

驻极体5-氟尿嘧啶贴剂药物释放规律的线性回归分析

梁合鹃¹, 黄平¹, 梁媛媛¹, 郭鑫¹, 崔黎丽², 江键¹

1. 第二军医大学卫生勤务学系数理教研室, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院无机化学教研室, 上海 200433

【摘要】目的:采用线性回归方法研究驻极体5-氟尿嘧啶(5-Fu)贴剂的药物释放规律。**方法:**利用驻极体实验技术与药剂学方法研制驻极体5-Fu贴剂,采用高效液相色谱仪检测驻极体5-Fu贴剂药物累积释放量,并对相关实验数据进行回归分析,从而将驻极体5-Fu贴剂药物释放规律模型化。**结果:**(1)驻极体可以为5-Fu贴剂提供稳恒静电场,该静电场大小与驻极体等效表面电位正相关。(2)驻极体5-Fu贴剂内静电场可改变贴剂黏性,从而实现对5-Fu药物释放量的调控;电场越强,贴剂黏性越小,贴剂累积释药量(Q)越大。(3)驻极体5-Fu贴剂的释药规律满足以下回归方程: $V>0$ 时, $Q=(0.003V+13.47)t^{1/2}+0.1366V^{1/2}+47.574$; $V=0$ 时, $Q=13.767t^{1/2}+48.052$; $V<0$ 时, $Q=(-0.0038V+13.471)t^{1/2}+0.1622(-V)^{1/2}+48.442$ 。**结论:**驻极体静电场可对5-Fu贴剂释药量进行调节,其极性和等效表面电位是调控驻极体5-Fu贴剂释药速率的关键因素。

【关键词】驻极体;5-氟尿嘧啶;药物释放规律;线性回归

【中图分类号】R312;Q64

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)12-1483-06

Linear regression analysis of drug release rule in electret 5-fluorouracil patch

LIANG Hejuan¹, HUANG Ping¹, LIANG Yuanyuan¹, GUO Xin¹, CUI Lili², JIANG Jian¹

1. Department of Physics and Mathematics, Faculty of Health Service, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Inorganic Chemistry, School of Pharmacy, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Objective To study the drug release rule in electret 5-fluorouracil (5-Fu) patch by linear regression method. **Methods** The electret 5-Fu patch was prepared by electret technology and pharmaceutical method, and the cumulative drug release from 5-Fu patch were detected by high-performance liquid chromatography. Regression analysis was performed on the test data to make it possible that the drug release rule in electret 5-Fu patch be modeled. **Results** Electret provided stable electrostatic field for 5-Fu patch, and the size of electrostatic field had positive correlations with the equivalent surface potentials of electret. The electrostatic field of electret 5-Fu patch effectively reduced the adhesion of patch, thus realizing the regulation of 5-Fu drug release. The smaller the adhesion of patch was, the higher the cumulative drug release (Q) from patch was. The drug release rule of electret 5-Fu patch accorded with the followed regression equations: $V>0$, $Q=(0.003V+13.47)t^{1/2}+0.1366V^{1/2}+47.574$; $V=0$, $Q=13.767t^{1/2}+48.052$; $V<0$, $Q=(-0.0038V+13.471)t^{1/2}+0.1622(-V)^{1/2}+48.442$. **Conclusion** The electrostatic field of electret can regulate the release velocity of drug from 5-Fu patch and the polarity and equivalent surface potential of electret are the key influence factors for the regulation.

