

将源药包覆到聚己内酯超细纤维的芯部*

黄争鸣** 杨爱昭

(固体力学教育部重点实验室 同济大学航空航天与力学学院 上海 200092)

摘 要 采用同轴共纺技术,分别将白藜芦醇(Resveratrol, RT)和硫酸庆大霉素(Gentamycin Sulfate, GS)源药包覆在生物可降解的聚己内酯(PCL)超细(直径为几百纳米)纤维芯部.研究了这种纤维的制备过程以及它们的微观结构.这种复合纳米纤维可在医疗新产品开发中发挥作用,如用于制备新的羊肠线(体内手术伤口缝合线)或伤口敷布.

关键词 复合纳米纤维, 静电纺丝, 微观结构, TEM, SEM

纳米材料可以通过由下至上(bottom-up)和由上至下(top-down)两条途径制备.采用由下至上的方法制得的纳米材料如碳纳米管大都是不连续的.静电纺丝是一种由上至下制备纳米材料的技术.根据该方法可以十分经济地制备出直径为微米以下或者纳米级的连续不断的超细纤维^[1,2].

文献[3]综述了静电纺丝制备纳米纤维的研究历史、目前的现状、可能的应用以及面临的挑战等.目前采用静电纺丝法制备得到的纳米纤维,大都只具备单一的横截面结构形式.然而不难预料,类似于铅笔的多组份分层复合纳米纤维将具有特殊价值.这种纤维的横截面将不再是单一结构,其芯质与表层材料互异.在医疗应用中,如果期望药物存留一段时间后再释放出来,就可以通过这种技术实现,将药物包覆在纳米纤维的芯部,外层为可降解的材料,例如手术缝合线(羊肠线).另外,将抗菌素等作为芯质、可降解聚合物为纤维材料,直接喷涂到病人的伤口处,这在外科急救和野战外科方面能发挥作用(图1),起到伤口覆盖保护和药物受控释放的双重效果.

作者在文献[4]中提出了一种静电纺丝制备多组份分层复合纳米纤维的方法.文献[5]则公开报道了应用类似原理制备得到的芯质与表层互异的复合纳米纤维,所用材料分别都能单纺成丝.本文则将硫酸庆大霉素和白藜芦醇两种源药分别包覆到生物可降解的聚己内酯(PCL)纳米纤维芯部,而这两种源药是不能单独成丝的.在本文的研究中,制取表层纤维的聚合物溶质含量保持不变,



Fig. 1 Deposition of composite nanofibers containing medical drugs onto a wound

芯质药液中的药物体积含量不同.研究了这种纤维的制备过程以及它们的微观结构.

1 实验部分

1.1 实验材料

PCL是化学合成的生物降解性高分子材料,其熔点为 $59 \sim 64^{\circ}\text{C}$,玻璃化温度为 -60°C .本文所用的PCL的平均分子量 $M_n = 80000$,购自美国的Sigma-Aldrich公司,采用氯仿与乙醇的混合液为PCL的溶剂,均购自上海化学试剂公司.

分别采用两种纯药为芯质.一种是硫酸庆大霉素(Gentamycin Sulfate, GS),购自烟台只楚药业有限公司,为一种广谱抗菌药;另一种是白藜芦醇(Resveratrol, RT, 分子量为228.25),为上海纳贝生物工程技术有限责任公司的赠品,具有抗氧化、抗病毒、抑制血小板凝集等功效.其中,硫酸庆大霉素是水溶性的,而白藜芦醇则是脂溶性的,分别以

* 2004-07-09 收稿, 2004-11-23 修稿; 上海市纳米科技专项基金资助项目(项目号 0352nm091); ** 通讯联系人,

水和乙醇为溶剂。

1.2 溶液配制

对比研究发现,将 PCL 溶于 3 份氯仿与 1 份乙醇的混合液(3:1 氯仿/乙醇)后,很容易在短时间(1 h 之内)纺出面积较大、厚度较高的纳米纤维膜,而 PCL 的质量比为 7 wt%(0.7 g 的 PCL 溶于 10 g 的混合液)时的单纺效果较好。因此,表层纺丝用液体的质量比含量恒定为 7 wt%。采用分析天平精确量取溶质与溶剂后,置于干净的玻璃皿内在磁力搅拌器作用下搅拌约 2 h 至完全溶解。

