

文章编号: 1000-0887(2004) 04\_0400\_05

# 药物透皮参数的估计与研究<sup>\*</sup>

刘宇红<sup>1</sup>, 曾衍钧<sup>1</sup>, 许景锋<sup>2</sup>, 张梅<sup>2</sup>

(1. 北京工业大学 生物力学与医学信息研究所, 北京 100022;  
2. 北京军区总医院, 北京 100700)

(戴世强推荐)

**摘要:** 参考透皮给药的大量实验数据, 选择一种非线性回归模型作为相应的数学模型, 并通过这一模型中的透皮系数作为被估计的参数完成了这一工作, 同时给出了对 20 种药物的不同渗透系数的估计。最后的讨论中发现, 这一工作进一步支持了将皮肤视作单层渗透膜的理论。

**关键词:** 非线性回归模型; 渗透系数; 透皮给药

中图分类号: O212.1 文献标识码: A

## 引 言

透皮给药是一种新兴的给药方式, 利用皮肤作为药物进入体循环的门户, 发挥药物的治疗作用, 是对传统皮肤用药观念的突破<sup>[1~3]</sup>。与传统的给药方式相比, 它存在许多优点: 避免肝脏的“首过效应”; 减少人体血药浓度峰波谷的变化; 由于可维持恒定的血药浓度可增加疗效; 容易使用; 适于半衰期短的药物; 避免了胃肠道的副作用<sup>[4]</sup>。确定一种药物是否适合制成透皮给药制剂, 在理论上有一些重要的参数来刻画, 其中体外透皮实验所获得的数据是重要的参考依据之一。但是, 描述药物透皮特性的最重要参数——渗透系数, 是不能通过直接的实验数据得到的, 因此建立一个合理的数学模型来刻画药物在体外实验中的透皮规律, 并通过估计这一模型中的参数来得到我们所需要的信息的工作就变得尤为重要。在我们的药物体外透皮实验中, 可以直接测得的参数有两个: 观测到的时间以及在这一时间点所测得的接受液中药物的浓度, 根据药物浓度又可以计算出在这一时间点从皮肤表面渗透到接受液中的药物累积渗透量。

在我们所参阅的文献中, 研究人员的工作重心大多放在实验工作上<sup>[1,2,4,5]</sup>, 特别是关于药物体外透皮实验的实验仪器的改进和实验方法的完善的工作, 已取得了长足的进步<sup>[1~6]</sup>, 但是对于数据的处理, 基本上还停留在很简单的水平上。常规的做法是以药物的累积透皮量为纵轴, 观测时间为横轴作图, 将图形的规律和经验规律相结合, 认为图中趋于直线部分的斜率就是药物的透皮系数<sup>[5]</sup>。在我们的研究计划中, 将会对 400 种药物进行体外透皮实验, 以达到对有可能制成透皮制剂的药物的一个初步筛选。对于这样大的数据量, 更迫切需要一种带有普适性的数学模型来刻画不同种药物的透皮规律, 通过模型中参数的不同来反映药物的不同的透皮特征。同时, 在得到参数的估计之后, 也可以对未来某一时刻的药物累积透皮量进行预

\* 收稿日期: 2001\_11\_27; 修订日期: 2003\_12\_02

作者简介: 刘宇红(1972—), 女, 北京人, 博士生(E-mail: yuhong.liu@ivr.uni-heidelberg.de);

曾衍钧(联系人), Tel: + 86\_10\_67391685; Fax: + 86\_10\_67391610; E-mail: yjzeng@bjpu.edu.cn

测。因此我们将从观测数据入手,建立一个能够刻画按我们所用的实验方法进行药物体外透皮实验的数学模型。

## 1 实验材料与方法

实验仪器与材料:UV\_2100S 型紫外分光光度计;高速乳化机;雄性昆明种小白鼠;SZX\_B 型恒温水浴震荡器;所选实验药物均满足中国药典规定,其乳剂为北京军区总医院临床药物研究所自制。

