



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101885906 A

(43) 申请公布日 2010.11.17

(21) 申请号 201010231270.5	A61L 15/28(2006.01)
(22) 申请日 2010.07.17	A61L 15/26(2006.01)
(71) 申请人 厦门大学	A61L 27/60(2006.01)
地址 361005 福建省厦门市思明南路 422 号	A61L 27/20(2006.01)
(72) 发明人 戴李宗 刘艳玲 林苏娟 邓胡军	A61L 27/18(2006.01)
许一婷	A61L 27/52(2006.01)
(74) 专利代理机构 厦门南强之路专利事务所	A61L 27/56(2006.01)
35200	A61K 47/34(2006.01)
代理人 陈永秀 马应森	A61K 47/36(2006.01)
	A61K 9/06(2006.01)
(51) Int. Cl.	
C08L 67/07(2006.01)	
C08L 5/08(2006.01)	
C08J 3/24(2006.01)	
C08J 9/26(2006.01)	
C08J 3/075(2006.01)	
A61L 15/62(2006.01)	
A61L 15/42(2006.01)	

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种可降解生物水凝胶及其制备方法

(57) 摘要

一种可降解生物水凝胶及其制备方法,涉及一种水凝胶。提供一种可应用于生物医药领域,快速响应高强度的可降解生物水凝胶及其制备方法。可降解生物水凝胶为具有多孔结构的双网络水凝胶,壳聚糖水凝胶为第一网络,丙烯酸酯基封端的聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物水凝胶为第二网络,壳聚糖:PEGLM的质量比为1:(4~19),采用分步互穿技术制备。所制备的凝胶具有多孔结构,为水和其他物质的进出提供了方便的通道,因而凝胶的响应速度提高,在9分钟内即可达到溶胀平衡,而通过刚性、柔性网络的互穿配合构成双网络水凝胶,使凝胶的力学强度得到很大提高,在含水量>90%的情况下,凝胶的压缩强度最大可以达到1.08MPa。

1. 一种可降解生物水凝胶,其特征在于为具有多孔结构的双网络水凝胶,刚性的壳聚糖水凝胶为第一网络,柔性的紫外光交联的丙烯酸酯基封端的聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物水凝胶为第二网络,壳聚糖:PEGLM的质量比为1:4~19,最好为1:9。

2. 如权利要求1所述的一种可降解生物水凝胶,其特征在于所述的壳聚糖脱乙酰度 $\geq 85\%$,黏均分子量为50万~100万。

3. 如权利要求1所述的一种可降解生物水凝胶,其特征在于所述的PEGLM中,聚乙二醇的分子量为4000~6000,两端聚乳酸的聚合度为5~17,标记为nKLM,其中nK代表聚乙二醇的分子量,m代表两端聚乳酸的聚合度。

4. 如权利要求1所述的一种可降解生物水凝胶的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

1) 将壳聚糖溶解在质量浓度为1%~5%的醋酸水溶液中得到质量浓度为1%~5%的壳聚糖溶液,将PEGLM溶解在质量浓度为1%~5%的醋酸水溶液得到质量浓度为5%~15%的PEGLM溶液,将壳聚糖溶液和PEGLM溶液混合,得混合溶液A;

2) 在混合溶液A中加入致孔剂,搅拌至致孔剂溶解,得混合溶液B;

3) 在混合溶液B中加入光引发剂,搅拌至体系混合均匀,再抽真空除泡,最后在体系中通入氮气以除去体系中的氧,得混合溶液C;

4) 在混合溶液C中加入壳聚糖交联剂,搅拌至体系均匀,再倒入模具中,置于密封袋中,交联反应,得到半互穿凝胶A;

5) 将半互穿凝胶A置于紫光灯下照射,使PEGLM发生交联反应后得到双网络凝胶B;

6) 将双网络凝胶B从模具中取出,用水浸泡,除去致孔剂,最终得到具有多孔结构的可降解生物水凝胶。

5. 如权利要求4所述的一种可降解生物水凝胶的制备方法,其特征在于在步骤1)中,按质量比,壳聚糖:PEGLM为1:4~19。

6. 如权利要求4所述的一种可降解生物水凝胶的制备方法,其特征在于在步骤2)中,所述的致孔剂为聚乙二醇,聚乙二醇的分子量为1000,所述的致孔剂的用量为总体系的0.02~0.15g/mL。

