



Doctoral Thesis

Mass transport in the subcutaneous space

Author(s):

Hillman, Robert Steven

Publication Date:

1982

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000284555> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 7145

MASS TRANSPORT IN THE SUBCUTANEOUS SPACE

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZÜRICH

for the degree of

Doctor of Natural Sciences

presented by

Robert Steven Hillman

M.S., Massachusetts Institute of Technology

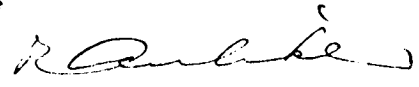
born August 15, 1954

citizen of the United States of America

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Max Anliker, examiner

Prof. Dr. Fritz Widmer, co-examiner


5. Nov. 1982

Zürich

1982

ABSTRACT

The subcutaneous (s.c.) space has received renewed attention in recent years as a route for the continuous administration of drugs (e.g. insulin, desferioxamine) and the implantation of drug delivery systems. In spite of this fact, little attention has been given to the distribution (mass-transfer) of drugs in the s.c. space and the factors that influence their rate of clearance following an infusion. Such information is needed to assess the range of delivery rates and select the drugs that are suitable for s.c. administration.

On the basis of histology the s.c. space (depot) can be defined as a region with a virtual volume bounded by the fascial surfaces of an overlying subdermal and underlying muscle region. The volume of drug deposited in this region is dependent on the rate of infusion and clearance processes in the surrounding tissue. It has been shown that a s.c. depot in the lateral hindleg of rabbits can be established by infusion rates as low as 0.3 ml/hr.

In order to study the effects of molecular weight (m.w.) and infusion rate on the distribution and clearance of substances in the s.c. space, a series of biologically inert substances (Hippuran, m.w. 160; Inulin, m.w. 2800; and Dextran, m.w. 34000) were subcutaneously infused at a rate of either 0.3 or 1.25 ml/hr. The substances were labelled with Iodine-123 and their systemic pharmacokinetics characterized by a series of intravenous injections. The count density of the substances in the s.c. space was monitored using a computer-assisted gamma scintillation camera, and was utilized to ascertain the concentration and spreading of

the depot formed by the infused solution. Plasma samples were taken to measure the concentration and rate of appearance of the I-123-labelled substances in plasma. In addition, the thickness of the depot has been measured using an ultrasound echo device operating at 10 MHz. The average thickness was found to be 0.71, 1.2, and 1.8 mm following an infusion of 0.3, 0.82, and 1.25 ml/hr, respectively.

The s.c. space spreads radially from the catheter tip with the concentration of the infused substance decreasing uniformly with distance. At an infusion rate of 0.3 ml/hr, the area of spreading of the s.c. depot at steady-state appears to be independent of molecular weight. However, at 1.25 ml/hr there is a molecular weight dependence. The volume of the depot, calculated from the thickness and area measurements, showed a similar molecular weight dependence.

The relative amount of material accumulated in the s.c. space approximately doubled when the infusion rate was increased from 0.3 to 1.25 ml/hr, for all substances. There was no apparent difference in the average accumulation of Dextran and Inulin in the s.c space at both infusion rates; but the accumulation was less for Hippuran because of its rapid clearance. This build-up was confirmed by the two-fold decrease in the relative amount of material appearing in plasma when the infusion rate was increased from 0.3 to 1.25 ml/hr.

A cessation of Dextran infusion was reflected in plasma only after a time longer than 120 minutes for both rates of infusion. In contrast, no delay was observed for Hippuran, and a delay of about 110 minutes for Inulin.

The concentration distribution of the tracer as a function of distance from the catheter tip increased with increasing molecular weight and increasing infusion rate. This again indicates that the clearance capacity of the s.c. space is being exceeded at the chosen infusion rates.

A mathematical model of the formation and clearance of a s.c. depot was developed. Its prediction was compared with experimental data and are used to determine the effects of diffusion, convection and tissue clearance on the tracer distribution within the s.c. space.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren entwickelte sich erneut ein Interesse am Subkutanraum als ein Ort für die kontinuierliche Applikation von Medikamenten (z.B. Insulin, Desferioxamine) und die Implantation von Systemen für die dosierte Abgabe von Medikamenten. Trotzdem wurde wenig Aufmerksamkeit der Verteilung (Mass-Transfer) von Medikamenten im Subkutanraum und den Faktoren, welche die Absorptionsrate nach einer Infusion beeinflussen, geschenkt.

