

Modification of Hydroxypropyl Methyl Cellulose and Its Application in Pharmaceutical Industry

Sisi Wang, Yuju Che*

Ocean College, Shandong University (Weihai), Weihai Shandong
Email: wangsis7230@163.com, yjche@sdu.edu.cn

Received: Jul. 4th, 2018; accepted: Jul. 17th, 2018; published: Jul. 24th, 2018

Abstract

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), a polymer etherified by cellulose, is a member of the army of natural polymeric materials. Because of its strong recyclability, low cost, the good biocompatibility and biodegradability, HPMC received widespread attention. This article briefly introduced the preparation and properties of HPMC, and reviewed its modification methods, including physical blending modification, chemical crosslinking modification, graft modification, the introduction of small molecule groups. The research results of HPMC in the pharmaceutical industry, mainly drug delivery and controlled release as well as cell culture and tissue engineering materials applications in recent years, were reviewed, looking forward to the future development prospects of HPMC in the pharmaceutical and other industries.

Keywords

Hydroxypropyl Methylcellulose, Modified, Pharmaceutical Industry, Application

羟丙基甲基纤维素的改性及其在医药行业中的应用

王思思, 车玉菊*

山东大学(威海)海洋学院, 山东 威海
Email: wangsis7230@163.com, yjche@sdu.edu.cn

收稿日期: 2018年7月4日; 录用日期: 2018年7月17日; 发布日期: 2018年7月24日

*通讯作者。

摘要

羟丙基甲基纤维素(HPMC), 一种由纤维素醚化而成的高分子化合物, 作为天然高分子材料大军里的一员, 由于其较强的可再生性, 低廉的成本, 良好的生物相容性和易降解性而备受关注。本篇文章简要介绍了HPMC的制备和性质, 综述了它的改性方法, 包括物理共混改性、化学交联改性、接枝改性、小分子基团的引入等。回顾了近年来HPMC在医药行业, 主要是在药物的运载传递缓控释以及细胞培养和组织工程材料等方面中的应用。展望了HPMC在医药以及其他行业未来的发展前景。

关键词

羟丙基甲基纤维素, 改性, 医药行业, 应用

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

随着社会的不断进步, 人们的生活水平得到很大改善, 但由于经济的快速发展, 能源消耗十分严重。在当今社会资源十分紧缺的形势下, 天然高分子材料异军突起, 作为一种可持续发展的资源, 受到了世界各国的普遍重视。而 HPMC 作为一种天然半合成纤维素醚材料, 由于其来源丰富, 廉价可再生, 获得方便的优点, 被广泛用于食品、药物和膳食补充剂等行业[1]。近年来, HPMC 在医药行业中的应用得到较大关注, 良好的生物相容性, 较强的负载能力和机械性能使其在众多纤维素衍生物中脱颖而出, 被制成各种形式用于药物的运载、封装。HPMC 的高水溶性, 无毒, 优良的生物相容性也使其在细胞的培养和组织工程方向得到青睐。但另一方面, HPMC 韧性较差, 低温下黏度较低等缺陷也在一定程度上限制了其应用。本篇文章针对 HPMC 的改性方法及其在医药行业的应用成果进行了综述, 希望对 HPMC 未来的发展提供帮助。

2. HPMC 的制备及其性质

羟丙基甲基纤维素(Hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC), 又名纤维素羟丙基甲基醚, 是由纤维素经过醚化制备而成的, 纤维素骨架中的部分葡萄糖分子被甲氧基和羟基丙氧基取代[2] [3], 结构如图 1。HPMC 属于半合成天然有机高分子化合物, 基于现有的 HPMC 合成方法的研究, 采用氮气保护碱化和分步醚化的方法, 制得的 HPMC 具有较高的黏度[4]。有文献[5]提到 HPMC 的制备主要是通过将氯甲烷和环氧丙烷混合醚化剂与碱纤维素反应得到的, 反应方程式如图 2。

HPMC 具有三维空间网络结构, 有较强的机械性能和运载能力, 分子中具有大量的羟基, 可以与水形成氢键, 水溶性较好, 同时, HPMC 无毒, 具有良好的生物降解能力和生物相容性, 可以用于医药行业中的多个方向。另一方面, HPMC 从凝胶属性上来看属于热凝胶, 在低温下黏度较低, 韧性较差。因此, 为了使其能够更加适应人们的需求, 就需要对其结构进行优化, 使其性质发生相应的改变, 更好地发挥其作用。

