泊洛沙姆 188 复合聚 *L*- 乳酸电纺纤维对多西他赛的增溶及缓释作用

王瑛颖[1]，董　欣[1]，孙丽敏[2*]，王　浩[1*]，温　梦[1]
（1. 锦州医科大学药学院，辽宁锦州 121001；2. 锦州医科大学附属第一医院，辽宁锦州 121001）

摘要：本研究考察了在泊洛沙姆 188 复合聚 *L*- 乳酸电纺纤维体系中多西他赛的释放行为以及药物载量对其本身释放行为的影响。将多西他赛、泊洛沙姆 188、聚 *L*- 乳酸共同溶解在二氯甲烷中形成均相溶液，其中泊洛沙姆 188 的复合量为聚 *L*- 乳酸质量的 220%、240%、260%、280%、300%，多西他赛的载量设为聚 *L*- 乳酸质量的 5%、10%、15%，静电纺丝制备了一系列载药电纺纤维。采用扫描电镜观察，可见所得载药纤维直径均为微米级，且均匀、无珠子状结构。用 X 射线衍射、差热分析、红外光谱等方法考察材料复合状态，结果显示多西他赛在纤维中复合良好，泊洛沙姆 188 在纤维表面有析出。通过测定纯水中多西他赛从电纺纤维中的释放量，绘制释放曲线，所得释放数据能用 Lagergren 方程的相似形式进行拟合。结果表明，载药体系在释放过程中能有效增溶多西他赛。随着泊洛沙姆 188 复合量的增高，药物释放量略有增加；但随着多西他赛载量的增高，药物释放量大幅减少。当泊洛沙姆 188 复合量为 300%、多西他赛载量为 5%时，纤维中多西他赛的 672 h 累积释放率为 59.36%，绝对释放量为 7.3 mg/g。

关键词：多西他赛；电纺纤维；静电纺丝；泊洛沙姆 188；聚 *L*- 乳酸；缓释
中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)02-0214-11
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.008

Dissolving and Sustained-release Effect of Poloxamer 188 Complexed Poly *L*-Lactic Acid Electrospun Fibers on Docetaxel

WANG Yingying[1], DONG Xin[1], SUN Limin[2*], WANG Hao[1*], WEN Meng[1]
(*1. School of Pharmaceutical Science, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001;*
2. The First Affiliated Hospital, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001)

ABSTRACT: The release behaviors of docetaxel from a series of Poloxamer188 composite poly *L*-lactic acid electrospun fibers and the effect of drug incorporation amount on its release behavior were investigated. Docetaxel, poloxamer 188 and poly *L*-lactic acid were all dissolved in dichloromethane to form a homogeneous solution. The composite amount of poloxamer 188 and the loading amount of docetaxel were set as 220%, 240%, 260%, 280% and 300% of the mass of poly *L*-lactic acid, and 5%, 10% and 15% of the mass of poly *L*-lactic acid. Then, a series of electrospun fibers incorporated with docetaxel were prepared by electrospinning. The observation results of scanning electron microscopy revealed that all the products were micro-scale fibers with uniform diameter and without beads structure. The results of X-ray diffraction, differential thermal analysis and infrared spectroscopy showed that docetaxel was well combined within the fibers, while poloxamer 188 separated on the fiber surfaces. By measuring the release amount of docetaxel from electrospun fibers in pure water, the release curves were drawn, and the release data obtained could be fitted with the similar form of Lagergren equation. The results also showed that docetaxel was of being solubilized during the whole release process. As poloxamer 188 composite content increased, the drug release amount slightly increased. As docetaxel loading amount increased, the drug release amount decreased significantly. When composite amount of poloxamer 188 was 300% and the loading amount of docetaxel was 5%, cumulative release of the drug at 672 h in pure water was 59.36%, and its absolute release was 7.3 μg/mg fiber.

Key Words: docetaxel; electrospun fiber; electrospinning; poloxamer 188; poly *L*-lactic acid; sustained-release

过去的半个世纪内，基于微粒分散体系的药物释放系统一直是抗肿瘤药新剂型开发的增长点和热点，但其静脉注射给药所关联的网状内皮系统吞噬效应、加速血液清除效应，以及微粒分散体系在工业放大生产、贮存过程中的物理和化学稳定性等问题，使其实际应用受限[1—2]。近年，人们将一些注意力重新放在病灶原位植入化疗的研究上。相比于基于循环系统的全身给药，该给药方式有若干优点：由于直接在肿瘤病灶部位释放药物，所以可较大程度地提高药物在肿瘤部位的浓度，同时减少药物在循环系统和非靶器官的浓度，进而提高靶向指数和治疗指数、减少总体给药量。原位植入系统包括微球、水凝胶、薄膜、模块、纤维等[3—4]。其中，电纺纤维引起了人们的较多关注，原因是其兼具其他植入剂型的优点，同时又能够规避它们的缺点。例如：微球制备一般采用的乳化 - 溶剂挥发法会导致制备过程中药物的外泄，所以体系载药量较低；水凝胶对水不溶性药物的载药量较低且突释现象较为常见；水不溶性高分材料所形成的薄膜等会导致药物释放不完全以及缓释相过短。而电纺纤维由于在气相中固化成形，排除了液相对静电纺丝系统中其他材料尤其是亲水性材料复合量和复合行为的影响，所以在制备多重释放体系时颇显优势[5—6]。

近 10 年来，不少研究将水溶性高分子作为功能复合材料、以水不溶高分子为成纤维材料，通过静电纺丝工艺制备供局部应用的载药纤维，它们中的大多数能实现一定程度的药物缓释。尤其引人注意的是，一部分电纺纤维能将水不溶性药物以被表面活性剂增溶的方式释放至水性释放介质中，解决了水不溶性药物释放时的溶解状态问题，同时也增加了体系中药物的释放率，以进一步增加被载药物的利用率[7—9]。

紫杉烷类药物既不溶解于水、也不溶解于植物油，其增溶问题一直是药剂学研究中的热点之一，尤其是将此问题与制备能在释放过程中有效增溶紫杉烷类药物的固体剂型相结合，更是药剂学研究的热点加难点[10—12]。目前已有基于细胞毒机制的紫杉烷类药物的胶束、脂质体、白蛋白纳米粒等上市制剂，但其对肿瘤细胞的靶向指数和不良反应发生率并未达到人们的预期。近 10 年来，有很多载紫杉烷类药物电纺纤维的研究，其中采用泊洛沙姆 188 复合聚 *L*- 乳酸电纺纤维来包裹和释放多西他赛（docetaxel，**1**）尤为引人注意。前期研究结果表明，以重均分子量约 150 000 的聚 *L*- 乳酸制备电纺纤维时，**1** 呈现缓释特征，这为 **1** 的局部缓释制剂的开发提供了思路。但这些研究中仍然存在一些问题：如 **1** 载量较多时在释放初始阶段会有药物以结晶状态脱离纤维的现象发生；当载量较少时药物释放率太低，导致药物绝对释放量太少等。初步分析，原因可能是聚 *L*- 乳酸结合了相当比例的泊洛沙姆 188，导致体系有效增溶的 **1** 比例过低[9,13]。

