

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.06.12

兽用药物生物药剂学分类系统(BCS)的研究进展

李振霞, 罗万和, 李超, 周凯翔, 潘源虎, 陶燕飞, 谢书宇*

(华中农业大学国家兽药残留基准实验室(HZAU)/国家兽药安全评价实验室/农业部畜禽产品质量安全风险评估实验室, 武汉 430070)

[收稿日期] 2017-12-15 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 06-0072-08 [中图分类号] S851.66

[摘要] 生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics classification system, BCS)是根据药物的溶解性与渗透性进行分类的一种科学框架,已被欧洲药品管理局(EMA)、美国食品药品监督管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)等认可并用作仿制药物生物等效性豁免的判断依据。随着人药BCS的发展,一些研究人员尝试将BCS引入到兽药领域,以指导兽用仿制药的开发和管理。针对BCS分类标准和概念、BCS在人药研发和管理中的应用、兽药BCS发展现状及其面临的挑战进行了总结,以期为兽药BCS分类系统的发展提供有益的借鉴和指导,为新兽药的开发和老药的改造提供参考。

[关键词] 生物药剂学分类系统(BCS);分类标准;研究现状;策略

Research Progress on Veterinary Drug Biopharmaceutics Classification System (BCS)

LI Zhen-xia, LUO Wan-he, LI Chao, ZHOU Kai-xiang, PAN Yuan-hu, TAO Yan-fei, XIE Shu-yu*

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues(HZAU) Huazhong Agricultural University,

MOA Key Laboratory for the Detection of Veterinary Drug Residues Huazhong Agricultural University,

MOA Laboratory for Risk Assessment of Quality and Safety of Livestock and Poultry Produce, Wuhan 430070, China)

Corresponding author: XIE Shu-yu, E-mail: snxsy1@126.com

Abstract: Biopharmaceutics classification system (BCS) based on the solubility and permeability of drug is a scientific frame. It has been applied to judge the bioequivalence exemption of generic drug by European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) and the World Health Organization (WHO). With the development of BCS, some researchers attempt to introduce it into the field of veterinary drug to guide the development and management of generics. This review mainly summarizes the standard and concept of BCS classification, the application of BCS in the research and administration of human drug, the BCS development status and challenges of veterinary drug BCS, and then providing some useful references and strategies for the development of veterinary drug BCS.

Key words: biopharmaceutical classification system (bcs); classification criteria; current researches; strategies

基金项目: 国家重点研发计划专项“畜禽重要病原耐药性检测与控制技术研究”(2016YFD0501309)

作者简介: 李振霞, 硕士生, 从事生物药剂学系统研究。

通讯作者: 谢书宇。E-mail: snxsy1@126.com

21 世纪以来,创新药的研发愈加困难,仿制品的开发成为新药创制的热点。仿制药上市前需进行生物等效性研究,实验繁琐且耗资巨大,加大了产品开发的周期和成本。生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System, BCS)是根据溶解度和渗透性对药物进行分类的一种科学体系^[1],用于预测药物在体内的吸收及其影响因素,指导原研药和仿制药的开发。经过多年的发展,BCS 已经作为仿制药开发过程中申请生物等效性豁免的理论基础,引起了研究人员和不同国家药品管理部门的关注,成为世界药品管理中一个越来越重要的工具。欧洲药品管理局(EMA)、美国食品药品监督管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)分别规定了满足 BCS 分类系统的某一类或几类药物可用体外溶出度试验代替生物等效性试验的条件,从而为仿制药的开发节约了大量的时间和资金。相关数据显示,FDA 在 2004–2008 年间在 BCS 分类系统的指导下年均豁免了约 600 项生物等效性试验,节约了上亿美元的研发经费开支。另外,BCS 也被用于预测药物体内过程指导新药早期研发及其剂型设计。随着人药 BCS 的发展,兽医药研究人员正在推动将 BCS 引入到兽药领域,用于指导兽用仿制药的开发和管理,降低兽药的开发成本,促进兽药业的发展。我国在 2016 年立项的国家十三五重点研发计划“畜禽重大疫病防控与高效安全养殖综合技术研发”重点专项,“畜禽重要病原耐药性检测与控制技术研究”项目中设置了“动物常用药物的生物药剂学分类(BCS)技术及应用研究”课题,拟开展畜禽常用内服兽药在猪、鸡、鸭、牛和犬等动物的 BCS 分类系统研究,建立相关的分类标准体系以指导我国兽用仿制药的开发。本文拟通过对 BCS 发展历程、兽药 BCS 研究现状、面临的难题和发展策略进行简要总结和分析,为我国兽药 BCS 分类系统的研究提供有益的借鉴。

