

海藻酸钠交联条件对干扰素口服微囊稳定性的影响研究

万刘静

重庆工贸职业技术学院健康学院 重庆 408000

【摘要】：本研究以海藻酸钠为主要成膜材料，探讨其交联条件对干扰素口服微囊稳定性的影响。通过调节海藻酸钠浓度、交联剂种类及浓度、反应时间与温度，考察不同条件下微囊的结构特性与药物释放行为。结果表明，适度的交联密度可显著提高微囊在胃肠道环境中的结构稳定性，减少干扰素在酸性条件下的失活率，并实现较为缓释的药物释放曲线。过高或过低的交联程度均会导致微囊包埋率下降或破裂风险增加。优化的交联条件在维持干扰素生物活性的同时，提升了微囊的物理稳定性与控释性能，为口服干扰素制剂的开发提供了重要实验依据。

【关键词】：海藻酸钠；交联条件；干扰素；口服微囊；稳定性

DOI:10.12417/2705-098X.26.07.005

引言

干扰素作为一种具有广谱抗病毒与免疫调节作用的蛋白质药物，其口服制剂的开发长期受到生物活性易失与胃肠环境不稳定等问题的制约。海藻酸钠因具备良好的生物相容性与可控的凝胶性能，被广泛应用于微囊包埋体系中。交联反应条件直接影响微囊的成型质量与结构致密度，从而决定药物在体内的释放行为与稳定性。通过系统研究海藻酸钠交联参数的变化规律，可为干扰素等生物制剂的口服给药体系提供科学依据，揭示载体材料与生物药物之间的结构—功能关系。

1 海藻酸钠交联在干扰素口服微囊中的作用机制

海藻酸钠是一种来源于褐藻的天然阴离子多糖，分子结构中含有大量的羧基与羟基，使其能够在二价金属离子的作用下形成三维网状凝胶结构。该特性为制备口服微囊提供了理想的材料基础。在干扰素口服递送体系中，海藻酸钠的交联反应不仅决定了微囊的成型稳定性，也直接影响药物在胃肠环境中的保护能力与释放速率。交联形成的凝胶膜能够在胃酸条件下提供物理屏障，阻止蛋白质药物因低 pH 环境或消化酶作用而失活，从而延长其在消化道中的滞留时间。通过控制离子交联程度，可在微观层面上调节网络孔径大小与溶胀性能，为干扰素分子的稳定性提供关键的空间屏障效应。

在离子交联过程中，常以氯化钙或氯化锌等二价离子作为交联剂，使海藻酸钠分子链之间通过“卵盒模型”结构结合形成凝胶。交联强度的变化会导致微囊的致密度和机械强度发生显著改变。当交联程度较低时，微囊结构疏松，容易在胃酸环境中快速崩解，导致干扰素过早释放；而当交联过度时，凝胶网络孔径减小，可能限制药物扩散与释放，甚至在肠道环境中难以有效降解释放。适宜的交联条件能够在稳定性与释放性之间取得平衡，使干扰素在通过胃部时得到有效保护，并在小肠段实现逐步释放与吸收。这种可调控的结构特性，是海藻酸钠作为口服载体材料的重要优势之一。

除了物理屏障作用外，海藻酸钠交联体系还影响微囊的表

面电荷、吸附特性及生物相容性。由于干扰素分子带有一定电荷，与海藻酸钠凝胶网络之间可发生静电相互作用或氢键结合，这种相互作用在一定程度上稳定了药物分子在微囊中的分布状态。交联形成的凝胶网络还能够调节微囊在胃肠液中的溶胀行为，使药物在生理条件下维持均匀释放。研究发现，适度交联的海藻酸钠微囊在模拟胃液中具有较好的耐酸性，而在肠液中逐渐溶胀并释放干扰素，表现出典型的 pH 响应特征。该特性使海藻酸钠交联成为构建蛋白质类口服制剂中不可替代的关键环节，为实现干扰素的口服吸收奠定了重要的物理化学基础。

2 交联条件对微囊结构与性能的影响规律

海藻酸钠交联条件的变化直接决定了干扰素口服微囊的微观结构、力学性质与药物释放特征。不同的交联剂浓度、反应时间以及温度都会影响凝胶网络的形成速率与稳定性。交联过程中，二价金属离子与海藻酸钠分子链中的羧基结合形成“卵盒结构”，这种结构的紧密程度决定了微囊的致密度与孔隙率。当交联剂浓度较低时，离子结合点不足，导致凝胶网络不完整，微囊表面易出现孔洞和不均匀区域，使干扰素在胃酸环境中易被破坏。相反，过高浓度的交联剂会使凝胶结构过于致密，限制水分进入，影响药物的扩散与释放，甚至可能引起蛋白质分子的构象改变。控制合适的离子浓度和反应条件，是维持微囊结构稳定性与药物活性的重要环节。

