

瓜胶及其衍生物在药物控制释放领域的研究进展

李秀瑜¹, 吴文辉²

(1. 河北师范大学实验中心, 河北 石家庄 050016;

2. 北京理工大学材料科学与工程学院, 北京 100081)

摘要:介绍了官能团衍生化、接枝共聚、交联等瓜胶衍生物的制备方法及其影响因素、瓜胶及其衍生物在药物控制释放领域的应用现状, 并指出改性瓜胶具有比原粉更好的药物控制释放效果, 因此经过配方设计, 瓜胶及其衍生物有望成为药物控制释放尤其是靶向结肠给药领域的理想载体。

关键词:瓜胶; 瓜胶衍生物; 制备; 药物载体; 控制释放

中图分类号: O629.12

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)01-0023-04

Research progress in guar gum and its derivatives for controlled drug delivery system

LI Xiu-yu¹, WU Wen-hui²

(1. The Experiment Center, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China;

2. School of Material Science and Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract: The chemical modifications of guar gum (GG) including functional group derivatization, graft copolymerization and crosslinking *etc.*, the influences, the application of guar gum and its derivatives in the controlled drug delivery system are introduced. The GG derivatives which have better effect than that of GG powder on the controlling and releasing drug are investigated, so they can be expected to be good candidates for carriers of controlled drug delivery system, especially of the colon-specific drug delivery system after design of formular.

Key words: guar gum; guar gum derivatives; preparation; drug carrier; controlled release

瓜胶(guar gum, GG)是一种从原产于印度、巴基斯坦等地的瓜尔豆种子中提取的半乳甘露聚糖型天然植物多糖, 其结构是由 D-甘露糖通过 β -1,4 苷键连接形成主链, 在甘露糖上通过 α -1,6 苷键形成 D-半乳糖侧链, 甘露糖与半乳糖单元的物质量的比约为 2:1^[1]。瓜胶无毒, 有较好的水溶性和交联性, 并且在低浓度下能形成高黏度的稳定性水溶液, 所以被作为增稠剂、稳定剂和黏合剂广泛应用于石油钻采、食品、医药、纺织印染、采矿选矿和造纸等行业。

国外对瓜胶的研究起步较早, 应用技术也相对成熟。近年来热点主要集中在利用瓜胶特殊的生物相容性和只能被人体结肠部位细菌分解的特性, 开发基于瓜胶及其衍生物在药物控制释放载体方面的用途。我国从 1974 年开始引种瓜尔豆, 已在云南、新疆等地建立了生产基地, 但对瓜胶及其衍生物的研究仍处于初级阶段, 真正进行大规模工业生产并实际应用的企业还为数不多。另外, 我国具有资源丰富的田菁胶, 它与瓜胶的化学结构相同, 仅分子质

量不同^[2]。本文介绍了瓜胶及其衍生物的最新研究进展。

1 瓜胶衍生物的制备

瓜胶原粉在使用过程中具有下述缺点: ①水不溶物含量高; ②不能快速溶胀和水合, 溶解速度慢; ③黏度不易控制; ④耐剪切性较弱; ⑤易被微生物分解而不能长期保存。这些缺点限制了瓜胶的应用范围, 有必要对其进行改性以满足不同的应用要求。在瓜胶的改性途径中, 化学改性较物理改性、酶法改性等应用更为广泛, 其中有关官能团衍生化、接枝共聚、交联反应等 3 种方法的研究较多。

1.1 官能团衍生化

官能团衍生化是最常用的瓜胶衍生物的制备方法。瓜胶的羟基在一定条件下可发生醚化、酯化或氧化反应, 生成非离子、阳离子、阴离子、阴阳两性、羟烷基阴离子瓜胶和羟烷基阳离子瓜胶等。

