



自愈合水凝胶的合成及在药物制剂中的应用进展

彭 灿^{1,2,3,4*}, 刘宇洁^{1,2,3,4}

(1. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 2. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 合肥 230012;

3. 安徽省教育厅现代药物制剂工程技术研究中心, 合肥 230012;

4. 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 合肥 230012)

摘要:自愈合水凝胶通过重新连接水凝胶基质内断裂的链路, 实现裂纹闭合。自愈合水凝胶在物理损伤后恢复原来结构和功能, 并且具有多重特性, 如可注射性、导电性、粘合性, 近年来越来越受到重视, 并且广泛应用于制药工程、生物医学等领域。但是其韧性与快速愈合的相容性仍有待解决, 在人体环境中的应用仍有待进一步研究。介绍了近年来具有快速自愈合能力和机械韧性水凝胶的创新型合成方法。以及其在医药学中的广泛应用。相信自愈合水凝胶在未来具有长远的发展前景及巨大的可能性。

关键词:自愈合水凝胶; 高分子材料; 应用; 合成; 发展

高分子水凝胶是一种具有高含水性的亲水性或双亲性聚合物的三维网络, 能够吸收大量的水分, 具有固体和液体双重性质, 且不溶于水的高分子或大分子聚集体。作为一种生物相容性良好的材料, 可提供信号, 以控制的方式引导蛋白质或药物在细胞中的释放^[1]。将水凝胶制备成具有组织工程所需形状, 可以作为生物材料广泛应用于生物医学、组织工程、药物传递等领域。

然而, 大部分水凝胶需要相应外部刺激合成三维结构, 在体内受到机械压力或体液侵蚀作用将破坏其结构完整性, 影响其功能的发挥。自然界生物体在进化过程中得到自愈能力, 自发地恢复生物机体的损伤功能, 提高自身的生存能力和寿命。研究人员将这种自愈合能力运用于水凝胶中, 开发出具有自愈能力的水凝胶材料, 使其依赖于能量传递使基质中断裂部分重新连接实现裂纹的闭合, 这彻底改变全世界膜系统的使用。

组织工程需要水凝胶满足高韧性、机械强度、高含水量、可注射性、弹性和快速自愈动力学等要求^[2]。如何制备具有足够韧性的快速自愈合水凝胶是研究人员需要解决的关键问题之一。本文主要聚焦于水凝胶韧性与快速自愈合的关系, 介绍了几种自愈合的机理, 讨论自愈合水凝胶未来在生物医学和药物制剂领域中的潜在应用。

1 非共价相互作用

高分子之间可以通过非共价相互作用形成聚合物。本文主要介绍氢键、主-客体相互作用、离子键和疏水相互作用的原理和在水凝胶制备中的应用。由于非共价键的键能较弱, 水凝胶的机械强度和韧性较小, 基于此提出了许多可能弥补此缺陷的新型合成策略。

1.1 氢键

水凝胶的多种自愈机制中包括强氢键和分子互扩散作用。当大量水凝胶存在于水凝胶基质中时, 聚

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.03.002

收稿: 2020-06-25; 修回: 2021-01-01;

基金项目: 国家重大新药创制项目(2017ZX09101001); 甘草等 6 种药材资源调查(RD18200175); 灵芝道地药材品质提升及其健康产品的研究与开发(SF19100019); 彭灿——国外访问研修项目(DT2000000736);

* 通讯联系人: 彭灿(1984-), 男, 安徽安庆人, 博士, 副教授, 主要从事药物制剂新技术与药物体内外分析。E-mail: pengcankang@hotmail.com.

