

载药聚乳酸纤维膜的制备及释药性能研究

何莉, 王立新, 张幼珠
(苏州大学材料工程学院, 江苏 苏州 215021)

摘要: 将药物——消炎痛和聚乳酸 (PLA) 同时溶解在三氯甲烷:丙酮 (体积比 2:1) 的混合溶液中, 制得均匀的纺丝液, 通过静电纺丝制备载药 PLA 纤维膜。通过扫描电镜 (SEM) 观察其形貌结构; 通过紫外分光光度计检测其释放在磷酸缓冲溶液 (PBS) 中药物的吸光度, 并计算其释药速率。结果表明: 纤维的平均直径随着含药量的增加而减小, 随着 PLA 质量分数的增加而增加; 释药速率随着纤维直径的减小而加快; 与纯药粉的释药速率相比, 载药 PLA 纤维膜有明显的缓释性, 提高了药物的利用率及安全性。

关键词: PLA; 消炎痛; 静电纺丝; 药物释放

中图分类号: TQ342

文献标识码: A

文章编号: 1001-7054 (2007) 09-0019-03

利用高分子材料制备的 DDS (药物释放体系, Drug Delivery System) 制剂, 能够控制药物的释放和吸收, 使药物缓释、药效持续, 其研究越来越受到关注^[1]。静电纺是目前制备聚合物纳米纤维的最主要的技术之一。用其可制得直径在纳米到微米尺度的纤维, 用它制备的组织工程支架, 具有多孔的结构, 比表面积大等特点。有学者^[2-4]采用生物可降解合成高分子材料, 通过静电纺丝制作药物载体, 研究其对药物的控制释放性能。

PLA 具有优异的生物相容性和生物可降解性^[5]。在生物体内, PLA 降解产物是可被活体细胞代谢的乳酸, 最终能够完全降解为二氧化碳和水, 保证生物体的安全; 又因为它能以各种形式与药物活性分子结合, 因此近年来, 有关聚乳酸及其共聚物的静电纺丝行为及纳米纤维膜在组织工程及药物缓释体系的应用研究受到了广大研究者的高度重视^[6-9]。本文将 PLA 和药物——消炎痛共溶于三氯甲烷:丙酮 (体积比 2:1) 的混合溶液中, 通过静电纺丝制

备了载药 PLA 纤维膜, 采用扫描电镜 (SEM) 观察其形貌并计算纤维平均直径, 采用药物体外释放法测定其释药性能。

1 实验

1.1 载药 PLA 纤维膜的制备

所用原料为相对分子质量 1.0×10^5 的 PLA (美国 Naturework 公司所产); 三氯甲烷、丙酮均为试剂级。

称取 PLA 溶于不同量的三氯甲烷:丙酮 (2:1) 混合溶液中, 室温下搅拌 2 h, 分别制得 PLA 质量分数为 5 % 和 6 % 的均匀纺丝液。在每种质量分数的纺丝液中加入质量分数分别为 0.8 %、1.0 %、1.2 % 的药物。将含有药物的纺丝液倒入纺丝管 (口径为 0.8 mm) 中, 在静电压 30 kV、喂入量 0.1 mL/h、喷丝口到收集网的距离 (极距) 13 cm、纺丝管水平放置的条件下静电纺丝, 采用金属网收集载药 PLA 纤维膜。

1.2 形貌观察及直径计算

用扫描电镜 (S-570, 日本日立公司) 放大 1 000 倍观察其形貌。用 Photoshop CS 软件随机抽取 100 根纤维, 用度量工具测其直径, 对比电镜照

收稿日期: 2007-04-03 修回日期: 2007-05-10

基金项目: 江苏省高校重点实验室开放研究课题 (编号 S8115033)。

作者简介: 何莉 (1982-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为纳米纤维及其功能性。

片标准尺度即可得纤维的实际直径，根据所得数据计算纤维直径的平均值及标准方差。

1.3 释药性能

将干燥的载药 PLA 纤维膜（2 cm×2 cm）置于盛有 10 mL 磷酸缓冲溶液（PBS）（pH 值 7.4）的锥形瓶中，于 37 ℃下恒温振荡，每隔一定时间取出 1 mL 溶液，再向锥形瓶中加入等量的 PBS 缓冲溶液，保持体积恒定。用紫外分光光度计在“消炎痛”的最大吸收波长 λ=320 nm 处测定其吸光度，由药物标准曲线方程计算药物浓度及释药量，再计算累积释药百分率并作累积释药曲线。

