

# 海藻酸的功能化改性

秦益民<sup>1,2,3</sup>, 杨宇民<sup>4</sup>, 张德蒙<sup>1</sup>, 宋福来<sup>5</sup>, 赵丽丽<sup>1</sup>, 申培丽<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛明月海藻集团有限公司, 山东 青岛

<sup>2</sup>嘉兴学院材料与纺织工程学院, 浙江 嘉兴

<sup>3</sup>农业农村部海藻类肥料重点实验室, 山东 青岛

<sup>4</sup>南通大学神经再生重点实验室, 江苏 南通

<sup>5</sup>青岛博益特生物材料股份有限公司, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月31日; 录用日期: 2023年5月30日; 发布日期: 2023年6月13日

## 摘要

海藻酸是从褐藻中提取的一种海洋源生物高分子, 广泛应用于食品配料、医卫材料、生物工程、纺织工程、功能助剂等领域。为了推广海藻酸在更多领域的应用、改善其使用功效, 本文总结了通过酯化、氧化、磷酸化、硫酸化、酰胺化、接枝共聚等改性技术获得的各种海藻酸衍生制品的结构、性能和应用。结果显示功能化改性过程中产生的结构多样性有效提高了海藻酸的性能和使用功效, 对新产品开发有重要的应用价值。

## 关键词

海藻酸, 生物高分子, 功能化改性, 海藻生物制品, 生物材料

# Functional Modifications of Alginic Acid

Yimin Qin<sup>1,2,3</sup>, Yumin Yang<sup>4</sup>, Demeng Zhang<sup>1</sup>, Fulai Song<sup>5</sup>, Lili Zhao<sup>1</sup>, Peili Shen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Bright Moon Seaweed Group Ltd., Qingdao Shandong

<sup>2</sup>College of Material and Textile Engineering, Jiaying College, Jiaying Zhejiang

<sup>3</sup>Key Laboratory of Seaweed Fertilizers, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Qingdao Shandong

<sup>4</sup>Key Laboratory of Nerve Regeneration, Nantong University, Nantong Jiangsu

<sup>5</sup>Qingdao Biotemed Co. Ltd., Qingdao Shandong

Received: Mar. 31<sup>st</sup>, 2023; accepted: May 30<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 13<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Alginate is a marine biopolymer extracted from brown seaweeds that is widely used in food ingre-

dients, biomedical materials, bio-engineering, textile engineering, functional additives and many other industries. In order to promote the applications of alginate in more fields and improve its efficacy, this paper summarized the structure, properties and applications of various alginate derived products obtained through functional modifications such as esterification, oxidation, phosphorylation, sulfation, amidation and graft co-polymerization. Results showed that the structural diversity generated during the functional modification process can effectively improve the properties and efficacy of alginate, which is highly valuable for new product development.

## Keywords

Alginate, Biopolymer, Functional Modification, Seaweed Bio-Product, Biomaterial

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

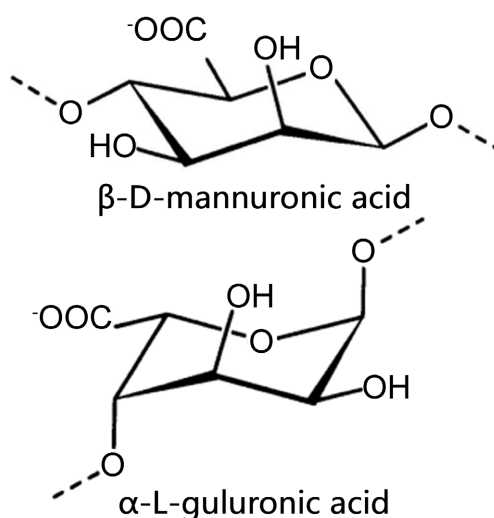
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

海藻酸是由甘露糖醛酸(M)和古洛糖醛酸(G)组成的一种高分子羧酸。自然界中,海藻酸是褐藻类生物体的重要组成部分,也是绿脓杆菌等一些细菌细胞外多糖的主要成分[1]。作为一种天然高分子材料,海藻酸的化学结构和理化性能主要受海藻的种类和提取条件的影响,通过改性技术的应用可以在改变海藻酸化学结构的基础上改善其性能和应用功效,并且通过工艺条件的控制,制备具有特定单体结构和排序、支链位置及取代度的海藻酸衍生物,以此调控海藻酸生物制品的溶解度、亲水性、对特定蛋白质的亲和力等一系列性能。在化学和生物改性过程中,可以通过共价交联提高凝胶强度、化学修饰提高主链的亲疏水性、生物改性改善生物降解性,有效提高海藻酸的应用价值[2]。图1显示海藻酸分子中甘露糖醛酸和古洛糖醛酸的化学结构。