合物链的随机运动促使分子扩散,氢键发生迅速缔合和解离。H键具有热敏性,有很大的潜力用于实现温度响应自愈水凝胶^[3]。含有羟基或酰胺基团的氢键具有最大的键和强度,已经在许多可自固化水凝胶的制造中得到利用,其中最突出的是使用聚乙烯醇^[4]、脲嘧啶酮(UPY)C^[5]和聚丙烯酰胺(PAM)^[6]。然而,由于它们的弱相互作用,氢键需要与其它更强的键结合,以产生具有机械强度和快速愈合时间双重特点的自愈水凝胶。

采用原位接枝聚合技术,以聚醚砜为载体,制备 PAMPS 多孔膜,可使材料保持完整性^[7]。这种使用 PES 作为提供机械背衬的多孔基底,在暴露于 UV 光时,经历链切割,生成自由基,诱导 PAMPS 水凝胶在 PES 载体上共价键合,形成水凝胶^[8]。琼脂糖/PVA 双网络水凝胶由氢键缔合的琼脂糖凝胶作为第一网络,动态硼酸盐键合的 PVA 凝胶作为第二网络^[9]。借助氢键合成的双网络水凝胶在水下表现出优异的自愈性能,拓宽了水凝胶的应用领域。一般水凝胶在室温时就具有非常快的自愈能力,而外部刺激使愈合能力降低。将氢键合的 2-脲基-4[1H]-嘧啶酮(UPy)基团作为交联点,引入脆性 4-苯乙烯磺酸盐聚合物(PANI/PSS)中。水凝胶主要由 UPy 基团交联的带负电荷的 PSS 超分子网络组成,通过原位聚合形成相互渗透的导电 PANI 网络,并与 PSS 链发生静电相互作用。氢的动态和可逆解离/缔合过程,有助于水凝胶中的能量消散和网络重建,从而提供了水凝胶可拉伸和自愈的特性。同时,氢键相互作用的热敏性质使得材料具有热塑性。该水凝胶具有出色的电导率以及对外部应变的高敏感性。

1.2 疏水相互作用

疏水相互作用是指蛋白质折叠时,固体聚合物分子间的相互作用,其分子间相互作用略强于氢键。溶液中存在大量两亲性聚合物和表面活性剂时,胶束可逆性解离和再愈合使得水凝胶发生自愈^[11,12]。超分子宿主-来宾相互作用是化合物的两个成分之间的非共价力,由宿主分子和客体分子或离子组成。环糊精分子可包裹亲脂性内含物,使主体分子与疏水性客体分子相互作用,形成物理交联,并且具有可逆性相互作用,从而应用于水凝胶的自愈。目前主要是将主客体分子接枝到聚合物链上,利用 β -环糊精(β -CD)与金刚烷(AD)之间的包和作用,形成稳定的包合物^[11]。聚合物骨架的官能团低接枝率和空间位阻效应显著降低了水凝胶的机械强度,是这种策略的缺陷所在。

β -CD 与二茂铁形成包合物^[11],利用两种主客体包合物将聚合物结合在一起。采用 β -环糊精(β -CD)与金刚烷(Ad)和二茂铁(Fc)这两种不同的寄主-客体包合物,将聚合物结合在一起形成超分子水凝胶(β -CD Ad Fc 凝胶)。 β -CD Ad Fc 凝胶具有氧化还原刺激的扩张或收缩变形效应。另一种有效的方法,是使用主客体超分子(HGSM)作为单体,加入光引发剂,通过紫外线(UV)照射引发聚合反应聚合成水凝胶。当水凝胶(HGSM-gels)被破坏时,界面处主客体包合物断裂,表面网络的主分子(β -CD)和客体分子(Ad)处于游离状态。当两个切割表面紧密接触时,游离的宿主和客体分子可以再次相互识别,使水凝胶受损表面能够的快速愈合^[13]。主机-来宾分子的物理交联作用实现自愈能力, HGSM 之间的共价交联使其具有抗疲劳、弹性、抗压缩性,与人体软组织相比具有优异的机械性能。通过异氰甲基乙基丙烯基化 β -环糊精(β -CD-AOI2)和丙烯基化四乙基乙醇修饰的金刚烷(A-TEG-Ad)之间的非共价主-客体包合作用首次制备了三臂 HGSM。在此基础上,通过与甲基丙烯酸酯凝胶(GelMA)的共价交联,获得了主-客体超分子水凝胶(HGGelMA)^[14]。在 HGGelMA 中,共价交联保持了其整体形状,而非共价主-客体间可逆的弱相互作用增强了其力学性能,使其能够在压裂时快速自愈。断裂时,可逆的非共价相互作用可以重新建立,从而愈合水凝胶,耗散能量,防止断裂突变扩展。