离体鼠皮的制备:取雄性小白鼠,体重 18 g~ 20 g,于实验前 24 h 内电动脱毛,麻醉取皮,分离皮下组织及脂肪,选用无破损的皮肤浸于生理盐水中,在冰箱内于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷藏备用,至少在实验前 30 min 解冻并浸于生理盐水中。

体外释放研究:取鼠皮样本固定在扩散池一端,角质层面向给体室(扩散池管口直径  $D = 1.50\text{ cm}$ ,横截面积  $S = 1.766\text{ cm}^2$ ),精密称取乳剂 0.5 g,置给体室中涂匀,并与皮肤密切接触。将皮肤端浸于 100 ml 生理盐水释放液中,以  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$  恒温,30 次/min 恒速震荡。分别在 10 min, 20 min, 40 min 和 1h, 1.5h, 2h, 4h, 6h, 8h 间隔取样 5 ml,同时补充等体积释放液。样品用 UV\_2100S 测定吸收度,并分别计算药物含量,累积释放量。

## 2 关于非线性函数 $f(t, \theta)$ 的确定

在按我们前文所述的实验装置进行实验的情况下,如果将药物的累积透皮量\_时间曲线绘制出来,发现其明显不符合线性统计关系<sup>[7]</sup>,因此我们选择一个合适的非线性回归模型来刻画它<sup>[8,9]</sup>,下面推导模型函数  $f(t, \theta)$  的表达式。

首先,累积透皮量  $Q(\text{ug})$  会随时间的增长而增长,但它又受分子量、分子晶型、熔点等诸多因素的影响,因而有  $Q = f(t, \theta) + \varepsilon$  的形式,其中  $\varepsilon$  为随机观测误差;同时,它又不可能无限制地增长,用我们采用的实验装置和实验方法,将存在一个上限  $Q_0(\text{ug})$ ,在本实验中  $Q_0$  为实验开始前涂布于皮肤表面的药物量,已知;假设皮肤为单层膜结构,由 Fick's 第一扩散定律,药物的渗透速率与皮肤两侧的浓度差成正比;在整个实验过程中,由于相对涂于皮肤表面的药物乳剂量来说,药物渗透量的减少小到可以忽略不记,因此在时刻  $t$  时皮肤两侧的浓度差等于  $(Q_0 - Q)/(5 \times 10^5)$ ,  $5 \times 10^5$  为每次实验中涂于皮肤表面的乳剂质量,单位为 ug。由此,可以得到微分方程:

$$\frac{dQ}{dt} = K_p \cdot (Q_0 - Q)/(5 \times 10^5) \quad (1)$$

由此解出  $Q$ , 得到模型:

$$Q = Q_0 - \alpha e^{-K_p \cdot t/(5 \times 10^5)} + \varepsilon \quad (2)$$

其中  $\alpha, K_p$  为待估计的参数。今后为书写方便,将  $K_p/(5 \times 10^5)$  仍记为  $K_p$ 。

## 3 模型中参数的估计

由 Jennrich<sup>[10]</sup> 提出的定理,显然对于我们所构造的模型(2),存在关于参数  $\theta = (\alpha, K_p)$  的最小二乘估计,关键的问题是如何找到这个最小二乘估计(或其近似解)。在本模型中,记

$$S(\theta) = \|Q - f(t, \theta)\|^2 = (Q - f(t, \theta))' (Q - f(t, \theta)) = \sum_{i=1}^n (Q_i - (Q_0 - \alpha e^{-K_p \cdot t_i}))^2 \quad (3)$$

其中,  $t_i$  为观测时间点,  $Q_i$  为在每一个观测时间点得到的药物累积渗透量,  $n$  为观测总次数。

对  $\theta = (\alpha, K_p)'$  求导并令之为 0, 得到方程组

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n (Q_i - (Q_0 - \alpha e^{-K_p \cdot t_i})) \cdot e^{-K_p \cdot t_i} = 0, \\ \sum_{i=1}^n (Q_i - (Q_0 - \alpha e^{-K_p \cdot t_i})) \cdot e^{-K_p \cdot t_i} \cdot t_i = 0. \end{cases} \quad (4)$$