本试验采用重均分子量为 300 000 的聚 *L*- 乳酸为成纤维材料，在保证体系黏度能顺利进行静电纺丝形成连续纤维的情况下能大大减少体系中聚 *L*- 乳酸的用量，并且同时提高泊洛沙姆 188 的复合量至聚 *L*- 乳酸质量的 200%甚至 300%，以期通过增大体系中未紧密结合的泊洛沙姆 188 的比例而最终增加 **1** 的溶解性和释放量。

1 仪器与试药

DW-P103-1ACEO 型静电发生器（天津东文静电发生器厂）；TM3000 型扫描电镜（日本 Hitachi 公司）；D/MAX-2500 型广角 X 射线衍射仪（日本 Rigaku 公司）；HS-DSC-101 型差示热分析仪（上海和晟仪器科技有限公司）；IRAffinity-1S 型傅里叶变换红外光谱仪和 Elite LaChrom 型高效液相色谱仪（包括 L-2400 型紫外检测器和 L-2130 型泵，日本 Shimadzu 公司）。

1 原料药（大连美仑生物技术有限公司，含量 >

收稿日期：2021-07-05

基金项目：辽宁省药物作用与质量评价专业技术创新中心与辽宁省海洋生物活性物质重点实验室主任基金(2020-06)、山东省药学科学院科研平台开放课题(SPKLBP201801)

作者简介：王瑛颖(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：电纺纤维药物新剂型。

通信作者：王 浩(1980—)，男，副教授，博士，硕士研究生导师，从事电纺纤维药物控释体系的研究。

E-mail：2414860954@qq.com

孙丽敏(1982—)，女，主治医师，从事基础医学和药学研究。

E-mail：slm2007@sina.com

99.0%，批号 S0901A）；泊洛沙姆 188（德国 BASF 集团，含量 >99.0%）；聚 *L*- 乳酸（由 *n*- 十二醇引发 *L*- 丙交酯合成得到，重均分子量 306 000）；乙腈为色谱纯，二氯甲烷为分析纯，水为去离子水。

2　方法与结果

2.1　固体分散体的制备及其溶出度测定

采用旋蒸法来制备固体分散体。设定泊洛沙姆 188 的质量为 1 g，按泊洛沙姆 188 质量的 2.5%、5%、10%、15%、20%、25% 分别精密称取 **1** 原料药，混合。将上述 6 组混合物溶解在二氯甲烷 5 ml 中，于 70 ℃水浴中旋转蒸发溶剂 4 h 以上。除去溶剂后减压干燥 24 h，即得 6 组固体分散体，命名为 $S_{2.5\%}$、$S_{5\%}$、$S_{10\%}$、$S_{15\%}$、$S_{20\%}$、$S_{25\%}$。分别精密称取 10 mg 于释放介质（纯水）10 ml 中进行释放研究，以考察泊洛沙姆 188 对 **1** 的增溶能力。

释放试验[14]：在恒温空气浴摇床上以 100 r/min、37 ℃的条件振摇。在设定的时间点，取出装有释放介质的 EP 管，离心 (179.04×*g*) 3 min，吸取上清液采用 HPLC 法测定 **1** 的含量，换算成累积释放率后绘制释放曲线。结果如图 1 所示。

色谱条件[15]：色谱柱 Elite® C_{18} 柱 (4.6 mm×200 mm，5 μm)；流动相 乙腈∶水 (50 ∶ 50)；检测波长 230 nm；流速 1 ml/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μl。

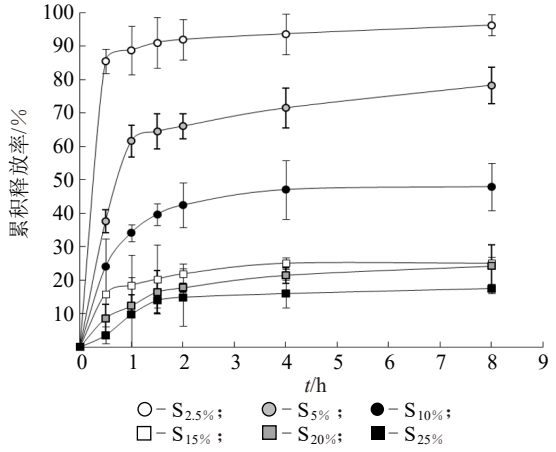


图 1　不同固体分散体的累积释放曲线（*n*=3）

Fig.1　Release Curves of Different Solid Dispersions (*n*=3)

由图 1 可见，随着 **1** 添加量的逐渐升高，溶出速率越来越慢，提示体系有效增溶的 **1** 的比例越来越少。这是由于在水性介质中，亲水亲油平衡 (HLB) 值为 16 的泊洛沙姆 188 可形成正胶束，其亲脂内核对水不溶性药物的结合量是有一定限度的；同时 **1** 相对分子质量较大 (807.88)，过多投料也不利于包载。图 1 显示，**1** 占泊洛沙姆 188 质量的 2.5% 时才能完全释放，这可能是接近泊洛沙姆 188 对 **1** 增溶能力的极限。

2.2　**1** 电纺纤维的制备与表征

2.2.1　静电纺丝及纤维形态

照表 1 中的设计量称取 **1**、泊洛沙姆 188 和聚 *L*- 乳酸，共同溶解在二氯甲烷 8 ml 中，磁力搅拌 48 h 得无色、透明、均一的纺丝溶液。参考预试验结果和已有文献[6—7,9]，确定本试验纺丝条件如下：纺丝电压为 15 kV，供液速度为 (2.5±0.2) ml/h，针头喷丝口与锡箔平面之间的距离（即纺丝距离）为 30 cm，空气温度为 (25±5) ℃，空气相对湿度为 65%。施加电压后，发现纺丝溶液在针头处形成了 Taylor 锥并拉成纤维，以高速不规则的螺旋轨迹运行至接收屏上。纺丝完毕后，接收屏上形成了一张由纤维层积而成的、厚约 0.5 mm 的纤维毡[9]。揭下后，在 (40±2) ℃下减压干燥 24 h 即得最终产品。

表 1　不同电纺纤维的处方组成和直径

Tab.1　Formulation Compositions and Diameters of Different Electrospun Fibers

编号	名称	聚*L*-乳酸/mg	泊洛沙姆 188/mg	**1**/mg	直径/μm (*n*=100)
F1	$F_{5\%,220\%}$	300	660	15	2.27±0.36
F2	$F_{5\%,240\%}$	300	720	15	2.21±0.23
F3	$F_{5\%,260\%}$	300	780	15	2.48±0.31
F4	$F_{5\%,280\%}$	300	840	15	2.52±0.33
F5	$F_{5\%,300\%}$	300	900	15	2.86±0.35
F6	$F_{10\%,220\%}$	300	660	30	2.37±0.33
F7	$F_{10\%,240\%}$	300	720	30	2.62±0.37
F8	$F_{10\%,260\%}$	300	780	30	2.82±0.24
F9	$F_{10\%,280\%}$	300	840	30	2.98±0.32
F10	$F_{10\%,300\%}$	300	900	30	2.55±0.29
F11	$F_{15\%,220\%}$	300	660	45	2.43±0.24
F12	$F_{15\%,240\%}$	300	720	45	2.88±0.29
F13	$F_{15\%,260\%}$	300	780	45	2.64±0.36
F14	$F_{15\%,280\%}$	300	840	45	2.64±0.36
F15	$F_{15\%,300\%}$	300	900	45	3.14±0.41