**Figure 1.** Chemical structures of  $\beta$ -D-mannuronic acid and  $\alpha$ -L-guluronic acid

**图 1.** 甘露糖醛酸( $\beta$ -D-mannuronic acid, M)和古洛糖醛酸( $\alpha$ -L-guluronic acid, G)的化学结构

本文总结了海藻酸的各种功能化改性技术,对开发海藻酸类生物制品的创新应用有重要的价值。

## 2. 低分子量海藻酸的制备

通过化学水解可以制备低分子量的海藻酸。多糖类高分子在酸性介质中可以分解，其原理在于糖苷键的分裂，包括以下几个步骤[3]：1) 糖苷键上的氧原子被氢离子质子化，形成共轭酸；2) 共轭酸的异裂；3) 海藻酸分子链的断裂，得到还原性的端基。图 2 显示海藻酸在酸性条件下水解的示意图。

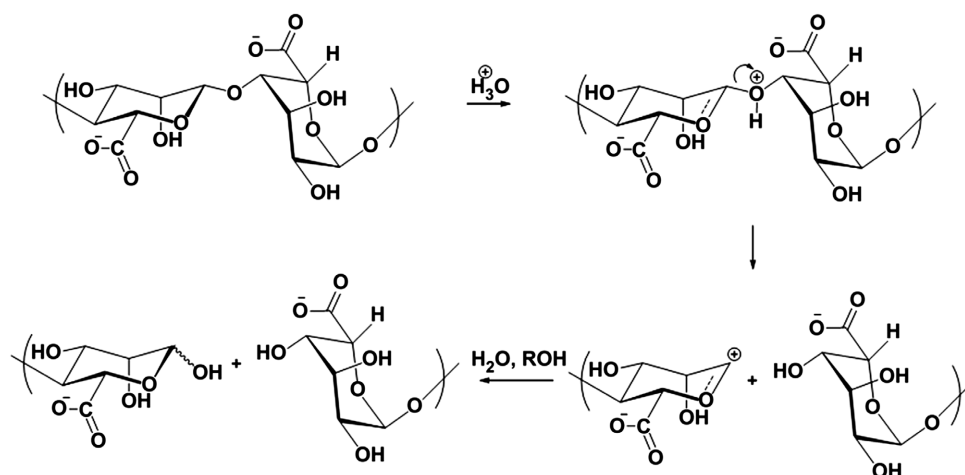


Figure 2. Hydrolysis of alginic acid catalyzed by acid

图 2. 酸催化下海藻酸的水解反应

海藻酸钠在常温下很稳定，但是海藻酸的稳定性很差，其根本原因是 C-5 位上的羧基可以起到催化剂的作用[4]。海藻酸在裂解酶的作用下可以分解出含不饱和键的化合物[5]。与此同时，海藻酸在碱性条件下也可以发生分解反应，其分解速度在 pH 大于 10.0 时加快。海藻酸在 pH 大于 10.0 之后的降解主要通过消去反应机理，而 pH 低于 5.0 时主要是酸催化下的分解[6]。在消去反应中，C-5 位上脱去一个质子后，其剩余的负电荷由于 C-6 位上羧基的亲电性而稳定，而羧基在碱性条件下离子化后的稳定作用更强[7]。在中性条件下，还原剂也可以引起海藻酸的分解。从褐藻中提取的海藻酸一般含有一定量的酚类化合物，研究显示这类化合物的含量越高，海藻酸的降解速度越快[8]。对苯二酚、亚硫酸钠、硫化氢钠、半胱氨酸、抗坏血酸、硫酸胍等还原剂均可引起海藻酸的降解。此外，高温、环氧乙烷、辐照等灭菌过程也可以引起海藻酸的降解[9]。

