

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0294

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

徐立丽¹, 苑旺¹, 梁媛媛¹, 郭鑫¹, 黄平¹, 崔黎丽^{2*}, 江健^{1*}

1. 第二军医大学基础部数学教研室, 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** 研究5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)贴剂的处方优化工艺及负极性驻极体静电场对5-FU体外释放规律的影响。**方法** 采用常温电晕充电技术制备-1 000 V 负极性驻极体和-2 000 V 负极性驻极体, 以压敏胶 Eudragit E100 为基质、柠檬酸三丁酯为增塑剂、水溶性氮酮为化学促渗剂制备负极性驻极体5-FU贴剂。单因素考察压敏胶 Eudragit E100、增塑剂、水溶性氮酮和负极性驻极体对5-FU贴剂相关参数的影响, 通过正交设计试验筛选5-FU贴剂的最优处方。利用改良的 Franz 扩散池和高效液相色谱仪研究负极性驻极体静电场对5-FU体外释放规律的影响。**结果** (1) 0.25 g Eudragit E100、增塑剂和 Eudragit E100 的质量比为 55:100、水溶性氮酮的质量分数为 3% 组合时为5-FU贴剂的最优处方。(2) -1 000 V 驻极体和-2 000 V 驻极体均促进了5-FU的体外释放, 且电压越高促进作用越强。(3) 与单用 3% 水溶性氮酮相比, 负极性驻极体联合质量分数为 3% 的水溶性氮酮进一步提高了5-FU的体外释放量($P < 0.05$)。**结论** 负极性驻极体与水溶性氮酮均能降低5-FU贴剂的持黏力, 促进5-FU的体外释放, 两者联合使用时促进作用更为显著。

[关键词] 驻极体; 5-氟尿嘧啶; 压敏胶贴剂; 水溶性氮酮; 静电场

[中图分类号] R 943.42 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)03-0294-06

Effect of electrostatic field of negative polarity electret on *in vitro* release behavior of 5-fluorouracil patch

XU Li-li¹, YUAN Wang¹, LIANG Yuan-yuan¹, GUO Xin¹, HUANG Ping¹, CUI Li-li^{2*}, JIANG Jian^{1*}

1. Department of Physics and Mathematics, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Inorganic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of prescription optimization of 5-fluorouracil (5-FU) patch and electrostatic field of the negative polarity electret on the *in vitro* release behavior of 5-FU from the 5-FU patch. **Methods** The corona charging technology at ambient temperature was applied for preparation of -1 000 V and -2 000 V negative polarity electrets. The negative polarity electret 5-FU patch was prepared by using Eudragit E100 as pressure-sensitive adhesive (PSA), tributyl citrate as plasticizer, and water-soluble azone as chemical permeation enhancer. We used the single factor method to investigate the influences of PSA, plasticizer, water-soluble azone and negative polarity electret on the relevant parameters of the 5-FU patch. The optimal prescription was screened by orthogonal design test. We also studied the influence of negative polarity electret on the *in vitro* release behavior of 5-FU from the 5-FU patch by using modified Franz diffusion cell and high-performance liquid chromatography. **Results** (1) The optimal prescription was fitting when the mass of Eudragit E100 was 0.25 g, the mass ratio of plasticizer to Eudragit E100 was 55:100 and the mass fraction of water-soluble azone was 3%. (2) Both the -1 000 V and -2 000 V negative polarity electrets used in this study promoted the *in vitro* release of 5-FU from the 5-FU patch; and the promoting effect was proportional to the surface potential of the electret. (3) Compared with the single use of 3% water-soluble azone, negative polarity electret combined with 3% water-soluble azone significantly increased the *in vitro* release of 5-FU from the 5-FU patch ($P < 0.05$). **Conclusion** Negative polarity electret and water-soluble azone can reduce the holding capacity of the 5-FU patch and promote the *in vitro* release of 5-FU from the 5-FU patch, and the promoting effect is more significant in the

[收稿日期] 2016-09-15 **[接受日期]** 2016-12-14

[基金项目] 国家自然科学基金(51477175), 第二军医大学校级军事课题(2013JSD2). Supported by National Natural Science Foundation of China (51477175) and Military Project of Second Military Medical University (2013JSD2).

