

电场纺丝法制备药物缓释乙基纤维素纤维的研究*

吴晓辉^{1,2} 王林格¹ 黄 勇^{1,3**}

(¹中国科学院广州化学研究所 纤维素化学重点实验室 广州 510650)(²中国科学院研究生院 北京 100039)

(³中国科学院化学研究所 高分子物理与化学国家重点实验室 北京 100080)

摘 要 通过把四环素均匀分散在乙基纤维素溶液里,利用电场纺丝法制备了含有四环素的乙基纤维素超细纤维,并运用紫外-可见分光光度计测定了含四环素的乙基纤维素纤维在水中的释放曲线.发现用电场纺丝法制备的含四环素的纤维有良好的药物缓释作用,可以有效避免血液中药物浓度的“峰谷”现象的出现.纤维的直径以及药物在纤维中的浓度都会对四环素的释放效果产生影响,平均直径大的纤维的四环素的释放曲线增长的更为平稳,四环素含量高的纤维的释放曲线浓度高.

关键词 电场纺丝法,乙基纤维素,超细纤维,药物释放

缓释、控释制剂又称为缓释控释给药系统(sustained and controlled release drug delivery system),是为克服某些药物口服吸收入血后产生的“峰谷”现象而出现的现代药物制剂.与传统型制剂相比,缓释、控释药物制剂有较大的优越性,它们不需频繁给药,能在较长时间内维持体内有效的药物浓度,从而可以大大提高药效和降低毒副作用.在缓释、控释制剂的药物释放过程中,缓释材料起着重要的作用,而其中高分子药物缓释材料是最热门的研究课题之一;并根据材料的来源不同,可分为天然高分子缓释材料和合成高分子缓释材料两大类.目前,缓释、控释制剂多用物理方法(改变制剂结构来控制释放速度),将制剂作成膜控制扩散系统,即利用高分子膜中扩散原理,即控制药物在膜中扩散,药物经过扩散过程其释放速率减慢,释放时间延长,使药物在释放全过程中近恒速释放.而通过调节膜的厚度、表面积等因素,可以控制药物的释放速率.因此,人们也不断地选用不同的缓释材料和制法,以得到不同释药速度的制剂.

电场纺丝法是20世纪30年代由美国人Formhals最先提出并申请专利的一种可以直接制备小直径纤维的方法^[1].与传统纺丝方法相比,它使用高压静电场力作为驱动力,依靠聚合物溶液自身在外加静电场中的拉伸、分裂而得到直径在微米至纳米级的纤维.自从电场纺丝法被提出以来,人们已经对相当数量的聚合物体系进行了研

究,其中包括尼龙-6^[2]、聚苯乙烯(PS)^[3]、蛋白质^[4]、DNA^[5]、聚己内酯(PCL)^[6]等.由于超细纤维有大比表面积的特点,使得其具有广阔的应用前景,如可以应用到增强材料^[7]、医用材料^[8]、过滤材料^[9]等.因此,我们希望利用电场纺丝法这一新技术制备含有药物的超细纤维,在药物缓释材料的应用上进行一些探索.

纤维素及其衍生物有良好的生物相容性且无生物毒性,是理想的缓释药物载体.作为可能替代石油产品的原料,人们一直积极研究在各方面的应用纤维素以及其衍生物,但是用电场纺丝法制备其超细纤维的研究还很少.Jaeger等曾把醋酸纤维素/丙酮用电场纺丝法制备其超细纤维^[10],Huang小组对乙基氰乙基纤维素[(E-CE)C]通过电场纺丝法所得纤维的形态和纤维直径发布,以及相关电场纺丝条件进行了研究和讨论^[11,12].乙基纤维素(EC)是纤维素的一种重要的衍生物,它无毒、非水溶性,在医药领域应用广泛.可以用作片剂粘合剂和薄膜包衣等材料;也可用作骨架材料阻滞剂,制备多种类型的骨架缓释片;或用作混合材料制备包衣缓释制剂、缓释小丸;或用作包裹辅料制备缓释微囊,使药效持续释放,避免一些水溶性药物过早发生作用;还可以用于各种药物剂型中作分散剂、稳定剂、保水剂、防止药品变潮变质,增进药片的安全贮存,是一种良好的药物辅助材料.