硫酸庆大霉素能完全溶于去离子水中的上限为质量比 40 wt%(4 g 的 GS 可完全溶于 10 g 的水中),白藜芦醇能完全溶于乙醇中的上限则为质量比 10 wt%。为研究它们各自不同含量对纳米纤维成型的影响,文中分别考虑了 4 种不同的质量含量,即白藜芦醇的乙醇溶液质量比为 4 wt%、6 wt%、8 wt%、10 wt% 以及硫酸庆大霉素的水溶液质量比为 10 wt%、20 wt%、30 wt%、40 wt%。

1.3 纺丝过程

图 2 是用于同轴共纺的静电纺丝装置示意图。它由直流电发生器、注射泵、内、外喷针、集收屏等构成。芯质液体由注射泵经特富龙细管连接到内喷针喷出,表层液体则直接注入与大气压力相同的外液管(为塑料注射管)。内喷针为截平后的 10 # 不锈钢注射针(外径 $d_2 = 1.0$ mm,内径 $d_1 = 0.7$ mm),外喷针则是一个 PP 塑料接头(见图 2

中的局部图),内径 $D_1 = 1.6$ mm。直流电场首先加入内液体,再经内喷针传导给外液体。当电场强度超过某个临界值后,内外液体分别从各自的喷针喷出,形成极细喷雾并迅速固化(雾中的溶剂迅速挥发),转变成直径达到微米以下或纳米级的超细纤维,由接地的铝箔(收集屏)收集。纺丝中,内液体的液供速率由注射泵调节,外液体的液供速率则由大气压力以及电场力控制。为了使外液体的液供速率接近常值,外液管中的液位大体保持相同。环境温度 $T = 18 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、环境湿度 45% ~ 50%,其余参数包括电压、喷针口到收集屏的间距、注射泵的质量流速等参数见表 1。所制备的纤维膜的厚度为 0.15 ~ 0.25 mm。

Table 1 Processing parameters in co-axial electrospinning of composite nanofibers with the same shell fluid concentration of 7 wt%

Core fluids		h^* (cm)	Voltage (kV)	m^{**} (mL/h)
Matter	Concentration (wt%)			
RT	4	19	11.2	0.2
	6	18	11.9	0.2
	8	18	2.3	0.2
	10	17	13.0	0.2
GS	10	17	17.0	0.1
	20	17	16.8	0.1
	30	18	16.8	0.1
	40	20	16.8	0.1

* h = distance between the ejecting needles and the collector; ** m = mass flow rate of the syringe pump in providing the core fluid

