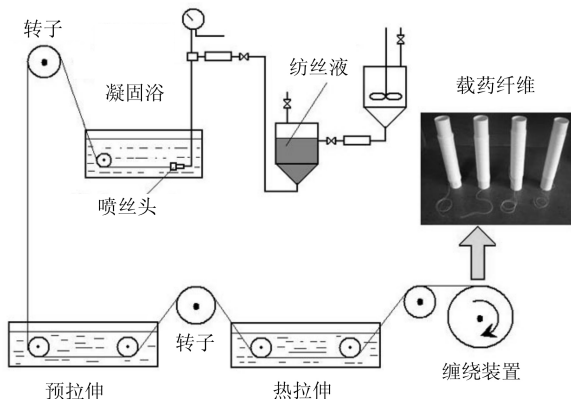


图1 湿法纺丝工艺

Fig 1 Process of wet spinning

除采用溶液纺丝外，也可以采用乳液进行纺丝。Polacco等^[6]将地塞米松通过水包油乳液法制备纳米药物颗粒，将甲氨蝶呤通过油包水乳液法制备白明胶纳米药物颗粒，然后采用同轴双环纺丝头将含有纳米颗粒的水悬浮液和聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)的丙酮混合溶液同时喷出，通过干纺和湿纺分别制备出含纳米药物颗粒的中空纤维。该纤维可以用于多药控释，由于所用聚合物均为可生物

降解材料，适合制备各种植入DDS。

溶液纺丝不足之处为有机溶剂的使用与载药量两个方面。载药量过大会影响纺丝液的成纤性能和纤维的力学性能，并在纺丝过程中出现一定的药物损失。樊在霞等^[7]采用湿法纺丝制备出他莫昔芬的聚丙烯腈和酪蛋白载药纤维，发现纤维中药物的总量低于纺丝液中所加入的药物总量，有一定的药物损失，并且加药浓度越高，损失量越大。

1.2 熔融纺丝技术

熔融纺丝工艺过程如图2。将聚合物加热成熔体，通过螺旋挤出器挤出，经加压后喷出熔体细流，经冷凝而成纤。熔融纺丝工艺简单成熟，在药剂学上的应用有较多的专利报道，并有产品问世。Fuisz^[8]采用熔融纺丝制备出扑热息痛的各种糖类纤维，并将纤维进一步加工成口腔速溶片。Song^[9]采用熔纺技术在 140°C 下制备出聚醋酸乙烯酯的多种载药纤维，药物如布洛芬、维生素B₁、维生素C、天(门)冬氨酸苯丙氨酸甲酯等在纤维中分散良好并能在溶出试验中逐步缓慢释放。

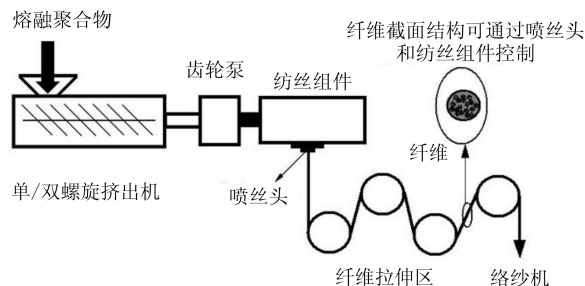


图2 熔融纺丝工艺

Fig 2 Process of melt spinning

熔纺技术在药剂学的应用进步主要体现在纤维微观结构的改变和纺丝技术与其他技术的联用上。Pourdeyhimi等^[10]通过对从齿轮泵中喷出的熔融纤维丝进行逆向压缩空气冷却并粉碎制备出直径500 nm以下的各种结构药物纤维如芯鞘同轴纤维、共轭纤维、海岛复合纤维等，并进一步将纤维加工成药片和胶囊。Di Luccio等^[11]采用熔纺制备出具有芯鞘同轴结构、并列结构、不完全包芯或海岛复合结构的无纺药物纤维毡或纤维网。Zilberman等^[1]联用熔纺技术与冷冻干燥技术，制备出一种可用于植入式DDS和组织再生的复合载药纤维，对药物辣根过氧化物酶具有良好的控释性能。熔纺技术的主要不足是熔融液温度较高，不能应用于一些生物活性分子和一些不耐高温的药物。

