

载药聚乙烯醇纤维膜的制备及体外释药行为

隋春红^{1*}, 王程², 董顺福¹, 吕绍武², 韩丽琴¹, 张秀荣¹

(1. 吉林医药学院药学院, 吉林 吉林 1320132;

2. 吉林大学分子酶学工程教育部重点实验室, 长春 130012)

[摘要] 目的:对载药聚乙烯醇(PVA)超细纤维膜的制备及体外释药行为进行研究。方法:利用静电纺丝技术制备了相对质量分数分别为 10%、20%、30%、40% 的硒化环糊精(2-SeCD)/聚乙烯醇(PVA)超细纤维,通过红外光谱(FT-IR)以及扫描电镜照片(SEM)对不同质量分数的载药纤维进行了结构和性能的特征,紫外-可见光分光光度计测试了载药超细纤维在人工肠液,人工胃液的体外释药行为。结果:随着 2-SeCD 含量的增加,载药纤维直径变大,累计释药曲线增长趋于缓慢,同一体积分数的载药超细纤维,在人工肠液中的累计释药率高于人工胃液的释药率。结论:载药超细纤维具有较好的缓释效果,有一定的靶向药位。

[关键词] 静电纺丝;载药纤维;聚乙烯醇;缓释

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0050-04

Preparation and Drug Release Behavior *in vitro* of Medicine Loaded PVA Fibrous Membrane

SUI Chun-hong^{1*}, WANG Cheng², DONG Shun-fu¹, LV Shao-wu², HAN Li-qin¹, ZHANG Xiu-rong¹

(1. Department of Pharmacy, Jilin Medical College, Jilin 132013, China; 2. Key Laboratory of Molecular Enzymology and Engineering, Ministry of Education, Jilin University, Changchun 130012, China)

[Abstract] **Objective:** To study on preparation and drug release behavior *in vitro* of medicine loaded polyvinyl alcohol (PVA) fibrous membrane. **Method:** The micro-fibers of 2-SeCD/PVA were prepared by electrospun technique, whose relative weight percentage was 10%, 20%, 30% and 40% respectively. The structure and property of medicine loaded micro-fibers with different weight percentage were characterized by FT-IR and SEM. Drug release behavior *in vitro* of medicine loaded micro-fibers were investigated by ultraviolet-visible spectrometer in artificial intestinal fluid and artificial gastric juice. **Result:** The diameter of medicine loaded fibers became larger with increasing 2-SeCD content, however, the grown of accumulative released medicine curve was

[收稿日期] 20110517(006)

[基金项目] 吉林医药学院科研基金项目(200908)

[通讯作者] * 隋春红, 博士研究生, 从事纳米材料的制备与性质研究, E-mail: suichunhong@163.com

证药品的质量,对浓缩丸剂生产具有重要意义。但是微波干燥对含黏稠药膏多的品种(如金芪降糖丸)的溶散时限有较大影响,因此微波干燥技术在对含黏稠药膏品种的使用范围受到限制。微波干燥技术在浓缩丸生产中具有巨大的潜力,亟待我们更深入的研究。

[参考文献]

- [1] 陈燕,陈羽白. 龙眼微波干燥的试验研究[J]. 广西大学学报:自然科学版,2004,(1):58.
- [2] 卢鹏伟,杨晨华,单雯,等. 六味地黄丸(浓缩丸)微波干燥工艺的验证[J]. 河南大学学报,2005,24(2):31.
- [3] 马绍荣,苏德模主编. 药品微生物学检验手册[M]. 北京:科学出版社. 1999.

[责任编辑] 全燕

slower. The cumulative drug release percentage was higher in the simulated intestinal fluid than in the gastric juice with the same volumn percentage of 2-SeCD/PVA micro-fibers. **Conclusion:** Medicine loaded micro-fibers had better effective sustained-release and certain targeted drug delivery.

