

聚富马酸丙二醇酯/羟基磷灰石复合多孔水凝胶的 制备及其矿化性能研究^{*}

叶 辰 李振华 李 丹 高长有^{**}

(教育部高分子合成与功能构造重点实验室 浙江大学高分子科学与工程学系 杭州 310027)

摘 要 采用二步法合成了可降解的聚富马酸丙二醇酯(poly(propylene fumarate), PPF), 并和 *N*-乙烯基吡咯烷酮(*N*-vinyl pyrrolidone, NVP) 共聚, 以 1,4-二氧六环为溶剂, 通过改变溶剂的量制备了溶胀性能不同的 PPF 水凝胶. 采用万能力学测试仪和扫描电子显微镜分别表征了水凝胶的压缩模量和形貌结构. 选择 20% PPF 和 10% NVP 的聚合体系, 预掺 3% 的纳米羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA), 以氯化钠粒子为致孔剂, 制备了孔径在 280 ~ 450 μm 的纳米复合多孔水凝胶, 使其压缩模量提高了 61%. 模拟体液矿化 10 天的结果显示, 磷灰石成核位点的存在和良好的与外界液体环境物质交换的能力, 促进了多孔水凝胶表面磷灰石的沉积, 说明 HA 的复合可以有效提高 PPF 多孔水凝胶的成骨活性.

关键词 聚富马酸丙酯, 纳米羟基磷灰石, 多孔水凝胶, 矿化

骨是人体的支架, 主要由骨细胞和矿化的细胞外基质组成. 其中, 骨细胞外基质包括以 I 型胶原为主的有机质连续相和磷灰石成分的分散相. 根据结构, 骨又可分为松质骨和皮质骨. 由骨小梁形成的松质骨孔隙率达 50% ~ 90%; 皮质骨的孔隙率则较小, 在 3% ~ 12% 之间^[1]. 整体上讲, 骨是具有从纳米尺度到微米尺度多级结构的有机无机杂化体系.

骨缺损是临床上的常见疾病. 组织工程结合种子细胞、支架材料以及生物活性因子, 构建细胞/支架复合物用于修复和再生受损的骨组织^[2-5]. 组织工程支架作为细胞和组织生长环境的模拟, 其构建是组织工程领域最为关键的技术之一. 一般来说, 骨组织工程支架材料必须具备一些基本条件^[6]: (1) 支架材料可降解, 降解产物安全无毒; (2) 支架材料较易加工成型, 能用于各种形状的骨缺损部位; (3) 具有骨传导性或骨诱导性; (4) 具有较高的孔隙率以及良好的大孔连通性; (5) 具有较好的力学性能等.

由于骨组织具有特殊的组成、结构和性能, 单一的材料很难满足骨组织工程支架的要求. 通过将 2 种或 2 种以上具有互补特性的生物材料复合, 可以在调控支架材料的加工性能、降解能力及

力学强度的同时, 赋予复合支架更高的成骨活性^[7-9]. 羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA) 具有与骨无机相成分相似的化学组成, 并具有良好的生物相容性、骨传导性和骨诱导性, 常被用作骨组织工程支架材料^[10,11]. 而模仿骨的组成和结构, 构建有机无机复合的多孔支架, 是骨组织工程领域的常用方法之一^[12-16].

聚富马酸丙二醇酯(poly(propylene fumarate), PPF) 是一类带有双键的线形聚酯, 具有双键的可交联性和酯键的可降解性的特点, 并可通过三羧酸循环代谢降解产物, 因而广泛用作骨修复材料^[17-21]. 基于 PPF 的水凝胶材料能与外界液体环境更好地进行物质交换, 可提供与体内细胞和组织更为相似的生理环境. 传统的 PPF 材料由于其分子的疏水性, 通常需要在 PPF 分子中添加聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG) 链段才能用以制备水凝胶^[22,23]. 本研究通过与 *N*-乙烯基吡咯烷酮(*N*-vinyl pyrrolidone, NVP) 共聚并以溶剂置换的方法, 制备了 PPF 水凝胶材料; 进一步复合纳米羟基磷灰石(HA), 并结合致孔剂法获得了具有微孔结构的多孔水凝胶. 最后在模拟体液(1.5 × SBF) 下矿化 10 天, 表征了水凝胶沉积无机矿物的能力.

^{*} 仿生高分子与材料专题报道; 2012-05-02 收稿, 2012-06-26 修稿; 浙江省科技计划(项目号 2009C14003)、国家重点基础研究发展计划(973 计划, 项目号 2011CB606203) 和国家自然科学基金(基金号 20934003) 资助项目.

