



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105754037 A

(43)申请公布日 2016. 07. 13

(21)申请号 201610209236.5

C08L 33/26(2006.01)

(22)申请日 2016.04.06

C08L 51/02(2006.01)

C08F 120/56(2006.01)

(71)申请人 深圳市独一生物科技有限公司

地址 518000 广东省深圳市光明新区公明  
街道楼村鲤鱼河工业区振兴路34号B  
区10栋2、3楼

(72)发明人 谢文泽

(74)专利代理机构 深圳中一专利商标事务所  
44237

代理人 张全文

(51)Int.Cl.

C08F 251/00(2006.01)

C08F 220/32(2006.01)

C08J 3/24(2006.01)

C08J 3/075(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种生物可降解交联剂、聚丙烯酰胺水凝胶  
及制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种生物可降解交联剂、聚丙烯酰胺水凝胶及制备方法。所述种生物可降解交联剂,所述生物可降解交联剂为甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖,所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖通过甲基丙烯酸缩水甘油酯的亚甲基接枝在海带多糖的极化羟基上、且所述甲基丙烯酸缩水甘油酯脱去缩水甘油形成。所述聚丙烯酰胺水凝胶以聚丙烯胺作为单体、所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖作为交联剂交联聚合而成。

1. 一种生物可降解交联剂,其特征在于,所述生物可降解交联剂为甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖,所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖通过甲基丙烯酸缩水甘油酯的亚甲基接枝在海带多糖的极化羟基上、且所述甲基丙烯酸缩水甘油酯脱去缩水甘油形成。

2. 如权利要求1所述的生物可降解交联剂,其特征在于,所述生物可降解交联剂的取代度为5-20。

3. 一种生物可降解交联剂的制备方法,包括以下步骤:

提供海带多糖、甲基丙烯酸缩水甘油酯剂、碱性催化剂和非质子溶剂,且所述碱性催化剂为二甲氨基吡啶,所述非质子溶剂为二甲基亚砜;

将所述海带多糖和二甲氨基吡啶溶于所述二甲基亚砜中,形成第一反应液;

在所述第一反应液中加入所述甲基丙烯酸缩水甘油酯剂,反应生成甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。

4. 如权利要求3所述的生物可降解交联剂的制备方法,其特征在于,所述海带多糖和所述甲基丙烯酸缩水甘油酯的摩尔比为1:(0.05-0.2)。

5. 如权利要求3所述的生物可降解交联剂的制备方法,其特征在于,所述海带多糖和二甲氨基吡啶的质量比为1:(0.15-0.25)。

6. 如权利要求3-5任一所述的生物可降解交联剂的制备方法,其特征在于,还包括调节反应得到的反应混合液的pH,使其呈中性;

将中性的反应混合液滴入无水有机溶剂中进行搅拌、析出,抽滤处理后获得甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖滤饼;

将所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖滤饼进行透析、冻干处理后得到甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。

7. 一种聚丙烯酰胺水凝胶,其特征在于,所述聚丙烯酰胺水凝胶以聚丙烯胺作为单体、以权利要求1-2任一所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖作为交联剂交联聚合而成。

8. 一种聚丙烯酰胺水凝胶的制备方法,包括以下步骤:

提供聚丙烯胺单体、甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖和引发剂,其中,所述引发剂为APS和TEMED组成的复合引发剂;

将所述聚丙烯胺单体、甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖在蒸馏水中混合均匀形成混合反应液,加入所述引发剂进行混匀处理,聚合形成聚丙烯酰胺水凝胶。

9. 如权利要求8所述的聚丙烯酰胺水凝胶的制备方法,其特征在于,所述混合反应液中,所述聚丙烯胺单体的质量百分含量为8-12%。

10. 如权利要求8或9所述的聚丙烯酰胺水凝胶的制备方法,其特征在于,所述APS为重量百分含量为3-5%的APS溶液,且所述APS和TEMED的体积比为10:(0.8-1.2)。

