

同轴静电纺丝技术制备药物缓释载体的研究进展

王香梅^{1*}, 魏 兴², 张志军¹

(1. 中北大学化工与环境学院; 2. 中北大学理学院, 太原 030051)

摘要: 由于纳米纤维在组织工程支架材料, 药物传递载体等方面的潜在应用, 使得具有高比表面积的静电纺丝纳米纤维得到了很大的关注。静电纺丝技术是一种简单、有效的微/纳米技术, 而同轴静电纺丝则是在传统静电纺丝技术上发展起来的新方法, 单步即可制备连续的壳-芯结构纳米纤维或中空纳米纤维。这也使得静电纺丝纳米纤维在组织工程和药物缓释等领域有着很广阔的应用前景。在此基础上, 本文简要介绍了药物缓释的原理, 重点描述了同轴静电纺丝的发展和原理及其在生物医药缓释方面的应用。

关键词: 同轴静电纺丝; 纳米纤维; 药物缓释

引言

纳米纤维以其直径小、比表面积大等优点^[1], 能够缩短药物的扩散距离、促进药物溶解和提高药效, 使其有望成为理想的药物释放载体。静电纺丝技术, 简称电纺, 是一种简单、有效的制备微/纳米纤维的方法, 也是目前唯一能制备连续微/纳米纤维的方法^[2]。随着近几年来技术上的突破, 特别是同轴静电纺丝技术的出现, 使得静电纺丝技术已成为制备纳米纤维常用的技术之一。这也为纳米纤维的应用提供了更广泛的空间。

随着许多传统的药物载体材料(合成的或天然的生物可降解材料)通过静电纺丝得到了纳米纤维, 电纺纳米纤维在药物缓释领域的研究在最近几年得到了很大的关注和发展。因为纳米纤维具有很大的比表面积, 所以其用作药物载体材料时就有一个显著的特点: 药物在包埋过程中没有损失, 药物微粒的释放速率会随相应载体表面积的增大而增大。制备时可将药物与载体材料共混, 然后电纺成纤维, 进而制成药剂。也可以将载体材料电纺成管状, 包裹药物和制剂^[3]。相比于其它的药物缓释体系的制备, 纳米纤维的工艺简单迅速, 易于工业化, 其三维无纺结构同时具有细胞和组织工程的应用性。这种技术可以一步实现细胞和组织工程所需的药物缓释功能, 推动了静电纺丝技术在生物医用材料领域的发展。

1 药物控释体系

传统药物在人体内周期性释放时, 浓度会忽高忽低, 容易引起毒副作用, 而且利用率一般较低。为了提高药物使用的安全性和高效性, 避免有毒药物(如许多抗肿瘤药物)对正常细胞的伤害, 对药物的控制释放成了目前国内外药剂领域的一个重要课题^[4]。药物的控制释放是一门新兴的交叉学科, 其具体的内容就是使药物按设计的剂量, 在要求的时间范围内以一定的模式在体内释放或使药物在指定部位释放从而达到治疗某种疾病的目的^[5]。

在药物缓释体系中, 除了药物本身外, 药物载体材料在缓释制剂的研究过程中起着非常重要的作用, 不同性质的药物载体也具有不同的药物释放行为。药物缓释载体在维持血药浓度水平, 减少给药次数, 降低药物毒性, 提高药物疗效等方面具有重要的作用^[6]。因此, 对药物缓释载体的研究一直非常活跃, 例如, 治疗糖尿病的胰岛素缓释纳米粒子^[7]、胃漂浮型微球^[8]、治疗癌症的缓释栓塞^[9]、基因药物的输送与

收稿: 2010-11-01; 修回: 2011-01-11;

基金项目: 国家 863 项目子课题(2006 A A 100204);

作者简介: 王香梅(1968—), 女, 教授, 主要从事功能高分子材料的研究;

* 通讯联系人: E-mail: wangxiangmei@nuc.edu.cn.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

缓释^[10~11]等。目前,正在开发的生物降解型药物缓释用高分子材料主要有天然高分子和合成高分子。天然高分子有多糖类(如壳聚糖、环糊精)、蛋白质类(如胶原、白蛋白等);合成高分子主要有聚乳酸、聚酸酐、氨基酸类聚合物、聚磷酸酯、聚膦腈、聚碳酸酯等^[1]。