^{**} 通讯联系人, E-mail: cygao@mail. hz. zj. cn; cygao@zju. edu. cn

doi: 10.3724/SP.J.1105.2012.12129

1 实验部分

1.1 材料与试剂

富马酸二甲酯、1,2-丙二醇、氯化锌和对苯二酚均购于 Acros 公司. *N*-乙烯基吡咯烷酮, 购于百灵威公司(J&K). 二氯甲烷、盐酸、氯化钠、无水硫酸钠、1,4-二氧六环、四氢呋喃等为国药集团产品. 过氧化二苯甲酰(benzoyl peroxide, BPO, 化学纯), 上海凌峰化学有限公司. 超纯水通过 Millipore 设备过滤制备.

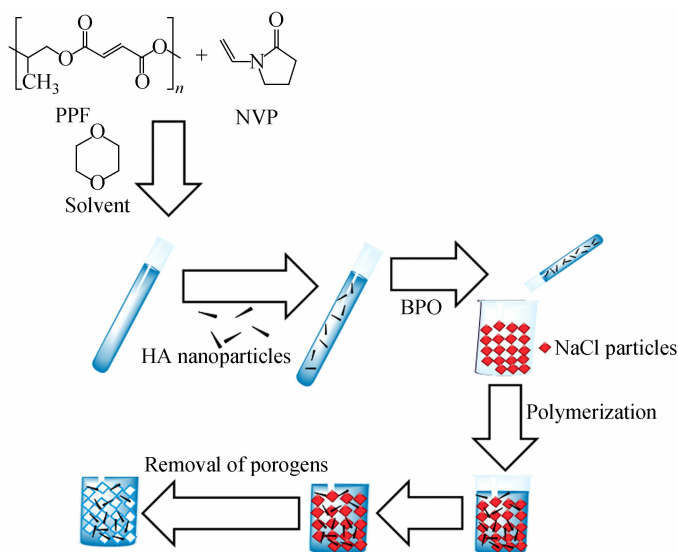


Fig. 1 The chemical structure of poly(propylene fumarate) and preparation process of composite macroporous PPF/HA hydrogels

1.3 PPF 的交联及表征

将 PPF 与 NVP 以质量比 2:1 混合均匀, 加入不同量的溶剂二氧六环, 得到无色透明溶液. 0.5% 的 BPO 作为引发剂, 80℃ 下在玻璃模具中交联 4 h 成型, 得到直径 8 mm, 厚度 2 mm 的圆柱体凝胶. 将凝胶置于超纯水中置换二氧六环, 每隔 12 h 更换溶液, 3 天后取出.

将交联时不同溶质含量的样品记为 PPF-NVP- x , 其中 $x\%$ 代表交联前 PPF 与 NVP 所占的质量百分比, x 分别为 15、30、50 和 100; 其中 PPF-NVP-100 代表交联前不加入溶剂二氧六环, 直接本体交联.

将样品冷冻干燥后, 通过傅里叶红外光谱仪 (BRUKER VECTOR22) 表征其化学结构.

加工成型的水凝胶, 用万能力学测试仪 (Instron 5543A, USA) 测定其力学性能. 压头的速度为 2 mm/min. 电脑记录应力应变曲线, 根据样

纳米羟基磷灰石粒子为本实验室通过水相溶液共沉淀法制备^[24], 粒子为针状, 长度在 100 nm 到 300 nm 之间.

1.2 PPF 的合成

参照文献的二步法合成 PPF^[17], 其结构及形成 HA 复合水凝胶的过程如图 1 所示. 所合成的 PPF 在室温下为黏性液体. 以四氢呋喃为溶剂, 凝胶渗透色谱 (GPC, Waters 515) 测得数均分子量为 1.1 kDa, 重均分子量为 1.7 kDa; 其结构经 ¹H 核磁共振确认.

品低形变 (<10%) 范围的应力-应变关系, 确定水凝胶的压缩模量. 每组 4 个样品, 取平均值.

溶胀率 Q 的计算采用如下公式:

$$Q = \frac{W_w - W_d}{W_d} \times 100\%$$

其中, W_w 为超纯水置换溶剂后水凝胶的质量, W_d 为水凝胶烘干后的质量. 每组测试 4 个平行样, 取平均值.

PPF 水凝胶经过冷冻干燥, 除去水分后, 切成薄片, 进行喷金处理后用扫描电子显微镜 (SEM, HITACHI S-4800) 观察其微观结构.

1.4 PPF/HA 多孔水凝胶的制备及表征

通过溶剂的加入, 交联后凝胶的固含量得以降低, 可以得到具有更加疏松结构的水凝胶. 以 PPF-NVP-30 为研究对象, 掺杂纳米羟基磷灰石, 制备 PPF/HA 复合多孔水凝胶. 将 0.8 g PPF、0.4 g NVP 溶于 2.8 g 1,4-二氧六环中, 混入 0.12 g 羟基磷灰石纳米粒子, 超声分散均匀后, 加入

0.02 g BPO. 将混合物注入带有致孔剂氯化钠粒子(280 ~ 450 μm)的玻璃模具中,80℃交联4 h. 同样用超纯水置换溶剂二氧六环并去除氯化钠粒子,每隔12 h更换溶液,3天后取出. 样品记为PPF-NVP-30-HA-280. 对照组为不掺杂纳米羟基磷灰石的30% PPF多孔水凝胶(PPF-NVP-30-280).