2 静电纺织技术

静电纺丝装置如图3,一般由高压发生器、喷丝头、微量注射泵及收集装置组成。不同于传统纺丝依靠机械力,静电纺丝工艺依靠外加静电场力作用制备纳米纤维。在电场力作用下,喷头毛细管尖端的液滴被拉成圆锥状(即Taylor锥),当场强超过临界值后,带电锥体克服液体表面张力和黏弹性力而形成射流,在静电斥力、库仑力和表面张力的共同作用下,雾化后的聚合物射流被高频弯曲、拉伸、分裂,在几十毫秒内被牵伸千万倍,经溶剂挥发或熔体冷却在接收端得到纳米级的纤维^[12]。近年来由于纳米科技的发展,电纺技术引起了广泛关注,有关文献呈指数级上升^[13-14]。

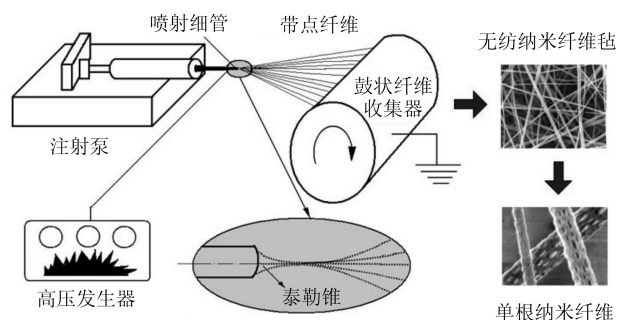


图3 静电纺丝工艺

Fig 3 The processes of electrospinning

2.1 普通静电纺织技术

通过选用合适的药用高分子辅料,利用静电纺丝技术制备具有控释特征的载药纤维,然后可进一步加工成所需的控释DDS。Ignatious等^[15]在2001年最早开始这方面研究报道,在他们的专利中,公布了多种用电纺纳米载药纤维制备的口服速效DDS。Taepaiboon等^[16]采用电纺制备出维生素E纤维素乙酸酯纳米纤维毡,可控制药物在通过扩散机制持续稳定释放24 h。Kenawy等^[17]制备出PLA、聚乙烯醋酸乙烯(PEVA)及它们50:50混合物的盐酸四环素纤维毡,药物体外能够平缓释放5 d以上。

由于纳米纤维具有非常大的比表面积,药物在其中以极小的晶体颗粒、无定型甚至分子分散状态存在,因此易于进一步制备各种速溶速效DDS,也适合于制备难溶药物的固体分散体^[18]。Verreck等^[19]制备了伊曲康唑的羟丙基甲基纤维素(HPMC)载药纤维,差示扫描量热分析结果表明药物在纤维中以无定型态稳定存在。Ignatious等^[20]通过静电纺丝制备出多种聚维酮(PVP)纳米载药纤维,由于PVP的立体空间阻剂作用,药物能以无定型的

固体分散体形式稳定存在。对所制备的他奈坦纳米纤维在25℃条件下储存120 d后的样品进行晶体衍射分析,结果表明纤维中药物没有转化晶体的迹象。他们也曾采用融液电纺制备出PEO与蔡丁美酮的低共熔混合物^[21]。

静电纺丝的技术优势体现在工艺过程简单、操控方便、能通过改变溶液浓度和表面张力操控纤维直径、选择材料范围广泛等方面;同时静电纺丝能够容易地制备纳米级聚合物纤维,是最有希望实现连续超细纤维工业化生产的方法之一。该技术的不足之处是纤维中可能残留微量有机溶剂,及由于巨大比表面积引起药物的初期突释效应,文献上对此提出两种工艺改进集方案,即改善纺丝液的配制^[22]和对载药纤维进行后处理^[23]。