将不同处方的纤维毡剪切成 5 mm×5 mm 的小片，然后用导电胶固定在金属台上并用金真空蒸镀后置扫描电镜下观察。各纤维的低放大倍数形态如图 2 所示，可见所有样品中均未见无珠子状结构且纤维直径较为均一；高放大倍数形态如图 3 所示，可见纤维表面光滑且无结晶状态物质析出。

采用 Nano Measurer 1.2 图形尺度软件，调取所得扫描电镜图片，随机选取 100 个纤维径向部位进行手动测量，计算纤维直径，所得结果如表 1 所示，可见各处方纤维直径均在 5 μm 以下。

2.2.2 材料复合及载药状态表征

本试验采用 X 射线衍射、差热分析、红外光谱 3 种方法表征载药纤维材料的复合以及载药情况，并与物理混合物（**1**、泊洛沙姆 188 和聚 *L*- 乳酸质量比为 5 ∶ 300 ∶ 100，下同）进行对照。

2.2.2.1 X 射线衍射分析

剪下 5 cm×5 cm 的纤维膜，固定在镂空的金属片上并置于广角 X 射线衍射仪中，室温下测试。扫描范围：5 ～ 80 °，扫描速率：5 °/min。图 4 为原辅料和载药纤维的 X 射线衍射图谱。

由图 4B 可见，**1** 原料药在 10 ～ 30 ° 呈现较多的特征峰；泊洛沙姆 188 在 19.1 和 23.3 ° 处有明显的特征峰，此外在 25.7 ～ 27.3 ° 处还有 1 个衍射强度不大但宽展的小峰；聚 *L*- 乳酸在 16.7 和 19.1 ° 处有明显的特征峰。**1** 为结晶性药物，聚 *L*- 乳酸为半结晶聚合物，而载药纤维图谱上均未见二者的特征峰（图 4A），提示经均相溶液静电纺丝后二者均转化为无定形状态。与此同时，所有载药纤维均呈现相似的衍射图谱，其中有 4 个明显的特征峰，其中 3 个可归属为泊洛沙姆 188 的特征峰。在 21.3 ° 处，所有载药纤维图谱中均出现 1 个新出现的峰，且与纤维中的 3 种材料特征峰未能对应，可能是纤维中高分子成分的构象发生明显改变引起的。

以上信息提示经均相溶液静电纺丝后，只有泊洛沙姆 188 在纤维表面有单体结构出现，再结合扫描电镜照片所显示的纤维表面未出现分相和析出物的现象，推测泊洛沙姆 188 在纤维表面以有序成型的方式存在。泊洛沙姆 188 在聚 *L*- 乳酸电纺纤维表面上析出单体这一现象已经有较多文献报道，在这些研究中，泊洛沙姆 188 与聚 *L*- 乳酸的质量比

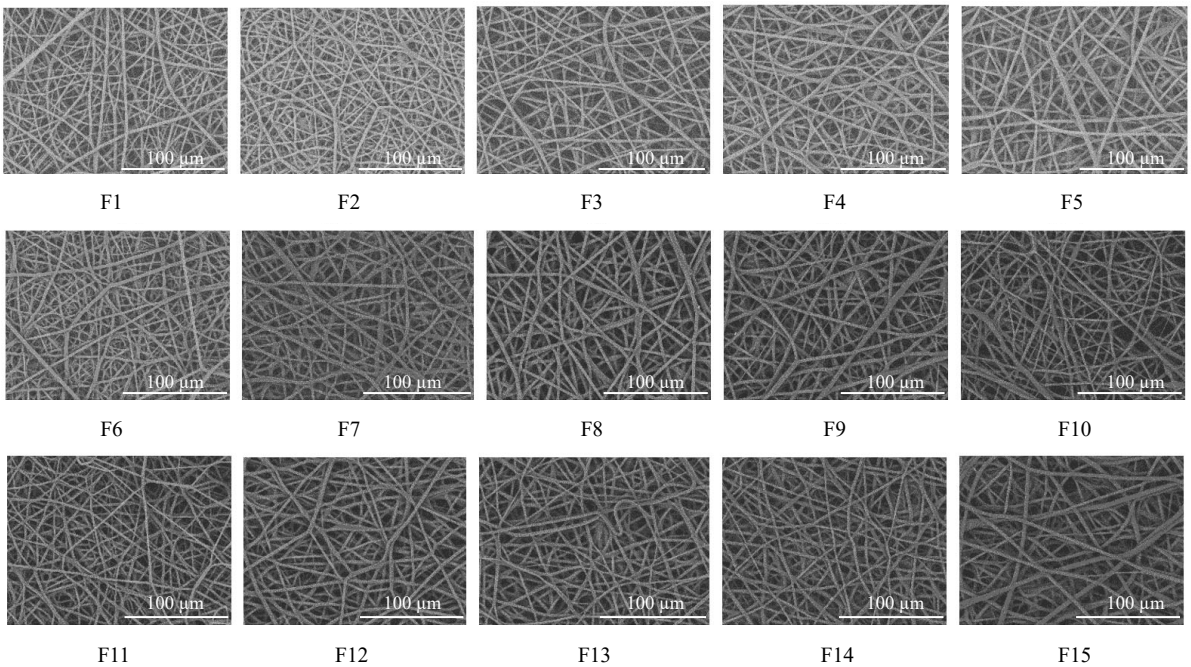


图 2 低放大倍数下系列载 **1** 纤维的形态（×1 000）

Fig.2 Morphologic Images of a Series of Fibers Incorporated with **1** under Low Power Magnification (×1 000)