## 3. 海藻酸的化学衍生物

海藻酸的高分子结构中含有多种活性基团，其化学改性可以发生在 C-2 和 C-3 位的羟基上，也可以发生在 C-6 位的羧基团上，由于反应活性的不同可以选择性地在其中的一部分基团上进行改性处理。海藻酸中的羧基团也可以与不同的金属离子结合后形成不同种类的海藻酸盐。图 3 总结了海藻酸的化学改性产物。

### 3.1. 海藻酸的酯化

海藻酸是英国化学家 Stanford [10] 在 1881 年首先发现的，1929 年最早由美国 Kelco 公司规模化生产。1947 年，Kelco 公司研究出了海藻酸与环氧丙烷反应后得到的有机衍生物，海藻酸丙二醇酯(Propylene Glycol Alginate, 简称 PGA) [11]。海藻酸丙二醇酯也称藻酸丙二醇酯、藻酸丙二酯，其分子中的丙二醇基为亲脂端，可以与脂肪球结合。分子中的糖醛酸为亲水端，含有大量羟基和部分羧基，可以与蛋白质结合。海藻酸丙二醇酯是唯一具有稳定和乳化双重作用的天然稳定剂，具有独特的胶体特性和增稠性、

稳定性、乳化性、悬浮性、成膜性以及能形成凝胶的性能。由于海藻酸中的部分羧酸基团被丙二醇酯化，PGA 可溶于水中形成粘稠胶体，其抗盐性强，对钙和钠等金属离子很稳定，即使在浓电解质溶液中也不盐析。与海藻酸盐相比，PGA 能溶解在酸性介质中，具有耐酸特性。

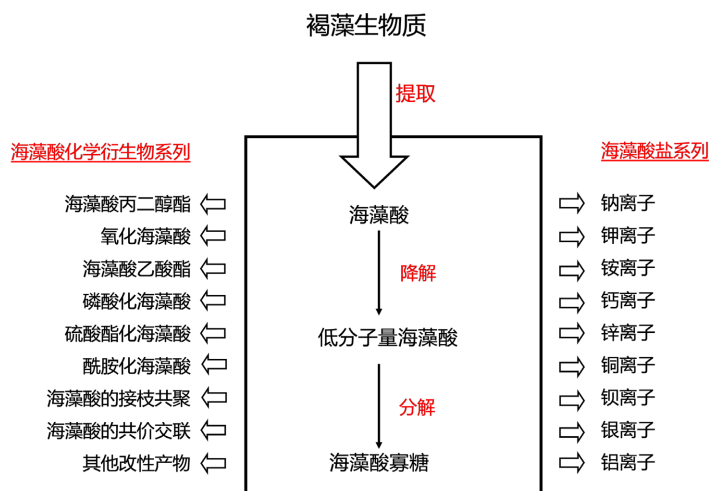


Figure 3. Alginate derivatives from chemical modification  
图 3. 海藻酸的化学改性产物

### 3.2. 海藻酸的氧化

海藻酸在与强氧化剂反应后可以得到具有交联功能的氧化海藻酸[12]。图 4 显示海藻酸钠的氧化反应，在高碘酸钠作用下，海藻酸的糖基单元上 C2-C3 键断裂，对应的两个羟基被氧化成醛基。

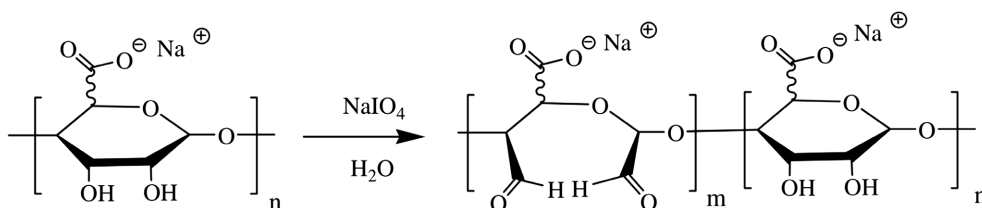


Figure 4. Oxidation reaction of sodium alginate  
图 4. 海藻酸钠的氧化反应

氧化反应中，海藻酸高分子链的骨架产生更大的转动自由度，同时获得活性很强的醛基反应官能团。反应过程中可以通过改变氧化剂的浓度控制海藻酸钠的氧化度。用丙醇作为游离基清除剂，将高碘酸钠加入海藻酸钠溶液后室温下避光反应 48~72 h 可制得氧化海藻酸钠。