Keywords: electret; 5-fluorouracil; drug release rule; linear regression analysis

前言

研究表明5-氟尿嘧啶(5-Fu)在增生性瘢痕的治

疗中表现出较好疗效,但常用病灶注射和局部湿敷的给药方式存在5-Fu用量不好控制的问题,患者用药顺应性较差^[1-3]。驻极体是一类可以长久储存电荷或维持电极化状态的材料,可长时间向外界提供相对稳定的静电场^[4-7]。将驻极体用于经皮给药系统,其静电场可有效改变皮肤角质层层状类脂的有序排列,使其排列松弛,细胞间距增大,有效降低皮肤对药物的屏障作用,增加药物的渗透速率^[8-9]。此外,驻极体作为静电场供给源,可调节生物体及其组织的驻极态,对生物健康具有积极的作用^[10-11]。为进

【收稿日期】2018-07-11

【基金项目】国家自然科学基金(51477175)

【作者简介】梁合鹃,硕士,助教,研究方向:驻极体缓控释透皮给药, E-mail: 1056678183@qq.com

【通信作者】江键,教授,博士生导师,研究方向:驻极体生物效应在医学中的应用和驻极体缓控释透皮给药系统, E-mail: jjiang@smmu.edu.cn

进一步优化5-Fu用药方案,本课题组将驻极体用于5-Fu经皮给药系统,旨在借助驻极体的静电场作用5-Fu贴剂实现对5-Fu用药的可控缓释,在确保理想疗效的同时最大程度降低5-Fu对人体的毒副作用。研究驻极体5-Fu贴剂内药物释放规律并将其模型化,对临床上5-Fu及与之相似的极性小分子药物的经皮给药奠定了理论基础,具有重要的研究意义。

1 材料与方法

1.1 实验材料和主要试剂

聚丙烯薄膜(PP,厚13 μm ,日本东丽株式会社),5-Fu(上海生物工程有限公司),Eudragit E100(德国Rohm公司),水合氯醛、无水乙醇、柠檬酸三丁酯(上海国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 贴剂制备

1.2.1 驻极体的制备 常温条件下,借助栅控恒压充电系统(大连理工大学静电与特种电研究所研制)对大小为6 cm×6 cm洁净的双裸面PP膜进行充电。针压参数为+15 000 V(或-15 000 V),分别控制栅压参数为2 000、1 000、500 V(或-2 000、-1 000、-500 V),注极8 min,即可制得2 000、1 000、500 V(或-2 000、-1 000、-500 V)的驻极体。

1.2.2 5-Fu贴剂与驻极体5-Fu贴剂的制备 将适量Eudragit E100、柠檬酸三丁酯、5-Fu按特定顺序常温充分溶解于无水乙醇,得到透明粘稠液体。将该液体均匀涂抹于聚丙烯薄膜上,涂抹面积4 cm×4 cm,常温下自然挥干12 h后覆盖防粘层,即可制得5-Fu贴剂。将5-Fu贴剂分别与2 000、1 000、500、-2 000、-1 000、-500 V驻极体组合,制得相应参数的驻极体5-Fu贴剂。

1.3 贴剂粘性与贴剂药物释放量测量 贴剂粘性的测量参照国标GB 4851-1988规定的方法测定^[12]。利用Franz透皮扩散仪(RYJ-12B)和高效液相色谱仪对5-Fu贴剂与驻极体5-Fu贴剂的药物自然释放量进行测量。Franz扩散池接受室中注满PBS缓冲液(pH=7.4),将5-Fu贴剂和不同参数的驻极体5-Fu贴剂固定于供给室与接受室之间,贴剂胶面朝向接受室并与PBS缓冲液恰好接触,水浴温度设为37 $^{\circ}\text{C}$,磁力搅拌转速设为500 r/min,分别于2、4、8、12、24、36、48、72 h从接受池取样,同时补充等量缓冲液,样品经0.22 μm 微孔滤膜过滤后得到5-Fu溶液,借助高效液相色谱仪(型号为LC-2010,日本岛津公司)测定峰面积A值,并根据5-Fu的标准曲线确定贴剂的5-Fu累积释药量。

高效液相的工作条件为:色谱柱C18柱(迪马公司,柱长250.0 mm,柱内径4.6 mm,填料颗粒直径5

μm),检测波长265 nm,流速1 mL/min,柱温40 $^{\circ}\text{C}$,进样量10 μL 。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行回归分析,根据判定系数 R^2 评判数据拟合优度,统计检验水平为0.05。

