

· 转化医学与临床药学 ·

TRANSLATIONAL MEDICINE
AND CLINICAL PHARMACY

皮肤生理药代动力学模型研究进展

李康^{1,2}, 周素凤¹, 孙建国^{3*}, 邵凤^{1,2**}

(1. 南京医科大学第一附属医院 I 期临床试验研究室, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166; 3. 中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 皮肤局部给药后, 药物在皮肤内的吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学过程复杂, 难以准确监测和研究。而生理药代动力学 (physiologically-based pharmacokinetics, PBPK) 建模和模拟技术为皮肤药代动力学 (dermal pharmacokinetics, DPK) 研究提供了新的思路和方法。皮肤 PBPK 模型是利用体外皮肤渗透实验、药物理化性质、制剂学属性、体内动物实验以及人体皮肤组织病理生理特征等数据构建的一种基于生理机制的定量药理学模型, 该模型可表征药物活性成分在皮肤各层中的分布及处置过程, 用于预测药物在皮肤的药代动力学特征及剂量-暴露-效应关系, 从而指导临床合理用药。综述了皮肤 PBPK 模型的研究进展。

[关键词] 生理药代动力学模型; 皮肤药代动力学; 皮肤生理药代动力学模型; 模型预测

[中图分类号] R969.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2025) 03-0208-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250010

Research Progress of Dermal Physiologically-based Pharmacokinetic Models

LI Kang^{1,2}, ZHOU Sufeng¹, SUN Jianguo³, SHAO Feng^{1,2}

(1. Phase I Clinical Trial Unit, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 3. Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] After topical application, the pharmacokinetic processes of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion within the skin are complex and challenging to accurately monitor and study. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation technology provides new research insights and methods for dermal pharmacokinetics (DPK) research. Dermal PBPK models are quantitative pharmacology models based on physiological mechanisms, constructed using data from *in vitro* skin permeation experiments, physicochemical properties of drugs, formulation attributes, *in vivo* animal experiments, and histopathological and physiological characteristics of human skin. These models characterize the distribution and disposition of active pharmaceutical ingredients across distinct skin layers, enabling the prediction of dermal pharmacokinetic profiles and the dose-exposure-response relationships, thereby guiding rational clinical drug use. This article reviews the research progress of the dermal PBPK models.

[Key words] physiologically-based pharmacokinetic model; dermal pharmacokinetics; dermal physiologically-based pharmacokinetic model; model prediction

接受日期: 2024-11-25

项目资助: 江苏省药学会新培英基金 (No.J2022005)

*** 通信作者:** 孙建国, 研究员;

研究方向: 药物代谢动力学;

E-mail: jgsun@cpu.edu.cn

**** 通信作者:** 邵凤, 研究员;

研究方向: 创新药临床药理学与定量药理学研究;

E-mail: shaofengnj@163.com

皮肤疾病种类繁多, 包括银屑病、特异性皮炎、湿疹、痤疮和荨麻疹等, 通常采用皮肤局部给药治疗^[1]。软膏、凝胶等是常用的皮肤局部给药剂型, 可直接施用于患处, 从而发挥疗效; 同时制剂直接覆盖在患处, 具有物理防护作用, 能够避免病变部位与外界刺激物质接触^[2]。然而随着精准化治疗的发展, 经验性的皮肤局部给药方式逐渐不足以满足

临床需求。

随着对药代动力学与药效动力学认识及研究的不断深入, 口服和静脉给药的精准化和个体化取得显著发展。然而, 皮肤局部给药仍沿用传统的经验方式, 药物在皮肤内的吸收、分布、代谢和排泄等复杂过程难以准确监测和深入研究, 药代动力学与药效动力学的关系也难以量化。因此, 有必要开展皮肤药代动力学 (dermal pharmacokinetics, DPK) 研究, 深入探索药物在皮肤内的动态过程, 推动皮肤局部给药的精准化和个体化发展, 建立局部给药后药物的剂量-暴露-效应关系, 为临床皮肤局部给药制剂的合理使用提供科学依据。本文综述了皮肤生理药代动力学 (dermal physiologically-based pharmacokinetics, 皮肤 PBPK) 模型的研究进展, 旨在为深入理解药物在皮肤中的药代动力学行为及机制提供理论基础, 并为临床药物研发与合理用药方案设计开辟新视角。

1 皮肤药代动力学研究

DPK 是指对药物在皮肤局部应用后, 药物透过角质层在皮肤组织内的分布、代谢和排泄过程进行定量和动态的研究^[3]。开展 DPK 研究, 有助于获得靶部位药物的暴露情况, 建立明确的药物剂量-暴露-效应关系, 为皮肤局部给药制剂的临床合理使用提供依据; 但由于皮肤取样方法创伤性大, 局部给药制剂在皮肤各层组织中的药代动力学研究受到限制, 难以获得皮肤内药物的暴露情况^[4]。

1.1 胶带剥离

1998 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布胶带剥离指南草案^[5], 旨在规范角质层药物浓度检测方法; 但因两项关于维甲酸凝胶产品 Retin-A® 与 Avita® 的检测研究结果相互矛盾^[6], 该指南于 2002 年被撤回^[7]。N'Dri-Stempfer 等^[8]对此方法进行 3 项关键改进: 1) 药物吸收后彻底清洗皮肤, 消除表面干扰; 2) 保留前两次剥离的胶带以完整计算角质层药物总量 (胶带剥离法未改进前, 为防止有未吸收完的药物黏在前两次剥离角质层的胶带上, 一般检测药物时会舍弃前两次剥离角质层的胶带); 3) 通过经皮水分散失 (TEWL) 法动态确定剥离次

数。改进后显著提升了检测准确性并实现操作标准化, 但其依赖 TEWL 值的特性使该方法仅适用于皮肤屏障功能正常的受试者, 因皮肤病患者存在屏障损伤导致的 TEWL 异常, 无法通过该指标确定有效剥离次数。