Gomez 等[13]用高碘酸钠对海藻酸钠进行氧化并分析了产物的氧化度和理化性能。在氧化度达到 10 mol% 之前，海藻酸钠的分子量迅速下降，随后趋于稳定。氧化度高于 10 mol% 的氧化海藻酸钠与钙离子接触后不再形成凝胶。在氧化过程中，10 g 海藻酸钠首先溶解于 600 mL 蒸馏水中，然后加入 100 mL 的高碘酸钠水溶液，搅拌混合后用蒸馏水定容至 1 L。高碘酸钠占海藻酸钠中单体的摩尔百分比分别为 5、10、19、25、38、50、75 mol%。在室温下避光反应 24 h 后，加入 3.50 mL 乙二醇后搅拌 0.5 h 使反应终止，然后加入 3 g NaCl 和 1 L 乙醇使氧化海藻酸钠沉淀。得到的沉淀物用 500 mL 蒸馏水溶解后再加入 500 mL 乙醇和 1 g 的 NaCl，用丙酮和乙醇进行脱水后通过真空干燥得到具有不同氧化度的氧化海藻酸钠。

氧化海藻酸钠分子结构中含有的醛基可以与壳聚糖分子中的氨基反应后使二种高分子形成稳定的 Schiff 键共价结合。把氧化海藻酸钠溶解在水中与壳聚糖纤维反应后通过 Schiff 键的形成可以在壳聚糖纤维表面负载一层氧化海藻酸钠。这样得到的海藻酸钠与壳聚糖复合纤维结合了壳聚糖纤维的抗菌性和氧化海藻酸钠的亲水性,是一种性能优良的医用纤维材料[14]。表 1 显示氧化海藻酸钠和壳聚糖非织造布的质量比对吸湿性的影响。随着氧化海藻酸钠用量的增加,壳聚糖纤维的表面负载更多具有很强亲水性的海藻酸钠,使纤维和非织造布的吸湿性得到很大提升。

**Table 1.** Effect of weight ratio between oxidized sodium alginate and chitosan on absorbency of nonwoven fabric

**表 1.** 氧化海藻酸钠和壳聚糖非织造布的质量比对吸湿性的影响

氧化海藻酸钠/壳聚糖非织造布质量比	在生理盐水中的吸液率(g/g)
0/100	2.608
1.25/100	2.634
2.5/100	2.642
5/100	3.458
10/100	4.226
20/100	4.613
50/100	5.435

### 3.3. 海藻酸的磷酸化

在磷酸化反应过程中,首先把海藻酸悬浮在 DMF 溶剂中,用尿素和磷酸进行反应可以获得取代度为 0.26 的磷酸化海藻酸,其中海藻酸:H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>:尿素的摩尔比为 1:20:70。基于磷酸是一种强酸,反应过程中海藻酸的分子量下降约 20%~40%。研究显示海藻酸单体中 3 号位上的取代比 2 号位上更容易。磷酸化的海藻酸在二价金属离子中不能形成凝胶,主要原因是分子量的下降和立体结构的变化。

### 3.4. 海藻酸的硫酸酯化

自然界中,生物体内的多糖通过酶催化或化学反应可以产生具有良好血液相容性和抗凝血活性的硫酸酯化多糖,其中肝素是一种典型的具有阻止血栓形成功效的天然多糖硫酸酯。Huang 等[15]报道了在甲酰胺中用氯磺酸对海藻酸钠进行硫酸酯化反应,通过元素分析得到的 C 和 S 含量的比例计算出硫酸酯化取代度达到 1.41。Freeman 等[16]报道了用碳化二亚胺偶联化学反应制备海藻酸硫酸酯,在海藻酸被硫酸酯化时保持其羧基不受影响。反应过程中,受强酸影响分子量从 100 kDa 降低到 10 kDa。改性后的海藻酸对肝素结合蛋白有很强结合力,而对肝素不结合的蛋白没有亲和力。Fan 等[17]在水溶液中用亚硫酸氢钠和亚硝酸钠与海藻酸反应后制备了海藻酸硫酸酯。硫酸、氯磺酸、硫酸酐、三氧化硫、氨基磺酸等传统硫酸酯化试剂引起海藻酸的降解,而该试剂克服了分子量下降的问题。在 pH = 9.0、40℃下试剂与海藻酸摩尔比为 2:1 时反应可以得到取代度为 1.87 的海藻酸硫酸酯。海藻酸的硫酸酯化改性对其性能有重要影响[18],其结构与肝素相似,具有很高的血液相容性,在抗凝血疗法中已经有广泛应用。

