



# 静电纺丝制备阿昔洛韦载药超细纤维垫

张晓飞<sup>1</sup>, 余灯广<sup>1</sup>, 朱思君<sup>1</sup>, 申夏夏<sup>1</sup>, Chris Branford White<sup>2</sup>, 朱利民<sup>1</sup>

(1. 东华大学 化学化工与生物工程学院, 上海 201620; 2. 伦敦都市大学 卫生研究与政策研究所, 伦敦 N7 8DB, UK)

**摘要** 采用高压静电纺丝技术制备载有阿昔洛韦的聚丙烯腈(PAN)超细纤维垫并对其进行表征。扫描电子显微镜观察结果表明,随着载药量增加,纤维直径呈增大趋势,当阿昔洛韦与 PAN 的质量比为 20:100 时,纤维中有少量药物颗粒析出;红外扫描结果表明阿昔洛韦与 PAN 之间具有较好的相容性;体外溶出试验结果表明,载药纤维垫有明显的初期突释现象,随着载药量增加,初期突释更加明显,而药物释放度相应提高。不同载药量的纤维垫均能控制药物通过扩散机制缓慢释放 60% 以上的药物。静电纺丝载药纤维垫可为制备新型透皮给药系统或皮肤局部给药系统的研究开发提供新策略。

**关键词** 静电纺丝; 载药超细纤维垫; 缓控释; 阿昔洛韦; 聚丙烯腈

中图分类号: TQ 340.1 文献标志码: A

## Investigation of electrospun acyclovir-loaded ultrafine fiber mats

ZHANG Xiaofei<sup>1</sup>, YU Dengguang<sup>1</sup>, ZHU Sijun<sup>1</sup>, SHEN Xiaxia<sup>1</sup>, Chris Branford White<sup>2</sup>, ZHU Limin<sup>1</sup>

(1. College of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620, China;

2. Institute for Health Research and Policy, London Metropolitan University, London, N7 8DB, UK)

**Abstract** Medicated ultrafine fiber mats were prepared using electrospinning with polyacrylonitrile (PAN) as matrix and acyclovir as model drug. The mats were characterized by scanning electron microscope (SEM), infrared spectroscopy (IR) and in vitro dissolution tests. SEM images envisaged that the diameters of fibers increased slightly with the increase of acyclovir contents in the fibers, and that fine drug particles were observed clearly on the fiber surface when the ratio in weight of acyclovir to PAN was 20 to 100. IR spectra results showed that acyclovir had fine compatibility with PAN. In vitro dissolution tests indicated that the initial burst effects were obvious, and even more manifest when the content of acyclovir in the fibers increased, and meanwhile the total drug release percentage increased. All the ultrafine fiber mats were able to control the release of over 60% of acyclovir sustainedly via diffusion mechanism. Electrospun medicated fiber mats may offer novel strategies for the research and development of transdermal drug delivery systems or topical drug delivery systems.

**Key words** electrospinning; medicated ultrafine fiber mats; sustained and controlled release; acyclovir; polyacrylonitrile

当今药剂学已进入给药系统 (drug delivery systems, DDS) 时代, 各种各样的材料及技术都被应用于新型给药系统的研究开发之中。纺织品与人类日常生活的关系极其密切, 用纺织品作为药物载体具有悠久的历史, 且在部分 DDS 研发和某些疾病的

医治过程中具有独特的优势, 如应用载药织物制备的透皮 DDS 具有美观、舒适、透气性能好、不过敏、不打针、不吃药、治疗方便、减少毒副作用等优势, 能提高用药安全性和病人耐受性。

基于现代科技特别是材料学与药学的发展, 纺

收稿日期: 2008-05-19 修回日期: 2008-09-24

基金项目: 上海市科学技术委员会基金资助项目(08JC1400600); 中国博士后基金资助项目(20080440565); 教育部生物医用纺织材料 111 项目(B07024)

