



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102127234 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 20

---

(21) 申请号 201010600549. 6 *C08F 220/06* (2006. 01)  
(22) 申请日 2010. 12. 22 *C08F 222/38* (2006. 01)  
(71) 申请人 上海纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司 *C08F 2/10* (2006. 01)  
地址 200241 上海市闵行区江川东路 28 号 *A61L 27/52* (2006. 01)  
申请人 上海长征医院 *A61L 27/16* (2006. 01)  
*A61L 27/20* (2006. 01)  
*A61L 27/22* (2006. 01)  
(72) 发明人 周涓 马晓晔 朱君 魏锐利  
(74) 专利代理机构 上海东方易知识产权事务所  
31121  
代理人 唐莉莎

(51) Int. Cl.  
*C08J 3/075* (2006. 01)  
*C08L 33/02* (2006. 01)  
*C08L 89/00* (2006. 01)  
*C08L 5/08* (2006. 01)  
*C08L 5/06* (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

---

(54) 发明名称

一种膨胀型水凝胶的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种膨胀型水凝胶的制备方法, 将一定体积的天然高分子水溶液或者固体, 以及碱溶液和一定量的经减压蒸馏后的丙烯酸类单体水溶液, 持续通入氮气, 然后加入 N, N- 亚甲基 - 双丙烯酰胺和过硫酸钾, 将混合液体搅拌均匀后注入到模具中, 静置脱泡, 将装有混合液体的模具置于一定温度引发聚合一段时间后即得胶状物, 脱模后胶状物经吸水溶胀清洗, 再经恒温干燥即可得到膨胀型凝胶材料, 其在水中体积膨胀率为 100% - 300%, 在生理盐水中体积膨胀率为 20% - 50%, 在磷酸盐缓冲液中体积膨胀率为 20% - 50%。本发明采用水体系, 工艺简单、避免了合成过程中有机溶剂的引入, 降低了材料的毒性。

1. 一种膨胀型水凝胶的制备方法,其特征在于:天然高分子水溶液或者固体,与碱溶液和经减压蒸馏后的丙烯酸类单体水溶液,持续通入氮气,然后加入与丙烯酸类单体质量比为 0.01% -3%的 N, N- 亚甲基 - 双丙烯酰胺和过硫酸钾,将混合液体搅拌均匀后注入到模具中,静置脱泡 30 分钟后,将装有混合液体的模具置引发聚合得到胶状物,脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天,再经 60℃恒温干燥即可得到膨胀型凝胶材料,其在水中体积膨胀率为 100% -300%,在生理盐水中体积膨胀率为 20% -50%,在 pH = 7.4 的磷酸盐缓冲液中体积膨胀率为 20% -50%。

2. 根据权利要求 1 所述的一种膨胀型水凝胶的制备方法,其特征在于,所述的天然高分子为明胶、或果胶、或壳聚糖,天然高分子与单体质量比为 0-50%

3. 根据权利要求 1 所述的一种膨胀型水凝胶的制备方法,其特征在于,所述的丙烯酸类单体为丙烯酸、或甲基丙烯酸,聚合时采用的单体质量分数为 10% -40%。

4. 根据权利要求 1 所述的一种膨胀型水凝胶的制备方法,其特征在于,所述的碱溶液与丙烯酸类单体的摩尔比为 6-9 : 10。

5. 根据权利要求 1 所述的一种膨胀型水凝胶的制备方法,其特征在于,所述的装有混合液体的模具置于温度范围为 60-80℃引发聚合,时间为 12-72 小时。

## 一种膨胀型水凝胶的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种水凝胶的制备方法,特别是涉及一种膨胀型水凝胶的制备方法。

### 背景技术

[0002] 利用组织工程的原理对缺损或失去功能的组织、器官进行修复和重建是当今组织修复重建研究中的热点。组织工程支架,作为组织工程中的最关键的要素,其研究开发受到研究者的广泛关注。水凝胶是由亲水性聚合物通过化学键或物理作用力形成的交联网络,不溶于水但能吸收大量的水而溶胀,具有三维网络结构,柔软且富有弹性,非常适用于各种软组织的修复重建。此外,水凝胶可以在其网络结构中包裹药物实现对药物的控释作用。作为组织工程支架而言,材料具有一定的膨胀性会刺激周围组织的生长发育,而且能使手术过程带来的创伤更小。因此,构建可膨胀型的水凝胶材料作为组织工程支架将具有潜在的应用前景。

[0003] 明胶是胶原蛋白水解产物,含有除色氨酸外几乎全部的人体必需氨基酸,其中甘氨酸占 1/3 以上,且明胶无毒、无免疫排斥及局部炎症反应,能提高细胞的活性并促进细胞增殖,还可以用于药物载体,是一种很好的组织工程支架材料,但其形成的膜材或者凝胶材料均存在强度低的缺点。此外,明胶具有可降解性,作为药物载体可实现对药物的缓释,因此所得凝胶材料可用于组织工程支架、药物缓释材料。聚合丙烯酸类材料由于其特殊的网状结构,是一种高吸水树脂,广泛用于高吸水性材料。丙烯酸具有水溶性,聚合时采用水溶液聚合,有利于加入明胶或者药物等水溶性活性分子,聚合后形成天然高分子与合成高分子组成的互穿网络结构。与明胶相似的可用材料还有果胶,壳聚糖,透明质酸等。所得凝胶材料不仅具有好的膨胀效果,而且具有良好的生物相容性,利于其在生物材料中的应用。

