

# 药物分子体积和油水分配系数与经皮吸收的关系\*

梁文权 林武

(浙江医科大学药理学系,杭州 310031)

**摘要** 以8个对氨基苯甲酸酯化合物为模型药物,测定了它们的辛醇/水分配系数、溶解度及通过大鼠腹部皮肤的渗透速率。用皮肤二层扩散模型,分析药物的经皮渗透系数与分子体积和油水分配系数的关系,导出了以分子体积和油水分配系数预测渗透系数的关系式。药物的渗透系数随分子体积增大而降低。当药物的油水分配系数小时,表现为渗透系数随分配系数的增大而增大;当分配系数大到一定值后,渗透系数不再受分配系数的影响,而随分子体积的增大而减小。

**关键词** 透皮吸收;渗透系数;分子体积;分配系数

药物经皮吸收是近年来在药剂学中迅速发展的一个研究领域。药物经皮吸收可避免诸如胃肠道刺激、肝首过效应以及半衰期短必须多次给药等问题<sup>(1)</sup>。由于药物的经皮吸收速率受药物的理化性质影响很大,并不是任何药物经皮吸收均能获得理想的治疗浓度。研究药物理化性质对药物透皮吸收速率的影响,寻找两者间的相关性,对于预测药物透皮吸收速率,开发经皮给药制剂具有十分重要的意义。

药物的理化性质如油水分配系数、分子体积、解离程度和熔点等都能影响经皮吸收速率<sup>(2,3)</sup>,其中只有分配系数的影响有较多的研究。许多研究表明,对于同系列药物的辛醇/水分配系数对透皮速率的影响可用抛物线方程进行拟合<sup>(4,5)</sup>。由于这些研究大多忽略了药物结构变化引起油水分配系数改变的同时分子体积也会发生变化,故用抛物线方程预测药物透皮速率有较大的局限性。本文以8个对氨基苯甲酸

酯化合物作为模型药物,用皮肤的二层扩散模型探讨油水分配系数和分子体积对经皮渗透系数的影响。

Tab 1. Molecular weight and volume of alkyl *p*-aminobenzoates

Ester	Molecular weight	Molar volume* (cm <sup>3</sup> /mol)
Methyl	151.2	128.0
Ethyl	165.2	144.2
Propyl	179.2	160.4
Butyl	193.3	176.6
Pentyl	207.3	192.8
Hexyl	221.3	209.0
Heptyl	235.3	225.2
Octyl	249.4	241.4

\* Data from reference (6)

## 实验部分

### 试剂与仪器

8个对氨基苯甲酸酯化合物(见表1),本实验室合成;甲醇,色谱级,上海吴泾化工厂;聚乙二醇400,上海化学试剂采购供应站;正辛醇,分析纯,上海化学试剂采购供应站;Varian 5000高效液相色谱仪,北京分析仪器厂。

本文于1991年7月24日收到。

\* 国家自然科学基金资助项目

**透皮速率测定**

取150~200 g 雄性 Wistar 大鼠,去腹部皮肤毛,处死后取下该部位皮肤置20%聚乙二醇400生理盐水中浸泡30 min,夹于 Keskany-Chien 扩散池<sup>(7)</sup>间,角质层面向上,真皮面向下。接受室加20%聚乙二醇400生理盐水作接受介质,供室中加入对氨基苯甲酸酯在20%聚乙二醇400生理盐水中的饱和溶液。夹层水浴温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。加入样品后隔一定时间取接受介质10  $\mu\text{l}$ ,用 HPLC 法测定对氨基苯甲酸酯浓度,计算通过单位面积皮肤的累积渗透量。色谱条件: Micropak MCH-5 RPC-18柱(15 cm $\times$ 4 mm ID),流动相为甲醇-水(80:20),流速1.0 ml/min,柱温 $30^\circ\text{C}$ ,紫外检测波长290 nm,以外标法峰高定量。

**溶解度和分配系数测定**

取过量对氨基苯甲酸酯加于20 ml 20% 聚乙二醇400生理盐水中,于 $33^\circ\text{C}$ 振荡3 d,保温过滤后用 HPLC 法测定样品浓度,计算溶解度。

对氨基苯甲酸酯用精制的正辛醇<sup>(8)</sup>配成0.01~0.03 mg/ml 的溶液,按一定比例与水混合,在 $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 恒温水浴中振荡60 min,静置后离心分层,用 HPLC 法测定分配前后辛醇中样品含量,计算辛醇/水分配系数。

**结果与讨论**

将测得的各化合物单位面积皮肤累积渗透量 Q 对时间 t 作图(图1)。

各曲线的直线部分数据进行回归,得直线方程:  $Q = J_{\text{max}}t$  (1)