2 结果与分析

2.1 纤维的形貌

2.1.1 PLA 质量分数对纤维形貌的影响

图 1、表 1 为固定药物质量分数 0.8 %，PLA 质量分数为 5 %、6 %时静电纺丝的电镜照片和经计算的纤维直径。由于药物和 PLA 能很好地溶解在三氯甲烷和丙酮中，因此形成均匀的纺丝液，经静电纺丝后纤维表面未见药物颗粒；药物与 PLA 也未发生分离，具有良好的相容性。由表 1 可知，质量分数为 6 %的 PLA 静电纺纤维的直径大于质量分数为 5 %的 PLA 纤维直径，这是由于伴随 PLA 质量分数提高，黏度增大，在静电纺丝过程中，喷射流在电场中分化困难，导致纤维直径提高。

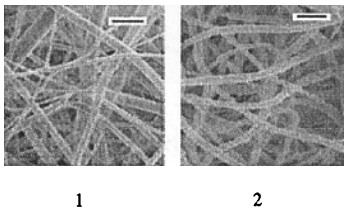


图 1 PLA 质量分数不同时纤维的电镜照片
(×1K, 电镜照片标准尺度为 6 000 nm, 下同)

表 1 PLA 质量分数不同时的纤维直径

编号	PLA 质量分数/%	平均直径/nm	标准方差
1	5	1433	0.177
2	6	1547	0.168

当药物质量分数 1.0 %，PLA 质量分数为 5 %、6 %时静电纺丝的纤维直径分别为 1295 nm、1335 nm，显示同样的规律。

2.1.2 药物质量分数对纤维形貌的影响

图 2、表 2 为 PLA 质量分数 5 %，药物的质量分数为 0.8 %、1.0 %、1.2 %时静电纺丝的电镜照片和经计算的纤维直径。在 PLA 质量分数一定时，纤维直径随药物含量的增加而减小，纤维粗细分布也随之均匀。这是由于“消炎痛”的加入，使喷射流表面的电荷密度增大，从而喷射流载有更多的电荷，在电场中受到更大的牵伸力，导致纤维直径变细且均匀。

PLA 质量分数为 6 %，药物质量分数为 0.8 %、1.0 %时静电纺丝的纤维直径分别为 1547 nm、1335 nm，显示同样的规律。

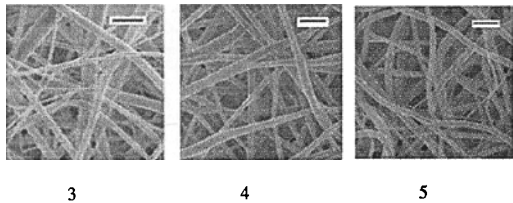


图 2 药物质量分数不同时纤维的电镜照片

表 2 药物质量分数不同时的纤维直径

编号	药物质量分数/%	平均直径/nm	标准方差
3	0.8	1433	0.177
4	1.0	1295	0.152
5	1.2	1188	0.150

2.2 释药性能

2.2.1 PLA 质量分数对微米纤维膜释药性的影响

将药物质量分数定为 0.8 %，采用 PLA 质量分数为 5 %和 6 %的载药 PLA 纤维膜进行药物释放试验，并与消炎痛药粉的释放作对照，结果见图 3。

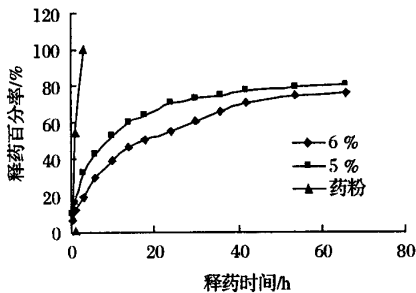


图 3 药粉与载药 PLA 纤维膜的释药百分率曲线

由图 3 可见：载药 PLA 纤维膜有明显的药物缓释性。消炎痛药粉在缓冲液中 3 h 内释放完全，这是因为药粉很容易扩散到缓冲溶液中，导致瞬时释放。而 PLA 质量分数为 5 %、6 %的载药 PLA 纤维膜在 24 h 内的释药百分率分别为 72 %、54 %；