2 同轴静电纺丝技术的发展和原理

静电纺丝的概念可以追溯到上个世纪,在 1934 年 Formhals^[12]设计了第一套在电场力作用下纺高聚合物纤维的装置,申请了世界上第一个静电纺丝的专利。随后相当长一段时间又有多项专利出现。近年来,随着对纳米材料研究的兴起,静电纺丝已经成为一种重要的纳米材料加工技术。目前已有超过 100 种天然和人工合成高分子材料被成功地电纺成纳米纤维,使得这种技术重新受到重视并出现了大量的文献^[13]。

静电纺丝是高压静电场(一般在几千到几万伏)在毛细喷丝头和接地极间瞬时产生一个电位差,使毛细管内聚合物溶液或者熔融体(一般为非牛顿流体)克服自身的表面张力和粘弹性力,在喷丝头末端呈现半球状的液滴。随着电场强度增加,液滴被拉成圆锥状即 Taylor 锥。当电场强度超过某一临界值后,将克服液滴的表面张力形成射流,在电场中进一步加速,直径减小,拉伸成一直线至一定距离后弯曲,进而循环或者循着螺旋形路径行走,伴随溶剂挥发或熔融体冷却固化,终落在收集板上形成纤维^[1]。

发射物质的形状要受表面张力、粘度、导电性等因素的影响。表面张力趋向于使喷射体团缩成球状,电荷斥力趋向于增加表面积,粘弹力反抗射流外形的急剧改变,它们都趋向于使发射物质形成纤维^[14]。在射流过程中,静电斥力、库仑力和表面张力的共同作用下,聚合物射流会沿着不稳定的螺旋轨迹弯曲运动,在几十毫秒内被牵伸千万倍,从而形成亚微米级至纳米级超细纤维^[15]。同时溶剂快速挥发,雾滴或纤维的直径可缩小至数十纳米,远小于常规方法所获取的特征尺寸^[14]。

聚合物溶液或熔体经静电射流后成的形貌与尺寸不仅与聚合物溶液或熔体的黏度、电导率、表面张力、聚合物的相对分子质量等性质有关,还与施加的电压、液体流速、接收距离等工艺参数有关。影响同轴静电纺丝过程的因素概括起来主要有溶液性质,例如芯壳溶液的粘度、电导率、表面张力等;可控变量,例如芯壳流速及其流速比、尖端和收集装置之间的距离与施加的电压;环境参数,包括温度、湿度、纺丝室的气流速度等,有关报道的实验结果归纳见表 1^[16]。

表 1 电纺工艺参数对纤维形貌的影响

Table 1 The effect of process parameter on morphology of fibers

		浓度	气体流速	喷射液流速	电压	聚合物相对分子质量	聚合物结晶度	电导率
大小	大	高	—	高	低	—	—	低
	小	低	—	低	高	—	—	高
形貌	光滑	高	低	高	高	高	高	—
	粗糙	低	高	低	低	低	低	—

近年来,人们试图将药物、酶、DNA 等活性物质混合到电纺纤维中,取得了一些成果。但这需要两者的溶剂一致,使适用范围受限。此外,两者的简单混合可能导致活性物质仅分布在纤维表面而引起迸发释放^[17]。近期,为了克服传统电纺的不足,一种新的电纺办法一同轴静电纺丝及其紧密相关的同轴射流技术,引起了人们极大的关注^[18~19],并被认为是静电纺丝技术最近的三大进展之一^[20]。

同轴静电纺丝的原理与传统的电纺相同,只是在装置上进行了改进。不同研究组报道的实验装置虽有差异,但其原理是一样的^[21]。芯质和表层材料的液体分装在两个不同的储液罐(如注射器)中。根据需要,芯质和表层液体可以分别是单一或多种聚合物溶液或熔融体、聚合物与陶瓷或金属/金属氧化物的混合溶液、药物或生长因子(芯质)等,液罐末端均连接一根内径不同的毛细管,内层毛细管套在外层毛细管内并保持同轴,两个毛细管之间根据需要留有一定的间隙,以保证外层液体能够顺利流出与芯质液体进行汇合。在需要精确计量的实验中,可采用单道或双道微量注射泵来控制芯质和表层液体的流量。实