1.2 微透析/皮肤开流微灌注

微透析 (microdialysis, MD) 与皮肤开流微灌注 (dermal open-flow microperfusion, dOFM) 是一种用放置在真皮中的透析探针连续监测组织药物浓度的技术。MD 通过半透膜探针监测细胞外液中的药物浓度, 由于与蛋白结合的药物不能通过半透膜, 所以仅能测定游离药物浓度^[9]。而 dOFM 探针采用网状结构设计, 允许与蛋白结合的药物、游离药物及炎症因子等大分子溶质扩散至探针灌注液中, 不仅能同步检测结合态与游离态药物浓度, 还可通过分析灌注液中的药效学生物标志物 (如炎症因子) 动态评估药物作用机制^[10]。MD 的独特优势是可以在患者皮肤上进行研究^[11], 但有其固有的局限性: 1) 高亲脂性药物在半透膜上吸附过多, 灌注液中药物回收率低; 2) 试验通常限于 8~10 h, 长时间的探针滞留会诱发组织炎症。而 dOFM 通过使用开圈探针克服了低回收率的问题, 并使用小型泵成功监测了长达 24 h 的体内药代动力学过程^[12]。

1.3 体外皮肤渗透试验

皮肤的主要渗透屏障是角质层, 它是一种坚固的非活性膜, 在体外仍保持屏障特性, 且体外和体内药物吸收之间存在良好相关性。体外皮肤渗透试验 (*in vitro* permeation test, IVPT) 通过 Franz 扩散池法, 结合人或动物的离体皮肤、合适的接收介质与分析方法, 监测给药后特定时间内接收室中药剂量, 从而考察药物的体外经皮渗透行为^[13]。然而获取人体皮肤难度较大, 且个体间差异显著, 因此需增加样本量以提高实验可靠性。与此相比, 由于乳猪皮的结构与人类相似且易于获取, 已被多项研究用于药物的体外渗透实验^[14-15]。

1.4 基于生理学的皮肤药代动力学

药物在完整人体皮肤中的渗透是一个复杂的分子扩散过程 (见图 1)。假设角质层是一种均质膜 (屏障功能不随时间或位置而变化), 药物从皮肤高浓

度侧向低浓度侧的扩散特点可以用公式 1 表示^[16]:

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial x} = D \cdot \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} \quad (\text{公式 1})$$

公式 1 中, $C(x, t)$ 为药物在时间 t 和深度 x 处的浓度, D 为扩散系数 (假设 D 不随时间和位置变化)。

当药物在皮肤内的扩散达到稳态时, 药物从角质层的最外层到最内层形成了一个恒定的浓度梯度, 该过程可用菲克第一定律定义^[17], 用公式 2 表示:

$$J_{ss} = \frac{Q_{ss}}{A \cdot T} = \frac{D_{sc} \Delta C_{sc}}{h_{sc}} \quad (\text{公式 2})$$

公式 2 中, Q_{ss} 为稳态条件下, 药物在角质层内的总药量; A 为药物与皮肤的接触面积; T 为药物扩散时间; 稳态通量 (J_{ss}) 为单位面积、单位时间内药物通过皮肤的量, 与药物浓度梯度 (ΔC_{sc})、药物在角质层中的扩散系数 (D_{sc}) 以及在角质层中扩散的路径长度 (h_{sc}) 有关。

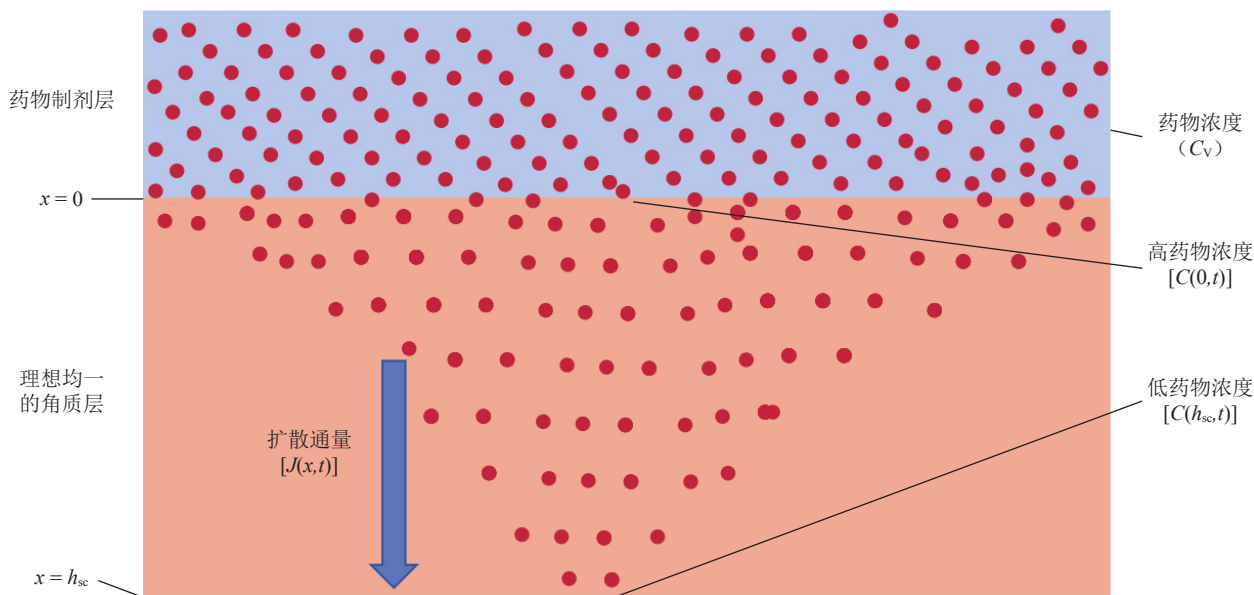


图 1 药物在角质层内的扩散过程

Figure 1 The process of drug diffusion within the stratum corneum

虽然菲克定律为描述药物在皮肤内的渗透提供了理论基础, 但其只考虑了扩散过程中的浓度梯度, 没有考虑皮肤温度、pH 值等生理参数对扩散的影响, 因此在实际应用中可能需要结合其他模型或方法进行综合考虑^[18]。

皮肤 PBPK 模型又称皮肤隔室模型, 该模型将皮肤视为几个均质的搅拌良好的隔室, 用隔室区分药物层、角质层、活性表皮层与真皮层^[19]; 其优点是在复杂的暴露情况 (例如溶液蒸发等) 下, 皮肤内的药物分布、代谢等过程可以用微分方程来表示。相较于单纯基于菲克定律的简单扩散模型, 皮肤 PBPK 模型可以将皮肤生理学特性、药物理化性质、制剂属性和体外实验数据整合起来, 并考虑皮肤、药物和制剂之间的相互作用, 以预测药物在不同皮