用热重分析仪(PYRIS 6TGA)测定PPF-NVP-30-HA-280中羟基磷灰石的含量. 该样品预先冷冻干燥去除水分. 测试气氛为空气,升温速率10 K/min,最高到800℃.

采用乙醇置换法测定多孔水凝胶的孔隙率,即将水凝胶中的水置换成乙醇,称量水凝胶置换前后质量变化并计算出支架的孔隙率 P :

$$P = \frac{W_a - W_d}{\rho V} \times 100\%$$

其中 W_a 是水凝胶被乙醇充分置换后的重量, V 为水凝胶的体积; ρ 为乙醇的密度,20℃时其值为0.789 g/mL.

用扫描电子显微镜观察冷冻干燥后多孔水凝胶的大孔结构及孔表面形貌. 通过乙醇梯度脱水处理多孔水凝胶后,进行树脂包埋超薄切片,采用透射电子显微镜(TEM, JEOL JEM-1200EX)观察水凝胶基体内部结构. 用万能力学测试仪测定多孔水凝胶的压缩模量,样品直径为8 mm,高度为2 mm,每组4个样. 测试时压头的速度为2 mm/min.

1.5 多孔复合水凝胶表面的磷灰石沉积

按照文献方法制备模拟体液^[25]. 将NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄ · 3H₂O, MgCl₂ · 6H₂O, CaCl₂和Na₂SO₄溶于37℃超纯水中,用三羟基甲基甲烷和盐酸调节pH值为7.40. 溶液中无机离子的浓度(Na⁺ 213, K⁺ 7.5, Mg²⁺ 2.3, Ca²⁺ 3.8, Cl⁻ 223, HCO₃⁻ 27, HPO₄²⁻ 1.5和SO₄²⁻ 0.8 mmol/L)为人体血浆中的1.5倍(1.5 × SBF). 将复合HA的多孔水凝胶(Φ 8 × 2 mm)浸泡在该1.5 × SBF中,每12 h更换新鲜的模拟体液,并在4, 7和10天取样,用超纯水洗涤3次后,冷冻干燥. 检测模拟体液浸泡后水凝胶的无机质含量和表面形貌. 能量色散X射线光谱仪(EDX, GENESIS4000 EDAX)和X射线衍射仪(XRD, X'pert PRO)比较经过10天矿化处理后材料组成的变化.

对照组为不加入纳米羟基磷灰石的多孔水凝胶(PPF-NVP-30-280)和掺杂9%羟基磷灰石(与

PPF-NVP-30-HA-280多孔水凝胶具有相同含量的HA)的本体多孔凝胶(PPF-NVP-100-HA-280).

2 结果与讨论

2.1 PPF交联的表征

图2为交联后4种不同溶质含量得到的PPF凝胶的红外光谱图. 由图可见,交联后凝胶在1730 cm⁻¹保留了PPF中酯键的C=O伸缩振动峰,1680 cm⁻¹出现NVP中酰胺键的C=O振动峰. 而在1630 cm⁻¹位置未观察到C=C的振动峰,说明在不同溶质含量下,PPF的交联均反应完全. 对1730 cm⁻¹和1680 cm⁻¹两处吸收峰进行分峰处理,积分得到峰面积之比. 按图2由上至下顺序,峰面积比分别为1.7, 2.1, 2.2和1.7,在相近的范围内,说明溶剂的加入没有明显改变PPF凝胶的化学组成.

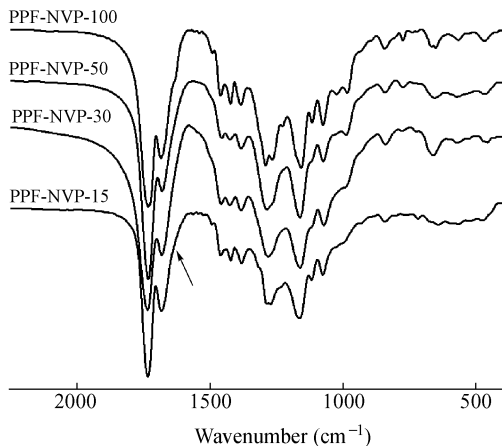


Fig. 2 FTIR spectra of PPF-NVP- x hydrogels ($x\%$ stands for the total content of PPF and NVP with a fixed weight ratio of 2:1)

The arrow indicates the position of C=C at 1630 cm⁻¹, if any

表1表明不加入溶剂进行本体交联得到的PPF凝胶的溶胀率仅为10%左右. 随着溶剂量量的增加,固含量减少,水凝胶的吸水性能大大提高. 50%溶质量时所得水凝胶的溶胀率为40%左右,而30%及15%溶质量时水凝胶的溶胀率分别达到了100%和250%.

