

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.005

丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜对胰岛素的体外控释研究*

李 硕 詹晓平 唐国春 毛振民[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要 目的:在胰岛素非注射给药研究中,经皮给药系统凭借其独特的优势,已成为近年来医药领域的研发重点。控释膜的研究是经皮给药系统中一个重要组成部分,然而涉及胰岛素通过控释膜释放的研究报道不多。本实验室通过紫外光催化技术合成出一种丙烯酸酯-PEG 复合薄膜作为胰岛素控释膜。本实验目的在于考察该复合薄膜在 24 小时内对胰岛素的体外控释作用,从而为胰岛素经皮给药剂质的基础研究作出贡献。**方法:**通过紫外光固化方法合成丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜,通过 HPLC 的方法考察丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜对不同浓度胰岛素溶液的控释作用,通过比较薄膜对不同浓度胰岛素溶液的累积渗透量及渗透速率等参数,研究薄膜对胰岛素的控释规律。**结果:**实验数据显示:丙烯酸酯-PEG 复合薄膜对 3.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 9.0 mg/mL 这三种不同浓度胰岛素控释曲线的相关因子分别为:0.9921, 0.9950, 0.9964。相关因子均大于 0.99,表明该薄膜能很好的控制胰岛素溶液实现线性释放。经计算,薄膜对 3.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 9.0 mg/mL 这三种浓度胰岛素的累积渗透量分别为:266.69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 343.65 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 460.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。渗透速率分别为:9.24 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, 13.40 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, 19.04 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。以上两组数据表明,薄膜对胰岛素的累积渗透量及渗透速率随胰岛素浓度的增加而增大。**结论:**通过实验结果我们可以看出,丙烯酸酯-PEG 复合薄膜能控制不同浓度的胰岛素溶液以恒定速率释放,通过对比薄膜对各浓度胰岛素的累积渗透量及渗透速率等参数,发现该薄膜对胰岛素的释放速率受胰岛素浓度调节,具体表现为随胰岛素浓度的增加而增加。因此该薄膜不仅可以稳定控制胰岛素实现零级释放,而且可以通过调节胰岛素浓度实现调节胰岛素释放速率的目的。由此可以看出,该薄膜是一种理想的胰岛素控释膜。同时本实验作为胰岛素控释膜的基础研究,也为日后以该薄膜为控释膜的胰岛素经皮给药剂质的研发打下了坚实的基础。

关键词:丙烯酸酯;PEG400;胰岛素;控释

中图分类号:R944.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)03-417-04

In vitro Study on Acrylate-PEG400 Composite Membranes for Controlled Release of Insulin*

LI Shuo, ZHAN Xiao-ping, TANG Guo-chun, MAO Zhen-min[△]

(College of Pharmacy, Shanghai JiaoTong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT Objective: Among non-injection drug administration systems, transdermal drug delivery system (TDDS) has become the focus in the field of pharmaceutical research and development for its unique advantages. The study on controlled release membrane is an important component in TDDS research. However, there are few reports related to controlling insulin to release through controlled release membranes. In our laboratory, a novel acrylate-PEG400 composite membrane, which is a controlled release membrane for insulin, was synthesized by UV curing method. The aim of this experiment was to study the in vitro controlled release properties of this membrane for insulin in 24 hours, and to make a contribution to the basic research of insulin TDDS. **Methods:** Acrylate-PEG400 membranes were synthesized by UV curing method. Then, the controlled release properties of acrylate-PEG membranes for insulin in different concentrations were analyzed by HPLC method. The controlled release rule was studied by comparing the release properties of insulin solution in different concentrations, including cumulative permeation value and permeation rate. **Results:** The experimental data showed that, for three insulin solutions in different concentrations including 3.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 9.0 mg/mL, the related factors of controlled release curve were as follows: 0.9921, 0.9950, 0.9964. The data above indicated that this membrane could control insulin liner release well, for all the related factors were above 0.99. After calculating, the cumulative permeation values and permeation rates for three different insulin solutions, the concentrations of which were 3.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 9.0 mg/mL, were obtained. The cumulative permeation values were as follows: 266.69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 343.65 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 460.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. And the permeation rates were as follows: 9.24 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, 13.40 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, 19.04 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$. From these two sets of data, a conclusion could be inferred that, the release rate of insulin increased by the increase of the concentration of insulin. **Conclusion:** From the experimental results we could see that, the acrylate-PEG400 membranes controlled insulin to release in constant rate in vitro. After comparing the release properties of insulin including cumulative permeation value and permeation rate, a rule was found that the release rate of insulin through the acrylate-PEG400 membrane was adjustable. The specific performance of this rule was that, the release rate of insulin increased by the increase of the concentration of insulin. Thus, this membrane could not only control insulin zero release, but also control insulin to release in a certain rate by adjusting the concentration of insulin to an appropriate proportion. So the acrylate-PEG400 membrane was an ideal controlled release membrane for insulin. This study was a basic research of controlled release membrane for insulin, which would establish a foundation for the research and development of insulin TDDS in future.