肤组织中的暴露情况^[2]。

2 建立皮肤生理药代动力学模型的考虑因素

皮肤 PBPK 模型的构建需要系统整合三大核心参数: 皮肤屏障特性、药物的理化特性及制剂学属性。该模型由一系列生理隔室组成, 基于浓度梯度、扩散系数及药物-组织亲和力动态模拟药物渗透过程。这 3 类参数的协同作用直接决定模型对药物经角质层渗透、分布及处置的预测精度。以下将阐述 3 类参数对模型预测能力的影响机制。

2.1 皮肤生理参数

皮肤组织包含角质层、活性表皮、真皮与皮肤附属器等。药物经皮肤渗透有 2 种途径: 1) 表皮途径, 药物通过角质层和活性表皮进入真皮; 2) 经皮肤附

属器途径, 药物通过毛囊、皮脂腺和汗腺渗透^[20]。皮肤 PBPK 模型中需要考虑的皮肤生理参数包括皮肤表面 pH、各层皮肤组织厚度、基底膜厚度、皮肤血流量、淋巴流量与毛囊直径等。

2.1.1 皮肤屏障作用 皮肤的屏障保护作用与各层皮肤组织厚度、基底膜厚度以及皮肤表面 pH 密切相关。

皮肤物理屏障主要由角质层与基底膜发挥作用, 角质层主要由死亡的角化细胞组成, 厚度约为 10~15 μm , 每个细胞有一个类脂厚膜, 细胞相互重叠、排列致密, 起到很好的屏障作用^[21]。药物经角质层渗透时, 角质层被水饱和后, 组织软化、膨胀, 皱褶消失, 渗透性显著增加。因此使用封包法可减少水分蒸发量, 增加角质层的水化作用, 使角质层的水分含量从 10%~25% 增加到 50%~70%。细胞间隙的水量增加, 间隙变大, 促进了药物的渗透^[22]。当皮肤损伤时, 小分子物质很容易通过角质层进入深层皮肤组织, 例如真菌感染破坏角质层的结构, 导致角质层增厚或脱落, 破坏皮肤屏障功能, 影响药物经皮渗透过程^[23]。

表皮底部的基底膜为药物经活性表皮渗透进入真皮提供了重要的渗透性屏障, 基底膜厚度约为 0.5~1 μm , 对较大相对分子质量 (molecular weight, MW) 和带电荷的大分子的渗透起到屏障作用^[24]; 一些皮肤病会破坏基底膜屏障, 造成药物渗透障碍, 例如银屑病。银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 不仅会导致活性表皮角质形成细胞的过度增殖和异常分化, 还会破坏基底膜相关蛋白, 造成表皮与真皮间的渗透性屏障失衡^[25]。

人体皮肤表面正常 pH 值为 4.5~5.5^[26], 属于微酸性, 这种酸性环境不仅有助于维持角质层的结构和功能, 保持皮肤的屏障性, 且有助于维持皮肤的微生物生态平衡, 若平衡被打破, 容易滋生病菌, 破坏皮肤屏障功能。

2.1.2 皮肤血流量与淋巴流量 真皮层的解剖结构由神经纤维、毛细血管网及淋巴管系统组成, 其平均厚度在人体不同解剖区域呈现显著异质性, 介于 1~2 mm 之间。真皮微循环系统中血流速率的动态波动及淋巴液的非定向流动可显著增强药物的对流扩散效应, 促进活性成分在皮肤组织间的再分布; 此外,

皮肤血流量越大, 药物经毛细血管内皮细胞进入循环系统速度越快, 药物在皮肤内的清除率越大^[27]。

人体皮肤厚度与血流灌注存在显著解剖异质性, 前臂屈侧皮肤厚度最薄且基础血流量最低, 后背区域皮肤厚度最大而灌注率最高。这种解剖差异导致药物在前臂部位呈现缓释-滞留特性, 而在高灌注后背区域则表现出快速清除动力学的特点^[28]。特别值得注意的是, 在病理性炎症状态下, 真皮组织释放的组胺等炎症介质可诱导血管内皮生长因子过表达, 导致毛细血管重构, 不仅增加了有效灌注面积, 更通过上调细胞旁路转运蛋白来增大药物跨内皮渗透系数, 促进药物渗透过程。

2.2 药物理化性质

2.2.1 相对分子质量 MW 是影响药物通过皮肤渗透的重要因素。随着 MW 的增加, 皮肤角质层会阻隔大分子物质的渗透, 药物通过正常人皮肤的能力会急剧下降^[29]。Bos 等^[30]研究发现, MW 对药物渗透能力的影响是由分子间作用力决定的。临床上广泛应用的皮肤外用制剂, MW 基本上都小于 500, 因为低于这个范围的小分子, 分子间作用力较弱, 更易通过角质层间隙渗入皮肤深层。而 MW 超过 500 的大分子, 分子间范德华力和氢键等作用较强, 难以深入渗透正常人皮肤。

2.2.2 油/水分配系数 外用制剂药物应具有适度的亲脂性 [油/水分配系数 ($\log P$) 范围为 1~3]^[31]。Li 等^[32]研究了具有不同物理化学性质的 4 种药物在正常条件下的皮肤渗透性能, 结果表明药物的 $\log P$ 值与其皮肤渗透率呈正相关。皮肤生理结构中, 角质层相当于亲脂性溶剂, 活性表皮与真皮相当于亲水性溶剂。药物亲脂性越强, 其在角质层内的分布就越高, 更易通过皮肤屏障渗透^[33]。可以通过表 1 中定量构效关系 (quantitative structure-activity relationship, QSAR) 模型计算药物在皮肤隔室间的渗透参数。

2.2.3 酸解离常数 药物只有处于非离子化状态才能扩散到活细胞层, 因此外用药物还应具有适宜的酸解离常数 (pK_a)。药物的 pK_a 决定其在不同 pH 条件下的离子化程度, 影响其非离子形式的比例。人体皮肤表面的 pH 在 4.5~5.5 之间, 因此, pK_a 较

低的药物在皮肤中的渗透更容易, 因为它们更容易处于非离子化的形式, 能够更好地通过角质层; 而 pK_a 较高的药物则更倾向于以离子化形式存在, 渗透能力较弱。

表 1 预测药物在皮肤各隔室中参数的定量构效关系模型

Table 1 Quantitative structure-activity relationship models for predicting drug parameters in distinct skin compartments