[作者简介] 徐立丽, 硕士生. E-mail: 1273879053@qq.com

* 通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-81871219, E-mail: cuilili39@hotmail.com; Tel: 021-81870921, E-mail: jjiang@smmu.edu.cn

combination of them.

[Key words] electret; 5-fluorouracil; pressure-sensitive adhesive patch; water-soluble azone; electrostatic field

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 294-299]

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是一类抑制DNA合成的抗代谢药物,最初用于肿瘤治疗和青光眼手术,近年来广泛应用于瘢痕治疗并展现出良好的治疗效果^[1-5]。目前5-FU在治疗瘢痕时多采用病灶内注射的方式^[6],但病灶内注射是侵入性疗法,周期长,易造成患者疼痛及色素沉着、溃疡等不良反应^[7]。另有报道指出口服5-FU的生物利用率低,半衰期短(8~20 min),患者顺应性差^[8]。与皮下注射和口服给药相比,经皮给药系统具有无侵入性、自我管理方便、避免肝脏的首过效应、延长药物作用时间的优点^[9],鉴于经皮给药系统的这些优势,本实验将5-FU制备成经皮给药贴剂,以为临床瘢痕的治疗提供一种新的方法。

驻极体是一类能长期保存空间电荷和偶极电荷的功能电介质材料^[10]。作为一种物理促渗方法,驻极体在经皮给药系统中的应用已受到极大地关注。大量研究证明驻极体对小分子药物^[11-12]和大分子药物^[13-14]的经皮促渗效果显著,而驻极体对贴剂基质中药物的体外释放研究较少。本实验将5-FU制备成驻极体压敏胶贴剂,研究驻极体和化学促渗剂对5-FU贴剂体外释放规律的影响,为后期的贴剂药效考察奠定基础。

1 材料和方法

1.1 试剂与仪器 5-FU[生工生物工程(上海)股份有限公司];Eudragit E100(德国Rohm公司);柠檬酸三丁酯(上海国药集团化学试剂有限公司);水溶性氮酮(北京贝丽莱斯生物化学有限公司);无水乙醇、甲醇、冰乙酸、乙醇胺(上海国药集团化学试剂有限公司);其他试剂均为分析纯。

RYJ-6B型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器有限公司);FA1004型电子天平(上海天平仪器厂);Hi-tech超纯水系统(Hi-tech设备有限公司);DL-120B智能超声波清洗器(上海之信仪器有限公司);真空抽滤装置FB-01T(上海摩速科学器材有限公司);栅控电晕充电系统(大连理工大学静电与特种电研究所);ESR102A振动电容静电计(北京华晶

汇科技有限公司);初黏性试验仪(海达国际仪器有限公司);持黏性试验装置(自制);LC-2010高效液相色谱仪(岛津仪器有限公司)。

1.2 驻极体材料及制备

1.2.1 驻极体材料 聚丙烯(日本东丽株式会社,膜厚13 μm)。

1.2.2 驻极体的制备 将5 cm×5 cm的双裸面聚丙烯薄膜平铺于铝块上,室温下置于栅控恒压电晕充电系统上进行电晕充电,栅压分别为-1 000 V和-2 000 V,注极8 min。充电后驻极体的表面电位用表面电位计测量,分别制备得-1 000 V驻极体和-2 000 V驻极体。

1.3 负极性驻极体5-FU的制备

1.3.1 5-FU贴剂的制备 将适量Eudragit E100和柠檬酸三丁酯溶于一定量无水乙醇中,超声溶解20 min,加入10 mg 5-FU粉末,超声溶解至透明。冷却后涂布在5 cm×5 cm聚丙烯膜上,涂布面积为20.25 cm²。常温下自然挥干12 h,覆盖防黏层,制备得到5-FU贴剂。