Key words: Acrylate; PEG400; Insulin; Controlled release

Chinese Library Classification(CLC): R944.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)03-417-04

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81001416)

作者简介:李硕(1985-),男,硕士研究生,研究方向:控释制剂, E-mail: ls49552069@163.com, Tel: 13916083706

[△] 通讯作者:毛振民, E-mail: zmmao@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2013-05-02 接受日期:2013-05-24)

前言

糖尿病是世界四大非传染性疾病之一,全球每年约有 400 万人死于糖尿病。同时糖尿病也是全球十大致残疾病之一,据世界卫生组织(WHO)估计,全球因糖尿病导致失明的患者达 1500 万人^[1]。同时糖尿病还会引起糖尿病足等并发症,危害极大^[2]。胰岛素作为机体内唯一降血糖激素,在治疗糖尿病,延缓糖尿病并发症,减轻患者痛苦等方面具有重要作用。自 1922 年胰岛素开始应用于临床以来,其一直作为 I 型糖尿病治疗中的首选药物。

胰岛素在口服给药时常因酶解破坏作用而易失活,注射给药常会给患者造成痛苦和不便。目前常见的胰岛素非注射给药途径主要包括:吸入式给药,鼻腔给药,经皮给药等。吸入式给药主要利用肺部丰富的毛细血管,其优点在于肺泡表面积巨大(50~140 cm²)且对药物具有良好的通透性,药物经肺泡吸收后可转移进入全身血液循环系统。肺部给药还可避开胃肠道消化酶及肝脏首过效应,提高药物的生物利用度。肺部特殊的组织学特征使得吸入式给药成为胰岛素给药的一种有效途径^[3]。但吸入式给药也存在着明显的缺陷,如剂量不易控制,易造成肺损伤等。而且美国辉瑞公司近期研究发现^[4],使用吸入性 Exubera 可能导致糖尿病患者肺癌发生率增加,给胰岛素吸入式给药的前景蒙上了一层阴影。鼻腔给药优点在于用药方便,鼻腔呼吸区细胞表面存在大量微小绒毛,易于药物吸附。同时鼻粘膜内血管和淋巴管丰富,利于药物吸收,且可避开胃肠道灭活和肝脏首过效应。更为重要的一点,鼻粘膜吸收胰岛素的机制与内源性胰岛素释放非常相似。但其也有明显的不足,由于鼻粘膜的纤毛运动,使胰岛素分子无法长时间在鼻腔滞留,影响药物的吸收效率。另外由于蛋白酶的存在,会水解药物分子,破坏其活性^[5]。经皮给药系统是胰岛素一种理想的给药方式。皮肤组织蛋白水解酶含量较低,利于保持胰岛素的稳定性,而且用药简单方便,并可随时中断给药,可改善患者的顺应性。同时该给药方式可避免胃肠道酶解和肝脏首过效应,易于提高药物的生物利用度。并且随着电致孔等技术的发展^[6],药物通过皮肤的渗透量可以运用多种技术加以精确控制,从而解决了吸入和鼻腔给药等无法解决的精确给药问题。因此经皮给药成为近年来胰岛素非注射给药的一个重要研究领域。其中控释膜的研究则是经皮给药研究中的一个重要组成部分。但目前胰岛素经皮给药领域研究中,胰岛素通过膜控释给药的报道却不多。基于此原因,本实验室通过紫外光固化方法合成丙烯酸酯-PEG400 复合材料薄膜作为胰岛素控释膜进行研究。本实验目的在于考察该薄膜对不同浓度(3.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 9.0 mg/mL)胰岛素溶液在 24 小时内的体外控释作用。通过绘制该薄膜对胰岛素溶液的控释曲线,并求得控释方程及相关因子,来评价该薄膜对胰岛素的控释性能。再通过对比该薄膜对不同浓度胰岛素溶液在 24 小时内的累计释放量及释放速率,进一步研究该薄膜对胰岛素的控释作用与胰岛素浓度间的关系,从而更加全面的了解该薄膜对胰岛素的控释规律。本实验作为胰岛素控释膜的基础研究部分,将为日后以该薄膜为基础的胰岛素经皮给药剂剂的研发奠定基础。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Waters 高效液相色谱仪(配置:Waters In-line Degasser AF 在线脱气机, Waters 2996 型双波长紫外检测器, Waters 1525 二元泵, Waters 717plus 自动进样器)(美国 Waters 公司);电子天平(AB135-S, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);PH 计(PB-10, 德国赛多利斯公司);超纯水仪器(Milli-Q, Millipore 公司);药物透皮扩散试验仪(型号 RYJ-B, 上海黄海药检仪器有限公司);紫外光固化仪(北京埃士博机械电子设备中心);90-4 数显控温磁力搅拌器(上海振荣科学仪器有限公司);乙腈(色谱纯, 美国 Spectrum chemical Mfg. Corp);无水磷酸二氢钠(分析纯, 上海凌峰化学试剂有限公司);磷酸, 乙醇胺, 盐酸, PEG400, 均为分析纯, 均购自上海国药试剂有限公司;胰岛素原料(批号: 1106A17, 徐州万邦金桥制药有限公司);丙烯酸-4-羟基丁酯, 丙烯酸-(2-羟基-3-苯氧基)丙酯, 丙烯酸-2-(2-(2-乙氧基)乙氧基)乙酯, 均为分析纯, 均购自美国 Aldrich 公司;过氧二苯甲酰(分析纯, 上海国药试剂有限公司)。

