

## 电穿孔下分子型药物透皮扩散的一类数学模型

吴建军

(浙江大学理学院数学系, 浙江 杭州 310006)

**摘要:** 针对电穿孔可致使皮肤产生水性新通道的现象, 在 Fick 扩散律和快-慢响应双通道假设下, 给出了分子型药物经皮渗透过程的一类数学模型。经计算机模拟, 发现其特征与实验数据高度一致。最后简要地讨论了此模型的优缺点和适用性等。

**关键词:** 电脉冲穿孔; 透皮扩散; 数学模型; 分子型药物

**中图分类号:** R911 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2001)03-0592-07

### 1 背景和假设

口服、注射和经皮是主要的给药途径, 经皮给药的优势在于能使药物可控、恒速进入体内, 避免肝脏首过效应和胃肠道作用, 减轻或消除某些药物的副作用等。但是对于多肽或蛋白质等大分子型药物, 此途径收效甚微, 从而促成了电促渗技术, 如: 离子导入和电脉冲穿孔等的出现。从当前的实验研究和定性分析表明: 离子导入的主要作用对象为离子型药物, 并主要经皮肤附属器来达到透皮扩散之目的; 而电脉冲穿孔的主要作用对象为皮肤本身, 并主要通过皮肤角质层短暂形成的暂时性水性孔道来实现<sup>[1-5]</sup>。

关于此新形成的水性孔道的存在, 目前的直接证据有: 经电穿孔后在荧光显微镜下, 对比人尸表皮与无附属器的蛇皮, 观察到均存在穿透角质层的洞孔, 而后者在离子导入下则未见此类洞孔<sup>[6]</sup>。关于洞孔快速(相对于原脂质渗透途径)可恢复或回复的间接证据有: 药物透皮速率在极快速(大幅)上升后迅即又快速下降<sup>[1-5]</sup>。而且可以认为: 水性洞孔的大小<sup>[7]</sup>、数量<sup>[5]</sup>符合负指数经时衰减之规律。此外, 对于原脂质途径, 渗透的主要障碍——角质层的脂质双分子层会发生结构重排<sup>[7]</sup>, 而且不仅在水性洞孔的附近局部, 而且可扩展到整个角质层<sup>[8]</sup>。显然, 这种重排对渗透(速率)之作用应十分弱小, 而且其修复, 即恢复或回复的过程应较长。由于这是在渗透的有效面积(分数)几乎不变(被击穿的水性洞孔所占面积极少)下产生的效应, 故可视为对扩散系数的影响, 即扩散系数随时间变化。并为简便计, 认为其修复亦符合负指数规律。

这样, 我们可以把此类具有强通透性和(极)快速形成和快速消失之效应的, 新形成的水性孔道以及效应相仿的途径, 合称为药物经皮扩散的快响应通道; 而将具有弱通透性及平缓响应之作用的, 原被动情形(即无电脉冲穿孔)下的脂质途径以及相仿之途径, 合称为药物经皮扩散的慢响应通道。

并且为最一般性计, 本文的建模拟考虑以下基本假设:

收稿日期: 2000-12-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号 39670857)

作者简介: 吴建军, 1962年生, 副教授, 硕士, 电话: (0571)87217231(O), (0571)85056525(H)。

$H_0$ : (实验装置和方式) 在被动(无电脉冲)条件下, 将离体皮肤夹于双室扩散池中, 其中供应室中药物维持饱和浓度, 而接受室中其浓度维持极低水平, 可近似为 0; 在电脉冲刺激条件下, 再在供应室和接受室中分别插入正负电极(溶液为导体); 在电脉冲穿孔后,

$H_1$ : 渗透符合经典的 Fick 扩散率;

$H_2$ : 渗透(主要)经皮肤快-慢响应双通道来实现;

$H_3$ : 在任一(快或慢响应)通道中, 扩散系数与时间有关——由最初的突变值向稳态值回复或原被动值恢复;