### 3.5. 海藻酸的酰胺化

Chen 等[19]用 1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC-HCl)偶联剂对海藻酸钠进行疏水改性,合成了酰胺化海藻酸钠。Abu-Rabeah 等[20]用相同方法将 N-(3-氨基丙基)吡咯与海藻酸钠偶联形成

酰胺键, 研究发现取代度在 30% 以上时, 吡咯-海藻酸钠复合物能有效进行电聚合, 可作为具有生物相容性的主体基质, 并通过凝胶化和电化学交联在基质中保留酶分子, 在生物传感器和生物反应器领域有应用前景。

### 3.6. 海藻酸的接枝共聚

接枝共聚是改变海藻酸盐理化性能的一个有效方法, 例如通过接枝可以在海藻酸盐的分子主链上引入疏水性基团延缓其溶解速度, 使其具有缓释功效。Shah 等[21]报道了一个用硝酸钾铵诱导的接枝反应, 可以在海藻酸分子链上嫁接聚丙烯腈、聚丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯等支链, 其中三种接枝的效率: 聚丙烯腈 > 聚丙烯酸甲酯 > 聚甲基丙烯酸甲酯。Kulkarni 等[22]把聚丙烯酸接枝海藻酸后得到电敏凝胶, 用于经皮肤给药系统缓慢释放酮基布洛芬, 后者是法国 Rhone Poulenc 公司于 1972 年上市的一种高效非甾体抗炎镇痛药物。Pluemsab 等[23]通过接枝共聚反应将  $\alpha$ -环糊精引入海藻酸钠长链上, 得到的接枝产物具有良好的包络性。图 5 显示  $\alpha$ -环糊精改性海藻酸钠的合成反应。

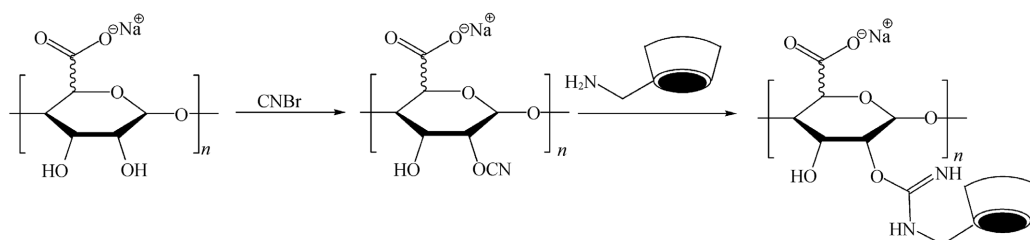


Figure 5. Synthesis of  $\alpha$ -cyclodextrin modified sodium alginate

图 5.  $\alpha$ -环糊精改性海藻酸钠的合成反应

Chehardoli 等[24]在二异丙基二亚胺(DIC)存在下把海藻酸钠与硬脂酸反应后得到的改性产物可用于负载吡哆美辛。研究结果显示硬脂酸改性的海藻酸钠在负载吡哆美辛后有很好的缓释释放特征, 还能降低药物的副作用。图 6 显示海藻酸钠与硬脂酸反应后形成的酯化改性物的化学结构。

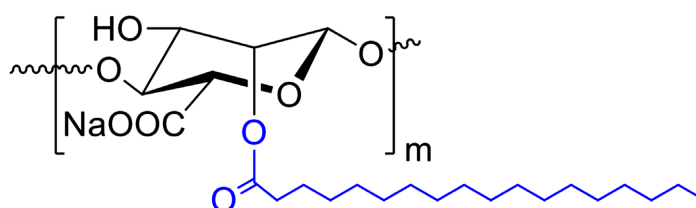


Figure 6. Chemical structure of esterification derivative formed by reaction of sodium alginate with stearic acid