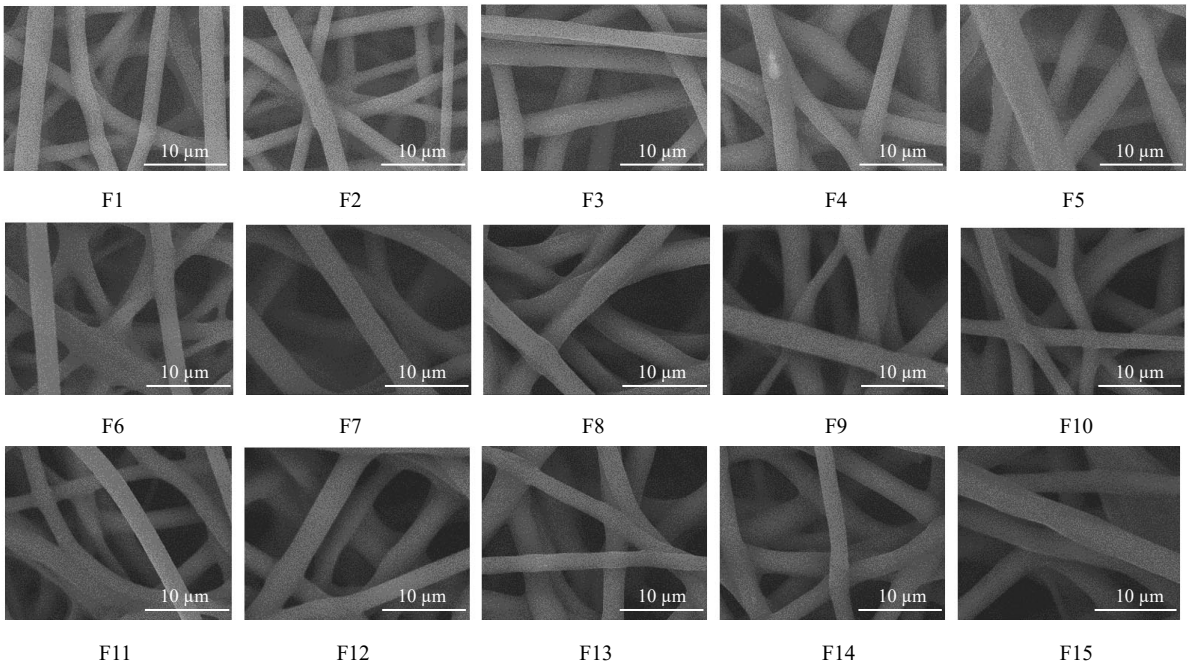
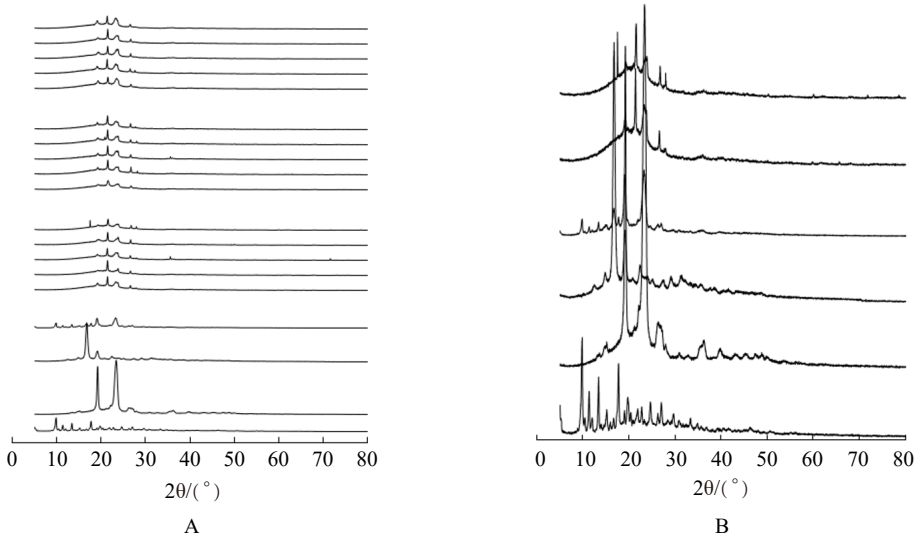


图 3　高放大倍数下系列载 1 纤维的形态（×8 000）

Fig.3　Morphologic Images of a Series of Fibers Incorporated with **1** under High Power Magnification (×8 000)



A：全局对比图（从下至上依次为 **1**、泊洛沙姆 188、聚 *L*- 乳酸、物理混合物、F1 ～ F15），

B：典型样品放大对比图（从下至上依次为 **1**、泊洛沙姆 188、聚 *L*- 乳酸、物理混合物、F1 和 F5）

图 4　X 射线衍射图谱

Fig.4　X-Ray Diffraction Patterns

均小于 1。本试验中泊洛沙姆 188 与聚 *L*- 乳酸的质量比已在 2 ： 1 以上，所以其从纤维表面上析出是可以预见的。该现象一方面可能导致 **1** 的突释，另一方面可能有助于 **1** 的增溶 [9,13,16—17]。

2.2.2.2　差示热分析

取纤维毡等样品约 25 mg，置合金样品盒内压封，在氮气流保护下从 25 ℃升温至 400 ℃，升温速率为 5 ℃ /min。图 5 为组成纤维的 3 种原料和系

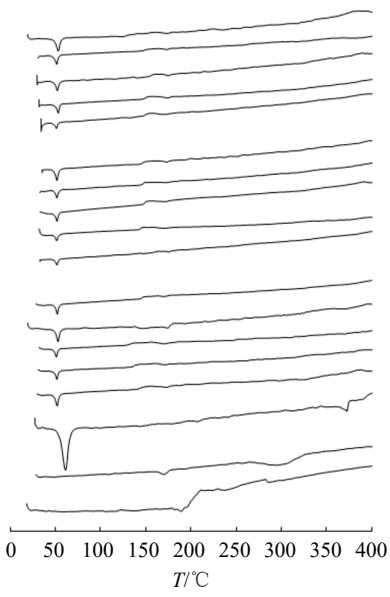


图 5 差热分析曲线（从下至上依次为 **1**、聚 *L*- 乳酸、泊洛沙姆 188、F1 ～ F15）

Fig.5 Differential Thermal Analysis Curves (from Bottom to Top: **1**, Poly *L*-Lactic Acid, Poloxamer 188, F1 – F15)

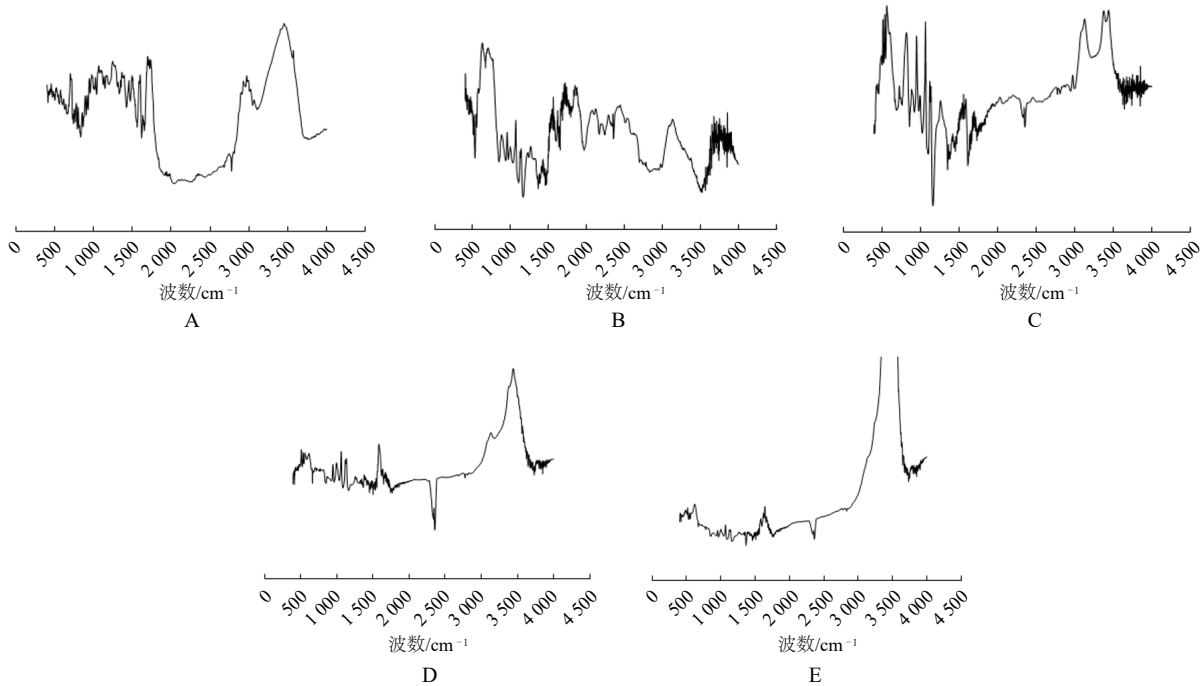
列载药纤维的差热分析曲线。

由图 5 可见，**1** 的热分析曲线虽然有特别的形态，但特征峰不甚明显，在 174.7 ～ 180.5 ℃有较明显的吸热峰，随后曲线向放热方向偏折，可能在此温度下已开始分解。在所有复合载药电纺纤维中，上述特征体现得不明显，但在 100 ～ 200 ℃区间曲线有波动，分析原因是 **1** 在体系中的含量较少，含量最高（F11）时也仅有 4.48％。泊洛沙姆 188 在 52.2 ℃处有明显的吸热峰，同时在所有载药复合纤维中在此处也有峰，说明泊洛沙姆 188 在复合载药电纺纤维中确有以单体存在的情况，这佐证了 X 射线衍射分析的结果。但泊洛沙姆 188 单体存在于纤维表面还是内部仍不能确定，还需要依据红外光谱和药物释放试验等进一步确定。

