

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2020/011240 A1

(43) 国际公布日
2020 年 1 月 16 日 (16.01.2020)

(51) 国际专利分类号:
C08J 9/28 (2006.01) C08F 251/02 (2006.01)
C08G 81/02 (2006.01) C08F 220/34 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/095649

(22) 国际申请日: 2019 年 7 月 11 日 (11.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810764978.3 2018 年 7 月 12 日 (12.07.2018) CN

(71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路
422 号, Fujian 361000 (CN)。

(72) 发明人: 曾宪海 (ZENG, Xianhai); 中国福建省厦
门市厦门大学翔安校区能源学院, Fujian 361000
(CN)。 闫贵花 (YAN, Guihua); 中国福建省厦
门市厦门大学翔安校区能源学院, Fujian 361000
(CN)。 孙勇 (SUN, Yong); 中国福建省厦门市厦
门大学翔安校区能源学院, Fujian 361000 (CN)。
唐兴 (TANG, Xing); 中国福建省厦门市厦门大学
翔安校区能源学院, Fujian 361000 (CN)。 林鹿
(LIN, Lu); 中国福建省厦门市厦门大学翔安校
区能源学院, Fujian 361000 (CN)。 雷廷宙 (LEI,
Tingzhou); 中国福建省厦门市厦门大学翔安
校区能源学院, Fujian 361000 (CN)。

(74) 代理人: 厦门市首创君合专利事务所有
限公司 (SHOUCHUANG JUNHE PATENT AGENT
CO., LTD. XIAMEN); 中国福建省厦门市思

明区软件园二期望海路 23 号之三 606
室, Fujian 361012 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR DOUBLE-SENSITIVITY CELLULOSE-BASED AEROGEL

(54) 发明名称: 一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法

(57) Abstract: Disclosed is a preparation method for a double-sensitivity cellulose-based aerogel. Dialdehyde cellulose, a dialdehyde cellulose/dimethylaminoethyl methacrylate copolymer, and a dialdehyde cellulose/dimethylaminoethyl methacrylate/polyimine copolymer are prepared successively, then freezing drying is performed, and a product can be obtained; the product is the double-sensitivity cellulose-based aerogel, the accumulated adsorbing capacity of the aerogel reaches 250 mg/g, and the accumulated releasing amount of the aerogel in a 0.2% NaC (pH<3) solution, a 0.05 mol/L NaH₂PO₄ (pH=3-8) solution, or a NaOH (pH>8) solution reaches 63-90%; the obtained product has the advantages that the mass is low, the biocompatibility is good, the porosity is high, and pH/temperature double-sensitivity is high, and the like; the product can be used as a biomedical material, and has a wide application prospect in drug sustained release, wound dressings and other aspects.

(57) 摘要: 本发明公开了一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法, 先后制备二醛纤维素、二醛纤维素/甲基丙烯酸二甲胺乙酯共聚物、二醛纤维素/甲基丙烯酸二甲胺乙酯/聚乙烯亚胺共聚物, 然后进行冷冻干燥, 即得产物; 所述产物为双敏感性纤维素基气凝胶, 其累积吸附量达 250mg/g, 其在 0.2% NaC(pH<3), 0.05mol/L NaH₂PO₄(pH=3-8) 或 NaOH(pH>8) 的溶液中的累积释放量达 63~90%, 所得产物具有质量轻、生物相容性好、孔隙度高和 pH/温度双敏感性等优点, 可作为生物医用材料, 如药物缓释、创口敷料等方面有广阔的应用前景。

WO 2020/011240 A1

一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法

技术领域

本发明属于天然高分子材料改性方法，具体涉及一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法。

背景技术

传统的药物制剂通常存在很多副作用，包括胃肠道或肾脏的副作用。而且，大多数药物半衰期较短，必须每日多次剂量服用，才能维持治疗性血液水平。因此，针对药物释放、药物作用强度和药效持续时间等已成为相关学科研究的主题。

目前，已经开发了一些聚合物来实现药物缓释从而增加药效持续时间。然而，大多数药物制剂，如 PE、PP 和 PDMS 是化学合成的且非生物降解的。目前，天然多糖或其衍生物因具有可生物降解性、可再生性和低毒性成为载药制剂研究的首选。特别是纤维素在众多天然多糖中显示出的独特性质，如较大的比表面积，高强度和刚度，易化学修饰等优势引起各研究领域的广泛关注。