66 h 时释药百分率仅为 80 % 和 75 %，释药速率非常缓慢。这是由于微米纤维膜中药物的释放需经历由内到外的释放过程。以上两种载药微米纤维膜都是先快后慢地释放，这是由于纤维表层的药物扩散阻力小，容易扩散到释放液中导致前期释药速率较快；但在微米纤维内部的药物，由于 PLA 在电纺丝过程中，产生了部分结晶，释放液不易进入纤维内部，而纤维内部的药物需通过扩散作用到达纤维表层再释放，故导致后期释药速率减缓。另外，PLA 质量分数为 6 % 的微米纤维膜因直径大，纤维内部药物扩散至表面所需时间延长，因此，释药速率比 PLA 质量分数为 5 % 的纳米纤维膜的缓慢。

2.2.2 药物含量对微米纤维膜释药性的影响

图 4 是 PLA 质量分数为 5 %，药物质量分数分别为 0.8 %、1.0 %、1.2 % 的微米纤维膜的释药百分率曲线。由图 4 可见：随着药物含量的增加，释药速率增大。这是由于随着药物含量的增加，纤维直径减小，比表面积增大，纤维与缓冲溶液接触面积增大，因此，释药速率依次增大。由图 4 又可知：三种载药微米纤维膜在释药 10 h 时释药率达 50 % 以上，释药较快。在 10 h 至 66 h 间，药物释放速率明显变慢。这是因为随着释药时间的延长，表层的药物已基本释放完毕。之后，缓冲溶液需进入纤维内部才能溶解药物。由于 PLA 的部分结晶，限制了缓冲溶液进入 PLA 内部及药物向外扩散。另外，药物含量大的微米纤维膜前期释药速率更快，这是由于含药量大的微米纤维膜的纤维直径小，纤维表面的药物相对含量较大所致。

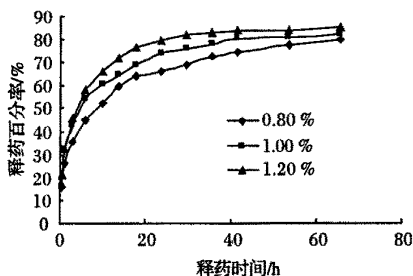


图 4 不同药量的载药 PLA 纤维膜的释药百分率曲线

3 结论

(1) PLA 与消炎痛溶于三氯甲烷:丙酮 (体积比 2:1) 混合溶液中，PLA 质量分数为 5 %、6 % 的纺丝液在静电压 30 kV、极距 13 cm 条件下进行静电纺丝能够获得均匀连续的载药 PLA 微米纤维膜。

(2) 载药 PLA 纤维膜的形貌和直径受 PLA 质量分数和含药量影响：当含药量一定时，随 PLA 质量分数增加，纤维平均直径增大；当 PLA 质量分数一定时，随含药量增加，纤维平均直径减小，离散程度减小。

(3) 静电纺 PLA 微米纤维作为药物载体，对药物具有很好的缓释作用。当含药量相同时，释药速率随 PLA 质量分数的增加而减小；当 PLA 质量分数相同时，释药速率随含药量的增加而增大，前期释药速率较大，后期释药速率减缓，释药时间延长。