1 生物药剂学分类系统(BCS)的概念

BCS 概念自 1995 年由 Amidon 等首次提出后,逐渐被药物研究人员和国际组织所认可^[1]。BCS 根据药物的溶解性以及渗透性的高低将药物分为 4

类,即第 I 类:高溶解度、高渗透性的药物;第 II 类:低溶解度、高渗透性药物;第 III 类:高溶解度、低渗透性药物;第 IV 类:低溶解度、低渗透性药物^[2–3]。美国 FDA 对于高溶解性标准定义为:当药物的给药剂量能在 37 °C, pH 1~7.5 范围内,在不大于 250 mL(该数值是从典型的生物等效性试验方案中,给空腹健康志愿者服药时喝一杯水的体积衍生而来)的缓冲溶液中完全溶解,即具有高溶解性。溶解性的测定方法有平衡法和动力学法,平衡法常常采用药典规定的经典摇瓶法,而 Lipinski 最早使用动力学法研究药物的溶解性^[4]。高渗透性是指在没有证据表明药物在胃肠道不稳定的情况下,药物口服后吸收程度 $\geq 90\%$ ^[5–6]。渗透性的测定方法有质量平衡法,绝对生物利用度,小肠灌流,动物模型以及细胞单层模型等方法,其中细胞单层模型使用较广泛。

2 BCS 在人药研发和管理中的应用

BCS 的最初应用是结合药物的溶解性和渗透性,预测药物在体内的吸收及其影响因素,判定药物在体内吸收的限速步骤,从而判断是否可以用体外溶出度试验代替原研药和仿制药在体内生物等效性试验,用于指导仿制药的生物等效性豁免^[7]。该分类系统陆续被 FDA、EMA 和 WHO 等组织所采纳,作为口服仿制药申请豁免生物等效性试验的理论依据。WHO、FDA 和 EMA 分别于 1999、2000 和 2001 年引入 BCS 分类系统,用于豁免含有高溶解性和高渗透性活性成分(Active Pharmaceutical Ingredient, APIs)的普通口服制剂^[2,8]的生物等效试验。WHO 基本药物目录(Essential Medicine List, EML)收录的 325 种药物和 260 种制剂(含 123 种口服速释剂)进行了 BCS 分类^[9]。按照 BCS 分类标准,WHO EML 中的 61 种口服药物能被明确分类,其中 21 种属于 BCS I 类,10 种属于 BCS II 类,24 种属于 BCS III 类,6 种属于 BCS IV 类^[10]。2006 年,WHO 在技术文件附件 8 中明确 BCS 的概念,将收录入 EML 的口服药物进行了 BCS 分类^[11]。第 14 版 EML 中的 132 个口服药物中的 81 个药物进行了明确的分类,BCS 分类 I 39 个,II 类 13 个,III

类 26 个,Ⅳ类 3 个。36 个药物不能进行明确的分类,其中 31 个药物由于渗透性不充分不能被确切分类,22 个药物由于溶解性不充分不能进行明确的分类^[2]。FDA 于 2000 年提出了 BCS 的分类概念,同时发布指导原则用于指导普通口服制剂生物等效性试验的豁免,规定将普通口服固体制剂放大生产及上市后变更的测定介质的 pH 由 1~8 调整为 1~7.5,同时包括 $\text{pH}=\text{pK}_a$ 和 $\text{pH}=\text{pK}_a\pm 1$ ^[12]。根据 FDA 的分类标准,美国上市的 200 种药物中,BCS 分类Ⅰ类占约 35%,Ⅱ类占 30%,Ⅲ类占 25%,Ⅳ类占 10%^[13]。目前 FDA,EMA 和 WHO 均提出关于 BCSⅠ类药物速释制剂的生物豁免方案。对于 BCSⅢ类药物,WHO 和 EMA 均规定 15 min 溶出 $\geq 85\%$ 的制剂可以进行生物豁免,FDA 未规定 BCSⅢ类药物可进行生物等效性试验豁免。WHO 还规定 BCSⅡ类的弱酸性药物也可以进行生物等效性豁免。近几年,BCSⅢ类药物的生物豁免是一个研究热点^[14]。