式中  $J_{\text{max}}$  为直线斜率,即稳态透皮速率或最大透皮速率。 $J_{\text{max}}$  除以化合物的溶解度  $C_s$  可求得经皮渗透系数 P,即  $P = J_{\text{max}}/C_s$  (2)

实验测得的8个对氨基苯甲酸酯的辛醇/水分配系数、在介质中的溶解度、稳态透皮速率与渗透系数列于表2。

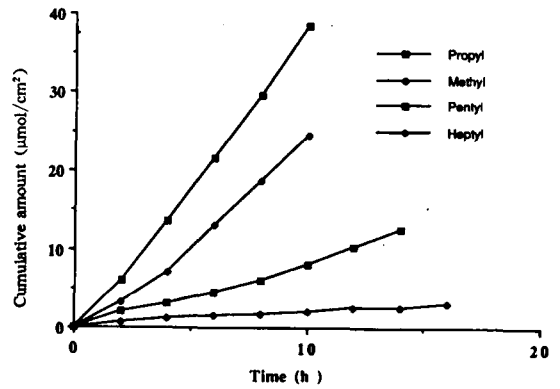


Fig 1 Cumulative amount of p-aminobenzoate esters penetrating through rat skin as a function of time.

Tab 2 Partition coefficient, solubility, steady state flux and permeability coefficient of p-aminobenzoate esters (n = 4,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ )

Ester	Octanol/water partition coefficient	Solubility in 20% PEG ( $\mu\text{mol}/\text{ml}$ )	Steady state flux ( $J_{\text{max}}$ ) ( $\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ )	Permeability coefficient (P) ( $\text{cm}/\text{h} \times 10^3$ )	Estimated permeability coefficient ( $\text{cm}/\text{h} \times 10^3$ )
Methyl	21.4	61.2	$0.1856 \pm 0.0177$	$3.05 \pm 0.29$	3.00
Ethyl	74	44.4	$0.3545 \pm 0.0363$	$7.98 \pm 0.82$	7.48
Propyl	269	21.5	$0.3318 \pm 0.0228$	$15.43 \pm 1.06$	16.82
Butyl	741	9.7	$0.2620 \pm 0.0795$	$27.01 \pm 8.19$	24.16
Pentyl	3020	3.1	$0.0782 \pm 0.0080$	$25.23 \pm 2.58$	29.59
Hexyl	8913	0.63	$0.0160 \pm 0.0070$	$25.32 \pm 1.11$	26.34
Heptyl	31623	0.27	$0.0060 \pm 0.0016$	$22.22 \pm 5.92$	21.34
Octyl	104713	0.034	$0.0006 \pm 0.0002$	$17.65 \pm 5.88$	16.75

药物的透皮扩散研究中,往往将皮肤看成由脂性角质层和水性活性组织组成的二层扩散屏障,根据角质层-活性组织二层模型<sup>(9)</sup>,药物通过全皮的渗透系数为:

$$P = \frac{1}{\frac{1}{P_{sc}} + \frac{1}{P_{vt}}} = \frac{D_{sc}K_{sc/w} D_{vt} K_{vt/w}}{K_{sc/w} D_{schvt} + K_{vt/w} D_{vt}h_{sc}} \quad (3)$$

式中  $P_{sc}$ ,  $D_{sc}$ ,  $K_{sc/w}$  和  $h_{sc}$  分别为药物在角质层中的渗透系数、扩散系数、角质层/水分配系数和角质层厚度;  $P_{vt}$ ,  $D_{vt}$ ,  $K_{vt/w}$  和  $h_{vt}$  分别为药物在活性组织中的渗透系数、扩散系数、活性组织/水分配系数和活性组织厚度。由于药物在水性活性组织和水中的分配相近,即  $K_{vt/w} \approx 1^{(10)}$ ,则式(3)为:

$$P = \frac{D_{sc}D_{vt}K_{sc/w}}{D_{vt}h_{sc} + D_{schvt}K_{sc/w}} = \frac{D_{vt}K_{sc/w}}{h_{vt}\left(\frac{h_{sc}D_{vt}}{h_{vt}D_{sc}} + K_{sc/w}\right)} \quad (4)$$