7. 如权利要求4所述的一种可降解生物水凝胶的制备方法,其特征在于在步骤3)中,所述的光引发剂为2,2-二甲基-2-苯基苯乙酮,所述的光引发剂的用量,按质量百分比,为PEGLM的0.5%~2%。

8. 如权利要求4所述的一种可降解生物水凝胶的制备方法,其特征在于在步骤4)中,所述在混合溶液C中加入壳聚糖交联剂,是在冰浴条件下,在混合溶液C中加入壳聚糖交联剂;所述交联反应的温度为50~70℃,交联反应的时间为1~3h;所述壳聚糖交联剂为戊二醛,按质量比,壳聚糖:壳聚糖交联剂为1:0.2~0.4。

9. 如权利要求4所述的一种可降解生物水凝胶的制备方法,其特征在于在步骤5)中,所述紫外灯的功率为500~1500W,所述照射的时间为20~60min。

10. 如权利要求4所述的一种可降解生物水凝胶的制备方法,其特征在于在步骤6)中,所述用水浸泡,是用蒸馏水浸泡3~7天,期间间隔换水以除去致孔剂。

一种可降解生物水凝胶及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种水凝胶,尤其是涉及一种可降解生物水凝胶及其制备方法。

背景技术

[0002] 水凝胶是由亲水性聚合物构成的能在水中溶胀并保持大量水分而不被溶解的交联网络。它们在水中可溶胀至一平衡体积,并在一定的条件(温度、pH、离子浓度、电场等外界刺激)下脱水退溶胀,是一类集吸水、保水、控释于一体的高分子功能材料。水凝胶类似于生命组织材料,表面粘附蛋白质及细胞能力很弱,在与血液、体液及人体组织相接触时,表现出良好的生物相容性,既不影响生命体的代谢过程,代谢产物又可以通过水凝胶排出。水凝胶在性质上类似于细胞外基质部分,吸水后可减少对周围组织的摩擦和机械作用,显著改善材料的生物学性能。由于其独特的吸水、保水及仿生特性,水凝胶被广泛应用于医药和生物工程材料等领域,可作为组织填充剂、药物控释剂、接触眼镜、人造皮肤、人工软骨、组织工程支架材料等。

[0003] 生物水凝胶包括天然水凝胶和合成水凝胶,天然水凝胶材料包括胶原、纤维蛋白、透明质酸、海藻酸钠、壳聚糖等,而合成水凝胶中聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG),聚乳酸-聚乙二醇共聚物(PLA-co-PEG)等是目前应用最广的几种凝胶材料。

[0004] 水凝胶特别是天然水凝胶在实际应用中很致命的制约因素主要是其响应速度慢和力学强度差。近年来,越来越多的科学工作者开始致力于提高水凝胶吸水速率(响应速度)的研究,以满足快速止血材料、药物控释等方面的特殊需要。因此,多孔水凝胶以其独特的吸水性能开始慢慢进入人们的视线。凝胶中多孔结构的引入不仅可以提高凝胶的响应速率,还可以提高其吸水倍率(Mohan Y M, Murthy P S K, Raju K M. Journal of Applied Polymer Science, 2006, 101(5):3202-3214; 张建涛,黄世文,汪璐玲,等. 高等学校化学学报, 2004, 25:2370-2374; 张建涛,黄世文,薛亚楠,等. 高分子学报, 2006(3):418-423.)。在提高凝胶强度方面,效果显著的有以下几种凝胶:拓扑结构凝胶(Okumura Y, Ito K. Adv Mater, 2001, 13:485-487.), 纳米结构凝胶(Haraguchi K, Takehisa T. Adv Mater, 2002, 14:1120-1124.), 双网络凝胶(Gong JP, Katsuyama Y, Kurokawa T, Osada Y. Adv Mater 2003, 15:1155-1158.), 规整结构(具有均一高分子链长)凝胶(Takamasa Sakai, Takuro Matsunaga, Yuji Yamamoto, et al. Macromolecules 2008, 41, 5379-5384),在上述四种凝胶中,研究者都倾向于研究结构、性质可控的合成凝胶,而对于生物相容性更优越、可降解的天然凝胶的研究很少。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种可应用于生物医药领域,快速响应高强度的可降解生物水凝胶及其制备方法。