2.2 同轴电纺技术

同轴电纺的原理与普通的静电纺丝相同,只在装置上进行了改进,使用了同轴纺丝头和两套注射泵系统。由于可以单步制备连续中空纳米管,该技术被认为是静电纺丝技术最近的重大进展^[24]。

普通电纺需要将药物和聚合物溶解混合在相同的溶剂中或熔融在一起,适用范围受到限制。同轴共纺技术可制备壳/芯结构超细纤维,壳/芯的成分之间可以不相混溶,直接将药物引入超细纤维的芯层,壳层聚合物将起到屏障的作用,形成一种储库型DDS。药物经口服或其他方式进入人体后,随着壳层材料在组织液作用下不断降解,芯层中的药物将缓慢释放出来,获得理想的控释效果^[25]。黄争鸣等^[26]利用该技术分别制备了以PCL为壳层材料,脂溶性药物白藜芦醇和水溶性药物硫酸庆大霉素为芯层的双层复合纳米纤维,体外溶出试验结果表明,随着PCL降解,芯层药物能够平稳释放,通过合理调节壳层材料的成分与工艺参数能够获得具有所设计释药特征的控释DDS。

3 挑战与展望

纺织技术在药剂学上的应用将拓宽药物控释的研究领域。载药功能纺织品、基于载药纤维的新剂型则体现了纺织技术的重要发展方向,其中以下几个方面研究将非常值得期待。

首先是中草药的载药纤维与织物。“有效、安全、方便”是药剂学永远的追求目标,通过载药纤维与织物透皮给药、透膜给药、局部黏附给药的安全性及方便性不言而喻。在纺织技术不断发展的今天,更应该发挥我国优势,寻求中草药与纺织技术

的结合。

其次是新材料的载药纤维。其中尤其是各种环境敏感性凝胶纤维,可以通过智能控释实现按需给药。如用pH敏感性凝胶纤维对呈酸性的病灶部位给药;用温敏性凝胶制备药物纤维通过透皮给药应用于发烧患者;用光敏性凝胶载药纤维治疗日光性皮炎等。

再次就是制备具有独特微观结构特征的新型DDS。传统的固体制剂技术主要依靠高分子材料的理化性能来获得控释性能,对制剂的微观结构缺乏调控能力。利用纺丝技术可以制备各种特殊微观结构的载药纤维,实现所要求的控释特征。

当然,纺织技术在药剂学的应用发展过程中还存在一些技术性挑战和载药纤维产品性能方面的问题,需要多学科共同努力来解决。这些问题包括:纤维有效载药量与载药效率;纺丝过程及药物纤维储存过程中药物的稳定性;纺丝工艺参数与纤维控释性能之间的关系;药物在纤维中的分布及药物与纤维的相互作用情况;药物释放重复性等。

致谢: 本研究由中英药用纺织品联合实验室和教育部生物医用纺织材料“111项目”(B07024)提供资助,在此致以感谢!

REFERENCES

- [1] ZILBERMAN M. Novel composite fiber structures to provide drug/protein delivery for medical implants and tissue regeneration [J]. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3(1): 51-57.
- [2] SHALABY, S W. Partially absorbable fiber-reinforced composites for controlled drug delivery: Europe, 1786356 [P]. 2007-05-23.
- [3] WANG Q, ZHANG N, HU X W, et al. Chitosan/starch fibers and their properties for drug controlled release [J]. *Euro J Pharm Biopharm*, 2007, 66(3): 398-404.
- [4] NELSON K D, CROW B B. Drug releasing biodegradable fiber for delivery of therapeutics: USA, 2006193769 [P]. 2006-08-31.
- [5] ZHU S J, XIE J G, BRANFORD-WHITE C, et al. Preparation and application of drug delivery using hollow fiber technology:IDDST2007: BIT's 5th annual congress of international drug discovery science and technology, Shanghai, May 28-31, 2007 [C]. Shanghai: Publication House of Science, Technology & Education, c2007.
- [6] POLACCO G, CASCONI M G, LAZZERI L, et al. Biodegradable hollow fibres containing drug-loaded nanoparticles as controlled release systems[J]. *Polym Int* 2002, 51(12): 1464-1472.
- [7] FAN Z X, MA Z H, BRANFORD-WHITE C, et al.

