



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108014365 B

(45) 授权公告日 2020.10.09

(21) 申请号 201711340439.9

C08L 79/02 (2006.01)

(22) 申请日 2017.12.14

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 106693039 A, 2017.05.24

申请公布号 CN 108014365 A

CN 102911493 A, 2013.02.06

CN 105169469 A, 2015.12.23

(43) 申请公布日 2018.05.11

CN 105778124 A, 2016.07.20

(73) 专利权人 沈伟

CN 104399109 A, 2015.03.11

地址 100049 北京市石景山区老山东里37

CN 105963792 A, 2016.09.28

栋84号

审查员 郭翔

(72) 发明人 沈伟 伍国琳 单萌

(51) Int. Cl.

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

C08J 3/075 (2006.01)

C08J 3/24 (2006.01)

C08L 71/02 (2006.01)

权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

一种封闭剂水凝胶及其试剂盒和制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种封闭剂水凝胶及其试剂盒和制备方法,所述封闭剂水凝胶制备方法简单,该封闭剂水凝胶在普通双组份水凝胶的基础上,添加一种经化学改性的聚乙二醇大分子单体,使用时经过混合后在原位快速生成具有一定粘附力的水凝胶。所生成的水凝胶具有良好的生物相容性、生物粘附性、可生物降解性、降解性能可调节,且其凝胶化时间大大缩短,凝胶含量和溶胀率等重要指标都有大幅度的提高,降解速度可根据应用场合的需要进行调节。封闭剂水凝胶在医学领域,尤其是作为外科手术封闭剂使用时,可发挥重要临床价值。

1. 一种封闭剂水凝胶,其特征在于,其通过包括以下组分的原料制备而成:

第一组分是亲电性原料,所述第一组分选自四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯;

第二组分是亲核性原料,所述第二组分选自聚乙烯亚胺;

第三组分是生物粘附性原料,所述第三组分包括四臂聚乙二醇多巴胺;

第四组分是生理稀释剂,包含pH7.5-12.5的碱性缓冲液和pH2.0-6.5的酸性缓冲液;

所述原料还包括氧化剂 NaIO_4 ;

所述封闭剂水凝胶通过以下步骤制备得到:

所述第一组分溶于酸性缓冲液中得溶液I,

所述第二组分溶于碱性缓冲液中得溶液II,

所述第三组分溶于酸性缓冲液中得溶液III,

所述溶液I、II、III混合前,所述溶液III中还加有氧化剂 NaIO_4 ,

将所述溶液I、II、III混合进行交联反应即得所述外科用封闭剂水凝胶;

其中:所述溶液I中第一组分的浓度为0.01-0.02mmol/mL;所述溶液II中第二组分的浓度为0.002-0.006mmol/mL;所述溶液III中第三组分的浓度为0.01-0.02mmol/mL;所述溶液I、溶液II和溶液III混合时的体积比为1:1:1,所述溶液III中氧化剂的加入量为0.01-0.04mmol/mL。

2. 一种试剂盒,其包括以下原料:

第一组分是亲电性原料,所述第一组分选自四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯;

第二组分是亲核性原料,所述第二组分选自聚乙烯亚胺;

第三组分是生物粘附性原料,所述第三组分包括四臂聚乙二醇多巴胺;

第四组分是生理稀释剂,包含pH7.5-12.5的碱性缓冲液和pH2.0-6.5的酸性缓冲液;

所述原料还包括氧化剂 NaIO_4 ;

所述封闭剂水凝胶通过以下步骤制备得到:

所述第一组分溶于酸性缓冲液中得溶液I,

所述第二组分溶于碱性缓冲液中得溶液II,

所述第三组分溶于酸性缓冲液中得溶液III,

所述溶液I、II、III混合前,所述溶液III中还加有氧化剂 NaIO_4 ,

将所述溶液I、II、III混合进行交联反应即得所述外科用封闭剂水凝胶;

其中:所述溶液I中第一组分的浓度为0.01-0.02mmol/mL;所述溶液II中第二组分的浓度为0.002-0.006mmol/mL;所述溶液III中第三组分的浓度为0.01-0.02mmol/mL;所述溶液I、溶液II和溶液III混合时的体积比为1:1:1,所述溶液III中氧化剂的加入量为0.01-0.04mmol/mL。

