



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115073770 A

(43) 申请公布日 2022.09.20

(21) 申请号 202210773927.3

C08F 220/38 (2006.01)

(22) 申请日 2022.07.01

(71) 申请人 山东大学

地址 250000 山东省济南市历下区山东大学
趵突泉校区

(72) 发明人 叶磊 翟光喜 黄苏苏 方跃霖

(74) 专利代理机构 北京盛凡佳华专利代理事务
所(普通合伙) 11947

专利代理师 华小明

(51) Int. Cl.

C08J 3/075 (2006.01)

C08L 51/02 (2006.01)

C08K 3/16 (2006.01)

C08F 251/00 (2006.01)

C08F 220/36 (2006.01)

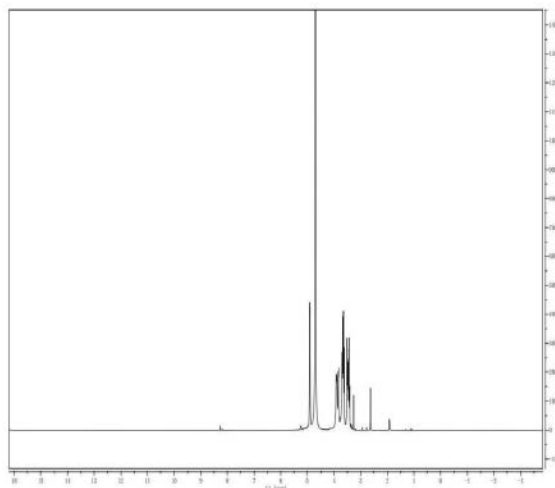
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶及其制备方法,包括以下步骤:(1)大分子引发剂(D-Br)的制备;(2)两性离子接枝改性多糖衍生物的制备;(3)基于两性离子改性多糖的物理凝胶的制备。本发明利用高分子聚合的ATRP方法,可实现聚合度n的控制,从而精确调控两性离子侧链的聚合度,进而控制离子相互作用力大小。从而实现聚合物在梯度盐离子溶液中实现“溶液-凝胶-沉淀”的相转变。筛选出具有生理溶液敏感性的处方,制备可生物降解的两性离子多糖基水凝胶。



1. 一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:
 - (1) 将多糖溶解于二甲基甲酰胺中,然后置于冰水浴中冷却,加入4-二甲基吡啶,搅拌进行官能团活化,得到溶液A;
 - (2) 将溴-异丁酰溴溶解于二甲基甲酰胺中,搅拌均匀得到溶液B;
 - (3) 将B溶液滴加至溶液A中,同时滴加三乙胺,冰浴中进行反应,反应结束后分散于冰乙醇中,收集沉淀,得到大分子引发剂D-Br;
 - (4) 将步骤(3)得到的大分子引发剂D-Br和配位剂Bpy溶解于DMSO中,得到溶液C;
 - (5) 将两性离子单体溶解于DMSO中得到溶液D;
 - (6) 将C溶液和D溶液转移到Schlenk管中,并排除反应中的氧气,然后在通入氮气的条件下加入溴化亚铜,密闭反应,反应结束后分散于冰甲醇中,收集产物,得到两性离子接枝改性多糖衍生物 $D_X-G-ZWI_Y$;
 - (7) 生理盐水敏感型物理凝胶的制备:向步骤(6)得到的 $D_X-G-ZWI_Y$ 加入生理盐水,静置后得到基于两性离子改性多糖的物理凝胶。
2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述多糖选自右旋糖酐或透明质酸;所述多糖、二甲基甲酰胺、4-二甲基吡啶的加入量之比为(0.5~3)g:(20~150)mL:(0.1~0.5)g。
3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述溴-异丁酰溴溶与二甲基甲酰胺的质量比为1mL:(1~5)mL。
4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,溶液A、溶液B与三乙胺的加入量之比为1mL:(0.1~1)mL:(0.1~1)mL;所述B溶液的滴加速率为0.2~3ml/min;所述三乙胺的滴加速率为0.2~3ml/min;反应时间为6~48h。
5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(4)中,所述大分子引发剂D-Br、配位剂Bpy与DMSO的加入量为(0.01~0.2)g:(0.1~1.5)g:(5~50)mL。
6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(5)中,所述两性离子单体为SBMA或者CBMA;所述两性离子单体与DMSO的加入量之比为(0.1~3)g:(5~30)mL。
7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(6)中,所述C溶液、D溶液和溴化亚铜的加入量之比为(5~50)mL:(5~30)mL:(0.05~3)g; $D_X-G-ZWI_Y$ 中X为溴取代度,其取代度大小为10%~70%,Y为两性离子单体的聚合度,其聚合度大小为10~50。
8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(7)中, $D_X-G-ZWI_Y$ 与生理盐水的加入量之比为(0.1~0.5)g:(1~5)mL;静置时间为5~120min。
9. 权利要求1~8任一项所述制备方法制备得到的基于两性离子改性多糖的物理凝胶,其特征在于,所述物理凝胶为可降解物理凝胶。
10. 根据权利要求9所述的物理凝胶,其特征在于,所述物理凝胶中加入过量生理盐水,凝胶骨架随之解体。