随着 BCS 的不断研究发展,有研究人员提议将 BCS 分类系统中高溶解性规定的 pH 7.5 的上限降为 6.8,将高渗透性的界限规定的 90%改为 85%,并对生物等效性豁免在第Ⅱ、Ⅲ类药物拓展应用的可能性进行论述^[15]。EMA 和 WHO 将高溶解性的 pH 值标准范围分别定为 1.0~6.8、1.2~6.8,并将渗透性的标准放宽至药物口服吸收程度 $\geq 85\%$ ^[11,16]。这就导致部分药物的分类与 FDA 分类不一致。例如 FDA 分为 BCSⅢ类的药物对乙酰氨基酚、阿司匹林、别嘌呤醇、异丙嗪和拉米夫定被 WHO 定为 BCSⅠ类。上述机构的渗透性分类标准也存在一定的差异,因吸收程度不易获得,通常使用实验疏水常数(LogP)和疏水常数 CLogP 表示,当二者结果不一致时会导致渗透性分类发生变化,如普伐他丁钠,地高辛和苯磺酸氨氯地平^[2-3]。鉴于此,EMA 在 2001 年的生物等效性指南中明确指出使用生物利用度衡量渗透性,规定只接受人体绝对生物利用度和质量守恒数据用作 BCS 分类的标准,而不再使用渗透系数数据^[16]。

刘维等指出 BCS 最成功的应用在于解释了药

物的溶出度和胃肠道渗透性是影响药物吸收程度和速度的基本参数,阐明可以通过体外数据预测药物体内的生物利用度^[17],也是 FDA 用于进行体内外相关性预测的重要手段之一。随着 BCS 研究的不断深入,应用范围不断扩展,从仿制药注册申请、生产工艺放大和变更方面的应用逐渐渗透到新药研发、口服制剂设计、上市后药品评价等多个领域^[18]。

3 兽药 BCS 研究进展

当前,国内外新兽药的创制进入到瓶颈期,上市的产品大多为仿制药。如果将 BCS 分类系统合理应用到兽药领域,那将会为兽用仿制药的研发节约大量的时间和资金,加快兽药的研发。由于人的生理特点、胃肠道环境与动物的存在差异,导致药物分子在人与动物的胃肠道吸收情况不同。Win 等通过比较 43 种药物内服后在狗与人的吸收情况,发现 21 种药物不具有-致性,相关性远低于早期报道的 64 种药物在大鼠与人口服吸收的相关性^[19]。这些口服吸收的差异表明人药的 BCS 分类标准并不能直接适用于兽药^[20-22]。Mark 等通过比较 45 种药物口服后在犬和人的绝对生物利用度,发现 BCS 分类系统需要进行大量的调整才能运用到犬^[23]。因此,对于兽药 BCS 的研究需要在参考人药 BCS 的基础上根据动物胃肠生理特点建立新的 BCS 分类体系和标准,从而为兽用仿制药的研发提供有力的理论支持以及技术指导。

与人用药物 BCS 研究相比,兽药 BCS 的研究报道相对缺乏且研究尚不够深入。动物种属、胃肠道结构、胃肠 pH 值、胃内液体体积、采食和饮水习性、给药方式的差异等导致药物溶解性和渗透性的分类标准存在较大差异^[24],因此,兽药 BCS 标准的建立需要利用不同的模式动物分别研究。大鼠是广泛用于药物研究的实验动物模型^[25],但因体积小,并不适合口服给药剂型的研究^[26];猫的口服药物较少,因此,猫作为实验动物模型相对较少;马作为大型动物模型的情况亦相对少见,而且许多用于马的口服药物通常是糊状或者颗粒状;牛作为大型动物模型,临床较常见,其最常见的给药方式一

般是注射给药,或混饲以及混饮给药^[24];犬尤其是比格犬,目前被许多研究人员作为动物模型^[25]。Martinez 等在文章中指出将 BCS 外推至犬口服药物对于兽药而言将是一极具有价值的贡献^[24]。目前,国际上多以犬作为单胃动物 BCS 分类标准研究的动物模型,而牛作为反刍动物 BCS 分类标准的动物模型。因而,当前对于兽药 BCS 分类系统的研究报道主要集中在犬和牛。