溶液配制:

1) pH 2.3 磷酸盐缓冲液:

称取无水磷酸二氢钠 28.4 g 溶解于 1000 mL 超纯水中, 加入 0.02% 乙醇胺(v/v), 用磷酸调 pH 值至 2.3。用抽虑装置经 0.22 μm 的纤维素膜过滤后超声消气泡待用。

2) 0.01 mol/L 盐酸溶液:

精确移取盐酸 0.90 mL, 至 1000 mL 容量瓶中, 加水稀释至刻度, 混合均匀, 即得 0.01 mol/L 盐酸溶液, 待用。

3) 不同浓度胰岛素溶液的配制:

分别精密称取胰岛素 150.0 mg, 300.0 mg 和 450.0 mg, 至 50 mL 容量瓶中, 分别加入 0.01 mol/L 盐酸溶液并稀释至刻度, 即得 3.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 9.0 mg/mL 三种浓度的胰岛素溶液, 待用。

1.2 实验方法

1.2.1 HPLC 反相色谱法的色谱条件 色谱柱: 依利特 ODS-AP 300A(4.6 mm×150 mm 10 μm); 流动相: pH 2.3 磷酸盐缓冲液: 乙腈=73:27。流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 214 nm; 柱温: 40℃; 进样量: 20 μL。

1.2.2 丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜的制备 精确称取丙烯酸-4-羟基丁酯 400 mg, 丙烯酸-2-羟基-3-苯氧基丙酯 400 mg, 丙烯酸-2-(2-(2-乙氧基)乙氧基)乙酯 200 mg, 过氧二苯甲酰 30 mg, 混合均匀, 配制成母液。再取母液 950 mg, 聚乙二醇 400 50 mg, 配成混合溶液, 加入磁力搅拌子, 置于磁力搅拌器上混合均匀, 移取 0.05 mL 该混合溶液, 均匀涂布于 Φ 30 mm 陶瓷衬板上, 置于紫外灯下 12 cm 处, 用 3000W 功率紫外光催化 4.5 min, 即得到表面光滑, 透明的丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜。

1.2.3 丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜对胰岛素体外控释研究 将制备好的复合薄膜固定于改良的 Franz 扩散池供给池与接收池之间。分别在供给池中加入 3.0, 6.0, 9.0 mg/mL 胰岛素溶液, 接受池中加入 0.01 mol/L 盐酸溶液。将磁力搅拌子放入接收池中, 然后把改良的 Franz 扩散池放置在药物透皮扩散试验仪