3. HPMC 的改性

HPMC 作为现今高分子研究领域炙手可热的化合物之一, 是使用最普遍的亲水性聚合物之一,

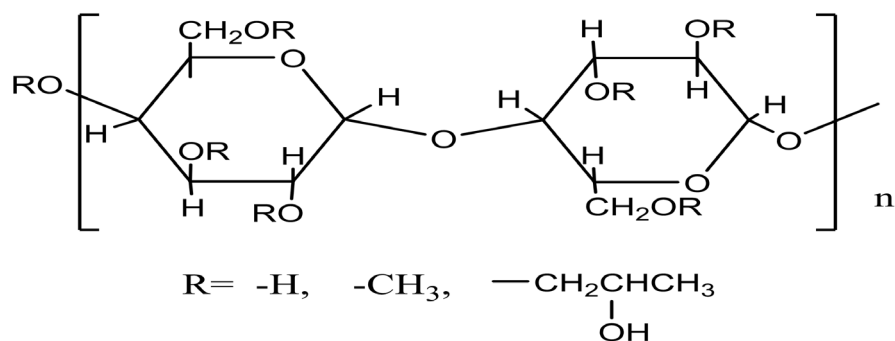


Figure 1. HPMC structure

图 1. HPMC 结构式

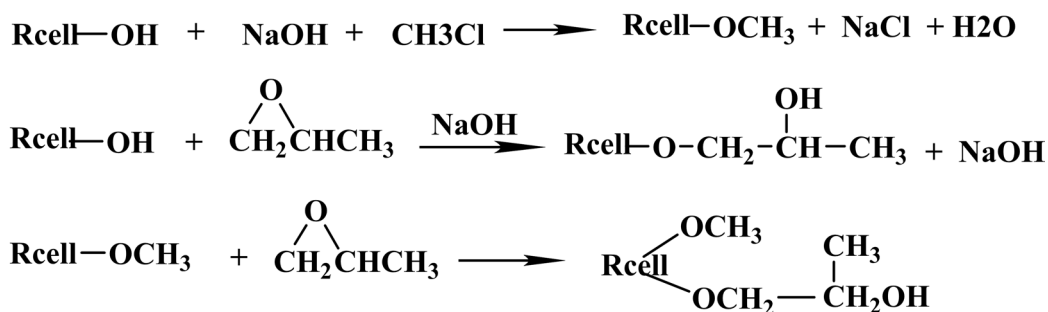


Figure 2. Preparation of hydroxypropyl methyl cellulose reaction equation

图 2. HPMC 的制备反应方程式

由于其易用性, 优异的成膜能力, 良好的生物相容性和生物降解性, 广泛用于许多领域[6]。Diego Caccavo [7]研究了相同黏度等级但甲氧基和羟丙基取代度均不同的 HPMC, 在吸水性、药物释放能力、溶胀度和水合作用能力方面的差异。结果发现, 取代度相对均一的 HPMC 具有符合菲克扩散定律的水分吸收行为, 取代度异质性较高的则没有。另外, 在水合作用和溶胀度方面, 取代度较为均一的显现出的能力也要优于不均一的。这一结论对于模拟模型的未来发展以及从亲水基质药物释放机制得理解具有重要意义。由此, 能否更好地对其性质进行改进, 关系着能否更好地促进高分子材料研究的发展。

3.1. 物理共混改性

共混改性是一种简单易行的改善单一材料性能不足并制备性能较好共混材料的有效措施[8], HPMC 是具有三维空间网络结构的高分子材料, 结构中有较大孔隙, 可以作为其他混合材料的贮存室, 有利于材料的混合。

Yanfei Wang [9]等人将 HPMC 和羟丙基淀粉(HPS)混合制成混溶体系, 利用碘燃料染色通过光学显微镜观察鉴定, 研究了共混物形态与力学性能的关系。Joy Sarkar [10]等人将 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米材料与 HPMC 的均匀水溶液进行混合, 经过超声处理, 蒸干水分, 制备了 HPMC- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米复合膜, 并对其性质进行了研究。

3.2. 化学交联改性

化学交联主要是指在光、热、辐射、机械力、超声波或交联剂存在下, 不同的化合物高分子链之间通过化学键链接起来, 形成一种新的不同的网状或体形三维结构的高分子的过程[11]。研究人员[12]将 HPMC 与木葡聚糖(XG)按不同重量比混合均匀分别制成水溶液, 以柠檬酸作为交联剂将混合物制备成交

联膜, 反应示意图如图 3。在性质测试实验中发现, 交联膜水溶性大大减弱, 且具有较强的机械性能, 不易变形。姜胜男等人[13]以转谷氨酰胺酶(TG)作交联剂, 将乳清浓缩蛋白(WPC)和 HPMC 混合, 制备具有较高机械强度和弹性的复合高分子膜, 以弥补单一膜的性质缺陷。

3.3. 接枝改性

接枝改性, 主要是指在高分子材料的大分子链中通过化学键结合适当的支链或功能性侧基, 以改善化合物原有性质, 弥补其性质缺陷的改性方法。早在 2002 年就有人利用 3-缩水甘油醚基丙基三甲氧基硅烷在正庚烷和 1-丙醇中与碱化后的 HPMC 反应, 成功在水溶性纤维素醚 HPMC 上接枝了硅烷[14]。经过近十几年的不断发展, 高分子材料的研究也越来越深入, 对于 HPMC 的接枝改性的方法越来越多, 接枝的化合物也变得多种多样。

Raghunath Das [15]等人采用微波辅助接枝法将聚丙烯酰胺接枝到 HPMC 上得到一种新型 pH 响应接枝共聚物 g-HPMC (M), 用于奥硝唑的体外缓释实验。Gholam Reza Mahdavinia [16]指出在天然钠蒙脱石 (Na-MMt) 纳米粘土和 N, N-双亚甲基丙烯酰胺(MBA)存在下, 以硝酸铯铵(CAN)为引发剂, 可以将丙烯酰胺(AAm)单体和 MBA 同时接枝到 HPMC 骨架上来合成具有三维网络结构的纳米复合材料, 交联反应式如图 4。Raghunath Das [17]等人采用自由基聚合技术, 以过硫酸钾(KPS)为引发剂将聚丙烯酰胺(PAM)链接枝到 HPMC 主链上。