## 一种生物可降解交联剂、聚丙烯酰胺水凝胶及制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于水凝胶技术领域,尤其涉及一种生物可降解交联剂、聚丙烯酰胺水凝胶及制备方法。

### 背景技术

[0002] 水凝胶是一种具有三维网状结构的亲水性聚合物,不溶于水但却能充分溶胀水分,可通过化学键、离子键、分子间范德华力、氢键等作用相互交联、缠结而成,因其集吸水、保水、缓解于一体而得到广泛应用。

[0003] 根据来源,水凝胶可分为:天然水凝胶和化学合成水凝胶。目前,天然水凝胶一般由自然界中的天然高分子材料-如多糖类、蛋白质类及其衍生物加工获得。天然水凝胶具有良好的生物相容性和生物可降解性,对环境没有危害,符合绿色环保理念。但是,由于天然高分子材料制备的水凝胶性能具有局限性,特别是机械性能差,且天然高分子材料的物质来源受限,因此,天然水凝胶的应用发展受到限制。基于天然水凝胶存在的上述问题,化学合成的水凝胶应运而生,它们能够显著提高凝胶的机械性能和增加凝胶的应用特性等。目前,常见的化学合成水凝胶一般由单体与交联剂经引发聚合而成,常见的交联剂主要有:N,N-亚甲基双丙烯酰胺、丙烯酰化聚乙烯醇等,但是这些普通交联剂制备的水凝胶一般是不可降解的,严重限制了其在生物医学领域的应用。

[0004] 因此,为了解决上述问题,学者们研究出了一种有效的方法,即用生物可降解的交联剂代替普通的化学交联剂制备水凝胶,使其在一定条件下交联点位降解。近年来,生物可降解水凝胶的研究越来越受到人们的关注。但是,目前已有的可降解交联剂不能同时满足无毒、生物相容性好、生物可降解等要求,因此,开发一种能够同时满足无毒、生物相容性好、生物可降解等要求的水凝胶交联剂显得尤为重要。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种生物可降解交联剂,旨在解决现有的水凝胶交联剂不能同时满足无毒、生物相容性好、生物可降解等要求的问题。

[0006] 本发明的另一目的在于提供一种生物可降解交联剂的制备方法。

[0007] 本发明的再一目的在于提供一种聚丙烯酰胺水凝胶及其制备方法。

[0008] 本发明是这样实现的,一种生物可降解交联剂,所述生物可降解交联剂为甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖,所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖通过甲基丙烯酸缩水甘油酯的亚甲基接枝在海带多糖的极化羟基上、且所述甲基丙烯酸缩水甘油酯脱去缩水甘油形成。

[0009] 相应的,一种生物可降解交联剂的制备方法,包括以下步骤:

[0010] 提供海带多糖、甲基丙烯酸缩水甘油酯剂、碱性催化剂和非质子溶剂,且所述碱性催化剂为二甲氨基吡啶,所述非质子溶剂为二甲基亚砜;

[0011] 将所述海带多糖和二甲氨基吡啶溶于所述二甲基亚砜中,形成第一反应液;

[0012] 在所述第一反应液中加入所述甲基丙烯酸缩水甘油酯剂,反应生成甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。

[0013] 以及,一种聚丙烯酰胺水凝胶,所述聚丙烯酰胺水凝胶以聚丙烯胺作为单体、上述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖作为交联剂交联聚合而成。

[0014] 相应的,一种聚丙烯酰胺水凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0015] 提供聚丙烯胺单体、甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖和引发剂,其中,所述引发剂为APS和TEMED组成的复合引发剂;

[0016] 将所述聚丙烯胺单体、甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖在蒸馏水中混合均匀后,加入所述引发剂进行混匀处理,聚合形成聚丙烯酰胺水凝胶。

[0017] 本发明提供的生物可降解交联剂,以天然来源的海带多糖作为原料,并在海带多糖极化羟基上接枝甲基丙烯酸缩水甘油酯,由此得到的交联剂无毒,复合绿色环保理念,且其生物相容性和生物可降解均好。所述生物可降解交联剂的制备方法,操作简单易控,可实现大规模生产。

[0018] 本发明提供的聚丙烯酰胺水凝胶,不仅具有较好的机械性能,同时具有较好的生物相容性和可降解性,符合绿色环保理念,具有较好的应用前景,可用于生物医学领域。所述聚丙烯酰胺水凝胶的制备方法简单,操作易控,具有较好的应用前景。