国外在 20 世纪 80 年代基本实现了瓜胶的官能

团衍生化的工业化生产,主要品种有羧甲(乙)基化、羟丙基化、羟羧基化或羧羟基化、季铵盐化、硫酸(磷酸)酯盐化、氧化瓜胶等,其中以羟丙基瓜胶、羧甲基瓜胶和季铵盐化的瓜胶应用最为广泛^[2]。近年来,针对已有工艺需要使用大量有机溶剂、生产成本高、安全性差等问题,研究人员开始探索改进工艺的方法。熊蓉春等^[3]以氯化十六铵为催化剂,采用相转移催化法合成了羟丙基瓜胶。秦丽娟等^[4]讨论了半干法合成阳离子瓜胶的影响因素,通过优化得出了最佳合成工艺条件。

衍生化所得的瓜胶衍生物只能在一定程度上改善瓜胶的使用性能,而接枝改性能够在保留原有聚合物重要性能的基础上,通过引入新的基团,赋予聚合物所期望的新性能。因此接枝共聚一直是 20 世纪 90 年代以来瓜胶改性的研究热点。

1.2 与乙烯基单体接枝共聚

瓜胶或乙烯基类单体可在一定条件下产生自由基进行接枝共聚反应。众多引发接枝共聚的途径中化学引发是一种比热引发、光化学引发和其他引发方法更方便的途径。不同单体对应的引发体系见表 1。

表 1 瓜胶-乙烯基类单体接枝共聚体系

引发体系	单体	文献
Ce ⁴⁺	AAm	[6-8]
KMnO ₄ /(COOH) ₂	AAm	[9]
K ₂ S ₂ O ₈ /抗坏血酸	AAm	[10]
Cu ²⁺ /苯乙醇酸	AAm	[11]
过二磷酸盐/偏二亚硫酸盐	AAm	[12]
γ 射线	AN	[13]
K ₂ S ₂ O ₈ /抗坏血酸	AN	[14]
硫酸铈铵	AN	[15]
铬酸钾/丙二酸	MAM	[16]
过二磷酸钾/硝酸银	AA	[17]
硫酸铈铵/葡萄糖	MMA	[18]
H ₂ O ₂	MMA	[19]
单过硫酸钾/硫代乙酰胺	4-VP	[20]

注:AAm—丙烯酰胺;AN—丙烯腈;MAM—甲基丙烯酰胺;AA—丙烯酸;MMA—甲基丙烯酸甲酯;4-VP—4-乙烯吡啶。

1.2.1 丙烯酰胺接枝瓜胶(羟丙基瓜胶)

将丙烯酰胺接枝到瓜胶上可增加其抗生物降解性,接枝产物是有效的絮凝剂^[5]。同时,酰胺基团水解还可引入所需要的离子官能团。在丙烯酰胺与瓜胶的接枝共聚引发体系中,应用最多的是 Ce⁴⁺ 离子引发体系^[6-12]。

1.2.2 丙烯腈接枝瓜胶

瓜胶与丙烯腈接枝共聚,再于碱性条件下水解,

使丙烯腈基团转化成羧基,得到瓜胶的阴离子接枝产物,该产物在保水、金属离子络合等领域非常有用。迄今已有 γ 射线^[13]、过硫酸钾/抗坏血酸^[14]和硫酸铈铵^[15]引发丙烯腈接枝瓜胶的报道,其中硫酸铈铵引发体系避免了前 2 种体系引起接枝母体聚合物降解的问题,接枝效果较好。

1.2.3 甲基丙烯酰胺接枝瓜胶

Behari 等^[16]用铬酸钾与丙二酸组成的氧化还原体系引发甲基丙烯酰胺接枝瓜胶的反应,并考察了铬酸钾、丙二酸、甲基丙烯酰胺浓度等因素对接枝参数的影响。

1.2.4 丙烯酸接枝瓜胶

将丙烯酸接枝到瓜胶上,必将赋予瓜胶许多新的性能。Taunk 等^[17]用过二磷酸钾与硝酸银组成引发体系,考察了反应条件对瓜胶接枝丙烯酸共聚反应的影响情况。

1.2.5 甲基丙烯酸甲酯接枝瓜胶

单独使用 Ce⁴⁺ 离子引发天然产物通常会产生较多的均聚物,为此,Chowdhury 等^[18]选用硫酸铈铵与葡萄糖配合作引发体系,得到获得最佳接枝效率的反应条件,该体系中均聚物可忽略不计。此外,Raval 等^[19]用过氧化氢引发甲基丙烯酸甲酯与瓜胶的接枝共聚反应,研究表明,当引发剂浓度增加到一定程度时,甲基丙烯酸甲酯均聚速度加快,不利于接枝共聚反应。