[**Key words**] electrospinning; medicine loaded fibers; polyvinyl alcohol; sustained-release

作为一种有效的药物载体,具有生物活性的高聚物在医药领域有着广泛的应用,和传统的药物剂型相比,高聚物的载药系统具有延缓或控制药物释放、降低药物的毒性,稳定和保持药物活性成分、改善药物的疗效,提高生物利用率和帮助药物靶向定位等优点^[1-3]。聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)是一种已经被药典收录的,生物相容性较好的水溶性高聚物,可被加工成纤维、薄膜、水凝胶、微胶囊等形式,用作药膜、药物缓释、固定化酶载体、止血剂、烧伤覆膜、血液过滤、血浆分离和血浆代用品等^[4-5]。随着水解程度的增加,它在水中的溶解性逐渐增大,在温度为37℃条件下,其体积膨胀率可达到500%,利用PVA这种独特的性质,可制成溶胀控释给药系统^[6]。

2-SeCD是一种具有谷胱甘肽过氧化物酶活性的人工模拟酶,大量的实验研究表明:2-SeCD具有较好的抗氧化、抗衰老、清除UV-B诱导产生的自由基的作用,并在抗癌、抗肿瘤、白内障等疾病的治疗上有良好的功效^[7],但由于2-SeCD的制备过程较复杂,产率低,限制了2-SeCD在临床上的广泛应用。

近年来,随着科学技术的不断发展,高压静电纺丝技术已得到了广泛的应用,通过调节静电纺丝的工艺参数,可制备出具有较大比表面积,孔隙率高及柔韧性能好的纳米纤维材料,被广泛用于药物传输、组织工程、过滤材料、防护服、传感器、催化剂^[8]等诸多领域。本文以2-SeCD为药物模型,与具有生物相容性的PVA混合,通过调控载药纤维中2-SeCD的浓度,优化静电纺丝技术的各项参数,获得新型可控的释药材料,以满足提高生物利用度,减少药物用量,节约有限资源的需求。

1 材料

2-SeCD(吉林大学分子酶学工程201实验室制备),PVA(聚合度 $1\ 750 \pm 50$,国药集团化学试剂有限公司),胃蛋白酶、胰蛋白酶(上海浩宏生物科技有限公司),透析袋(上海欧韦达仪器科技有限公司),盐酸、硫酸、苯酚、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠、氯化钠、氯化钾为分析纯。

H-7500型扫描电子显微镜(SEM)(Japan, Hitachi), Nicolet-560型傅立叶红外光谱仪(FT-IR)(USA), UV-2550型紫外-可见分光光度计(Japan Shimadzu)。

2 方法与结果

2.1 载药PVA超细纤维膜的制备 准确称量PVA固体10g溶于90mL水中,在60℃条件下搅拌6h,配置成质量浓度为10%的PVA溶液。将一定质量的2-SeCD溶于少量水,在50℃条件下,缓慢将其滴加到10%的PVA溶液中,获得质量浓度(2-SeCD/PVA)为10%~40%的均一透明溶液。再将混合溶液放入带有电极的塑料管中,控制工作电压在14~20kV,喷口与接收板的距离10~20cm,喷口直径0.2mm,溶液流速 $1 \sim 2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$,所用静电纺丝仪器为实验室自组装。不同载药量的PVA溶液所需静电纺丝各项参数,见表1。

表1 不同载药量PVA溶液所需静电纺丝的各项参数

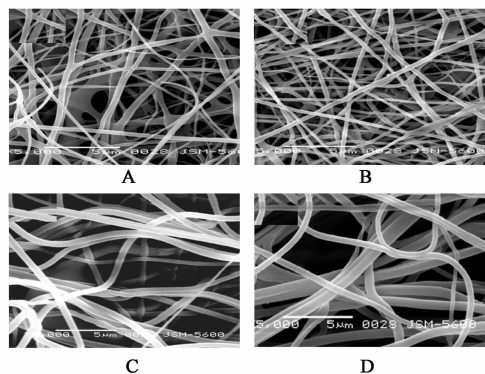
载药量 /%	电压 /kV	接受板与电极的 距离/cm	混合液体的 流速/ $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$
10	20	12	1.0
20	17	15	1.3
30	16	16	1.6
40	14	18	1.8