图 6. 海藻酸钠与硬脂酸反应后形成的酯化改性物的化学结构

### 3.7. 海藻酸的共价键交联

Grasselli 等[25]报道了在 NaOH 存在时与环氧氯丙烷反应制备共价键交联海藻酸盐的方法, 获得的交联海藻酸盐微球在 pH = 1~13、温度 = 0°C~100°C 的条件下均很稳定。Yeom 等[26]用戊二醛交联海藻酸后制备的凝胶用于水和酒精的分离, 通过控制戊二醛的用量可以控制交联度。Kim 等[27]的研究显示用戊二醛交联海藻酸盐纤维可以制备具有超强吸湿性能的纤维, 可用于一次性尿布和卫生用品。Leone 等[28]用酰胺键交联海藻酸盐后制备水凝胶, 用于治疗椎间盘的外伤性障碍。椎间盘的一个重要成分是髓核, 是由胶原、软骨细胞和透明质酸等蛋白聚糖组成的。与其他水凝胶相比, 海藻酸盐水凝胶不易被酶降解, 具有更好的稳定性。Xu 等[29]报道了用水溶性的碳二亚胺交联海藻酸钠后得到水凝胶, 其中海藻酸分子

结构中的羧酸基与羟基反应后得到共价交联的凝胶。反应过程中,海藻酸钠首先溶解于水后制成薄膜,然后在含碳二亚胺的水与乙醇混合溶液中溶胀,由于交联反应涉及质子化的羧酸基,因此低 pH 适合反应的进行。

### 3.8. 细胞信号分子的嫁接

海藻酸盐是生物工程领域的一种重要材料,广泛应用于制备水凝胶、微胶囊、组织工程支架等生物材料。在此应用领域,海藻酸盐为活细胞提供良好的化学和物理环境,有利于强化细胞活性。用细胞相关的配体或细胞外信号分子对海藻酸盐基材进行修饰可以进一步改善其亲和力,提高亲水性、生物相容性和非免疫原性。Donati 等[30]报道了用半乳糖共价连接到海藻酸以提高其对肝细胞的识别能力。肝细胞在肝外的生存能力很低,在制备人造器官时有必要为其提供物理支架和免疫保护作用。由于肝实质细胞上的去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor)可识别半乳糖残基,用半乳糖修饰的海藻酸盐可以为肝细胞提供更合适的支架。Yang 等[31]报道了用乳糖酸内酯和乙二胺对海藻酸进行乳糖化的方法。首先,乳糖酸脱水后形成乳糖酸内酯,然后与过量的乙二胺反应后得到带氨基的乳糖酸内酯(L-NH<sub>2</sub>),随后与海藻酸中的羧酸基团反应后使其负载乳糖酸。研究结果显示用该材料涂层的聚苯乙烯表面肝细胞的负载率为 55%,而用纯海藻酸盐涂层后获得的负载率为 3%。

### 3.9. 海藻酸的其他改性方法

目前,海藻酸的化学改性受二个因素的制约,一是海藻酸在有机溶剂中不溶解,二是海藻酸在酸、碱、还原剂等存在下很容易降解。海藻酸的四丁铵盐(TBAF)可以溶解于极性非质子溶剂,使其化学改性可以更容易地进行,与纤维素类似,在此溶剂中改性反应可以选择性进行[32]。用共价键把长烷基链或芳香基团连接到海藻酸高分子链上可以获得海藻酸的疏水性衍生物。Carre 等[18]把聚醚链段连接到海藻酸分子链上,改性过程中海藻酸钠首先与偏过碘酸钠进行氧化反应后使二个羟基转化为醛基,然后与 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> 反应后得到疏水性衍生物。与氧化海藻酸相似,海藻酸丙二醇酯在 30%的羧酸被酯化后用十二胺进行亲核置换反应也可以得到疏水性衍生物。

## 4. 结论

海藻酸是一种源自海洋褐藻的天然产物,其化学结构和组分受褐藻种类、生长环境、提取工艺等很多因素的影响。海藻酸盐可应用于药物输送、组织工程、植入活细胞保护、生物医用材料等很多高端领域,通过酯化、氧化、磷酸化、硫酸化、酰胺化、接枝共聚等改性技术的应用可以使海藻酸具有更好的结构多样性,有效改善其性能、拓宽其应用领域。