一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及聚合物凝胶技术领域,特别是涉及一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶及其制备方法。

背景技术

[0002] 凡是水溶性或亲水性的高分子,通过一定的化学交联或物理交联,都可以形成水凝胶。这些高分子按其来源可分为天然和合成两大类,天然的亲水性高分子包括多糖类(淀粉、纤维素、海藻酸、透明质酸,壳聚糖等)和多肽类(胶原、聚L-赖氨酸、聚L-谷氨酸等)。合成的亲水高分子包括醇、丙烯酸及其衍生物类(聚丙烯酸,聚甲基丙烯酸,聚丙烯酰胺等)。

[0003] 两性离子材料是指一个分子链上同时带一个正电荷和一个负电荷而总体不带电的一类材料。由于具有良好的生物相容性和抗蛋白质吸附能力,两性离子材料在肿瘤的药物传输领域引起了广泛的关注。基于两性离子聚合物和生物多糖的水凝胶材料在生物医药领域具有广泛的应用,但其各自具有一定的缺点,例如两性离子聚合物降解困难,而多糖材料的抗蛋白粘附效果较弱。在目前基于两性离子聚合物的凝胶材料中,大部分是不可降解的。为可降解性对于纳米凝胶而言具有十分重要的意义。所以需要一种物理凝胶能够将两性离子聚合物和生物多糖的水凝胶材料结合在一起,制备可降解的凝胶材料。

发明内容

[0004] 本发明针对现有技术的不足,提供一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶及其制备方法。本发明利用高分子聚合的ATRP方法,可实现聚合度n的控制,从而精确调控两性离子侧链的聚合度,进而控制离子相互作用力大小。从而实现聚合物在梯度盐离子溶液中实现“溶液-凝胶-沉淀”的相转变。筛选出具有生理溶液敏感性的处方,制备可生物降解的两性离子多糖基水凝胶。

[0005] 本发明是通过如下技术方案实现的:

[0006] 本发明的第一方面,提供一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0007] (1) 将多糖溶解于二甲基甲酰胺中,然后置于冰水浴中冷却,加入4-二甲基吡啶,搅拌进行官能团活化,得到溶液A;

[0008] (2) 将溴-异丁酰溴溶解于二甲基甲酰胺中,搅拌均匀得到溶液B;

[0009] (3) 将B溶液滴加至溶液A中,同时滴加三乙胺,冰浴中进行反应,反应结束后分散于冰乙醇中,收集沉淀,得到大分子引发剂D-Br;

[0010] (4) 将步骤(3)得到的大分子引发剂D-Br和配位剂Bpy溶解于DMSO中,得到溶液C;

[0011] (5) 将两性离子单体溶解于DMSO中得到溶液D;

[0012] (6) 将C溶液和D溶液转移到Schlenk管中,并排除反应中的氧气,然后在通入氮气的条件下加入溴化亚铜,密闭反应,反应结束后分散于冰甲醇中,收集产物,得到两性离子接枝改性多糖衍生物 $D_x-G-ZWI_y$;

[0013] (7) 生理盐水敏感型物理凝胶的制备: 向步骤(6)得到的 $D_X-G-ZWI_Y$ 加入生理盐水, 静置后得到基于两性离子改性多糖的物理凝胶。

[0014] 优选的, 步骤(1)中, 所述多糖选自右旋糖酐或透明质酸; 所述多糖、二甲基甲酰胺、4-二甲基吡啶的加入量之比为(0.5~3)g:(20~150)mL:(0.1g-0.5)g。