参考文献

- [1]刘袖润,马小军,袁权.药物释放系统[J].化工学报, 2005, 56(6):955-960.
- [2]Jing Zeng, Lixin Yang, et al. Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation [J]. Controlled Release, 2005, 105:43-51.
- [3]Kenawy E R, Bowlin G I, et al. Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(lactide) and a blend [J]. Control Release, 2002, 81: 57-64.
- [4]Kim kwangsok, Luu Yen K, et al. Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly (lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds [J]. Journal of Controlled Release, 2004, 98(1):47-56.
- [5]杨千帆.聚乳酸(PLA)在药物控释体系中的应用及其前景[J].中国西部科技, 2003, (6): 18-19.
- [6]顾书英,任杰,诸静.聚乳酸的静电纺丝行为及其纤维结构研究[J].材料导报, 2005, (19):383-385.
- [7]任杰,董博.聚乳酸纤维制备的研究进展[J].材料导报, 2006, (2):82-85.
- [8]姚军燕,杨青芳,周应学等.高性能聚乳酸纤维的研究进展[J].化工进展, 2006, (3):286-291.
- [9]赵敏丽,隋刚,邓旭亮等.静电纺丝法纺制聚乳酸纳米纤维无纺布[J].合成纤维工业, 2006, (29):5-7.

□下转第 25 页

参考文献

- [1] X Zong, K Kim, et al. Structure and process relationship of electro-spun bio-absorbable nano-fiber membranes [J]. Polymer, 2002, (43): 4403-4412.
- [2] H Yoshimoto, Y M Shin, et al. A biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering [J]. Biomaterials, 2003, (24): 2077-2082.
- [3] C Y Xua, R Inaic, et al. Aligned biodegradable nano brous structure: a potential scaffold for blood vessel engineering [J]. Biomaterials, 2004, (25): 877-886.
- [4] H J Jin, J Chen, et al. Human bone marrow stromal cell responses on electrospun silk fibroin mats [J]. Biomaterials, 2004, (25): 1039-1047.
- [5] X L Wanga, F G Dua, et al. Novel in situ crosslinking reaction of ethylene-vinyl alcohol copolymers by propylene carbonate [J]. Materials Letters, 2006, (60): 509-513.
- [6] 章悦庭, 胡绍华, 樊岩. 乙烯-乙醇共聚纤维的戊二醛交联改性 [J]. 东华大学学报(自然科学版), 2002, 28(4): 98-101.
- [7] 樊岩, 吴李国. 戊二醛交联乙烯-乙醇共聚物的研究 [J]. 现代纺织技术, 2000, 8(4): 4-6.

Study of the Crosslinked EVOH Non-wovens Prepared by Electrospinning

SHAO Zheng-bin

(Acrylic Fiber Plant of Daqing Petrochemical Company, Daqing Heilongjiang 163714)

Abstract: With electrospinning technology, the preparation of crosslinked poly (ethylene-co-vinyl alcohol) (EVOH) non-wovens with glutaraldehyde as crosslinking agent was described. The properties of the modified fibers such as surface morphology, thermal stability and mechanical performance were characterized by scanning electron microscope(SEM), thermogravimetry analysis(TGA) and electron universal testing machine. The result indicated that the fiber diameters became bigger and appeared the phenomena of bending, twisting and conglutinating between fibers after crosslinking. The thermal stability and tensile strength in the collector direction (97.90 MPa) of crosslinked EVOH non-wovens were higher than EVOH membranes.

Key words: electrospinning, ethylene/vinyl-alcohol copolymer, crosslinking, non-wovens

□上接第 21 页

Research on Drug Carrier PLA Fibers and its Drug Release

HE Li, WANG Li-xin, ZHANG You-zhu

(College of Material Engineering, Soochow University, Suzhou Jiangsu 215021)

Abstract: Polylactide(PLA) and indomethacin were dissolved in a mixed solvent of chloroform and acetone (2/1 v/v) to make even spinning solution. Then drug carrier PLA microfibers were prepared by electrospinning. The microfibers' morphology was observed by SEM. The absorbency of the drug in PBS was detected and the velocity of drug release was counted by UV-visible spectroscopy. The results showed the average diameter of microfibers was decreased when the concentration of drug increased, and the diameter was increased with the concentration of PLA increased. The velocity of drug release was increased when the diameter of the fiber reduced. Compared with drugs, PLA microfibers had obviously smooth release of drug and improved therapeutic efficacy and safety of drugs.

Key words: PLA, indomethacin, electrospinning, drug release

欢迎订阅《合成纤维》杂志, 月刊, 定价: 8 元/期,

邮发代号: 4-238