$H_4$ : 在任一(快或慢响应)通道中, 扩散通道的有效横截面之分数与时间有关——由最初的突变值向稳态值回复或原被动值恢复。

此外本文中, 电穿孔致皮肤对药物通透性的改善, 意指且仅指, (1) 增大扩散系数; (2) 提高有效横截面分数, 两方面。而且反映实验背景和用以确定模型边界条件的基础假设  $H_0$  为各模型所共有, 以下展开中不再赘述。

## 2 数学模型

### 2.1 被动渗透的基本模型

在无电脉冲穿孔下分子型药物的透皮 Fick 扩散模型<sup>[9,10]</sup>: (仅在假设  $H_1$  下)

$$\begin{cases} \frac{\partial C}{\partial t} = D_0 \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} & (0 < x < h, t > 0) \\ C(0, t) = C_0 \cdot K \\ C(h, t) = 0 \\ C(x, 0) = 0 \end{cases} \quad (1)$$

其中,  $h (> 0)$  为皮肤厚度(cm),  $C(x, t)$  为皮肤内  $x$  处  $t$  时刻的药物浓度( $\text{nmol} \cdot \text{cm}^{-3}$ ),  $C_0$  为皮肤外供给室内的药物恒定浓度( $\text{nmol} \cdot \text{cm}^{-3}$ ),  $K$  为药物在皮肤外层的分配系数, 和  $D_0 (> 0)$  为扩散系数( $\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$ )。其解为:

$$C(x, t) = \frac{C_0 \cdot K}{h} (h - x) - \frac{2C_0 \cdot K}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \sin \frac{n\pi x}{h} \exp\left(-\frac{D_0 n^2 \pi^2 t}{h^2}\right), \quad (0 < x < h, t > 0) \quad (2)$$

则在单位面积上药物透皮转运速率( $\text{nmol} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ )为

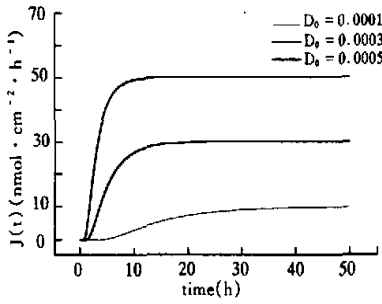
$$J(t) = - \left[ D_0 \frac{\partial C}{\partial x} \right]_{x=h} = \frac{D_0 C_0 K}{h} \left[ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{D_0 n^2 \pi^2 t}{h^2}\right) \right] \quad (3)$$

以及在单位面积上累积透皮药量( $\text{nmol} \cdot \text{cm}^{-2}$ )为

$$\begin{aligned} M(t) &= \int_0^t J(t) dt \\ &= \frac{D_0 C_0 K}{h} \left[ t + \frac{2h^2}{D_0 \pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \left( 1 - \exp\left(-\frac{D_0 n^2 \pi^2 t}{h^2}\right) \right) \right] \\ &= \frac{C_0 K}{h} \left[ D_0 t - \frac{h^2}{6} - \frac{2h^2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{D_0 n^2 \pi^2 t}{h^2}\right) \right] \end{aligned} \quad (4)$$

又为以下表述方便计, 记此被动条件下的  $D_0$  为  $D_0^{(0)}$ 。

由图 1 可见:  $J(t)$  为单调增加函数, 而且  $D_0$  越大  $J(t)$  趋于稳态越快且稳态值越大。



**Fig.1** Curves of transdermal permeation flux  $J(t)$  under passive diffusion. For the representation formula, see also expression (3), in which  $C_0 = 100000$ ,  $h = 0.1$ ,  $K = 0.1$ , and  $D_0 = 0.0001, 0.0003, 0.0005$  respectively; and take  $n$  from 1 to 100

**2.2 电脉冲穿孔仅仅改变扩散系数的模型**

在电脉冲短促穿孔对扩散通道通透性的改善仅仅使得扩散系数  $D(t)$  的突变增大, 尔后逐渐向被动扩散情形回复, 即在假设  $H_1$  和  $H_3$  下导出的数学模型。由于(1)中扩散方程是由

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} (D_0 \frac{\partial C}{\partial x}) \tag{5}$$