2.2 载药PVA超细纤维在人工肠液中体外释药试验 将担载不同质量分数(10%~40%)的2-SeCD/PVA超细纤维膜各自切成 $3 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ 的小块,准确称重,然后放入透析袋中,再将装有样品的透析袋分别放入4个装有50mL人工肠液(按《中国药典》2005年版方法配置)的具塞锥形瓶中。将其放入振荡培养箱中,温度保持在 $(37 \pm 0.1) \text{ }^\circ\text{C}$,振荡频率为 $90 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。每隔一段时间,取出1mL溶液,同时补加新鲜人工肠液1mL,测定吸光度(A)。实验表明2-SeCD单质在紫外-可见光区域没有最大吸收峰,而2-SeCD属于多糖类衍生物,其标准工作曲线测定方法如下:以人工肠液为溶剂配制一系列质量浓度的2-SeCD溶液,用苯酚-硫酸显色法^[9]在490nm处测定相应的A,由此得到2-SeCD的标准曲线方程 $A =$

0.012 2C + 0.008 5 (r = 0.999 3), 根据标准工作曲线的线形回归方程计算释放 t 时刻的 2-SeCD 累计释药量, 通过公式计算: 累计释药率 = $m_t/m \times 100\%$, 其中 m_t 为释放 t 时刻 2-SeCD 的累积释放质量, m 为载药纤维中 2-SeCD 的含量。

2.3 载药 PVA 超细纤维在人工胃液中体外释药试验 样品的制备方法与 2.2 项下相同, 将样品放入装有 50 mL 人工胃液 (按《中国药典》2005 年版方法配置) 的具塞锥形瓶中。载药 PVA 纤维膜释药行为的试验方法与 2.2 项下相同。以人工胃液为溶剂配制一系列质量浓度的 2-SeCD 溶液, 在 486 nm 处测定相应的 A, 标准曲线方程 $A = 0.012 3C + 0.009 9 (r = 0.999 4)$, 根据标准工作曲线的线形回归方程计算释放 t 时刻 2-SeCD 的累计释药量, 进而得到载药 PVA 超细纤维在人工胃液中累计释药率。

2.4 不同载药量 PVA 超细纤维膜的形貌 图 1 可看出, 当 2-SeCD 的质量分数为 10% 时, 超细纤维的平均直径约为 175 nm, 当 2-SeCD 的质量分数为 20%, 30%, 40%, 平均直径分别为 235, 300, 390 nm。随着 2-SeCD 质量分数的增加, 纤维的平均直径变大。我们推测导致这一变化的主要原因是随着药物浓度的增大, 2-SeCD/PVA 溶液的黏度变大, 导致黏弹力增加, 使电纺丝射流难于拉伸, 从而使载药纤维的直径增大, 相关载药纤维膜的具体数据, 见表 2。在扫描电镜照片中没有发现 2-SeCD 的结晶颗粒, 这表明 2-SeCD 被很好地包裹在纤维内部, 释药试验的结果也进一步证明了该论断。



A. 10% ; B. 20% ; C. 30% ; D. 40%

图 1 不同载药量 PVA 超细纤维的扫描电镜照片

2.5 不同载药量 PVA 超细纤维的红外光谱 图 2 (a) 显示了多糖的特征吸收峰, 在 $3\ 396\ \text{cm}^{-1}$ 处宽而强的吸收峰归属于糖环氢键缔合 O-H 的伸缩振动,

表 2 载药 PVA 超细纤维的性质

载药纤维的 药物含量/%	纤维质量 /mg	药物质量 /mg	载药纤维 直径分布/nm	纤维平均 直径/nm
10	51.3	5.13	150 ~ 250	175
20	51.2	10.24	200 ~ 300	235
30	50.5	15.15	250 ~ 450	300
40	50.9	20.36	350 ~ 500	390