1.3.2 5-FU贴剂的性质考察 初黏力的测定(滚球法):按GB4852-1984测定初黏力。持黏力的测定:按GB4851-1988测定持黏力。体外释放量的测定:将5-FU贴剂裁剪成合适大小,固定在Franz扩散池的供给室与接受室之间,背衬层向上,含药层面向接受室并与接收液(超声除气后的PBS, pH=7.4)恰好接触。(32.0±0.5)℃恒温水浴,磁力搅拌速度500 r/min,分别于2、4、8、12、24、36 h取样1 mL,同时补充等量接收液,样品经0.22 μm微孔滤膜过滤后,高效液相色谱仪测定峰面积A值并进行定量分析。

1.3.3 含化学促渗剂5-FU贴剂的制备 参照1.3.1项下5-FU贴剂的制备方法,在混合溶液中加入一定质量浓度的水溶性氮酮,制备得到含化学促渗剂的5-FU贴剂。

1.3.4 负极性驻极体5-FU贴剂的制备 将5-FU贴剂和含化学促渗剂5-FU贴剂的背衬层分别置于-1 000 V驻极体和-2 000 V驻极体的充电面上,

制备得到负极性驻极体 5-FU 贴剂和含化学促渗剂的负极性驻极体 5-FU 贴剂。

1.4 药物分析方法的建立 利用高效液相色谱法建立 5-FU 的标准曲线。色谱柱: Diamonsil C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm; Dikma 公司), 流动相: 甲醇-缓冲盐溶液 (体积比 5 : 95; 缓冲盐溶液由去离子水、0.15% 乙酸和 0.15% 乙醇胺混合配制), 检测波长 265 nm, 流速 1 mL/min, 柱温 60 °C, 进样量 10 μL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用重复测量设计资料的方差分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 5-FU 标准曲线的建立 在给定的色谱条件下, 5-FU 标准溶液在 10~400 μg/mL 浓度之间的药物浓度 (C) 与峰面积 (A) 线性关系良好 ($A = 349.85C + 35.922, R = 0.9999$)。其他组分对测定无干扰, 高、中、低 3 个不同浓度的日内、日间相对标准偏差 (RSD) 均小于 3%, 相对回收率大于 99%。

2.2 含化学促渗剂 5-FU 贴剂的处方优化

2.2.1 增塑剂和压敏胶对 5-FU 贴剂黏力的影响 由表 1 和表 2 可知, 单因素考察发现增塑剂与 E100 的质量比和 Eudragit E100 的质量均会影响 5-FU 贴剂的初黏力和持黏力, 增塑剂与 Eudragit E100 的质量比或 Eudragit E100 的质量增加后, 5-FU 贴剂的初黏力呈不同程度的上升, 持黏力则呈不同程度的降低。

表 1 增塑剂对 5-FU 贴剂黏力的影响

Tab 1 Influence of plasticizer on adhesive power of 5-FU patch

n=5

$m(\text{plasticizer}) : m(\text{E100})$	Initial adhesion (ball number)	Holding capacity t/min, $\bar{x} \pm s$
30 : 100	3	>120.00
40 : 100	4	>120.00
45 : 100	8	123.26 ± 2.69
50 : 100	11	88.63 ± 1.41
55 : 100	12	69.61 ± 3.85
60 : 100	14	42.61 ± 2.82
70 : 100	18	23.89 ± 1.90
80 : 100	19	9.79 ± 1.07