导出的, 显然改常数  $D_0$  为  $D(t)$  后导出的扩散方程及其解的形式结构不变, 即相应的方程为

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D(t) \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \tag{6}$$

而且只需将 (1) 的结果中单独出现的  $D_0$  和  $D_0 \cdot t$  分别改为  $D(t)$  和  $\int_0^t D(t) dt$  即得相应结果, 如

$$J(t) = \frac{C_0 K \cdot D(t)}{h} \left[ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{h^2} \int_0^t D(t) dt\right) \right] \tag{7}$$

及

$$\begin{aligned} M(t) &= \frac{C_0 K}{h} \left[ \int_0^t D(t) dt + \frac{2h^2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \left( 1 - \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{h^2} \int_0^t D(t) dt\right) \right) \right] \\ &= \frac{C_0 K}{h} \left[ \int_0^t D(t) dt - \frac{h^2}{6} - \frac{2h^2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{h^2} \int_0^t D(t) dt\right) \right] \end{aligned} \tag{8}$$

例如, 一般可取:

$$D(t) = D_0 + D_1 \cdot \exp(-bt), \quad (D_0 > 0, D_1 \geq 0, \text{ 和 } b \geq 0) \tag{9}$$

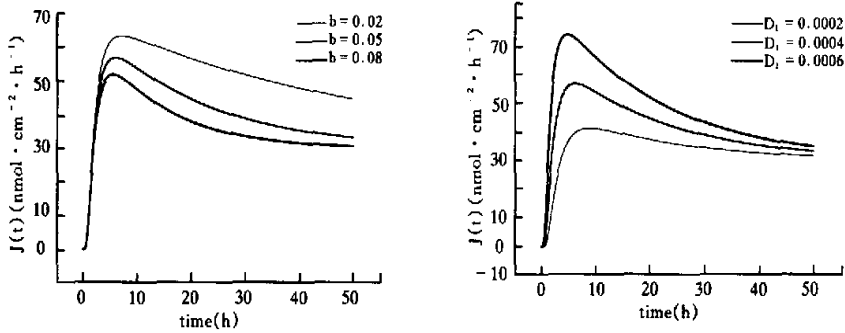
等(可视具体情况而定, 如药物、实验方式和结果数据的特征等),

$$\int_0^t D(t) dt = D_0 t + \frac{D_1}{b} (1 - \exp(-bt)) \tag{10}$$

由图 2 可见, 在外加电脉冲足够强大时  $J(t)$  可以形成唯一一个波峰。而且  $b$  越大波峰越尖锐,  $D_1$  越大波峰越趋前。

**2.3 电脉冲穿孔仅仅改变扩散通道大小的模型**

电脉冲短促穿孔仅使有效扩散通道的横截面积有所扩张或者迅速形成新(水性)通道, 尔后逐渐向被动状态回复, 即在假设  $H_1$  和  $H_4$  下导出的数学模型。这只需在 2.1 的结果中, 乘上在单位面积上扩散通道横截面积的有效分数, 或者与原被动时相应面积的比值因子  $A(t)$ 。即



**Fig.2** The curves of transdermal permeation flux  $J(t)$  under electroporation, only when diffusion coefficient become  $D(t) = D_0 + D_1 \cdot \exp(-bt)$ . For the representation formula, see also expression(7), in which  $C_0 = 100000$ ,  $h = 0.1$ ,  $K = 0.1$ ,  $D_0 = 0.0003$ ; and in (a)  $D_1 = 0.0004$ , and  $b = 0.02, 0.05, 0.08$  respectively; (b)  $b = 0.05$ , and  $D_1 = 0.0002, 0.0004, 0.0006$  respectively; and take  $n$  from 1 to 100

$$J(t) = \frac{C_0 D_0 K}{h} \left[ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{D_0 n^2 \pi^2 t}{h^2}\right) \right] \cdot A(t) \tag{11}$$