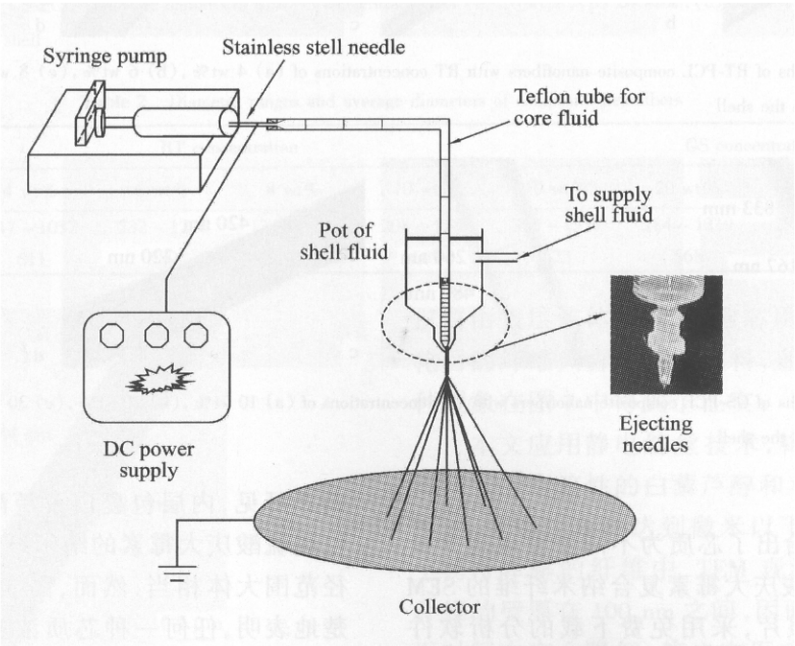


Fig. 2 Schematic set-up used for co-axial electrospinning

1.4 形貌表征

纤维的形貌表征采用 Hitachi 的扫描电镜 (SEM) 和透射电镜 (TEM) 完成, 型号分别是 Hitachi S-2360N (SEM) 和 Hitachi H-800 (TEM). SEM 使用的电子加速率为 15 kV, 用于观测确定纤维表面的几何形状; 而 TEM 使用的电子加速率为 175 kV, 用于确定单根纤维内芯质与表层部分的含量. 就是说, SEM 观测的是无纺纤维布中的一个小块, 而 TEM 观测的则只是其中一根纤维. 在 SEM 观测之前对试样进行了表面镀金处理, 而在 TEM 观测前则对样品进行了碳化处理.

2 结果与讨论

2.1 微观结构

透射电镜 (TEM) 显示了分层复合纳米纤维的内部微观结构. 内层为白藜芦醇以及硫酸庆大霉素的 TEM 照片分别见图 3 和图 4.

从 TEM 图片可见, 内层药物完全包裹在外层的 PCL 纤维之中. PCL 相当于胶囊的外壳、芯质药物则相当于包裹在胶囊中的药品. 这种复合纳米纤维可作为一种新的药物载体. 由于它极大的比表面积 (表面积与体积之比), 这样的药物会更容

易被人体吸收. 一般临床上大都希望药物以某种缓慢速率释放, 而并非那种从开始的峰值释放 (burst release) 到迅速衰减. 采用本文技术, 将药物包裹在纳米纤维中. 由于众多纤维合起来使用, 直接与伤口接触的纤维最先降解, 而并非所有纤维同时降解, 这就可以实现药物的缓释. 还可以利用这种技术, 将在大气中容易发生反应、以微小颗粒存在的物质作为内核包裹到不易与其发生反应的外壳中, 起到储存、保护该物质的作用; 也可以根据需要包裹具有不同特性的物质, 如极具活性的催化剂、剧毒化学品、食品添加剂等.

TEM 图片还显示, 内层为白藜芦醇时的内外径变化相对于内层为硫酸庆大霉素时的内外径变化要小. 究其原因, 可能是因为白藜芦醇 (内层) 的溶剂 (乙醇) 很容易和 PCL (外层) 的溶剂 (乙醇与氯仿的混合液) 互溶. 它们之间的共纺效果很好, 没有出现溶液滴喷现象, 纺丝也较均匀. 另一方面, 由于硫酸庆大霉素的溶剂 (水) 与 PCL 的溶剂不溶. 它们之间共纺时, 若硫酸庆大霉素的浓度较低则会出现不同程度的滴液, 以至成丝不匀, 因而得到的复合纳米纤维的内外径变化范围也较大.

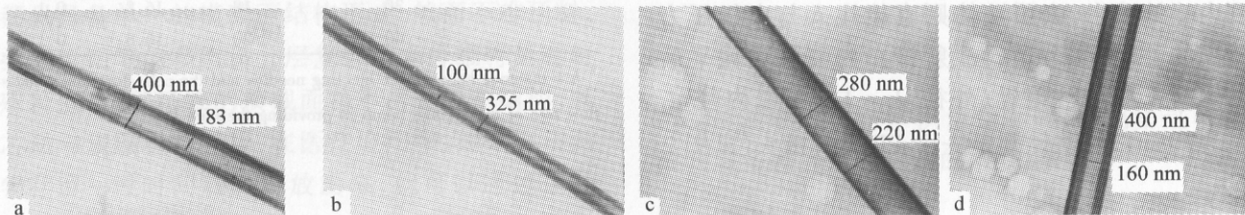


Fig. 3 TEM photographs of RT-PCL composite nanofibers with RT concentrations of (a) 4 wt%, (b) 6 wt%, (c) 8 wt%, and (d) 10 wt% in the core and 7 wt% PCL on the shell

