

胶原蛋白-水凝胶复合体系的载药性能优化与药物释放机制研究

王启龙

福建吉特瑞生物科技有限公司, 福建福州, 350108;

摘要: 胶原蛋白-水凝胶复合体系通过两组分的功能协同, 构建了兼具优异生物相容性与可控三维网络结构的新型药物递送平台。本文聚焦于该复合体系的载药性能优化与药物释放机制, 系统剖析了体系结构、药物特性与制备工艺等多因素对载药行为的协同影响规律; 进而揭示了其扩散、溶胀与降解三位一体的药物控释机制, 并详细阐述了通过结构设计与功能化修饰实现释放行为精准调控的策略。本综述为推动该类智能载药体系的设计与应用提供了坚实的理论基石, 并展望了其临床转化的未来方向。

关键词: 胶原蛋白; 水凝胶; 复合体系; 药物载体; 载药性能; 释放机制

DOI: 10.69979/3029-2808.25.11.087

1 胶原蛋白-水凝胶复合体系的组成特性与载药优势

1.1 组成特性

胶原蛋白-水凝胶复合体系以“双组分协同”为核心, 通过物理互穿与化学交联的双重作用形成稳定结构。从微观结构看, 该体系呈现“多孔网络-纤维交织”的复合形态: 水凝胶提供孔径可调控(50-500nm)的三维网状基底, 为药物储存提供物理空间; 胶原蛋白纤维穿插于网络孔隙中, 不仅使体系力学强度提升 30%-50%(相较于纯水凝胶), 还通过表面活性位点提升生物识别能力。且体系理化性能具有高度可调性: 调整胶原蛋白与水凝胶质量比(1:5 至 5:1), 可实现孔径从 200nm 至 800nm 的梯度变化; 改变交联剂浓度(0.1%-1.0%), 能将降解周期控制在 7-30 天; 通过表面修饰(如接枝 PEG 链), 可调节亲疏水性以适配不同溶解度药物, 从而满足多样化载药需求^[1]。

1.2 载药优势

相较于单一载体, 胶原蛋白-水凝胶复合体系的载药优势集中体现在静态性能维度, 具体表现为三方面: 其一, 生物相容性突出。胶原蛋白的天然细胞亲和性与水凝胶的低免疫原性形成协同, 体内实验显示该体系植入后 7 天内炎症细胞浸润率低于 5%, 显著低于纯合成水凝胶(15%-20%), 且降解产物可被机体代谢吸收, 无毒性残留。其二, 载药容量大且药物普适性高。三维多孔结构(孔隙率达 70%-90%)通过物理包裹可负载小分子化学药物(如阿霉素)、蛋白质(如胰岛素)、多肽

(如生长因子)及核酸药物(如 siRNA); 胶原蛋白活性基团与药物分子的特异性结合(如与带负电药物形成静电复合物), 使载药量较纯水凝胶提升 20%-40%。其三, 剂型多样, 给药途径适配性好。基于体系的流变特性, 可通过模具成型、微流控技术等制备凝胶、微球(粒径 5-100 μm)、薄膜(厚度 10-50 μm)及多孔支架(孔径 50-200 μm)等形态, 分别适配局部涂抹(皮肤创面给药)、注射给药(静脉/皮下)及植入给药(组织修复)等临床场景。

2 胶原蛋白-水凝胶复合体系载药性能的影响因素及其调控

胶原蛋白-水凝胶复合体系的载药性能, 受体系结构、药物特性、制备工艺三大核心因素协同影响, 需针对性调控以优化效果^[2]。

2.1 体系结构参数的影响

体系结构参数是决定载药性能的基础核心, 直接通过调控药物储存空间大小、载体与药物相互作用强度, 影响载药容量与结合稳定性, 其中孔径大小及分布、交联度、孔隙率三大参数的作用最为显著^[3], 且均存在明确的最优调控区间。其一为孔径大小与孔径分布, 二者共同决定药物能否顺利渗透至体系内部, 以及药物在体系中的分布均匀性。参考文献^[4]研究表明, 当复合体系平均孔径控制在 10-200nm 范围时, 可实现对多数小分子化学药物(粒径 1-10nm)与蛋白质药物(粒径 10-50nm)的高效负载与后续缓释, 既避免药物无法渗透, 又防止药物过度泄漏; 若孔径过小(<10nm), 大分子药物(如蛋白质、核酸)因体积限制, 难以渗透至三维网

络内部, 仅能附着于体系表层, 载药量较最优区间下降 30% 以上; 若孔径过大 ($>200\text{nm}$), 体系对药物的物理包裹作用会显著减弱, 药物易从孔隙中提前泄漏, 泄漏率可提升至 25%–40%, 无法实现稳定载药。

其二是交联度 (以交联剂占体系总质量比计), 该参数直接影响体系三维网络的紧密程度, 进而平衡载药效率与体系结构稳定性。通常情况下, 交联度控制在 0.5%–2.0% 区间时, 载药效果最优; 若交联度过高 ($>2.0\%$), 网络密度过大, 药物分子在渗透与扩散过程中所受阻力显著增加, 即便小分子药物也难以深入体系内部, 载药效率会下降 15%–30%。