3.4. 小分子基团的引入

通过在化合物高分子链上的一些功能基团上引入一些小的官能团或小分子结构, 能够使高分子化合物的性质得到较大改变, 从而实现高分子材料的多功能性改造。

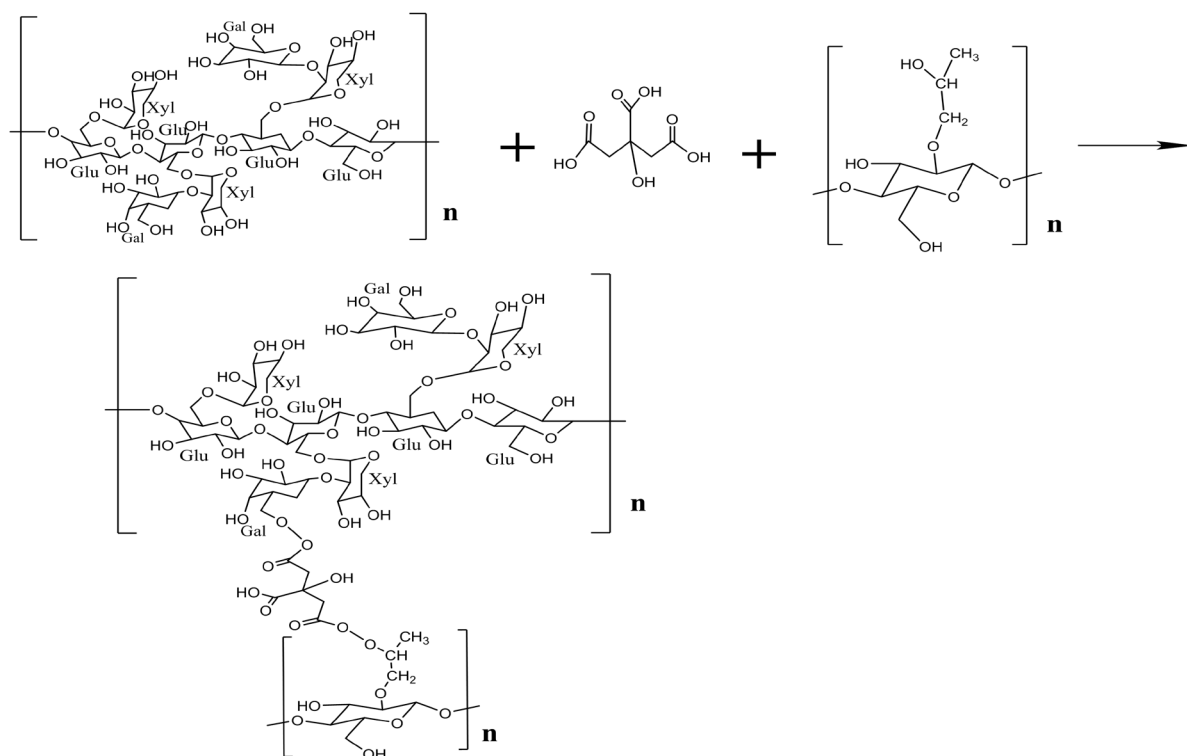


Figure 3. Schematic of esterification of HPMC and XG hydroxyl with citric acid
图 3. HPMC 和 XG 羟基与柠檬酸羧基酯化反应的示意图

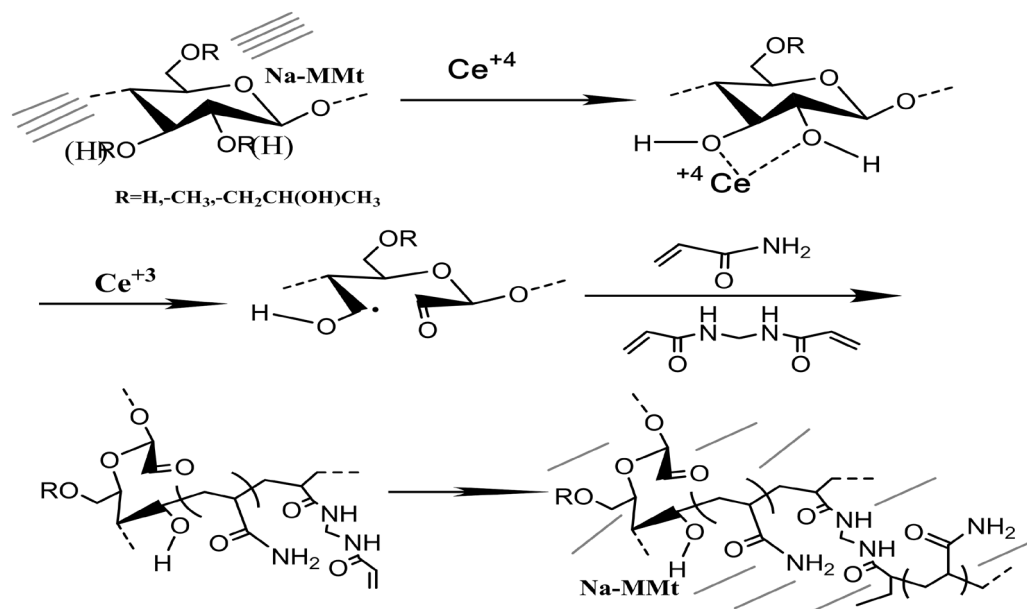


Figure 4. AAm, MBA, HPMC and Na-MMt crosslinking reaction
图 4. AAm、MBA、HPMC 和 Na-MMt 交联反应式

Qiong Jiang [18]等人在利用羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCS)交联壳聚糖(CS)制备水凝胶薄膜的实验中,以二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂,将琥珀酸小分子结合到 HPMC 链上合成了反应中间体 HPMCS。Lihong Fan [19]等人将低温条件下碱化的 HPMC 与 2-氯乙胺盐酸盐(CEH)在溶剂异丙醇中反应,成功将氨乙基小分子基团引入 HPMC,制成氨乙基羟丙基甲基纤维素,作为制备具有良好的抗氧化活性和低毒性的乳链菌肽接枝氨乙基羟丙基甲基纤维素的中间体反应物。

4. HPMC 在医药行业中的应用

4.1. HPMC 作为载药缓控释系统

HPMC 作为天然纤维素的衍生物,由于其无毒、易于控制、合成材料易获得、有较强的药物负载能力,并且在药物释放过程中对释药速度和释药能力影响较小,因此其在用作药物缓释运载系统方向上的研究引起了广泛的关注[20]。

HPMC 可以制备成多种形式进行药物传递,如水凝胶,胶束,微粒,片剂药物的骨架或胶囊外壳等都具有独特的性质进行药物的装载和传递。

4.1.1. HPMC 制备水凝胶载药

水凝胶,是一种以水为分散介质,含有大量亲水基团和疏水基团,具有三维网络结构的高分子体系。它能够吸收大量的水,并保持一定的形状,能在水中发生溶胀而不溶解,是一种特殊的软湿性材料[21][22]。由于水凝胶具有较好的生物相容性,无毒,可以根据不同的需求对其进行改性,制成不同作用的凝胶制品,使其在原有优良性能的基础上更进一步,或者复合具备新的优良性能,如可降解性、易于调控的物理化学性质和结构等[23]。

水凝胶作为载药系统用于疾病的临床治疗,也分为很多不同形式,如可注射水凝胶,生物黏膜粘附水凝胶、水凝胶微球等,针对不同疾病使用不同剂型,可以大大增加药物的利用率,减少副作用,提高疾病的治愈率。

● 可注射水凝胶

可注射水凝胶是一类能以液态存在并输送到注射部位, 对一定刺激如温度、离子强度等产生应答, 能够迅速完成液相—固相转变的水凝胶[24] [25]。与传统水凝胶相比, 可注射水凝胶载药后能够在体外保持液态, 进入体内后迅速发生相转变, 使药物可以持续释放, 提高药物的利用率, 并减少副作用的产生, 取得更好的治疗效果。原位凝胶也是可注射凝胶的一部分, 原位凝胶独特的溶液-凝胶转变性质, 使其具有组织相容性好, 滞留时间长, 局部药浓度高, 生物利用度大等优点[26]。HPMC 用作一些可注射原位凝胶的基质, 可以用于一些对药物浓度和药物持续时间要求较高的疾病的治疗, 被广泛应用于皮肤、眼部、口腔、鼻腔、阴道、直肠等多种途径给药。