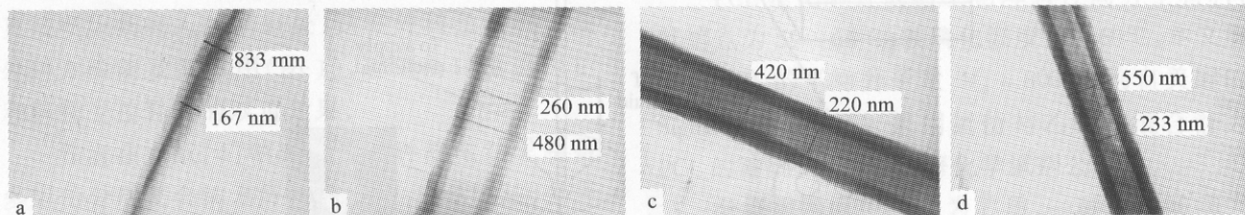


Fig. 4 TEM photographs of GS-PCL composite nanofibers with GS concentrations of (a) 10 wt%, (b) 20 wt%, (c) 30 wt%, and (d) 40 wt% in the core and 7 wt% PCL on the shell

2.2 表面形貌

图 5 和图 6 给出了芯质为不同质量浓度含量的白藜芦醇与硫酸庆大霉素复合纳米纤维的 SEM 照片. 根据这些照片, 采用免费下载的分析软件 Image J (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>), 量测出纤维的直径变化范围以及平均直径, 结果列于表 2 中. 从

表 2 可见, 内层包裹白藜芦醇的纳米纤维与内层包裹硫酸庆大霉素的纳米纤维的平均直径以及直径范围大体相当. 然而, 图 5 和 6 (以及表 2) 也清楚地表明, 任何一种芯质浓度含量的复合纳米纤维的直径变化范围都较大. 这主要是因为, 在静电纺丝过程中, 喷雾射流存在分岔. 其中的一些分枝

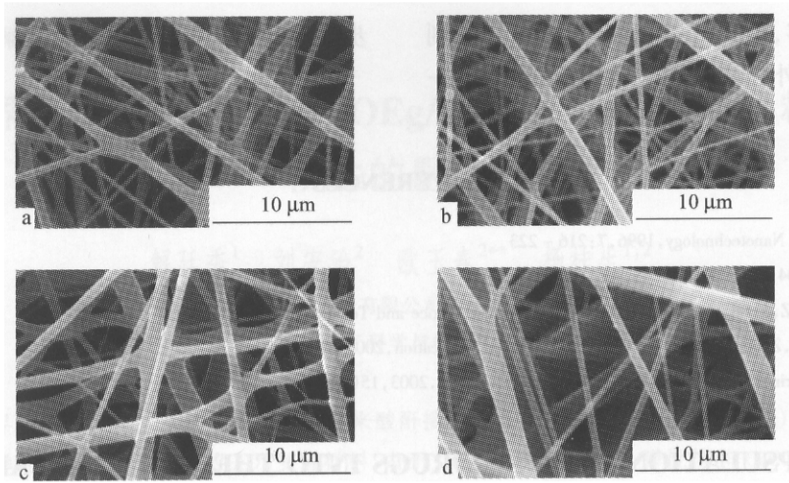


Fig. 5 SEM photographs of RT-PCL composite nanofibers with RT concentrations of (a) 4 wt%, (b) 6 wt%, (c) 8 wt%, and (d) 10 wt% in the cores and 7 wt% PCL on the shell

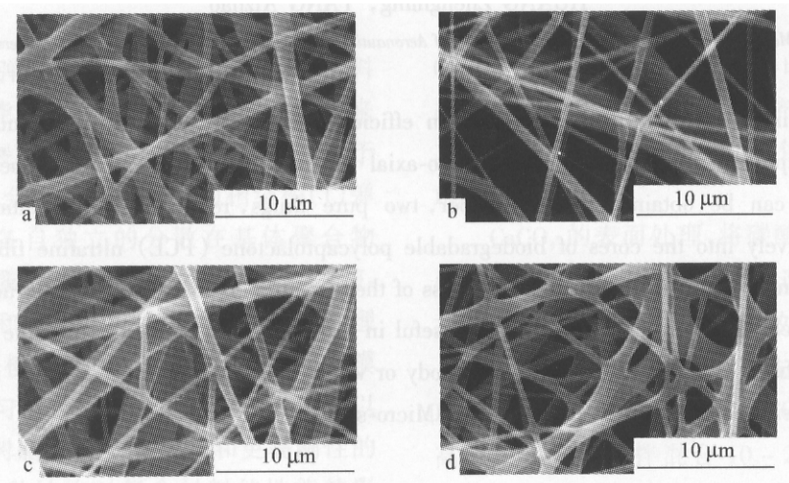


Fig. 6 SEM photographs of GS-PCL composite nanofibers with GS concentrations of (a) 10 wt%, (b) 20 wt%, (c) 30 wt%, and (d) 40 wt% in the core and 7 wt% PCL on the shell