中,调节试验温度恒定在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速为 200 rpm。分别于 1,2,3,4,6,8,10,12,24 小时取样 200 μL ,每次取样后应立即补充等体积等温度的 0.01 mol/L 盐酸溶液。将取得的样品用 HPLC 反相色谱法测定其含量。计算 24 小时后药物的累积渗透量及药物的渗透速率。每种薄膜的通透性实验都平行做 3 次。

1.2.4 数据处理 通过测定 Franz 扩散池中胰岛素的浓度,按照公式(1)求出不同时间内胰岛素单位面积的累积渗透量:

$$Q = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_1 + C_n \times V_2}{A} \quad \dots\dots(1)$$

上式中, V_1 为每次取样体积(mL); V_2 为接受池体积(mL); C_i 和 C_n 分别为第 i 次和第 n 次取样时接受液中样品浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$); A 为扩散面积(cm^2)。以渗透时间 t 为横坐标,药物累积渗透量 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 为纵坐标作图,即得胰岛素的渗透经时曲线。所得曲线直线部分的斜率为渗透速率 J ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$),即单位时间内药物透过单位面积的渗透量。所有实验数据均用 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示。

2 结果

2.1 不同浓度胰岛素透过丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜的渗透经时曲线

通过图 1 中 3.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 9.0 mg/mL 胰岛素溶液的渗透经时曲线可以计算得到薄膜对三种浓度胰岛素的控释方程及相关因子(r)分别为: $Y_1=9.242X+13.805, r=0.9921$; $Y_2=13.401X+26.972, r=0.9950$; $Y_3=18.817X+10.296, r=0.9964$ 。从上述结果可以看出,相关因子 r 均大于 0.99,三条控释曲线均线性良好。表明该薄膜能良好的控制不同浓度的胰岛素溶液在体外以恒定速率释放,即零级释放。

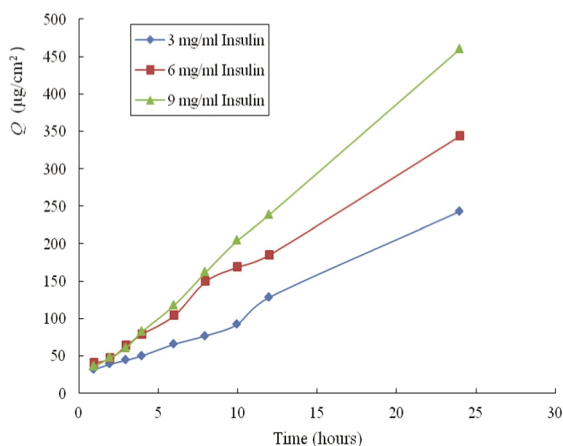


图 1 不同浓度胰岛素的渗透经时曲线(24 小时)

Fig. 1 The permeation curve of insulin solution in different concentration (24 hours)

2.2 丙烯酸酯-PEG 复合薄膜对不同浓度胰岛素溶液的通透性研究

从表 1 及图 2、图 3 的结果,我们可以直观的看到,随着供给池中胰岛素浓度的增加,丙烯酸酯-PEG 复合薄膜对胰岛素渗透速率(J)以及 24 小时内的累积释放量(Q)也逐渐增加。结果表明该薄膜对胰岛素的释放速率受药物浓度影响,并与药物浓度正相关。

表 1 丙烯酸酯-PEG400 复合薄膜对不同浓度胰岛素通透性结果(24 小时)

Table 1 Effects of the concentration of insulin on the cumulative permeation values and permeation rates (24 hours)

Concentration (mg/ml)	Cumulative permeation value (Q, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Permeation rate (J, $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)
3.0	266.69 $\pm$ 3.38	9.24 $\pm$ 0.87
6.0	343.65 $\pm$ 17.69	13.40 $\pm$ 0.67
9.0	460.10 $\pm$ 10.26	19.04 $\pm$ 0.38