## 具体实施方式

[0019] 为了使本发明要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0020] 本发明实施例提供了一种生物可降解交联剂,所述生物可降解交联剂为甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖(Lam-GMA),所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖通过甲基丙烯酸缩水甘油酯的亚甲基接枝在海带多糖的极化羟基上、且所述甲基丙烯酸缩水甘油酯脱去缩水甘油形成。

[0021] 具体的,本发明实施例中,所述海带多糖(Lam)是一种来源广泛的绿色纯天然聚多糖,具有良好的生物相容性、抗菌性和低细胞毒性,可以抑制肿瘤生长、降低尿蛋白、净化血尿酸、改善血脂浓度,对痛风、高血脂、早中期肾衰竭都有很好的防治作用。此外,所述海带多糖水溶性好,分子中含有大量羟基,易于改性,可作为本发明实施例制备生物降解交联剂的理想选择。为了获得质量较好的生物可降解交联剂,所述海带多糖优选为纯度 $\geq 96\%$ 的海带多糖。

[0022] 本发明实施例中,所述甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)作为改性剂,可接枝到所述海带多糖分子结构中对其进行改性,使得分子结构中形成 $-O-CH_2-$ 和双键结构,从而赋予所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖作为交联剂的反应性。本发明实施例经过改性得到的所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖具有较好的机械性能。具体的,本发明实施例将所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝在所述海带多糖上,根据接枝程度的不同,可以获得不同取代度(DS)的甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。本发明实施例中,所述取代度定义为每100个葡萄糖残基中含有不饱和双键的个数,即 $DS = 100 * (GMA/Lam)$ 。当所述取代度过低即所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝程度低时,得到的Lam-GMA中 $-O-CH_2-$ 和双键结构的含量

相对较少,则其作为制备水凝胶的交联剂时反应活性相对较低、且添加量相应增加;当所述取代度过高即所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝程度高时,得到的Lam-GMA中 $-O-CH_2-$ 和双键结构的含量相对较多,则其作为制备水凝胶的交联剂时,由于交联剂机械强度的大幅增加,导致形成的凝胶太脆而不能满足需求。因此,作为优选实施例,所述生物可降解交联剂的取代度为5-20,即本发明实施例所述海带多糖和所述甲基丙烯酸缩水甘油酯的摩尔比为1:(0.05-0.2)。作为具体实施例,所述生物可降解交联剂的取代度为10,即本发明实施例所述海带多糖和所述甲基丙烯酸缩水甘油酯的摩尔比为1:0.1。

[0023] 本发明实施例提所述生物可降解交联剂可通过下述方法制备获得。

[0024] 相应的,本发明实施例提供了一种生物可降解交联剂的制备方法,包括以下步骤:

[0025] S01.提供海带多糖、甲基丙烯酸缩水甘油酯剂、碱性催化剂和非质子溶剂,且所述碱性催化剂为二甲氨基吡啶,所述非质子溶剂为二甲基亚砷;

[0026] S02.将所述海带多糖和二甲氨基吡啶溶于所述二甲基亚砷中,形成第一反应液;

[0027] S03.在所述第一反应液中加入所述甲基丙烯酸缩水甘油酯剂,反应生成甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。

[0028] 具体的,上述步骤S01中,所述碱性催化剂为二甲氨基吡啶(DMAP),所述二甲氨基吡啶作为碱性催化剂能够高效引发所述海带多糖和所述甲基丙烯酸缩水甘油酯剂之间的亲核取代反应。同时,本发明实施例选用所述二甲基亚砷作为反应溶剂,由于所述二甲基亚砷为极性非质子溶剂,因此可以使得所述海带多糖上的羟基被所述二甲氨基吡啶极化,从而为接枝新结构做好准备。