3.1 兽药 BCS 溶解性 针对兽药 BCS 溶解性标准的建立,Mark 等根据比格犬的胃液量,以及参考人饮一杯水的量约为 250 mL,将犬内服药物的溶解性测定体积分别规定为 6 mL 与 35 mL^[27]。据悉国内郝智慧课题组利用核磁共振技术(MRI)方法确定了禁食犬的胃容积为 24.02 ± 0.59 mL,与之前报道的 6 或 35 mL 有较大差异。牛有瘤胃、网胃、瓣胃和真胃四个胃,消化机理与其他动物略不同,胃容积较大,作为建立反刍动物以及大型动物的 BCS 分类标准的模式动物,其胃内液体体积也是必须考虑的一大重要问题,根据 1985 年 Estell 等的报告,平均瘤胃液体积为 50 L^[28],但这也只是一个保守体积值。上述动物的胃液数据为兽药 BCS 溶解性标准的研究提供了重要的参考信息与指导意义。综合来看,兽药 BCS 溶解性测定处于探索阶段,尚无统一标准,没有建立相应的溶解性标准。

3.2 兽药 BCS 渗透性 渗透性作为 BCS 的重要组成部分之一,针对不同动物口服药物的渗透性分类标准鲜有报道。渗透性的研究方法主要包括体外法和在体法两部分,其中体外法主要采用细胞单层模型。根据 BCS 的建议^[12,29],Caco-2 细胞是人用口服药物渗透性测定和口服吸收研究应用最广泛的细胞模型^[30],但该细胞模型只能作为单侧筛选,适用于高渗透性的药物。同时,TC-7 细胞是来自于 Caco-2 细胞的一种亚克隆细胞,其和 Caco-2 细胞上测得药物被动吸收的渗透性值与人体药物吸收程度有很好的相关^[31],但此细胞模型采用较少。考虑到猪肠道结构与人的巨大差异性,华中农业大学谢书宇课题组利用猪的空肠上皮细胞 IPEC-J2 细胞单层模型,测定 32 种猪常用药物的渗透系数,

用于判断猪用药物的渗透性。为确保渗透性测定的准确性,一般采用两种测定方法相互验证,一种是细胞单层模型,另一种常用在体肠灌流法。灌流法主要有单向灌流、循环灌流、三组单向灌流和闭环法等,其中单向灌流法是采用最多的方法,主要参数是有效渗透系数(Papp)。目前,大鼠或家兔等啮齿类通常被用作在体肠灌流法动物模型以研究药物渗透性。例如,何承华等利用大鼠在体小肠灌流实验模型研究芹菜素在大鼠各肠道的渗透性,最终判定芹菜素为高渗透性药物^[32],但目前此种方法在研究畜禽渗透性应用极少。近期,南京农大王丽平课题组采用鸡的在体小肠灌流法测定了克林霉素、阿莫西林、多西环素、环丙沙星、伊维菌素等 5 种药物的渗透性。

4 兽药 BCS 面临的挑战

由于不同动物以及同一动物在不同生长阶段胃肠道生理结构以及生活习性存在差异,使得兽用药物 BCS 分类不具备通用性。同一药物在不同动物体内的溶解性和渗透性可能会有很大的差异,这就为兽药 BCS 分类标准的建立带来了巨大的挑战。这也是当前兽药 BCS 的研究相对较少的主要原因,亟需寻找相应的研究思路和策略加以解决。

4.1 动物生理学参数数据库缺乏 相对于人的生理学参数数据库,动物生理学数据库相对匮乏。动物涉及品种多,比格犬,猪,牛,兔,大鼠,小鼠等作为常用的模型动物,其某些生理参数研究相对较多,而其他非常见动物的生理学参数相对缺乏。通过大量的文献查阅的同一动物的生理参数也存在巨大的差异,缺乏相对统一的标准,这给兽药 BCS 标准的研究带来极大地困难。不同动物间、同一动物的不同品种,不同生长阶段的胃肠道生理学特点和采食习性的差异性主要体现如下几个方面:①胃肠排空时间:动物与人或动物间胃肠排空时间存在巨大差异,影响药物的溶解与口服吸收度^[33-34],进而影响药物的生物利用度。据报道比格犬胃和小肠转运时间分别约为 1 h 和 2~3 h,而人的胃和小肠转运时间分别约为 2~6 h 和 3~4 h^[34-38]。例如,芩苈霉素、灰黄霉素、阿司匹林等药物在比格犬、兔