凝胶中含水量的增大,使得材料本身与外界液体环境进行物质交换的能力大大增强,但是相对的,也降低了材料的力学性能. 如表1所示,随着溶剂含量的增大,所得材料的压缩模量很快由本体材料的大于180 MPa迅速降低到150 kPa(固含量15%). 可见,通过改变溶剂的加入量,可以

方便地对 PPF 凝胶的溶胀性能和力学性能进行调控和设计.

Table 1 Swelling ratio and compressive modulus of PPF-NVP-*x* hydrogels

Samples	Swelling ratio (%)	Compressive modulus (MPa)
PPF-NVP-100	9.3 ± 1.7	182 ± 17
PPF-NVP-50	43.6 ± 1.4	46.9 ± 14.1
PPF-NVP-30	97.4 ± 14.1	1.15 ± 0.15
PPF-NVP-15	247 ± 17	0.15 ± 0.04

尽管溶剂不参与交联反应,但是可以改变凝胶的微观结构. 扫描电子显微镜观察显示(图 3), 100% 和 50% 溶质时,凝胶本身的结构较为致密,因而材料的力学强度也高. 当溶剂量加大,溶质质

量分数降至 30% 时,凝胶的微观结构变得较为粗糙,并可以观察到近百纳米的孔洞结构. 而对于溶质含量为 15% 的 PPF 凝胶,孔洞的尺寸达到了 1 μm 以上,说明凝胶本身的结构更为疏松. 这种结构一方面有利于物质的交换,另一方面也大大降低了其力学强度. 值得说明的是,尽管干燥后的水凝胶微结构并不能完全对应于其在水化下的状态,但是通过同样步骤干燥后的水凝胶的形态,在一定程度上仍然能够反映出水凝胶原始状态的异同或变化趋势. 例如,浓度低的 PPF 水凝胶样品的孔洞更为疏松,说明其原始网络间的密度也会较低^[26].

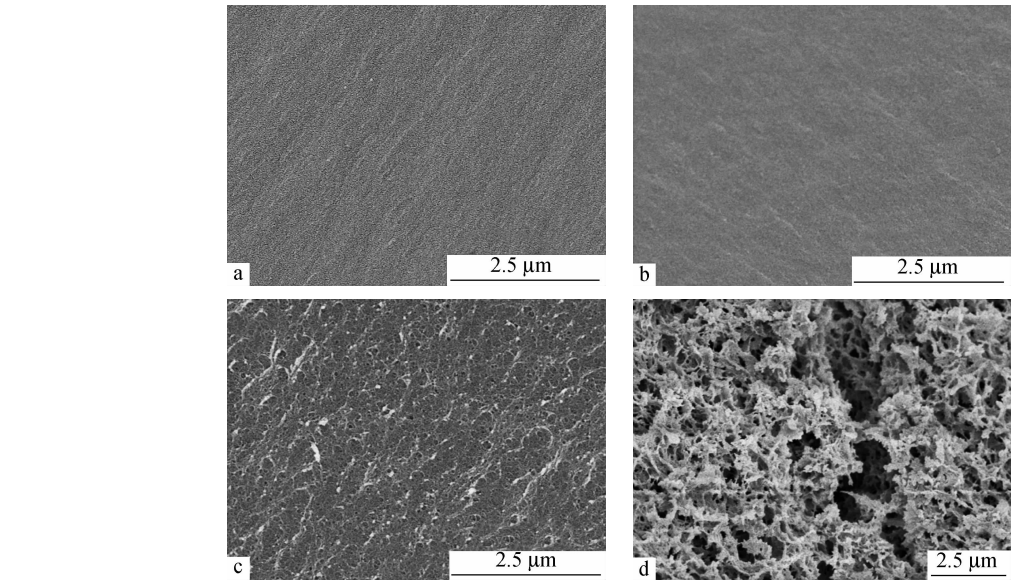


Fig. 3 SEM images of PPF-NVP-*x* hydrogels: *x* = 100 (a), 50 (b), 30 (c) and 15 (d)

2.2 PPF/HA 多孔水凝胶的表征

综合考虑到水凝胶的力学性能和微观结构, 本文选择 30% 质量分数的水凝胶进一步制备 HA 复合的多孔水凝胶. 热重分析发现,将 30% 质量分数的含 HA 多孔凝胶交联后除去水分,残留物中无机质的含量占到了 13%,相对投料时的 9% 的羟基磷灰石质量有所增加. 这可能是由于去除致孔剂时,仍有少量氯化钠残留在凝胶中.

通过乙醇置换法,测得 PPF-NVP-30-HA-280 的孔隙率为 (85.0 ± 4.2)%,与不加 HA 的 PPF-NVP-30-280 的孔隙率(86.1 ± 7.1)% 一致.