2 实验结果

2.1 驻极体5-Fu贴剂静电场稳定性

由于驻极体具有长久储存电荷的能力,其周围会存在静电场,5-Fu贴剂置于该静电场中,贴剂两侧会形成一定大小的电势差,称为贴剂两侧电势差,大小定义为驻极体等效表面电位与驻极体透过贴剂等效表面电位的差值。可用贴剂两侧电势差大小来衡量贴剂内静电场的强弱。为定性分析不同极性、不同等效表面电位驻极体5-Fu贴剂中静电场大小及变化规律,实验中对不同极性、不同等效表面电位驻极体作用的5-Fu贴剂两侧电势差随时间的变化进行测量,结果如图1所示。0~168 h,正负极性驻极体5-Fu贴剂两侧电势差随时间延长呈指数规律增大。0~24 h,驻极体5-Fu贴剂两侧电势差值均迅速变大,24 h后基本趋于稳定;且驻极体等效表面电位越大,贴剂两侧电势差增大速率越大,稳定后电势差也越大,如图1所示,500、1 000、2 000 V驻极体分别作用5-Fu贴剂72 h,贴剂两侧电势差稳定值分别为30、100、265 V;负极性驻极体作用时规律同正极性驻极体一致。说明驻极体等效表面电位可调控5-Fu贴剂内稳定静电场的大小。

2.2 驻极体5-Fu贴剂的黏性

贴剂的持黏力(注:持黏力以200 g砝码悬挂于垂直固定贴剂的掉落时间来表示,以min为计量单

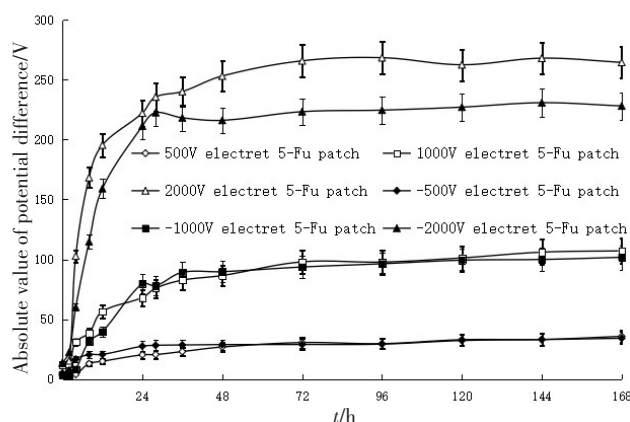


图1 贴剂两侧电势差随时间的变化($n=10$)

Fig.1 Absolute value of potential difference between two sides of the patch changing with time ($n=10$)

位)是衡量贴剂内聚力强弱的一个常用指标^[4],其大小直接反应出贴剂黏性的强弱,持黏力越大,黏性越大,反之亦然。表1给出5-Fu贴剂、±500、±1 000、±2 000 V驻极体贴剂的持黏力值。结果显示:(1)驻极体作用5-Fu贴剂可一定程度降低贴剂的持黏力;(2)贴剂持黏力大小与驻极体等效表面电位的大小

呈现负相关的关系,表面电位越大,贴剂黏性越小,如2 000、1 000 V驻极体5-Fu贴剂的持黏力分别大致降为5-Fu贴剂的72.38%和85.65%;(3)等效表面电位相同的正负极性驻极体5-Fu贴剂的持黏力大小无统计学差异。这表明驻极体5-Fu贴剂的黏性可通过改变驻极体等效表面电位大小来改变。

表1 驻极体5-Fu贴剂的持黏力(n=5)
Tab.1 Lasting adhesion of eletret 5-fluorouracil (5-Fu) patch (n=5)

Item	5-Fu patch	Positive eletret 5-Fu patch/V			Negative eletret 5-Fu patch/V		
		500	1 000	2 000	-500	-1 000	-2 000
Lasting adhesion/min	83.96±4.65	82.42±3.27	71.91±5.50	60.77±5.28	82.48±4.42	72.32±3.83	61.25±5.94