及

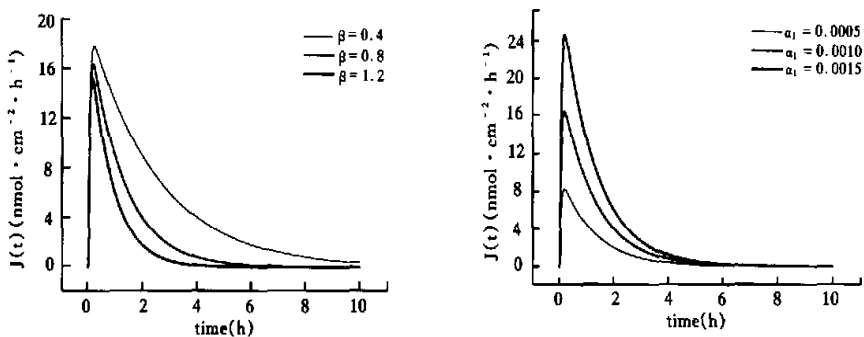
$$M(t) = \frac{D_0 C_0 K}{h} \left[ \int_0^t A(t) dt + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \int_0^t A(t) \exp\left(-\frac{D_0 n^2 \pi^2 t}{h^2}\right) dt \right] \tag{12}$$

其中  $A(t)$  依具体情况, 可取:

$$A(t) = \alpha_0 + \alpha_1 \exp(-\beta t), \quad (\alpha_0 \geq 0, \alpha_1 \geq 0, \text{ 和 } \beta \geq 0) \tag{13}$$

等。

由图 3 可见, 在外加电脉冲足够强大时  $J(t)$  可以形成唯一一个波峰。而且  $\beta$  越大波峰越尖锐但峰值越小并且趋前,  $\alpha_1$  越大波峰按比例增高。



**Fig.3** Curves of transdermal permeation flux  $J(t)$  under electroporation, only when effective area fraction of transverse cross section becomes  $A(t) = \alpha_0 + \alpha_1 \exp(-\beta t)$ . For the representation formula, see also expression (11), in which  $C_0 = 100000$ ,  $h = 0.1$ ,  $K = 1$ ,  $D = 0.02$ ,  $\alpha_0 = 0$ ; and in (a)  $\alpha_1 = 0.001$ , and  $\beta = 0.4, 0.8, 1.2$  respectively; (b)  $\beta = 0.8$ , and  $\alpha_1 = 0.0005, 0.001, 0.0015$  respectively; and take  $n$  from 1 to 100

## 2.4 电脉冲穿孔同时增大扩散系数和扩张或形成(新)扩散通道并存的模型

即在假设  $H_1, H_3$  和  $H_4$  下,关于电穿孔提高分子型药物对皮肤通透性一般的数学模型。结合上述 2.2 和 2.3,可得:

$$J(t) = \frac{C_0 K \cdot D(t)}{h} \left[ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{h^2} \int_0^t D(t) dt\right) \right] \cdot A(t) \quad (14)$$

及

$$M(t) = \frac{C_0 K}{h} \left[ \int_0^t D(t) A(t) dt + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \int_0^t D(t) A(t) \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{h^2} \int_0^t D(t) dt\right) dt \right] \quad (15)$$

## 2.5 在电脉冲短促穿孔后实际可能的模型

在处理分子型药物咖啡因的实验结果时,发现仅有完全被动条件下的数据符合 2.1 中的模型,而在不同电压和脉冲次数的电穿孔下,无一满足 2.2~2.4 中的模型。结合如上的计算机模拟,注意到  $J(t)$  的实验数据散点图基本上显现或隐含着双波峰现象:在电脉冲结束后的很短时间内会出现明显的或隐藏着与电刺激强度有关联的尖波,回落后又缓慢爬升趋于平稳或再逐渐下降。可是 2.2~2.4 中的  $J(t)$  均至多出现单峰。故对后者只能考虑选择迭加两个形如 2.4 中的模型,即在 2.4 的模型所需的假设基础上再增加假设  $H_2$ 。这样,就解释了实验数据。若设药物在慢、快响应通道上的透皮转运速率和累积透皮药物量分别为  $J_i(t)$  和  $M_i(t)$ ,  $i=1,2$ , 则总透皮转运速率为