本文利用电场纺丝法的方法制备了含有四环

* 2004-10-26 收稿,2005-02-20 修稿;中国科学院优秀博士学位论文启动基金;中国科学院纤维素化学重点实验室基金资助项目(基金号 LCLC-2003-142;LCLC-2004-155,重点 0502);** 通讯联系人,E-mail: yhuang@cashq.ac.cn

素的超细的 EC 纤维,研究了纤维直径和药物浓度对该缓释纤维的药物释放过程的影响。

1 实验部分

乙基纤维素由泸州化工厂生产提供,其乙基取代度为 2.4,数均分子量 M_n 为 7.2×10^4 ,重均分子量 M_w 为 1.6×10^5 。四氢呋喃(THF)和 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMAc)均为化学纯试剂。四环素为华南制药厂片剂产品。

实验中,我们使用 DMAc 和 THF 的混合溶剂来改善电场纺丝法制备的 EC 纤维形态以及直径分布。发现随着混合溶剂中的 THF 的体积比增加,纤维的平均直径也增大。因此在实验中,配置了不同体积比的混合溶剂和不同药物浓度的纺丝溶液,来制备药物缓释纤维,以考察纤维直径和药物浓度对该缓释纤维的药物释放过程的影响。室温下,首先将适量的 EC 溶解在不同体积比的 DMAc 和 THF 的混合溶剂中(分别为 1:3,1:1 和 3:1),配成 13% 质量分数的 EC/(THF-DMAc)溶液,放置一段时间使溶液达到均匀后,再将一定质量的四环素粉末(与 EC 的质量比分别为 1:10,2:10 和 3:10)溶解到溶液中,配制成(EC-四环素)/(THF-DMAc)溶液。

纺丝装置示意图如图 1 所示,高压静电发生器为实验室自制,产生的静电电压范围是 0~100 kV,用静电电压测量计(EST101 型,北京劳动保护科学研究院)测定产生的静电电压,铝制的收集板的直径是 20 cm,极板间的距离可以在 0~40 cm 的范围任意调节。

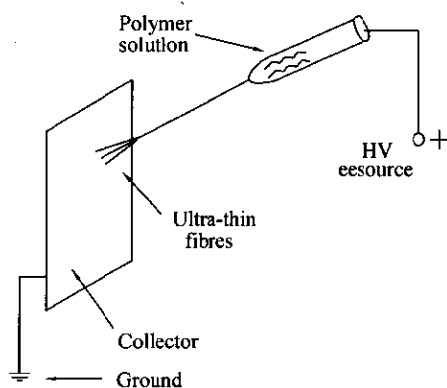


Fig. 1 Schematic of the electrospinning device

在电场纺丝过程中,将配制好的溶液加入喷丝管中,然后施加高压静电。在电场力的作用下,液滴会逐渐变形成为锥状,即所谓的泰勒锥

(Taylor cone)^[13]。如果静电场作用力超过了液滴的表面张力等阻力以后,就会有喷丝束(jet)从泰勒锥的顶部喷出,飞向收集板。在飞向收集板的过程中,由于喷丝束表面所携带的同种电荷的相互排斥作用,喷丝束会不断的分裂并形成超细纤维,这就是电场纺丝过程。在这个过程中,不同的操作条件,诸如纺丝电压、极板间距等都会影响得到的纤维的表面形态和直径分布^[11,12]。本实验中,纺丝时外界温度为 27℃,相对湿度为 85%,电场纺丝法的电压为 12 kV,极板间距为 15 cm。电场纺丝法得到的纤维的形貌通过偏光显微镜(ORTHOPLAN-POL, Leitz, Germany)以及环境扫描电子显微镜(ESEM, FEI, XL-30, USA)进行观察。相同质量、不同条件制备的药物纤维中四环素的在水中的释放过程通过紫外可见分光光度计(UV-2550, Shimadzu, Japan)跟踪波长四环素在 359 nm 处的吸收峰强度变化来进行对比研究,跟踪时间最长为 500 min。