作者简介 张晓飞(1983—), 女, 硕士生。主要研究方向为药用纺织品。朱利民, 通讯作者, E-mail: lzhu@dhu.edu.cn

织技术在药剂学的应用正向纵深发展,载药纤维就是在这种背景下出现的以纤维为载体的新型中间药物剂型。许多研究正在试图将载药纤维加工成各种特殊途径进行给药的 DDS,如透膜、阴道与耳廓等局部、经口、植入、注射的 DDS 等。此外,各种传统纺丝技术如干纺、湿纺、熔纺,非织造布技术如纺粘法、裂膜法使得人们对静电纺丝技术的应用非常关注。该技术是一种由上至下的纳米材料制造技术,可以十分经济地制备纳米级纤维<sup>[1]</sup>,应用该技术制备载药纤维,进行给药尝试的研究也日益增多<sup>[2-5]</sup>。本文以阿昔洛韦(acyclovir)为模型药物,以聚丙烯腈为基质载体,采用静电纺丝技术制备得到超细载药纤维垫,并对其进行了表征。

## 1 实验部分

### 1.1 材料与设备

阿昔洛韦,原料药净含量 99.9%,浙江车头制药有限公司;聚丙烯腈(PAN),上海金山石油化工有限公司;二甲基乙酰胺(DMAc),国药集团上海化学试剂公司;其余化学试剂均为化学分析纯,水为高纯水。

静电纺丝装置由高压直流发生器(ZGF2000型,上海苏特电气有限公司)、单通道微量注射泵(美国 Cole-Parmer® 公司)、溶液储存器、电纺喷头(6号不锈钢注射针头、内径0.6 mm)和铝箔纤维接收板组成。

JSM-5600LV 扫描电子显微镜,日本电子株式会社; Nicolet NEXUS-670 傅里叶变换红外光谱仪,美国尼高力公司; RCZ-8A 智能溶出实验仪,天津大学无线电厂; UV-2102 PC 紫外可见分光光度计,尤尼柯上海仪器有限公司; DZF-6050 电热真空干燥箱,上海精宏实验设备有限公司; SK5200H 超声仪器,上海科导超声仪器有限公司。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 载药纳米纤维垫的制备

分别将 5、10、20 g 阿昔洛韦在 60 °C 水浴中溶于盛有 1 000 mL DMAc 的锥形瓶中,再加入 100 g PAN 细粉,在 250 r/min 均速搅拌与 60 °C 水浴条件下溶胀 24 h,然后冷却至室温准备纺丝。将配制好的溶液倒入溶液储存器(5 mL 注射器)中,采用削平的 6 号注射针头作为喷射细流的毛细管,连接高压电源的正极,铝箔纤维接收平板连接负极,溶液喷出量由微量注射泵控制,打开电源,在选定工艺参数下进

行静电纺丝。流速为 1.0 mL/h,接收板离喷丝口距离为 15 cm,电压为 15 kV,环境温度为(16 ± 1) °C,相对湿度为(60 ± 5)%。

#### 1.2.2 扫描电镜(SEM)观察

在真空状态对载药纤维垫表面进行喷金处理,采用扫描电子显微镜观察其表面形态。

#### 1.2.3 红外(IR)分析

将载药纳米纤维垫在低温冰箱内冷冻后研碎,取 10 mg 样品与 200 mg AR 级 KBr 混合均匀,压片后,采用傅里叶变换红外光谱仪在 4 000 ~ 400 cm<sup>-1</sup> 之间扫描。按相同步骤与方法对 PAN 粉末和阿昔洛韦药物粉末进行红外光谱扫描。

#### 1.2.4 药物纤维体外释放度测定

精密称取阿昔洛韦 20.0 mg,以 0.04 mol/L NaOH 溶液为介质,并用它逐步稀释配制质量浓度分别为 1.0、2.0、5.0、10.0、20.0、30.0 μg/mL 的标准溶液,进行紫外分光分析,测量波长为 252 nm 处的吸光度 A,以质量浓度 C(μg/mL)对吸光度 A 作图,绘制标准曲线。

参照 2005 版中华人民共和国药典和文献[6],采用溶出度测定法第 2 法装置,进行体外释放度测定。将 200 mg 载药纤维垫固定在 2 层碟片中央,再将网碟置于烧杯下部,使碟片与浆底旋转面平行,两者相距(25 ± 2) mm。其他溶出条件:释放介质为 600 mL 生理盐水,温度为(32 ± 0.5) °C,搅拌转速为 100 r/min。分别过 1、2、4、8、24、36 h 取出 5 mL 释放液,并立即补充等量的空白释放介质,用 0.04 mol/L NaOH 溶液稀释适当倍数,以 0.22 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,收集续滤液,进行测定。对所得数据进行处理,绘制药物累积释放曲线并判断药物控释机制。