2.3 贴剂药物释放规律

表2给出5-Fu贴剂与不同极性、不同等效表面电位的驻极体5-Fu贴剂药物释放实验0~72 h各类贴剂不同时刻的药物累积释放量。实验数据显示:(1)0~72 h,所有贴剂中药物累积释放量随时间增加均呈现上升趋势,相同时间间隔内,累积释药量的增长速率逐渐减小;(2)同一时刻,与5-Fu贴剂自然累积释药量相比,驻极体5-Fu贴剂累积释药量均有不同程度的增加,且驻极体等

效表面电位越高,贴剂累积释药量越大。72 h,1 000、2 000、-1 000、-2 000 V驻极体5-Fu贴剂的累积释药量分别是5-Fu贴剂累积释药量的1.18、1.31、1.24、1.40倍,说明驻极体可调控5-Fu贴剂内药物释放速率;(3)同一时刻,相同等效表面电位,负极性驻极体5-Fu贴剂的累积释药量多于正极性驻极体5-Fu贴剂。以上结果表明,驻极体5-Fu贴剂累积释药量随时间变化规律受驻极体极性和等效表面电位大小调控。

表2 贴剂各时刻累积释药量(n=6, μg·cm⁻²)
Tab.2 Cumulative drug release from patch at different time points (n=6, μg·cm⁻²)

t/h	5-Fu patch	Positive eletret 5-Fu patch/V			Negative eletret 5-Fu patch/V		
		500	1 000	2 000	-500	-1 000	-2 000
2	55.06±11.11	63.28±13.90	69.10±15.04	72.33±17.30	66.82±15.78	72.17±16.27	74.07±17.48
4	74.25±90.27	75.00±16.32	83.46±19.74	86.80±19.91	79.43±18.80	87.74±20.44	90.83±20.37
8	90.27±20.68	91.36±21.22	100.35±23.70	111.79±26.42	94.63±22.87	105.00±20.40	119.34±17.72
12	102.55±14.27	104.68±14.72	115.19±17.89	128.11±20.27	109.20±17.65	118.97±18.40	133.76±19.81
24	122.56±18.34	125.35±19.53	137.81±20.71	158.07±24.58	130.14±20.50	143.60±21.15	167.49±23.45
36	135.84±20.34	140.98±21.26	156.91±23.55	177.63±27.01	145.75±16.73	165.59±24.27	190.15±27.72
48	142.62±10.70	149.25±19.40	173.27±24.80	192.24±26.37	156.73±19.47	179.66±25.17	205.40±26.99
72	156.14±20.46	163.12±21.43	184.82±25.49	204.88±28.93	169.23±23.07	193.67±27.01	217.98±30.01

2.4 贴剂药物释放规律的线性回归分析

2.4.1 贴剂药物释放量对时间的线性回归分析 为进一步探究驻极体5-Fu贴剂的药物释放规律,采用SPSS 21.0 统计学软件分别将5-Fu贴剂与±500、±1 000、±2 000 V驻极体5-Fu贴剂的单位面积累积释药量(Q)对扩散时间(t^{1/2})进行线型回归分析,结果如表3所示。数据拟合结果显示:(1)本研究中5-Fu贴剂和不

同参数的驻极体5-Fu贴剂的药物释放规律均满足Higuchi方程:

$$Q=at^{1/2}+b$$
(1)

式中,a、b为扩散系数。模型的拟合优度较高(判定系数R²均大于0.96),说明用Higuchi方程能够较好描述上述贴剂药物自然释放规律;(2)扩散系数a、b数值上表现出与驻极体极性和等效表面电位大小相关;(3)驻极

表3 贴剂累积释药量随时间变化规律线性回归模型

Tab.3 Linear regression model of cumulative drug release from 5-Fu patch at different time points