眼部疾病的治疗由于药物不易输送而很难得到较好的效果。我们所熟悉的给药方式一般都是用眼药水进行眼部滴注, 但由于眼睛独特的生理结构导致传统剂型眼表滞留时间过短, 生物利用度较低。高频率的使用眼药水进行眼部滴注会降低眼睛敏感度, 也会导致不良的副作用和患者依赖性[27] [28]。有学者[29]对眼部给药方式做了探究, 他们将 HPMC 制备成溶液, 经过去水化和再水化过程制成眼部埋植剂用于眼睛疾病的治疗, 示意图如图 5。

牙周炎, 是当今社会比较常见的一种疾病, 其高发病率在很大程度上是由于难以找到合适的方法来彻底根除。K. Agossa [30]利用 HPMC 和聚乳酸乙醇酸(PLGA)为基质制备原位成形药物移植剂用于牙周炎的治疗。相比于传统给药方式, 新型药物制剂可以直接被灌注到牙周袋中, 而且具有很强的黏附作用, 不易脱落, 能够延长释药时间, 维持药物浓度, 对牙周炎具有很好的疗效, 减少副作用。

● 生物黏膜粘附水凝胶

生物黏膜粘附水凝胶是一种新型药物运载系统, 它可以粘附在人体黏膜表面并与之发生药物的传递, 被广泛用于口腔粘膜, 鼻腔粘膜, 女性阴道粘膜等作用部位给药。与传统凝胶相比, 它具有更强的粘附性和机械强度, 且具有缓控释作用。另外, 与可注射水凝胶相比, 黏膜粘附水凝胶使用更加方便, 免去了去医院进行专门的凝胶注射环节。

Carmen Anatolia Gafitanu [31]利用冷冻干燥法以 HPMC 为基质, 分别与聚丙烯酸(PAA)、海藻酸钠(SA)混合制备大孔生物粘附凝胶制剂, 用作阴道抗真菌药物氟康唑的缓控释载体, 并利用革兰氏阳性真菌、阴性真菌以及致病酵母菌作为实验菌检测载体药物的抗菌活性及抑菌能力。

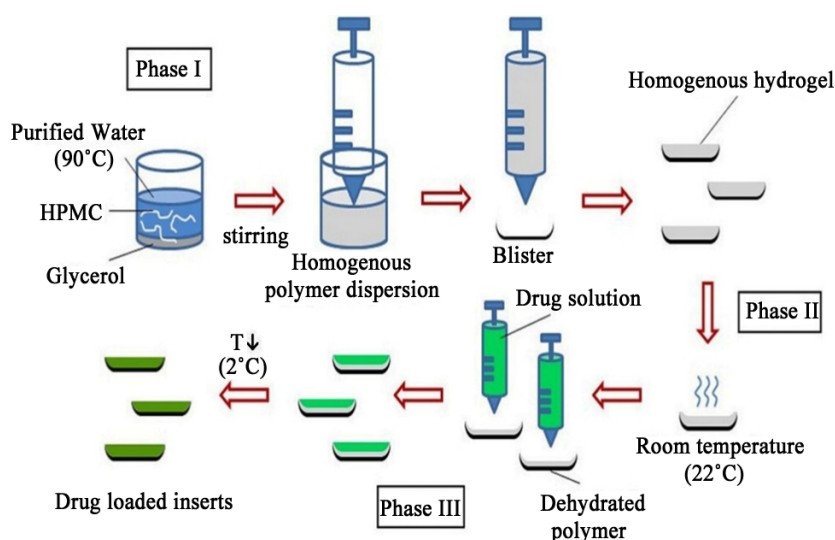


Figure 5. Schematic representation of different stages of development and production of eye implants
图 5. 眼部埋植剂的开发与生产的不同阶段的示意图

● 水凝胶微球

传统大块水凝胶通常具有机械强度较低、灵敏性差等缺点, 近年来颗粒较小的水凝胶微球受到了研究者的广泛关注。微球是指直径在纳米级至微米级, 形状为圆球形、微囊形或其他几何体形状的材料或复合材料。水凝胶微球既具有水凝胶的性能又有微球的一些优点, 它的比表面积远大于宏观水凝胶, 使制备出的水凝胶具有形态规整大小分布均匀, 吸附能力较强, 对外界刺激的反应灵敏性高等优点[32]。

目前制备的微米级以及纳米级微球, 具有良好的柔软性、弹性、储液能力和生物相容性[33]。Manoj Goyal [34]采用乳液溶剂蒸发法以 HPMC 和乙基纤维素(EC)作为聚合物, 以硅酸钙(CS)作为多孔载体制备了具有漂浮和缓控释作用的微球, 并对其性质做了探究。Maina Chouhan [35]等人将 HPMC, 醋酸纤维素(CA), 卡波姆 940, 丙烯酸树脂 L100 混合, 采用蒸发溶剂法成功制备了埃索美拉唑镁漂浮微球, 用于胃部疾病的治疗。SEM 显示具有光滑表面形态的微球为内表面多孔的空心球形结构如图 6。