SEM 观察证明,PPF-NVP-30-280(图 4(a)) 和 PPF-NVP-30-HA-280(图 4(b)) 均具有致孔剂去除后留下的大孔结构,孔径大小与致孔剂尺寸

相一致. 大孔的表面较为光滑(图 4(c)),但掺杂 HA 纳米微粒后略为粗糙(图 4(d)). 图 4(e) 和图 4(f) 为多孔水凝胶树脂包埋以后超薄切片的 TEM 照片,从中可以看到复合 HA 后,HA 纳米粒子分散于聚合物基体和微孔的表面,并发生一定程度的聚集.

PPF-NVP-30-280 水凝胶的压缩模量为 (22.4 ± 4.5) kPa,相比同样溶质比例但不加致孔剂的水凝胶的力学性能大大降低. 而掺杂 9% HA 后的水凝胶的压缩模量 (36.0 ± 7.7) kPa 尽管仍然较低,但比 PPF-NVP-30-280 增加了 61%,说明刚性的纳米粒子起到了增强水凝胶模量的作用.

2.3 多孔复合水凝胶表面的磷灰石沉积

骨植入材料磷灰石沉积的能力,与前成骨细

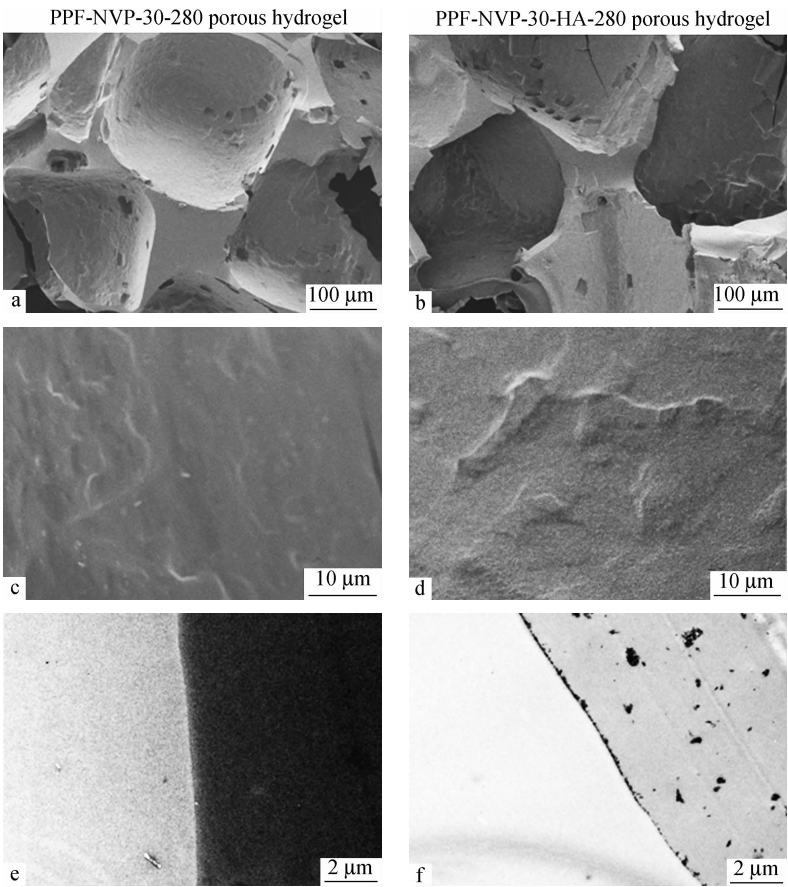


Fig. 4 SEM (a ~ d) and TEM (e, f) images of PPF-NVP-30-280 porous hydrogel, and PPF-NVP-30-HA-280 porous hydrogel

胞、间充质干细胞体外成骨分化以及体内成骨的能力密切相关. 因此,通过模拟体液浸泡沉积磷灰石是支架材料成骨活性检测的一种重要手段^[27]. 本研究中,为使矿化效果更易观察,采用 $1.5 \times$ SBF 研究多孔水凝胶的矿化性能.

SEM 照片显示(图 5(a) ~ 5(f)),经过 10 天的模拟体液浸泡,PPF-NVP-30-HA-280 的大孔表面覆盖了 $4 \mu\text{m}$ 左右的磷灰石微球,导致水凝胶原有的大孔结构变得较难辨认. 而在 PPF-NVP-30-280 和 PPF-NVP-100-HA-280 却未发现明显的磷灰石沉积现象,大孔表面仍然较为光滑. EDX 分析表明(图 5(g) ~ 5(i)),矿化后 PPF-NVP-30-HA-280 中出现钙元素和磷元素的特征峰,原子数之比为 2.1,高于 HA 组成的理论组成 1.67,可能同时有其他的非磷酸类钙盐生成. 尽管 SEM 未能在 PPF-NVP-100-HA-280 中发现明显的磷灰石球状结构,但由于预先掺杂了 HA,仍能发现钙元素的特征峰. 喷金处理使得磷元素的峰被掩盖,无法观察到. PPF-NVP-30-280 没有观察到显著的钙、磷元素特征峰.