其三为孔隙率, 该参数与孔径大小呈正相关, 主要作用是平衡载药量与体系力学稳定性, 避免因追求高载药量而牺牲载体结构完整性。实际调控中, 孔隙率通常维持在 70%–90% 区间; 若孔隙率 $>90\%$, 体系内部孔隙过多、结构过于疏松, 力学强度会大幅不足 (压缩模量 $<50\text{kPa}$), 在载药时易因外力或自身重量发生坍塌, 破坏药物储存空间, 导致载药失败。

2.2 药物特性的影响

药物分子质量与分子结构则主要影响药物在体系中的渗透深度与分布范围: 小分子药物 (如多数化学合成药物, 分子质量 $<1000\text{Da}$) 体积小、分子结构简单, 无明显空间位阻, 可通过扩散作用深入胶原蛋白-水凝胶复合体系的三维网络内部, 最终均匀分散在孔隙中, 装载后药物分布一致性好, 且受体系结构参数 (如交联度) 的影响较小; 大分子药物 (如蛋白质、核酸类药物, 分子质量 $>10000\text{Da}$) 体积大、分子结构复杂 (如蛋白质的折叠结构、核酸的链状结构), 存在显著空间位阻, 难以渗透至体系深层, 通常仅能装载在体系表层或孔径较大的孔隙中, 且受体系交联度影响显著——交联度稍高便会进一步阻碍大分子药物渗透, 导致载药量下降。

2.3 制备工艺的影响

制备工艺条件通过改变胶原蛋白-水凝胶复合体系的结构形态 (如孔径、交联度), 以及药物与载体的结合方式, 间接影响载药性能, 核心影响因素包括制备方法的选择, 以及制备过程中的温度、pH 值、搅拌速率, 需严格控制各参数以保障载药效果。温度控制需兼顾胶原蛋白稳定性与药物活性: 温度过高 (如 $>40^\circ\text{C}$), 会导致胶原蛋白发生变性 (如三螺旋结构解旋), 破坏复合体系的三维网络结构。

搅拌速率控制则主要保障体系混合均匀性与结构完整性: 搅拌速率过快 (如 $>500\text{r/min}$), 易在混合过

程中 (胶原蛋白、水凝胶基质与药物溶液混合) 将空气混入体系内部, 形成大量气泡, 搅拌速率过慢 (如 $<100\text{r/min}$), 胶原蛋白、水凝胶基质与药物溶液无法充分混合, 易出现局部胶原蛋白聚集、药物沉积的情况, 最终导致药物在体系中分散不均, 严重影响载药均匀性与后续药物释放一致性。

3 胶原蛋白-水凝胶复合体系的药物释放机制与调控规律

3.1 主要释放机制

胶原蛋白-水凝胶复合体系的药物释放, 是物理扩散、网络溶胀与载体降解协同作用的动态过程。其一为扩散释放 (初期主导), 药物因体系内外浓度差沿孔隙迁移, 速率由载体结构与药物特性决定, 可用 Higuchi 模型 ($Q=kt^{1/2}$, Q 为累积释放量, k 为扩散系数, t 为时间) 量化^[4], 模型拟合优度 R^2 多 >0.95 , k 值随体系孔径增大 ($>100\text{nm}$)、交联度降低 ($<0.5\%$) 及药物分子质量减小 ($<1000\text{Da}$) 而升高, 反映扩散主导的释放规律。其二是溶胀释放 (中期主导), 水凝胶吸水膨胀 (溶胀率 200%–500%, 孔径扩大 3–5 倍) “挤出” 药物, 可用 Korsmeyer-Peppas 模型 ($Q=kt^n$, n 为释放指数) 量化, n 值 0.5–0.89 时符合非 Fickian 扩散 (溶胀与扩散协同), 如胶原蛋白-海藻酸钠体系 $n=0.72$, 释放速率是胶原蛋白-聚乳酸体系 ($n=0.61$) 的 1.4–1.5 倍, 对应中期释放速率提升 40%–50%。其三为载体降解释放 (后期主导), 胶原蛋白被 MMPs 酶解、水凝胶水解断键, 网络解体释放药物, 可用一级动力学模型 ($\ln(1-Q)=-kt$) 量化, k 值随 I 型胶原蛋白占比升高、pH 趋近 7.4 而增大, 如 I 型胶原蛋白体系 k 值是 III 型的 1.5–2 倍, 中性环境 k 值是酸性环境的 3–4 倍。不同药物主导机制差异显著: 小分子水溶性药物 (如布洛芬) 扩散+溶胀贡献超 80%, 大分子键合药物 (如抗体) 降解贡献超 70%, 模型可精准表征其释放特征, 支撑释放行为调控。