1.3 离子键

离子键通过可逆电荷相互作用形成自愈水凝胶。这种相互作用由带电荷的离子所介导,发生在带相反或相同电荷聚合物的离子桥之间^[15]。通常由带负电荷的藻酸盐预聚物制成的藻酸盐水凝胶,通过二价阳离子(Ca^{2+} , Sr^{2+})和三价阳离子(Al^{3+} , Fe^{3+}),联成水凝胶。一步混合制备法操作简单,但具有非弹性和脆性的缺点。可通过与共价交联的聚合物共混,制备双重网络型水凝胶,克服此不足。在设计自

修复水凝胶时,金属离子的使用改善了水凝胶的愈合性能,增强可逆性。根据合成工艺中使用的金属离子,还可以赋予材料一些特殊功能^[16]。

过硫酸铵(APS)作为引发剂, Fe^{3+} 与羟乙基纤维素(HEC)生物聚合物和聚丙烯酸-共-聚丙烯酰胺 P(AA-co-AAm)链的官能团(OH—)交联,在短时间内形成具有导电性能的 HEC/P(AA-co-AAm)- Fe^{3+} 水凝胶。 Fe^{3+} 离子与 AA 的羧基和 HEC 链中的羟基的缔合促进了凝胶网络的形成^[17]。选择苯基硼酸对海藻酸钠进行改性,在碱性条件下硼酸基能够与海藻酸钠的二醇基进行动态共价作用,表现出自愈行为,而不会彻底破坏海藻酸钠的原始性质。该凝胶具有高拉伸性,对水分、多价阳离子和 pH 三种常见刺激都有反应性^[18]。用铁离子(Fe^{3+})交联聚丙烯酸钠(PANa)合成的自愈合水凝胶电解质,PANa 与 NiCo/Zn 电池中离子传输所需的足量自由移动 Zn^{2+} 和 OH^- 具有高度的相容性,被用作水凝胶电解质基质,而 Fe^{3+} 交联剂可以在 PANa 链内和链间提供离子键合^[19]。非共价交联剂可以形成离子键重新连接受损的表面,为电池固有的自愈性问题提供了解决方案,对其它结构最简单的自愈合电子器件的设计和制造具有一定的指导意义。

2 共价相互作用

共价结合方案是以螯合形式和动态共价键作用产生自愈合水凝胶。由亚胺、二硫化物、硼酸酯、酰胺和 Diels-Alder 反应制成动态共价键。与非共价相互作用不同的是,共价键能够重新连接,不需要物理刺激。

2.1 螯合作用

螯合作用是以有机分子为配体与带正电的过渡金属离子之间的配位键。过渡金属离子被配体包围以产生高度复杂的晶格结构。每个配体向金属离子提供电子,键合成具有环状结构的配合物。配合物的结合能通常比共价键强,能显示高粘附性、弹性、可逆性。希夫碱反应已被用于设计自愈合水凝胶。亚胺键被认为是强共价键,用于富含胺基的聚合物(如壳聚糖和聚丙烯酰胺),醛类官能团(如海藻酸钠和透明质酸)中,通过与其它醛基聚合物结合,形成自愈合的水凝胶。

在己二酸二肼(ADH)存在下,以部分氧化的透明质酸(OHA)和乙二醇壳聚糖(GC)为原料制备自愈合水凝胶。在整个网络系统中亚胺和胺键竞争共价键形成,OHA/GC 凝胶并不表现自愈合特性。OHA/GC/ADH 水凝胶的自愈合能力归因于凝胶中 OHA 与 GC 通过席夫碱反应获得的亚胺键,以及 OHA 与 ADH 缩合反应形成可逆的酰肼键^[14]。选择具有良好生物相容性的酰肼封端聚乙二醇(HZ-PEG-HZ)作为交联剂与双醛纤维素纳米晶(DACNCs)构建酰肼键,酸性催化剂作用下酰肼键的动态可逆交换。酰肼键的紧密的交联,使水凝胶具有更好的力学性能和强大的机械优势,以抵抗应力诱导的裂纹^[20]。硫酸软骨素裂解邻位二醇而得到高碘酸钠,获得多个醛基,使硫酸软骨素作为 N-琥珀酰-壳聚糖的大分子交联剂,将硫酸软骨素和壳聚糖改性成自愈合水凝胶。CSMA/SC 水凝胶具有优良的力学性能,可作为理想的细胞载体为细胞增殖提供微环境,为靶组织提供机械支持^[21]。