药物分配与扩散参数	参考文献
$K_{\text{sclip:water}} = 1.32 \cdot (\log P)^{0.67}$	[34]
$D_{\text{sclip}} = 8.98 \times 10^{-3} \cdot MW^{-2.43} + 2.34 \times 10^{-9}$	[34]
$K_{\text{SC:VE}} = \frac{K_{\text{sclip:water}}}{0.7 \cdot (0.68 + \frac{0.32}{f_u} + 0.025 \cdot f_{\text{ni,VE}} \cdot K_{\text{sclip:water}})}$	[35-36]
$K_{\text{DE:VE}} = \frac{0.7 \cdot (0.68 + \frac{0.32}{f_u} + 0.025 \cdot f_{\text{ni,DE}} \cdot K_{\text{sclip:water}})}{1 - f_{\text{fat,VE}} + f_{\text{fat,VE}} \cdot \log P}$	[35-36]
$D_{\text{VE}} (\text{或 } D_{\text{DE}}) = \frac{D_{\text{free}}}{0.68 + \frac{0.32}{f_u} + 0.025 \cdot f_{\text{ni,DE}} \cdot K_{\text{sclip:water}}}$ $D_{\text{free}} = 10^{-4.38-0.207 \cdot MW^{\frac{1}{2}}}$	[36-37]

$K_{\text{sclip:water}}$: 角质层脂质-水分配系数; D_{sclip} : 角质层脂质扩散系数; $K_{\text{SC:VE}}$: 角质层-活性表皮分配系数; f_u : 药物游离分数; $f_{\text{ni,VE}}$: 生理 pH 下, 活性表皮内药物的非解离分数; $K_{\text{DE:VE}}$: 真皮-活性表皮分配系数; $f_{\text{ni,DE}}$: 生理 pH 下, 真皮内药物的非解离分数; $f_{\text{fat,VE}}$: 活性表皮内的脂质分数; D_{VE} : 活性表皮扩散系数; D_{DE} : 真皮扩散系数; D_{free} : 游离药物扩散系数

2.3 药物制剂学属性

皮肤局部外用制剂具有多相、热力学不稳定等特点, 该类药物通常需要制备成特殊剂型, 使其存留于应用部位, 进而发挥局部治疗作用^[4]。当外用

药物应用于皮肤表面时, 制剂物理形态的变化会使制剂的关键质量属性发生改变, 从而导致药物在皮肤的渗透过程发生变化^[38] (见图 2)。

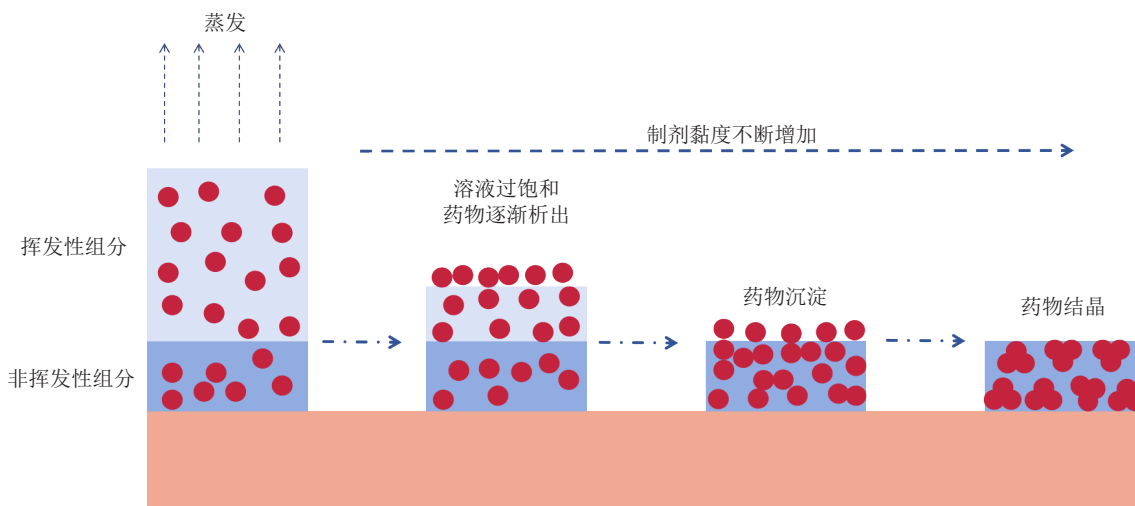


图 2 皮肤局部给药中药物制剂性质的变化

Figure 2 The changes in the properties of drug formulations in topical administration

2.3.1 溶解度 挥发性物质, 如甲醇与丙二醇等, 通常被用作皮肤外用制剂的药物载体。不同剂型 (例如溶液、悬浮液、凝胶、乳膏和软膏等) 的蒸发速

率随制剂中挥发物组分占比的不同而变化, 其溶剂蒸发速率可用公式 3 表示:

$$\text{溶剂蒸发速率} = k_{\text{evap,sol}} \cdot SA \cdot \left(\frac{C_{\text{con,sol}}}{\frac{C_{\text{con,API}}}{MW_{\text{API}}} + \frac{C_{\text{con,sol}}}{MW_{\text{sol}}}} \right) \cdot \frac{\gamma_{\text{sol,1}} \cdot P_{\text{vap,sol}}}{R \cdot T} \quad (\text{公式 3})$$

其中, $k_{\text{evap,sol}}$ 为蒸发速率常数, SA 为药物应用表面积, $c_{\text{con,sol}}$ 为乳液中连续相溶剂浓度, $c_{\text{con,API}}$ 为连续相溶剂中的药物浓度, MW_{API} 为活性药物的 MW ; MW_{sol} 为连续相溶剂的 MW ; $\gamma_{\text{sol,1}}$ 为溶剂活度系数 (理想溶剂为 1), $p_{\text{vap,sol}}$ 为溶剂蒸气压, R 为气体常数, T 为温度。

根据溶剂的蒸发特性, 外用半固体制剂一般可分为以下 3 种形态: 1) 初始形态: 药物密封在容器中, 未与外界接触。2) 二次形态: 制剂应用于皮肤后, 从挥发性物质开始流失至全部流失这一阶段制剂动态变化的形态。3) 最终形态: 所有挥发性成分蒸发后的制剂形态。在制剂组分变化过程中, 挥发性组分的蒸发将药物从亚饱和或饱和状态转变为过饱和状态^[39]。Oliveira 等^[40] 研究表明, 挥发性溶剂蒸发后, 制剂会经历短暂的过饱和状态, 初期药物浓度增加, 渗透率提高。然而, 随着溶剂迅速蒸发, 药物在制剂中的溶解度随之下降, 导致药物析出并形成固体薄膜覆盖在皮肤表面, 从而限制进一步渗透, 降低渗透率。此外, 过饱和状态下, 原料药析出将不可避免地聚集成核, 导致晶体形态变化, 进一步降低药物渗透性^[41]。