[0006] 本发明所述的可降解生物水凝胶为具有多孔结构的双网络水凝胶,刚性的壳聚糖水凝胶为第一网络,柔性的紫外光交联的丙烯酸酯基封端的聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸嵌

段共聚物 (PEGLM) 水凝胶为第二网络,壳聚糖:PEGLM 的质量比为 1:(4~19),最好为 1:9。

[0007] 所述的壳聚糖脱乙酰度 $\geq 85\%$,黏均分子量为 50 万~100 万。

[0008] 所述的 PEGLM 中,聚乙二醇的分子量为 4000~6000,两端聚乳酸的聚合度为 5~17,标记为 nK_Lm,其中 nK 代表聚乙二醇的分子量,m 代表两端聚乳酸的聚合度,例如 6KL5 代表的是共聚物中聚乙二醇的分子量为 6000,两端聚乳酸的聚合度为 5。(其合成方法参见文献 Amarpreet S. Sawhney, Chandrashekhar P. Pathak, Jeffrey A. Hubbell. *Macromolecules*, 1993, 26 :581-587)

[0009] 所述的可降解生物水凝胶的制备方法如下:

[0010] 1) 将壳聚糖溶解在质量浓度为 1%~5%的醋酸水溶液中得到质量浓度为 1%~5%的壳聚糖溶液,将 PEGLM 溶解在质量浓度为 1%~5%的醋酸水溶液得到质量浓度为 5%~15%的 PEGLM 溶液,将壳聚糖溶液和 PEGLM 溶液混合,得混合溶液 A;

[0011] 2) 在混合溶液 A 中加入致孔剂,搅拌至致孔剂溶解,得混合溶液 B;

[0012] 3) 在混合溶液 B 中加入光引发剂,搅拌至体系混合均匀,再抽真空除泡,最后在体系中通入氮气以除去体系中的氧,得混合溶液 C;

[0013] 4) 在混合溶液 C 中加入壳聚糖交联剂,搅拌至体系均匀,再倒入模具中,置于密封袋中,交联反应,得到半互穿凝胶 A;

[0014] 5) 将半互穿凝胶 A 置于紫光灯下照射,使 PEGLM 发生交联反应后得到双网络凝胶 B;

[0015] 6) 将双网络凝胶 B 从模具中取出,用水浸泡,除去致孔剂,最终得到具有多孔结构的可降解生物水凝胶。

[0016] 在步骤 1) 中,按质量比,壳聚糖:PEGLM 可为 1:(4~19)。

[0017] 在步骤 2) 中,所述的致孔剂可为聚乙二醇等,聚乙二醇的分子量可为 1000,所述的致孔剂的用量为总体系的 0.02~0.15g/mL。

[0018] 在步骤 3) 中,所述的光引发剂可为 2,2-二甲基-2-苯基苯乙酮等,所述的光引发剂的用量,按质量百分比,可为 PEGLM 的 0.5%~2%。

[0019] 在步骤 4) 中,所述在混合溶液 C 中加入壳聚糖交联剂,最好在冰浴条件下,在混合溶液 C 中加入壳聚糖交联剂;所述交联反应的温度可为 50~70℃,交联反应的时间可为 1~3h;所述壳聚糖交联剂可为戊二醛等,按质量比,壳聚糖:壳聚糖交联剂可为 1:(0.2~0.4)。

[0020] 在步骤 5) 中,所述紫外灯的功率可为 500~1500W,所述照射的时间可为 20~60min。

[0021] 在步骤 6) 中,所述用水浸泡,最好是用蒸馏水浸泡 3~7 天,期间间隔换水以除去致孔剂。

[0022] 本发明制备的快速响应高强度可降解生物水凝胶具有以下优点:

[0023] (1) 以无毒、生物相容性好的壳聚糖、丙烯酸酯基封端的聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物为原料制备凝胶,凝胶的生物相容性好,且弱碱性的壳聚糖可以中和聚乳酸的酸性降解产物,从而降低聚乳酸酸性降解产物引起的非特异性无菌性炎症反应率。