[0029] 上述步骤S02中,所述第一反应液的形成,可以通过搅拌溶解实现。作为优选实施例,所述海带多糖和二甲氨基吡啶的质量比为1:(0.15-0.25)。

[0030] 上述步骤S03中,由于所述海带多糖上的羟基被所述二甲氨基吡啶极化,被极化的羟基可以进攻所述甲基丙烯酸缩水甘油酯剂中环氧基团上的空间位阻较小的亚甲基,导致甲基丙烯酸缩水甘油酯开环,脱去小分子缩水甘油,生成甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖Lam-GAM,从而在所述海带多糖上引入双键。所述甲基丙烯酸缩水甘油酯剂的添加量直接影响接枝产物中的取代度,即所述Lam-GMA中双键的含量。因此,作为优选实施例,为了得到所述取代度合适的反应产物,进而能够更好地用作制备可降解水凝胶的交联剂,所述海带多糖和所述甲基丙烯酸缩水甘油酯的摩尔比为1:(0.05-0.2)。

[0031] 作为进一步优选实施例,在进行反应后,还包括

[0032] S04.调节反应得到的反应混合液的pH,使其呈中性;

[0033] S05.将中性的反应混合液滴入无水有机溶剂中进行搅拌、析出,抽滤处理后获得甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖滤饼;

[0034] S06.将所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖滤饼进行透析、冻干处理后得到甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。

[0035] 上述步骤S04中,调节pH可用有机强酸实现。由于硝酸的氧化性太强,容易引发反应体系中其他副反应,而硫酸中酸根离子也容易作为反应离子参与反应,从而影响产品质量,因此,本发明实施例所述有机酸选优盐酸。

[0036] 上述步骤S05中,所述无水有机溶剂用于析出反应产物甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。具体的,所述无水有机溶剂可选用不与产物发生反应、且无毒的无水有机溶

剂,且由于所述无水有机溶剂的用量较多,优选采用成本交底的无水有机溶剂。作为具体实施例,所述无水有机溶剂为无水乙醇。待反应产物完全吸出后,可采用水泵抽滤收集滤饼。

[0037] 上述步骤S06中,将所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖滤饼置于蒸馏水中,在4℃以下蒸馏水中进行透析,透析完全如透析一周后,进行冷冻干燥处理,得到白色羽毛状甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖。

[0038] 本发明实施例提供的生物可降解交联剂,以天然来源的海带多糖作为原料,并在海带多糖极化羟基上接枝甲基丙烯酸缩水甘油酯,由此得到的交联剂无毒,复合绿色环保理念,且其生物相容性和生物可降解均好。所述生物可降解交联剂的制备方法,操作简单易控,可实现大规模生产。

[0039] 以及,本发明实施例还提供了一种聚丙烯酰胺水凝胶,所述聚丙烯酰胺水凝胶以聚丙烯胺作为单体、以上述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖作为交联剂交联聚合而成。

[0040] 本发明实施例所述聚丙烯酰胺水凝胶可采用下述方法制备获得。

[0041] 相应的,本发明实施例提供了一种聚丙烯酰胺水凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0042] Q01.提供聚丙烯胺单体、甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖和引发剂,其中,所述引发剂为过硫酸铵(APS)和N,N,N',N'-四甲基乙二胺(TEMED)组成的复合引发剂;

[0043] Q02.将所述聚丙烯胺单体(AM)、甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖(Lam-GMA)在蒸馏水中混合均匀后,加入所述引发剂进行混匀处理,聚合形成聚丙烯酰胺水凝胶。

[0044] 具体的,上述步骤Q01中,为了防止聚丙烯胺单体和交联剂中的聚合反应速度过快不可控,从而导致水凝胶纯度底、或变形(如不透明呈乳白色等),本发明实施例优选采用复合引发剂来调控聚合反应。进一步,由于所述APS的浓度以及所述APS和TEMED的含量对聚合反应的调控有一定的影响,如所述APS含量过高则会导致反应过快,影响产物性能,因此,优选的,所述APS为重量百分含量为3-5%的APS溶液,且所述APS和TEMED的体积比为10:(0.8-1.2)。作为具体优选实施例,所述APS为重量百分含量为4%的APS溶液,且所述APS和TEMED的体积比为10:1。

[0045] 上述步骤Q02中,由于所述聚丙烯胺单体的含量对得到的产品性能影响较大,具体的,若所述聚丙烯胺单体的含量过低,则凝胶不易甚至不能成型;若所述聚丙烯胺单体的含量过高,则聚合反应速度过快,会导致得到的水凝胶性能不足,如不透明、降解性差、溶解度差等。因此,作为优选实施例,所述混合反应液中,所述聚丙烯胺单体的质量百分含量为8-12%。