1.2.6 4-乙烯吡啶接枝瓜胶

聚乙烯吡啶广泛用作还原剂、氧化剂、离子交换树脂、絮凝剂及抗菌剂等。将 4-乙烯吡啶与瓜胶接枝,接枝产物具有比聚乙烯吡啶更好的环境友好性,成本更低,比瓜胶的金属离子吸收性、絮凝性和抗菌性更好。Taunk 等^[20]用单过硫酸钾与硫代乙酰胺组成氧化还原体系,在惰性气氛下于水溶液中引发了 4-乙烯吡啶接枝瓜胶的共聚反应。

由上可见,通过接枝共聚反应可制备具有所需性能的瓜胶衍生物,但共聚产物的分离提纯困难,有毒单体的残留也将是某些特定应用领域如生物医药工程领域的应用最终需要考虑的问题。

1.3 瓜胶及其衍生物的交联

瓜胶吸水后高度溶胀和形成高黏度胶液的特性不仅使产品的生产需要较高的压缩力,而且瓜胶加入量也受到限制;将其作为靶向结肠的控制释药体系载体使用时,也存在药物在结肠前释放的风险,交联改性已经成为解决上述问题的一种有效途径。瓜胶的交联改性方法主要以化学交联为主,采用的交

联剂主要有以下几种:①偏磷酸三钠(STMP)。STMP在食品工业中广泛用作淀粉交联剂,为降低瓜胶溶胀性能,可用STMP交联瓜胶。Irit等^[21]研究发现,随着STMP用量的不同,交联瓜胶在模拟胃液中的溶胀率从原胶粉的100~120倍降低到10~35倍,同时交联产物带负电,在pH为1.5和pH为7.4时几乎不发生降解,可作为低水溶性药物结肠靶向给药的载体。②戊二醛。戊二醛是一种在生物医学领域广泛应用的交联剂,用来固定细胞和酶,交联蛋白和多糖等,近年来戊二醛被作为交联剂广泛应用于药物的控制释放领域。瓜胶及其衍生物用戊二醛交联后溶胀性能明显降低,改变戊二醛用量可调节交联产物的溶胀性以及降解程度。Soppimath等^[6,22]通过乳化方法将聚丙烯酰胺接枝的瓜胶用戊二醛进行交联,形成珠状水凝胶,将其进一步进行选择性皂化使 $-\text{CONH}_2$ 基团转化成为 $-\text{COOH}$ 基团,制备了对pH敏感的阴离子微胶药物输送系统。③硼砂以及其他交联剂。不同瓜胶分子上的2对邻位羟基与硼砂解离形成的硼酸根络合,形成链间交联,使瓜胶具有凝胶性质,但其溶胀性能难以满足结肠给药载体的要求^[23]。此外,氯化钡交联羧甲基瓜胶时,其交联效率高于氯化钙^[24]。

1.4 瓜胶及其衍生物与其他组分的共混及互穿网络水凝胶

1.4.1 瓜胶与聚乙烯醇形成互穿网络

交联聚乙烯醇(PVA)可用于控制药物释放体系的载体。Soppimath等^[25]在PVA与瓜胶同时存在条件下,采用两者共同的交联剂戊二醛于酸性环境下使二者进行交联反应,形成互穿网络水凝胶,并比较了将该水凝胶作为抗高血压药物的载体的载药方式、交联密度及粒子尺寸等对药物释放动力学的影响。