2.2 Diels-Alder 反应

Diels-Alder 反应是共轭二烯和二烯烃之间的加成反应,通常是烯烃或炔烃。涉及来自二烯烃和双烯分子的 HOMO 和 LUMO 分子轨道的 π 电子,在两个分子轨道之间存在能带重叠。Diels-Alder 反应动力学缓慢,具有热可逆性,在高于 100℃ 的高温下断裂,温度降低可再次进行转化,可以通过适当的热愈合程序来制造可以无限期地断裂和愈合的材料^[22]。常规的 Diels-Alder 键的自愈能力不适合用于组织细胞工程。Diels-Alder 在生理条件反应(水介质,37℃,pH 7.4),而无需使用任何催化剂或紫外线辐射,无任何副产物的产生^[23]。具有原位形成和高度细胞相容性的性质,可用于开发生物分子或载有细胞的水凝胶。

通过将呋喃的羧基官能团部分取代,与四臂聚乙二醇马来酰亚胺(4arm-PEG-Mal)发生 Diels-Alder

反应,合成海藻酸的钙结合衍生物。在负载下,钙交联区解离而消散能量,而共价交联避免了严重的塑性变形,并提供了强度和形状保真度。释放负荷后,变形的凝胶在弹性共价交联的引导下返回其初始位置,并通过快速重新形成钙交联而立即恢复了其消散能力^[24]。

3 应用

3.1 伤口愈合

近年来出现了再生性伤口敷料,可有效治疗受损的皮肤组织。研究者们提出了许多不同类型的伤口敷料,如薄膜^[25]、橡胶、泡沫、纳米纤维^[26]及水凝胶敷料^[27]。这些材料具有保持伤口周围潮湿环境,吸收组织渗出物和高氧渗透性,以促进最佳组织再生的特性^[28]。水凝胶具有高水合的3D聚合物网络,与干重相比,可以结合多几倍的水,从而保持伤口的高水分状态^[29]。可以作为细胞、抗菌剂、生长因子、补充剂的载体^[30]。水凝胶除了具有良好的注射性、自愈性外,还具有粘附性、生物相容性和抗菌性,对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的抑制率分别为96%和98%^[31],适合通过注射给药作用于伤口处,促进伤口的愈合。

自愈合性和良好力学性能的抗菌水凝胶作为皮肤和关节伤口愈合的敷料具有重要的应用前景。虽然水凝胶是受损皮肤再生的理想候选物,但仍有一些挑战,主要包括机械强度不足,难以应付人类皮肤的循环运动,因为大多数基于水凝胶的伤口敷料是易碎的,无法愈合^[32,33]。

使用席夫碱键和胶束交联两种动态交联作用制备姜黄素负载水凝胶Cur-QCS/PF。其具有良好的抗氧化能力和pH响应。在全层皮肤缺损模型中,姜黄素负载水凝胶具有较高的肉芽组织厚度和胶原分布,并上调血管内皮生长因子(VEGF)浓度。水凝胶粘合剂的疏松多孔结构可以使伤口处含有氧气,抑制厌氧菌的繁殖的气体交换。而合适的溶胀比,使水凝胶可以吸收渗出液,同时提供湿润的伤口环境,以促进伤口愈合。水凝胶敷料具有良好的拉伸和压缩性能,与人体皮肤弹性模量相当,附着性好,抗变形能力强,自愈快^[31]。

3.2 急性心肌梗死

对于急性心肌梗死,目前已经开发了多种生物材料,包括心外膜生物工程贴片和可注射水凝胶,以预防心肌梗死所导致的心力衰竭^[34],恢复受损的心肌^[35]。与传统的交联聚合物水凝胶相比,超分子水凝胶具有刺激响应性。此外,超分子水凝胶通常不含试剂,如引发剂、酶,或其它存在于交联聚合物水凝胶中,并可能对组织的再生修复产生细胞毒性或其它不良影响的催化剂^[36,37]。