子以及人胃肠转运存在显著差异性^[39-40]。②胃肠道 pH 的差异:动物间(包括人)胃肠道 pH 存在一定差异。禁食状态下,人的胃肠 pH 与比格犬相似,一般均认为 1.5~7.5^[38,41-42],据调研,猪不同阶段的胃肠道 pH 变化较大,育肥猪的 pH 范围一般为 2.0~7.5。进食状态下,胃 pH 一般均会提高,如比格犬的胃 pH 为 2.1,人则为 5.0 左右,猪则高于 4.0。同时,动物不同生长阶段的胃肠 pH 也存在差异性,如育成猪具有相对低的胃液 pH 值 2.0~3.0,仔猪的胃液 pH 值相对较高 5.0~6.0。这些胃肠生理学参数的差异会显著影响药物的溶解性从而导致 BCS 溶解性测定体系科学合理的建立。同时,pH 影响药物的油水分配系数 logP,进而影响药物渗透性和生物利用度。Aoyagi 等已证明肠道 pH 值不同导致消炎药茚甲新^[40]和桂利嗪等药物在人和犬生物利用度不同。③不同的内服给药方式:畜禽内服剂型多为预混剂、颗粒剂、粉剂、可溶性粉和溶液剂,采用拌料或混饮的方式给药,而猫犬等小动物的内服药物多为片剂,牛羊反刍动物多为饮水和胃漂浮剂。这些不同的剂型和给药方式均给溶解性的分类也带来了巨大的挑战。④采食饮水习性的差异:不同生长阶段的动物采食饮水量不同,药物的最大使用剂量不同,动物内服给药一般采用混饲或混饮,饮水时间、频率、体积等无法准确地掌握。有时为使药物尽快被动物所饮用或食用会采取断水或断饲几小时,这样就容易引起动物因长时间缺乏饮水或采食而一次性饮用或食用过多,相比于正常饮水或采食的情况,这就导致实验有一定的误差。同时动物个体的食欲不同,也会导致动物间饮水量的差异,从而导致每次给药时胃液体积都可能存在较大的差异。这就给药物溶解性分类体系标准的建立带来了困难。

4.2 溶解性分类标准缺乏 BCS 溶解性分类标准的建立,胃液体积是决定性因素之一。空腹时胃内溶液体积是必须考虑的一个因素,人空腹时胃内溶液体积为 20~30 mL^[18],而在药代动力学研究中,液体体积通常在 200~250 mL 是所允许的拟定协议最佳量^[43],因而,人药 BCS 溶解性高低的判定标

准则以一杯水 250 mL 的体积为准,是通过对一些志愿者进行实验而得出的标准,目前被研究者们广泛运用,且 FDA,EMA,WHO 等管理机构均采用此标准进行药物 BCS 的研究,具有广泛的国际认可度。对于动物而言,不同的给药方式导致溶解性的测定体积具有显著差异。以比格犬为例,其禁食时胃内溶液体积约 10~50 mL 或 5 mL。Martinez 等提出将 6 mL(相当于禁食犬胃内残留量)或 35 mL(相当于人的一杯水 250 mL 按照体重比进行折算)进行犬内服药物 BCS 溶解性标准的研究^[26],但无论是 6 mL 还是 35 mL,其准确性有待进一步验证。

4.3 渗透性测定方法和分类标准缺乏 不同动物胃肠道解剖学的多样性是药物渗透性测定困难的主要因素之一。例如,犬为食肉动物,日常饮食中纤维素含量较少,蛋白质和脂肪含量较高,因而具有相对简单的胃而非常发达的小肠。牛为食草动物,就拥有一个相当复杂的复胃系统以便消化纤维素。Baggot 和 Brown 注意到食草动物和非食草动物解剖学上的显著差异导致了口服药物在吸收速度和程度上本质的差别^[44]。与单胃动物不同,反刍动物的瘤胃是一个潜在的离子阱,pH 会维持在一个较窄的范围里浮动,并具有比较大的吸收面积和更容易吸收弱酸物质。对于那些不易被瘤胃吸收的药物来说,在反刍动物中的吸收速度会很慢。而在 FDA 指南中,采用吸收程度作为渗透性的分类标准,在此值得注意的是,渗透性(cm/s)是速率参数,而吸收(%)是程度参数,因此,两者在本质上并不一样。此外,虽然 FDA“声明”是采用渗透性来定义 BCS 药物的分类,但是,在实际应用中几乎完全在使用吸收程度来进行^[17]。考虑到溶解度对药物生物利用度的影响,同时由于肠壁、肝代谢效应以及物种与品种影响在膜转运和外排转运蛋白活性的差异,绝对生物利用度并不适合作为一个渗透性指标。因此,如何选用适当的测定方法是当前兽药渗透性的研究亟待突破的关键科学难题。