## 2 结果与讨论

### 2.1 纤维形态观察

1.2.1 配制的 3 种不同载药量的纺丝原液均清亮、呈亮黄色。对于 PAN 的静电纺丝,常用的有机溶剂有二甲基甲酰胺(DMF),二甲亚砜(DMSO)和二甲基乙酰胺(DMAc),其中 DMF 因为沸点低、易挥发,被报道应用次数最多。本文研究中发现,阿昔洛韦在 3 种有机溶剂中的溶解度顺序为: DMSO > DMAc > DMF。用 DMSO 对 PAN 和药物溶解后进行静电纺丝,由于其沸点高、难挥发,成丝容易黏连。综合考虑,本文采用 DMAc 做纺丝溶剂。

不同载药量纤维垫的扫描电镜图如图 1 所示。可以看出,随着载药量的增加,纤维直径有增大趋

势,而在载药量高的情况下,纤维表面有较明显的阿昔洛韦颗粒聚集,如图 1(c)中箭头所示。

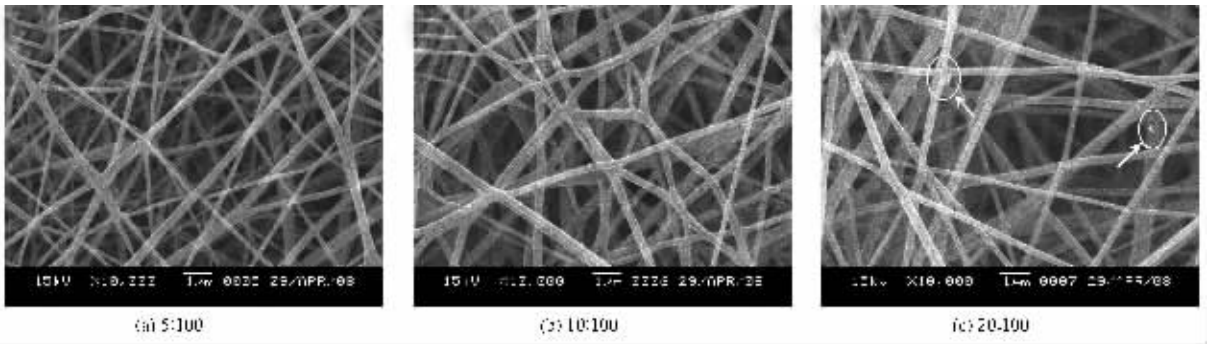


图 1 不同载药量的纤维毡扫描电子显微镜图

Fig.1 SEM images with different acyclovir-to-PAN ratios by weight

## 2.2 红外分析

图 2 为 PAN、阿昔洛韦和载药纤维的红外光图谱。PAN 由于 C≡N 键的伸缩振动在  $2\,245\text{ cm}^{-1}$  处显示强吸收带;  $\text{CH}_2$  的非对称伸缩振动在  $2\,942\text{ cm}^{-1}$  处产生强吸收带,弯曲振动在  $1\,453\text{ cm}^{-1}$  处产生吸收带;由于 PAN 纤维内含有二三单体如,丙烯酸甲酯、丙烯酸丁酯、衣康酸(亚甲基丁二酸)等,在  $1\,734\text{ cm}^{-1}$  处出现羰基吸收带<sup>[7]</sup>。阿昔洛韦由于  $-\text{NH}_2$  和  $-\text{NH}$  的弯曲振动在  $1\,698$  和  $1\,485\text{ cm}^{-1}$  处出现特征吸收带,由于  $-\text{NH}_2$  和  $-\text{NH}$  的平面外变形在  $783$  和  $754\text{ cm}^{-1}$  处出现特征吸收带,由于 C—O 的弯曲振动在  $1\,109\text{ cm}^{-1}$  处出现吸收带。