1.4.2 瓜胶与淀粉共混用脲甲醛交联形成互穿网络

将瓜胶与其他多糖混合可优化所包覆活性物质的释放模式。Kumbar等^[26]分别用脲甲醛交联的瓜胶、淀粉、瓜胶与淀粉的共混物作为基材包覆农药,并进行释放动力学的研究,结果发现,基材种类和溶胀性能影响活性物质的释放模式。

1.4.3 丙烯酰胺接枝的瓜胶与海藻酸钠形成互穿聚合物网络

瓜胶与海藻酸钠价格低廉,但吸水量大,降解难以控制,机械性能差,用于控释材料将导致活性物质的释放速度不可控制。为此,Behari等^[11]将丙烯酰胺接枝的瓜胶与海藻酸钠在热水中分散共混成均相溶液,在酸性条件下用戊二醛交联形成一种互穿聚

合物网络,改变组成或交联程度,互穿聚合物网络的亲水性能随之发生变化,由此可调整基材的控制释放速度。

1.4.4 瓜胶与丙烯酸形成互穿聚合物网络

聚丙烯酸水凝胶是一种药物高分子生物黏附材料,其对结肠黏膜的亲力明显比对胃和小肠黏膜的亲力高。通过互穿聚合物网络技术在瓜胶中引入丙烯酸组分,形成半或全互穿聚合物网络水凝胶后,在赋予体系pH敏感性的同时提高了互穿聚合物网络水凝胶的靶向结肠的定位性,该类水凝胶具有较高的pH敏感性和强度,通过调整聚合原料的配比、聚合条件以及溶胀介质的性质,可改变所形成的互穿聚合物网络的溶胀动力学参数^[1,27]。

2 瓜胶及其衍生物在药物控制释放领域的应用进展

2.1 瓜胶原粉

研究表明,含瓜胶60.5%(质量分数)的基材片剂在模拟的胃、肠道体液中的药物释放可以忽略,而在模拟的结肠体液中的释放速度有明显增加,符合结肠给药的特性;用瓜胶制成的茚甲新基材片剂具有结肠酶触发释药的特性,而在无酶体系中瓜胶溶胀形成黏性层可减缓溶解液体渗入内核;含瓜胶77.0%(质量分数)的 $\text{technetium-99m-DTPA}$ 片剂在人体胃内和小肠中仅有少量释放,而大部分在上升结肠中释放,从而证明其被结肠细菌酶触发降解^[28]。

Krishnaiah等^[29]用瓜胶作药物释放的阻止层,分别压在2种高水溶性药物两侧制备3层压缩片剂,并与基材片剂的释放效果进行比较。体内外实验结果显示,该压缩片剂能够提供恒定的药物释放速度,可作为口服高水溶性药物控制释放的潜在载体。

2.2 基于瓜胶的水凝胶

对交联瓜胶形成水凝胶后的释药及降解行为研究结果显示,体内外试验证明偏磷酸盐交联的瓜胶水凝胶可用作低水溶性药物靶向结肠释放体系的载体^[21];用戊二醛交联得到的瓜胶及其衍生物生物降解水凝胶主要作为低水溶性药物结肠给药载体^[22]。瓜胶与PVA交联形成的互穿网络是一种潜在的药物控释材料,作为高血压药物的控制释放体系时,其释放速度不仅与交联密度有关,还与药物负载量和载药方式有关^[25]。

Soppimath等^[6,22]用部分水解的丙烯酰胺接枝瓜胶的交联微球作抗高血压药物载体,制得了一种较好的、具有pH敏感性的阴离子微胶药物输送系

统。其体外释药速度与交联程度、药物负载量、药物性质及载药方法有关。

通过在瓜胶中引入丙烯酸组分形成瓜胶/聚丙烯酸互穿聚合物网络水凝胶后,在保留原有体系结肠细菌触发降解的同时,赋予体系 pH 敏感性,提高了体系对结肠黏膜的亲合力。将其作为靶向结肠给药载体时,增强了靶向结肠释药的定位性,其溶胀动力学满足作为靶向结肠给药的必要条件,通过调整配方,该体系有望成为靶向结肠给药的理想候选材料^[27]。该工艺避免了由丙烯酰胺接枝再水解途径中有毒单体残留的潜在威胁,有利于推广应用。