5 兽药 BCS 发展策略

由于不同动物胃肠道生理学参数和临床给药方式,最大使用剂量的巨大差异,在开展兽药 BCS

研究时,必须考虑药物的种属和品种间的差异,按不同的动物种类、品种和生长阶段以及给药方式分别进行研究,以便寻找兽药 BCS 分类系统研究的一般规律和特殊性。在研究之初,可考虑针对不同种属的某一品种的具体生长阶段,分别建立 BCS 分类标准,然后利用相关的数学模型进行比较研究和种属内和间的外推,实现以点带面。

在建立溶解性分类标准时,动物品种繁多,种属间差异过大,内服给药方式的差异,导致测定体积无法确定。根据药物临床使用方式(拌料和混饮),通过合适的方法和途径(胃液残留量、饮水量、饮水和采食之间的关系)确定合理的溶质体积。

渗透性研究的首要前提是确定渗透性高低判断指标和标准。建议利用在体、离体或细胞单层的方法(例如细胞单层模型、在体小肠灌流实验等)进行研究,并进行体内外不同测定方法的相关性研究,以便寻找合适的体内和细胞单层的模式进行兽药 BCS 渗透性的研究。大动物的在体小肠灌流实验技术尚不成熟,相关报道最多的是大鼠的在体小肠灌流^[32,45-46],其他动物暂无相关报道。据悉有研究人员尝试利用鸡的在体小肠灌流试验研究鸡的渗透性,但实验技术尚处在探索阶段。通过文献调研和技术改进完善和优化此方法将为渗透性的测定提供了可能性和可行性。另外,由于动物胃肠道结构不同,如何根据研究对象的生理特性寻找并利用分子生物技术建立能模拟不同动物胃肠道壁结构的细胞单层模型也是另一种有效的方法。

随着兽药 BCS 溶解性和渗透性标准的逐渐建立,将促进兽药 BCS 研究的不断发展和成熟,可极大地推动兽药仿制药和药物制剂的研发进展,相应地也减少药物开发过程中的资金投入,缩短药物的研究周期,从而促进兽药产业的发展。随着基于兽药 BCS 分类体系的建立和生物等效性豁免指导原则的提出,将成为申请人和监管机构评判是否可以豁免生物等效性研究的一种重要工具^[47]。

参考文献:

[1] Amidon G L, Lennemas H, Shah V P, *et al.* A theoretical basis

for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability[J]. *Pharmaceutical Research*, 1995, 12(3): 413-420.

[2] 张 宁, 平其能. 生物药剂分类系统(BCS)及应用进展介绍[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(19): 1655-1658.

Zhang N, Ping Q N. Introduction of Biopharmaceutics Classification System(BCS) and its application progress[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2008, 17(19): 1655-1658.

[3] 许鸣镛, 王 琳, 王铁松, 等. 生物药剂学分类系统差异比较及应用探讨[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(10): 777-779.

Xu M D, Wang L, Wang T S, *et al.* Comparison of different Biopharmaceutics Classification Systems (BCS) and discussion of its application [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2016, 51(10): 777-779.

[4] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. *Adv Drug Del Rev*, 1997, 23(1/3): 3.

[5] 斯陆勤, 黄建耿, 李 高. 生物药剂学分类系统及其应用(下)[J]. *中国药师*, 2008, 11(2): 163-166.

Si L Q, Huang J G, Li G. Biopharmacology classification system and its application (Part 2) [J]. *China Pharmacist*, 2008, 11(2): 163-166.

[6] 叶 雯, 王永禄, 李学明. 生物药剂学分类系统在难溶性药物处方设计中的应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(7): 568-570.