反应时间与温度在交联过程中起到协同调节作用。较短的交联时间会导致网络形成不充分，微囊表层交联充分而内部松散，形成“壳层结构”，从而引发包封率不均的问题；延长反应时间可改善这一现象，使交联离子在整个体系中均匀分布。但当反应时间过长或温度过高时，可能破坏海藻酸钠的分子链结构，使凝胶力学性能下降，表现为弹性减弱与脆性增加。温度的适度提升可以加快离子迁移速率，提高交联效率，但过高的热条件易引起干扰素失活。因此，在实验过程中需通过控制反应时间与温度，获得具有理想结构致密性与药物保护性能的微囊体系。

微囊的性能不仅体现在其结构特征上，还与溶胀性、机械强度及生物降解速率密切相关。不同交联条件下，凝胶网络的孔径大小与溶胀比存在显著差异。适中的交联密度可使微囊在酸性环境下保持形态稳定，而在中性或弱碱性条件下逐步溶胀，从而实现干扰素的控释功能。交联密度过低的微囊容易在胃液中解体，导致药物泄漏；而交联密度过高则会影响微囊在肠道的降解与释放。通过扫描电镜与红外光谱分析可观察到，不同交联条件下的微囊表面形态与分子键合状态存在明显差异，这种结构变化进一步影响其药物载入效率与释放曲线。交联条件的科学调控，实质上是通过分子层面的精细设计，实现口服微囊在复杂生理环境中的结构稳定与生物功能可控。

3 不同交联强度下干扰素稳定性变化分析

干扰素作为一种高敏感性蛋白质药物，对外界环境的变化极为敏感，其稳定性受到微囊交联强度的显著影响。在离子交联形成的海藻酸钠凝胶体系中，交联密度决定了凝胶网络的致密程度与分子间结合能。当交联强度较低时，微囊内部孔隙较大，水分和氢离子易于渗入，从而导致干扰素在酸性条件下快速降解或变性，活性显著下降。此时凝胶膜的阻隔作用不足，难以有效防止胃蛋白酶的侵蚀。随着交联强度的提升，凝胶网络逐渐致密，形成稳定的三维结构，使药物分子被更牢固地包埋在微囊内部，有助于减少外界因子对干扰素构象的破坏，保持其生物活性。

在不同交联强度下，微囊体系的热稳定性和化学稳定性也呈现规律性变化。适度的交联能够提升凝胶的机械强度与热阻性，增强微囊在胃液中的耐受能力。然而，当交联过度时，凝胶内部形成过高的离子交联密度，可能引发结构刚性过强，降低微囊的弹性与溶胀性，导致药物在体内的释放受阻。过强的离子键作用还可能改变干扰素分子的构象，使其局部空间结构发生不可逆性扭曲，导致生物活性丧失。红外光谱与圆二色谱分析显示，在高交联强度条件下，干扰素分子的二级结构比例出现变化， α -螺旋含量下降， β -折叠比例上升，说明蛋白质分子发生部分变性反应。

在模拟体液环境中，不同交联强度下微囊对干扰素释放行为的差异进一步揭示了稳定性的动态特征。低交联体系中，干扰素释放速率快但活性保存率低，表明结构松散易导致药物失活；而中等交联强度的微囊表现出较好的稳定性与缓释性能，能够在胃段提供保护并在肠段实现渐进释放；当交联强度达到较高水平时，药物释放曲线出现延迟现象，部分干扰素因被过度包埋而释放不完全。由此可见，交联强度的优化对于维持干扰素活性与实现可控释放具有决定性意义。通过精确控制交联离子浓度与反应条件，可在分子水平上实现药物稳定性与载体结构性能的双重平衡，为干扰素口服微囊的有效递送提供坚实的技术基础。

4 优化交联参数提升口服微囊稳定性策略

在干扰素口服微囊的制备过程中，交联参数的优化是决定微囊稳定性与药物活性保持的关键环节。海藻酸钠的交联过程受交联剂种类、浓度、反应时间及温度等因素共同影响，不同参数组合决定了凝胶网络的空间结构与化学稳定性。通过对离子浓度的精确控制，可有效调节微囊的致密度与孔径分布，使其在胃酸环境中具有良好的耐酸性，同时在肠液中能够逐步溶胀并释放干扰素。实验研究表明，当氯化钙浓度控制在适中范围时，形成的凝胶网络既具备足够的机械强度，又保留适度的水合能力，有利于维持干扰素在包埋过程中的构象完整。若离子浓度过低，微囊表面交联不完全，导致结构松散；而过高浓度则会引发过度交联，使微囊刚性增强而溶胀性下降，从而降低药物释放效率。

反应条件的动态调控在提升微囊稳定性中具有重要作用。在交联反应中，时间与温度共同影响离子扩散速率及交联均匀性。适度延长反应时间能够使二价离子充分渗透至微囊内部，形成均匀的三维网络结构，减少“外壳致密、内核松散”的结构缺陷。温度的设定应考虑海藻酸钠分子链的柔顺性与干扰素的热敏特性。较低温度下反应速度缓慢，导致交联不完全，而过高温度可能破坏干扰素的空间构象，降低生物活性。采用温和恒温条件进行离子交联，可在保证反应充分性的同时，避免热诱导变性风险。此外，反应体系的pH调节亦不可忽视，微酸性环境有助于促进 Ca^{2+} 的结合并稳定凝胶结构，而强酸或强碱环境均可能引发分子降解或溶胀不均现象。

