

静电纺丝法制备吲哚美辛纳米粒子/聚乙烯醇复合纤维膜

贾济如 王潮霞* 殷允杰

(生态纺织教育部重点实验室(江南大学),无锡 214122)

摘 要 采用乳化法制备以吲哚美辛为疏水药物模型、聚己内酯-聚乙二醇嵌段共聚物(mPCL-PEG-PCL)为载体,聚乙烯醇(PVA)为乳化剂的载药纳米粒子。将制得的吲哚美辛纳米颗粒与 PVA 共混制备 10%(wt,质量分数)纺丝溶液,通过静电纺丝法制备具有缓释性能的吲哚美辛纳米粒/PVA 纳米纤维膜。可观察到所制得的纳米纤维膜表面覆有纳米颗粒;且在 37℃ 缓冲溶液中 120h 仍具有药物释放性能,药物累积释放量达到 78%。吲哚美辛纳米粒/PVA 纳米纤维膜在药物缓释领域具有较好的应用前景。

关键词 载药纳米粒,静电纺丝,纳米粒子/PVA 纳米纤维膜,吲哚美辛

Preparation of indomethacin-loaded nanoparticle/PVA nanofiber film by electrospinning

Jia Jiru Wang Chaoxia Yin Yunjie

(Key Laboratory of Science & Technology of Eco-Textile (Jiangnan University),
Ministry of Education, Wuxi 214122)

Abstract Indomethacin used as hydrophobic drug model, polycaprolactone-polyvinyl alcohol (mPCL-PEG-PCL) block copolymer as carrier and PVA as emulsifier, drug-loaded nanoparticles were prepared with emulsification method. Then the nanoparticles were blended with PVA solution to prepare 10wt% electrospinning solution, which was electrospun to prepare good slow-release indomethacin-loaded nanoparticle/PVA nanofibers. The results showed that the nanofiber diameter was around 500nm and the fiber was covered with nanoparticles. The fiber maintained the original functional groups of polymer nanoparticles and PVA. The thermal stability of fibers was mainly unchanged compared with that of blank samples. Meanwhile, after 120h sustained-release of nanofibers in PBS buffer solution, the cumulative release of fibers was able to reach 78%. The composite nanofibers may have a good potential market in the drug-loaded material field.

Key words drug-loaded nano-particle, electrospinning, nanoparticle/PVA nanofiber, indometacin

随着药物缓释技术的发展,单一形式的药物载体已不能满足人们的需求,复合载体的探索研究已成为科研人员关注的热点^[1]。静电纺丝纳米纤维膜以其具有大比表面积、高孔隙率、质地轻、力学性能优异和成本较低的优越性能,在载药材料领域应用广泛^[2]。为赋予载药纳米纤维膜更多优异性能,以纳米粒与纺丝液共混,制备复合静电纺丝纳米纤维膜的方法脱颖而出,克服了其药物突释现象的不足^[3]。

制备纳米粒子/纳米纤维膜复合材料的最简单方法,是将纳米粒子均匀混合在聚合物溶液中形成

稳定纺丝液,通过静电纺丝技术使纳米粒子负载在纤维内部及纤维表面^[4]。这类复合纳米纤维膜主要负载无机纳米粒子,如金属氧化物、银^[5]、二氧化硅纳米粒子^[6],而以聚合物为载体的纳米粒子掺入另一种聚合物溶液作为纺丝液的研究鲜少。作为药物载体,纳米粒子和纳米纤维都是药物负载体系的首选,二者共混的复合纤维增强了对药物的保护作用,并能更加延缓药物的释放速度,与传统的单一纳米载药物材料相比,提高了缓释效果。

本研究旨在制备一种载药生物可降解纳米粒子

基金项目:江苏高校优势学科建设工程资助项目(苏政办发[2010]118号);2018年度江苏省研究生科研创新计划(KYCX18-1817)

作者简介:贾济如(1989-),女,博士,研究方向为智能响应纺织化学品制备及研究。

联系人:王潮霞(1969-),女,博士,教授,主要从事生态纺织化学与染整技术研究。

与聚合物的复合静电纺丝新材料。聚己内酯(PCL)具有生物可降解性、生物相容性和易加工且低成本的优点,但由于其亲水性较低,PCL载药微球不易均匀分散到水溶性纺丝液中^[7],故选择PCL-聚乙烯醇(PEG)嵌段共聚物(mPCL-PEG-PCL)为制备载药纳米粒子的原材料。以抗菌消炎药吡啶美辛为药物模型,制备mPCL-PEG-PCL载药纳米粒子,将其与同样具有生物相容性、亲水性的聚乙烯醇(PVA)^[8]共混后形成纺丝液制备静电纺丝纳米纤维膜。用戊二醛蒸汽交联增强其疏水性,获得缓释性能优良的吡啶美辛纳米粒/PVA纳米纤维膜。通过测试分析制备的纳米复合材料的形貌、结构及药物释放性能,为该复合材料在生物医用敷料领域奠定一定的基础。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

mPCL-PEG-PCL,上海丽昂化学有限公司;丙酮、PVA、磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)、磷酸二氢钠(NaH_2PO_4),均为化学纯,国药集团化学试剂有限公司;吡啶美辛($\geq 99\%$),上海伊卡生物技术有限公司;戊二醛(25%),天津市大茂化学试剂厂。