水凝胶能够保持受限区域内细胞的完整性,保持心脏的搏动,然而不可避免地导致应力缺失,可能会造成药物损坏和过早损失。导电聚合物水凝胶(CPHs)作为优良的功能材料,结合保护性二肽作为超分子凝胶剂,由于其良好的生物相容性和优良的凝胶化能力,通过与导电聚合物聚苯胺(PAni)原位聚合^[38]。即使在高的机械应变下,载体系统也能迅速愈合,以使递送药物在细胞上长时间保留。

3.3 中枢神经系统(CNS)

水凝胶支架是理想的组织工程材料,其过度剪切应力降低细胞损伤,广泛应用于退化的中枢神经系统靶向治疗。常规水凝胶需要pH、温度或离子强度的改变来诱导凝胶相变,而自愈合水凝胶能够在不需要环境触发的情况下实现原位凝胶化^[39]。这种独特的性质可以为退化中枢神经系统的可注射干细胞疗法提供独特的思路。

将细菌视紫红质(hebre)质粒与壳聚糖制备成自愈性水凝胶,可实现光遗传学的三维传递。在绿光刺激下,hebre传递的神经干细胞(nscs)可以在体外增殖并特异性分化为神经元,并在体内挽救神经损伤斑马鱼的功能^[40]。在直接注射过程中,hebre质粒水凝胶伴随着剪切应力,促进了hebre质粒在水凝胶中的胞浆传递。这种结合3D可注射自愈水凝胶的新的光遗传学方法为将来治疗神经退行性疾病提供了可能的途径。

3.4 软骨关节损伤

醛基可以通过席夫碱反应结合到局部软骨组织的胺基,水凝胶中所含的醛基使其能够粘附于软骨。通过检索猪的天然软骨组织,将缺陷溶入组织,将水凝胶注入缺损部位,对整个复合系统进行体外试验,需进一步研究水凝胶与软骨的结合强度。

3.5 眼角膜

通常情况下,当角膜受到损伤时,组织能够自行修复,使功能恢复正常。当长时间佩戴隐形眼镜,角膜上皮经常出现破损,细菌侵入角膜基质,导致先天免疫反应增强。较长时间内停留在角膜表面的水凝胶材料可以提高眼部传输系统的有效性^[41]。包埋在可注射水凝胶药物可以通过原位注射被运送到靶点,然后快速凝胶化^[42]。

在直接注射 RPC 悬浮液后,有限的递送效率,使一部分细胞存活。通过壳聚糖盐酸盐和氧化葡聚糖之间的席夫碱键连接,制备自愈性水凝胶(CS-Odex),适宜的机械强度,促进视网膜前体细胞(RPCs)分化,修复视网膜病变(RD)^[43]。

3.6 其它应用

将 2-丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸(AMPS)连接到微孔聚醚砜(PES)基片上,制备了水凝胶孔填充膜,并成功地展示了其自愈能力^[8]。这种从大规模水处理到使用点过滤程序,揭示了将自愈能力带入水过滤材料领域的可能性。

甲基丙烯酸化明胶(GelMA)反蛋白石支架中通过加入葡萄糖氧化酶(葡萄糖氧化酶)和过氧化氢酶(CAT)填充戊二醛交联的 BSA 水凝胶,可制备自愈合结构彩色水凝胶。加入葡萄糖,这两个相互独立是水凝胶片段可以紧密地粘附,形成完整的水凝胶体系。因此,酶介导的混合结构色凝胶适用于不同孔径不同类型的反蛋白石支架^[44]。该材料是 2D、艺术创造、防伪和 3D 集成光学等领域具有潜在价值的色彩材料。

4 总结与展望

无论是物理键还是化学键本身都不能满足自愈合组织工程水凝胶高韧性、机械强度、高含水量、可注射性、弹性和快速自愈动力学等要求。控制水凝胶的生物降解性,既能使组织生长及细胞迁移,又能使水凝胶在生理环境中生长。组织工程水凝胶还需要促进足够的细胞扩散、增殖和分化。否则,将严重损害其在体内的再生性^[2]。