Histologisch kann man den Subkutanraum als einen Bereich mit einem virtuellen Volumen definieren, welches durch die Faszien der darueberliegenden Haut und der darunterliegenden Muskelschicht begrenzt wird. Das Arzneimittelvolumen, das in diesem Raum abgelagert wird, hängt von der Infusionsrate und der Clearance in den umgebenden Geweben ab. Es wurde gezeigt, dass ein subkutanes Depot auf der Aussenseite von Kaninchen Hinterbeinen mit einer Infusionsrate von nur 0.3 ml/h erzeugt werden kann.

Um den Einfluss des Molekulargewichtes (M.G.) und der Infusionsrate auf die Verteilung und Clearance von Substanzen im Subkutanraum zu studieren, wurde eine Reihe von Lösungen biologisch inerter Substanzen (Hippuran, M.G. 160; Inulin, M.G. 2800; und Dextran, M.G. 34000) subkutan mit einer Volumenflussrate von 0.3 oder 1.25 ml/h infundiert. Die Substanzen wurden mit Jod-123 markiert und ihre systemische Pharmakokinetik mittels einer Reihe intravenöser Bolusinjektionen charakterisiert. Die Verteilung der Strahlungsintensität der Substanzen im Subkutanraum wurde durch eine computerassistierte Gamma

Szintillationskamera verfolgt. Auch wurde die Verteilung der Strahlungsintensität gebraucht, um die Konzentration und Verteilung des Depots, das durch die infundierte Lösung gebildet wurde, festzustellen. Plasma Proben wurden entnommen, um die Konzentration und die Erscheinungsrates der Jod-123 markierten Substanzen im Blut zu messen. Die Dicke des Depots wurde mit Hilfe eines 10 MHz Ultraschall-Echogerätes gemessen. Sie beträgt 0.71, 1.2, und 1.8 mm bei Infusionsraten von 0.3, 0.82, und 1.25 ml/h.

Das Depot breitet sich kreisförmig aus, und die Konzentration des Tracers nimmt mit zunehmendem Abstand von der Katheterspitze kontinuierlich ab. Bei 0.3 ml/h ist die Grösse des Depots unabhängig vom Molekular Gewicht. Bei 1.25 ml/h dagegen besteht eine Abhängigkeit von Molekular Gewicht. Das Depotvolumen, das sich aus der Dicken und Flächenbestimmung berechnen lässt, zeigt eine ähnliche Abhängigkeit vom Molekular Gewicht.

Die relative Substanzmenge die sich im Subkutanraum ansammelte, stieg für alle Substanzen auf das Doppelte an, als die Infusionsrate von 0.3 auf 1.25 ml/h erhöht wurde. Bei beiden Infusionsraten konnte kein signifikanter Unterschied in der mittleren Menge von Dextran und Inulin im Subkutanraum festgestellt werden. Für Hippuran jedoch war die Ansammlung geringer, dies wegen seiner schnellen Clearance. Bestätigt wurden diese Resultate durch die doppelte Reduktion der relativen Substanzmenge, die im Plasma erscheint, wenn die Infusionsrate von 0.3 auf 1.25 ml/h erhöht wird.

Bei beiden Infusionsraten macht sich das Abstellen der Dextraninfusion im Plasma erst nach einer Zeitspanne von mehr als 120 Minuten bemerkbar. Beim Inulin war die Verzögerung 110 Minuten. Beim Hippuran konnte überhaupt keine beobachtet werden.

Die Konzentrationsverteilung des Tracers als eine Funktion der Distanz von der Katheterspitze stieg mit steigendem Molecular Gewicht und steigender Infusionsgeschwindigkeit an. Dies zeigte wiederum, dass die Clearancekapazität des Subkutanraumes ueberbeansprucht wurde.

Zur theoretischen Überprüfung der Transportphänomene wurde ein mathematisches Modell für die Erzeugung und Clearance eines subkutanen Depots entwickelt. Die damit vorhergesagten theoretischen Resultate wurde mit experimentellen Daten verglichen und dazu benutzt, um die Wirkung von Diffusion, Konvektion, und Gewebeclearance auf die Tracerverteilung zu bestimmen.