SN	Patch	Regression equation	ANOVA		R^2
			F value	Sig.	
1	5-Fu patch	$Q=13.767t^{1/2}+48.052$	144.908	0.000	0.960
2	500 V 5-Fu patch	$Q=14.326t^{1/2}+49.624$	256.653	0.000	0.977
3	1 000 V 5-Fu patch	$Q=16.799t^{1/2}+51.976$	333.999	0.000	0.982
4	2 000 V 5-Fu patch	$Q=19.402t^{1/2}+54.127$	193.273	0.000	0.970
5	-500 V 5-Fu patch	$Q=14.767t^{1/2}+52.503$	276.107	0.000	0.979
6	-1 000 V 5-Fu patch	$Q=17.578t^{1/2}+54.159$	370.163	0.000	0.984
7	-2 000 V 5-Fu patch	$Q=21.059t^{1/2}+55.062$	181.516	0.000	0.968

SN: Serial number; ANOVA: Analysis of variance; Sig.: Significance test

体极性相同时,等效表面电位越大, a 、 b 值越大;(4)驻极体等效表面电位相同,负极性驻极体 5-Fu 贴剂的方程中 a 、 b 值均大于对应的正极性驻极体 5-Fu 贴剂。

2.4.2 贴剂药物释放量对驻极体等效表面电位的线性回归分析 为了进一步探究驻极体极性、等效表面电位对 5-Fu 贴剂药物释放的调控规律,用 SPSS 21.0 统计学软件将 a 、 b 对驻极体等效表面电位 ($V^{1/2}$) 进行线性回归分析,结果如表 4 所示。表 4 结果显示:正负极性驻极体 5-Fu 贴剂药物累积释放量对等效表面电位的线性回归方程,判定系数 R^2 均大于 0.93, P 值均小于 0.05,数据拟合优度较高。

表4 系数 a 、 b 对 V 的回归模型Tab.4 Regression coefficient a and b based on the equivalent surface potential V in the regression model

Potential	Regression equation	ANOVA		R^2
		F value	Sig.	
$V>0$	$a=0.003V+13.47$	63.222	0.015	0.969
	$b=0.1366V^{1/2}+47.574$	27.557	0.034	0.932
$V<0$	$a=0.0038(-V)+13.471$	115.333	0.009	0.983
	$b=0.1622(-V)^{1/2}+48.442$	51.467	0.019	0.963

将贴剂各时刻累积释药量的模型计算值与实际测量值进行比较,结果如图 2 所示,各实验组贴剂各时刻累积释药量的模型计算值与实测值的平均相对误差均小于 6.3%,说明此模型能够较好地描述 0~72 h 驻极体 5-Fu 贴剂的药物释放规律。

因此,驻极体 5-Fu 贴剂的药物释放规律线性回归方程为: $V=0$ 时, $Q=13.767t^{1/2}+48.052$; $V>0$ 时, $Q=(0.003V+$

$13.47)t^{1/2}+0.1366V^{1/2}+47.574$; $V<0$ 时, $Q=(-0.0038V+13.471)t^{1/2}+0.1622(-V)^{1/2}+48.442$ 。

3 讨论

实验中所制备的 5-Fu 贴剂与驻极体 5-Fu 贴剂属于凝胶类贴剂,其药物释放规律满足 Higuchi 方程^[13-15],这是研究中将 5-Fu 累积释药量 Q 对 $t^{1/2}$ 进行线性拟合的根本理论依据,而研究中所得到的 5-Fu 贴剂累积释药量线性回归方程也验证了该结论,从方程中可以看出,不加驻极体、正极性驻极体、负极性驻极体作用的 5-Fu 贴剂药物累积释药量 Q 随时间 t 的变化量形式上均满足 Higuchi 方程。在 3 种情况下, Q 随 t 变化量的大小与驻极体等效表面电位 V 紧密相关,当无驻极体作用(即 $V=0$)时,方程中系数 a 、 b 为常数, Q 只是 t 的函数。而正负极性驻极体作用时, Q 是 V 、 t 的函数,方程中系数 a 、 b 均是 V 的函数,与 V 呈现正相关的关系, V 越大, Q 越大,符合表 2 中贴剂累积释药量实验结果。出现该结果的机制在于:(1)驻极体作用 5-Fu 贴剂可能对贴剂黏性产生一定的影响,而 Higuchi 方程中扩散系数 a 、 b 是与贴剂黏性、药物分布有关的量;(2)压敏胶贴剂的黏性大小直接反应出该类贴剂内 E_{100} 分子的交联致密程度,贴剂黏性越大,对应贴剂中 E_{100} 分子空间结构就越致密,分子间的内聚力就越大,对 5-Fu 药物定向迁移形成的阻力越大,越不利于药物的释放,反之则有利于药物的释放^[16-18];(3)驻极体 5-Fu 贴剂黏性受其静电场的调控。贴剂黏性实验结果表明驻极体等效表面电位 V 与贴剂黏性存在负相关的关系, V 越大,贴剂黏性越小。驻极体 5-Fu 贴剂静电场稳定性实验结果表明,驻极体等效表面电位 V 越大,贴剂两侧电势差