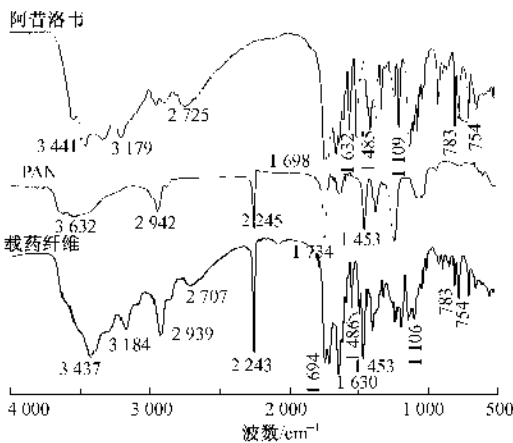


图 2 载药纤维红外光谱图

Fig.2 IR spectra of medicated fiber mats

载药纤维红外光图谱上,除了清晰显示 PAN 和阿昔洛韦的特征吸收峰外,由于  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}=\text{C}$  的氢键作用(见图 3)使得相关吸收峰出现一定的红移,反映了 PAN 与阿昔洛韦具有良好的相容性,这对纤维的载药性能和控释性能都比较重要<sup>[8]</sup>。

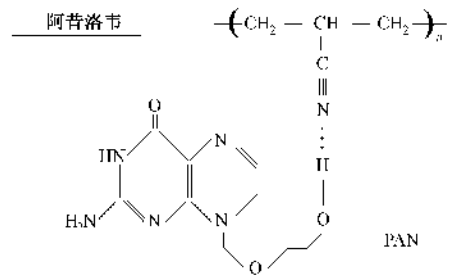


图 3 PAN 与阿昔洛韦之间的氢键作用

Fig.3 Hydrogen bond between acyclovir and PAN

## 2.3 载药纤维对药物的缓释性能

以质量浓度  $C$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 对吸光度  $A$  作图,并进行线性回归,得到阿昔洛韦紫外测定标准曲线方程  $C = 18.247\,1A - 0.166\,9$ ,  $r = 0.999\,7$ ,线性范围  $1.0 \sim 30.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 。以体外累积释放率对时间作图,不同载药量 PAN 超细纤维垫的阿昔洛韦体外累积释放特征如图 4 所示,  $n$  为实验次数。

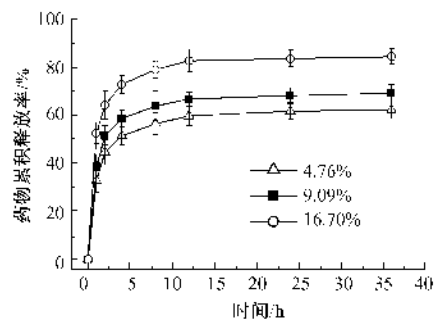


图 4 阿昔洛韦体外累积释放曲线 ( $n = 6$ )

Fig.4 Accumulative release profiles of acyclovir in vitro ( $n = 6$ )

如图 4 所示,几种不同载药量的纤维垫对药物均具有一定的缓释效果,可以控制药物逐步释放 10 h 以上。随着纤维垫中阿昔洛韦含量的增加,药

物的初期突释效应变得明显,而纤维垫中所载药物释放度相应提高。对应于纺丝原液中加入 5、10、20 g 阿昔洛韦,每克纤维垫中含药量为 4.76%、9.09%、16.7%,初期突释量为 32.8%、38.5%、52.6%。36 h 后,药物累积释放率为 62.3%、69.2%、84.3%。

按 Peppas 方程<sup>[9]</sup>处理超细纤维垫 1~12 h 的药物释放数据,判断药物释放机制。

$$Q = kt^n \quad \text{或} \quad \lg Q = n \lg t + k_0$$

式中:  $Q$  为  $t$  时间的药物累积释放率;  $k$ 、 $k_0$  为药物释放速率常数;  $n$  为用于解释骨架片中药物释放机制的指数。一般认为:当  $n \leq 0.45$  时,药物按 Ficks 扩散机制释放;当  $0.45 < n < 0.89$  时,药物按扩散和骨架溶蚀协同作用机制释放;当  $n \geq 0.89$  时,药物按骨架溶蚀作用机制释放。