[0015] 优选的, 步骤(2)中, 所述溴-异丁酰溴溶与二甲基甲酰胺的体积比为1mL:(1~5)mL。

[0016] 优选的, 步骤(3)中, 溶液A、溶液B与三乙胺的体积之比为1mL:(0.1~1)mL:(0.1~1)mL; 所述B溶液的滴加速率为0.2~3mL/min; 所述三乙胺的滴加速率为0.2~3mL/min; 反应时间为6~48h。

[0017] 优选的, 步骤(4)中, 所述大分子引发剂D-Br、配位剂Bpy与DMSO的加入量为(0.01~0.2)g:(0.1~1.5)g:(5~50)mL。

[0018] 优选的, 步骤(5)中, 所述两性离子单体为SBMA或者CBMA; 所述两性离子单体与DMSO的加入量之比为(0.1~3)g:(5~30)mL。

[0019] 优选的, 步骤(6)中, 所述C溶液、D溶液和溴化亚铜的加入量之比为(5~50)mL:(5~30)mL:(0.05~3)g;

[0020] $D_X-G-ZWI_Y$ 中X为溴取代度, 其取代度大小为10%~70%, Y为两性离子单体(CBMA或者SBMA)的聚合度, 其聚合度大小为10~50。

[0021] 优选的, 步骤(7)中, $D_X-G-ZWI_Y$ 与生理盐水的加入量之比为(0.1-0.5)g:(1-5)mL; 静置时间为5~120min。

[0022] 本发明的第二方面, 提供制备方法制备得到的基于两性离子改性多糖的物理凝胶, 其特征在于, 所述物理凝胶为可降解物理凝胶。

[0023] 优选的, 所述物理凝胶中加入过量生理盐水, 凝胶骨架随之解体。

[0024] 本发明的有益效果为:

[0025] (1) 本发明通过原子转移自由基聚合(ATRP)技术将两性离子单体聚合与多糖主链形成分子刷结构, 利用材料内部的静电相互作用形成具有抗蛋白粘附性能的物理凝胶, 利用生物多糖自身的可降解性能赋予凝胶骨架可生物降解性, 从而有机的将两种材料结合起来, 实现体内植入中的前期可抗蛋白粘附, 后期降解避免手术取出植入物所带来的二次伤害。

[0026] (2) 本发明制备的凝胶具有很好的透明度和柔性, 可以用于药物负载和皮肤伤口的涂覆。在药物负载过程中, 只需要简单的将药物溶解于生理盐水中, 再将含有药物的生理盐水溶液加入到 $D_X-G-ZWI_Y$ 高分子聚合物粉末中, 实现对药物的高效负载。药物负载方法简单, 可用于负载的药物种类较多, 且载体在盐溶液中会逐渐解离降解, 在医药领域和化妆品领域具有广阔的应用前景。

附图说明

[0027] 图1为右旋糖酐大分子引发剂(D-Br)核磁图;

[0028] 图2为两性离子改性右旋糖酐多糖衍生物的($D_X-G-PSBMA_Y$)核磁图;

[0029] 图3为 $D_X-G-PSBMA_Y$ 聚合物水凝胶的起始生理盐水溶液图(a), 数码照片图(b)和SEM图(c)。

- [0030] 图4为两性离子物理水凝胶“凝胶-溶胶”转变的示意图；
- [0031] 图5为两性离子物理水凝胶使用示意图；
- [0032] 图6为两性离子物理水凝胶应用于抗肠粘连的效果图。
- [0033] 图7为两性离子物理水凝胶应用于抗肠粘连的H&E染色和Masson's染色效果图。

具体实施方式

[0034] 应该指出,以下详细说明都是例示性的,旨在对本申请提供进一步的说明。除非另有指明,本文使用的所有技术和科学术语具有与本申请所属技术领域的普通技术人员通常理解相同含义。

[0035] 正如背景技术所述,目前基于两性离子聚合物的凝胶材料中,大部分是不可降解的。基于此,本发明提供一种基于两性离子改性多糖的物理凝胶及其制备方法。本发明通过原子转移自由基聚合(ATRP)技术将两性离子单体聚合与多糖主链形成分子刷结构,利用材料内部的静电相互作用形成具有抗蛋白粘附性能的物理凝胶,利用生物多糖自身的可降解性能赋予凝胶骨架可生物降解性。

[0036] 为了使得本领域技术人员能够更加清楚地了解本申请的技术方案,以下将结合具体的实施例详细说明本申请的技术方案。如果实施例中未注明的实验具体条件,通常按照常规条件,或者按照试剂公司推荐的条件;下述实施例中所用的试剂、耗材等,如无特殊说明,均可通过商业途径获得。