常用的药物传递系统包括离子交换树脂，薄膜，微球，凝胶等。气凝胶作为一种特殊的高孔材料，引起生物医学和医药应用领域的广泛兴趣。然而，对于原始纤维素，药物负载能力很低。因此，纤维素的化学改性成为提高其实用性的重要一步。聚乙烯亚胺(PEI)含有大量的伯胺和仲胺基在分子上，表现出优异的给药性能。聚甲基丙烯酸二甲胺乙酯(PDMAEMA)含有对 H^+ 和 OH^- 敏感的基团，对外界 pH 和温度的变化有较敏锐的感知。可以作为智能材料递送载体使药物靶向性直达病灶部位，进而提高药物疗效，是目前给药系统发展的一种趋势。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术的不足之处，提供了一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法，解决了上述背景技术中的问题。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案是：提供了一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法，包括如下步骤：

(1) 制备 DAC：将纤维素和 IO_4^- 供体以 1:0.2~2.0% 的摩尔比充分混合，25~75 °C

避光搅拌 0.5~48 h, 经去离子水洗涤、透析得 DAC, 分子量为 5000-20000;

(2) 制备 DAC/PDMAEMA 共聚物: 将步骤 (1) 产物和 PDMAEMA 加入到去离子水中, N_2 氛围下搅拌均匀, 得到混合液; 调节混合液的 $pH \leq 3$, 并向混合液中加入 CAN, 在 N_2 保护下搅拌至少 5 h, 经透析, 得到 DAC/PDMAEMA 共聚物, 分子量为 5000-20000; 其中, DAC、PDMAEMA 和 CAN 的质量比为 DAC:PDMAEMA:CAN=1.0 g:5.0~50.0 mg:0.5~5.0 mg;

(3) 制备 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物: 将 DAC/PDMAEMA 共聚物与分子量小于 10000 的 PEI 以 1:0.5~5.0 的质量比充分混合, 室温下搅拌进行接枝共聚, 然后进行透析, 即得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物, 分子量为 5000-20000;

(4) 制备气凝胶: 取 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物的悬浮液快速冷冻, 然后进行冷冻干燥, 即得产物; 所述产物为 pH/温度双敏感性纤维素基气凝胶, 其累积吸附量达 250 mg/g, 其在 0.05 mol/L NaH_2PO_4 ($pH=3-8$) 或 0.2% NaCl($pH<3$)或 NaOH ($pH>8$) 溶液中的累积释放量达 63~90%。

在本发明一较佳实施例中, 所述步骤 (1) 还包括制备 DAC 水分散体: 将 DAC 加入去离子水中, 于 200~1000rpm 的搅拌速度下 70~150°C 反应 0.5h~4h, 离心、浓缩后得到透明 DAC 水分散体。

在本发明一较佳实施例中, 所述纤维素包括天然生物质纤维素和纤维素化学品, 所述天然生物质纤维素包括从竹子、木材、棉花提取的纤维素; 所述的纤维素化学品包括微晶纤维素、纳米纤维素。

在本发明一较佳实施例中, 所述的 IO_4^- 供体包括高碘酸、高碘酸钠、高碘酸钾。

在本发明一较佳实施例中, 所述步骤 (3) 中加入还原剂, 所述还原剂包括氢化铝锂、硼氢化钾、硼氢化钠、氰基硼氢化钠中的至少一种。

在本发明一较佳实施例中，所述步骤（4）中将产物在 NaSA 溶液中搅拌 22~26 h，测吸附量；然后在 0.05 mol/L、pH = 7.4 的 NaH_2PO_4 溶液或质量分数为 0.2%、pH=2 的 NaCl 溶液中测最高释放量。

本技术方案与背景技术相比，它具有如下优点：

1. 本发明制备方法操作简单，原料价格低廉、来源广泛、环保，成本低，具有良好的生物相容性，符合可持续发展的要求。
2. 本发明所制备的纤维素气凝胶密度小，质量轻，毒副作用小，具有较好的 pH、温度敏感性，能够将药物特异性递送到胃内或肠内，从而提高药物效率和靶向性，适合用于药物缓释，医用敷料等方面，在生物医用材料方面具有广阔的应用前景。

具体实施方式

实施例 1

本实施例的一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法，采用生物质纤维素为原料进行制备，包括如下步骤：