2.3.2 黏度 黏度是开发各种局部外用产品关键的参数之一。在配方开发过程中, 若无法达到适当的黏度指数, 可能会导致药物在使用过程中失效。例如, 制剂组分包裹在水凝胶中三维网络的聚合物链中, 由于挥发性溶剂的蒸发导致聚合物含量上升, 形成了致密的凝胶网络, 随着黏度的增加, 药物释放速率、渗透速率和深度显著降低。Dragicevic-Curic 等^[42] 证明, 凝胶中聚合物浓度的增加会导致制剂黏度增加, 使得制剂从流体状态转变为弹性固体状态, 从而减少药物从制剂中的释放, 进而降低药物渗入皮肤的能力。因此, 外用产品结构的重新排列可能会改变应用于皮肤时的流变性特性, 从而改变药物的经皮渗透过程。

$$\frac{dM_i}{dt} = \frac{D_i \cdot A_t}{H_i} \cdot \left(\frac{K_{i,i-1} \cdot M_{i-1}}{V_{i-1}} - \frac{M_i}{V_i} \right) - \frac{D_{i+1} \cdot A_t}{H_{i+1}} \cdot \left(\frac{K_{i+1,i} \cdot M_i}{V_i} - \frac{M_{i+1}}{V_{i+1}} \right) \quad (\text{公式 4})$$

公式 4 中, i 为皮肤隔室, 若 i 为角质层, 则 $i-1$ 为制剂层, $i+1$ 为活性表皮; A_t 为药物在体内的有

3 皮肤生理药代动力学建模软件及应用

3.1 皮肤生理药代动力学建模软件

目前市场开发的一些皮肤局部给药建模软件 (例如 GastroPlus[®]、Simcyp[®]、PK Sim[®] 等) 中内置了从经验训练数据集导出的模块化方程, 可以在仅有较少实验数据的情况下, 利用药物的理化性质与皮肤生理参数进行预测建模。

GastroPlus[®] 中的经皮房室吸收与转运模型 (TCAT) 与 Simcyp[®] 中的多相多层皮肤吸收机制模型 (MPML-MechDermA) 是目前较先进的建模程序, 支持基于皮肤生理学的药物渗透建模。TCAT 与 MPML-MechDermA 程序中不仅有人类、兔子、鼠和乳猪的皮肤生理学数据, 而且根据皮肤生理特征将皮肤分为角质层、活性表皮、真皮、皮下组织、肌肉等隔室, 并将皮肤各层组织进一步划分为不同亚层, 以解释在非稳态条件下由于药物扩散而导致的皮肤内药物浓度梯度; 同时在软件中将人类皮肤分为面颊、上臂、腹部、大腿等区域, 考虑真皮血流的差异, 从而减少因皮肤生理差异导致的建模过程产生的误差。

无论是 GastroPlus[®] 还是 Simcyp[®] 都可以通过输入皮肤生理与制剂参数, 模拟各层皮肤的药物暴露浓度, 并与实测值拟合, 对相应参数进行敏感性分析, 通过优化敏感参数, 建立成功的皮肤 PBPK 模型^[43]。

3.2 皮肤生理药代动力学建模应用实例

皮肤 PBPK 模型通过将皮肤组织解构为具有不同生物物理特性的隔室系统, 采用基于菲克扩散定律的微分方程数学框架进行动力学建模。具体而言, 各隔室间的物质传输由公式 4 所示的微分方程组表征, 该方程通过引入有效扩散系数、浓度梯度及隔室间分配系数等药物关键参数, 定量描述跨膜转运的速率限制过程^[44]。其中, 隔室 i 的药物质量变化速率 (dM_i/dt) 可通过公式 4 表达:

效扩散面积; D 为扩散系数; K 为分配系数; H 为隔室厚度; M 为隔室药物质量; V 为隔室体积。

药物应用于皮肤表面, 药物由制剂层向皮肤角质层移动, 角质层中药物质量变化速率 (dM_{SC}/dt) 由公式 5 表示:

$$\frac{dM_{SC}}{dt} = \frac{D_{SC} \cdot A_t}{H_{SC}} \cdot \left(\frac{K_{form:SC} \cdot M_{form}}{V_{form}} - \frac{M_{SC}}{V_{SC}} \right) - \frac{D_{VE} \cdot A_t}{H_{VE}} \cdot \left(\frac{M_{VE}}{K_{SC:VE} \cdot V_{VE}} - \frac{M_{VE}}{V_{VE}} \right) \quad (\text{公式 5})$$

公式 5 中, SC 为角质层; form 为应用于皮肤表面的制剂层; VE 为活性表皮层。

药物从角质层渗透进入活性表皮层, 其在活性表皮中的渗透过程与角质层不同, 需要考虑药物在活性表皮的代谢过程; 因此, 药物在活性表皮中的质量变换速率 (dM_{VE}/dt) 由公式 6 表示:

$$\frac{dM_{VE}}{dt} = \frac{D_{VE} \cdot A_t}{H_{VE}} \cdot \left(\frac{K_{VE:SC} \cdot M_{SC}}{V_{SC}} - \frac{M_{VE}}{V_{VE}} \right) - \frac{D_{DE} \cdot A_t}{H_{DE}} \cdot \left(\frac{K_{DE:VE} \cdot M_{VE}}{V_{VE}} - \frac{M_{DE}}{V_{DE}} \right) - MET \quad (\text{公式 6})$$

其中, DE 为真皮层, MET 为药物在活性表皮内的代谢过程。MET 可用药物线性清除 (公式 7) 或酶促反应动力学 (公式 8) 描述:

$$MET = CL_i \cdot \frac{M_i}{V_i} \quad (\text{公式 7})$$

$$MET = \frac{V_{max} \cdot \frac{M_i}{V_i}}{K_m + \frac{M_i}{V_i} \cdot MW} \quad (\text{公式 8})$$