当药物的脂溶性很小时,  $K_{sc/w} < \frac{h_{sc}D_{vt}}{h_{vt}D_{sc}}$ , 则式(4)简化为:

$$P \approx \frac{D_{sc}}{h_{sc}} K_{sc/w} \quad (5)$$

即药物通过皮肤的渗透系数取决于药物通过角质层的渗透系数,活性组织的影响可以忽略。P 随  $K_{sc/w}$  的增大而增大。

当药物的脂溶性很大时,  $K_{sc/w} > \frac{h_{sc}D_{vt}}{h_{vt}D_{sc}}$ , 则式(4)简化为:

$$P \approx \frac{D_{vt}}{h_{vt}} \quad (6)$$

即药物通过皮肤的渗透系数与药物通过活性组织的渗透系数有关,角质层的影响可以忽略,  $K_{sc/w}$  的继续增大对 P 无影响。

令式(5)与式(6)相等,可求得两方程相交的临界角质层/水分配系数  $K'_{sc/w}$ :

$$K'_{sc/w} = \frac{h_{sc}D_{vt}}{h_{vt}D_{sc}} \quad (7)$$

由于药物在角质层/水中的分配系数测定困难,实际工作中常用药物的辛醇/水分配系数代替<sup>(11)</sup>,则由式(7)和式(4)可得:

$$P = \frac{D_{vt}}{h_{vt}} \frac{K_{oct/w}}{K'_{oct/w} + K_{oct/w}} \quad (8)$$

式中  $K_{oct/w}$  和  $K'_{oct/w}$  分别为药物的辛醇/水分配系数和临界辛醇/水分配系数。

根据药物在皮肤中的扩散系数与分子体积成指数关系<sup>(3)</sup>:

$$D = D_0 e^{-\beta V} \quad (9)$$

式中 D 和 V 分别为药物的扩散系数和分子体积,  $D_0$  和  $\beta$  是与皮肤有关的参数。将 D 作为药物在活性组织中的扩散系数代入式(8)得:

$$P = \frac{D_0}{h_{vt}} e^{-\beta V} \frac{K_{oct/w}}{K'_{oct/w} + K_{oct/w}} \quad (10)$$

式(10)即为以皮肤双层扩散屏障的基础,反映药物辛醇/水分配系数和分子体积与经皮渗透系数定量关系的数学模型。

式(10)移项整理可得方程:

$$P(1 + \frac{K'_{oct}/w}{K_{oct}/w}) = \frac{D_o}{hvt} e^{-\beta v} \tag{11}$$

将式(11)两边取对数,以  $\ln p(1 + \frac{K'_{oct}/w}{K_{oct}/w})$  对  $v$  进行线性回归分析,其中  $K'_{oct}/w$  以步长为10逐步递增迭代,计算机处理表明当  $K'_{oct}/w$  的值为710时,可获得最佳线性拟合。

$$\ln p(1 + \frac{K'_{oct}/w}{K_{oct}/w}) = -0.2396 - 0.01592v \tag{12}$$

$$r = -0.9902 \quad P < 0.001$$

即对氨基苯甲酸酯的经皮渗透系数与分子体积和辛醇/水分配系数的关系为:

$$P = 0.7869 e^{-0.01592v} (\frac{K_{oct}/w}{K_{oct}/w + 710}) \tag{13}$$

根据该式估计的对氨基苯甲酸酯的渗透系数见表2。

图2为式(12)对实验测得的对氨基苯甲酸酯渗透系数的拟合情况,纵座标可看作为消除油水分分配系数影响后的渗透系数,可见随分子体积的增大渗透系数降低。

如以分子量  $m$  代替分子体积  $v$  用式(10)处理,同样可得类似于式(13)的方程

$$P = 1.675 e^{-0.01847m} (\frac{K_{oct}/w}{K_{oct}/w + 710}) \tag{14}$$

$$r = 0.9900 \quad P < 0.001$$

式(10)亦可转换成

$$P/e^{-\beta v} = \frac{D_o}{hvt} (\frac{K_{oct}/w}{K'_{oct}/w + K_{oct}/w}) \tag{15}$$

以  $P/e^{-\beta v}$  对  $K_{oct}/w$  作图,可得消除分子体积影响后渗透系数与分配系数的关系图(图3)。图3表明当分配系数较小时,渗透系数随分配系数增大而增大,但当分配系数大到一定值后不再影响渗透系数。从式(10)分析,当分配系数  $K_{oct}/w$  大于10倍的临界分配系数  $K'_{oct}/w$ ,则可认为渗透系数仅由分子体积大小决定。

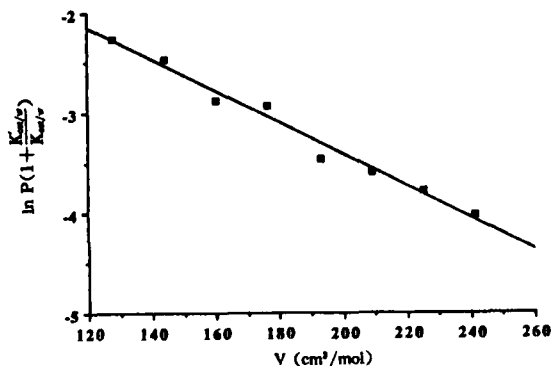


Fig 2 Relationship between permeability coefficient and molar volume.