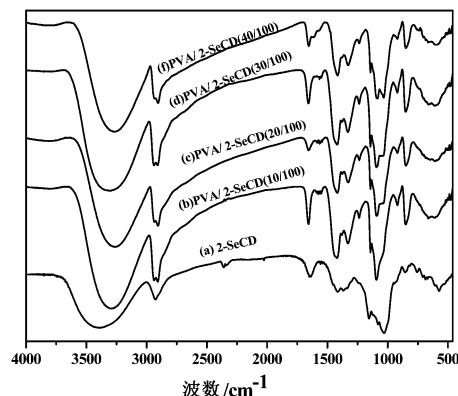


图 2 2-SeCD 和不同载药量纤维的红外光谱

$1\ 633, 1\ 420\ \text{cm}^{-1}$ 为 O-H 的弯曲振动; $2\ 930, 855\ \text{cm}^{-1}$ 为 C-H 的伸缩振动峰; $1\ 156\ \text{cm}^{-1}$ 为吡喃环内醚的 C—O—C 不对称伸缩振动; $1\ 079\ \text{cm}^{-1}$ 处为吡喃葡萄糖苷的伸缩振动峰; $1\ 027\ \text{cm}^{-1}$ 为 CH-OH 中 C-O 伸缩振动吸收峰; $945, 854, 758, 710, 579\ \text{cm}^{-1}$ 是包括 α -1, 4 在内的 2-SeCD 的骨架振动吸收峰^[10]。图 2 (b)-(f) 为 2-SeCD 与 PVA 质量分数为 10% ~ 40% 超细纤维的红外光谱。载药纤维的红外光谱显示: 归属于 2-SeCD 的某些伸缩振动和弯曲振动的特征吸收峰不同程度地发生红移和蓝移, 说明 2-SeCD 与 PVA 分子之间存在氢键的作用; 而在 $1\ 328, 1\ 230, 916\ \text{cm}^{-1}$ 的位置出现了新吸收峰, 分别属于 PVA 分子中 C-O 伸缩振动和 O-H 的弯曲振动^[11], 表明 PVA 与 2-SeCD 很好地融合在一起。随着载药纤维中药物含量的增加, 代表 2-SeCD 的骨架振动吸收峰 ($1\ 087, 1\ 029, 1\ 000 \sim 500\ \text{cm}^{-1}$ 内) 逐渐增强, 当 2-SeCD 质量浓度达到 40% 时, 已明显表现出 2-SeCD 骨架振动的特征峰。

2.6 不同载药量 PVA 超细纤维在人工肠液中体外释药行为 针对不同载药量 PVA 超细纤维, 在人工肠液体外释药曲线的结果表明, 载药超细纤维中 2-SeCD 释放曲线的变化趋势基本相同, 随着时间的延长, 累计释药率逐渐升高, 见图 3。累计释药曲线的斜率代表了药物释放的快慢, 在相同的时间内, 药物

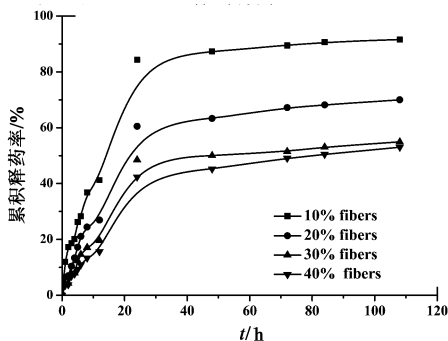


图3 不同载药量 PVA 纤维在人工肠液中的累计释药曲线

释放速率由高到低的顺序为 10% > 20% > 30% > 40%。在第 120 h 时载药纤维膜的累计释药率分别约为 91.6%、70.5%、54.9%、52.3%，而且随着载药纤维中 2-SeCD 药物浓度的增加，药物的有效释放时间明显延长。这些变化说明：随着 2-SeCD 含量的增加，载药纤维直径逐渐增大，导致比表面积变小，在相同的时间内溶液浸润纤维的能力就会减弱，引起药物释放量的趋缓，继而延长了药物的释放时间^[12]；而且纤维直径越大，药物扩散的阻力就越大，药物的释放速率就会相应地降低。