$$J(t) = J_1(t) + J_2(t) \quad (16)$$

及总累积透皮药物量为

$$M(t) = M_1(t) + M_2(t) \quad (17)$$

而且其中的  $J_i(t)$  和  $M_i(t)$ ,  $i=1,2$ , 均具有如(14)和(15)的一般形式。

例如,在处理咖啡因数据时,为了简化模型减少参数,近似认为快速响应通道以有效通道横截面积的形成、扩张到快速回缩、消失为主(且按负指数规律趋于 0),扩散系数近似不变,即简化为 2.3 中的模型;而慢响应通道则相反,以扩散系数的缓慢升降为主(且按负指数规律趋于稳态值),通道有效横截面积可视为几乎不变,即取 2.2 中的模型。则有

$$J_1(t) = \frac{C_0 K_1}{h} (D_0 + D \exp(-bt)) \times \left[ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{h^2} \left( D_0 t + \frac{D_1}{b_1} (1 - \exp(-bt)) \right) \right) \right] \quad (18)$$

及

$$M_1(t) = \frac{C_0 K_1}{h} \left[ D_0 t + \frac{D_1}{b_1} (1 - \exp(-bt)) + \frac{2h^2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \left( 1 - \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{h^2} \left( D_0 t + \frac{D_1}{b_1} (1 - \exp(-bt)) \right) \right) \right) \right] \quad (19)$$

和

$$J_2(t) = \frac{C_0 K_2 D_2}{h} \left[ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{D n^2 \pi^2}{h^2} \right) \right] \cdot a \exp(-bt) \quad (20)$$

$$\begin{aligned}
 \text{及 } M_2(t) = & \frac{C_0 K_2 D_2 a_2}{h} \\
 & \times \left[ \frac{1}{b_2} (1 - \exp(-b_2 t)) + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{\frac{D_2 n^2 \pi^2}{h^2} + b_2} \left( 1 - \exp\left(-\left(\frac{D_2 n^2 \pi^2}{h^2} + b_2\right)t\right) \right) \right], \quad (21)
 \end{aligned}$$

其中,取  $K_2 = 1$ ;并附加约束条件:

$$0 < b_1 < b_2 \quad (22)$$

和

$$0 < D_0 + D_1 < D_2 \quad (23)$$

其图形如图 4 所示。

进而,不难想象,一般的分子型药物扩散过程的数学模型就可以对多个扩散通道上的药物透皮转运速率和累积透皮药物量进行迭加而得。

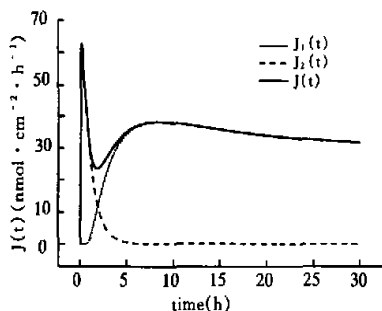


Fig.4 The curves of transdermal permeation flux  $J_1(t)$ ,  $J_2(t)$ ,  $J(t)$  for slow, quick responses and their sum under electroporation respectively. For their representation formula, see also expression (18), (20) and (16) respectively, in which  $C_0 = 100000$ ,  $h = 0.1$ ,  $K_1 = 0.1$ ,  $D_0 = 0.0003$ ,  $D_1 = 0.0002$ ,  $b_1 = 0.08$ ,  $D_2 = 0.02$ ,  $a_2 = 0.004$ , and  $b_2 = 1.0$ ; and take  $n$  from 1 to 100

### 3 讨 论

所建模型具有以下优缺点:

- 3.1 所建模型符合经典的 Fick 定律,简单明了,可赋予模型参数以明确的药理学意义;
- 3.2 一旦建立了合适的数学模型,可以得到一系列有意义的参数指标,如由在扩散通道的有效横截面之分数按负指数模式修复的假定下得到的 (21) 式,可导出快响应通道有限的总累积透皮药物量

$$M_2(+\infty) = \frac{C_0 K_2 D_2 a_2}{h} \times \left[ \frac{1}{b_2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \left( \frac{D_2 n^2 \pi^2}{h^2} + b_2 \right)^{-1} \right] \quad (24)$$