5-FU: 5-Fluorouracil; E100: Eudragit E100

表 2 E100 对 5-FU 贴剂黏力的影响

Tab 2 Influence of E100 on adhesive power of 5-FU patch

n=5

E100 m/g	Initial adhesion (ball number)	Holding capacity t/min, $\bar{x} \pm s$
0.15	7	>120.00
0.20	8	95.88 ± 1.79
0.225	11	71.73 ± 1.31
0.25	12	62.61 ± 1.28
0.275	13	55.70 ± 2.46
0.30	14	47.68 ± 2.33
0.35	15	36.08 ± 2.47
0.40	16	27.78 ± 1.84

5-FU: 5-Fluorouracil; E100: Eudragit E100

2.2.2 化学促渗剂对 5-FU 贴剂黏力的影响 单因素考察发现不同质量分数的水溶性氮酮对 5-FU 贴剂的初黏力和持黏力均有影响。Eudragit E100 和增塑剂的用量不变时, 水溶性氮酮质量分数为 3% 和 5% 的含化学促渗剂 5-FU 贴剂的初黏力较 5-FU 贴剂 (对照组) 和 1% 的含化学促渗剂 5-FU 贴剂增加, 而持黏力下降; 且氮酮质量分数越高, 5-FU 贴剂的持黏力的下降越明显 (图 1)。

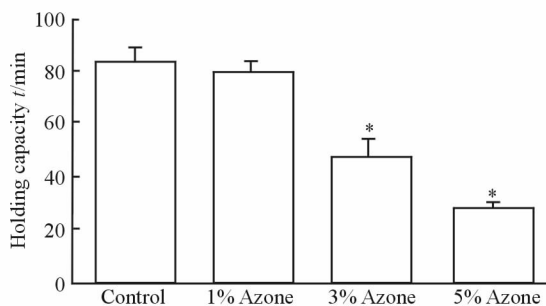


图 1 水溶性氮酮对 5-FU 贴剂持黏力的影响

Fig 1 Influence of water-soluble azone on holding capacity of 5-FU patch

Control: 5-FU patch; 1%-5% Azone: 5-FU patch with 1%-5% water-soluble azone. 5-FU: 5-Fluorouracil. * $P < 0.05$ vs control group. $n = 5, \bar{x} \pm s$

2.2.3 负极性驻极体对 5-FU 贴剂黏力的影响 由图 2 可知, 不同电压的负极性驻极体均会不同程度地降低 5-FU 贴剂的持黏力, 且电压越高持黏力降低越多。但不同电压的负极性驻极体对 5-FU 贴剂的初黏力无明显影响。

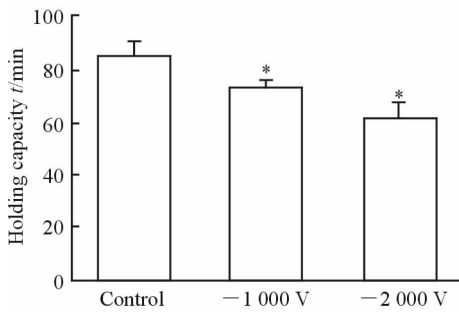


图2 负极性驻极体对5-FU贴剂持黏力的影响

Fig 2 Influence of negative polarity electret on holding capacity of 5-FU patch

Control: 5-FU patch; -1000 V: 5-FU patch with -1000 V negative polarity electret; -2000 V: 5-FU patch with -2000 V negative polarity electret. 5-FU: 5-Fluorouracil. * $P < 0.05$ vs control group. $n=5$, $\bar{x} \pm s$

2.2.4 含化学促渗剂5-FU贴剂的最优处方 单因素考察各影响因素后,以初黏力、持黏力和体外释放量为指标,选用L9(3³)正交表进行试验,利用综合平衡法分析后,确定含化学促渗剂5-FU贴剂的最终优化处方:Eudragit E100为0.25 g、*m*(增塑剂):*m*(E100)=50:100、水溶性氮酮的质量分数为3%、5-FU为10 mg。