2 结果与讨论

2.1 纤维形态

通过电场纺丝法所得到的含有四环素的 EC 纤维直径在几百 nm 左右,其纤维排列方向是无规的、呈无纺布形态;由于含有一定量的四环素,其颜色和不含四环素的 EC 纤维有一定的区别,略呈淡黄色。通过使用不同配比的混合溶剂进行电场纺丝法所获得的纤维的平均直径分别为 400 nm(DMAC:THF = 3:1),550 nm(DMAC:THF = 1:1),750 nm(DMAC:THF = 1:3);并且四环素的加入对电场纺丝法所得纤维的平均直径没有明显的影响。通过电镜可以观察到,随着四环素浓度的不同,纤维的表面形态呈不同状态。如图 2(a)所示,不含四环素时,电场纺丝法所制备的纤维表面十分光滑。当含有四环素时,纤维的表面出现小颗粒,其大小在 50~400 nm 之间(纤维较粗时,可以看到有较大的颗粒),并随四环素在纤维中所含比例的增加而增多,如图 2(b)所示为四环素与 EC 质量比为 3:10 时的纤维电镜照片。这有可能是由于部分四环素片剂粉末溶解不均匀而产生的团聚,并会分布在纤维表面,形成凸起的颗粒。

2.2 纤维直径对释放曲线的影响

四环素粉末投入到水中后,随着四环素不断的溶解,四环素/水溶液的特征吸收峰(359 nm)的强度随时间不断的变化。如图 3 所示,该处吸收峰

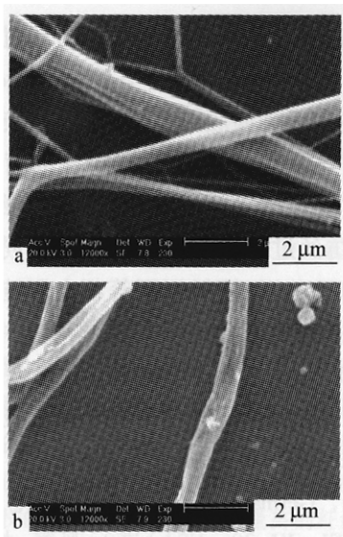


Fig. 2 SEM micrographs of the electrospun ethylcellulose fibers
a) Without tetracycline; b) With tetracycline

的强度随着时间的增加迅速升高,但很快在 5~6 min 左右已达到最高值并稳定下来,不再随着时间的增加而变化.这表明四环素在水中的释放速度非常快,在几分钟之内就已经基本完全释放达到最大浓度.

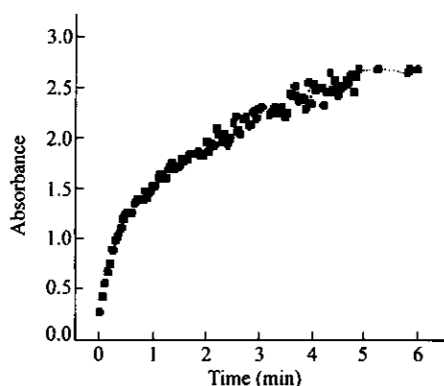


Fig. 3 Release curves of tetracycline in aqueous solution

由于不同直径的纤维,其比表面积不同,因而可能会对纤维中药物的释放产生影响.图 4 所示为四环素浓度相同时(四环素:EC = 1:10),不同平均直径的纤维中的四环素在水中的释放曲线.从图中可以看出,纤维中药物的释放曲线的变化趋势是基本相同的,可以分为快释区、缓释区.在快释区(两种直径纤维基本一致,都为 50~60 min 左右),四环素的特征吸收峰的强度升高的非常快,说明此时纤维中四环素在水中释放的很快,使其在水中的浓度迅速升高.图中也可以看到,纤维的平均直径为 400 nm 的,四环素的初始释放速率要快于 750 nm 的.在随后的缓释区内(60~500