XRD 结果显示(图 6),经过 10 天的矿化,不

同的样品在磷灰石特征峰 (25.9° , 41.7° 和 45.5°) 处衍射峰均有一定程度的增强,但相较其他样品,PPF-NVP-30-HA-280 变化最明显,说明其在矿化过程中沉积的确实为磷灰石结构.

PPF-NVP-30-HA-280 由于纳米羟基磷灰石的加入作为矿化成核的位点,大大加速了磷灰石沉积的速率. 而本体交联得到 PPF-NVP-100-HA-280 却没有表现出明显的矿化效果,这是由于 PPF 本体交联后结构过于致密,羟基磷灰石粒子被包埋在孔壁之中,较难与外界环境进行物质交换,难以作为成核的位点,从而阻碍了磷灰石在凝胶大孔表面的沉积^[16]. 值得说明的是,材料的粗糙度在一定程度上也会对矿化结果产生影响. 但图 4 的结果说明,粗糙度增大的程度非常有限,而且这种增大无法排除是由于 HA 在表面的分布造成的. 结合对照的 PPF/HA 材料矿化程度很低的事实,复合 HA 的多孔水凝胶可以更为有效地提供磷灰石成核的位点以及具有更好的物质交换能力,从而增强了 PPF 的磷灰石沉积性能. 这些结果说明 HA 的复合可以有效提高 PPF 多孔水凝胶的成骨活性.