2.3 5-FU贴剂体外释放量的影响因素

2.3.1 3%水溶性氮酮对5-FU贴剂体外释放量的影响 图3所示为5-FU贴剂和含3%水溶性氮酮5-FU贴剂36 h内的体外释放曲线,由图可见:(1)5-FU贴剂2 h的体外释放量达(77.58 ± 6.78) μg/cm²,存在突释现象,随后体外释放量平稳上升。36 h的累积释放量为(132.99 ± 1.40) μg/cm²,累积释放率为26.93%,其释放规律满足Higuchi方程,即 $Q=2.4665\sqrt{t}+12.294$ ($r=0.9985$)。(2)与5-FU贴剂相比,含3%水溶性氮酮5-FU贴剂的体外释放量明显增加,2 h的体外释放量达(95.36 ± 7.45) μg/cm²,是5-FU贴剂的1.23倍;36 h的累积释放量为(300.65 ± 9.34) μg/cm²,累积释放率为60.88%,是5-FU贴剂的2.26倍。含3%水溶性氮酮5-FU贴剂的释放规律满足Higuchi方程,即 $Q=8.9101\sqrt{t}+6.5082$ ($r=0.9948$),其释放速率高于5-FU贴剂。

2.3.2 负极性驻极体对5-FU贴剂体外释放量的影响 图4所示为-1000 V负极性驻极体和-2000 V负极性驻极体5-FU贴剂的体外释放曲

线。由图可见,36 h时-1000 V负极性驻极体5-FU贴剂的累积释放量为(151.84 ± 2.16) μg/cm²,是5-FU贴剂(对照组)的1.14倍;36 h时-2000 V负极性驻极体5-FU贴剂的累积释放量为(181.17 ± 11.95) μg/cm²,是5-FU贴剂的1.36倍。-1000 V负极性驻极体和-2000 V负极性驻极体均促进了5-FU贴剂的体外释放,而且较高电压的-2000 V负极性驻极体对药物体外释放的促进作用更强($P < 0.05$)。与对照组相比,在0~4 h之间负极性驻极体组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),贴剂释放8 h后,负极性驻极体组的体外释放量高于对照组($P < 0.05$)。

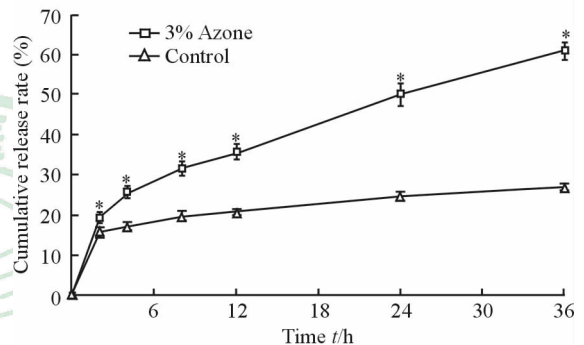


图3 3%水溶性氮酮对5-FU贴剂体外释放率的影响

Fig 3 Influence of 3% water-soluble azone on cumulative release rate of 5-FU in vitro

Control: 5-FU patch; 3% Azone: 5-FU patch with 3% water-soluble Azone. 5-FU: 5-Fluorouracil. * $P < 0.05$ vs control group. $n=6$, $\bar{x} \pm s$

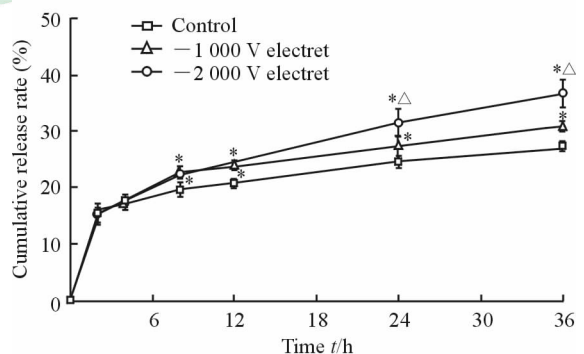


图4 负极性驻极体对5-FU贴剂体外释放率的影响

Fig 4 Influence of negative polarity electret on cumulative release rate of 5-FU in vitro