Ye W, Wang Y L, Li X M. Application of Biopharmacology classification system in the design of refractory drug prescriptions[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2013, 33(7): 568-570.

[7] 张 宁, 平其能. 口服仿制药生物等效豁免体系构建探讨[J]. *中国临床药理学杂志*, 2009, 25(6): 543-546.

Zhang N, Ping Q N. Discussion about the construction of biowaiver system for oral generics[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 25(6): 543-546.

[8] 王 玲, 陈 泽. 浅谈世界卫生组织的药品生物等效性豁免[J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(6): 560-562.

Wang L, Chen Z. Brief discussion on medicine biowaiver of World Health Organization [J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2012, 20(6): 560-562.

[9] Kasim N A, Whitehouse M, Ramachandran C, *et al.* Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2004, 1(1): 85-96.

[10] Lindenberg M, Kopp S, Dressman J L. Classification of orally

- administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(2): 265–278.
- [11] WHO. Technical Report Series No. 937; Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability; Annex 8: Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms [S].
- [12] FDA. Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System[S].
- [13] Benet L Z, Wu C, Custodio J M. Predicting drug absorption and the effects of food on oral bioavailability[J]. Bulletin Technique Gattefosse, 2006, (99): 9–16.
- [14] 刘曼, 张文萍, 张丽娜, 等. 基于生物药剂学分类系统的口服固体速释制剂生物豁免[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(5): 532–542.
- Liu M, Zhang W P, Zhang L N, *et al.* Biowaiver for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2016, 25(5): 532–542.
- [15] 屠锡德. 药剂学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1111–1112.
- Tu X D. Pharmaceutics[M]. Third Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 1111–1112.
- [16] EMEA. Note for Guidance On Investigation Of Bioavailability And Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1, Appendix III [S].
- [17] 刘维, 杨丽, 闫婷婷, 等. 基于药物体内处置的生物药剂学分类系统在预测药物体内过程中的应用[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(16): 1924–1930.
- Liu W, Yang L, Yan T T, *et al.* Application of biopharmaceutics drug disposition classification system in predicting disposition of drugs *in vivo*[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2014, 23(16): 1924–1930.
- [18] Dressman J B, Amidon G L, Reppas C, *et al.* Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms[J]. Pharm. Res, 1998, 15: 11–22.
- [19] Chiou W L, Jeong H Y, Sang M C, *et al.* Evaluation of using dog as an animal model to study the fraction of oral dose absorbed of 43 drugs in humans [J]. Pharmaceutical Research, 2000, 17(2): 135–140.
- [20] Martinez M, Amidon G, Clarke L, *et al.* Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products [J]. Part II. Physiological considerations. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(6): 825–850.
- [21] Martinez M N, Papich M G. Factors influencing the gastric residence of dosage forms in dogs [J]. J Pharm Sci, 2009, 98(3): 844–860.
- [22] Martinez M, Fahmy R. Establishing solubility criteria for veterinary species [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2012, 35(S1): 81–86.
- [23] Papich M G, Martinez M N. Applying Biopharmaceutics Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs: Challenges and Pitfalls [J]. The AAPS Journal, 2015, 17(4): 948–964.
- [24] Martinez M N, Papich M G, Riviere J E. Veterinary application of *in vitro* dissolution data and the Biopharmaceutics Classification System [J]. Pharmacopeial Forum, 2004, 30(6): 2295–2302.
- [25] Gardner N, Haresign W, Spiller R, *et al.* Development and validation of a pig model for colon-specific drug delivery [J]. J. Pharm. Pharmacol, 1996, 48(7): 689–693.
- [26] Davis S S, Illum L, Hinchcliffe M. Gastrointestinal transit of dosage forms in the pig [J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2001, 53(1): 33–39.
- [27] Martinez M, Papich M. Drug solubility classification in the dog [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2012, 35(S1): 87–91.
- [28] Estell R E, Galyean M L. Relationship of rumen fluid dilution rate to rumen fermentation and dietary characteristics of beefsteers [J]. J Anim Sci, 1985, 60(4): 1061–1071.
- [29] Tolle-Sander, Polli J E. Method considerations for Caco-2 permeability assessment in the biopharmaceutics classification system [J]. Pharmacopeial Forum, 2002, 28(1): 164–168.
- [30] Leon Shargel, Susanna Wu-Pong Andrew B. C. Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics [M]. 李安良, 吴艳芬. 译. 北京: 化学工业出版社, 2006: 272.
- Leon Shargel, Susanna Wu-Pong Andrew B. C. Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics [M]. Li A L, Wu Y F. main interpreter. Beijing: Chemical Industry Press, 2006: 272.
- [31] 张生芳, 李娟. 药物渗透与吸收评价方法的研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(5): 129–131.
- Zhang S F, Li J. Progress in evaluation of drug penetration and absorption [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2010, 6(5): 129–131.
- [32] 何承华, 张振海, 王舒, 等. 芹菜素在体肠吸收动力学的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1416–1420.
- He C H, Zhang Z H, Wang S, *et al.* Study on intestinal absorp-