2.2.2.3 红外光谱分析

取溴化钾粉末 200 mg，加入待测样品 1 mg，研细，以 80 MPa 的压力压片 5 min，得到溴化钾片，放入样品槽内进行扫描。图 6 为典型样品的红外光谱图。

分析各样品特征性较强的高频区内的特征峰，可见 **1** 在 2 600 ～ 3 800 cm^{-1} 有明显的 2 个相互叠加的峰，这应该是由 **1** 中的羟基和酰胺键引起的，



A：**1**，B：泊洛沙姆 188，C：聚 *L*- 乳酸，D：F1，E：F15

图 6 典型样品红外光谱图

Fig.6 Infrared Spectra of Typical Samples

酯键在该区亦可引起泛频峰，但尚不能归属。泊洛沙姆 188 在高频区（2 500 ～ 3 700 cm^{-1}）的 2 个峰应归属于其分子中的甲基、亚甲基、次甲基等基团中伯、仲、叔碳原子的 C-H 伸缩振动和弯曲振动。聚 *L*- 乳酸在 3 000 ～ 3 600 cm^{-1} 的 2 个峰中，有 1 个可归属为该物质典型的叔碳基团中 C-H 键的伸缩振动，该峰一般出现在 2 850 ～ 3 000 cm^{-1} 处，另 1 个峰可归属为出现在约 3 450 cm^{-1} 处的 C=O 键的泛频峰 [18]。

图 7 为所有原辅料和载药纤维的红外光谱图。总体来说，低频区（400 ～ 2 000 cm^{-1}）谱图展现了 **1**、泊洛沙姆 188 和聚 *L*- 乳酸的特征峰及它们相互作用后的峰，但用于定性的意义不大。各样品在高频区（3 000 ～ 4 000 cm^{-1}）的透光率随着 **1** 载量的增加而急剧增加，远超其他频率的峰，该区域可以用来对材料的复合情况进行考察。在此位置的峰归属仅有 2 种可能：第一是酯键的伸缩振动峰，其在约 3 450 cm^{-1} 处有弱的泛频峰；第二是分子间氢键在约 3 500 cm^{-1} 处的二聚缔合和 3 320 cm^{-1} 处的多聚缔合所产生的强吸收峰。考虑到 **1** 结构中有 3 个羟基、5 个酯键、1 个酮基、1 个环丙醚基团，泊洛沙姆 188 和聚 *L*- 乳酸中分别含有能够与 **1** 形成氢键的醚键和酯键，根据这些事实推测前述现象可能是 **1** 与泊洛沙姆 188、聚 *L*- 乳酸以及其他 **1** 分子形成分子间氢键的结果。其强度随着 **1** 载量的增加而急剧增加更提示了有越来越多的分子间氢键产生。这说明经静电纺丝后药物与 2 种高分子发生了复合，以形成氢键最为典型。形成较多的氢键会较多地消耗泊洛沙姆 188 和聚 *L*- 乳酸的极性基团，导致体系的亲水性降低，进而导致药物的释放变慢。

2.2.2.4　小结

综合以上表征结果可知，经静电纺丝后，**1** 原料药、泊洛沙姆 188、聚 *L*- 乳酸发生了复合。在纤维表面不存在未复合的 **1**，说明纤维对药物包裹良好，**1** 在纤维表面未以单体存在，亦不可能降低纤维的亲水性，这可能有利于药物的释放。在纤维表面和内部均存在未复合的泊洛沙姆 188，这是纤维浸润和 **1** 能从纤维内部扩散出来的有利因素。**1** 与泊洛沙姆 188 以及聚 *L*- 乳酸之间以氢键的方式结合会产生两方面结果：与泊洛沙姆 188 的复合会有助于其从纤维中的释放，与聚 *L*- 乳酸的复合会导致其固定在纤维基质中难以释放。所以，进一步采用 **1** 释放量经时曲线对载药纤维进行表征 [18]。