（0）前处理-制备纤维素悬浮液：将 200g 的纸浆（或竹浆）在水中浸泡 1~2 h，采用转速小于 100 rpm 的机械搅拌 2~5 h；然后使用超微研磨机在转速 1000~2000 rpm，磨盘间隙从 2 mm 逐渐降到 0 μm 甚至更低，通过循环加料的方式对纸浆进行开纤化处理；最后采用高压均质法将分散液均质 10~30 次，再经一定程度的旋蒸浓缩得到稳定性良好的纤维素悬浮液（纸浆浓度为 0.55 wt%、竹浆浓度为 0.48 wt%）；

（1）制备 DAC（二醛纤维素）：取上述 100mL 0.55 wt% 木浆或竹浆纤维素和 1.5 g NaIO_4 于 250 ml 锥形瓶中，室温下避光搅拌 6 h，然后经离心、去离子水洗涤、透析得到 0.42 g/g 的 DAC 水分散体；

（2）~（3）制备共聚物：取 1 g 所得的 DAC 水分散体和 50 mg 可聚合单体

PDMAEMA（聚甲基丙烯酸二甲胺乙酯，分子式： $C_8H_{15}NO_2$ ，分子量 157.21）加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀，用 70% 的 HNO_3 调节溶液的 $pH=3$ ，向混合液中加入 5 mg CAN（硝酸铈铵）继续搅拌 6 h，透析，即得 DAC/PDMAEMA 共聚物。取 1 g 上述所得的共聚物与 2.5 g PEI（ $M_w=600$ ）充分混合，室温下搅拌 12 h，然后进行透析，并调节悬浮液浓度至约 0.1%，得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物；

其中，PDMAEMA 是一种具有温度和 pH 敏感性的高分子，其分子结构单元中同时存在亲水性的叔胺基、羧基和疏水性的烷基基团，两类基团在空间结构上互相匹配。

（4）制备气凝胶：取 10ml DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物的均匀分散液在 $-196^\circ C$ 的液氮中快速成型，然后将其放入冷冻干燥室 12 h，即得产物；

称取 0.1g 上述产物，在 0.2M NaSA 溶液中搅拌 24 h，吸附量达到 95 mg/g；在 0.2% NaCl（ $pH=2$ ）溶液中最高释放量达到近 60%。

实施例 2

实施例 2 与实施例 1 的区别在于：

（1）取 2 g 实施例 1 步骤（1）的 DAC 水分散体于盛有 100ml 去离子水的圆底烧瓶中， $100^\circ C$ 下搅拌 2 h，离心得浓度为 3.2 mg/mL 的 DAC 水溶液。

（2）~（3）：取 50 ml 所得的 DAC 水溶液和 20 mg 可聚合单体 PDMAEMA 加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀，用 70% 的 HNO_3 调节溶液的 $pH<3$ ，向混合液中加入 5 mg CAN 继续搅拌 6 h，透析，即得 DAC/PDMAEMA 共聚物；取 0.1 g 上述所得的共聚物与 0.5 g PEI（ $M_w=600$ ）充分混合，室温下搅拌 12 h，然后进行透析，并调节悬浮液浓度至约 0.1%，得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物。

（4）取 10ml DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物均匀分散液在 $-196^\circ C$ 的液氮中快速成型，

然后将其放入冷冻干燥室 12 h, 即得产物。

称取 0.1g 产物, 在 0.1M NaSA 溶液中搅拌 24 h, 吸附量达到 80 mg/g; 在 0.05 mol/L NaH_2PO_4 (pH = 7.4) 溶液中最高释放量达到近 90%。

实施例 3

(1) 取 100mL 0.48 wt% 竹浆纤维素和 1.75 g NaIO_4 于 250 ml 锥形瓶中, 室温下避光搅拌 48 h, 然后经离心、去离子水洗涤、透析得到 0.35 g/g 的 DAC 水分散体;

(2) ~ (3): 取 1 g 所得的 DAC 水分散体和 50 mg 可聚合单体 PDMAEMA 加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀, 用 70% 的 HNO_3 调节溶液的 pH=1, 向混合液中加入 3 mg CAN 继续搅拌 12 h, 透析, 即得 DAC/PDMAEMA 共聚物。取 1 g 上述所得的共聚物与 5.0 g PEI ($M_w=1800$) 充分混合, 室温下搅拌 12 h, 然后进行透析, 并调节悬浮液浓度至约 0.1%, 得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物。