- tion kinetics of apigenin in rats[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(9): 1416-1420.
- [33] Smart J D, Kellaway I W. Pharmaceutical factors influencing the rate of gastrointestinal transit in an animal model[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1989, 53 (1): 79-83.
- [34] 王显著. 时滞与 pH 敏感结合型结肠靶向制剂-盐酸左氧氟沙星结肠靶向小丸的研制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2004.
- Wang X Z. Time-lag combined pH-sensitive drug colon-specific delivery system-The study on preparing hydrochloric levofloxacin oral colon-specific delivery pellets[D]. ChongQing: ChongQing Medical University, 2004.
- [35] Dressman J B. Comparison of canine and human gastrointestinal physiology[J]. Pharmaceutical Research, 1986, 3(3): 123.
- [36] Kabanda L, Lefebvre R A, Van Bree H J, *et al.* In Vitro and in Vivo Evaluation in Dogs and Pigs of a Hydrophilic Matrix Containing Propylthiouracil[J]. Pharmaceutical Research, 1994, 11 (11): 1663-1668.
- [37] Murata S, Ueda S, Shimojo F, *et al.* In vivo performance of time-controlled explosion system (TES) in GI physiology regulated dogs[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 161 (2): 161-168.
- [38] Jantravid E, De MV, Ronda E, *et al.* Application of biorelevant dissolution tests to the prediction of in vivo performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, 37 (3/4): 434-441.
- [39] Uchida T, Kawata M, Goto S. In vivo evaluation of ethylcellulose microcapsules containing ampicillin using rabbits, beagle dogs and humans[J]. Pharmacobiodyn, 1986, (8): 631-637.
- [40] Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, *et al.* Bioavailability of indomethacin capsules in humans. I: Bioavailability and effects of gastric acidity[J]. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, 1985, 23(9): 469-474.
- [41] Oberle R L, Amidon G L. The influence of variable gastric emptying and intestinal transit rates on the plasma level curve of cimetidine; An explanation for the double peak phenomenon[J]. J Pharmacokinetic Biopharm, 1987, 15: 529.
- [42] Willmann S, Thelen K C, Dressman J B, *et al.* Mechanism-based prediction of particle size-dependent dissolution and absorption: cimetidine pharmacokinetics in dogs[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010, 76(1): 83-94.
- [43] Vertzoni M, Dressman J, Butler J, *et al.* Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the *in vivo* dissolution of lipophilic compounds[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2005, 60(3): 413-417.
- [44] Baggot J D, Brown S A. Basis for selection of the dosage form. Development and Formulation of Veterinary Dosage Forms and Edition, Marcel Dekker, New York, 1998: 7-143.
- [45] 徐 蕾, 杨中林. 大鼠在体单向灌流法研究橙皮苷肠道吸收性质[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(8): 594-597.
- Xu L, Yang Z L. Intestinal absorption properties of hesperidin by single pass perfusion model on rats[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2009, 44(8): 594-597.
- [46] 臧洪梅. 改良在体单向灌流实验探讨头孢氨苄大鼠小肠吸收机制[J]. 药学与临床研究, 2008, 6(16): 450-453.
- Zang H M. In situ rats single pass perfusion intestinal absorption of cefalexin by mass balance analysis[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2008, 6(16): 450-453.
- [47] 高 杨, 耿立冬. FDA, WHO 和 EMA 关于基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免指导原则的比较[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(24): 2861-2869.
- Gao Y, Geng L D. Comparison and discussion of FDA, WHO and EMA guidelines on BCS-based biowaiver[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2012, 21(24): 2861-2869.

(编辑:侯向辉)