将三聚磷酸钠溶液滴加到阳离子瓜胶和聚乙二醇混合水溶液中,可制得经聚乙二醇修饰的可降解瓜胶微胶囊。对模型药物的负载实验结果表明,修饰后的微胶囊比未经修饰的微胶囊有较高的负载率和载药量^[30]。将莫尼地平模型药物负载到瓜胶-丙烯酰胺接枝聚合物水凝胶微球上,其体外释放特征显示该水凝胶易于制成缓释控释或定位释放制剂^[31]。

笔者所在课题组的研究重点之一是制备基于天然多糖瓜胶的智能水凝胶,为药物控制释放领域提供理想的候选材料,并已制备出具有 pH 敏感性的瓜胶系列水凝胶。溶胀动力学与初步的模型药物控制释放实验结果表明,该系列水凝胶具有较好的结肠给药特性,可以作为靶向结肠给药的载体材料。

3 展望

目前,基于瓜胶的药物控制释放智能材料设计中需要解决的主要问题是控制由其吸水高度溶胀引起的药物提前释放问题。通过接枝共聚、交联和共混形成互穿聚合物网络等技术对瓜胶进行改性,能够在保留原有的生物降解性能的前提下,在一定程度上降低溶胀性能,提高作为药物控制释放载体的可靠性。将环境敏感因素引入瓜胶分子中开发基于瓜胶的具有环境敏感性的水凝胶体系,将推动瓜胶在药物控制释放及其他领域的应用,经过适当的配方设计,瓜胶及其衍生物有望成为控制释放尤其是结肠靶向给药的理想载体。

参考文献

- [1] Li X Y, Wu W H, Wang J Q, *et al.* The swelling behavior and network parameters of guar gum/poly(acrylic acid) semi-interpenetrating polymer network hydrogels[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2006, 66(4): 473 - 479.
- [2] 唐燕祥. 瓜尔胶与田菁胶化学改性的研究进展[J]. *矿冶*, 1995, 4(3): 67 - 71.
- [3] 熊蓉春, 陈建明, 周楠, 等. 相转移催化法合成羟丙基瓜尔胶[J]. *北京化工大学学报*, 2005, 32(1): 43 - 50.
- [4] 秦丽娟, 陈夫山, 王高升. 阳离子瓜尔胶半干法合成及其在造纸湿部的应用[J]. *中国造纸*, 2005, 24(2): 11 - 13.
- [5] Nayak B R, Singh R P. Comparative studies on the flocculation characteristics of polyacrylamide grafted guar gum and hydroxypropyl guar gum[J]. *Polymer International*, 2001, 50(8): 875 - 884.
- [6] Soppimath K S, Kulkarni A R. Chemically modified polyacrylamide-g-guar gum-based crosslinked anionic microgels as pH-sensitive drug delivery systems: Preparation and characterization[J]. *Journal of Controlled Release*, 2001, 75(3): 331 - 345.
- [7] Kumber S G, Dave A K, Aminabhavi T M. Release kinetics and diffusion coefficients of solid and liquid pesticides through interpenetrating polymer network beads of polyacrylamide-g-guar gum with sodium alginate[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2003, 90(2): 451 - 457.
- [8] Nayak B R, Singh R P. Synthesis and characterization of grafted hydroxypropyl guar gum by ceric ion induced initiation[J]. *European Polymer Journal*, 2001, 37(8): 1655 - 1666.
- [9] Bajai U D N, Rai S. Grafting of acrylamide onto guar gum using KMnO_4 /oxalic acid redox system[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1988, 35(5): 1169 - 1182.
- [10] Bajpai U D N, Jain A, Rai S. Grafting of polyacrylamide on to guar gum using $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ascorbic acid redox system[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1990, 39(11/12): 2187 - 2204.
- [11] Behari K, Taunk K, Tripathi M. Cu^{2+} /mandelic acid redox pair initiated graft copolymerization acrylamide onto guar gum[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1999, 71(5): 739 - 745.
- [12] Behari K, Tripathi M, Taunk K, *et al.* Studies of graft copolymerization of acrylamide onto guar gum using peroxydiphosphate-meta bisulphite redox pair[J]. *Polymer International*, 2000, 49(2): 153 - 157.
- [13] Lokhande T, Varadarajan P V, Iyer V. Water-superabsorbent polymers through gamma radiation-induced graft-copolymerization of acrylonitrile on guar gum[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1992, 45(11): 2031 - 2036.
- [14] Bajpai U D N, Mishra V, Rai S. Grafting of poly(acrylonitrile) onto guar gum using potassium persulfate/ascorbic acid redox initiating system[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1993, 47(4): 717 - 722.
- [15] Thimma R T, Reddy N S, Tammishetti S. Synthesis and characterization of guar gum-graft-polyacrylonitrile[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2003, 14(10): 663 - 668.
- [16] Behari K, Kumar R, Tripathi M, *et al.* Graft copolymerization of methacrylamide onto guar gum using a potassium chromate/malonic acid redox pair[J]. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2001, 202(9): 1873 - 1877.
- [17] Taunk K, Behari K. Graft copolymerization of acrylic acid on to guar gum[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2000, 77(1): 39 - 44.
- [18] Chowdhury P, Samui S, Kundu T, *et al.* Graft copolymerization of methyl methacrylate on to guar gum with ceric ammonium sulfate/dextrose redox pair[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2001, 82(14): 3520 - 3525.