3. 如权利要求1所述的封闭剂水凝胶或权利要求2所述的试剂盒,其特征在于,所述碱性缓冲液的pH为9.5-10.2;所述酸性缓冲液的pH为3.9-6.0。

4. 如权利要求1所述的封闭剂水凝胶或权利要求2所述的试剂盒,其特征在于,

所述碱性缓冲液选自pH为9.5-9.9的四硼酸钠水溶液或磷酸二氢钠缓冲液;

所述酸性缓冲液选自pH为4.0的稀盐酸溶液、pH为5.8-6.0的磷酸钠缓冲液及pH为3.95的磷酸二氢钠/磷酸缓冲液中的一种。

5. 如权利要求1所述的封闭剂水凝胶或权利要求2所述的试剂盒,其特征在于,所述四

臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯的数均分子量为10000-20000;所述聚乙烯亚胺为超支化聚乙烯亚胺,其数均分子量为1800。

6.如权利要求1所述的封闭剂水凝胶,其特征在于,所述四臂聚乙二醇多巴胺的制备方法包括以下步骤:

将摩尔比为1:4-8:4-8的四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯、多巴胺盐酸盐与三乙胺混合进行反应得四臂聚乙二醇多巴胺。

7.如权利要求6所述的封闭剂水凝胶,其特征在于,制备四臂聚乙二醇多巴胺所用四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯的数均分子量为10000-20000。

8.如权利要求1所述的封闭剂水凝胶,其特征在于,所述封闭剂水凝胶为外科用封闭剂水凝胶。

9.如权利要求1、6、7或8所述的封闭剂水凝胶的制备方法,其特征在于,所述方法步骤包括以下步骤:

所述第一组分溶于酸性缓冲液中得溶液I,

所述第二组分溶于碱性缓冲液中得溶液II,

所述第三组分溶于酸性缓冲液中得溶液III,

将所述溶液I、II、III混合进行交联反应即得所述外科用封闭剂水凝胶;所述溶液I、II、III混合前,所述溶液III中还加有氧化剂 NaIO_4 ;所述溶液I中第一组分的浓度为0.01-0.02mmol/mL;所述溶液II中第二组分的浓度为0.002-0.006mmol/mL;所述溶液III中第三组分的浓度为0.01-0.02mmol/mL;所述溶液I、溶液II和溶液III混合时的体积比为1:1:1,所述溶液III中氧化剂的加入量为0.01-0.04mmol/mL。

10.如权利要求9所述的封闭剂水凝胶的制备方法,其特征在于,所述各组分的配比如下:

所述溶液I、II、III混合后第一组份的浓度为3-7 $\mu\text{mol/mL}$,第二组分的浓度为0.6-2 $\mu\text{mol/mL}$,第三组分的浓度为3-7 $\mu\text{mol/mL}$;所述溶液I、II、III混合后的溶液pH值为7-8。

一种封闭剂水凝胶及其试剂盒和制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药领域,具体涉及一种封闭剂水凝胶及其试剂盒和制备方法。

背景技术

[0002] 外科用封闭剂作为一种替代手术缝线的医用材料,可用于体表、体内脏器、心血管以及脑外科等封闭止血领域,其能够有效地缩短手术时间、提高手术的成功率、减少手术中的血液流失量、降低感染风险、减轻病人的手术痛苦,因此对患者和医生而言是一种安全有效的治疗手段。理想的外科手术封闭剂须满足以下几个条件:与组织相容性好、能被机体代谢或生物降解、具有良好的生物粘附性、在常温下能迅速成膜并固化形成不溶于水的膜状物等。

[0003] 天然贻贝往往具有很强的粘接力,基于贻贝仿生的粘附剂一直是潜在的生物医用材料。研究表明,贻贝分泌的超强粘液即贻贝粘附蛋白中含量较高的多巴胺是起粘附作用的主要成分,其有效结构为3,4-二羟基-苯基丙氨酸,可以通过和巯基、氨基等官能团形成共价键,实现良好的生物粘附作用。然而,这类传统的医用材料应用在受伤组织表面时通常存在前驱体溶液形成凝胶的固化时间较慢的问题。

[0004] 水凝胶是一种具有网状交联结构的水溶性高分子,常用在生物医药领域的组织工程和药物释放等方面,具有良好的生物可降解性。尽管有许多种方法能够制备出快速、可塑形的凝胶,但是其粘合性均有待提高。