这是一个非线性方程组, 不可能求出关于  $\theta = (\alpha, K_p)'$  的估计  $\hat{\theta} = (\hat{\alpha}, \hat{K}_p)'$  的精确表达式, 但是可以用 Jennrich 给出的公式求近似解。

## 4 结 果

按第 1 节中所描述的实验方法, 我们用体外透皮实验最常用到的小鼠作为研究对象, 来观察并确定药物在乳剂机制中透过无毛小鼠皮肤的规律。对于每种药物, 我们重复做实验 3 次。鉴于皮肤自身的生理特点(个体不同, 皮肤的的渗透性会有所不同; 同一个体身体不同部位的皮肤渗透特性也不同, 等等), 我们在计算时不是简单的将 3 次实验观测记录的结果取平均值再求出渗透参数, 而是对每次实验得到的数据都用(2)式给出的模型来估计药物的透皮系数, 计算结果如表 1。

表 1 用非线性回归模型(2)计算得到的皮肤对 20 种药物的渗透系数

药物名称	$K_{p1}/(\text{ug}/\text{h} \cdot \text{cm}^2)$	$K_{p2}/(\text{ug}/\text{h} \cdot \text{cm}^2)$	$K_{p3}/(\text{ug}/\text{h} \cdot \text{cm}^2)$
辅酶	449.02	618.57	551.62
解痉灵	$1.09 \times 10^3$	$1.35 \times 10^3$	$2.23 \times 10^3$
苯甲酸	123.46	162.37	253.73
头孢塞肟钠	61.61	55.74	55.09
硫酸奎宁	10.68	11.66	10.99
美解眠	$2.11 \times 10^4$	$2.20 \times 10^4$	$2.06 \times 10^4$
杜冷丁	28.66	20.74	21.62
萨罗	$0.75 \times 10^4$	$5.05 \times 10^4$	$0.84 \times 10^4$
盐酸异丙肾上腺素	$3.65 \times 10^3$	$4.98 \times 10^3$	$4.13 \times 10^3$
马钱子	83.60	79.69	59.22
利血平	548.01	$1.04 \times 10^3$	$0.65 \times 10^3$
川芎嗪	137.43	99.25	87.09
甲苯硫酸新斯的明	$1.64 \times 10^4$	$2.40 \times 10^4$	...
盐酸山莨菪碱	$2.95 \times 10^4$	$0.61 \times 10^4$	$0.70 \times 10^4$
氢溴酸东莨菪碱	/	/	/
甲氧苄啶	30.01	26.84	33.52
肾上腺素	$2.77 \times 10^3$	$2.55 \times 10^3$	...
洛贝林	108.60	95.80	110.10
硫酸甲唑	40.80	52.28	54.80
盐酸普鲁卡因	68.98	66.26	...

注: 1. 下标  $i$  表示第  $i$  次实验; 2. ... 此次实验的数据缺失; 3./ 用公式(2) 给出的算法迭代不收敛。

## 5 讨 论

按照我们所提出的非线性回归模型估计药物的透皮系数,问题的物理含义非常清楚,而且拟合程度较好,在计算过程中我们用了 Matlab 软件,计算量也并不很大,最多的迭代次数不过 12 次(萨罗),一般的药物多迭代 7、8 次就收敛了(苯甲酸,头苞塞肟钠,硫酸奎宁,马钱子等),可见此模型还是合理的。