研究指出, Y 型分子筛经超稳化后采用草酸^[3-5]、酒石酸^[6]、柠檬酸对其做进一步处理, 在适宜条件下可以获得具有高比表面积和更为发达的二次孔, 并且分子筛的平均孔口扩大, 酸分布更为合理, 能够满足多掺炼重油和渣油的需求。

高温水热法生产成本较低, 且易于实现工业化, 但该方法所脱出的铝容易堵塞沸石孔道, 且沸石骨架中会形成大量脱铝后没有及时被硅补充的空位。这些空位的形成容易造成晶体结构的缺陷甚至坍塌, 从而使得结晶保留度大幅降低。

1.2 有机配位反应法

有机配位反应法主要包括 EDTA 配位反应脱铝^[7]、 NH_4F 液相配位脱铝^[8-10]、草酸法^[3,10]等。EDTA 是强脱铝剂, 研究指出, EDTA 配位反应脱铝法脱铝度为 25% ~ 50%, 制得的催化剂热稳定性最好, 脱铝度过高, 结晶度下降, 并最终导致晶体结构崩塌。而使用非缓冲溶液的 NH_4F 液相配位脱铝法制备高硅铝比的超稳 Y 型分子筛, 反应条件要求较为苛刻。但在合适的处理条件下可以制备出硅铝比高达 20 的超稳 Y 型分子筛。草酸液相配位反应脱铝法一次脱铝度可达 20%, 结晶度仍然在 95% 以上, 且随着脱铝度的不同可以形成不同的二次孔分布, 可以据此人为地设计催化剂的孔分布。

1.3 氟硅酸铵液相反应法

研究人员对 $(\text{NH}_4\text{F})_2\text{SiF}_6$ 脱铝补硅以提高沸石

的硅铝比进行了大量的研究, 目前该方法已在工业生产中得到应用。谢鹏等^[11]就基础理论和制备条件对产物性质的影响做了系统的研究, 并提出了反应机理。研究表明, 其脱铝产生的孔穴很少, 即补硅较为充分, 且孔道内的非骨架铝含量很低。为了保持较高的结晶度, 反应温度需控制在 60 ~ 100℃, 且需缓慢加入 $(\text{NH}_4\text{F})_2\text{SiF}_6$, 而反应温度则随着 $(\text{NH}_4\text{F})_2\text{SiF}_6$ 与 AlO_2^- 物质的量的不同需适当调整, 当二者物质的量之比小于 0.6 时, 反应时间对结晶度的影响较小; 而当比值较高时, H^+ 和 F^- 的浓度会较大, 则延长反应时间会对沸石骨架的破坏程度增加, 结晶度也随之下降。