[0024] (2) 壳聚糖凝胶在体内可以在溶菌酶的作用下降解,通过调节其分子量、脱乙酰度

和交联度,可以调控其降解速度;丙烯酸酯基封端的聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物凝胶中聚乳酸链段可以发生水解,从而使凝胶降解,通过调节聚乙二醇的分子量、两端聚乳酸的聚合度,可以调控凝胶的降解速度。因而本发明制备的凝胶降解速度可以调控以适应实际应用的需要。

[0025] (3) 本发明制备的凝胶具有多孔结构,且通过控制致孔剂的用量可以调节孔洞的大小和数量,多孔结构为水和其他物质的进出提供了更方便的通道,因而凝胶的响应速度提高,在 9 分钟内即可达到溶胀平衡,适合应用在快速止血材料、药物控释等方面。

[0026] (4) 通过刚性、柔性网络的互穿配合构成双网络水凝胶,使凝胶的力学强度得到很大提高,在含水量 > 90% 的情况下,凝胶的压缩强度最大可以达到 1.08MPa,高的力学强度对在接触眼镜、人造皮肤、人工软骨、组织工程支架材料等方面的应用中具有重要意义。

附图说明

[0027] 图 1 为本发明实施例 1 的 PEGLM 凝胶、壳聚糖凝胶、壳聚糖的红外谱图。在图 1 中,横坐标为波数 Wavenumber (cm^{-1});曲线 A、B、C 分别代表 PEGLM 凝胶、壳聚糖凝胶、壳聚糖。

[0028] 图 2 为本发明实施例 1 的水凝胶冷冻干燥后凝胶表面的 SEM 图。在图 2 中, A:致孔剂用量为 0g/mL,标尺为 60 μm , B:致孔剂用量为 0.15g/mL,标尺为 300 μm ;壳聚糖交联度为 0.4g/g,壳聚糖(脱乙酰度 95%,分子量 50 万):PEGLM(6KL7) 质量比为 1:9。

[0029] 图 3 为本发明实施例 1 的水凝胶在室温下的溶胀动力学曲线。在图 3 中,横坐标为时间 Time (min),纵坐标为溶胀率 Swelling Ratio;曲线 a 为 0.15g/g,曲线 b 为 0g/g。

[0030] 图 4 为本发明实施例 1 制备的凝胶同纯的 PEGLM 凝胶、壳聚糖凝胶三种凝胶的应力-应变曲线。在图 4 中,横坐标为应变 Strain (%),纵坐标为应力 Stress (MPa);壳聚糖交联度为 0.4g/g,PEGLM(6KL7)、壳聚糖(脱乙酰度 95%,分子量 50 万)、壳聚糖(脱乙酰度 95%,分子量 50 万):PEGLM(6KL7) 质量比为 1:9(致孔剂用量为 0.15g/mL);曲线 A 为纯的 PEGLM 凝胶,曲线 B 为纯的壳聚糖凝胶,曲线 C 为制备的凝胶。

具体实施方式

[0031] 下面通过实施例对本发明作进一步说明。

[0032] 实施例 1

[0033] 1) 将脱乙酰度 95%、分子量 50 万的壳聚糖溶解在 2% (w/w) 稀醋酸水溶液中得到 3% (w/w) 的壳聚糖溶液,PEGLM(6KL7) 溶解到 2% (w/w) 稀醋酸水溶液得到 10% (w/w) 的 PEGLM(6KL7) 溶液。按壳聚糖:PEGLM(6KL7) 质量比为 1:9 称取 1.00g 壳聚糖溶液和 2.70g PEGLM(6KL7) 溶液,搅拌混合。

[0034] 2) 按 0.15g/mL 的用量称取 0.55g 聚乙二醇 1000,加入步骤 1) 的混合溶液中,搅拌使聚乙二醇完全溶解。

[0035] 3) 在步骤 2) 的混合溶液中加入 27 μL 2,2-二甲基-2-苯基苯乙酮的 10% 乙醇溶液,搅拌至体系混合均匀。将混合溶液抽真空除泡,最后在体系中通入氮气以除去体系中的氧。

[0036] 4) 冰浴条件下,在步骤 3) 的混合溶液中边搅拌边加入 0.24mL5% 戊二醛水溶液,搅拌至体系均匀(需要说明的是该步骤中搅拌不能太剧烈,以免体系中产生气泡),然后将