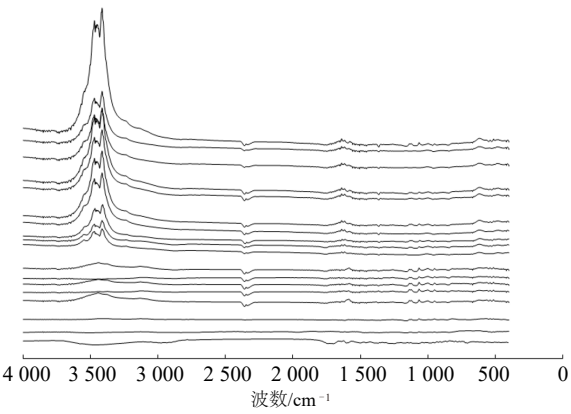


图 7　红外光谱图（从下至上依次为 **1** 原料药、泊洛沙姆 188、聚 *L*- 乳酸、F1 ～ F15）

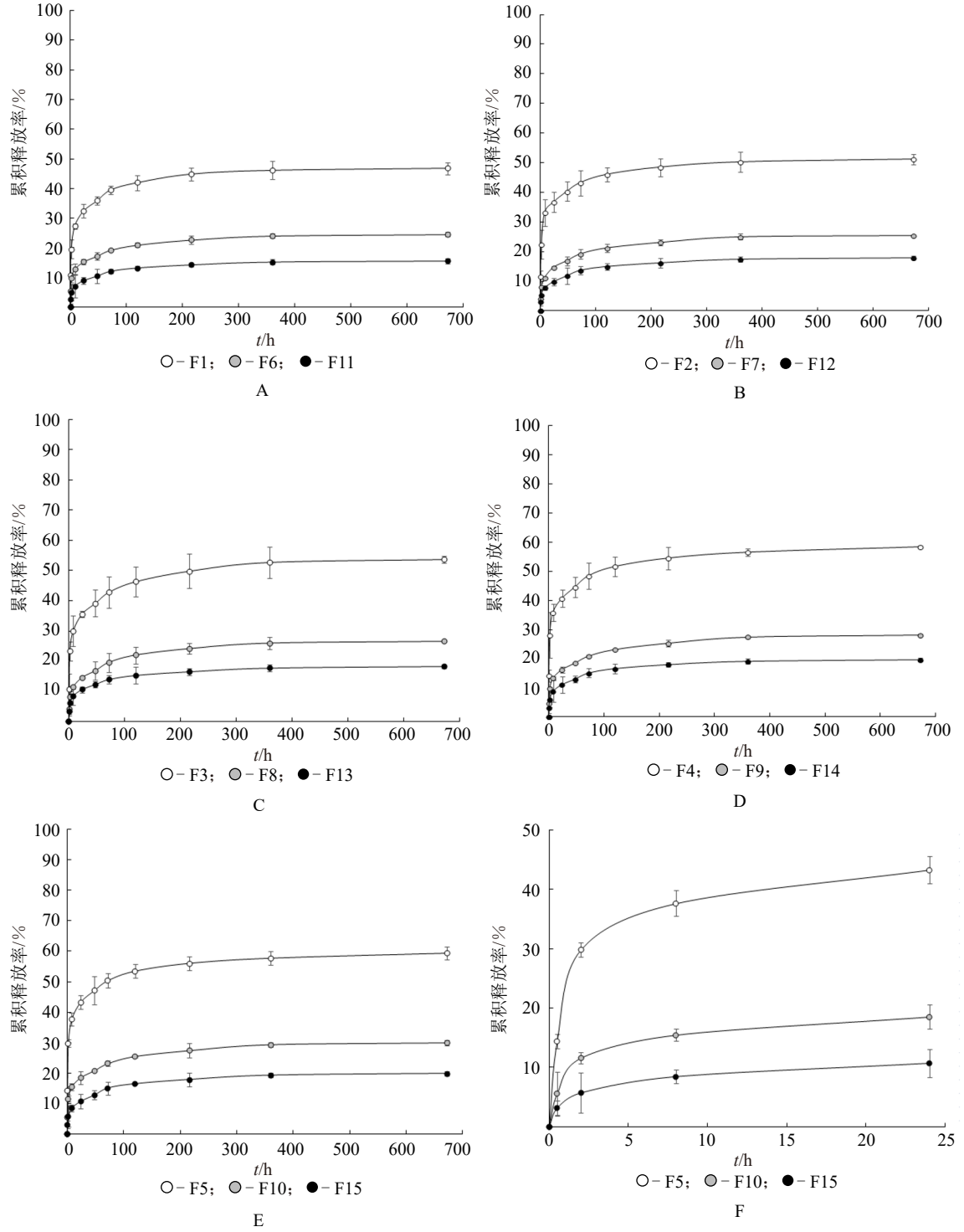
Fig.7　Infrared Spectra (from Bottom to Top: **1**, Poloxamer 188, Poly *L*-Lactic Acid, F1 – F15)

2.3　药物释放试验

将样品剪切成约 5 cm×5 cm 的正方形，使每片质量约为 50 mg，浸入纯水（释放介质）10 ml 中，置恒温空气浴摇床中在 37 ℃、100 r/min 的条件下振摇释放。在设定的时间点取出全部释放介质（及时补充同温等量介质），过滤，取滤液进行 HPLC 测定，计算释放介质中 **1** 的含量，再绘制绝对释放量和累积释放率的经时曲线，结果见图 8。

试验持续进行了 672 h，即 28 d。整个释放过程中，所考察的 15 种纤维在任何取样点的释放介质均保持澄清，未出现肉眼和光学显微镜下可见的结晶，且释放介质中可测出 **1**，同时鉴于聚 *L*- 乳酸的非水溶性及泊洛沙姆 188 的良好水溶性，说明 **1** 的释放均以被泊洛沙姆 188 增溶的方式释放。

结果表明，在 **1** 载量相同的情况下，随着纤维中泊洛沙姆 188 复合量的增高，**1** 的绝对释放量有微量增高。**1** 载量为 5%、泊洛沙姆 188 复合量为 300% 的纤维即 F5 释放了最多的药物，约为 36.6 mg/ml，换算后每毫克纤维能够释放约 7.3 mg



A ～ E：泊洛沙姆 188 复合量分别为 220%、240%、260%、280%和 300%时 **1** 的累积释放率，F：泊洛沙姆 188 复合量 300%时药物 1 d 内的累积释放率

图 8　系列电纺纤维中 1 的释放行为（*n*=3）

Fig.8　Release Behaviors of **1** from a Series of Electrospun Fibers（*n*=3）

的 **1**。同时观察到，不论药物载量和泊洛沙姆 188 复合量如何，3 个系列 15 种载药纤维中 **1** 的最终释放量都约为 35 mg/ml，这可能是该体系中药物的释放极限，可能提示了其载药和释放机制，即当 **1** 的载量超过 5%后，增加的药量并未被泊洛沙姆 188 增溶而释放。考虑到 15 种纤维中的 **1** 在前 100 h 即释放了总量的 50%以上，例如 F5、F10、F15 在 72 h 的累积释放率分别为 50.35 %、23.14 %、15.08%，在 672 h 的累积释放率分别为 59.36%、29.97%、19.87%，2 个采样点数据的比值分别为 0.848、0.772、0.759。由此推测，可释放 **1** 的部位可能更靠近纤维表面。

在 **1** 的载量相同时，随着泊洛沙姆 188 复合量的增高，药物累积释放率逐渐增高，提示增加泊洛沙姆 188 的用量可释放更多的 **1**。原因是泊洛沙姆 188 可增加纤维的亲水性，并在纤维内部提供亲水孔道，有利于水不溶药物在纤维内部的移动以及后续的释放。同样，随着泊洛沙姆 188 复合量增高，**1** 突释量随之增高（见图 8F）。

当泊洛沙姆 188 复合量相同时，随着 **1** 载量的增高，药物累积释放率逐渐降低，表现为在泊洛沙姆 188 复合量 220%～300%时，纤维中 **1** 的累积释放率依序为：5%载药量纤维 >10%载药量纤维 > 15%载药量纤维。提示 **1** 载量的增高会增加纤维的疏水性，不利于其本身在纤维内部的移动以及后续的释放，且由于其本身要耗用一定量的泊洛沙姆 188 来进行增溶，相当程度地减少了泊洛沙姆 188 所提供的亲水性。

对比上述 2 类结果可见，**1** 载量对其本身释放的影响要比泊洛沙姆 188 复合量大得多。例如，当泊洛沙姆 188 的复合量从 220%升高至 300%时，5%载药量纤维的最终累积释放率从 46.8%升至 59.4%，差值为 12.6%，而当载药量从 5%升高至 10%和 15%时，220%泊洛沙姆 188 复合量的纤维中 **1** 的累积释放率从 46.8%降至 24.5%和 15.2%，差值为 22.3%和 31.6%。

释放结果还表明，各纤维中 **1** 的突释量并不高。以 0.5 h 的累积释放率为评价突释量的指标，可见泊洛沙姆 188 复合量为 300%时，各载药量纤维中 **1** 在 0.5 h 的累积释放率最高，但相比其他模型药物（如来曲唑、阿那曲唑等）其突释量仍较少，如图 8F 所示。**1** 能够从纤维中释放且有一定的突释量是因泊洛沙姆 188 所提供的亲水性导致的，但另一方面根据 X 射线衍射分析的结论，在纤维表面并未出现 **1** 的特征峰。这说明，一方面 **1** 在纤维表面为无定形状态，其与高分子复合良好；另一方面是 **1** 提供了一定的疏水性，或是 **1** 与高分子的复合行为导致其水化 - 释放过程较慢。值得注意的是，不同于以往同类研究中泊洛沙姆 188 复合量均小于聚 *L*- 乳酸用量的情况，本研究所采用的泊洛沙姆 188 复合量为聚 *L*- 乳酸质量的 220%～300%，已经相当高，这说明 **1** 从泊洛沙姆 188 复合聚 *L*- 乳酸电纺纤维体系中释放出来的难度的确较高。