min),水中四环素的吸光度虽继续升高,但升高的速度趋缓,并且纤维平均直径小的吸光度上升的更慢一些,最后,释放曲线变为稳定,两种纤维的吸光度都逐渐趋于一个定值,不再随时间变化,说明纤维中的四环素基本上已全部释放到水中.由图 4 可以看出药物纤维在水中的时间比单纯四环素的要延长几十倍到接近 100 倍.对于纤维中的

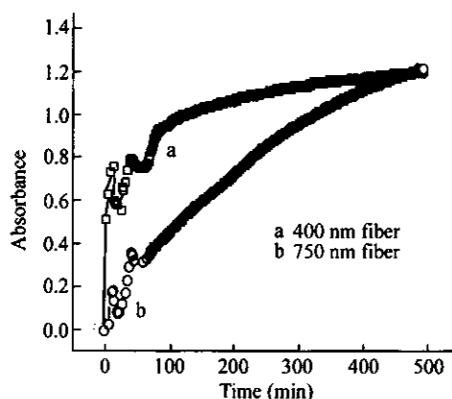


Fig. 4 Release curves ethyl cellulose/tetracycline composite fibers in aqueous solution, two average diameter's fibers are 400 nm and 750 nm, respectively, with the same concentration of tetracycline in the fibers (tetracycline:EC = 1:10)

四环素能被缓释的原因,可认为是由于纤维中内部和表面的四环素的释放方式不同造成的.纤维中四环素的释放首先由纤维表层的开始,这部分释放的非常快,造成了释放曲线的快释区.同时,纤维内部的四环素通过扩散作用,逐渐到达纤维表层开始释放,由于扩散速率相对与释放速率慢,所以释放曲线升高的没有快释区的剧烈,形成缓释区.而两种不同平均直径纤维中的四环素的释放曲线产生区别的原因是由于纤维直径的不同影响到了四环素在纤维内部和表面的分布.对于平均直径小的纤维(相同质量时),其表面积相对平均直径大的大,表层带有的药物含量占纤维所含药物的总量比值大;因此在快释区中其四环素释放的速率大于纤维平均直径大的,只要较短的时间就可接近最大药物释放浓度.但到了缓释区,由于纤维内部所含药物少,而且纤维中心距表层的距离短,四环素分子扩散到表面的时间短,因此水溶液中四环素含量较快接近纤维中所含的总量,其释放曲线在缓释区的后期(80 min 后)很快变得越来越平缓.而平均直径大的纤维的四环素的释放曲线则表现为平稳的增长,因此在整个释

放曲线上就会产生如图 4 所示的情况. 这说明, 可以通过调整缓释纤维材料的纤维平均直径来控制药物的释放过程; 平均直径大的纤维药物相对地更有利于平稳发挥药效.

2.3 四环素浓度对释放曲线的影响

图 5 是不同四环素含量的 550 nm 的 EC 纤维在水中释放四环素时, 溶液的吸光度随着释放时间(基本都在快释区)的变化曲线. 从图中可以看到, 不同四环素含量的纤维中药物的释放曲线的变化趋势是基本相同的, 都是随着时间的增加而吸光度升高. 但对比 3 种四环素含量的纤维的释放曲线, 可以发现纤维中四环素的释放浓度与其含量呈正比例关系, 四环素含量高的, 其释放浓度明显高. 这是由于在相同直径的情况下, 纤维中四环素含量的增加, 自然增大了纤维表层和内部的含量, 使得四环素释放的多, 水中的浓度大. 这说明可以通过增加纤维中的药物含量来控制缓释纤维材料的药物的释放浓度.