[0046] 所述甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖(Lam-GMA)的含量需要根据其取代度来决定,通常的,为了获得相对稳定的水凝胶,若Lam-GMA的取代度高,则其添加量相对低;若所述Lam-GMA的取代度高,则其添加量相对高。

[0047] 进一步的,本发明实施例在室温下聚合反应24h后取出,浸泡于大量去离子水中,每4h换水,以去除未参与反应的单体,即得到生物可降解水凝胶。

[0048] 本发明实施例提供的聚丙烯酰胺水凝胶,不仅具有较好的机械性能,同时具有较好的生物相容性和可降解性,符合绿色环保理念,具有较好的应用前景,可用于生物医学领域。所述聚丙烯酰胺水凝胶的制备方法简单,操作易控,具有较好的应用前景。

[0049] 下面结合具体实施例进行说明,具体实施例中,所述二甲基亚砷采用分析纯,所述

二甲氨基吡啶为纯度 $\geq 99\%$ 的二甲氨基吡啶,所述甲基丙烯酸缩水甘油酯纯度 $>95\%$ ,所述盐酸选用优级纯,所述无水乙醇采用分析纯,所述丙烯酰胺的纯度 $\geq 99\%$ ,所述TEMED的纯度 $\geq 99\%$ ,所述APS为分析纯。

[0050] 实施例1

[0051] 按表1中实施例1所示各原料含量称取Lam、DMAP于20ml DMSO中,搅拌溶解,形成第一反应液;

[0052] 待充分溶解后,加入相应量的GMA,所得产物记为Lam-5;

[0053] 反应完全后,加入与DMAP相当量的盐酸,搅拌均匀,使反应混合物呈中性;

[0054] 将反应混合物缓慢滴入200ml无水乙醇中,磁力搅拌析出固体,溶液变浑浊。待海带多糖衍生物完全析出后,水泵抽滤,收集滤饼;

[0055] 再将滤饼溶于蒸馏水中,4℃下以蒸馏水透析,透析一周,透析完全后,再将袋中液体冷冻干燥,得到白色羽毛状产物。

[0056] 实施例2

[0057] 方法同实施例1,不同之处在于各原料含量如表1中实施例2所示,且所得产物记为Lam-10。

[0058] 实施例3

[0059] 方法同实施例1,不同之处在于各原料含量如表1中实施例3所示,且所得产物记为Lam-15。

[0060] 实施例4

[0061] 按表2中实施例4所示各原料含量分别称取海带多糖衍生物Lam-10于器皿中,再分别加入丙烯酰胺单体、蒸馏水,搅拌均匀,然后加入引发剂APS和TEMED,快速搅拌均匀,室温下聚合反应24h后取出,浸泡于大量去离子水中,每4h换水,以去除未反应的单体,即得到水凝胶。

[0062] 实施例5

[0063] 方法同实施例4,不同之处在于各原料含量如表2中实施例5所示。

[0064] 实施例6

[0065] 方法同实施例4,不同之处在于各原料含量如表2中实施例6所示。

[0066] 实施例7

[0067] 方法同实施例4,不同之处在于各原料含量如表2中实施例7所示。

[0068] 表1

[0069]

实施例	DS	Lam/g(mol)	DMSO(ml)	DMAP/g	GMA/ml(mol)
实施例 1	Lam-5	2.0(0.0123)	20	0.4	0.08(0.00062)
实施例 2	Lam-10	2.0(0.0123)	20	0.4	0.160(0.00123)
实施例 3	Lam-20	2.0(0.0123)	20	0.4	0.32(0.00247)

[0070] 表2

[0071]

实施例	名称	AM/g	Lam-10/g	H <sub>2</sub> O/mL	TEMED/mL	APS(W=4%)/mL
实施例 4	AM10-Lam(10)2	10	2	100	1	10
实施例 5	AM9-Lam(10)3	9	3	100	1	10
实施例 6	AM6-Lam(10)6	6	6	100	1	10
实施例 7	AM3-Lam(10)9	3	9	100	1	10

[0072] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。