## 基金项目

国家重点研发计划(2018YFC1105600)。

## 参考文献

- [1] 秦益民,刘洪武,李可昌,等.海藻酸的功能与应用[M].北京:中国轻工业出版社,2023.
- [2] Lee, K.Y. and Mooney, D.J. (2012) Alginate: Properties and Biomedical Applications. *Progress in Polymer Science*, **37**, 106-126. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>
- [3] Timell, T.E. (1964) The Acid Hydrolysis of Glycosides: I. General Conditions and the Effect of the Nature of the Aglycone. *Canadian Journal of Chemistry*, **42**, 1456-1459. <https://doi.org/10.1139/v64-221>
- [4] Smidsrod, O., Haug, A. and Larsen, B. (1966) The Influence of pH on the Rate of Hydrolysis of Acidic Polysaccharides. *Acta Chemica Scandinavica*, **20**, 1026-1034. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.20-1026>

- [5] Tsujino, I. and Saito, T. (1961) A New Unsaturated Uronide Isolated from Alginase Hydrolysate. *Nature*, **192**, 970-971. <https://doi.org/10.1038/192970a0>
- [6] Haug, A., Larsen, B. and Smidsrod, O. (1963) The Degradation of Alginates at Different pH Values. *Acta Chemica Scandinavica*, **17**, 1466-1468. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.17-1466>
- [7] Haug, A., Larsen, B. and Smidsrod, O. (1967) Alkaline Degradation of Alginate. *Acta Chemica Scandinavica*, **21**, 2859-2870. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.21-2859>
- [8] Smidsrod, O., Haug, A. and Larsen, B. (1963) The Influence of Reducing Substances on the Rate of Degradation of Alginates. *Acta Chemica Scandinavica*, **17**, 1473-1474. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.17-1473>
- [9] Leo, W.J., McLoughlin, A.J. and Malone, D.M. (1990) Effects of Sterilization Treatments on Some Properties of Alginate Solutions and Gels. *Biotechnology Progress*, **6**, 51-53. <https://doi.org/10.1021/bp00001a008>
- [10] Stanford, E.C.C. (1881) Improvements in the Manufacture of Useful Products from Seaweeds. British Patent No. 142.
- [11] Steiner, A.B. (1974) Manufacture of Glycol Alginates. US Patent No. 2426215.
- [12] 黄攀丽, 沈晓骏, 陈京环, 吴玉英, 孙润仓. 海藻酸钠的提取与功能化改性研究进展[J]. 林产化学与工业, 2017, 37(4): 13-22.
- [13] Gomez, C.G., Rinaudo, M. and Villar, M.A. (2007) Oxidation of Sodium Alginate and Characterization of the Oxidized Derivatives. *Carbohydrate Polymers*, **67**, 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.05.025>
- [14] 秦益民. 一种氧化海藻酸钠改性的甲壳胺纤维及其制备方法和应用[P]. 中国专利. ZI201310127978.X. 2014-08-20.
- [15] Huang, R., Du, Y. and Yang, J. (2003) Preparation and *in vitro* Anticoagulant Activities of Alginate Sulfate and Its Quaterized Derivatives. *Carbohydrate Polymers*, **52**, 19-24. [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(02\)00258-8](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(02)00258-8)
- [16] Freeman, I., Kedem, A. and Cohen, S. (2008) The Effect of Sulfation of Alginate Hydrogels on the Specific Binding and Controlled Release of Heparin-Binding Proteins. *Biomaterials*, **29**, 3260-3268. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.025>
- [17] Fan, L., Jiang, L., Xu, Y., Yue, Z., Yuan, S., Xie, W., Long, Z. and Zhou, J. (2011) Synthesis and Anticoagulant Activity of Sodium Alginate Sulfates. *Carbohydrate Polymers*, **83**, 1797-1803. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.10.038>
- [18] Carre, M.C., Delestre, C., Hubert, P. and Dellacherie, E. (1991) Covalent Coupling of a Short Polyether on Sodium Alginate: Synthesis and Characterization of the Resulting Amphiphilic Derivative. *Carbohydrate Polymers*, **16**, 367-379. [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(91\)90055-H](https://doi.org/10.1016/0144-8617(91)90055-H)
- [19] Chen, X.Q., Yan, H.Q. and Sun, W. (2015) Synthesis of Amphiphilic Alginate Derivatives and Electrospinning Blend Nanofibers: A Novel Hydrophobic Drug Carrier. *Polymer Bulletin*, **72**, 3097-3117. <https://doi.org/10.1007/s00289-015-1455-8>