Table 2 Diameter ranges and average diameters of composite nanofibers

	RT concentration				GS concentration			
	4 wt%	6 wt%	8 wt%	10 wt%	10 wt%	20 wt%	30 wt%	40 wt%
Diameter range (nm)	147 ~ 1037	232 ~ 1226	134 ~ 1280	208 ~ 1585	365 ~ 1317	184 ~ 1219	294 ~ 1707	245 ~ 1402
Average diameter (nm)	611	589	543	609	623	568	702	575

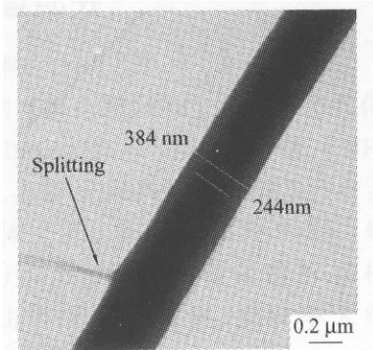


Fig. 7 TEM micrograph showing splitting of the only shell material from a core-shell composite nanofiber

仅仅由表层流体组成、不含芯质流体,从而导致固化后的纤维只含有表层材料,直径则非常细小.这种现象在图 7 中得到了证实.

本文应用静电纺丝技术,将两种不同类型的源药——脂溶性的白藜芦醇和水溶性的硫酸庆大霉素,包覆到直径达到微米以下量级的超细连续生物可降解的纤维中.TEM 观测显示,这种复合纤维的壁厚在 100 nm 之间,因而有可能在较短时间内完全降解,使之在医疗等领域发挥特殊作用.我们的研究表明,在同轴共纺中,内外层液

体的溶剂最好相溶,这样可避免液滴滴下,所得到 步,将研究这种纤维的生物降解与药物释放特性. 的纳米纤维的内、外径之比变化范围也较小.下一

REFERENCES

- 1 Reneker D H, Chun I. *Nanotechnology*, 1996, 7: 216 ~ 223
- 2 Dzenis Y. *Science*, 2004, 304: 1917 ~ 1919
- 3 Huang Z M, Zhang Y Z, Kotaki M, Ramakrishna S. *Composites Science and Technology*, 2003, 63: 2223 ~ 2253
- 4 Huang Z M(黄争鸣), Zhang Y Z(张彦中), Chinese patent Application, 200310108130.9. 2003-10-23
- 5 Sun Z, Zussman E, Yarin A L, Wendorff J H, Greiner A. *Adv Mater*, 2003, 15(2): 1929 ~ 1932

ENCAPSULATION OF PURE DRUGS INTO THE CENTRAL PART OF POLYCAPROLACTONE ULTRAFINE FIBERS

HUANG Zhengming, YANG Aizhao

(Key Laboratory for Solid Mechanics of Ministry of Education, School of Aeronautics, Astronautics & Mechanics, Tongji University, Shanghai 200092)

Abstract Electrospinning has been recognized as an efficient method for fabricating continuous nanofibers for, *e.g.*, biomedical applications. With a modified co-axial electrospinning technique, a pencil-like, core-shell composite nanofiber can be obtained. In this paper, two pure drugs, resveratrol and gentamycin sulfate, were encapsulated respectively into the cores of biodegradable polycaprolactone (PCL) ultrafine fibers with a diameter down to hundreds of nanometers. The fabrication process of these nanofibers and their micro-structural characteristics were investigated. Such composite nanofibers can be useful in controlled drug release and in the development of new medical devices as absorbable sutures inside human body or wound dressing materials.

Key words Composite nanofibers, Electrospinning, Micro-structure, TEM, SEM