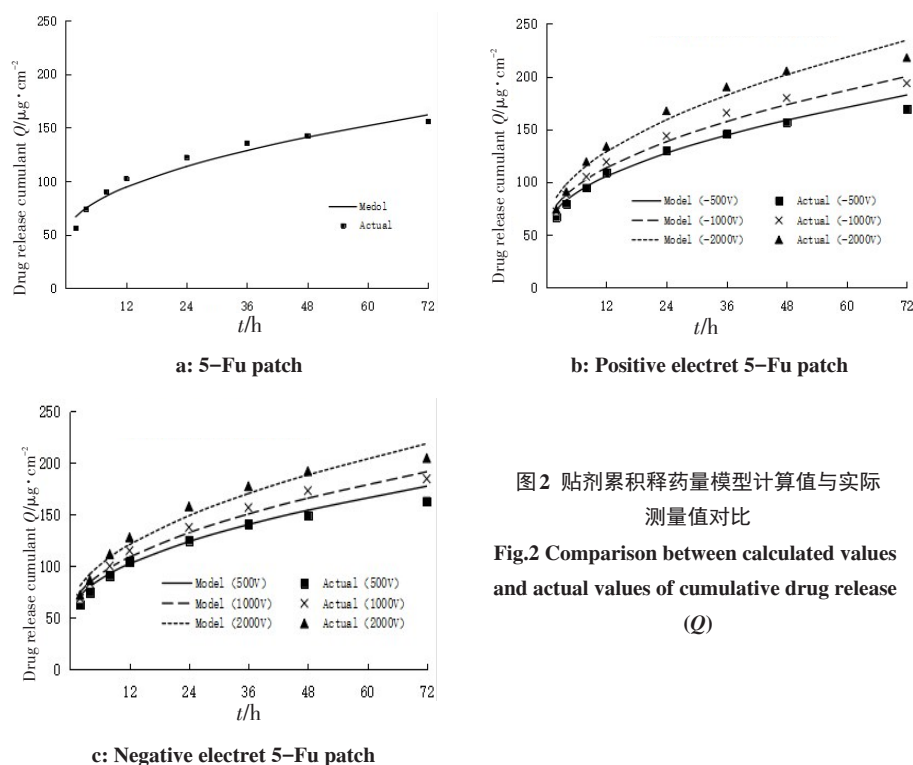


图2 贴剂累积释药量模型计算值与实际测量值对比

Fig.2 Comparison between calculated values and actual values of cumulative drug release (Q)

越大,贴剂内静电场稳定值越高,对具有极化性质的压敏胶来说,其极化现象越严重, E_{100} 分子在该静电场中所受到的静电力也越大,两方面因素共同作用下,使贴剂内 E_{100} 分子间的交联致密程度减弱,分子间作用力减弱,从而使贴剂黏性减弱,贴剂内药物释放速度更快^[19]。这也是不同等效表面电位驻极体5-Fu贴剂药物释放速度不同的主要原因。