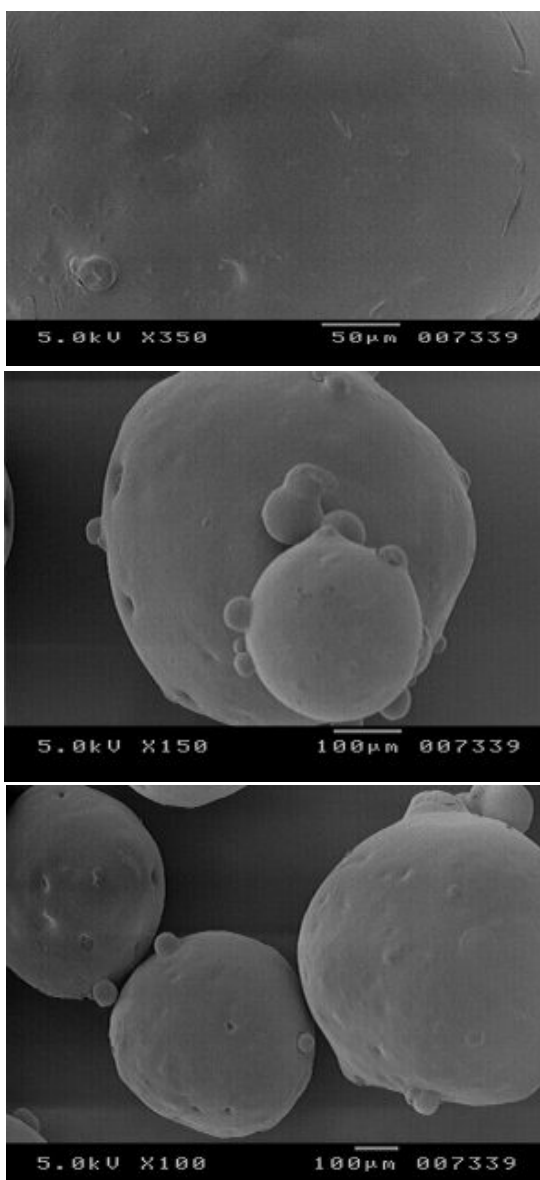


Figure 6. Microspheres scanning image

图 6. 微球电镜扫描图

Erum [36]等人将海藻酸钠、壳聚糖、阿拉伯木聚糖、HPMC 等不同聚合物按不同比例混合, 采用离子凝胶法将混合物与盐酸氟西汀制备成微球制剂, 并探究不同基质的微球之间药物的释放曲线的差别, 从而选取不同聚合物之间的最优配比。Kim [37]等人用 HPMC、二氧化硅胶体和多种酸化剂采用喷雾干燥法制备了许多普拉格雷碱基微球, 并对其物理化学性质, 溶解性和稳定性做了研究。

4.1.2. HPMC 制备凝胶胶束用于药物的传递

胶束通常是指两亲性嵌段共聚物(一端为亲水性聚合物, 一端为疏水性聚合物)在溶液中达到一个临界浓度时, 由分子间的氢键、范德华力和疏水作用等自发形成的纳米级亲水性外壳, 疏水性内壳的核壳结构, 如图 7 [38]。这种中空结构可以贮藏药物分子, 能够作为药物载体。Priyanka Pandya [39]等人采用共溶剂蒸发法(喷雾干燥和旋转蒸发蒸干溶剂)将低粘度级聚合物 HPMC (K3LV)制成胶束, 用于低水溶性药物辛伐他汀(SIM)的高效封装, 以提高药物的溶出度和生物利用度。

4.1.3. HPMC 作片剂药物骨架或胶囊外壳用于载药缓控系统

控速释药体系是指药物按零级或近零级规律恒速从制剂中释放到作用部位, 而控释片剂是控速释药体系的一种直接供用形式。HPMC 为亲水性高分子聚合物可以作为溶蚀性片剂骨架材料, 起到药物贮存和控速释药双重作用。另外, 控释型片剂药物还具有服用简单, 携带方便的优点。

Fernando Notario-Pérez [40]等人利用 HPMC、壳聚糖、瓜尔胶和丙烯酸树脂等多种高分子材料开发了一种新型药物载体-能够装载抗逆转录病毒药物替诺福韦的阴道黏膜粘附缓释片剂。Liang Zhang [41]等人以聚乙二醇(PEG)作为增塑剂和增溶剂, 将 HPMC 与羟丙基淀粉(HPS)的共混物制备成硬胶囊材料, 并从粘度, 透明度, 拉伸测试, 水接触角, SEM 和 FTIR 等方面其进行表征。

4.1.4. HPMC 制备凝胶微粒用于载药缓控系统

将 HPMC 制备成凝胶微粒是指将 HPMC 制备成分散体系中分散相为大小从 1 nm 到几微米不等的粒子。当材料从宏观过渡到微米乃至纳米尺度时, 其自身的物理或化学性质会发生与本体截然不同的变化 [42]。由于凝胶微粒具有较小的体积, 与宏观凝胶相比, 微粒的比表面积就要大得多。作为载药系统, 微粒可以增加药物与作用部位的接触面积, 从而达到增加药效的目的。

M. Mahmoudian [43]等人设计了一种以 HPMC 微粒和壳聚糖/甘油磷酸盐(Ch/Gp)热敏水凝胶为基础的新型复方盐酸万古霉素释放系统, 利用喷雾干燥法制备载有万古霉素的 HPMC 微粒(Van-HPMCs), 用于骨髓炎的局部治疗。

4.2. HPMC 改性制备薄膜在医药行业中的应用

用作包衣材料的薄膜, 组成成分须无毒可食用, 并且与药物不发生反应, 以天然可再生生物资源为

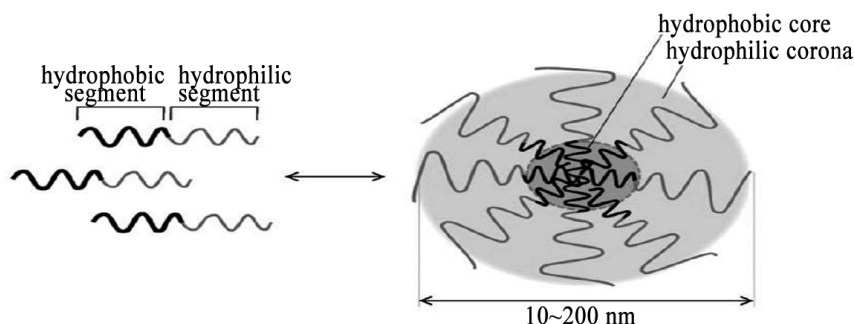


Figure 7. Micelle core-shell structure diagram
图 7. 胶束的核壳结构示意图

原料最优, 生产环境友好型, 可生物降解, 对人体没有副作用的材料[44] [45]。根据其组成通常可以分为以下几类: 多糖类、蛋白质类、脂类、微生物类以及复合型薄膜(9)。马盼盼等人[46]利用 HPMC 作为包衣材料, 采用压制包衣法制备对冠心病有治疗作用的复方芎七脉冲片, 并用 DDsolver 软件进行释药模型拟合, 对药物的同步释放进行了探究。

张艳平[47]等人以 HPMC 为原料, 采用溶液流延成膜法制备了一种新型的水溶性包装薄膜。研究了 HPMC 成膜液浓度、成膜温度变化对 HPMC 水溶性包装薄膜的拉伸强度、断裂伸长率、透光率、水溶性等性能的影响。

Pakorn Kraisit [48]等人利用 HPMC 与 PC 混合制备薄膜, 并探究了共混膜作为口腔药物传递系统的潜力。分别测定了不同比例下混合膜的厚度、接触角和表面自由能、穿透强度和延展率、黏膜粘附性、溶胀指数等一系列特性。通过电镜扫描研究薄膜的表面形态, 见图 8, 从图中可以看出纯 HPMC 膜表面光滑且均匀, 成膜性良好, 在加入 PC 后, 开始变得粗糙, 并且粗糙程度随着 PC 量的增加而加剧。