(4) 取 10ml DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物均匀分散液在 -196°C 的液氮中快速成型, 然后将其放入冷冻干燥室 12 h, 即得产物。

(3) 称取 0.1g 产物, 在 0.5M NaSA 溶液中搅拌 24 h, 吸附量达到 90 mg/g; 在 0.2% NaCl (pH=2) 溶液中最高释放量达到近 63%。

实施例 4

(1) 取 2 g 实施例 3 中得到的 DAC 水分散体于盛有 100ml 去离子水的圆底烧瓶中, 100°C 下搅拌 2 h, 离心得浓度为 2.1 mg/mL 的 DAC 水溶液。

(2) ~ (3) 取 50 ml 所得的 DAC 水溶液和 20 mg 可聚合单体 PDMAEMA 加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀, 用 70% 的 HNO_3 调节溶液的 pH=2,

向混合液中加入 2 mg CAN 继续搅拌 24 h, 透析, 即得 DAC/PDMAEMA 共聚物。取 0.1 g 上述所得的共聚物与 0.5 g PEI ($M_w=1800$) 充分混合, 室温下搅拌 12 h, 然后进行透析, 并调节悬浮液浓度至约 0.1%, 得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物。

(4) 取 10ml 步骤 (1) 所得的共聚物均匀分散液在 -196°C 的液氮中快速成型, 然后将其放入冷冻干燥室 12 h, 即得产物。

称取 0.1g 产物, 在 2.0M NaSA 溶液中搅拌 24h, 吸附量达到 64 mg/g; 在 0.2% NaCl ($\text{pH}=2$) 溶液中最高释放量达到近 50%。

实施例 5

本实施例采用的是微晶纤维素, 为购置于市面的纤维素化学品, 无需经步骤 (0) 的生物质纤维素为原料制备纤维素悬浮液, 具体步骤如下:

(1) 取 1g 微晶纤维素和 0.5 g NaIO_4 于 250 ml 锥形瓶中, 室温下避光搅拌 6 h, 然后经离心、去离子水洗涤、透析得到 0.51 g/g 的 DAC 水分散体;

(2) 取 1 g 所得的 DAC 水分散体和 30 mg 可聚合单体 PDMAEMA 加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀, 用 70% 的 HNO_3 调节溶液的 $\text{pH}=2$, 向混合液中加入 5 mg CAN 继续搅拌 12 h, 透析, 即得 DAC/PDMAEMA 共聚物。

(3) 取 1 g 上述所得的共聚物与 0.5 g PEI ($M_w=600$) 充分混合, 室温下搅拌 12 h, 然后进行透析, 并调节悬浮液浓度至约 0.1%, 得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物。

(4) 取 10ml DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物均匀分散液在 -196°C 的液氮中快速成型, 然后将其放入冷冻干燥室 12 h, 即得产物。

称取 0.1g 产物, 在 1.0 M NaSA 溶液中搅拌 24 h, 吸附量达到 82 mg/g; 在 NaOH ($\text{pH}=10.0$) 溶液中最高释放量达到近 87 %。

实施例 6

实施例 6 同样采用购置于市面的纤维素化学品，无需经步骤 (0) 的生物质纤维素为原料制备纤维素悬浮液：

(1) 取 1g 纳米纤维素和 2.0 g NaIO_4 于 250 ml 锥形瓶中，室温下避光搅拌 6 h，然后经离心、去离子水洗涤、透析得到 0.44 g/g 的 DAC 水分散体；

(2) 取 1 g 所得的 DAC 水分散体和 5 mg 可聚合单体 PDMAEMA 加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀，用 HNO_3 调节溶液的 $\text{pH}=2$ ，向混合液中加入 5 mg CAN 继续搅拌 6 h，透析，即得 DAC/PDMAEMA 共聚物。

(3) 取 1 g 上述所得的共聚物与 5.0 g PEI ($\text{Mw}=10000$) 充分混合，室温下搅拌 12 h，然后进行透析，并调节悬浮液浓度至约 0.1%，得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物。

(4) 取 10ml DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物均匀分散液在 -196°C 的液氮中快速成型，然后将其放入冷冻干燥室 12 h，即得产物。