混合溶液倒入透明模具中,置于密封袋中,50℃下反应 1h,得到半互穿凝胶 A。

[0037] 5) 将凝胶 A 置于 1000W 的紫光灯下照射 20min,得到双网络凝胶 B。

[0038] 6) 将凝胶 B 从模具中取出,用蒸馏水浸泡 3d,期间每隔 6h 换一次水,以除去致孔剂聚乙二醇 1000,从而得到具有多孔结构的双网络水凝胶。

[0039] 从终产物双网络水凝胶与未反应前的壳聚糖和 PEGLM(6KL7) 的 FTIR 谱图(图 1)中看到,在 PEGLM(6KL7) 凝胶的红外谱图中(曲线 A), 1748cm^{-1} 为酯基 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动峰, 1110cm^{-1} 为聚乙二醇(PEG) 中 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 的伸缩振动峰;在壳聚糖凝胶的红外谱图中(曲线 B), 1662cm^{-1} 为酰胺基中 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动峰, 1568cm^{-1} 为戊二醛同氨基发生交联反应生成希夫碱后 $-\text{C}=\text{N}-$ 的伸缩振动峰, 1409cm^{-1} 附近的峰为甲基、亚甲基的弯曲振动峰, 1070cm^{-1} 附近的峰为壳聚糖上 C6 和 C3 上 $\text{C}-\text{O}$ 的伸缩振动峰;在产物双网络水凝胶的红外谱图中(曲线 C),存在 1748cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动峰, 1605cm^{-1} 处的峰为 PEGLM(6KL7) 中 1640cm^{-1} 水峰和壳聚糖中 1662cm^{-1} 、 1568cm^{-1} 处的峰叠加后形成的,同时 1110cm^{-1} 附近的峰较 PEGLM(6KL7) 中 1110cm^{-1} 附近的峰变宽,这是由于壳聚糖中 1070cm^{-1} 附近的峰叠加的结果,较 PEGLM(6KL7) 的谱图,曲线中出现 1409cm^{-1} 的峰,这些结果说明产物为 PEGLM(6KL7)、壳聚糖互穿后形成的双网络水凝胶。

[0040] 对比图 2A、B 水凝胶冷冻干燥后凝胶表面的 SEM 图可以发现,加入致孔剂后,水凝胶的表面从致密的光滑结构变为多孔结构。从图 3 溶胀动力学曲线可以发现,加入致孔剂后,多孔结构凝胶吸水溶胀速率和平衡溶胀倍率都得到了提高,凝胶的响应速度得到很大的提高。图 4 的应力-应变曲线将制备的凝胶同纯的 PEGLM 凝胶、壳聚糖凝胶对比可以发现,凝胶的强度得到了很大的提高,由原来的 0.1MPa 左右提高到 1MPa 以上。

[0041] 凝胶性能测试结果为压缩强度 1.08MPa,完全降解时间 30d。

[0042] 实施例 2~7:反应条件同实施例 1,改变壳聚糖、PEGLM 种类、壳聚糖和 PEGLM 的质量比、壳聚糖交联剂的用量,致孔剂的用量,结果见表 1。

[0043] 表 1

[0044]

实施例	2	3	4	5	6	7
壳聚糖 (脱乙酰度、分子量)	85%, 100 万	95%, 50 万	95%, 50 万	95%, 50 万	95%, 50 万	85%, 100 万
PEGLM	6KL7	6KL5	6KL13	6KL17	4KL5	4KL12
壳聚糖 : PEGLM	1 : 5	1 : 9	1 : 4	1 : 19	1 : 9	1 : 19
3%壳聚糖溶液 (g)	1	1	1	1	1	1
10% PEGLM 溶液 (g)	1.50	2.70	1.20	5.7	2.7	5.7
5%戊二醛溶液 (mL)	0.18	0.12	0.24	0.24	0.24	0.24
10%光引发剂溶液 (μ L)	7.5	54	18	57	54	57
聚乙二醇 1000 (g)	0.20	0.37	0.044	0.80	0.37	0.80
紫外光照射时间 (W)	1500	750	1000	500	750	500
压缩强度 (MPa)	0.38	0.62	0.20	0.41	0.34	0.75
完全降解时间 (d)	26	35	22	17	40	32