[0005] 本发明基于现有技术的不足,设计了一种新型外科用封闭剂水凝胶。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种封闭剂水凝胶及其试剂盒和制备方法。与传统封闭剂水凝胶相比,本发明封闭剂水凝胶的生物粘附性强、生物相容性良好、可生物降解、降解时间可调节、降解速度可根据应用场合的需要进行调节、凝胶化时间大大缩短、凝胶含量和溶胀率等重要指标都有大幅的提高。本发明封闭剂水凝胶的制备方法简单、容易工业化生产,其在普通双组份水凝胶的基础上,添加一种经化学改性的聚乙二醇大分子单体,使用时经过混合后在原位快速生成具有一定粘附力的水凝胶即可。

[0007] 本发明的目的是通过如下技术方案实现的:

[0008] 一种封闭剂水凝胶,其通过包括以下组分的原料制备而成:

[0009] 第一组分是亲电性原料,所述第一组分选自四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯(4-arm-PEG-SG)、八臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯(8-arm-PEG-SG)、四臂N-羟基丁二丙酸酯基聚乙二醇、N-羟基丁二酰亚胺戊二酸酯基聚乙二醇中的至少一种;

[0010] 第二组分是亲核性原料,所述第二组分选自聚乙烯亚胺(PEI)、三聚赖氨酸、氨基聚乙二醇中的至少一种;

[0011] 第三组分是生物粘附性原料,所述第三组分包括四臂聚乙二醇多巴胺(4-arm-PEG-DA);

[0012] 第四组分是生理稀释剂,包含pH7.5-12.5的碱性缓冲液和pH2.0-6.5的酸性缓冲液。

[0013] 一种试剂盒,其包括制备上述外科用封闭剂水凝胶的原料,即包括:

[0014] 第一组分是亲电性原料,所述第一组分选自四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯(4-arm-PEG-SG)、八臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯(8-arm-PEG-SG)、四臂N-羟基丁二丙酸酯基聚乙二醇、N-羟基丁二酰亚胺戊二酸酯基聚乙二醇中的至少一种;

[0015] 第二组分是亲核性原料,所述第二组分选自聚乙烯亚胺(PEI)、三聚赖氨酸、氨基聚乙二醇中的至少一种;

[0016] 第三组分是生物粘附性原料,所述第三组分包括四臂聚乙二醇多巴胺(4-arm-PEG-DA);

[0017] 第四组分是生理稀释剂,包含pH7.5-12.5的碱性缓冲液和pH2.0-6.5的酸性缓冲液。

[0018] 由于本发明制备的封闭剂水凝胶的凝胶化时间大大缩短,使用者可以使用其原料原位形成水凝胶,所以制备该封闭剂水凝胶的原料可以通过试剂盒的形式进行售卖而限于以水凝胶的形式进行售卖,以方便消费者的不同需求。制备该封闭剂水凝胶的原料在试剂盒中的存在形式可以是多样的,只要使各原料能稳定保存即可。因此原料中的四种组分既可以是独立包装的形式存在于试剂盒中,也可以是以混合物的形式存在,如:固体组分之间的混合,固体组分溶于生理稀释剂后获得的溶液形式。

[0019] 进一步地,所述原料还包括氧化剂,所述氧化剂选自 NaIO_4 、 H_2O_2 、 O_2 中的一种,可选的为 NaIO_4 。

[0020] 进一步地,所述碱性缓冲液的pH为9.5-10.2。

[0021] 进一步地,所述酸性缓冲液的pH为3.9-6.0。

[0022] 进一步地,所述碱性缓冲液选自pH为9.5-9.9的四硼酸钠水溶液或磷酸二氢钠缓冲液;所述酸性缓冲液B选自pH为4.0的稀盐酸溶液、pH为5.8-6.0的磷酸钠缓冲液(磷酸钠缓冲液即磷酸二氢钠/磷酸氢二钠缓冲液)及pH为3.95的磷酸二氢钠/磷酸缓冲液中的一种。

[0023] 进一步地,第一组分、第二组分和第三组分的摩尔比为10-20:2-6:10-20。

[0024] 进一步地,所述第一组分选自四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯或八臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯;所述第二组分选自聚乙烯亚胺或三聚赖氨酸。

[0025] 进一步地,所述第一组分是四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯,所述第二组分是聚乙烯亚胺。