4.3. HPMC 在细胞培养中的应用

随着科技的进步, 人们对于疾病的认识越来越深入, 治疗方式也变得多种多样。干细胞培养用于疾病的治疗作为一种新的治疗方式引起了医学工作者们的巨大兴趣。HPMC 作为一种高亲水性天然高分子材料, 能够模拟细胞外基质, 无毒且具有良好的生物相容性, 能够作为干细胞培养的基质, 在对疾病的临床治疗中有着广泛的应用。

Saikrishna Kandalam [49]等人将从人骨髓中分离得到的成人多谱系诱导型(MIAMI)干细胞和药理活性微载体(PAM)整合到注射用无毒硅烷化羟丙基甲基纤维素(Si-HPMC)水凝胶中, 获得了一种无毒可注射的细胞和生长因子递送装置, 用于神经细胞的培养分化和中枢神经系统的修复。E. Rederstorff [50]等人发现海洋多糖 GY785 能够刺激体外脂肪基质细胞的软骨形成, 设计了用富含多糖 GY785 的 Si-HPMC 来探究其作为软骨再生支架的潜力。

4.4. HPMC 在组织工程中的应用

近年来, HPMC 在组织工程中的应用也被广泛研究。作为一种生物材料, HPMC 凭借优良的特性, 被研究者们制备成凝胶或功能支架, 在对一些由组织缺失或损坏引起的疾病的临床治疗中发挥着巨大的作用。

C. Boyer [51]等人针对与骨关节炎有关的软骨疾病, 将硅烷化的壳聚糖与 Si-HPMC 混合, 开发了一种新的可注射、能够自硬化、机械性能增强的水凝胶(Si-HPCH), 用于软骨组织的再生。Cécile Boyer [52]等人也对关节组织工程做了探究, 他们开发出一种新的复合材料, 将纳米增强黏土(XLG)结合到 Si-HPMC 中,

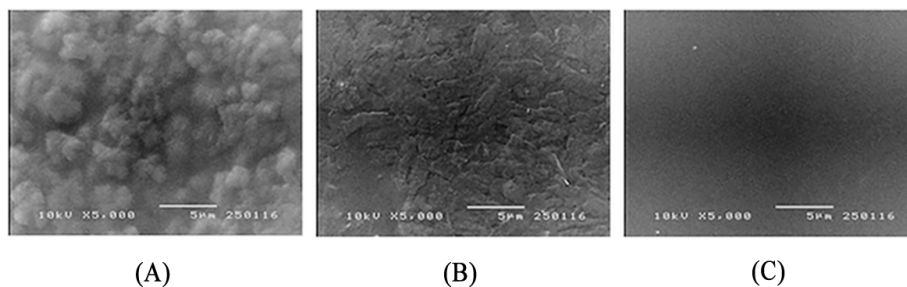


Figure 8. Electron microscopy study of the film surface morphology. HPMC90/PC10 Blend Film (A), HPMC95/PC5 Blend Film (B) and Pure HPMC Film (C)

图 8. 电镜扫描研究薄膜的表面形态图。HPMC90/PC10 混合膜(A), HPMC95/PC5 混合膜(B)和纯 HPMC 膜(C)

形成混合互穿网络, 用于关节软骨组织的修复和再生。HaffsahIqbala [53]等人利用 HPMC 与壳聚糖、硫酸软骨素(HA)制备出具有多孔结构的高分子复合材料支架, 用于牙槽骨组织的再生。

5. 总结与展望

HPMC 作为天然纤维素衍生物之一, 由于其来源丰富, 价格较低, 无毒且有较好的生物相容性, 在医药行业得到了广泛应用。但同时, HPMC 在低温下的黏度较低, 韧性较差, 可拉伸强度较低等诸多缺点, 也在一定程度上限制了其作用的发挥。本篇文章汇总了近年来各研究学者针对 HPMC 的不同用途, 对其进行改性的方法, 如物理共混改性、化学交联改性、接枝改性、小分子基团的引入等。另外, 本文还概述了 HPMC 可以进行细胞基质模拟的特质及其在细胞、组织工程中的应用。随着研究的深入, 人们对 HPMC 的了解会越来越详细, 越来越系统, HPMC 在医药行业的应用也会越来越广泛。同时, 由于 HPMC 的热凝胶性质, 在化合物驱油方面也会有很好的前景。另外, 针对 HPMC 的优良性质, 许多专家学者在涂料, 化妆品等领域也对其进行了研究和应用。相信在不久的将来, HPMC 在性质上的缺陷会一点点的被克服, 而在不同领域大放异彩。

参考文献

- [1] Barik, A., Patnaik, T., Parhi, P., Swain, S.K. and Dey, R.K. (2017) Synthesis and Characterization of New Shellac-Hydroxypropylmethylcellulose Composite for Pharmaceutical Applications. *Polymer Bulletin*, **74**, 3467-3485. <https://doi.org/10.1007/s00289-017-1903-8>
- [2] Viriden, A., Wittgren, B., Andersson, T. and Larsson, A. (2009) The Effect of Chemical Heterogeneity of HPMC on Polymer Release from Matrix Tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **36**, 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.11.003>
- [3] Phadtare, D., Ganesh Phadtare, N.B. and Asawat, M. (2014) Hypromellose—A Choice of Polymer in Extended Release Tablet Formulation.
- [4] 韩冰, 吴继卫. 羟丙基甲基纤维素在医药领域中的应用现状[J]. 德州学院学报, 2016, 32(2): 71-73.
- [5] 王丽丽. 羟丙基甲基纤维素的接枝改性、化学修饰及应用性能研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津大学, 2006.
- [6] Ding, C., Zhang, M. and Li, G. (2015) Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Blend Film. *Carbohydrate Polymers*, **119**, 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.11.057>
- [7] Caccavo, D., Lamberti, G., Barba, A.A., Abrahamsén-Alami, S., Viridén, A. and Larsson, A. (2017) Effects of HPMC Substituent Pattern on Water Up-Take, Polymer and Drug Release: An Experimental and Modelling Study. *International Journal of Pharmaceutics*, **528**, 705-713. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.064>
- [8] 廖丽莎. 储存条件对羟丙基甲基纤维素/羟丙基淀粉复合膜的性质影响研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2016.
- [9] Wang, Y., Zhang, L., Liu, H., Yu, L., Simon, G.P., Zhang, N. and Chen, L. (2016) Relationship between Morphologies and Mechanical Properties of Hydroxypropyl Methylcellulose/Hydroxypropyl Starch Blends. *Carbohydrate Polymers*, **153**, 329. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.029>
- [10] Sarkar, J., Mollick, M.M.R., Chattopadhyay, D. and Acharya, K. (2017) An Eco-Friendly Route of γ -Fe₂O₃ Nanoparticles Formation and Investigation of the Mechanical Properties of the HPMC- γ -Fe₂O₃ Nanocomposites. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, **40**, 351-359. <https://doi.org/10.1007/s00449-016-1702-x>
- [11] 笪琳萃, 龚梅, 王旻, 解慧琪. 新型交联方法在生物衍生材料中的应用进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2014(6).
- [12] Kondaveeti, S., Damato, T.C., Carmona-Ribeiro, A.M., Sierakowski, M.R. and Petri, D.F.S. (2017) Sustainable Hydroxypropyl Methylcellulose/Xyloglucan/Gentamicin Films with Antimicrobial Properties. *Carbohydrate Polymers*, **165**, 285-293. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.066>
- [13] 姜胜男, 赫晨宇, 姜淑娟, 张莹, 钱方, 妥彦峰, 牟光庆. 乳清浓缩蛋白-羟丙基甲基纤维素复合膜研究[J]. 食品科技, 2017(3): 65-69.
- [14] Bourges, X., Weiss, P., Daculsi, G. and Legeay, G. (2002) Synthesis and General Properties of Silylated-Hydroxypropyl Methylcellulose in Prospect of Biomedical Use. *Advances in Colloid and Interface Science*, **99**, 215-228. [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(02\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(02)00035-0)