[0037] 实施例1

[0038] 1.大分子引发剂(D-Br)的制备

[0039] ①.溶液A配制:称量3g右旋糖酐溶解于150mL二甲基甲酰胺溶液中,然后将体系置于冰水浴中冷却,加入0.3g的4-二甲基吡啶活化剂,搅拌3h,活化官能团。

[0040] ②.溶液B配制:精密称取3g溴-异丁酰溴试剂溶解于5g二甲基甲酰胺中,搅拌均匀备用。

[0041] ③.将B溶液通过滴液漏斗逐滴加入A体系中,同时滴加与溴-异丁酰溴等摩尔量的缚酸剂三乙胺,并将体系置于冰浴中,反应24h。反应结束后,将体系分散于冰乙醇中,收集洗涤沉淀,产物命名为D-Br单分子引发剂。

[0042] 2.两性离子接枝改性多糖衍生物的制备

[0043] ①.溶液C配制:精密称量0.1g制备的大分子引发剂D-Br和0.15g配位剂Bpy溶解于10mLDMSO中。

[0044] ②.溶液D配制:精密称量0.6g的SBMA溶解于20mLDMSO中。

[0045] ③.将配制好的C和D溶液转移到Schlenk管中,并通过Schlenk系统对体系进行抽真空-通氮气反复5个循环,排除反应中的氧气,然后在通入氮气的条件下加入0.3g溴化亚铜,重复5次抽真空-通氮气循环,密封体系,反应24h。反应结束后,将体系分散于10倍量的冰甲醇中,洗涤收集产物,得到产物 $D_x-G-PSBMA_y$ 。

[0046] 3.生理盐水敏感型物理凝胶的制备

[0047] 称取0.2g的具有取代度X为26%和一定聚合度Y为30的两性离子接枝改性多糖衍生物置于玻璃瓶中,加入1mL的生理盐水,静止20min,即得离子敏感物理凝胶。

[0048] 实施例2

[0049] 1. 大分子引发剂(D-Br)的制备

[0050] ①. 溶液A配制:称量3g透明质酸溶解于150mL二甲基甲酰胺溶液中,然后将体系置于冰水浴中冷却,加入0.3g的4-二甲基吡啶活化剂,搅拌3h,活化官能团。

[0051] ②. 溶液B配制:精密称取5g溴-异丁酰溴试剂溶解于11.2g二甲基甲酰胺中,搅拌均匀备用。

[0052] ③. 将B溶液通过滴液漏斗逐滴加入A体系中,同时滴加一定量的缚酸剂三乙胺,并将体系置于冰浴中,反应24h。反应结束后,将体系分散于冰乙醇中,收集洗涤沉淀,产物命名为D-Br单分子引发剂。

[0053] 2. 两性离子接枝改性多糖衍生物的制备

[0054] ①. 溶液C配制:精密称量0.1g制备的大分子引发剂D-Br和0.15g配位剂Bpy溶解于10mLDMSO中。

[0055] ②. 溶液D配制:精密称量0.3g的SBMA溶解于20mLDMSO中。

[0056] ③. 将配制好的C和D溶液转移到Schlenk管中,并通过Schlenk系统对体系进行抽真空-通氮气反复5个循环,排除反应中的氧气,然后在通入氮气的条件下加入0.3g溴化亚铜,重复5次抽真空-通氮气循环,密封体系,反应24h。反应结束后,将体系分散于10倍量的冰甲醇中,洗涤收集产物,得到产物 $D_X-G-CBMA_Y$ 。

[0057] 3. 生理盐水敏感型物理凝胶的制备

[0058] 称取0.15g的具有取代度X为33.2%和一定聚合度Y为15的两性离子接枝改性多糖衍生物置于玻璃瓶中,加入1mL的生理盐水,静置20min,即得离子敏感物理凝胶,如图5所示。