此外,从回归方程中还可以看出,负极性驻极体作用下方程中的系数 a 、 b 均略大于正极性驻极体5-Fu贴剂。而相同等效表面电位的正负极性驻极体作用5-Fu贴剂时对其贴剂黏性的影响无统计学规律。所以,该处的差异可能是由于不同极性驻极体5-Fu贴剂内静电场对贴剂内药物分布的影响不同导致的。

实验中贴剂两侧电势差产生的主要原因包括两个方面:(1)由于贴剂厚度增加了测量面到驻极体表面的距离,驻极体在其上方存在的电势会随着距离的增加而减小;(2)介质的极化现象使得电场强度在介质内有一定程度的下降,即贴剂内会产生一定大小与方向相反的极化场强。鉴于实验中所做贴剂均是分布均匀、厚度相等的,故不同贴剂两侧电势差的差异更多体现在贴剂中电介质的极化现象中。所以,在一定条件下,体积两侧电势差大小可反映出贴剂内基质和药物的极化程度及其药物迁移情况。

贴剂内均匀分布的带负电荷的药物分子在驻极体提供的静电内会发生极化和定向迁移现象,宏观表现

为贴剂两侧电势差的增大或减小。药物分子极化、迁移方向和距离由其所处的静电场的强度决定,即由驻极体的极性和等效表面电位大小决定。正极性驻极体作用贴剂,等效表面电位 V 越高,5-Fu药物越靠近背衬层;同理,负极性驻极体作用贴剂,可得出 V 越大,5-Fu药物越背离背衬层,宏观上就表现为正极性驻极体5-Fu贴剂药物释放速度小于负极性5-Fu贴剂。

【参考文献】

- [1] 孔德平, 陈凯. 5-氟尿嘧啶对增生性瘢痕的作用研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1029-1031.
KONG D P, CHEN K. The effects of 5-fluorouracil on hypertrophic scar of rabbit ears[J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(8): 1029-1031.
- [2] APIKIAN M, GOODMAN G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars [J]. Australas J Dermatol, 2015, 45(2): 140-143.
- [3] KABEL A M, SABRY H H, SOROUR N E, et al. Comparative study between intralesional injection of bleomycin and 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars[J]. J Dermatol Dermatol Surg, 2016, 20(1): 32-38.
- [4] 徐立丽, 黄平, 苑旺, 等. 正极性聚丙烯驻极体外静电场对5-氟尿嘧啶贴剂中药物释放的影响[J]. 高电压技术, 2017, 43(6): 1925-1929.
XU L L, HUANG P, YUAN W, et al. Effect of external electrostatic field of positive PP electrets on release of 5-fluorouracil from adhesive patch[J]. High Voltage Engineering, 2017, 43(6): 1925-1929.
- [5] 郭鑫, 崔黎丽, 梁媛媛, 等. 负极性驻极体环孢菌素A贴剂的压电特性[J]. 高电压技术, 2014, 40(6): 1916-1920.
GUO X, CUI L L, LIANG Y Y, et al. Piezoelectric properties of negative electret cyclosporine A patch [J]. High Voltage Engineering, 2014, 40(6): 1916-1920.
- [6] 江键, 梁媛媛, 崔黎丽, 等. 静电场对大鼠皮肤角质层结构的调控[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2007, 27(6): 606-609.