经数据处理可得,3 种超细载药纤维垫的拟合方程为:  $\lg Q_1 = 0.1594 \lg t + 1.6065$ ,  $r = 0.9954$ ;  $\lg Q_2 = 0.1417 \lg t + 1.6753$ ,  $r = 0.9930$ ;  $\lg Q_3 = 0.1415 \lg t + 1.7697$ ,  $r = 0.9947$ 。其中  $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$  分别是阿昔洛韦与 PAN 质量比为 5:100、10:100、20:100 的 3 种纤维垫的药物累积释放率,  $r$  为对应线性相关系数。可以看出  $n$  值均小于 0.45,说明药物在初期突释后按扩散机制从纤维中释放出来,并且相关程度较高。

药物的缓控释特征与药物在纤维垫中的分布状况、存在状态以及药物的释放机制密切相关。由于超细纤维巨大的比表面积,使得药物初期突释效应成为电纺载药纤维毡的普遍状况,从 SEM 图片可知,随着载药量的提高,纤维垫表面有阿昔洛韦药物颗粒出现,使得药物初期突释效应更加明显。此外,由于药物在纤维垫中按扩散机制释放,载药量越低,被 PAN 完全包裹而不能释放出来的可能性越大,因此,药物累积释放度相应越低。

为了克服突释现象,针对不同材料,文献[10-11]采用了多种后处理方法或采用芯鞘结构,而对于药物不能释放完全的问题,根据载药纤维垫的具体用途常采用可生物降解材料或采用多孔结构纤维等,这方面的内容还有待进一步研究。

### 3 结 语

应用静电纺丝技术,以阿昔洛韦为模型药物,以 DMAc 为共溶剂制备出 3 种不同载药量的 PAN 超细载药纤维垫。几种纤维垫均具有较好的药物缓释效

率,能控制 60% 以上的药物通过扩散机制缓慢释放。阿昔洛韦与纤维基材 PAN 之间具有较好的相容性,随着纤维垫中载药量增加,纤维直径呈增大趋势,在体外药物释放实验中,药物初期突释现象更加明显,而药物释放度相应有所提高。

载药纤维垫可以进一步制成透皮给药系统、皮肤局部给药系统、镶嵌于内衣之中通过压迫疗法透皮给药的载药织物,其优势是尺寸易于调整、易于使用和处理、舒适而不影响美观、透气性能好、不会对皮肤产生不良的刺激,有良好的发展前景,尤其适用于一些婴幼儿、老人与特殊疾病群体。 **FZXB**

**致谢** 感谢中英药用纺织品联合实验室对本文的研究提供资助!

### 参考文献:

[ 1 ] DZENIS Y. Spinning continuous fibers for nanotechnology [J]. Science, 2004, 304: 1917-1919.

[ 2 ] SUWANTONG O, OPANASOPIT P, RUKTANONCHAI U, et al. Electrospun cellulose acetate fiber mats containing curcumin and release characteristic of the herbal substance [J]. Polymer, 2007, 48 (26): 7546-7557.

[ 3 ] WANG M, WANG L, HUANG Y. Electrospun hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP)/erythromycin fibers for targeted release in intestine [J]. J Appl Polym Sci, 2007(4): 2177-2184.

[ 4 ] KENAWY E R, BOWLIN G L, MMANSFIELD 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.

[ 5 ] MCKEE M G, LAYMAN J M, CASHION M P, et al. Phospholipid nonwoven electrospun membranes [J]. Science, 2006, 311: 353-355.

[ 6 ] AMMAR H O, GHORAB M, El Nahhas S A, et al. Design of a transdermal delivery system for aspirin as an antithrombotic drug [J]. Int J Pharm, 2006, 327 (1-2): 81-88.

[ 7 ] 管迎梅,张强. 聚丙烯腈纤维碱法部分水解机理研究 [J]. 舰船科学技术, 2006, 28(6): 125-127. GUAN Yingmei, ZHANG Qiang. Study on the mechanism for alkaline partial hydrolysis of polyacrylonitrile fiber [J]. Ship Science and Technology, 2006, 28 (6): 125-127.

[ 8 ] ZENG J, YANG L X, LIANG Q Z, et al. Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation [J]. J Control Release, 2005, 105 (1-2): 43-51.