[0059] 实施例3

[0060] 将实施例1制备的物理凝胶加入5mL的生理盐水溶液,随着体系内离子浓度净含量的增加,两性离子之间的静电相互作用逐渐被屏蔽解离,凝胶骨架随之解体。

[0061] 试验例: $D_X-G-ZWI_Y$ 凝胶的降解实验

[0062] 选用生理盐水和去离子水两种介质进行测试。精密称量0.1g实施例1制备的 $D_X-G-ZWI_Y$ 粉末置于15mL离心管中,然后向其中加入0.9mL生理盐水静置1h以形成物理凝胶。将凝胶冻干48h,得干凝胶用于测试(起始凝胶重量记为 W_0);向离心管中加入9mL生理盐水(或去离子水),然后置于37℃孵育箱。生理盐水组每天更换新鲜介质,去离子水组每周换一次,连续换4周。在提前预设的时间点,取出凝胶,冻干并称重(W_t);质量损失 $\Delta W\%$ 根据如下公式进行计算(每组重复4个样品): $\Delta W\% = (W_0 - W_t) / W_0$

[0063] 物理凝胶在生理盐水中有一个较快的质量损失过程,在第三天的测试时间点,凝胶的质量损失能够达到80%。在去离子水中,由于没有大量的电解质,样品在去离子水中的质量损失可能是因为聚合物分子链断裂而引起的。在4周的时间内,凝胶样品的质量损失大约为18%,见图3和4。

[0064] 将实施例1制备的两性离子物理水凝胶可以用于抗肠粘连领域,将其用于大鼠腹壁-盲肠粘连模型中,并以未涂布水凝胶进行治疗的组作为对照组(model组)。将实施例1制备的水凝胶植入大鼠体内,在手术后7天打开腹腔观察,发现与对照组相比,本发明的水凝胶具有优良的抗粘连效果,见图6和图7。

[0065] 以上所述仅为本申请的优选实施例而已,并不用于限制本申请,对于本领域的技

术人员来说,本申请可以有各种更改和变化。凡在本申请的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本申请的保护范围之内。