称取 0.1g 产物，在 0.01 M NaSA 溶液中搅拌 24 h，吸附比例为 56 %；在 0.05 mol/L NaH_2PO_4 ($\text{pH}=5.7$) 溶液中最高释放量达到近 60%。

实施例 7

(1) 取 1g 纳米纤维素和 1.0 g NaIO_4 于 250 ml 锥形瓶中，室温下避光搅拌 60 h，然后经离心、去离子水洗涤、透析得到 0.37 g/g 的 DAC 水分散体；

(2) 取 1 g 所得的 DAC 水分散体和 50 mg 可聚合单体 PDMAEMA 加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀，用 HNO_3 调节溶液的 $\text{pH}=2$ ，向混合液中加入 5 mg CAN 继续搅拌 12 h，透析，即得 DAC/PDMAEMA 共聚物。

(3) 取 1 g 上述所得的共聚物与 2.5 g PEI ($M_w=1800$) 充分混合, 添加室温下搅拌 12 h, 然后进行透析, 并调节悬浮液浓度至约 0.1%, 得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物。

(4) 取 10ml DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物均匀分散液在 -196°C 的液氮中快速成型, 然后将其放入冷冻干燥室 12 h, 即得产物。

称取 0.1g 产物, 在 0.02 M NaSA 溶液中搅拌 24 h, 吸附比例为 70%; 在 0.2% NaCl ($\text{pH}=2$) 溶液中最高释放量达到近 55%。

实施例 8

(1) 取 1g 纳米纤维素和 1.0 g NaIO_4 于 250 ml 锥形瓶中, 室温下避光搅拌 60 h, 然后经离心、去离子水洗涤、透析得到 0.37 g/g 的 DAC 水分散体;

(2) 取 1 g 所得的 DAC 水分散体和 50 mg 可聚合单体 PDMAEMA 加入到盛有去离子水的三口烧瓶中在 N_2 氛围下搅拌均匀, 用 HNO_3 调节溶液的 $\text{pH}=2$, 向混合液中加入 5 mg CAN 继续搅拌 12 h, 透析, 即得 DAC/PDMAEMA 共聚物。

(3) 取 1 g 上述所得的共聚物与 2.5 g PEI ($M_w=600$) 充分混合, 添加 0.1g 的硼氢化钠室温下搅拌 2 h, 然后进行透析, 并调节悬浮液浓度至约 0.1%, 得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物。

(2) 取 10ml DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物均匀分散液在 -196°C 的液氮中快速成型, 然后将其放入冷冻干燥室 12 h, 即得产物。

称取 0.1g 产物, 在 0.05 M NaSA 溶液中搅拌 24 h, 吸附量达到 91 mg/g; 在 0.05 mol/L NaH_2PO_4 ($\text{pH} = 7.4$) 溶液中最高释放量达到近 70%。

本领域技术人员可知，当本发明的技术参数在如下范围内变化时，可以预期得到与上述实施例相同或相近的技术效果：所述步骤（3）中加入还原剂，所述还原剂包括氢化铝锂、硼氢化钾、硼氢化钠、氰基硼氢化钠中的至少一种。

以上所述，仅为本发明较佳实施例而已，故不能依此限定本发明实施的范围，即依本发明专利范围及说明书内容所作的等效变化与修饰，皆应仍属本发明涵盖的范围内。

工业实用性

本发明提供了一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法，解决了传统的药物制剂通常存在很多副作用，包括胃肠道或肾脏的副作用。而且，大多数药物半衰期较短，必须每日多次剂量服用，才能维持治疗性血液水平的问题,具有良好的工业实用性。

权 利 要 求

1. 一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

(1) 制备 DAC：将纤维素和 IO_4^- 供体以 1:0.2~2.0% 的摩尔比混合，25~75 °C 避光搅拌 0.5~48 h，经去离子水洗涤、透析得 DAC，分子量为 5000-20000；

(2) 制备 DAC/PDMAEMA 共聚物：将步骤 (1) 产物和 PDMAEMA 加入到去离子水中， N_2 氛围下搅拌均匀，得到混合液；调节混合液的 $\text{pH} \leq 3$ ，并向混合液中加入 CAN，在 N_2 保护下搅拌至少 5 h，经透析，得到 DAC/PDMAEMA 共聚物，分子量为 5000-20000；其中，DAC、PDMAEMA 和 CAN 的质量比为 DAC:PDMAEMA:CAN=1.0 g:5.0~50.0 mg:0.5~5.0 mg；