[0004] 目前,文献公开了一种由丙烯酸聚合物与明胶组成的复合材料及其制备方法,是将复合材料的乳液在高能射线辐照下交联,且应用于感光材料。文献公开了一种互穿网络聚合物超多孔水凝胶及其制备方法和应用,由不饱和烯单体和多烯交联剂聚合形成的交联聚合物,以及线性多糖类聚合物和交联剂聚合形成的交联多糖类聚合物组成,最后形成全互穿网络结构,用于蛋白质多肽口服给药系统。基于用途不一,这两种发明与本发明具有实质的区别,本发明所制备的水凝胶完全通过在水溶液聚合得到,且工艺简单。

### 发明内容

[0005] 本发明采用在丙烯酸聚合过程中加入明胶等水溶性生物相容性分子对其进行改性,由于丙烯酸聚合是采用水溶液聚合,便于掺入水溶性活性分子,从而改善单纯使用丙烯酸聚合物的生物相容性,此外,将所得干凝胶浸泡于药物水溶液中,由于凝胶强烈的吸水性能,可实现对药物的包裹。本发明的目的是为了制备一种新型的组织工程支架材料,将其应用于各种组织的修复,如软骨,血管,皮肤,神经,以及义眼台植入物等。

[0006] 本发明提供一种膨胀型水凝胶的制备方法,其特征在于:天然高分子水溶液或者固体,与碱溶液和经减压蒸馏后的丙烯酸类单体水溶液,持续通入氮气,然后加入与丙烯酸

类单体质量比为 0.01% -3% 的 N, N- 亚甲基 - 双丙烯酰胺和过硫酸钾, 将混合液体搅拌均匀后注入到模具中, 静置脱泡 30 分钟后, 将装有混合液体的模具置引发聚合得到胶状物, 脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天, 再经 60℃ 恒温干燥即可得到膨胀型凝胶材料, 其在水中体积膨胀率为 100% -300%, 在生理盐水中体积膨胀率为 20% -50%, 在 pH = 7.4 的磷酸盐缓冲液中体积膨胀率为 20% -50%。

[0007] 所述的天然高分子为明胶、或果胶、或壳聚糖, 天然高分子与单体质量比为 0-50%。

[0008] 所述的丙烯酸类单体为丙烯酸、或甲基丙烯酸, 聚合时采用的单体质量分数为 10% -40%。

[0009] 所述的碱溶液与丙烯酸类单体的摩尔比为 6-9 : 10。

[0010] 所述的装有混合液体的模具置于温度范围为 60-80℃ 引发聚合, 时间为 12-72 小时。

[0011] 本发明的体积膨胀率测定方法如下:

[0012] 水凝胶在水或盐水或 PBS 中的体积膨胀率测定: 将脱模后的柱状凝胶浸泡于蒸馏水中吸水溶胀 3 天, 每 12 小时换一次蒸馏水, 然后经 60℃ 下加热干燥至恒重时取出, 标记为干凝胶, 记录其直径为 D1, 将其浸泡在蒸馏水或者生理盐水或 PBS 中吸水溶胀至平衡状态, 记录其直径为 D2, 按照如下公式: 体积膨胀率 =  $(D2/D1)^3$ , 计算得到材料在水或者生理盐水或 PBS 中的体积膨胀率。

[0013] 本发明的优点是: 结合了丙烯酸采用水溶液聚合及明胶等物质具有水溶性特点的优势, 直接在水溶液中成功引入了生物相容性好的明胶等活性分子, 制备出力学强度及膨胀率可控的天然材料与合成材料复合的水凝胶, 可应用于组织工程支架材料及其他需要实施微创的医用植入材料。本发明采用水体系, 工艺简单、易于操作, 避免了合成过程中有机溶剂的引入, 降低了材料的毒性。本发明所得到的水凝胶材料在成型过程中可通过改变模具的形状, 制备成各种形状, 包括各种尺寸的膜状, 管状, 棒状, 球状, 锥状, 线状等。

[0014] 从左至右依次为水凝胶干态时, 以及在 0.9% NaCl, PBS, H<sub>2</sub>O 中浸泡 72 小时后的宏观形貌。

[0015]

#### 具体实施方式

[0016] 实施例 1:

[0017] 称取 0.812 克的氢氧化钠于三口烧瓶中, 加入 1.75 毫升水, 再加入 2 毫升丙烯酸, 持续通入氮气搅拌均匀后, 再加入 3.15 毫升质量分数为 10% 的明胶水溶液, 然后加入 0.68 毫升的 0.1mol/L 的 N, N- 亚甲基 - 双丙烯酰胺和 0.39 毫升的 0.1mol/L 过硫酸钾, 搅拌均匀后, 将混合液体注入到柱形模具中, 静置脱泡 30 分钟后, 将模具置于 65℃ 下 12 小时, 即得胶状物, 脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天, 再经 60℃ 加热干燥即可得到膨胀型凝胶材料, 材料在水中体积膨胀率为 265%, 在生理盐水中体积膨胀率为 33%, 在 PBS 缓冲液中体积膨胀率为 40%。

[0018] 实施例 2:

[0019] 称取 0.812 克的氢氧化钠于三口烧瓶中, 加入 4.9 毫升水, 再加入 2 毫升丙烯酸, 持续通入氮气搅拌均匀后, 再加入 0.105 克明胶, 然后加入 0.68 毫升的 0.1mol/L 的 N, N- 亚

甲基-双丙烯酰胺和 0.39 毫升的 0.1mol/L 过硫酸钾,搅拌均匀后,将混合液体注入到柱形模具中,静置脱泡 30 分钟后,将模具置于 65℃ 下 72 小时,即得胶状物,脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天,再经 60℃ 加热干燥即可得到膨胀型凝胶材料,材料在水中体积膨胀率为 298%,在生理盐水中体积膨胀率为 41%,在 PBS 缓冲液中体积膨胀率为 41%。

[0020] 实施例 3:

[0021] 称取 0.812 克的氢氧化钠于三口烧瓶中,加入 1.75 毫升水,再加入 2 毫升丙烯酸,持续通入氮气搅拌均匀后,再加入 4.2 毫升质量分数为 10% 的明胶水溶液,然后加入 0.68 毫升的 0.1mol/L 的 N,N-亚甲基-双丙烯酰胺和 0.39 毫升的 0.1mol/L 过硫酸钾,搅拌均匀后,将混合液体注入到柱形模具中,静置脱泡 30 分钟后,将模具置于 75℃ 下 24 小时,即得胶状物,脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天,再经 60℃ 加热干燥即可得到膨胀型凝胶材料,材料在水中体积膨胀率为 188%,在生理盐水中体积膨胀率为 30%,在 PBS 缓冲液中体积膨胀率为 37%。

[0022] 实施例 4:

[0023] 向三口烧瓶中加入 4.9 毫升水,再加入 2 毫升丙烯酸,持续通入氮气搅拌均匀后,再加入 0.04 克壳聚糖,搅拌至壳聚糖溶解并成为均一的溶液后,再加入 0.812 克的氢氧化钠,搅拌均匀后加入 0.68 毫升的 0.1mol/L 的 N,N-亚甲基-双丙烯酰胺和 0.39 毫升的 0.1mol/L 过硫酸钾,搅拌均匀后将混合液体注入到柱形模具中,静置脱泡 30 分钟后,将模具置于 75℃ 下 24 小时,即得胶状物,脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天,再经 60℃ 加热干燥即可得到膨胀型凝胶材料,材料在水中体积膨胀率为 165%,在生理盐水中体积膨胀率为 30%,在 PBS 缓冲液中体积膨胀率为 33%。

[0024] 实施例 5:

[0025] 向三口烧瓶中加入 8.4 毫升水,再加入 2 毫升丙烯酸,持续通入氮气搅拌均匀后,再加入 0.08 克壳聚糖,搅拌至壳聚糖溶解并成为均一的溶液后,再加入 0.812 克的氢氧化钠,搅拌均匀后加入 0.68 毫升的 0.1mol/L 的 N,N-亚甲基-双丙烯酰胺和 0.39 毫升的 0.1mol/L 过硫酸钾,搅拌均匀后将混合液体注入到柱形模具中,静置脱泡 30 分钟后,将模具置于 65℃ 下 24 小时,即得胶状物,脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天,再经 60℃ 加热干燥即可得到膨胀型凝胶材料,材料在水中体积膨胀率为 150%,在生理盐水中体积膨胀率为 28%,在 PBS 缓冲液中体积膨胀率为 30%。

[0026] 实施例 6:

[0027] 称取 1.218 克的氢氧化钠于三口烧瓶中,加入 4 毫升水,再加入 3 毫升甲基丙烯酸,持续通入氮气搅拌均匀后,再加入 3.15 毫升质量分数为 10% 的明胶水溶液,然后加入 1.2 毫升的 0.1mol/L 的 N,N-亚甲基-双丙烯酰胺和 0.6 毫升的 0.1mol/L 过硫酸钾,搅拌均匀后,将混合液体注入到柱形模具中,静置脱泡 30 分钟后,将模具置于 65℃ 下 12 小时,即得胶状物,脱模后胶状物经吸水溶胀清洗 3 天,再经 60℃ 加热干燥即可得到膨胀型凝胶材料,材料在水中体积膨胀率为 120%,在生理盐水中体积膨胀率为 22%,在 PBS 缓冲液中体积膨胀率为 25%。