以往研究发现，水溶性药物或被表面活性剂增溶的水不溶药物从纤维中释放出去的过程可以看成是其向纤维表面吸附的逆过程，用 Lagergren 准一级动力学方程式拟合结果较好。该方程原形为 $\ln(1-Q)=-kt$（其中，Q 为吸附总量；k 为吸附速率常数；t 为吸附时间）。原式中，如果吸附质在纤维上的吸附量随时间 t 的变化曲线呈指数形式，即表明其具有一级吸附动力学特征。本试验中，采用 Lagergren 方程式的相似形式［$\ln(1-Q_t/Q_{released})=-kt$，其中 Q_t 为 t 时刻药物的累积释放率；$Q_{released}$ 为平台期药物累积释放率；t 为释放时间；k 为释放速率常数］对 **1** 的释放曲线进行拟合，所得方程的 k 值和回归系数 R^2 见表 2。

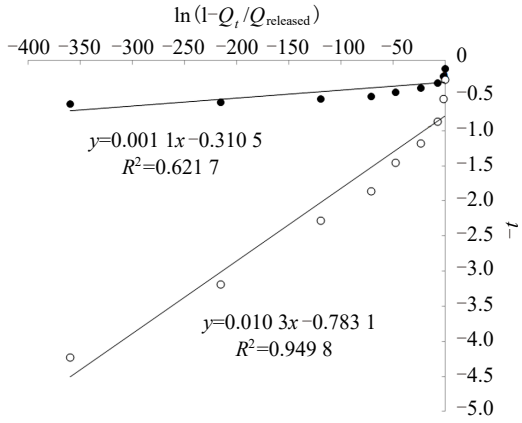
需要指出的是，对释放曲线进行拟合时，要将 t 时刻的累积释放率与平台期累积释放率的商作为释放量，而非 t 时刻的累积释放率与纤维总载药量作为释放量，否则得不到 R^2 值接近 1 的回归曲线，如图 9 所示。本试验采用了可释放的 **1** 总量作为分母，这也是释放曲线不用一级动力学方程而用 Lagergren 方程拟合的原因。还需说明的是，由于 **1** 在泊洛沙姆 188 复合聚 *L*- 乳酸电纺纤维中存在位置和复合程度的复杂性，在释放试验取样时间点的两端会有一些点不在曲线之上。对此，本试验在拟

表 2 释放数据的拟合结果

Tab.2 Fitting Results of Release Data

纤维编号	k	R^2	取样点数目
F1	0.010 3	0.949 8	9
F2	0.009 3	0.926 0	9
F3	0.013 0	0.966 0	10
F4	0.015 0	0.912 4	10
F5	0.013 5	0.932 0	10
F6	0.011 7	0.979 2	10
F7	0.012 8	0.975 9	10
F8	0.009 4	0.980 9	9
F9	0.008 8	0.973 8	9
F10	0.009 2	0.969 2	9
F11	0.011 6	0.980 2	10
F12	0.008 9	0.968 8	9
F13	0.008 5	0.962 6	9
F14	0.012 9	0.959 8	9
F15	0.011 5	0.971 1	10

合时会在取样点的前端或后端舍去 1 个取样点，以更准确地反映回归方程。表 2 中备注了做回归时所取的取样点数目。



● – 以平台期累积释放率（$Q_{released}$）为分母；

○ – 以纤维总载药量为分母

图 9 不同条件所得的拟合曲线

Fig.9 Fitting Curves Obtained under Different Conditions

在 **1** 载量为 5%的系列纤维中，泊洛沙姆 188 相对于 **1** 的质量比大于 200 ∶ 5，但仍然有大于 40%的 **1** 没能被释放。引起这种现象的可能原因有 2 种，或 2 种可能同时存在。第一种是有相当部分的泊洛沙姆 188 与聚 *L*- 乳酸发生了紧密结合，本身不能从纤维中释放，更不能对 **1** 进行增溶；第二种是有相当部分的泊洛沙姆 188 与 **1** 发生了紧密结合，但组装形式为 **1** 与泊洛沙姆 188 的亲水部分聚乙二醇片段结合，未结合的亲脂部分聚氧丙烯呈现疏水性。上述试验结果显示，增加纤维中的 **1** 载量并不能形成以往文献经常报道的药物释放 - 致孔效应以进一步促进药物的释放 [9,16]，反而增加的 **1** 仍然继续与纤维基质紧密结合而不能释放，导致的结果就是累积释放率越来越低。为此，将释放试验过程中的纤维取出并冻干，观察纤维形态以推测其释药机制。

图 10 为在不同时间点从释放介质中取出的纤维 F5 和 F11 用纯净水冲洗、冻干后的形态，可见纤维上无孔洞结构，亦未见纤维的断裂等基本结构的破坏。前者说明 **1** 是以溶解的纳米胶束状态释放的，且其分布和释放可能是在纤维表面均匀进行的，故未观察到孔洞存在；后者说明即便在有较多泊洛沙姆 188 复合的情况下，由于聚 *L*- 乳酸水不溶、降解较缓慢的特性以及体系中存在相当量的水不溶性 **1**，纤维在较长时间内仍未充分降解。

1- 泊洛沙姆 188- 聚 *L*- 乳酸均相溶液经静电纺丝后，三者的复合情况是较为复杂的，虽然 X 射线衍射分析结果提示在纤维表面存在泊洛沙姆 188 单体，但泊洛沙姆 188 并未如片剂、微球等的包衣层那样在纤维表面单独形成一层结构，而是与纤维整体复合，也就是说在纤维表面同样存在聚 *L*- 乳酸和 **1**。又由于纤维基材为水不溶的聚 *L*- 乳酸，所以 **1** 和泊洛沙姆 188 的释放并不一定导致纤维的“坍缩”，更不可能导致纤维表皮缩减。从释放药物后纤维的显微形态来看，小分子在纤维表面的分布和释放是均匀的。由于扫描电镜分辨率达不到纳米级别，所以释放药物后的纤维暂未观察到与溶蚀相关的现象（如纤维表面变得粗糙、出现细微孔洞和分相等）。后续研究中还要对释放药物后的纤维进行 X 射线衍射、差热分析、原子力显微镜等表征，以进一步研究该体系的载药 - 释药行为。

3 小结

受到过往研究的启发，本试验将泊洛沙姆 188 复合聚 *L*- 乳酸电纺纤维中泊洛沙姆 188 的比例从 200%提高至 300%，采用重均分子量 300 000 的聚

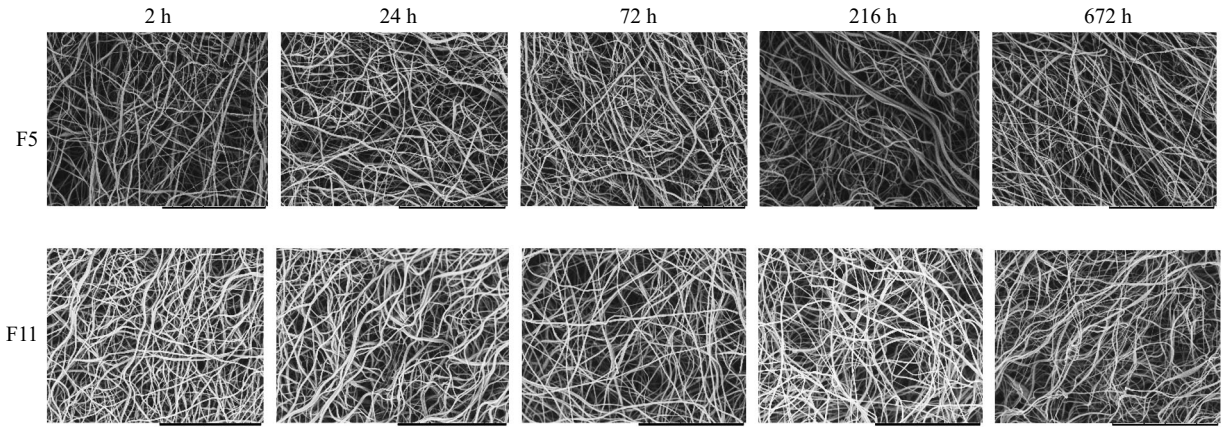


图 10　释放过程中不同时间点的纤维冻干后的形貌（×1 000）

Fig.10　Morphologic Images of Freeze-dried Fibers Sampled at Different Points during Release Process (×1 000)