验时对内外层液体施加相同或不同的高压电场,使从两个同轴但不同直径的喷管中喷出的芯质和表层材料的液体形成同心分层流。由于纺丝过程中两种液体在喷口处汇合的时间很短,加上聚合物液体的扩散系数较低,固化前不会混合到一起。在高压电场力作用下,经高频拉伸、弯曲甩动变形并固化为超细共轴复合纳米纤维,根据需要可以用不同的收集装置收集^[22]。

同轴射流的控制比常规射流复杂,诸多因素皆会影响复合结构的稳定性,Gupta 等^[23]对此进行了系统的归纳:(1)鞘层溶液的粘度要足够大,以克服芯-鞘界面张力,形成复合泰勒锥;而芯层溶液的粘度要求较低,但不能低于某一临近值,否则将会破坏复合射流结构;(2)芯层或鞘层溶液的增加都将使纤维直径变粗;(3)芯-鞘溶液是否必须互不相溶存在着争议;(4)不宜采用高挥发性的溶剂,当芯层溶剂是高挥发性时将会形成纳米带等异常结构;而当鞘层溶剂是高挥发性时则会出现内外层射流的劈裂以及多头喷射等;(5)芯层溶液导电性增大将形成不连续的结构;而鞘层溶液电导增加有利于壳-芯结构的形成,这样就可以包裹低电导甚至不导电的芯层;(6)形成稳定复合结构的电压范围较窄,当电压过大时射流将发生劈裂;(7)芯-鞘层的流速有一个相对的范围,通常应使芯层的流速低于鞘层的流速。

3 同轴纺丝技术在药物控释体系中的应用

同轴静电纺丝被广泛用于制备壳-芯型纳米纤维结构,在生物医学等领域具有广泛的潜在用途,如保存不稳定的生物试剂或病毒,防止不稳定的化合物的分解,分子药物的持续释放,以及不影响芯层材料的同时对壳层材料进行功能化修饰等方面将发挥不可替代的作用^[24]。核-壳结构的电纺丝的优势在于:首先,解决了某些不能单纺的聚合物的纳米纤维的制备难题,如聚乙烯醇/聚苯胺(PVA/PAni)同轴共纺,解决了 PAni 不能单纺的难题^[25];其次,可以获得中空结构的纳米纤维,如 Ignacio 等^[26]将一种四乙基正硅酸盐(TEOS)溶胶作为外层溶液,以橄榄油或甘油作为内层模板,利用同轴纺丝技术制备出直径为 500nm 纤维管;另外,核-壳结构电纺丝可以在内层负载某些药物和生物活性因子,作为药物缓释载体及组织工程支架,如将牛血清白蛋白(FITC-BSA)负载在内层纺丝液体中,以疏水性聚己内酯(PCL)为外层,核壳结构微纳米纤维 PCL-*r*-FITC-BSA/PEG 可以明显地缓解 FITC-BSA 在释放初期的突释现象^[27]。此外,同轴静电纺丝技术具有一步成型的特点,由于在纤维成丝的过程中,纺丝液溶剂快速挥发,致使残留在核-壳结构中的溶剂较少^[28]。

何创龙等^[29]采用同轴静电纺丝技术制备了以 PCL 为壳层材料,脂溶性药物(白藜芦醇)和水溶性药物(硫酸庆大霉素)为芯层的双层复合纳米纤维。实验结果显示,随着聚合物的降解,芯层的药物能够平稳的释放,在相同时段降解液中测得的硫酸庆大霉素的含量远远大于白藜芦醇的含量,表明药物的释放量与药物的亲水性密切相关。通过合理调节壳层材料的成分和加工参数将能够获得理想的药物释放体系。

Jiang 等^[30~31]证明了同轴纺丝技术可以简便地在纤维中包埋水溶性生物活性物质,并实现控制释放。他们使用 PCL 作为外壳材料、蛋白质/聚乙二醇(PEG)作为内核材料,通过调节内核进料速率,制备得到了不同壳层厚度的核壳纤维。研究显示,壳层厚度会影响蛋白质的释放行为。其它水溶性大分子也可以作为内核材料,如 PEG、右旋糖苷等。

靳钰等^[32]通过同轴静电纺丝技术成功地制备出核-壳双层结构的壳聚糖/聚乙烯醇-聚碳酸亚丙酯电纺丝纤维。同单纺纤维相比,核壳结构的纤维直径分布较宽,在透射电镜下纤维壳层和核层界限清晰,并且成功地在芯层内负载羟基磷灰石,制备出负载生物活性陶瓷的复合纤维,为后续将核壳纤维应用在药物缓释、组织工程方面提供了研究基础。