和时滞时间等

$$\tilde{t} = \frac{1}{D_0} \left( \frac{h^2}{6} - \frac{D_1}{b_1} - \frac{h}{C_0 K_1} M_2(+\infty) \right) \quad (25)$$

此外,若使用其它的皮肤通透性修复假设,只要  $D_i(t)$  和  $A_i(t)$ ,  $i = 1, 2$ , 符合假设  $H_3$  和  $H_4$ , 均可导出相应的计算公式;

- 3.3 可以通过研究模型参数的变化与实验控制条件,如:电脉冲的电压、持续方式和时间、个数和间距等的改变之间的种种相关联系,来探索药物的透皮机理和效应;
- 3.4 可以排除迄今文献中存在的数据库间不可比性;当前研究中在评价电脉冲穿孔的作用时常以比较在不同控制条件下某一时刻透皮速率相对差异的显著性等为依据,这里存在的问题至

少有二:(1) 计时起点不统一;以末次脉冲结束为起点或以首次脉冲开始为起点;(2) 尽管原则上要求考察电脉冲结束后不久时的透皮速率,但是所选时刻有无代表性——对于同一实验条件下和对于不同实验条件之间而言——难以判定。而我们所建模型是对同一实验条件下的时间过程样本提取整体信息,所存在的误差只是整体随机的,而且对不同实验条件下的样本采样时间无任何“一致性”要求,从而确保各不同实验条件下的模型参数之间均可比;

3.5 只是待估参数较多,如果扩散通道较多或其通透性规律复杂,会导致模型参数设置过多,进而对实验观测点的数目和位置的确定的要求过高,从而所需的样本量会相当大,以及对样本误差的要求较高,可能不利于实际应用。对此将在另文中讨论其建模方法论问题。

#### 参考文献:

- [1] 高建青,梁文权.促进药物经皮渗透的新方法—电穿孔技术[J].国外医学药学分册,1997,24(1):42-45.
- [2] 包家立,梁文权,胡巧红,等.经皮给药电穿孔技术的新进展[J].国外医学生物医学工程分册,1998,21(4):222-228.
- [3] Prausnitz MR, Bose VG, Langer R, et al. Electroporation of mammalian skin: a mechanism to enhance transdermal drug delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(22): 10504-10508.
- [4] Vanbever R, Lecouturier N, Preat V. Transdermal delivery of metoprolol by electroporation[J]. *Pharm Res*, 1994, 11(11):1657-1662.
- [5] Chizmadzhev YA, Zarnitsin VG, Weaver JC, et al. Mechanism of electroinduced ionic species transport through a multilamellar lipid system[J]. *Biophys J*, 1995, 68(3):749-765.
- [6] 包家立,胡巧红,梁文权.脉冲电场诱致电穿孔的荧光显微观察[J].生物医学工程学报,2001,18(3):358-361.
- [7] Benz R, Zimmermann U. The resealing process of lipid bilayers after reversible electrical breakdown[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 640:169-178.
- [8] Jadoul A, Regnier V, Doucet J, et al. X-ray scattering analysis of human stratum corneum treated by high voltage pulses[J]. *Pharm Res*, 1997, 14:1275-1277.
- [9] 梁文权.经皮给药制剂[M].北京:中国医药科技出版社,1992.25-54.
- [10] 陆彬.药物新剂型与新技术[M].北京:人民卫生出版社,1998.353-414.

### A KIND OF MATHEMATICAL MODEL OF TRANSDERMAL PERMEATION OF MOLECULAR DRUG THROUGH ELECTROPORATION

WU Jian-jun

(Mathematics Department, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

**Abstract:** A kind of mathematical model of transdermal diffusion of molecular drug through aqueous pores caused by electroporation is given. The model consists of Fick's diffusion law with quick and slow two responses separately. By computer simulation, it is found that the characteristic is highly consistent with that of a lot of experiment data. Finally, advantages and disadvantages, as concerned with application of the model are discussed briefly.

**Key Words:** Electroporation; Transdermal diffusion; Mathematical model;  
Molecular drug