其中, i 为皮肤隔室; CL_i 为药物在皮肤隔室内的清除率; K_m 为米氏常数, V_{max} 为最大反应速率。

管进入系统的消除过程, 因此药物在真皮内的质量变化速率 (dM_{DE}/dt) 由公式 9 表示:

$$\begin{aligned} \frac{dM_{DE}}{dt} = & \frac{D_{DE} \cdot A_t}{H_{DE}} \cdot \left(\frac{K_{DE:VE} \cdot M_{VE}}{V_{VE}} - \frac{M_{DE}}{V_{DE}} \right) - \frac{D_{Sub} \cdot A_t}{H_{Sub}} \cdot \left(\frac{K_{Sub:DE} \cdot M_{DE}}{V_{DE}} - \frac{M_{Sub}}{V_{Sub}} \right) \\ & - MET - \frac{Q_{DE} \cdot f_{u,DE} \cdot M_{DE}}{K_{DE:blood} \cdot V_{DE}} + Q_{DE} \cdot C_{sys} \end{aligned} \quad (\text{公式 9})$$

其中, Sub 为皮下脂肪; Q_{DE} 为真皮层血流量; $f_{u,DE}$ 为真皮内药物游离分数; $K_{DE:blood}$ 为真皮层与血液之间的分配系数; C_{sys} 为药物在体循环中的浓度。

3.2.1 药物角质层暴露预测建模 Arora 等^[45] 通过药物理化参数、IVPT 数据和 Simcyp[®] 中的 MPML-MechDermA 模块开发了一个逐步建模工作流程, 描述局部应用复杂半固态药物产品后, 甲硝唑在皮肤角质层的暴露量。

研究采用分步建模策略构建甲硝唑经皮渗透皮肤 PBPK 模型: 1) 基于 QSAR 预测 $K_{scip:water}$ 与 D_{scip} 建立基础模型, 但其显著低估甲硝唑接收室累积渗透量; 2) 通过参数敏感性分析识别关键参数

$K_{scip:water}$, 结合无限剂量水溶液 IVPT 数据对 $K_{scip:water}$ 优化获得模型 II, 该模型成功模拟有限剂量条件下的溶剂蒸发及药物过饱和和沉淀行为 (实测值落于 90% 置信区间), 但高估凝胶剂型的接收室渗透量; 3) 进一步利用 $10 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ 凝胶 IVPT 数据优化 D_{scip} 构建最终模型, 并通过 3、30 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ 剂量验证其剂量线性动力学特征 (所有数据点均位于 90% 置信区间)。基于模型 II 整合体内皮肤生理参数并优化角质细胞渗透率 (P_{cell}), 成功建立体外-体内外推 (IVIVE) 模型, 实现角质层药物暴露量的精准预测。研究表明, 递进式参数优化策略可有效提升半固体制剂体外-体内相关性, 但需结合制剂学参

数强化模型对不同药物剂型的外推能力^[45]。

3.2.2 药物真皮层暴露预测建模 Van Osdol 等^[46] 使用 GastroPlus[®] 软件中的 TCAT 模块, 建立了丙酸氯倍他索 (clobetasol-17 propionate, CP) 皮肤吸收与分布模型, 旨在预测皮肤各层的药物浓度时间曲线, 并评估不同配方对药物渗透的影响。

作者通过模型将皮肤分为角质层、活性表皮、真皮等隔室, 同时考虑 CP 的物理化学性质 (MW、溶解度与 $\log P$ 等)、CP 乳膏属性 (乳膏组分、挥发性物质体积分数、蒸发速率等) 以及皮肤生理参数 (皮肤厚度、真皮与淋巴血流、各层皮肤的药物清除等) 建立 CP 皮肤 PBPK 模型。该研究基于皮肤 PBPK 模型, 对局部给药剂量 $15 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ 、应用面积 7.7 cm^2 条件下游离 CP 的真皮内暴露进行模拟。结果显示, 模型预测的 24 h 游离 CP 浓度-时间曲线下面积 ($\text{AUC}_{0,24\text{h}}$) 与 Bodenlenz 等^[12] 采用 dOFM 获取的临床数据高度吻合; 进一步分析表明, 该模型成功捕捉到 CP 真皮暴露与探针皮肤深度之间的反向关系, 且验证后的模型很好地描述了 CP 乳膏与非损伤性皮肤之间的相互作用。因此, 该模型可被视为开发和验证银屑病患者特定皮肤模型的第一步, 未来可用于支持相关产品开发, 并指导 CP 乳膏或其他治疗方案在银屑病患者群体中的体内测试, 但模型还需要纳入银屑病皮肤的病理生理学相关数据, 并需重新评估任何潜在的疾病皮肤与药物产品之间的相互作用。

4 皮肤生理药代动力学模型研究近况

在 FDA 主办的皮肤外用制剂 PBPK 建模研讨会上, 研究人员讨论了 PBPK 建模与模拟技术, 旨在预测药物在皮肤内的暴露情况, 以获得剂量-暴露效应关系, 为临床用药和加速外用仿制药开发提供指导^[47]。现有皮肤 PBPK 模型虽能部分预测药物在角质层及真皮内的暴露行为, 但其建模过程仍存在关键局限性: 模型未充分整合制剂应用后的动态蒸发过程对药物渗透特性的影响。Van Osdol 等^[46] 研究表明, 若要进一步提升模型预测精度, 需构建制剂蒸发的动态计算模块, 重点解决以下问题: 1) 溶剂 (如水/乙醇) 蒸发引起的体系极性改变; 2) 成

膜聚合物浓度梯度变化导致的扩散屏障效应; 3) 乳剂等复杂剂型中分散相体积分数的变化导致的分配系数改变; 4) 制剂结构重组 (如晶体形成等) 对药物扩散的影响。通过建立制剂动态演变模块, 可实现药物溶解度、扩散系数等关键参数在制剂形态改变时的精准更新。

目前, 皮肤 PBPK 建模和模拟技术已经在外用仿制药产品的开发过程中得到应用。2019 年, FDA 批准了双氯芬酸钠外用凝胶仿制药上市, 这是 PBPK 模型支持皮肤外用制剂的第一个仿制药申请 (ANDA) 批准。Tsakalozou 等^[48] 结合双氯芬酸钠外用凝胶的应用数据、制剂属性和理化参数, 同时引入受试者的生理参数 (如性别、种族、年龄对皮肤层厚度的影响), 建立 PBPK 模型, 用于预测药物在不同应用部位的暴露。利用已收集的体内数据, 验证模型对局部暴露的预测能力, 并通过局部生物等效性 (VBE) 分析确认参比和试验产品在作用部位 (皮肤和滑液) 的生物等效性, 从而支持仿制药上市。