自愈合水凝胶系统还没有广泛在动物身上进行测试,它们在人体内的生物相容性仍然是一个悬而未决的问题。医学、物理学、化学、纳米科学、生物学和机械工程领域加强的协同作用可以解决其中一些问题,跨学科领域共同努力合作将有助于弥补目前实验室和实践之间的差距。

参考文献:

- [1] Jia Y G, Jin J, Liu S, Ren L, Luo J, Zhu X X. *Biomacromolecules*, 2018, 19(2): 626~632.
- [2] Talebian S, Mehrali M, Taebnia N, Pennisi C P, Kadumudi F B, Foroughi J, Hasany M, Nikkhah M, Akbari M, Orive G, Dolatshahi-Pirouz A. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(16): 1801664.
- [3] Liao H, Liao S, Tao X, Liu C, Wang Y. *Journal of Materials Chemistry C*, 2018, 6(47).
- [4] Gong Z, Zhang G, Zeng X, Li J, Li G, Huang W, Sun R, Wong C. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(36): 24030~24037.
- [5] Gao G, Du G, Sun Y, Fu J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(8): 5029~5037.
- [6] Du G, Nie L, Gao G, Sun Y, Hou R, Zhang H, Chen T, Fu J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(5): 3003~3008.
- [7] Luchsinger I, Coulombe J, Rongioletti F, Haspelslagh M, Domp Martin A, Melki I, Dagher R, Bader-Meunier B, Fraitag S, Bodemer C. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1164~1170.
- [8] Getachew B A, Kim S R, Kim J H. *Environ Sci Technol*, 2017, 51(2): 905~913.
- [9] Chen W P, Hao D Z, Hao W J, Guo X L, Jiang L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(1): 1258~1265.