磁力搅拌器(JB-3型),江苏澳华有限公司;双道微量注射泵(WZS-50F6型),浙江史密斯医学仪器有限公司;纳米静电纺丝设备,实验室自制;冷冻干燥机(4.5 Plus型),美国LABCONCO公司;真空干燥箱(DZF-6210型),上海一恒科技有限公司;扫描电子显微镜(SEM,SEMSU1510型),日本日立公司;傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR,Nicolet.is10型),赛默飞世尔科技有限公司;差示扫描量热分析仪(DSC,TA Q20型),美国TA仪器公司;热重分析仪(1100SF型),梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司;电热恒温鼓风干燥箱(PH07-9076A型),上海精宏仪器设备有限公司;紫外-可见分光光度计(UV-Vis,Cary 50型),上海罗中纺织科技有限公司;恒温摇床(KS 4000i control型),艾卡(广州)仪器设备有限公司。

1.2 吡啶美辛纳米粒子的制备

称取20mg/mL mPCL-PEG-PCL和5mg/mL吡啶美辛溶于丙酮溶液中,室温下匀速搅拌直至全部溶解。该溶液以1mL/min速度滴加至0.5%(wt,质量分数,下同)PVA水溶液中,采用磁力搅拌器(JB-3型,江苏澳华有限公司)磁力搅拌4h,最终溶液呈透明淡黄色。将吡啶美辛纳米粒溶液-85℃

冷冻干燥24h,即制得吡啶美辛纳米粒子,待用。

1.3 吡啶美辛纳米粒/PVA纳米纤维膜的制备

将吡啶美辛纳米粒子与20% PVA共混,密封条件下采用[磁力搅拌器(JB-3型),江苏澳华有限公司]磁力搅拌3h,配制成质量分数10%的PVA均匀纺丝液。纺丝液吸进注射器后,静置12h至溶液中无气泡,待纺丝。将注射器固定在双道微量注射泵(WZS-50F6型,浙江史密斯医学仪器有限公司)上,在室温下推进速度0.3mL/h。铝箔纸固定在旋转的接收装置上,调整注射位置,喷头与接收器的距离为10cm,直流电压15kV。将制得的复合纺丝膜采用真空干燥箱(DZF-6210型,上海一恒科技有限公司)干燥后,即制得吡啶美辛纳米粒/PVA纤维膜,密封保存,待用。

1.4 吡啶美辛纳米粒/PVA纤维膜的交联

吡啶美辛纳米粒/PVA纤维膜的交联采用戊二醛蒸汽交联法。首先称取30mL,25%的戊二醛溶液,37℃条件下戊二醛蒸汽对纤维膜进行交联24h后,取出静电纺丝膜采用真空干燥箱(DZF-6210型,上海一恒科技有限公司)烘干5h,去除纤维膜上残留的戊二醛。即制得交联后的吡啶美辛纳米粒/PVA纤维膜,密封保存,待用。

1.5 样品测试

采用扫描电子显微镜(SEM,SEMSU1510型,日本日立公司)观察纳米粒子和静电纺丝纤维膜的外观形貌,加速电压为5.00kV。采用傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR,Nicolet.is10型,赛默飞世尔科技有限公司)对样品进行测试,扫描范围 $600 \sim 4000\text{cm}^{-1}$ 。采用差示扫描量热分析仪(DSC,TA Q20型,美国TA仪器公司)对样品进行测试,测量范围 $0 \sim 270^\circ\text{C}$,氮气气氛,升温速率 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。取一定质量的吡啶美辛纳米粒/PVA纤维膜,投入装有20mL磷酸盐缓冲溶液(PBS)的锥形瓶中,采用电热恒温鼓风干燥箱(PH07-9076A型,上海精宏仪器设备有限公司)37℃恒温,分别于1、2、4、8、12、24、48、72、96和120h时取释放液2mL,同时补加等温的缓冲液2mL,实验重复三次。在吡啶美辛的最大吸收波长354nm条件下,采用紫外-可见分光光度计(UV-Vis,Cary 50型,上海罗中纺织科技有限公司)测定各取样时间点的药物的吸光度。

2 结果与讨论

2.1 SEM分析

吡啶美辛纳米粒/PVA纤维膜的SEM见图1。

从图可以看出, 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的纤维粗细较为均匀, 表面覆有部分纳米颗粒, 纳米粒子的平均直径 120.5nm。