[0026] 进一步地,所述四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯的数均分子量为10000-20000。

[0027] 进一步地,所述聚乙烯亚胺为超支化聚乙烯亚胺,其数均分子量为1800。

[0028] 本发明还提供一种封闭剂水凝胶的制备方法,所述方法步骤如下:

[0029] 所述第一组分溶于酸性缓冲液中得溶液I,

[0030] 所述第二组分溶于碱性缓冲液中得溶液II,

[0031] 所述第三组分溶于酸性缓冲液中得溶液III,

[0032] 将所述溶液I、II、III混合进行交联反应即得所述外科用封闭剂水凝胶。

[0033] 进一步地,所述溶液I、II、III混合后第一组份的浓度为3-7 $\mu\text{mol}/\text{mL}$,第二组分的

浓度为0.6-2 $\mu\text{mol}/\text{mL}$,第三组分的浓度为3-7 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ 。

[0034] 进一步地,所述溶液I、II、III混合后的溶液pH值为7-8。

[0035] 进一步地,所述溶液I中第一组分的浓度为0.01-0.02 mmol/mL ;所述溶液II中第二组分的浓度为0.002-0.006 mmol/mL ;所述溶液III中第三组分的浓度为0.01-0.02 mmol/mL ;所述溶液I、溶液II和溶液III混合时的体积比为1:1:1。按照该体积比混合即可使混合后的溶液pH值为7-8。

[0036] 进一步地,所述溶液III还可以加入氧化剂,所述氧化剂选自 NaIO_4 、 H_2O_2 、 O_2 中的一种,可选的为 NaIO_4 。

[0037] 进一步地,所述溶液III中氧化剂的加入量为0.01-0.04 mmol/mL 。

[0038] 本发明进一步提供上述四臂聚乙二醇多巴胺的制备方法,所述方法步骤如下:

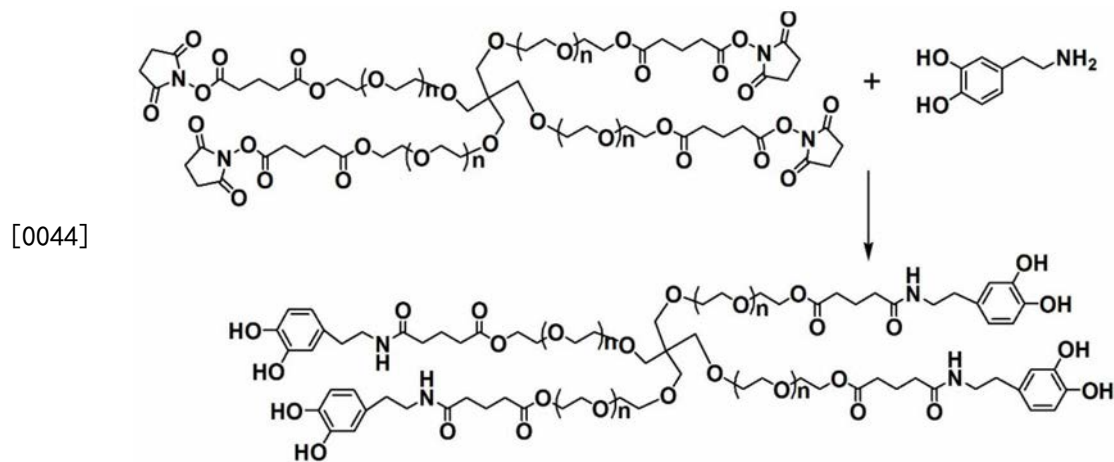
[0039] 将摩尔比为1:4-8:4-8的四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯、多巴胺盐酸盐与三乙胺混合进行反应得四臂聚乙二醇多巴胺。

[0040] 进一步地,四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯、多巴胺盐酸盐与三乙胺的摩尔比为1:5-6:5-6。

[0041] 进一步地,将四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯、多巴胺盐酸盐与三乙胺混合的方式为:将四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯与二甲基亚砜混合得到反应液a,四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯与二甲基亚砜的用量比为0.1 mmol :4 mL ;将多巴胺盐酸盐与二甲基亚砜混合得到反应液b,多巴胺盐酸盐与二甲基亚砜的用量比为0.52 mmol :1 mL ;将反应液a与反应液b混合,再加入三乙胺混合反应。