(3) 制备 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物：将 DAC/PDMAEMA 共聚物与分子量小于 10000 的 PEI 以 1:0.5~5.0 的质量比混合，室温下搅拌进行接枝共聚，然后进行透析，即得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物，分子量为 5000-20000；

(4) 制备气凝胶：取 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物的悬浮液快速冷冻，然后进行冷冻干燥，即得产物；所述产物为 pH/温度双敏感性纤维素基气凝胶，其累积吸附量达 250 mg/g，其在 0.05 mol/L NaH_2PO_4 ($\text{pH}=3-8$) 或 0.2% NaCl ($\text{pH}<3$) 或 NaOH ($\text{pH}>8$) 的累积释放量达 63~90%。

2. 根据权利要求 1 所述的一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法，其特征在于，所述步骤 (1) 还包括制备 DAC 水分散体：将 DAC 加入去离子水中，于 200~1000 rpm 的搅拌速度下 70~150 °C 反应 0.5 h~4 h，离心、浓缩后得到透明 DAC 水分散体。

3. 根据权利要求 1 所述的一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法，其特征在于：所述纤维素包括天然生物质纤维素和纤维素化学品，所述天然生物质纤维素包括从竹子、木材、棉花提取的纤维素；所述的纤维素化学品包括微晶纤维素、纳米纤维素。

4. 根据权利要求 1 所述的一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法,其特征在于:
所述的 IO_4^- 供体包括高碘酸、高碘酸钠、高碘酸钾。

5. 根据权利要求 1 所述的一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法,其特征在于:
所述步骤 (3) 中加入还原剂,所述还原剂包括氢化铝锂、硼氢化钾、硼氢化钠、氰基硼氢化钠中的至少一种。

6. 根据权利要求 1 所述的一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法,其特征在于:
所述步骤 (4) 中将产物在 NaSA 溶液中搅拌 22~26 h,测吸附量;然后在 0.05 mol/L、
pH = 7.4 的 NaH_2PO_4 溶液或质量分数为 0.2%、pH=2 的 NaCl 溶液中测最高释放量。

7、一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 制备 DAC: 将纤维素和 IO_4^- 供体以 1:0.2~2.0% 的摩尔比混合, 25~75 °C 避光
搅拌 0.5 ~48 h, 经去离子水洗涤、透析得 DAC, 分子量为 5000-20000;

(2) 制备 DAC/PDMAEMA 共聚物: 将步骤 (1) 产物和 PDMAEMA 加入到去离
子水中, N_2 氛围下搅拌均匀, 得到混合液; 调节混合液的 $\text{pH} \leq 3$, 并向混合液中加入
CAN, 在 N_2 保护下搅拌至少 5 h, 经透析, 得到 DAC/PDMAEMA 共聚物, 分子量为
5000-20000; 其中, DAC、PDMAEMA 和 CAN 的质量比为 DAC:PDMAEMA:CAN=1.0
g:5.0~50.0 mg:0.5~5.0 mg;

(3) 制备 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物: 将 DAC/PDMAEMA 共聚物与分子量小
于 10000 的 PEI 以 1:0.5~5.0 的质量比混合, 室温下搅拌进行接枝共聚, 然后进行透析,
即得 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物, 分子量为 5000-20000;

(4) 制备气凝胶: 取 DAC/PDMAEMA/PEI 共聚物的悬浮液快速冷冻, 然后进行
冷冻干燥, 即得产物。

8、根据权利要求 7 所述的一种双敏感性纤维素基气凝胶的制备方法, 其特征在

于：所述产物为 pH/温度双敏感性纤维素基气凝胶，其累积吸附量达 250 mg/g，其在 0.05 mol/L NaH_2PO_4 (pH=3-8) 或 0.2% NaCl(pH<3)或 NaOH (pH>8) 的累积释放量达 63~90%。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/095649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08J 9/28(2006.01)i; C08G 81/02(2006.01)i; C08F 251/02(2006.01)i; C08F 220/34(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08J9; C08G81; C08F251; C08F220