Control: 5-FU patch; -1000 V electret: 5-FU patch with -1000 V negative polarity electret; -2000 V electret: 5-FU patch with -2000 V negative polarity electret. 5-FU: 5-Fluorouracil. * $P < 0.05$ vs control group; $\triangle P < 0.05$ vs -1000 V electret group. $n=6$, $\bar{x} \pm s$

2.3.3 3%水溶性氮酮联合负极性驻极体对5-FU贴剂体外释放量的影响 图5所示为3%水溶性氮

酮联合负极性驻极体 5-FU 贴剂的释放曲线。与单用 3% 水溶性氮酮相比,3% 水溶性氮酮与负极性驻极体联合使用时 5-FU 贴剂的体外释放量更高 ($P < 0.05$),36 h 时 3% 水溶性氮酮联合 -1 000 V 负极性驻极体组 5-FU 的累积释放量为 $(373.53 \pm 26.00) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,是 3% 水溶性氮酮组的 1.24 倍;36 h 时 3% 水溶性氮酮联合 -2 000 V 负极性驻极体组 5-FU 的累积释放量为 $(452.11 \pm 32.24) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,是 3% 水溶性氮酮组的 1.50 倍。

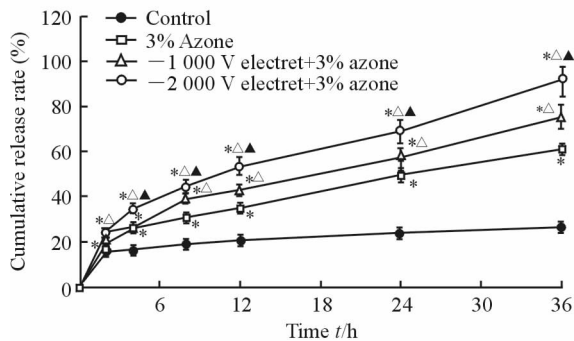


图 5 3% 水溶性氮酮联合负极性驻极体对 5-FU 贴剂体外释放率的影响

Fig 5 Influence of 3% water-soluble azone combined with negative polarity electret on cumulative release rate of 5-FU *in vitro*

Control: 5-FU patch; 3% Azone: 5-FU patch with 3% water-soluble azone; -1 000 V electret + 3% azone: 5-FU patch with 3% water-soluble azone combined with -1 000 V negative polarity electret; -2 000 V electret + 3% azone: 5-FU patch with 3% water-soluble azone combined with -2 000 V negative polarity electret. 5-FU: 5-Fluorouracil. * $P < 0.05$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs 3% azone group; $\blacktriangle P < 0.05$ vs -1 000 V electret + 3% azone group. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$

3 讨论

本实验以 5-FU 为模型药物,聚丙烯酸酯 Eudragit E100 为基质,柠檬酸三丁酯为增塑剂,制备了 5-FU 压敏胶贴剂,按《中华人民共和国药典》规定考察 5-FU 贴剂的初黏力、持黏力和体外释放量,结果显示制备的 5-FU 贴剂有较好的初黏力和持黏力,体外释放规律满足 Higuchi 方程。

水溶性氮酮的促渗作用具有浓度依赖性,浓度越高体外释放量越多。这是因为化学促渗剂也是一种成形剂,会进入压敏胶的交联网络中,影响贴剂的机械性能,改变贴剂的内聚力^[15]。持黏力是贴剂内聚强度的体现,取决于基体树脂的相对分子质量和