L-乳酸为成纤维材料，在减少其质量比例的同时保持待纺溶液的黏度，得到了形态良好、释放全过程中 **1** 均处于溶解状态的电纺纤维。泊洛沙姆 188 复合量的增高会增加 **1** 的释放量，而 **1** 载量升高会降低其本身的释放量。在泊洛沙姆 188 复合量为 300%、**1** 载量为 5%时，该纤维在纯水中 672 h 的累积释放率可达到 59.36%。

本研究为进一步提高 **1** 从泊洛沙姆 188 复合聚 *L*-乳酸电纺纤维中的释放量提供了思路：通过进一步减少聚 *L*-乳酸的质量比、增加泊洛沙姆 188 的复合比可能会达到此目的。

参考文献：

[1] CHENG Z, AL ZAKI A, HUI J Z, *et al*. Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities [J]. *Science*, 2012, **338**(6109): 903-910.

[2] 刘　君, 许银银, 李　萌, 等. 纳米药物的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2020, **28**(1): 51-55.

[3] SANTOS A, SINN AW M, BARIANA M, *et al*. Drug-releasing implants: current progress, challenges and perspectives [J]. *J Mater Chem B*, 2014, **2**(37): 6157-6182.

[4] 林　莹, 朱德权, 谭丰苹, 等. 体内植入型药物释放系统研究进展[J]. 精细化工, 2005, **22**(1): 32-35.

[5] MEI L, WANG Y, TONG A, *et al*. Facile electrospinning of an efficient drug delivery system [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, **13**(5): 741-753.

[6] THAKKAR S, MISRA M. Electrospun polymeric nanofibers: new horizons in drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **107**: 148-167.

[7] 董　欣, 温　梦, 刘　阳, 等. Poloxamer 188 复合聚 *L*-乳酸电纺纤维中己烯雌酚和阿那曲唑的释放行为[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, **38**(4): 342-348.

[8] 黄佳娜, 张　天, 温　梦, 等. Poloxamer188复合聚*L*-乳酸电纺纤维中来曲唑的释放行为[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, **37**(3): 193-201.

[9] 张　天, 刘　阳, 罗　徐, 等. Poloxamer188 复合载多西紫杉醇聚*L*-乳酸电纺纤维的制备和表征[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, **36**(2): 103-112.

[10] SIDAWAY P. Prostate cancer: localized docetaxel delivery is feasible [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, **14**(10): 584.

[11] ZHAO P, ASTRUC D. Docetaxel nanotechnology in anticancer therapy [J]. *ChemMedChem*, 2012, **7**(6): 952-972.

[12] 张学农, 张　强. 紫杉烷类新剂型的研究进展及其临床应用[J]. 国外医学: 药学分册, 2002, **29**(6): 321-324.

[13] 张　天, 罗　徐, 黄佳娜, 等. 载多西紫杉醇的 Poloxamer 188 复合聚 *L*-乳酸电纺纤维的表征[J]. 锦州医科大学学报, 2018, **39**(6): 1-3.

[14] 刘文利, 魏振平 新型固体分散体技术改善水难溶药物溶解度的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, **51**(22): 1901-1906.

（下转第271页）

2015-10-12(F02).
[2] 朱 琳, 孙利华, 刘国恩, 等. 关于药品招标中质量分层的思考[J]. 中国药房, 2010, **21**(40): 3774-3777.
[3] 丁锦希, 龚 婷, 李 伟, 等. 药品专利在我国药品分类采购中的应用[J]. 上海医药, 2015, **36**(17): 61-63.
[4] 山西省药械集中竞价采购网. 关于发布《山西省医疗机构首批药品组团联盟集中采购文件(SX-YPDL2020-1)》的公告[EB/OL]. (2020-04-20)[2021-12-23]. http://www.sxyxcg.com/Showcontact.asp?ID=1978.
[5] 江西省医药采购服务平台. 江西省药品医用耗材集中采购联席会议办公室关于公布《江西省药品带量采购文件》的通知[EB/OL]. [2022-01-09]. http://www.jxyycg.cn/view-b178d23d2b294d04b6a377c499d89d32-b9555e6e379f40ab848c186e3efa6357.html.
[6] 福建省医疗保障局. 关于公布《福建省药品集中带量采购文件》的通知[EB/OL]. (2020-02-26)[2021-12-23]. http://ybj.fujian.gov.cn/ztzl/yxcg/ggtz/202002/t20200226_5204038.htm.
[7] 林雯琦, 夏 锋, 张芳芳, 等. 广东省药品集中采购政策及实践[J]. 卫生经济研究, 2020, **37**(1): 68-71.
[8] 于嘉轩, 杨东升, 易 伟, 等. 药品招标质量分层该怎么分[N]. 医药经济报, 2015-09-21(003).
[9] 常 峰. 药品带量采购的核心要素分析[J]. 中国卫生资源, 2021, **24**(1): 15-19.
[10] 潘炳南, 夏雅睿, 柳朝曦, 等. 省级基药招标质量分层指标合理性分析[J]. 现代商贸工业, 2015, **36**(22): 215-216.
[11] 龚 波, 罗永兴, 章 程. 上海试点医疗保险药品带量采购的实践与思考[J]. 中国卫生资源, 2021, **24**(1): 24-28.
[12] 刘 昉, 崔啸天, 傅鸿鹏. 我国各省份新一轮集中招标采购政策对比分析[J]. 中国卫生经济, 2018, **37**(4): 75-79.
[13] 熊 康, 陈 昊. 我国非国家组织药品集中采购模式比较[J]. 中国卫生资源, 2021, **24**(1): 20-23.
[14] 全药网. 关于公布《深圳市公立医院药品集团采购目录(第二批)第一部分2021年采购方案》的通知[EB/OL]. (2021-05-25)[2021-12-23]. https://www.quanyaowang.com/news/60accf769608d40001d180b5.html.

(上接第224页)

[15] 杨 蓓, 郑璐侠, 段更利, 等. 高效液相色谱法测定多西紫杉醇注射液含量及其有关物质[J]. 复旦学报: 医学版, 2006, **33**(5): 701-703.
[16] 黄佳娜, 崔 银, 张 天, 等. 载塞克硝唑泊洛沙姆复合聚*L*-乳酸电纺纤维的表征和释放行为考察[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(3): 605-612.
[17] 方 亮. 药剂学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 37-39, 59-60, 299-302.
[18] 孙毓庆. 分析化学(第四版)下册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 108-112, 313-319.