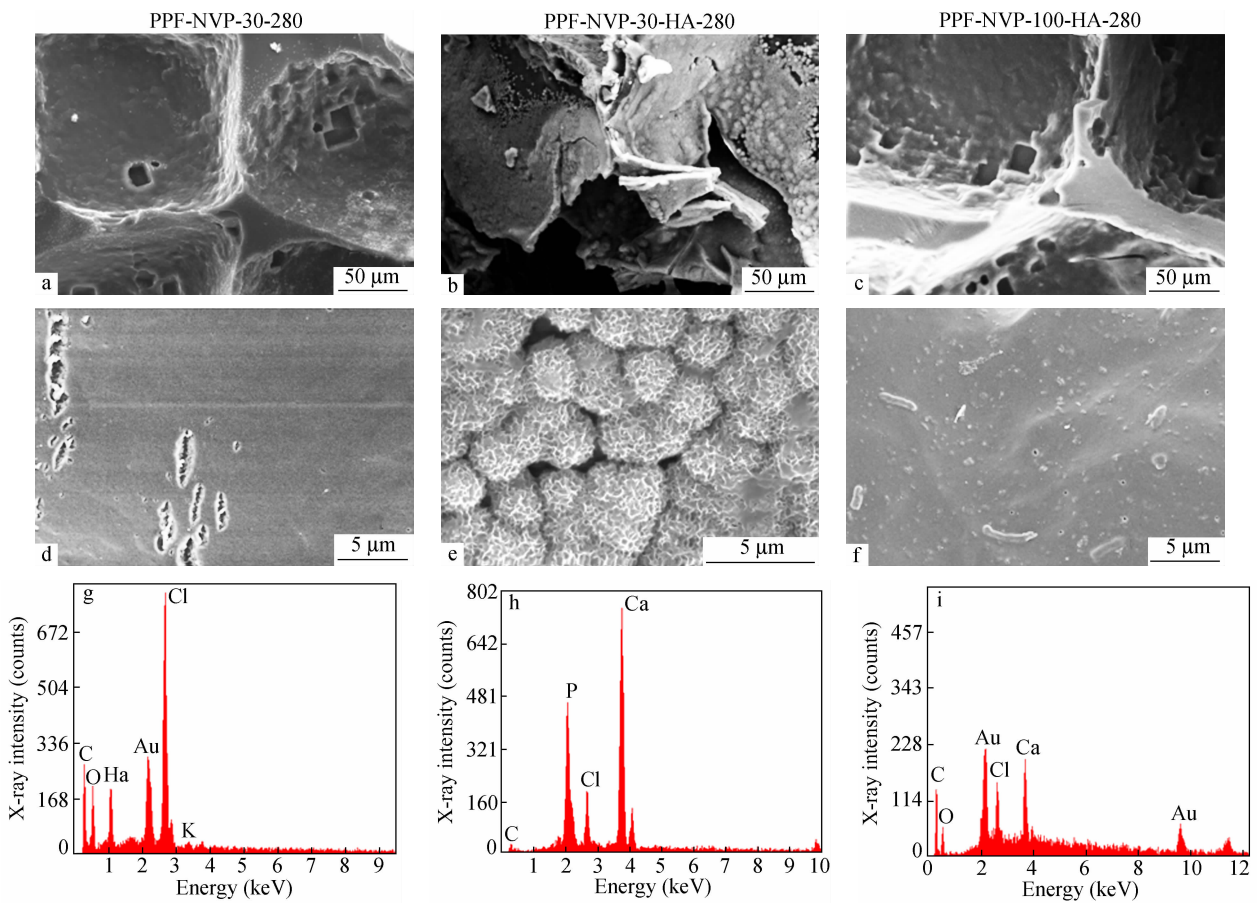


Fig. 5 SEM images (a ~ f) and EDX spectra (g ~ i) of PPF-NVP-30 porous hydrogel (a,d,g), PPF-NVP-30-HA-280 porous hydrogel (b,e,h),and PPF-NVP-100-HA-280 porous hydrogel (c,f,i) incubated in $1.5 \times$ SBF for 10 days, respectively

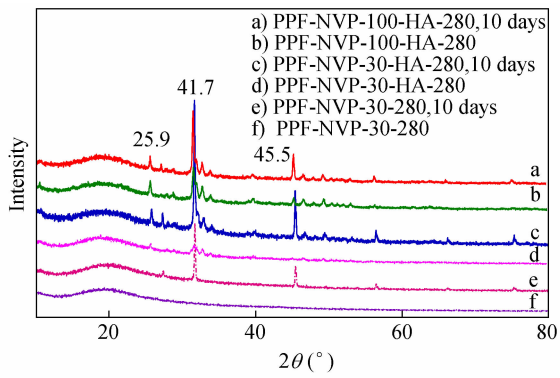


Fig. 6 X-ray diffraction results of different porous hydrogels before and after mineralization in $1.5 \times$ SBF for 10 days

热重分析的结果进一步定量地说明了不同样品的矿化情况(图7). PPF-NVP-30-280 及 PPF-NVP-100-HA-280 样品经过 10 天的模拟体液处理,无机含量并无明显差别. 而以溶剂置换法制备、复合了羟基磷灰石的 PPF-NVP-30-HA-280 样品随着时间的增加,无机质比例一直升高,由初始的 13% 达到了 10 天后的 24%, 最终为对照样品

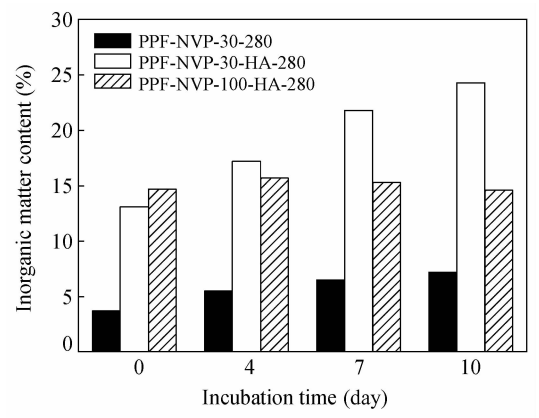


Fig. 7 Inorganic matter contents of PPF-NVP-30 porous hydrogel, PPF-NVP-30-HA porous hydrogel and PPF-NVP-100-HA porous gel incubated in $1.5 \times$ SBF for different time

PPF-NVP-100-HA-280(同样矿化 10 天)无机含量的 1.7 倍.

3 结论

采用溶剂置换法并通过与 NVP 共聚,制备了

PPF 水凝胶. 表征了不同溶质质量分数下所得凝胶的化学结构、溶胀率及压缩模量. 进一步选择溶质含量为 30% 的组分, 以 280 ~ 450 μm 的氯化钠粒子为致孔剂, 通过掺杂纳米羟基磷灰石, 制备了 PPF/HA 复合多孔水凝胶. 羟基磷灰石的加入, 使多孔凝胶的压缩模量提高了 61%. 而在 $1.5 \times \text{SBF}$

模拟体液的浸泡下, 由于磷灰石成核位点的存在和良好的与外界液体环境物质交换的能力, 使得溶剂置换法制备的 PPF/HA 多孔水凝胶在 10 天内表现出优异的矿化性能, 说明 HA 的复合可以有效提高 PPF 多孔水凝胶的成骨活性.

REFERENCES

1 Karageorgiou V, Kaplan D. *Biomaterials*. 2005, 26(27):5474 ~ 5491

2 Langer R, Vacanti J P. *Science*, 1993, 260(5110):920 ~ 926

3 Cao Yilin(曹谊林). *Tissue Engineering(组织工程学)*. Beijing(北京): Science Press(科学出版社), 2008. 545 ~ 556

4 Gao Changyou(高长有), Ma Lie(马列). *Biomedical Macromolecule Materials(医用高分子材料)*. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 2006. 220 ~ 223

5 Wu Xingjie(吴兴杰), Ma Lie(马列), Gao Changyou(高长有). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2012, (4):419 ~ 426