5 结语与展望

传统的采用皮肤取样的方法研究 DPK 存在采用技术及伦理上的一些挑战, 局部给药制剂在皮肤各层组织中的药代动力学研究受到限制。应用皮肤 PBPK 建模和模拟技术, 可以利用体外皮肤渗透实验数据、制剂学关键属性以及体外皮肤生理结构建立药物体外皮肤 PBPK 模型, 并结合软件中内置的人体皮肤生理数据建立人体皮肤 PBPK 模型, 预测药物在人体皮肤内的药代动力学过程。虽然目前皮肤 PBPK 建模和模拟技术还处于起步阶段, 但利用建模的方法一定程度上实现了皮肤局部药代动力学研究的可能性, 不仅规避了创伤性的皮肤取样和复杂的临床试验伦理过程, 而且能够阐明药物在皮肤中的渗透过程, 预测药物在局部皮肤的暴露量, 明确药物剂量-暴露-效应关系, 指导临床合理用药。可以相信, 随着建模技术体系的完善与多学科交叉的融合应用, 皮肤 PBPK 技术将发展成为皮肤药理学研究的新范式, 为精准皮肤药物治疗提供科学决策支持。

[参考文献]

- [1] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema-part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(11): 1904–1926.
- [2] Roberts M S, Cheruvu H S, Mangion S E, *et al.* Topical drug delivery: history, percutaneous absorption, and product development[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 177: 113929. DOI:10.1016/j.addr.2021.113929.
- [3] Schaefer H, Jamouille J C. Skin pharmacokinetics[J]. *Int J Dermatol*, 1988, 27(6): 351–359.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2022-05-26) [2024-10-21]. https://www.cnppa.org/Public/editor/attached/file/20211116/20211116120246_89077.pdf.
- [5] FDA. Draft guidance for industry on topical dermatological drug product NDA's and ANDA's *in vivo* bioavailability, bioequivalence, *in vitro* release and associated studies; availability[EB/OL]. (1998-06-18) [2024-10-21]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1998-06-18/pdf/98-16141.pdf>.
- [6] Raney S G, Franz T J, Lehman P A, *et al.* Pharmacokinetics-based approaches for bioequivalence evaluation of topical dermatological drug products[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(11): 1095–1106.
- [7] FDA. Draft guidance for industry on topical dermatological drug product NDAs and ANDAs—*in vivo* bioavailability, bioequivalence, *in vitro* release and associated studies; withdrawal[EB/OL]. (2002-05-17) [2024-10-21]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2002-05-17/pdf/02-12326.pdf>.
- [8] N'Dri-Stempfer B, Navidi W C, Guy R H, *et al.* Improved bioequivalence assessment of topical dermatological drug products using dermatopharmacokinetics[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(2): 316–328.
- [9] Ortiz P G, Hansen S H, Shah V P, *et al.* The effect of irritant dermatitis on cutaneous bioavailability of a metronidazole formulation, investigated by microdialysis and dermatopharmacokinetic method[J]. *Contact Dermatitis*, 2008, 59(1): 23–30.
- [10] Bodenlenz M, Höfferer C, Magnes C, *et al.* Dermal PK/PD of a lipophilic topical drug in psoriatic patients by continuous intradermal membrane-free sampling[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 81(3): 635–641.
- [11] Holmgaard R, Nielsen J B, Benfeldt E. Microdialysis sampling for investigations of bioavailability and bioequivalence of topically administered drugs: current state and future perspectives[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010, 23(5): 225–243.
- [12] Bodenlenz M, Dragatin C, Liebenberger L, *et al.* Kinetics of clobetasol-17-propionate in psoriatic lesional and non-lesional skin assessed by dermal open flow microperfusion with time and space resolution[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(9): 2229–2238.
- [13] Thomas S, Shin S H, Hammell D C, *et al.* Effect of controlled heat application on topical diclofenac formulations evaluated by *in vitro* permeation tests (IVPT) using porcine and human skin[J]. *Pharm Res*, 2020, 37(3): 49. DOI:10.1007/s11095-019-2741-1.
- [14] Ling J, Du Y, Sheng Y, *et al.* Influence of cryopreservation methods of *ex vivo* rat and pig skin on the results of *in vitro* permeation test[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 189: 109–121.
- [15] Shin S H, Srivilai J, Ibrahim S A, *et al.* The sensitivity of *in vitro* permeation tests to chemical penetration enhancer concentration changes in fentanyl transdermal delivery systems[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(7): 2778–2786.
- [16] Anissimov Y G, Roberts M S. Diffusion modeling of percutaneous absorption kinetics: 3. Variable diffusion and partition coefficients, consequences for stratum corneum depth profiles and desorption kinetics[J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(2): 470–487.
- [17] Mitragotri S, Anissimov Y G, Bunge A L, *et al.* Mathematical models of skin permeability: an overview[J]. *Int J Pharm*, 2011, 418(1): 115–129.
- [18] Couto A, Fernandes R, Cordeiro M N, *et al.* Dermic diffusion and stratum corneum: a state of the art review of mathematical models[J]. *J Control Release*, 2014, 177: 74–83.
- [19] Ryu H J, Kang W H, Kim T, *et al.* A compatibility evaluation between the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model and the compartmental PK model using the lumping method with