[0042] 进一步地,上述四臂聚乙二醇多巴胺的制备方法中,四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯的数均分子量为10000-20000,进一步可选的为10000。

[0043] 制备四臂聚乙二醇多巴胺的化学反应方程式如下:



[0045] 本发明的有益效果在于:

[0046] 本发明封闭剂水凝胶具有良好的生物粘附性、生物相容性,且其可生物降解、降解性能可调节、降解速度可根据应用场合的需要进行调节,因此在生物体内保持一定时间后自然降解成小分子排除体外,可避免二次手术,减少病人的痛苦,降低治疗的费用,同时还可避免由于使用天然材料而引起疾病传播的风险。

[0047] 本发明封闭剂水凝胶凝胶化时间大大缩短、凝胶含量和溶胀率等重要指标都有大幅的提高。

[0048] 本发明封闭剂水凝胶在医学领域,尤其是作为外科手术封闭剂使用时,可发挥重要临床价值,应用前景广阔。

[0049] 本发明封闭剂水凝胶的制备方法简单,在普通双组份水凝胶的基础上,添加一种经化学改性的聚乙二醇大分子单体,使用时经过混合后在原位快速生成具有一定粘附力的水凝胶。

附图说明

[0050] 图1、实施例1中所得加入四臂聚乙二醇多巴胺后的封闭剂水凝胶。

具体实施方式

[0051] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明的技术方案。

[0052] 下述实施例仅用于说明而不用于限制发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落入本发明所限定的保护范围。实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件以及手册中所述的条件,或按照制造厂商所建议的条件;所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可由商业途径获得。

[0053] 实施例1:封闭剂水凝胶的制备

[0054] 一、制备方法

[0055] 按照表1所示的各种组分和参数,将第一组分溶于酸性缓冲液中得溶液I,将第二组分溶于碱性缓冲液中得溶液II,将第三组分溶于酸性缓冲液中并加入 NaIO_4 得溶液III。将溶液I、II、III混合交联,常温下即可原位快速形成本发明所述外科用封闭剂水凝胶,具体凝胶化时间如表1所示;此外,将溶液I、II混合还可形成普通交联水凝胶。

[0056] 其中上述制备方法中,第三组分四臂聚乙二醇多巴胺(4-arm-PEG-DA)的制备方法如下:称取0.5mmol数均分子量为10000的四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯,加入20mL的二甲基亚砷使之溶解;称取多巴胺盐酸盐2.6mmol,加入5mL二甲基亚砷使之溶解;将两反应液混合,再加入三乙胺3mmol,常温下搅拌反应3天。反应液加入过量乙醚(200mL)沉淀,抽滤,得到四臂聚乙二醇多巴胺白色固体0.45mmol,产率90%,所得固体4℃下真空保存备用。

[0057] 其中上述制备方法中,第四组分中两种缓冲溶液的制备如下:

[0058] 1) 碱性缓冲液的配制:

[0059] 碱性缓冲液1:称取 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 18.250g,无水 Na_2CO_3 19.390g,定容至1000mL,用酸度计测得 $\text{pH}=9.6$ 磷酸二氢钠缓冲液。

[0060] 碱性缓冲液2:称取十水四硼酸钠38.14g,定容至1000mL容量瓶中,即得 pH 为9.58的四硼酸钠水溶液。

[0061] 2) 酸性缓冲液的配制:

[0062] 酸性缓冲液1:称取 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.568g,定容至1000mL,测得 $\text{pH}=4.51$ 。称取85%磷酸1.1485g,加入96.47g的水,配成1%的磷酸。在1000mL的 NaH_2PO_4 溶液中滴加2滴1%的磷酸,用酸度计测得 $\text{pH}=3.95$ 磷酸二氢钠/磷酸缓冲液。

[0063] 酸性缓冲液2:称取无水磷酸氢二钠0.071g,定容至1000mL容量瓶中,得到a液;称取二水磷酸二氢钠0.078g,定容至1000mL容量瓶中,得到b液;取a液123mL,取b液877mL,充

分混合,即得pH为5.8-6.0的磷酸钠缓冲液。

[0064] 酸性缓冲液3:移取9mL的浓盐酸稀释至1000mL,加水调节pH至4.0,即得pH为4.0的稀盐酸溶液。

[0065] 如表1中所示,当溶液III中四臂聚乙二醇多巴胺为0mg/mL,代表不加入第3组分。当仅将溶液I、溶液II混合而不加入四臂聚乙二醇多巴胺时可形成普通交联水凝胶。当溶液I、溶液II以及溶液III中的四臂聚乙二醇多巴胺时混合并交联后可形成本申请封闭剂水凝胶,如图1所示。