- [20] Abu-Rabeah, K., Polyak, B., Ionescu, R.E., Cosnier, S. and Marks, R.S. (2005) Synthesis and Characterization of a Pyrrole—Alginate Conjugate and Its Application. *Biomacromolecules*, **6**, 3313-3318. <https://doi.org/10.1021/bm050339j>
- [21] Shah, S.B., Patel, C.P. and Trivedi, H.C. (1995) Ceric-Induced Grafting of Acrylate Monomers onto Sodium Alginate. *Carbohydrate Polymers*, **26**, 61-67. [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(95\)98836-6](https://doi.org/10.1016/0144-8617(95)98836-6)
- [22] Kulkarni, R.V., Setty, C.M. and Sa, B. (2010) Polyacrylamide-g-Alginate Based Electrically Responsive Hydrogel for Drug Delivery Application: Synthesis, Characterization, and Formulation Development. *Journal of Applied Polymer Science*, **115**, 1180-1188. <https://doi.org/10.1002/app.31203>
- [23] Pluemsab, W., Sakairi, N. and Furuike, T. (2005) Synthesis and Inclusion Property of a Cyclodextrin-Linked Alginate. *Polymer*, **46**, 9778-9883. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.08.005>
- [24] Chehardoli, G., Bagheri, H. and Firozian, F. (2019) Synthesis of Sodium Alginate Grafted Stearate Acid (NaAlg-g-St) and Evaluation of the Polymer as Drug Release Controlling Matrix. *Journal of Polymer Research*, **26**, 175-181. <https://doi.org/10.1007/s10965-019-1840-3>
- [25] Grasselli, M., Diaz, L.E. and Cascone, O. (1993) Beaded Matrices from Cross-Linked Alginate for Affinity and Ion Exchange Chromatography of Proteins. *Biotechnology Techniques*, **7**, 707-712. <https://doi.org/10.1007/BF00152617>
- [26] Yeom, C.K. and Lee, K.H. (1998) Characterization of Sodium Alginate Membrane Crosslinked with Glutaraldehyde in Pervaporation Separation. *Journal of Applied Polymer Science*, **67**, 209-219. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19980110\)67:2<209::AID-APP3>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19980110)67:2<209::AID-APP3>3.0.CO;2-Y)
- [27] Kim, Y.J., Yoon, K.J. and Ko, S.W. (2000) Preparation and Properties of Alginate Superabsorbent Filament Fibers Crosslinked with Glutaraldehyde. *Journal of Applied Polymer Science*, **78**, 1797-1804. [https://doi.org/10.1002/1097-4628\(20001205\)78:10<1797::AID-APP110>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1097-4628(20001205)78:10<1797::AID-APP110>3.0.CO;2-M)
- [28] Leone, G., Torricelli, P., Chiumiento, A., Facchini, A. and Barbucci, R. (2008) Amidic Alginate Hydrogel for Nucleus



- 
- Pulposus Replacement. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **84A**, 391-401. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31334>
- [29] Xu, J.B., Bartley, J.P. and Johnson, R.A. (2003) Preparation and Characterization of Alginate Hydrogel Membranes Crosslinked Using a Water-Soluble Carbodiimide. *Journal of Applied Polymer Science*, **90**, 747-753. <https://doi.org/10.1002/app.12713>
- [30] Donati, I., Draget, K.I. and Borgogna, M. (2005) Tailor-Made Alginate Bearing Galactose Moieties on Mannuronic Residues: Selective Modification Achieved by a Chemoenzymatic Strategy. *Biomacromolecules*, **6**, 88-98. <https://doi.org/10.1021/bm040053z>
- [31] Yang, J., Goto, M., Ise, H. and Cho, C.S. (2002) Galactosylated Alginate as a Scaffold for Hepatocytes Entrapment. *Biomaterials*, **23**, 471-479. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00129-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00129-6)
- [32] Pawar, S.N. and Edgar, K.J. (2012) Alginate Derivatization: A Review of Chemistry, Properties and Applications. *Biomaterials*, **33**, 3279-3305. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.007>