- real cases[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 964049. DOI:10.3389/fphar.2022.964049.
- [20] Mohammed Y, Holmes A, Kwok P C L, *et al.* Advances and future perspectives in epithelial drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 186: 114293. DOI:10.1016/j.addr.2022.114293.
- [21] Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, *et al.* Structure and function of the epidermis related to barrier properties[J]. *Clin Dermatol*, 2012, 30(3): 257–262.
- [22] Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2007, 6(2): 75–82.
- [23] Weitzman I, Summerbell R C. The dermatophytes[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1995, 8(2): 240–259.
- [24] Burgeson R E, Christiano A M. The dermal-epidermal junction[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1997, 9(5): 651–658.
- [25] Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, *et al.* Skin barrier dysregulation in psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10841. DOI:10.3390/ijms221910841.
- [26] Lee S H, Jeong S K, Ahn S K. An update of the defensive barrier function of skin[J]. *Yonsei Med J*, 2006, 47(3): 293–306.
- [27] Anissimov Y G, Roberts M S. Modelling dermal drug distribution after topical application in human[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(9): 2119–2129.
- [28] Nedelec B, Forget N J, Hurtubise T, *et al.* Skin characteristics: normative data for elasticity, erythema, melanin, and thickness at 16 different anatomical locations[J]. *Skin Res Technol*, 2016, 22(3): 263–275.
- [29] Choy Y B, Prausnitz M R. The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(5): 943–948.
- [30] Bos J D, Meinardi M M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs[J]. *Exp Dermatol*, 2000, 9(3): 165–169.
- [31] Hadgraft J W, Somers G F. Percutaneous absorption[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1956, 8(9): 625–634.
- [32] Li H, Peng Z, Song Y, *et al.* Study of the permeation-promoting effect and mechanism of solid microneedles on different properties of drugs[J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2165737. DOI:10.1080/10717544.2023.2165737.
- [33] Alkilani A Z, McCrudden M T, Donnelly R F. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum[J]. *Pharmaceutics*, 2015, 7(4): 438–470.
- [34] Hansen S, Lehr C M, Schaefer U F. Improved input parameters for diffusion models of skin absorption[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(2): 251–264.
- [35] Shatkin J A, Brown H S. Pharmacokinetics of the dermal route of exposure to volatile organic chemicals in water: a computer simulation model[J]. *Environ Res*, 1991, 56(1): 90–108.
- [36] Chen L, Han L, Saib O, *et al.* *In silico* prediction of percutaneous absorption and disposition kinetics of chemicals[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(5): 1779–1793.
- [37] Kretsos K, Miller M A, Zamora-Estrada G, *et al.* Partitioning, diffusivity and clearance of skin permeants in mammalian dermis[J]. *Int J Pharm*, 2008, 346(1/2): 64–79.
- [38] Jin X, Imran M, Mohammed Y. Topical semisolid products—understanding the impact of metamorphosis on skin penetration and physicochemical properties[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2487. DOI:10.3390/pharmaceutics14112487.
- [39] Surber C, Knie U. Metamorphosis of vehicles: mechanisms and opportunities[J]. *Curr Probl Dermatol*, 2018, 54: 152–165.
- [40] Oliveira G, Hadgraft J, Lane M E. The influence of volatile solvents on transport across model membranes and human skin[J]. *Int J Pharm*, 2012, 435(1): 38–49.
- [41] Hamadeh A, Troutman J, Edginton A N. Assessment of vehicle volatility and deposition layer thickness in skin penetration models[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6): 807. DOI:10.3390/pharmaceutics13060807.
- [42] Dragicevic-Curic N, Winter S, Stupar M, *et al.* Temoporfin-loaded liposomal gels: viscoelastic properties and *in vitro* skin penetration[J]. *Int J Pharm*, 2009, 373(1/2): 77–84.
- [43] Mittapelly N, Polak S. Modelling and simulation approaches to support formulation optimization, clinical development and regulatory assessment of the topically applied formulations—Nimesulide solution gel case study[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022,

178: 140–149.

[44] Patel N, Clarke J F, Salem F, *et al.* Multi-phase multi-layer mechanistic dermal absorption (MPML MechDermA) model to predict local and systemic exposure of drug products applied on skin[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11(8): 1060–1084.

[45] Arora S, Clarke J, Tsakalozou E, *et al.* Mechanistic modeling of *in vitro* skin permeation and extrapolation to *in vivo* for topically applied metronidazole drug products using a physiologically based pharmacokinetic model[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(9): 3139–3152.

[46] Van Osdol W W, Novakovic J, Le Merdy M, *et al.* Predicting human

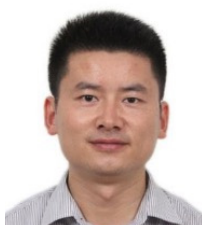
dermal drug concentrations using PBPK modeling and simulation: clobetasol propionate case study[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2024, 25(3): 39. DOI:10.1208/s12249-024-02740-x.

[47] Babiskin A, Wu F, Mousa Y, *et al.* Regulatory utility of mechanistic modeling to support alternative bioequivalence approaches: a workshop overview[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(5): 619–623.

[48] Tsakalozou E, Babiskin A, Zhao L. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to support bioequivalence and approval of generic products: a case for diclofenac sodium topical gel, 1[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10(5): 399–411.



【专家介绍】邵凤:江苏省人民医院研究员, 博士生导师, 博士。主要从事创新药临床药理及药代动力学研究。2007—2014年在国内外多家制药公司(先声药业、Novartis、苏州信达)从事创新药研发工作, 2014年8月作为引进人才加入江苏省人民医院, 临床研究主要研究者(PI)、I期临床研究学术带头人。入选江苏省第四期“333高层次人才培养工程”, 江苏省第十四期“六大人才高峰”高层次人才; 长期致力于创新药物的PK/PD研究, 研究领域涵盖临床前药理毒理、临床药理、定量药理以及创新药物I期临床研究等。作为主要研究者主持60多项临床研究项目, 研究成果支持20多项新药获批上市。同时兼任中国医药质量管理协会智能化药物临床研究专业委员会副主任委员、江苏省药理学学会临床药理专委会副主任委员、南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)伦理委员会委员、“十三五”重大专项“创新药临床评价的同位素示踪技术平台”子项目负责人。近年来以通信作者或第一作者在 *Clin Ther*, *Cancer Chemoth Pharm*, *Eur J Clin Pharmacol* 等高水平期刊上发表论文20余篇。



【专家介绍】孙建国:中国药科大学药学院研究员, 博士生导师, 博士。专业方向为药代动力学, 主要从事创新药物体内和体外吸收及代谢特性研究, 以及中药药代动力学研究。曾任新西兰奥塔哥大学药学院和美国华盛顿大学药学院访问学者, 并于2010年赴新西兰参加科技部组织的“中新科学家交流计划”。江苏省“333高层次人才培养工程”第三梯队培养对象, 担任 *J Chromatogr B*, *Xenobiotica*, *Phytomedicine*, 《药学进展》与《中国新药杂志》等期刊审稿人, 江苏省药理学学会临床药理专委会副主任委员。主持完成了3项国家自然科学基金项目、1项国家重点研发计划项目、4项江苏省自然科学基金项目, 主持多项国家重大科研项目子课题, 参加多项国家重大科研项目, 近年来以第一作者或通信作者身份发表论文20余篇(其中SCI论文18篇), 申请专利6项, 授权4项。曾获国家科技进步奖二等奖1项、江苏省科技进步奖一等奖3项。与企业共同合作获得新药临床批件5项, 负责完成的多项药代动力学研究支持企业获得新药证书。