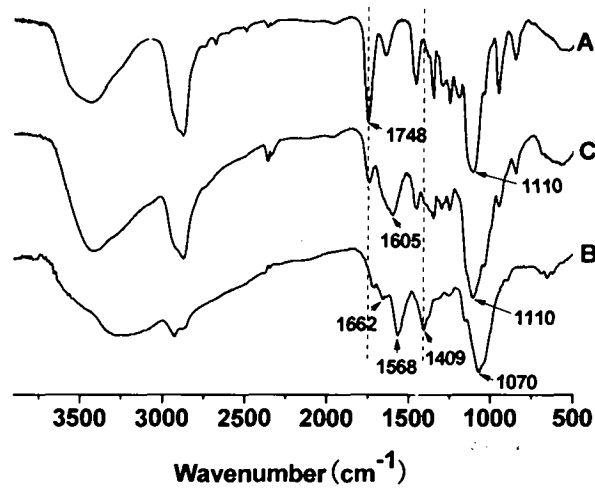


图 1

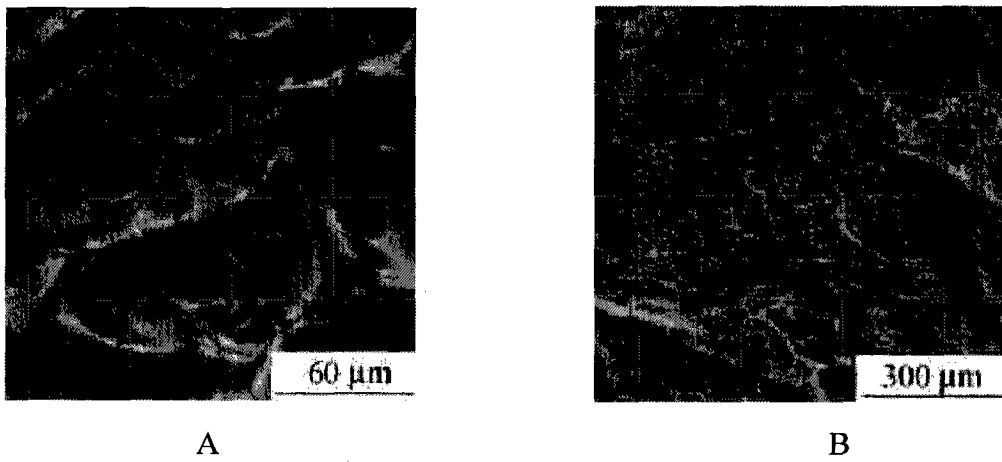


图 2

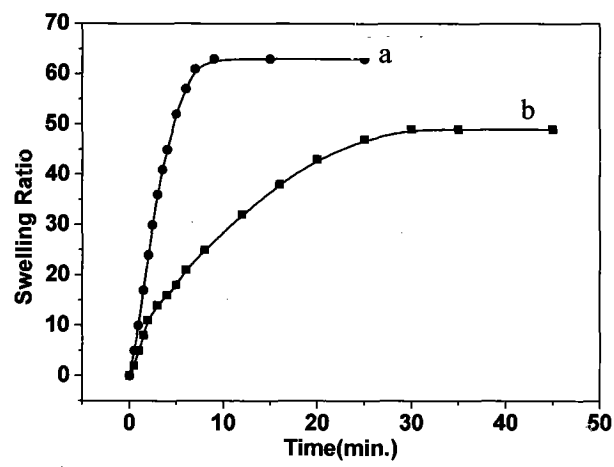


图 3

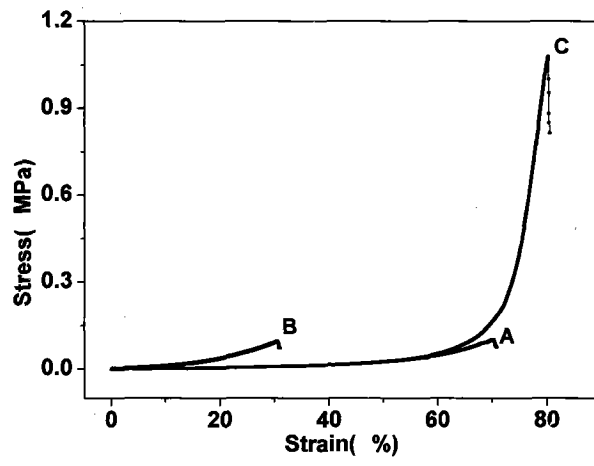


图 4