- JIANG J, LIANG Y Y, CUI L L, et al. Regulation effect of electrostatic field on stratum corneum of rat skin[J]. Journal of Hebei University (Natural Science Edition), 2007, 27(6): 606-609.
- [7] 梁媛媛, 董法杰, 马琳, 等. 驻极体对大鼠皮肤显微结构影响的时间效应研究[J]. 广东工业大学学报, 2011, 28(2): 88-90.
- LIANG Y Y, DONG F J, MA L, et al. A study of the time effect of the influence of electret on rat skin structure[J]. Journal of Guangdong University of Technology, 2011, 28(2): 88-90.
- [8] 梁媛媛, 王美玲, 崔黎丽, 等. 驻极体产生的静电场与胰岛素的相互作用及其药效学初探[J]. 高电压技术, 2014, 40(6): 1909-1915.
- LIANG Y Y, WANG M L, CUI L L, et al. Interaction between electrostatic field generated by electret with insulin and its pharmacodynamics exploration [J]. High Voltage Engineering, 2014, 40(6): 1909-1915.
- [9] 黄平, 石岩, 郭鑫, 等. 正极性驻极体环孢菌素A贴剂的开路热刺激放电[J]. 高电压技术, 2015, 41(4): 1390-1394.
- HUANG P, SHI Y, GUO X, et al. Open thermally stimulated discharge of positive electret cyclosporine A patch [J]. High Voltage Engineering, 2015, 41(4): 1390-1394.
- [10] 包家立. 极低频电磁场的健康效应[J]. 高电压技术, 2015, 41(8): 2550-2561.
- BAO J L. Health effects of extremely low frequency electromagnetic fields[J]. High Voltage Engineering, 2015, 41(8): 2550-2561.
- [11] 曲敏, 毕卓悦, 唐雨萌, 等. 生物电磁技术应用及其相关健康风险评估对策[J]. 高电压技术, 2015, 41(8): 2625-2634.
- QU M, BI Z Y, TANG Y M, et al. Application of bio-electromagnetic technique and its related health risk assessment strategy [J]. High Voltage Engineering, 2015, 41(8): 2625-2634.
- [12] GB/T 4851-1988 中国标准书号[S]. 北京: 中国标准出版社, 1988.
- GB/T 4851-1988 China ISBN[S]. Beijing: Standards Press of China, 1988.
- [13] 周卫新, 袁永健, 石俭莉, 等. 压敏胶黏剂的研究进展[J]. 化工新型材料, 2009, 37(9): 37-43.
- ZHOU W X, YUAN Y J, SHI J L, et al. Research progress of pressure sensitive adhesives[J]. New Chemical Materials, 2009, 37(9): 37-43.
- [14] 刘鸿越, 江键, 马琳, 等. 驻极体及联用氮酮对环孢菌素A的体外透皮促渗作用[J]. 药学实践, 2012, 30(6): 440-442.
- LIU H Y, JIANG J, MA L, et al. Penetration enhancement of electret and united azone on cyclosporin A transdermal delivery *in vitro* [J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2012, 30(6): 440-442.
- [15] 陈力, 刘砚韬, 黄亮, 等. 缓控释系统药物释放的数学模型研究进展[J]. 中国药业, 2008, 17(11): 1-4.
- CHEN L, LIU Y T, HUANG L, et al. Research progress of mathematic model of sustained and controlled release system of drug release [J]. China Pharmaceuticals, 2008, 17(11): 1-4.
- [16] MURTHY N S, BOGUDA V A, PAYASADA K. Electret enhances transdermal drug permeation[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(1): 99-102.
- [17] 徐立丽, 苑旺, 梁媛媛, 等. 负极性驻极体静电场对5-氟尿嘧啶贴剂体外释放规律的影响[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(3): 294-299.
- XU L L, YUAN W, LIANG Y Y, et al. Effect of electrostatic field of negative polarity electret on *in vitro* release behavior of 5-fluorouracil patch[J]. Academic Journal of Second Military University, 2017, 38(3): 294-299.
- [18] 董岸杰, 张睿, 张建华, 等. 共聚物压敏胶的链段结构对其力学性能和药物释放的调控[J]. 天津大学学报, 2012, 45(11): 1011-1019.
- DONG A J, ZHANG R, ZHANG J H, et al. Effect of segment structure on mechanical properties and drug release behavior of copolymer pressure sensitive adhesives[J]. Journal of Tianjin University, 2012, 45(11): 1011-1019.
- [19] WOKOVICH A M, PRODDUTURI S, DOUB W H, et al. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion a critical safety, efficacy and quality attribute[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2006, 64(1): 1-8.

(编辑:陈丽霞)