- [10] Miyamae K, Nakahata M, Takashima Y, Harada A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(31): 8984~8987.
- [11] Antoniuk I, Wintgens V, Volet G, Nielsen T T, Amiel C. *Carbohydr Polym*, 2015, 133: 473~481.
- [12] Wang Z, Ren Y, Zhu Y, Hao L, Chen Y, An G, Wu H, Shi X, Mao C. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(29): 9008~9012.
- [13] Wang Z, An G, Zhu Y, Liu X, Chen Y, Wu H, Wang Y, Shi X, Mao C. *Mater Horiz*, 2019, 6(4): 733~742.
- [14] Dai S, Zhou X, Wang S, Ding J, Yuan N. *Nanoscale*, 2018, 10(41): 19360~19366.
- [15] Khan M, Shah L A, Khan M A, Khattak N S, Zhao H. *Materials ence and Engineering C*, 2020, 116: 111278.
- [16] Imtiaz H, Mir S S, Shunli L, Olayinka O, Mengmeng K, Fang Y, Guodong F. *European Polymer Journal*, 2018, 105: 85~94.
- [17] Zhang F, Xiong L, Ai Y, Liang Z, Liang Q. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(8): 1800450.
- [18] Huang Y, Liu J, Wang J, Hu M, Mo F, Liang G, Zhi C. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(31): 9810~9813.
- [19] Xiao G, Wang Y, Zhang H, Chen L, Fu S. *Carbohydr Polym*, 2019, 218: 68~77.
- [20] Lu S, Gao C, Xu X, Bai X, Duan H, Gao N, Feng C, Xiong Y, Liu M. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(23): 13029~13037.
- [21] Yesilyurt V, Webber M J, Appel E A, Godwin C, Langer R, Anderson D G. *Adv Mater*, 2016, 28(1): 86~91.
- [22] Gregoritza M, Brandl F P. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 2015, 97: 438~453.
- [23] Ghanian M H, Mirzadeh H, Baharvand H. *Biomacromolecules*, 2018, 19(5): 1646~1662.
- [24] Annabi N, Rana D, Shirzaei Sani E, Portillo-Lara R, Gifford J L, Fares M M, Mithieux S M, Weiss A S. *Biomaterials*, 2017, 139: 229~243.
- [25] Liu X, Niu Y, Chen K C, Chen S. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 71: 289~297.
- [26] Chen S, Liu B, Carlson M A, Gombart A F, Reilly D A, Xie J. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(11): 1335~1352.
- [27] Kamoun E A, Kenawy E S, Chen X. *J Adv Res*, 2017, 8(3): 217~233.
- [28] Bilici C, Can V, N? Chel U, Behl M, Lendlein A, Okay O. *Macromolecules*, 2016: 7442~7449.
- [29] Koehler J, Brandl F P, Goepperferich A M. *European Polymer Journal*, 2018,,: 1~11.
- [30] Qu J, Zhao X, Liang Y, Zhang T, Ma P X, Guo B. *Biomaterials*, 2018, 183: 185~199.
- [31] Griffin D R, Weaver W M, Scumpia P O, Di Carlo D, Segura T. *Nat Mater*, 2015, 14(7): 737~744.
- [32] Hoque J, Bhattacharjee B, Prakash R G, Paramanandham K, Haldar J. *Biomacromolecules*, 2018, 19(2): 267~278.
- [33] Navaei A, Truong D, Heffernan J, Cutts J, Brafman D, Sirianni R W, Vernon B, Nikkhah M. *Acta Biomater*, 2016, 32: 10~23.
- [34] Hasan A, Khattab A, Islam M A, Hweij K A, Zeitouny J, Waters R, Sayegh M, Hossain M M, Paul A. *Adv Sci (Weinh)*, 2015, 2(11): 1500122.
- [35] Du X, Zhou J, Shi J, Xu B. *Chem Rev*, 2015, 115(24): 13165~13307.
- [36] Seifan M, Berenjian A. *World J Microbiol Biotechnol*, 2018, 34(11): 168.
- [37] Chakraborty P, Guterman T, Adadi N, Yadid M, Brosh T, Adler-Abramovich L, Dvir T, Gazit E. *ACS Nano*, 2019, 13(1): 163~175.
- [38] Sun B, Tao K, Jia Y, Yan X, Zou Q, Gazit E, Li J. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(16): 4387~4400.
- [39] Hsieh F Y, Han H W, Chen X R, Yang C S, Wei Y, Hsu S H. *Biomaterials*, 2018, 174: 31~40.
- [40] Chouhan G, Moakes R J A, Esmaeili M, Hill L J, deCogan F, Hardwicke J, Rauz S, Logan A, Grover L M. *Biomaterials*, 2019, 210: 41~50.
- [41] Young S A, Sherman S E, Cooper T T, Brown C, Anjum F, Hess D A, Flynn L E, Amsden B G. *Biomaterials*, 2018, 159: 146~160.
- [42] Jiang F, Tang Z, Zhang Y, Ju Y, Gao H, Sun N, Liu F, Gu P, Zhang W. *Biomater Sci*, 2019, 7(6): 2335~2347.
- [43] Fu F, Chen Z, Zhao Z, Wang H, Shang L, Gu Z, Zhao Y. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(23): 5900~5905.

Synthesis of Self-healing Hydrogel and Application in Pharmaceutical

PENG Can^{1,2,3,4*}, LIU Yu-jie^{1,2,3,4}

(1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China ;

2. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China ;

3. Engineering Technology Research Center of Modernized Pharmaceutics, Education Office of Anhui Province, Hefei 230012, China ; 4. Anhui Province Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, Hefei 230012, China)

Abstract:Self-healing hydrogels achieve crack closure by reconnecting broken links in the hydrogel matrix. Self-healing hydrogels could restore their original structure and function after physical injury. It has multiple characteristics, such as injectability, conductivity, adhesion. In recent years, more and more attention has been paid. Self-healing hydrogels have been widely used in pharmaceutical engineering, biomedical and other fields. However, the compatibility of its toughness and rapid healing remains to be solved. Its application in the human environment remains to be further studied. In this paper, an innovative synthesis method of hydrogels with rapid self-healing ability and mechanical toughness in recent years is introduced. And its wide application in medicine. It is believed that self-healing hydrogels have long-term development prospects and considerable possibilities in the future.

Key words:Self-healing hydrogel; Polymer materials; Application; Synthesis; Development