2.7 不同载药量 PVA 纤维在人工胃液中体外释药行为 图 4 显示了载药纤维在人工胃液的释药曲线在人工肠液的变化趋势基本相同。而在药物释放速率方面，在人工胃液的环境中，2-SeCD 释药较慢，在第 120 h 时 10%~40% 的载药纤维膜的累计释药率分别为 66.2%、55.9%、41.6%、34.3%。主要是因为载药 PVA 超细纤维的释药行为是由 PVA 在水中的溶胀引起的，人工胃液 (pH 1.2) 属于酸性环境，溶液中大量存在的 H^+ 与载药纤维中的羟基会形成更多的氢键^[9]，导致载药纤维的皱缩，不利于药物的释放和扩散，从而降低了药物的释放速率。

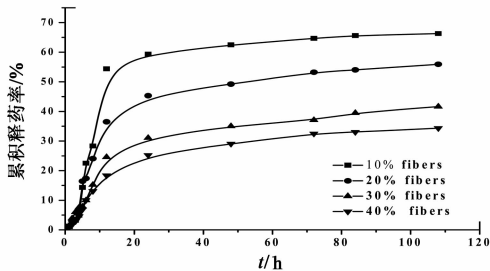


图4 不同载药量 PVA 纤维在人工胃液中的累计释药曲线

3 讨论

试验观察到载药 PVA 纤维在初始阶段药物释放速率较快，主要原因可能是由于载药纤维在释药

过程中的释放方式不同造成的。载药纤维中 2-SeCD 的释放首先发生在纤维的表层，形成了快释区。而纤维内部的 2-SeCD 要通过扩散，才能到达纤维表面进行释放，由于扩散速率相对于释放速率慢，所以释放曲线升高的缓慢，形成了缓释区^[2]。体外释药实验表明，运用静电纺丝技术所制得载药 PVA 超细纤维具有明显的缓释效应，可以通过调整纤维材料中药物的浓度以及改变载药纤维直径，达到药物缓释的目的。

[参考文献]

- [1] 刘海岛,尹秋响,高文远. 高分子材料在中药分离纯化及制剂中的应用进展[J]. 中国中药杂志,2003,28(2):101.
- [2] 吴晓辉,王林格,黄勇. 电场纺丝法制备药物缓释乙基纤维素纤维的研究[J]. 高分子学报,2006(2):264.
- [3] 余灯广,申夏夏,张晓飞,等. 速溶电纺载药 PVP 纳米纤维膜制备与表征[J]. 高分子学报,2009(11):1170.
- [4] El-Refaie Kenawy, Fouad I, Abdel-Hay, et al. Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers [J]. Mater Sci Eng A, 2007, 459:390.
- [5] Yang D, Li Y, Nie J. Preparation of gelatin/PVA nanofibers and their potential application in controlled release of drugs [J]. Carbohydr Polym, 2007,69:538.
- [6] 张韵慧,李宁,许建辰,等. 聚乙烯醇在中药新剂型中的应用[J]. 中国中药杂志,2004,29(2):101.
- [7] 吕绍武,牟颖,籍月彤,等. 两种谷胱甘肽过氧化物酶模拟物抗紫外线损伤的研究[J]. 吉林大学学报:理学版,2006,44(3):497.
- [8] Sui Chunhong, Yang Rui, Yin Rong, et al. Fabrication, characterization and property of microfibrinous polyoxometalates containing cobalt or nickel [J]. Thin Solid Films, 2008, 516:3899.
- [9] 钟方晓,任海华,李岩. 多糖含量测定方法比较[J]. 时珍国医国药,2007,18(8):1916.
- [10] 崔波,金征宇,周万里,等. 葡萄糖基(α -1 \rightarrow 6) β -环糊精的波谱学数据与结构确证[J]. 食品与生物技术学报,2007,26(1):33.
- [11] 章汝平,丁马太. 聚乙烯醇/壳聚糖共混膜的制备及表征[J]. 功能材料,2007,38(12):2004.
- [12] 夏林,胡艾希,谭英,等. 蔡普生在新型缓释系统中的释药[J]. 应用化学,2008,25(2):237.

[责任编辑 全燕]