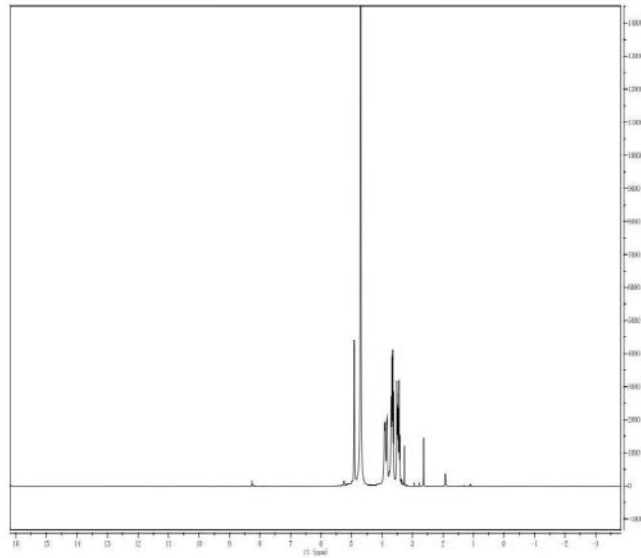


图1

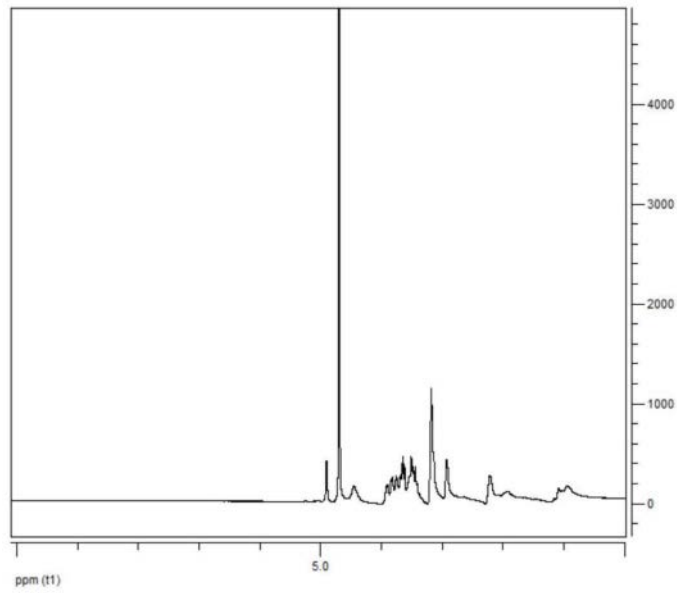


图2

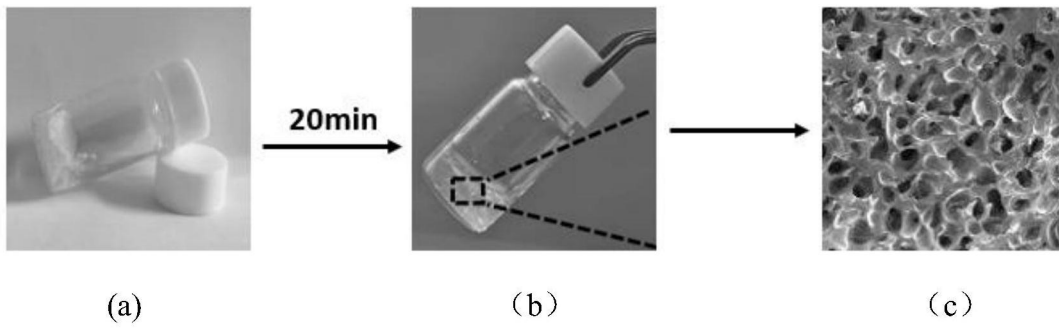


图3

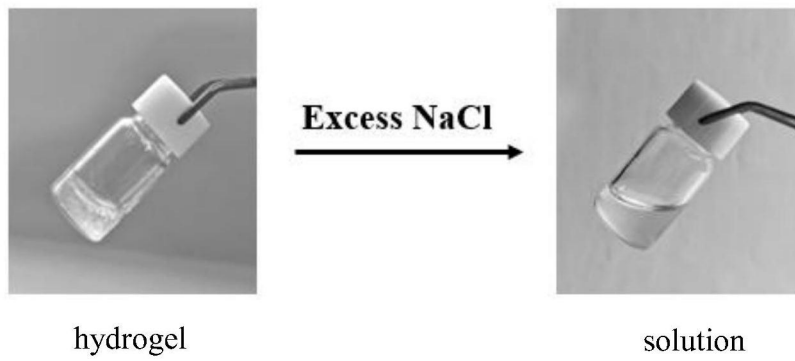


图4



图5

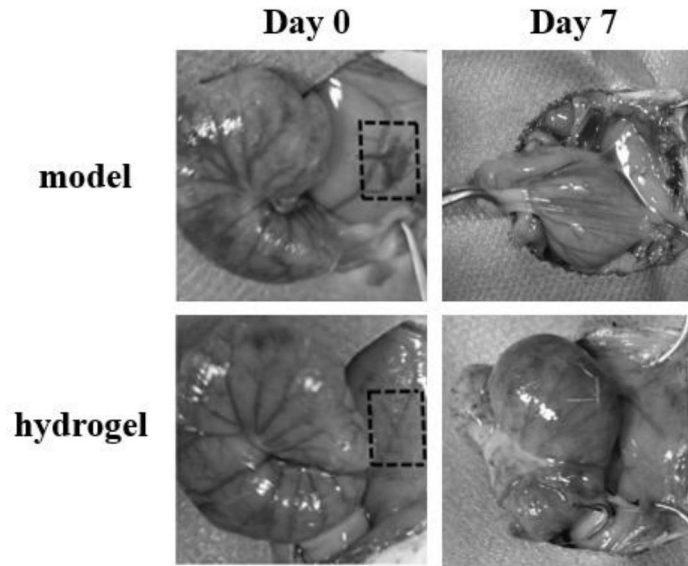


图6

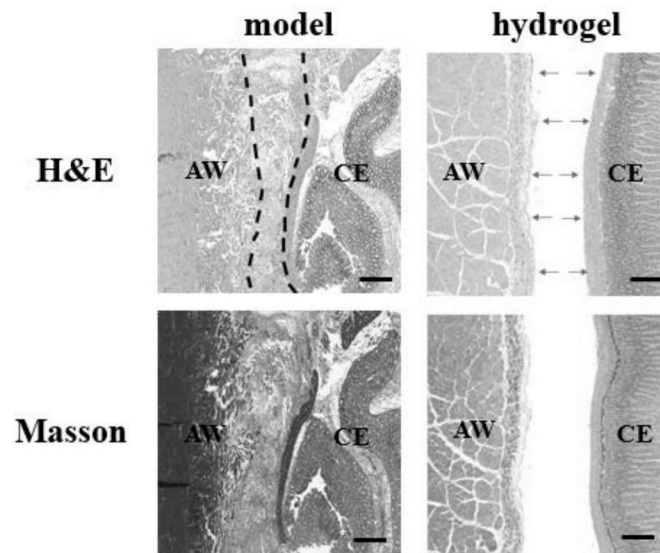


图7