[0066]

表 1

原料序号	溶液 I 中第一组分的种类及含量 (mmol/mL)	溶液 II 中第二组分的种类及含量 (mmol/mL)	溶液 III 中第三组分的种类及含量 (mmol/mL)	溶液 III 中 NaIO ₄ 的含量 (mmol/mL)	酸性缓冲液	碱性缓冲液	溶液 I、溶液 II、溶液 III 的体积比	剪切粘性 (N/cm ²)	凝胶化时间 (秒)	凝胶含量 (%)	溶胀率 (%)	降解时间 (天)
1	4-arm-PEG-SG (0.02 mmol/mL)	超支化 PEI (0.002 mmol/mL)	4-arm-PEG-DA (0 mmol/mL)	0.04	酸性缓冲液 1	碱性缓冲液 1	1:1:1	18	2.6	42	14	14
2	4-arm-PEG-SG (0.01 mmol/mL)	超支化 PEI (0.002 mmol/mL)	4-arm-PEG-DA (0.01 mmol/mL)	0.04	酸性缓冲液 1	碱性缓冲液 1	1:1:1	33	1.5	95	55	40
3	4-arm-PEG-SG (0.02 mmol/mL)	超支化 PEI (0.004 mmol/mL)	4-arm-PEG-DA (0 mmol/mL)	0.04	酸性缓冲液 1	碱性缓冲液 1	1:1:1	15	2.4	49	33	12
4	4-arm-PEG-SG (0.01 mmol/mL)	超支化 PEI (0.004 mmol/mL)	4-arm-PEG-DA (0.01 mmol/mL)	0.04	酸性缓冲液 1	碱性缓冲液 1	1:1:1	32	1.4	85	66	30
5	4-arm-PEG-SG	超支化 PEI	4-arm-PEG-DA	0.04	酸性缓冲液 1	碱性缓冲液 1	1:1:1	20	2.1	85	30	12

[0067]

6	(0.02 mmol/mL) 4-arm-PEG-SG (0.01 mmol/mL)	(0.006 mmol/mL) 超支化 PEI (0.006 mmol/mL)	(0 mmol/mL) 4-arm-PEG-DA (0.01 mmol/mL)	缓冲液 1 酸性缓冲液 1	缓冲液 1 碱性缓冲液 1	1:1:1	34	1.1	93	65	18
7	(0.02 mmol/mL) 4-arm-PEG-SG	(0.002 mmol/mL) 超支化 PEI	(0.04 mmol/mL) 4-arm-PEG-DA (0.02 mmol/mL)	缓冲液 1 酸性缓冲液 1	缓冲液 1 碱性缓冲液 1	1:1:1	40	1.3	56	64	32
8	(0.01 mmol/mL) 4-arm-PEG-SG	(0.002 mmol/mL) 超支化 PEI	(0.04 mmol/mL) 4-arm-PEG-DA (0.02 mmol/mL)	缓冲液 1 酸性缓冲液 1	缓冲液 1 碱性缓冲液 1	1:1:1	35	1.2	95	67	36
9	(0.02 mmol/mL) 4-arm-PEG-SG	(0.006 mmol/mL) 超支化 PEI	(0.04 mmol/mL) 4-arm-PEG-DA (0.02 mmol/mL)	缓冲液 1 酸性缓冲液 1	缓冲液 1 碱性缓冲液 1	1:1:1	38	2.1	88	56	40
10	(0.01 mmol/mL) 4-arm-PEG-SG	(0.006 mmol/mL) 超支化 PEI	(0.04 mmol/mL) 4-arm-PEG-DA (0.02 mmol/mL)	缓冲液 1 酸性缓冲液 1	缓冲液 1 碱性缓冲液 1	1:1:1	34	2.2	95	70	42

表 1 中 4-arm-PEG-SG 的数均分子量为 10000，超支化 PEI 的数均分子量为 1800。

[0068]

二、检测方法及其结果分析

[0069]