在我们所参阅的文献中,有些研究工作者的实验条件比我们优越得多,比如他们可以检测到药物的透皮失水量<sup>[7]</sup>,使给体室封闭于恒定的温度和湿度并保持恒定的药物浓度<sup>[8]</sup>,因此他们的数据会比我们的更精确,对药物透皮系数的估计也会更准确,甚至可以提出更简单的数学模型。正如前文所说,我们工作的目的之一是在大量的药物当中进行初步的筛选,以找出最有可能制成透皮给药制剂的药物,因此我们给出的模型是基于我们现有的实验条件和实验方法上的,今后如果实验条件和实验方法改善了,我们会进一步提出更恰当的模式。

我们提出的模型是建立在 Fick's 第一扩散定律的基础上的,这进一步支持了将皮肤视为单层渗透膜的理论。

同时,我们也看到,对于氢溴酸东莨菪碱,出现迭代过程不收敛的情况,进一步的研究发现,这是因为在计算  $(z'z)^{-1}$  时,由于  $z'z$  是奇异的,无法对此矩阵求逆。关于如何处理这一特殊情况,我们会有专门的文章进行讨论,在这里不作详细描述。

### [参 考 文 献]

- [1] Michniak B B, Player M R, Godwin D A, et al. In vitro evaluation of azone analogs as dermal penetration enhancers—V: Miscellaneous compounds[J]. *Int J Pharm*, 1998, **161**(2): 169—178.
- [2] Laugel C, Baillet A, Youenang Piemi M P, et al. Oil/water/oil multiple emulsions for prolonged delivery of hydrocortisone after topical application: comparison with simple emulsions[J]. *Int J Pharm*, 1998, **160**(1): 109—117.
- [3] FANG Jia\_zou, HUANG Yaw\_bin, LIN Huang\_hong, et al. Transdermal iontophoresis of sodium nonivamide acetate—IV: Effect of polymer formulations[J]. *Int J Pharm*, 1998, **173**(2): 227—240.
- [4] Levang A K, ZHAO Kai\_di, Singh Jagdish. Effect of ethanol/propylene glycol on the in vitro percentage absorption of aspirin, biophysical changes and macroscopic barrier properties of the skin[J]. *Int J Pharm*, 1999, **181**(2): 255—263.
- [5] Saija Antonella, Tomaino Antonio, Trombetta Domenico, et al. Influence of different penetration enhancers on in vitro skin permeation and in vitro photoprotective effect of flavonoids[J]. *Int J Pharm*, 1998, **173**(1): 127—140.
- [6] Cornwell P A, Tubek Joe A H P, Van Gompel Hans, et al. Glyceryl monocaprylate/caprate as a moderate skin penetration enhancers[J]. *Int J Pharm*, 1998, **171**(2): 243—255.
- [7] 朱军. 线性回归模型的原理及应用[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 1998.
- [8] 张小蒂. 应用回归分析[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 1991.
- [9] 韦博成. 近代非线性回归分析[M]. 南京: 东南大学出版社, 1989.
- [10] Jennrich R I. Asymptotic Properties of Nonlinear Least Squares Estimators [M]. *Ann Math Statist*, 1969.

## Method on Estimation of Drug's Penetrated Parameters

LIU Yu\_hong<sup>1</sup>, ZENG Yan\_jun<sup>1</sup>,  
XU Jing\_feng<sup>2</sup>, ZHANG Mei<sup>2</sup>

(1. Biomechanical and Medical Information Institute,  
Beijing Polytechnic University, Beijing 100022, P. R. China;  
2. Beijing Military Command Clinical Pharmaceutical Institute,  
Beijing 100700, P. R. China)

**Abstract:** Transdermal drug delivery system(TDDS) is a new method for drug delivery. The analysis of plenty of experiments in vitro can lead to a suitable mathematical model for the description of the process of the drug's penetration through the skin, together with the important parameters that are related to the characters of the drugs. After the research work of the experiments data, a suitable nonlinear regression model was selected. Using this model, the most important parameter\_penetrated coefficient of 20 drugs was computed. In the result one can find, this work supports the theory that the skin can be regarded as singular membrane.

**Key words:** nonlinear regression model; penetration coefficient; transdermal drug delivery system (TDDS)