Preparation and drug content measurement of medicated Fiber containing tamoxifen:international forum of biomedical textile materials and,annual congress of '111', Shanghai, May 30-June 1, 2007 [C]. Shanghai: Donghua University Publication House, c2007.

- [8] FUISZ R C. Rapidly dissolvable medicinal dosage unit and method of manufacture: Canada, 1315679 [P]. 1993-04-06.
- [9] SONG J H. Gradual release structures made from fiber spinning techniques: USA, 5364627 [P]. 1994-11-15.
- [10] POURDEYHIMI B, HOLMES R, LITTLE T J. Fiber-based nano drug delivery systems:USA,2003095998 [P]. 2003-05-22.
- [11] Di Luccio RC, Akin FJ. Fibers providing controlled active agent delivery [P]. USA, 2004082239 [P]. 2004-04-29.
- [12] ZHANG Y Z, HUANG Z M, XU X, et al. Preparation of coreshell structured PCL- γ -Gelatin bi-component nanofibers by coaxial electrospinning [J]. *Chem Mater*, 2004, 16(18): 3406-3409.
- [13] HUANG Z M, ZHANG Y Z, KOTAKI M, et al. A review on polymer nanofibers by electrospinning applications in nanocomposites [J]. *Compos Sci Technol*, 2003, 63(15): 2223-2253.
- [14] LI D, XIA Y N. Electrospinning of nanofibers: Reinventing the wheel [J]. *Adv Mater*, 2004, 16(14): 1151-1170.
- [15] IGNATIUS F, BALDONI J M. Electrospun pharmaceutical compositions: World, 0154667 [P]. 2001-08-02.
- [16] TAEPAIBOON P, RUNGSARDTHONG U, SUPAPHOL P. Vitamin-loaded electrospun cellulose acetate nanofiber mats as transdermal and dermal therapeutic agents of vitamin A acid and vitamin E [J]. *Euro J Pharm Biopharm*, 2007, 67(2): 387-397.
- [17] KENAWY E R, BOWLIN G L, MANSFIELD K, et al. Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly (ethylene-co-vinylacetate), poly(lactic acid), and a blend [J]. *J Control Release*, 2002, 81(1-2): 57-64.
- [18] ZOU Y, HUANG H. Progress of preparation of solid dispersion [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2005, 36(10): 648-651.
- [19] VERRECK G, CHUN I, PEETERS J, et al. Preparation and characterization of nanofibers containing amorphous drug dispersions generated by electrostatic spinning [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(5): 810-817.
- [20] IGNATIUS F, SUN L H. Electrospun amorphous pharmaceutical compositions: USA, 2006013869 [P]. 2006-01-19.
- [21] IGNATIUS F, BALDONI J M. Electrospun pharmaceutical compositions: USA, 2003017208 [P]. 2003-01-23.
- [22] ZENG J, XU X Y, CHEN X S, et al. Biodegradable electrospun fibers for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2003, 92(3): 227-231.
- [23] KENAWY E R, ABDEL-HAY F I, EI-NEWEHY M H, et al. Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers [J]. *Mater Sci Eng A*, 2007, 459(1-2): 390-396.
- [24] DZENIS Y. Spinning continuous fibers for nanotechnology [J]. *Science*, 2004, 304(5679): 1917-1919.
- [25] LOSCERTALES I G, BARRERO A, GUERRERO I, et al. Micro/Nano encapsulation via electrified coaxial liquid jets [J]. *Science*, 2002, 295(5560): 1695-1698.
- [26] HUANG Z M, HE C L, YANG A Z, et al. Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning [J]. *J Biomed Mater Res*, 2006, 77A(1): 169-179.

收稿日期: 2008-09-18