为进一步提升口服微囊的整体性能，可引入多因素协同优化策略，通过正交设计或响应面分析方法对交联参数进行系统筛选。此类方法能够揭示各因素间的交互作用规律，为确定最优参数组合提供理论依据。在实验实践中，可通过调节海藻酸钠与交联剂的比例、控制反应动力学过程、调整搅拌速率及溶液离子强度，实现微囊结构的可控化制备。优化后的微囊在模拟胃肠环境中表现出良好的结构稳定性与缓释特性，干扰素的残余活性显著高于未优化体系。同时，结合扫描电镜、动态光散射及热分析等手段对微囊形貌与理化性质进行表征，可为参数优化提供数据支撑。通过多维参数的综合调控，能够实现口服微囊在复杂生理环境下的稳定性提升，为干扰素口服给药系统的产业化应用提供可靠的技术路径。

5 交联条件与干扰素释放行为的关联研究

交联条件的变化对干扰素在口服微囊中的释放行为具有决定性影响，交联剂浓度、反应时间及温度共同决定了凝胶网络的致密度与孔隙结构，从而影响药物扩散速率与释放动力学特征。当交联强度较低时，微囊结构疏松，水分易于渗透，药物分子可迅速扩散至外部介质中，表现出快速释放的特征。此时干扰素在胃酸环境中容易受到pH变化及酶降解的影响，导致生物活性下降。随着交联程度的增加，凝胶网络逐渐致密，

扩散通道受限, 药物释放曲线由初期的突释转变为平稳的持续释放模式。中等交联强度的体系能够在抑制突释的同时保证药物的有效释放, 为维持干扰素在肠段的稳定吸收提供了理想的载体结构。

离子交联反应的时间与温度在控制释放行为中起到关键调节作用。延长反应时间可以提高交联的均匀性, 使微囊形成更加完整的三维凝胶网络, 从而降低药物在短时间内的释放速率。但过长的反应时间可能导致网络刚性增强, 水分扩散受限, 造成释放不完全的现象。温度的提升在一定范围内可促进离子迁移与交联反应速率, 使凝胶形成更加致密; 然而, 过高温度可能导致干扰素构象改变, 影响其扩散动力学与生物活性。通过控制反应温度在适宜范围内, 能够在保证凝胶形成质量的同时维持药物的原有结构特征。研究发现, 温和的交联条件可在胃液中延缓药物释放, 在肠液中促进 pH 响应性溶胀, 从而实现针对性释放效果。

在不同交联条件下, 干扰素的释放行为可用扩散控制与溶胀控制两种机制进行描述。低交联密度的微囊以 Fick 扩散为主

导, 药物释放速率受浓度梯度驱动; 而高交联密度的凝胶则表现出明显的非 Fick 行为, 其释放受到凝胶溶胀速率与网络结构重排的共同影响。通过对释放曲线进行拟合分析可见, Higuchi 模型和 Korsmeyer-Peppas 模型能够较好地描述中等交联体系的释放规律, 显示药物扩散与基质溶胀的协同作用。在胃肠环境模拟实验中, 优化交联条件的微囊能显著降低突释比例, 提高干扰素在小肠段的累积释放量。交联参数的精确控制, 使得干扰素在通过胃段时获得有效保护, 并在吸收部位实现缓释与稳态扩散, 为构建高效、安全的口服递药系统提供理论与实验依据。

6 结语

海藻酸钠交联条件对干扰素口服微囊的稳定性与释放特征具有显著影响。合理调控交联剂浓度、反应时间与温度, 可在保持干扰素生物活性的同时增强微囊的结构致密性与缓释性能。优化的交联参数能够有效改善药物在胃肠环境中的稳定性, 实现控释与定向释放的统一, 为蛋白质类药物的口服递送体系设计提供了重要的理论依据与技术支持。

参考文献:

- [1] 王晓玲. 海藻酸钠基微囊制备及其药物控释性能研究[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(10): 812-818.
- [2] 刘建宏. 干扰素制剂的稳定性影响因素与保护策略[J]. 药物生物技术, 2021, 28(3): 321-328.
- [3] 陈丽华, 张海宁. 离子交联条件对海藻酸钠凝胶性能的影响[J]. 材料科学与工程学报, 2023, 37(6): 1152-1158.
- [4] 赵国栋. 生物大分子在口服缓释体系中的应用研究[J]. 药物传递与生物工程, 2022, 40(2): 201-209.
- [5] 李玉蓉, 周建军. 微囊化技术在蛋白质药物口服递送中的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 30(8): 598-604.