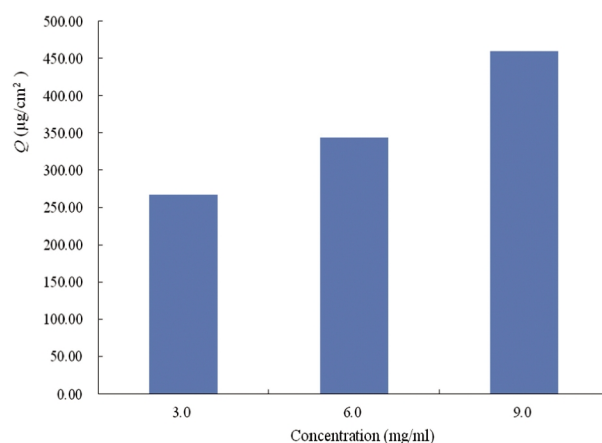


图 2 丙烯酸-PEG400 复合薄膜对不同浓度胰岛素的累积渗透量(24 小时)

Fig. 2 Effects of the concentration of insulin on the cumulative permeation values (24 hours)

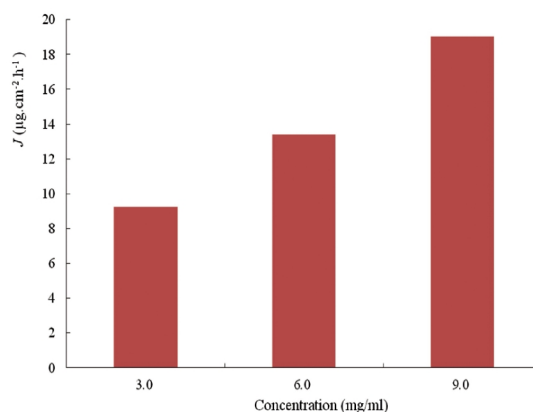


图 3 丙烯酸-PEG400 复合薄膜对不同浓度胰岛素的渗透速率(24 小时)

Fig. 3 Effects of the concentration of insulin on the permeation rates (24 hours)

3 讨论

控释膜,即限速膜是贮库型经皮给药贴剂的关键组成部分。控释膜性能的优劣直接决定了贴剂的药物释放速率,是经皮给药制剂研究成败的关键因素。近年来经皮给药制剂飞速发展,但市售的经皮给药贴剂中,控释膜种类相对较少,远不能满足各种药物的研发需求,已成为制约透皮贴剂发展的瓶颈。目前常用于制备控释膜的高分子材料,如乙烯-醋酸乙烯共聚物

(EVA)、丙烯酸树脂类、聚乙烯类等,种类相对较少。控释膜的制备也常用传统制膜方式(如压延成型法、流延成型法、吹塑成型法)制得^[8-15]。这种制膜方式工艺复杂,且在加工过程中常用到各种有机溶剂,如处理不当,不仅会污染环境,而且残留的有机溶剂更会引起皮肤的毒性和刺激性。因此,利用更加环保的新技术;选择更多种类的高分子材料以及开发更多可用于经皮给药贴剂研究的新型控释膜十分必要。

紫外光固化技术是一项绿色化工技术,常应用于油墨及涂料的生产中^[16]。该技术与传统制膜工艺相比有以下优点:(1)生产工艺简便易行,装备紧凑,适合大规模批量化生产;(2)节能环保,与传统热催化相比,紫外光催化能耗仅为其 1/5,大大降低了能耗的需求。且在控释膜的制备生产过程中不添加或仅添加少量溶剂,无环境污染问题;(3)可用于紫外光催化的单体种类繁多,可针对不同性质的药物选择不同的单体制备多种控释膜。

本实验利用紫外光固化技术制备得到丙烯酸酯—PEG400 复合薄膜,并研究了该薄膜对不同浓度胰岛素的体外控释作用。结果表明该薄膜能很好的控制不同浓度胰岛素溶液以恒定速率释放,即可以实现控制胰岛素零级释放。同时薄膜对胰岛素的释放速率受胰岛素溶液浓度调节,并随胰岛素溶液浓度的增加而增加。因此该薄膜理论上可以通过调节胰岛素溶液的浓度实现胰岛素的控制释放。本实验结果表明丙烯酸酯—PEG400 复合薄膜是调节胰岛素释放的一种优良控释膜,该研究为日后胰岛素经皮给药贴剂的制备奠定了基础。近年来,经皮给药系统飞速发展,然而我国的经皮给药制剂由于发展起步较晚,只占国际市场的很小的份额,具有极大的发展空间。采用紫外光催化技术制备的经皮给药系统的控释膜具有:投入小,绿色环保,易于批量化生产等优点。一旦进行商业化生产,将具有巨大的市场前景及商业价值。本研究尚属于经皮给药控释膜研究的初期阶段,在后续工作中将对薄膜对皮肤的刺激性,药物通过薄膜的扩散机理以及药物在薄膜中的残留等方面做进一步的研究。同时,由于胰岛素属于生物大分子药物,而生物大分子药物的控释给药一直是近年来控释制剂研究领域的热点,因此我们在后续研究中将会继续探索该薄膜对其他生物大分子药物的控释作用,为生物大分子药物的控释给药研究提供一种可靠的选择。此外,本实验制备的丙烯酸酯—PEG 薄膜仅是经皮给药贴剂的一个重要组成部分,因此后续研究中我们将在该薄膜基础上进一步进行经皮给药贴剂的开发工作,包括药库的制备,压敏胶的选择以及该薄膜对药库的控释性能等研究。可以期待,以丙烯酸酯—PEG 控释膜为基础的经皮给药制剂的研究将为胰岛素的经皮给药研究开辟一个新的方向。