交联密度^[16]。水溶性氮酮加入后,5-FU 贴剂的交联密度减小,导致小分子药物向 5-FU 贴剂表面迁移的速率加快。当加入水溶性氮酮的质量分数为 5% 时,贴剂出现拉丝,从皮肤揭下时有残胶,所以本研究优选水溶性氮酮的质量分数为 3%。与对照组相比,3% 水溶性氮酮的加入提高了 5-FU 贴剂中 5-FU 的体外释放量,可能是因为亲水性药物 5-FU 在全疏水性聚丙烯酸酯 Eudragit E100 中的兼容性差^[17],水溶性氮酮的加入增强了 5-FU 在压敏胶中的兼容性,从而使药物的体外释放量增多。

皮肤角质层是药物经皮渗透的最大障碍,往往需利用物理或化学促渗技术促进药物的经皮吸收。驻极体是一种常用的物理促渗技术,有不少学者已证明驻极体可以促进药物的经皮吸收^[12-14,18-20]。本实验进一步研究了负极性驻极体对 5-FU 贴剂药物释放规律的影响,结果显示不同电压的负极性驻极体对贴剂药物的体外释放均有不同程度的促进作用,且电压越高促进作用越强。这可能是因为 5-FU 是小分子极性药物,具有二元弱酸结构^[21],离子型带负电,而负极性驻极体为贴剂提供了较稳定的静电场,与 5-FU 产生了静电排斥力,给予了 5-FU 向表面迁移的推力,从而促进了 5-FU 的体外释放。为进一步研究负极性驻极体促进贴剂药物体外释放的机制,本实验研究了负极性驻极体对 5-FU 贴剂初黏力和持黏力的影响,结果显示不同电压的负极性驻极体不同程度地降低了 5-FU 贴剂的持黏力,且电压越高持黏力降低越多,而对初黏力无明显影响。与水溶性氮酮相比,负极性驻极体对 5-FU 贴剂黏力的影响较小。我们推测驻极体静电场可能降低了基质分子之间和药物与基质分子之间的作用力,使 5-FU 贴剂的内聚力下降,宏观上表现为 5-FU 贴剂的持黏力下降。在 5-FU 贴剂内聚力降低的情况下,静电排斥力的作用可能发挥得更好,加快了药物向 5-FU 贴剂表面迁移的速率。

为进一步比较改变持黏力和静电排斥力对 5-FU 贴剂体外释放量的作用,本研究将负极性驻极体与水溶性氮酮联合作用于 5-FU 贴剂。结果显示,-2 000 V 负极性驻极体联合水溶性氮酮组 5-FU 的累积释放量达 $(452.11 \pm 32.24) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,是 3% 水溶性氮酮组的 1.50 倍。这说明两者联用对 5-FU 贴剂的体外释放具有协同促进作用。与水溶

性氮酮对5-FU贴剂持黏力的改变程度相比,两者联用对5-FU贴剂持黏力的改变有所增加,说明负性驻极体与水溶性氮酮联用更大程度地降低了5-FU贴剂的交联密度,使药物释放的阻力进一步减小,负性驻极体对5-FU的静电排斥作用发挥得更充分。

综上所述,驻极体静电场不仅可以作用于皮肤,降低角质层的渗透阻力从而促进药物的经皮吸收,还能够改变贴剂基质分子之间的作用力。驻极体静电场可以影响5-FU贴剂的黏力,并能够利用静电排斥力使极性药物分子极化,进而改变药物向贴剂表面的迁移速率,增加药物的体外释放量。

[参考文献]

[1] HAURANI M J, FOREMAN K, YANG J J, SIDDIQUI A. 5-Fluorouracil treatment of problematic scars[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123: 139-148.

[2] POETSCHKE J, GAUGLITZ G G. Current options for the treatment of pathological scarring[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016, 14: 467-477.

[3] 武晓莉,刘伟,曹谊林. 低浓度5-氟尿嘧啶抑制血管增生在瘢痕疙瘩综合治疗中的作用初探[J]. *中华整形外科杂志*, 2007, 22: 44-46.

[4] KHAN M A, BASHIR M M, KHAN F A. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of Keloid and Hypertrophic scars[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64: 1003-1007.