6 Rezwan K, Chen Q Z, Blaker J J, Boccaccini A R. *Biomaterials*, 2006, 27(18):3413 ~ 3431

7 Lu Z, Roohani-Esfahani S I, Kwok P C, Zreiqat H. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(11-12):1651 ~ 1661

8 Sharifi S, Shafieyan Y, Mirzadeh H, Bagheri-Khoulenjani S, Rabiee S M, Imani M, Atai M, Shokrgozar M A, Hatampoor A. *J Biomed Mater Res A*, 2011, 98(2):257 ~ 267

9 Farokhi M, Sharifi S, Shafieyan Y, Bagher Z, Mottaghtalab F, Hatampoor A, Imani M, Shokrgozar M A. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100(4):1051 ~ 1060

10 Li Baoqiang(李保强), Hu Qiaoling(胡巧玲). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2002, (6):828 ~ 833

11 Zhou H, Lee J. *Acta Biomater*, 2011, 7(7):2769 ~ 2781

12 Burg K, Porter S, Kellam J F. *Biomaterials*, 2000, 21:2347 ~ 2359

13 Wei G, Ma P X. *Biomaterials*, 2004, 25(19):4749 ~ 4757

14 Li D, Ye C, Zhu Y, Gou Z, Gao C. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012, 100B:1103 ~ 1113

15 Li D, Wang W, Guo R, Qi Y Y, Gou Z R, Gao C Y. *Chinese Sci Bull*, 2012;1 ~ 10.

16 Li D, Ye C, Zhu Y, Qi Y, Gou Z, Gao C. *Polym Adv Technol*, DOI:10. 1002/pat. 2066

17 Kasper F K, Tanahashi K, Fisher J P, Mikos A G. *Nature Protocols*, 2009, 4(4):518 ~ 525

18 Chang C, Liao T, Hsu Y, Fang H, Chen C, Lin F. *Biomaterials*, 2010, 31(14):4048 ~ 4055

19 Lee J W, Kang K S, Lee S H, Kim J Y, Lee B K, Cho D W. *Biomaterials*, 2011, 32(3):744 ~ 752

20 Choi J, Kim K, Kim T, Liu G, Bar-Shir A, Hyeon T, McMahon M T, Bulte J W, Fisher J P, Gilad A A, *J Control Release*, 2011, 156(2):239 ~ 45

21 Dadsetan M, Giuliani M, Wanivenhaus F, Brett R M, Charlesworth J E, Yaszemski M J. *Acta Biomater*, 2012, 8(4):1430 ~ 1439

22 He X, Ma J, Jabbari E. *Int J Pharm*, 2010, 390(2):107 ~ 116

23 Rooney G E, Knight A M, Madigan N N, Gross L, Chen B, Giraldo C V, Seo S, Nesbitt J J, Dadsetan M, Yaszemski M J, Windebank A J. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(9-10):1287 ~ 1302

24 Pang Y X, Bao X. *J Eur Ceram Soc*, 2003, 23(10):1697 ~ 1704

25 Wei G, Ma P X. *J Biomed Mater Res A*, 2006, 78(2):306 ~ 315

26 Hoffman A S. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, 43:3 ~ 12

27 Kokubo T, Takadama H. *Biomaterials*, 2006, 27:2907 ~ 2915

FABRICATION AND MINERALIZATION OF POLY(PROPYLENE FUMARATE)/HYDROXYAPATITE POROUS HYDROGELS

Chen Ye, Zhen-hua Li, Dan Li, Chang-you Gao

(MOE Key Laboratory of Macromolecular Synthesis and Functionalization,
Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract Biodegradable poly(propylene fumarate) (PPF) was synthesized by a two-step method, which was then copolymerized with *N*-vinyl pyrrolidone (NVP) in 1,4-dioxane to fabricate PPF hydrogels. By changing the relative contents of monomers and solvent, hydrogels with different swelling property and mechanical strength were obtained. Generally, with a larger volume of solvent the hydrogel had a larger swelling ratio but a smaller compressive modulus due to the existence of pores in the matrix. Considering the balance between the hydrogel swelling and mechanical strength, a composite hydrogel with a macroporous structure was further fabricated by mixing 30% PPF and NVP, 3% hydroxyapatite (HA) nanoparticles and benzoyl peroxide in 1,4-dioxane, following by casting the mixture into NaCl particles (280 ~ 450 μm as porogens), polymerization and removal of porogens. Addition of the HA particles increased the compressive modulus of porous hydrogels by 61%. Due to the sufficient exposure of the pre-loaded HA nucleation seeds and the good ability of medium exchange, significantly faster apatite growth was found in the composite macroporous hydrogel after being incubated in simulated body fluid, demonstrating that the PPF-NVP/HA macroporous hydrogel has better bone formation activity than the pure PPF-NVP macroporous hydrogel.

Keywords Poly(propylene fumarate), Nanosized hydroxyapatite, Porous hydrogels, Mineralization