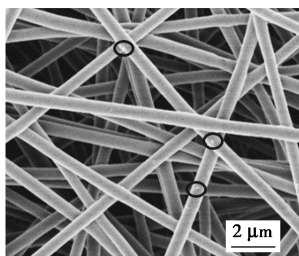


图 1 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的 SEM 图

2.2 FT-IR 分析

吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的 FT-IR 谱图见图 2。从图可以看出, PVA 以分子间或分子内以缔合形式存在的 —OH 特征吸收峰 3288cm^{-1} , $\text{—CH}_2\text{—}$ 不对称伸缩振动峰 2918cm^{-1} , 及末端乙烯基的 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩振动峰 837cm^{-1} 都未消失且无较大的偏移^[9]; 1746cm^{-1} 处出现吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的酯基中羰基的伸缩振动峰及 2870cm^{-1} 处的 $\text{—CH}_2\text{—}$ 伸缩振动峰^[10]。结果表明, 纳米粒子成功地载到 PVA 纤维上, 而吡啶美辛的基本特征峰都没出现, 可见药物稳定包覆在 mPCL-PEG-PCL 纳米粒中。

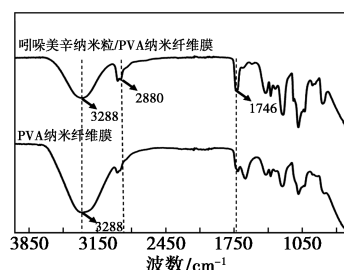


图 2 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的 FT-IR 谱图

2.3 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的热性能分析

吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的 DSC 曲线见图 3。从图可以看出, 负载吡啶美辛纳米粒后的纤维膜的玻璃化转变温度 (T_g) 为 70.42°C , 这是因为纳米粒具有 PEG 软段, 对纤维大分子链产生影响, 链段发生平移或旋转, 链段柔性增加, 玻璃化转变温

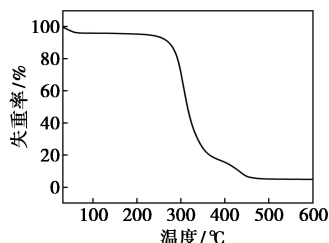


图 3 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的 DSC 曲线图

度降低; 在 300°C 条件下, 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的失重率为 90%, 具有较好的热性能。

吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的 TGA 曲线见图 4。从图可以看出, 纤维膜的 TGA 曲线出现两次失重平台, 在 $30\sim 100^\circ\text{C}$ 的质量损失是由于纤维表面吸附的水分挥发产生的; 在 $290\sim 380^\circ\text{C}$ 的失重是由于纤维上载药吡啶美辛纳米粒子的分解, 这说明纳米粒子存在于纤维上; 最后阶段 $380\sim 450^\circ\text{C}$ 的失重台阶是 PVA 的分解所致。

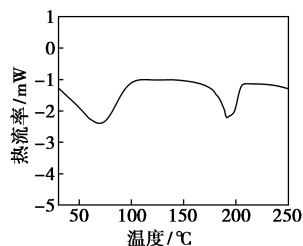


图 4 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的 TGA 曲线图

2.4 药物释放分析

在 37°C 恒温条件下, 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的药物释放行为曲线见图 5。从图可以看出, 在 37°C 恒温条件下, 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的药物释放呈现两相释放规律^[11], 前 12h 的突释阶段和 12h 之后的缓释阶段; 在 $0\sim 12\text{h}$ 条件下, 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的药物释放速率很快, 在 8h 条件下药物的释放量达到 40%; 这突释现象是由于部分载药纳米粒子暴露在纤维表面, 极易扩散到缓冲溶液中, 造成药物的爆发释放, 这种突释行为对于某些初期的伤口是有利的, 可起到快速杀菌消炎的作用; 在 12h 以上至 24h 条件下药物释放速度减慢, 可能是因为纤维表面药物释放结束, 而内部的药物存在于纳米粒子中, 药物扩散阻力大, 相当于双重阻力, 因此释放速率极慢; 在 24h 以上至 120h 条件下药物从纤维内部向表面扩散再释放, 导致释放速度减缓; 在 120h 条件下药物的释放量达到 78% 左右, 此后不再释放药物, 药物持续释放时间较长, 具有较好的药物缓释性能, 可以达到治疗的目的。

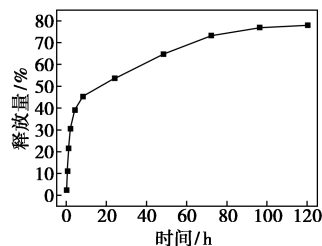


图 5 吡啶美辛纳米粒/PVA 纤维膜的药物释放行为曲线图

(下转第 94 页)