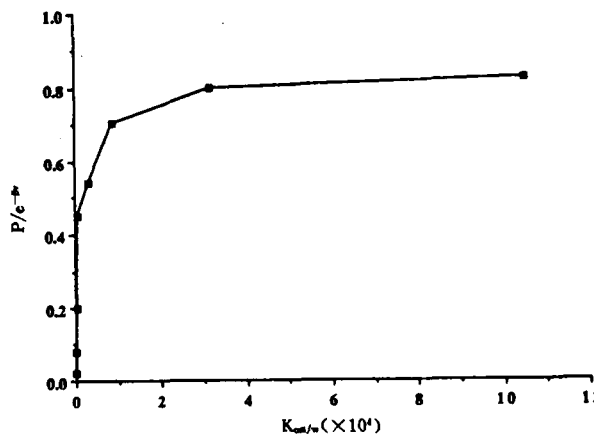


Fig 3 Relationship between permeability coefficient and partition coefficient.

文献报道药物经皮渗透系数与油水分配系数是抛物线关系,即油水分配系数小时,渗透系数随油水分配系数增大而增大,渗透系数达一最大值后随油水分配系数增大而减小。这是因为分配系数小时,分配系数的影响掩盖了分子体积的影响;当分配系数大到一定值后不再影响渗透系数,而仅由于伴随的分子体积增大引起渗透系数减小。

本研究结果表明,以二层扩散模型为基础的数学模型能较好地反映药物分子体积和油水分配系数与渗透系数的关系。对于同一种皮肤与实验条件, $D_0/hvt$ , $\beta$ 及 $K'_{oct/w}$ 是常数,因此也可以利用式(10)来预测药物的透皮速率、指导经皮给药药物筛选及经皮给药的前体药物制备。

### 参 考 文 献

- 1 Chien YW. *Transdermal Controlled Systemic Medications*. New York; Marcel Dekker, 1987;17~21.
- 2 Roy SD and Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics; Comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. *Pharm Res* 1989;6:625.
- 3 Kasting GB, et al. Effect of lipid solubility and molecular size on percutaneous absorption. *Pharmacol Skin* 1987;1:138.
- 4 Durrheim HH, et al. Permeation of hairless mouse skin. 1. Experimental methods and comparison with human epidermal permeation by alkanols. *J Pharm Sci* 1980;69:781.
- 5 Yano T, et al. Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Life Sci* 1986;39:1043.
- 6 Yalkowsky SH, et al. Importance of chain length on physicochemical and crystalline properties of organic homologs. *J Pharm Sci* 1972;61:852.
- 7 Chien YW. *Transdermal Controlled Systemic Medications*. New York; Marcel Dekker, 1987;173.
- 8 Purcell WP, et al. *Strategy of Drug Design*. New York; Wiley Interscience, 1973;126~143.
- 9 Tojo K, et al. Skin permeation of drugs diffusion and partitioning. *J Chem Eng Jap* 1985;18:174.
- 10 Banker GS. *Model Pharmaceutics*. New York; Marcel Dekker, 1979;291.
- 11 Saket MM, et al. The partitioning of some 21-alkyl steroid esters between human stratum corneum and water. *Int J Pharm* 1985;27:287.

## THE EFFECT OF MOLECULAR VOLUME AND PARTITION COEFFICIENT ON PERCUTANEOUS ABSORPTION

WQ Liang and W Lin

(Department of Pharmaceutics, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031)

**ABSTRACT** A series of 8 *p*-aminobenzoate esters were selected as model drugs to study the effect of molecular volume and partition coefficient on percutaneous absorption. The octanol/water partition coefficient and solubility of these compounds were determined and their penetration rate through rat skin *in vitro* was measured using a Keshany—Chien diffusion cell. The results showed that when the molecular volume was increased the permeation coefficient was decreased. However, when the partition coefficient was increased, the permeation coefficient was increased at first and then reached a plateau. The mathematical formula has been derived from a bi-layer diffusion model to show how the molecular volume and the partition coefficient influence the permeation coefficient. The formula could be used to estimate the permeation coefficient of drug through skin.

**Key words** Percutaneous absorption; Permeation coefficient; Molecular volume; Partition coefficient