参考文献(References)

- [1] 杨文英,纪立农,陆菊明,等. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 6-7
Yang Wen-ying, Ji Li-nong, Lu Ju-ming, et al. Chinese type 2 diabetes prevention guidelines [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2011: 6-7
- [2] 夏丽芳,郭晓霞,房泽慧,等. 临床护理路径管理糖尿病足患者效果评价[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(25): 4875-4877, 4891
Xia Li-fang, Guo Xiao-xia, Fang Ze-hui, et al. Effect Evaluation of Clinical Care Path Management of Patients with Diabetic Foot [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(25): 4875-4877, 4891
- [3] Arnolds, Heise T. Inhaled insulin [J]. Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism, 2007, 21(4): 557-571
- [4] Skyler JS, Hollander PA, Jovanovic L, et al. Safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 1 diabetes: a 3-year randomized controlled trial[J]. Diabetes research and clinical practice, 2008, 82(2): 238-246
- [5] Siekmeier R, Scheuch G. Inhaled insulin-Does it become reality [J]. Journal of physiology and pharmacology, 2008, 6(59): 81-113
- [6] 曾倩,纪晖,潘理平,等. 胰岛素鼻腔给药新剂型研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2008, 2(6): 409-503
Zeng Qian, Ji Hui, Pan Li-ping, et al. Progress in research of new dosage forms for nasal administration of insulin [J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2008, 2(6): 409-503
- [7] Lombry C, Dujardin N, Preat V. Transdermal delivery of macromolecules using skin electroporation[J]. Pharm Res, 2000, 17: 32-37
- [8] Valenta C, Auner B G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(2): 279-289
- [9] Kim J, Shin S C. Controlled release of atenolol from the ethylene-vinyl acetate matrix[J]. Int J Pharm, 2004, 273(1-2): 23-27
- [10] Cho C W, Shin S C. Enhanced transdermal delivery of atenolol from the ethylene-vinyl acetate matrix[J]. Int J Pharm, 2004, 287: 67-71
- [11] Shin S C, Byun S Y. Controlled release of ethinylestradiol from ethylene-vinyl acetate membrane[J]. Int J Pharm, 1996, 137: 95-102
- [12] Mare V S, Bharti P V, Vavia P R. Acrylate terpolymer in fabrication of medicated skin patches[J]. Polym Adv Technol, 2001, 12: 466-474
- [13] Sun Y M, Huang J J, Lin F C, et al. Composite poly(2-hydroxyethyl methacrylate) membraned as rate-controlling barriers for transdermal applications[J]. Biomaterials, 1997, 18(7): 527-533
- [14] Thacharodi D, Rao K P. Rate-controlling biopolymer membranes as transdermal delivery systems for nifedipine: development and in vitro evaluation[J]. Biomaterials, 1996, 17(13): 1307-1311
- [15] Sanli O, Asman G. Release of diclofenac through gluteraldehyde crosslinked poly (vinyl alcohol)/poly (acrylic acid) alloy membranes [J]. J Appl Polym Sci, 2004, 91: 72-77
- [16] 刘茵,张鹏云,原炳发,等. 紫外光固化涂料的研究进展及发展趋势[J]. 精细与专用化学品, 2011, 19(9): 42-46
Liu Yin, Zhang Peng-yun, Yuan Bing-fa, et al. Research progress and development of UV curing coating [J]. Fine and Specialty Chemicals, 2011, 19(9): 42-46