综上所述使用电场纺丝法技术制备的 EC/四环素药物缓释纤维有良好的缓释作用, 药物纤维在水中的时间比单纯四环素的要延长几十倍到接

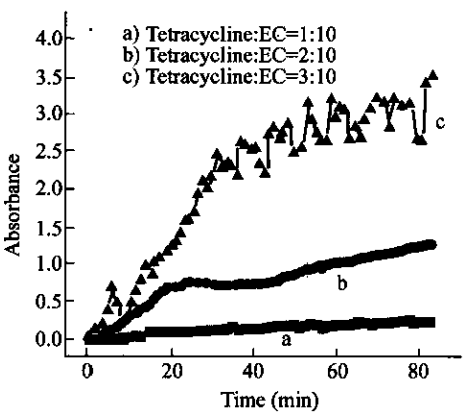


Fig. 5 Release curves ethyl cellulose/tetracycline composite fibers in aqueous solution
The average diameter's fibers with different concentration of tetracycline are same 550 nm.

近 100 倍, 并且释放的速率相对比较平缓. 纤维的平均直径和四环素在纤维中的含量都会对四环素的释放速度产生影响, 平均直径大的纤维的四环素的释放曲线增长的更为平稳, 四环素含量高的其释放浓度高.

REFERENCES

1 Formhals A. US patent, 1975504. 1934-10-02
2 Feng H, Liu W, Wang C S. Polymer, 2002, 43: 775 ~ 780
3 Lin T, Wang H, Wang H, Wang X. Nanotechnology, 2004, 15: 1375 ~ 1381
4 Buchko C J. Polymer, 1999, 40: 7397 ~ 7407
5 Fang X, Reneker D H. J Macromol Sci Phys B, 1997, 36: 169 ~ 173
6 Reneker D H, Kataphinan W, Theron A. Polymer, 2002, 43: 6785 ~ 6794
7 Sang K J, Reneker D H. Polymer Composites, 1999, 20: 124 ~ 131
8 Kenawy E R, Bowlin G L, Mansfield K, Layman J, Simpson D G, Sanders E H, Wnek G E. Journal of Controlled Release, 2002, 81: 57 ~ 64
9 Gibson P, Schreuder-Gibson H, Rivin D. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2001, 187/188: 469 ~ 481
10 Jaeger R, Bershoef M M, Battle C M. Macromol Symp, 1998, 127: 141 ~ 150
11 Zhao S, Wu X, Wang L, Huang Y. Cellulose, 2003, 10: 405 ~ 409
12 Zhao S, Wu X, Wang L, Huang Y. J Appl Polym Sci, 2004, 91: 242 ~ 246
13 Taylor G I. Proceedings of the Royal Society of London Series A: Mathematical and Physical Sciences, 1964, 280: 383 ~ 397

APPLICATION OF ELECTROSPUN ETHYL CELLULOSE FIBERS IN DRUG RELEASE SYSTEMS

WU Xiaohui^{1,2}, WANG Ling¹, HUANG Yong^{1,3}

(¹ Key Laboratory of Cellulose and Lignocellulosics Chemistry, Guangzhou Institute of Chemistry, Chinese Academy of Science, Guangzhou 510650)

(² Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039)

(³ State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080)

Abstract Ethyl cellulose fibers containing tetracycline were produced by electrospinning, and the release process of tetracycline in aqueous solutions was measured and investigated by the ultraviolet-visible spectrometer method. It was found that the release of the tetracycline in water was delayed when the drug distributed inside the ethyl cellulose fiber. The drug delivery rate was controlled by the diameter of fibers and the tetracycline concentration in the fiber. The fiber with large diameter was better than that with small diameter in the controlled drug delivery.

Key words Electrospinning, Ethyl cellulose, Ultrathin fiber, Drug delivery