- [15] Das, R., Das, D., Ghosh, P., Ghosh, A., Dhara, S., Panda, A.B. and Pal, S. (2015) Novel pH-Responsive Graft Copolymer Based on HPMC and Poly(Acrylamide) Synthesised by Microwave Irradiation: Application in Controlled Release of Ornidazole. *Cellulose*, **22**, 313-327. <https://doi.org/10.1007/s10570-014-0511-0>
- [16] Mahdavinia, G.R., Hasanpour, J., Rahmani, Z., Karami, S. and Etemadi, H. (2013) Nanocomposite Hydrogel from Grafting of Acrylamide onto HPMC Using Sodium Montmorillonite Nanoclay and Removal of Crystal Violet Dye. *Cellulose*, **20**, 2591-2604. <https://doi.org/10.1007/s10570-013-0004-6>
- [17] Das, R., Ghorai, S. and Pal, S. (2013) Flocculation Characteristics of Polyacrylamide Grafted Hydroxypropyl Methyl Cellulose: An Efficient Biodegradable Flocculant. *Chemical Engineering Journal*, **229**, 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.05.104>
- [18] Jiang, Q., Zhou, W., Wang, J., Tang, R., Zhang, D. and Wang, X. (2016) Hypromellose Succinate-Crosslinked Chitosan Hydrogel Films for Potential Wound Dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*, **91**, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.05.077>
- [19] Fan, L., Hu, J., Hu, Z., Peng, M., Wen, H., Li, Y. and Wang, T. (2016) Preparation and Characterization of Aminoethyl Hydroxypropyl Methyl Cellulose Modified with Nisin. *International Journal of Biological Macromolecules*, **89**, 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.009>
- [20] Viriden, A., Wittgren, B. and Larsson, A. (2009) Investigation of Critical Polymer Properties for Polymer Release and Swelling of HPMC Matrix Tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **36**, 297-309. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.10.021>
- [21] 潘玉妹, 徐坚, 陈强, 吴石山. 智能水凝胶在生物载药领域的研究进展[J]. 化工进展, 2016, 35(s1): 202-208.
- [22] 杨猛, 周树柏, 刘凤岐. 智能水凝胶的研究进展[J]. 化工科技, 2015, 23: 66-71.
- [23] Guo, Z. (2014) The Progress of Modification and Biomedical Applications of Hydrogels. *Advances in Material Chemistry*, **2**, 32-37.
- [24] Nguyen, M.M., Gianneschi, N.C. and Christman, K.L. (2015) Developing Injectable Nanomaterials to Repair the Heart. *Current Opinion in Biotechnology*, **34**, 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.03.016>
- [25] 文英, 蒋学俊. 可注射水凝胶治疗心肌梗死的现状和展望[J]. 生物医学工程学杂志, 2017(1): 156-160.
- [26] 敖惠, 柏佳倩, 张玉婷, 高淑颖, 刘威岑, 党云洁. 原位凝胶在中药靶向制剂中的研究进展[J]. 中国药师, 2017, 20(7): 1283-1286.
- [27] Salminen, L. (1990) Review: Systemic Absorption of Topically Applied Ocular Drugs in Humans. *Journal of Ocular Pharmacology*, **6**, 243. <https://doi.org/10.1089/jop.1990.6.243>
- [28] Sharma, A. and Taniguchi, J. (2017) Review: Emerging Strategies for Antimicrobial Drug Delivery to the Ocular Surface: Implications for Infectious Keratitis. *Ocular Surface*, **15**, 670-679. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.06.001>
- [29] Everaert, A., Wouters, Y., Melsbach, E., Zakaria, N., Ludwig, A., Kiekens, F. and Weyenberg, W. (2017) Optimisation of HPMC Ophthalmic Inserts with Sustained Release Properties as a Carrier for Thermolabile Therapeutics. *International Journal of Pharmaceutics*, **528**, 395-405. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.047>
- [30] Agossa, K., Lizambard, M., Rongthong, T., Delcourt-Debruyne, E., Siepman, J. and Siepman, F. (2017) Physical Key Properties of Antibiotic-Free, PLGA/HPMC-Based *In-Situ* Forming Implants for Local Periodontitis Treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, **521**, 282-293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.039>
- [31] Gafitanu, C.A., Filip, D., Cernatescu, C., Rusu, D., Tuchilus, C.G., Macocinschi, D. and Zaltariov, M.-F. (2017) Design, Preparation and Evaluation of HPMC-Based PAA or SA Freeze-Dried Scaffolds for Vaginal Delivery of Fluconazole. *Pharmaceutical Research*, **34**, 2185-2196. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2226-z>
- [32] 刘晓倩. 基于 Diels-Alder 反应的水凝胶微球的制备及其释药性能研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南工业大学, 2015.
- [33] 韩冰, 吴继卫. 羟丙基甲基纤维素制备水凝胶微球[J]. 黑龙江科技信息, 2016(5): 138-139.
- [34] Goyal, M., Sharma, P. and Mehta, S.C. (2017) Formulation and Characterization of Calcium Silicate Based Floating Microspheres of Famotidine for the Treatment of Peptic Ulcer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **8**, 784-793.
- [35] Chouhan, M., Chundawat, A.V.S. and Chauhan, C.S. (2017) Development and Characterization of Floating Microspheres of Esomeprazole Magnesium Trihydrate by Solvent Evaporation Method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **8**, 686-697.
- [36] Erum, A., Afreen, S., Saleem, U. and Rauf, A. (2016) Formulation and Evaluation of Microspheres of Fluoxetine Hydrochloride Using different Biopolymers. *Journal of Polymer Materials*, **33**, 759-770.
- [37] Kim, K.S., Kim, J.C., Jin, S.G., Kim, D.W., Kim, D.S., Yong, C.S., Kim, J.O., Youn, Y.S., Oh, K.T., Woo, J.S. and Choi, H.G. (2016) Development of Novel Prasugrel Base Microsphere-Loaded Tablet with Enhanced Stability: Physi-