[5] HUANG L, CAI Y J, LUNG I, LEUNG B C, BURD A. A study of the combination of triamcinolone and 5-fluorouracil in modulating keloid fibroblasts *in vitro*[J/OL]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66: e251-e259. doi: 10.1016/j.bjps.2013.06.004.

[6] JONES C D, GUIOT L, SAMY M, GORMAN M, TEHRANI H. The use of chemotherapeutics for the treatment of keloid scars[J]. *Dermatol reports*, 2015, 7: 5880.

[7] GAUGLITZ G G. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2013, 6: 103-114.

[8] HUSSAIN A, HAQUE W, SINGH S K, AHMED F J. Optimized permeation enhancer for topical delivery of 5-fluorouracil-loaded elastic liposome using Design Expert: part II [J]. *Drug deliv*, 2015, 23: 1242-1253.

[9] PRAUSNITZ M R, LANGER R. Transdermal drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26: 1261-1268.

[10] 夏钟福. 驻极体[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 1-2.

[11] 孔玉秀,程亮,肖永恒,王冬,江键,崔黎丽. 驻极体利多卡因贴剂的透皮促渗作用[J]. *第二军医大学学报*, 2009, 30: 469-472.

KONG Y X, CHENG L, XIAO Y H, WANG D, JIANG J, CUI L L. Enhancing effects of electret on transdermal delivery of lidocaine patches *in vitro*[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2009, 30: 469-472.

[12] 侯雪梅,崔黎丽,江键,李国栋,梁媛媛,宋茂海,等. 驻极体与化学促渗剂对美洛昔康促渗作用的比较研究[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28: 709-713.

HOU X M, CUI L L, JIANG J, LI G D, LIANG Y Y, SONG M H, et al. Comparison of electret and chemical enhancers in enhancing transdermal delivery of meloxicam[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2007, 28: 709-713.

[13] 刘鸿越,江键,马琳,梁媛媛,董法杰,崔黎丽. 驻极体及联用氮酮对环孢菌素A的体外透皮促渗作用[J]. *药学实践杂志*, 2012, 30: 440-442, 466.

[14] 苑旺,梁媛媛,崔黎丽,江键,王美玲,石岩. 正极性聚丙烯驻极体对糖尿病大鼠皮肤结构的影响[J]. *中国医学物理学杂志*, 2015, 32: 835-840.

[15] SAVOJI H, MEHDIZADEH A, RAMAZANI SAADAT ABADI A. Transdermal nitroglycerin delivery using acrylic matrices: design, formulation, and *in vitro* characterization[J]. *ISRN Pharm*, 2014, 2014: 493245.

[16] 周卫新,袁永健,石俭莉,虞小松. 压敏胶黏剂的研究进展[J]. *化工新型材料*, 2009, 37: 37-39, 43.

[17] 董岸杰,张睿,张建华,邓联东. 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: 1013-1019.

[18] NARASIMHA SATHYANARAYANA MURTHY N S, BOGUDA V A, PAYASADA K. Electret enhances transdermal drug permeation [J]. *Biol Pharm bull*, 2008, 31: 99-102.

[19] CUI L L, LIANG L L, MA L, GUO X, LIU H Y, JIANG J. The combinational effect of PP electret and monolein on transdermal delivery of cyclosporin A *in vitro*[J]. *J Electrostat*, 2013, 71: 224-227.

[20] CUI L L, LIU H Y, MA L, LIANG Y Y, JIANG J. Enhanced transdermal delivery of cyclosporin a by electret and ethyl oleate [J]. *IEEE Trans Dielectr Electr Insul*, 2012, 19: 1191-1194.

[21] 邹浪,李晓芳,邓红,曹森. 氟尿嘧啶的理化性质及透皮促渗剂对氟尿嘧啶经皮渗透的研究[J]. *江西中医学院学报*, 2013(6): 63-66.