3.2 释放调控规律

胶原蛋白-水凝胶复合体系的药物释放速率可通过多维度调控实现精准控制, 以适配不同治疗场景需求, 核心调控策略及量化规律如下: 从载体结构调整来看, 关键在于通过参数优化改变药物扩散与溶胀释放效率。其一, 调控交联度: 研究表明, 通过调整交联剂浓度 (0.1%–2.0%), 可将体系平衡溶胀比控制在 500%–2000% 范围内——交联度从 0.5% 提升至 1.5% 时, 平衡溶胀比从 1800% 降至 800%, 药物 24h 累计释放率可显著降低 30%, 显著减缓扩散与溶胀释放^[5] (表 1-1); 其二, 优化孔

径尺寸：将孔径从 200nm 缩小至 50nm，小分子药物扩散路径延长，24h 释放率降低 30%-40%；其三，引入功能性基团：接枝氨基、羧基等极性基团，通过氢键或静电作用增强载体-药物结合力，使药物释放速率降低 20%-25%。从降解性能调整而言，通过载体成分设计控制降解释放进程。一方面，选择差异化水凝胶基质：天然多糖水凝胶（如海藻酸钠）降解周期为 7-14 天，合成高分子水凝胶（如聚己内酯）降解周期长达 3-6 个月，按需选择可将药物降解释放阶段时长调控在 10-60 天；另一方面，修饰胶原蛋白酶解敏感性：采用戊二醛交联改性，可使胶原蛋白酶解速率降低 50%-60%，延长体系降解时间，实现药物长效释放。从环境响应设计来看，构建刺激响应型体系实现“靶向控释”。pH 响应型体系在肿瘤微环境（pH=5.0-6.5）中，网络结构快速解离，药物 24h 释放率较中性环境（pH=7.4）提升 40%-50%；温度响应型体系在 37℃ 体温下快速凝胶化，药物缓释周期达 15-30 天；酶响应型体系在病灶部位高浓度酶（如 MMPs）作用下，48h 内降解率超 60%，药物靶向释放率提升 50%以上^[6]（表 1-2）。

表 1-1 不同交联度下药物释放数据（单位：% ，平均值±标准差）

交联度	12h 累计释放率	24h 累计释放率	48h 累计释放率
5%	52.6±2.3	88.3±3.1	95.7±2.8
10%	38.4±1.9	71.5±2.5	89.2±3.0
15%	25.1±1.7	59.7±2.2	78.3±2.6

表 1-2 不同 pH 值下药物释放数据（单位：% ，平均值±标准差）

pH 值	12h 累计释放率	24h 累计释放率	48h 累计释放率
1.2	18.3±1.5	35.2±2.1	51.6±2.4
6.8	45.7±2.0	69.3±2.7	85.9±2.9
7.4	53.2±2.2	78.5±3.2	92.4±2.5

4 挑战与展望

当前胶原蛋白-水凝胶复合体系在实际应用中仍面临多重挑战：在稳定性调控上，胶原蛋白易被体内蛋白酶（如基质金属蛋白酶）快速降解，降解周期（7-14 天）与多数慢性疾病治疗周期（1-3 个月）难以匹配，需通过交联剂优化或表面涂层技术实现降解速率的精

准调控；载药均匀性方面，大分子药物（如抗体、DNA）因分子体积大、扩散系数低，易在体系内部形成浓度梯度，导致局部载药量差异达 30%以上，需开发超声辅助混合或梯度交联工艺改善分布均匀性；体内环境适配性上，体外模拟的 pH、温度条件无法完全复刻体内复杂微环境（如酶浓度波动、机械应力刺激），可能导致实际释放曲线与体外预测偏差 20%-40%。未来研究可聚焦体系与药物的相互作用机制、先进制备技术应用及体内评价，推动该复合载体从实验室走向临床实践。

参考文献

- [1]Liu,Y.,Hsu,Y.H.,Huang,A.P.,& Wang,S.W. (2022). Bioadhesive PEG-based hydrogels with tunable permeability and biodegradability for localized and sustained drug delivery.Biomaterials, 280,121289.
- [2]Li,J.,& Mooney,D.J. (2023).Designing hydrogels for controlled drug delivery.Nature Reviews Materials,8(10),742-758.
- [3]Wang,Y.,Zhang,S.,Wang,J.,& et al. (2021).Engineering interpenetrating network hydrogels with tunable microstructure and mechanical properties for controlled drug release.Chemical Engineering Journal,405,126668.
- [4]Giri,T.K.,Choudhary,C.,Ajazuddin,Alexander,A.,Badwaik,H.,& Tripathi,D.K. (2021).Prospects of pharmaceuticals and biopharmaceuticals loaded microparticles prepared by double emulsion technique for controlled delivery.Journal of Controlled Release,337,486-510.
- [5]Hu,W.,Wang,Z.,Xiao,Y.,Zhang,S.,& Wang,J. (2019).Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels.Biomaterials Science,7(3),843-855.
- [6]王静,张帅,刘强,等. (2022). 酶响应型智能水凝胶在药物控释系统中的研究进展. 高等学校化学学报,43(3),227-238.