- cochemical Characterization and *in Vivo* Evaluation in Beagle Dogs. *Colloids and Surfaces B—Biointerfaces*, **146**, 754-761. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.025>
- [38] Elsabahy, M. and Wooley, K.L. (2012) Design of Polymeric Nanoparticles for Biomedical Delivery Applications. *Chemical Society Reviews*, **41**, 2545-2561. <https://doi.org/10.1039/c2cs15327k>
- [39] Pandya, P., Gattani, S., Jain, P., Khirwal, L. and Surana, S. (2008) Co-Solvent Evaporation Method for Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Poorly Aqueous Soluble Drug Simvastatin: *In Vitro in Vivo* Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, **9**, 1247-1252. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9176-z>
- [40] Notario-Perez, F., Cazorla-Luna, R., Martin-Illana, A., Ruiz-Caro, R., Tamayo, A., Rubio, J. and Veiga, M.D. (2018) Optimization of Tenofovir Release from Mucoadhesive Vaginal Tablets by Polymer Combination to Prevent Sexual Transmission of HIV. *Carbohydrate Polymers*, **179**, 305-316. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.001>
- [41] Zhang, L., Wang, Y., Liu, H., Yu, L., Liu, X., Chen, L. and Zhang, N. (2013) Developing Hydroxypropyl Methylcellulose/Hydroxypropyl Starch Blends for Use as Capsule Materials. *Carbohydrate Polymers*, **98**, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.05.070>
- [42] 张文晶. 不同胶体微粒的细胞毒性评价和毒性抑制研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [43] Mahmoudian, M. and Ganji, F. (2017) Vancomycin-Loaded HPMC Microparticles Embedded within Injectable Thermosensitive Chitosan Hydrogels. *Progress in Biomaterials*, **6**, 49-56. <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0066-x>
- [44] Li, F., Mascheroni, E. and Piergiovanni, L. (2015) The Potential of NanoCellulose in the Packaging Field: A Review. *Packaging Technology and Science*, **28**, 475-508. <https://doi.org/10.1002/pts.2121>
- [45] 郗冰玉, 唐亚丽, 卢立新, 王军, 丘晓琳. 纳米纤维素在可降解包装材料中的应用[J]. 包装工程, 2017(1): 19-25.
- [46] 马盼盼, 陈书慧, 田效志, 黄甜甜, 贾永艳. 复方芎七脉冲片的制备工艺研究[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3327-3332.
- [47] 张艳平. 羟丙基甲基纤维素水溶性包装薄膜的制备及性能研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江理工大学, 2017.
- [48] Kraisit, P., Limmatvapirat, S., Nunthanid, J., Sriamornsak, P. and Luangtana-Anan, M. (2017) Preparation and Characterization of Hydroxypropyl Methylcellulose/Polycarbophil Mucoadhesive Blend Films Using a Mixture Design Approach. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **65**, 284-294. <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00849>
- [49] Kandalam, S., Sindji, L., Delcroix, G.J.R., Violet, F., Garric, X., Andre, E.M., Schiller, P.C., Venier-Julienne, M.-C., des Rieux, A., Guicheux, J. and Montero-Menei, C.N. (2017) Pharmacologically Active Microcarriers Delivering BDNF within a Hydrogel: Novel Strategy for Human Bone Marrow-Derived Stem Cells Neural Neuronal Differentiation Guidance and Therapeutic Secretome Enhancement. *Acta Biomaterialia*, **49**, 167-180. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.11.030>
- [50] Rederstorff, E., Rethore, G., Weiss, P., Sourice, S., Beck-Cormier, S., Mathieu, E., Maillason, M., Jacques, Y., Colliet-Jouault, S., Fellah, B.H., Guicheux, J. and Vinatier, C. (2017) Enriching a Cellulose Hydrogel with a Biologically Active Marine Exopolysaccharide for Cell-Based Cartilage Engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **11**, 1152-1164. <https://doi.org/10.1002/term.2018>
- [51] Boyer, C., Lesoeur, J., Sourice, S., Vinatier, C., Rethore, G., Barreau, P., Fusellier, M., Geffroy, O., Weiss, P., Gauthier, O. and Guicheux, J. (2017) Si-HPMC/Si-Chitosan Hybrid Hydrogel for Cartilage Regenerative Medicine: From *in Vitro* to *in Vivo* Assessments in Nude Mice and Canine Model of Osteochondral Defects. *Osteoarthritis and Cartilage*, **25**, S77. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.02.767>
- [52] Boyer, C., Figueiredo, L., Pace, R., Lesoeur, J., Rouillon, T., Le Visage, C., Tassin, J.-F., Weiss, P., Guicheux, J. and Rethore, G. (2018) Laponite Nanoparticle-Associated Silated Hydroxypropylmethyl Cellulose as an Injectable Reinforced Interpenetrating Network Hydrogel for Cartilage Tissue Engineering. *Acta Biomaterialia*, **65**, 112-122. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.027>
- [53] Iqbal, H., Ali, M., Zeeshan, R., Mutahir, Z., Iqbal, F., Mah, N., Shahzadi, L., Chaudhry, A.A., Yar, M. and Luan, S. (2017) Chitosan/Hydroxyapatite (HA)/Hydroxypropylmethyl Cellulose (HPMC) Spongy Scaffolds-Synthesis and Evaluation as Potential Alveolar Bone Substitutes. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, **160**, 553. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.059>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8844，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjctet@hanspub.org