1.4 高温气相法^[12-13]

高温气相法主要是指在高温下由分子筛和气相 SiCl_4 的接触反应。反应中每一个脱铝补硅的过程都会脱出一个钠离子, 而反应生成的 AlCl_3 一部分升华逸出, 另一部分与 NaCl 结合生成复盐 NaAlCl_4 残留在孔道内。笔者所在课题组对此进行了研究, 结果表明, 在一定温度和适当的四氯化硅用量下, 在提高硅铝比的同时, 产物的结晶保留度可以达到 90% 以上, 且其结构完整, 无次级中孔道, 抗酸能力、热稳定性、活性及其选择性都显著提高。但一方面因四氯化硅的强挥发性及遇水后所产生的强腐蚀性, 另一方面反应所产生的复盐容易堵塞分子筛孔道且不易清洗完全, 限制了该方法的大规模工业应用。

(上接第 26 页)

- [19] Raval D K, Aatel R G. Grafting of methyl methacrylate onto guar gum by hydrogen peroxide initiation[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1988, 35(8): 2201 - 2209.
- [20] Taunk K, Behari K. Studies on graft copolymerization of 4-vinylpyridine onto guar gum[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2002, 84(13): 2380 - 2385.
- [21] Irit G K, Yagen B, Penhasi A, *et al.* Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery: I. Preparation and physicochemical characterization[J]. *Journal of Controlled Release*, 2000, 63(1/2): 121 - 127.
- [22] Soppimath K S, Aminabhavi T M. Water transport and drug release study from cross-linked polyacrylamide grafted guar gum hydrogel microspheres for the controlled release application[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2002, 53(1): 87 - 98.
- [23] Tayal A, Pai V B, Akhan S. Rheology and microstructural changes during enzymatic degradation of a guar-borax hydrogel[J]. *Macromolecules*, 1999, 32(17): 5567 - 5574.
- [24] Thimma R T, Tammishett S. Barium chloride crosslinked carboxymethyl guar gum beads for gastrointestinal drug delivery[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2001, 82(12): 3084 - 3090.
- [25] Soppimath K S, Kulkarni A R, Aminabhavi T M, *et al.* Controlled re-

lease of antihypertensive drug from the interpenetrating network poly(vinyl alcohol)-guar gum hydrogel microspheres[J]. *Journal of Biomedical Science Polymer Edition*, 2000, 11(1): 27 - 43.

- [26] Kumbhar S G, Kulkarni A R, Dave A M, *et al.* Encapsulation efficiency and release kinetics of solid and liquid pesticides through urea formaldehyde crosslinked starch, guar gum, and starch + guar gum matrixes[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2001, 82(11): 2863 - 2866.
- [27] 李秀瑜, 吴文辉, 王建全, 等. pH 敏感瓜胶/聚丙烯酸半互穿网络水凝胶的溶胀动力学研究[J]. *高分子材料科学与工程*, 2006, 22(2): 177 - 180.
- [28] Krishnaiah Y S R, Satyanarayana S, Prasad R, *et al.* Gamma scintigraphic studies on guar gum matrix tablets for colonic drug delivery in healthy human volunteers[J]. *Journal of Controlled Release*, 1998, 55(2/3): 245 - 252.
- [29] Krishnaiah Y S R, Karthikeyan R S, Satyanarayan V. A three-layer guar gum matrix tablet for oral controlled delivery of highly soluble metoprolol tartrate[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 241(2): 353 - 366.
- [30] 张黎明, 欧富初, 陈汝福. 可降解瓜尔胶载药微胶囊的聚乙烯醇修饰[J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2005, 44(1): 45 - 48.
- [31] 李欣, 周四元, 梅其炳, 等. 尼莫地平缓释水凝胶微球的制备[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(4): 327 - 330. ■