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNTXT; CJFD; VEN; USTXT; EPTXT; WOTXT; CNKI; 万方; WANFANG; 读秀; DUXIU; ISI Web of Science; STN; 厦门大学, 双敏感, 敏感, 纤维素, 气凝胶, 凝胶, 二醛纤维素, 甲基丙烯酸二甲胺乙酯, 甲基丙烯酸二甲氨基乙酯, 二甲氨基乙酯, 聚乙烯亚胺, responsive, sensitive, cellulose, aerogel, +gel, dialdehyde cellulose, DAC, dimethylaminoethyl methacrylate, DMAEMA, polyethyleneimine, PEI, 9032-52-4-DP, 2867-47-2, 9002-98-6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 109134914 A (XIAMEN UNIVERSITY) 04 January 2019 (2019-01-04) description, paragraphs [0005]-[0015]	1-8
A	CN 106821963 A (ZHEJIANG SCI-TECH UNIVERSITY) 13 June 2017 (2017-06-13) entire document	1-8
A	CN 107474263 A (WUHAN INSTITUTE OF PHYSICS AND MATHEMATICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 15 December 2017 (2017-12-15) entire document	1-8
A	ZHAO, Linyan et al. "Preparation and Characterization of Thermo-and pH Dual-Responsive 3D Cellulose-Based Aerogel for Oil/Water Separation" <i>Applied Physics A Materials Science & Processing</i> , Vol. no. 124, No. 1, 30 November 2017 (2017-11-30), ISSN: 1432-0630, sections 2.2-2.4	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 August 2019

Date of mailing of the international search report

27 September 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/095649

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHAO, Jiangqi et al. "Polyethylenimine-Grafted Cellulose Nanofibril Aerogels as Versatile Vehicles for Drug Delivery" <i>APPLIED MATERIALS & INTERFACES</i> , Vol. 7, No. 4, 06 January 2015 (2015-01-06), ISSN: 1944-8252, pp. 2607-2615	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/095649

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109134914	A	04 January 2019	None			
CN	106821963	A	13 June 2017	None			
CN	107474263	A	15 December 2017	CN	107474263	B	21 June 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/095649

A. 主题的分类

C08J 9/28(2006.01)i; C08G 81/02(2006.01)i; C08F 251/02(2006.01)i; C08F 220/34(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C08J9; C08G81; C08F251; C08F220

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS;CNTXT;CJFD;VEN;USTXT;EPTXT;WOTXT;CNKI;万方;读秀;ISI_Web of Science;STN;厦门大学, 双敏感, 敏感, 纤维素, 气凝胶, 凝胶, 二醛纤维素, 甲基丙烯酸二甲胺乙酯, 甲基丙烯酸二甲氨基乙酯, 二甲氨基乙酯, 聚乙烯亚胺, responsive, sensitive, cellulose, aerogel, +gel, dialdehyde cellulose, DAC, dimethylaminoethyl methacrylate, DMAEMA, polyethyleneimine, PEI, 9032-52-4-DP, 2867-47-2, 9002-98-6

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 109134914 A (厦门大学) 2019年 1月 4日 (2019 - 01 - 04) 说明书第[0005]-[0015]段	1-8
A	CN 106821963 A (浙江理工大学) 2017年 6月 13日 (2017 - 06 - 13) 全文	1-8
A	CN 107474263 A (中国科学院武汉物理与数学研究所) 2017年 12月 15日 (2017 - 12 - 15) 全文	1-8
A	ZHAO, Linyan 等. "Preparation and Characterization of Thermo- and pH Dual-Responsive 3D Cellulose-Based Aerogel for Oil/Water Separation" Applied Physics A Materials Science & Processing, 第124卷, 第1期, 2017年 11月 30日 (2017 - 11 - 30), ISSN: 1432-0630, 第2.2-2.4节	1-8

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 8月 15日

国际检索报告邮寄日期

2019年 9月 27日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

程星光

电话号码 (86-512)88997219

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	ZHAO, Jiangqi 等. "Polyethylenimine-Grafted Cellulose Nanofibril Aerogels as Versatile Vehicles for Drug Delivery" APPLIED MATERIALS & INTERFACES, 第7卷, 第4期, 2015年 1月 6日 (2015 - 01 - 06), ISSN: 1944-8252, 第2607-2615页	1-8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/095649

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109134914	A	2019年 1月 4日	无			
CN	106821963	A	2017年 6月 13日	无			
CN	107474263	A	2017年 12月 15日	CN	107474263	B	2019年 6月 21日