第一组分、第二组分、第三组分和第四组分的含量及其对水凝胶各项性能参数的

影响如表1所示,对以表1中列出的各组分为原料按照上述制备方法获得的水凝胶进行性能测试实验,测试方法如下:

[0070] 1、粘附性能测试方法如下:

[0071] (1) 金属砝码法:

[0072] 将原料序号7中的溶液I、溶液II和溶液III按照体积比为1:1:1共0.1mL涂布在玻璃板上(1cm×1cm),凝胶化10分钟后形成水凝胶,将100g的金属砝码粘附在该水凝胶上,停留2分钟,倒置玻璃板,砝码可维持5分钟不脱落。

[0073] 将按照原料序号1获得的溶液I和溶液II(体积比为1:1,共0.1mL)涂布在玻璃板上(1cm×1cm),凝胶化10分钟后形成普通交联水凝胶。将100g的金属砝码粘附在该水凝胶上,停留若干时间,倒置玻璃板。金属砝码无论在水凝胶上的停留时间为多久,倒置后均无法粘附。

[0074] 可见,相较于普通交联水凝胶,外科用封闭剂水凝胶具有良好的粘附性能。

[0075] (2) 对制备得到的水凝胶通过剪切测试进行粘性实验研究,通过剪切粘性的测试测量粘合强度。将猪皮去毛,洗净,裁剪成5×2cm长方形。一片猪皮上均匀涂抹水凝胶样品0.5mL(将相应溶液I、溶液II和溶液III按照体积比为1:1:1共0.5mL进行涂抹),涂抹面积为2×3cm。然后将另一块猪皮在水凝胶的部位重合,使其充分与水凝胶接触。1h后使用拉伸试验测试粘性剪切力。检测时,万能试验机的拉伸速率为200mm/min,测试结果如表1所示,显示制备水凝胶的粘性剪切力可以达到40N/cm²。

[0076] 2、凝胶化时间的测定

[0077] 水凝胶的凝胶时间直接影响临床凝胶使用前后的手术过程,其具体检测方法是从小溶液I、II、III混合时开始计时,直至能达到将容器倒置时维持两秒没有液体流动所需的时间,记作凝胶化时间。

[0078] 测试结果如表1所示。

[0079] 3、凝胶含量的测定

[0080] 将制备得到的水凝胶冻干,称重为W₀,之后在37℃下PBS浸泡24h,取出水凝胶,用水冲洗三次,冷冻干燥称重W₁,则凝胶含量为:

[0081] $W_1/W_0 \times 100\%$

[0082] 测试结果如表1所示。

[0083] 4、溶胀率的测定

[0084] 将制备的水凝胶称重W₀,在37℃下PBS pH=7.4中浸泡,隔一段时间取出水凝胶,用滤纸擦去表面的水分,称重为W_s,直到质量不再改变,溶胀率计算公式为:

[0085] $\frac{W_s - W_0}{W_s} \times 100\%$

[0086] 磷酸缓冲液配方为:称取磷酸氢二钠18.152g,磷酸二氢钾1.20g,用水稀释至5L,即得pH为7.4的磷酸缓冲液。

[0087] 测试结果如表1所示。

[0088] 5、体外降解时间的测定

[0089] 将与测凝胶溶胀率中同样制备的凝胶放入37±1℃,pH为7.4的磷酸盐缓冲液(配制方法同前述溶胀率中所提到的配制方法)中,每日观察直至肉眼看不见为止,记为凝胶体

外降解时间。

[0090] 测试结果如表1所示。

[0091] 对凝胶化时间、凝胶含量、溶胀率、降解时间的结果分析：当加入四臂聚乙二醇多巴胺组分后，凝胶化时间缩短，凝胶含量和溶胀率提高，降解时间增长。此外，本发明的封闭剂水凝胶通过调整组分间的配比还可实现降解时间的调节。

[0092] 最后应说明的是：以上实施例仅用以说明本发明的技术方案，而非对其限制；尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围。

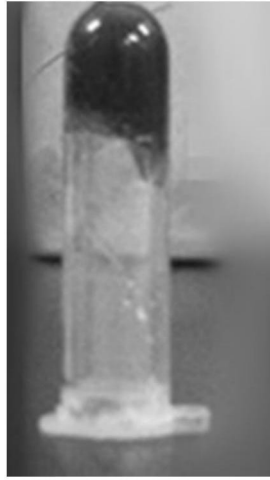


图1