王建广等^[33]应用同轴静电纺丝技术成功制备了以乳酸己内酯共聚物为壳,神经生长因子和牛血清蛋白为芯的纳米纤维缓释载体,通过调整芯层溶液的流速可以控制纳米纤维的直径。在各个时间点乳酸己内酯共聚物、牛血清蛋白、神经生长因子缓释上清液能够诱导肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC12)细胞分化神经元细胞、生长轴突,说明神经生长因子保持了一定程度的生物活性至少 8 周,说明该载体能够保持神经生长因子的生物活性并持续释放。

龙新云等^[28]以水溶性药物 5-FU 和脂溶性药物硝苯地平为模型药物,采用同轴静电纺丝丝技术分别将其载入以聚乙交酯丙交酯(PLGA)为壳层材料的纤维的芯部,研究显示,药物的体外释放行为与壳层纺丝液的浓度、壳层材料的相对分子质量、组成比有关。相似的载体,包覆不同的药物,药物的释放行为也不相同。在释放初期,5-FU 的释放曲线有明显的初期爆发释放,约 24h 后药物释放很缓慢。而对于硝苯地平而言,没有明显的突释现象,约 12h 后,药物释放曲线呈良好的线性释放。他们又将中药番荔枝代替模型药物包埋于纤维的芯部,研究结果表明,以 PLGA 为壳层材料的同轴静电纺丝纤维可以实现番荔枝的缓慢释放,且释放时间与释放量可以通过 PLGA 的相对分子质量和 LA/GA 的组成比来调节。

Kumar 等^[34]对于静电核壳纤维结构对亲水性物质的控释提出了分区控制的原理。他们使用亲水性药物胃复安作为模型,通过分别改变内核和外壳的物理和化学性质实现了对其释放速度的控制。分别使用不同的亲水性和疏水性的单纺纤维 PCL、聚丙交酯(PLLA)、PLGA_{80/20} 和以它们为壳层材料的核壳纤维进行实验,结果显示了不同释放规律。实验结果证明了分区释放在核壳纤维中的实现,并且分别对亲水性药物,多肽和质粒 DNA 的控释进行了实验。

相比其它包埋生物活性物质的方法,如油包水-乳液溶剂蒸发法、乳液冻干法、气泡-微滤法等,同轴静电纺丝技术具有简便、包埋量高、制备条件温和以及释放相对稳定等优点,因此将推动药物缓释在组织工程、创伤敷料和防术后粘连等生物医药领域中的应用。

4 结束语

对于理想的释药系统应该能使药物以零级动力学速率或其它可以控制的速率释放,并且随着药物释放殆尽,药物载体被人体吸收或排出体外。其中静电纺丝技术是为数不多的几种制备高分子纳米或微米长纤维的方法之一,尤其是同轴静电纺丝纳米载药技术具有恒速释放(零级释放),载药量大,降低突释等众多的技术优势,具有广阔的应用前景和巨大的市场潜力。而且静电纺丝法制备聚合物纳米纤维具有设备简单、成本低廉、操作容易以及高效等优点,被认为是制备大量聚合物连续纳米纤维最有效的方法。

尽管如此,由同轴静电纺丝技术制备纳米纤维仍然存在着一些局限。例如,目前采用静电纺丝制取纳米纤维的方法还仅局限于实验室阶段,开发产量高的静电纺丝机,将静电纺丝纳米纤维从实验室推向市场,将成果产业化有待今后进一步的深入研究。而对于药物载体材料来说,其研究发展方向则是要求具有符合要求的粘度、渗透性、亲水性、溶解性等特性;有一定强度及可塑性,能完全包裹芯材料,或药物与附加剂能比较完全地进入球的骨架内;合适的释药速度和良好的缓释功能。

参考文献:

- [1] 薛聪,胡影影,黄争鸣. 高分子通报, 2009(6): 38~47.
- [2] Greiner A, Wendorff J H. Angew Chem Int Ed, 2007, 46: 5670~5703.
- [3] Ignatious F, Baldoni J M. . USP 01, 02399, 2001.
- [4] 王改娉,周志平,盛维琛. 弹性体, 2008, 18(4): 63~66.
- [5] 王丹. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(6): 1107~1110.
- [6] 罗华丽,鲁在君. 高分子通报, 2006(7): 242~247.
- [7] 应晓英,胡富强,袁弘. 中国药学杂志. 2003, 38(12): 936~939.
- [8] 卢麒麟,朱康杰. 中国现代应用药学杂志, 2004, 21(6): 475~479.
- [9] Slivniak R, Ezra A, Domb A J. Pharmac Res, 2006, 23(6): 1306~1316.
- [10] Wang W, Itoh S, Matsuda A, Ichinose S, Shinomiya K, Hata Y, Tanaka J. Biomed Mater Res, 2008: 557~566.
- [11] Wang W, Itoh S, Matsuda A, Aizawa T, Demura M, Ichinose S, Shinomiya K, Tanaka J. Biomed Mater Res, 2008: 919~928.
- [12] Formhals A. US, 1975 504[P]. 1934-10-02[2007-05-10].
- [13] Huang Z M, Zhang Y Z, Kotaki M. Comp Sci Technol, 2003, 63: 2223~2253.
- [14] 苏好,杜晓松,蒋亚东,靖红军. 材料导报, 2009, 23(6): 85~89.
- [15] Zhang Y Z, Huang Z M, Xu X. Chem Mater, 2004, 16(18): 3406~3409.
- [16] 龙新云,张慎,廖永红. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(6): 68~76.
- [17] Kenawy E R, Bowlin G L, Mansfield K. Control Release, 2002, 81: 57~64.

- [18] Xin Y, Huang Z H, Li W W, Jiang Z J. *Eur Polym J*, 2008, 44, 1040~1045.
- [19] Zhan S H, Chen D R, Jiao X L. *J Coll Interf Sci*, 2007, 308(1), 265~270.
- [20] Dzenis Y. *Science*, 2004, 304, 1917~1919.
- [21] 鲍扬波, 王家俊, 胡巧玲. *纺织学报*, 2008, 29(2), 124~128.
- [22] 黄争鸣. 中国发明专利, 申请号: 200410016506. 8. 2004~02.
- [23] Moghe A K, Gupta B S. *Polym Rev*, 2008, 48, 353~365.
- [24] 黄争鸣, 杨爱昭. *高分子学报*, 2006(1), 134~137.
- [25] Yu J H, Fridrikh S V. *Adv Mater*, 2004, 16(17), 1562~1566.
- [26] Loscertsles I G, Barrero A, Márquez M. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 5376~5377.
- [27] Zhang Y Z, Wang X, Feng Y. *Biomacromolecules*, 2006, 7(4), 1049~1057.
- [28] 龙新云, 蔡晴, 杨小平, 隋刚. *中国生物医学工程学报*, 2009, 28(6), 904~909.
- [29] 何创龙, 黄争鸣. *复合材料学报*, 2005, 22(6), 1~8.
- [30] Jiang H L, Hu Y Q, Li Y. *J Controlled Release*, 2005, 108, 237~243.
- [31] Jiang H L, Hu Y Q, Zhao P C. *J Biomed Mater Res, Part B*, 2006, 79B, 50~57.
- [32] 靳钰, 聂俊, 周应山, 杨冬芝. *高分子学报*, 2008, (5), 410~415.
- [33] 王建广, 刘俊健, 范存义, 莫秀梅, 何创龙, 陈峰. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(23), 4440~4444.
- [34] Sandeep K T, Roey T, Eyal Z. *Int J Pharm*, 2010, 392, 209~217.

Advances of Coaxial Electrospinning Polymer Carriers for Drug Delivery

WANG Xiang-mei¹, WEI Xing², ZHANG Zhi-jun

(1. School of Chemical Engineering and Environment, North University of China, Taiyuan 030051, China;

2. School of science, North University of China, Taiyuan 030051, China)

Abstract: Electrospun nanofibers with a high surface area to volume ratio have received much attention because of their potential applications for tissue engineering scaffolds and drug delivery carriers. Electrospinning is a simple and effective technique for the preparation of micro-nano fibers. Developed from the traditional electrospinning, the coaxial electrospinning is a new method that can prepare continuous core-shell nanofibers or hollow nanofibers through a one-step process, which further enhance the applications of nanofibers in tissue engineering and drug delivery. With a simple introduction of the principle of drug delivery, this review focuses on the principle and development of coaxial electrospinning and its applications in drug delivery.

Key words: Coaxial electrospinning; Nanofiber; Drug delivery