

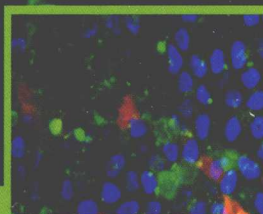
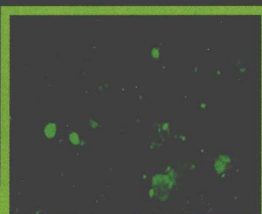
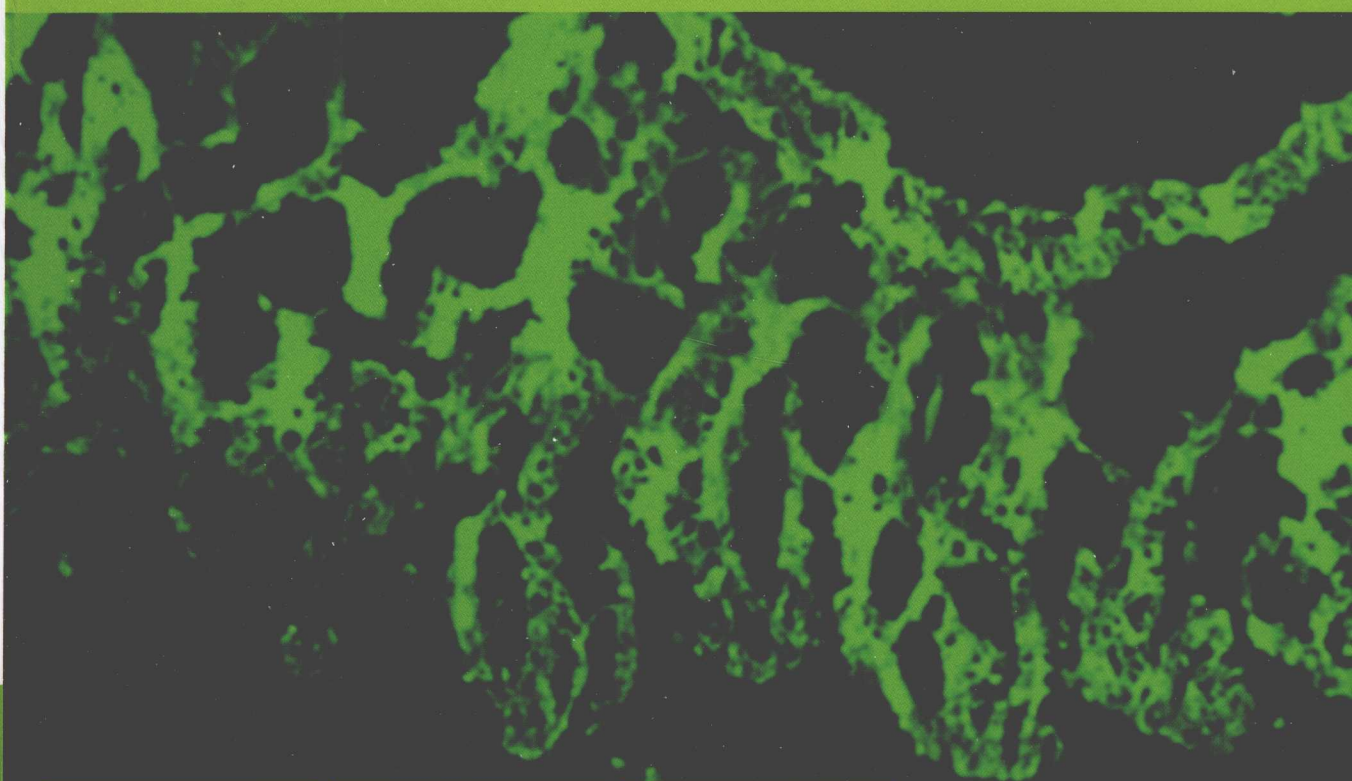


华夏英才基金学术文库

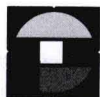
ZHONGYAO CHENG FEN DE
WEI CHANG ZHUANYUN YU
JIXING SHEJI

中药成分的 胃肠转运与剂型设计

平其能 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

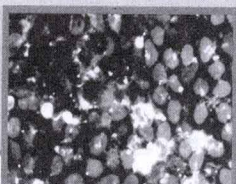
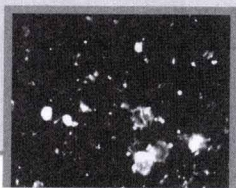


华夏英才基金学术文库

ZHONGYAO CHENGFEN DE
WEICHANG ZHUANYUN YU
JIXING SHEJI

中药成分的 胃肠转运与剂型设计

平其能 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北京 ·

本书是作者自 2000 年以来承担 2 项国家自然科学基金重点项目和相关应用基础研究项目, 是在口服药物胃肠转运及剂型设计领域部分成果的总结。书中借鉴和分析了近十年生物药剂学研究的成果, 提出了中药成分生物药剂学分类系统这一科学命题。

本书分为七章: 第一章突出介绍生物药剂学分类系统的理论与实践基础, 在药物研发中的重要作用以及中药成分胃肠转运研究概况; 第二章介绍了影响吸收和代谢的胃肠因素, 重点阐述近年来在肠转运器和肠代谢酶及其作用机制方面的进展, 分析中药成分肠吸收及代谢的规律; 第三章主要讨论药物理化性质研究的现代实验方法, 结合生物药剂学分类系统设计中药口服剂型的方案和技术; 第四章详细介绍了各种吸收促进剂的应用及作用机制; 第五章介绍了常用的体内和离体的肠吸收、肠代谢、肝代谢以及胆汁排泄等动物研究实验方法及技术; 第六章重点介绍近年发展迅速的 Caco-2 细胞模型、Calu-3 细胞模型、脑星形细胞模型、MDCK 细胞模型等的培养技术, 以及在药物透过及代谢中的应用等; 第七章针对中药成分的生物药剂学性质, 介绍了国内外 (包括作者研究成果在内) 的 86 个中药成分吸收与代谢及剂型设计研究的实例。

本书适合新药研究开发人员, 高等院校教学及相关专业师生阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

中药成分的胃肠转运与剂型设计/平其能主编. —北京:
化学工业出版社, 2010. 3
ISBN 978-7-122-07735-6

I. 中… II. 平… III. ①中药化学成分-胃肠转运
②剂型设计 IV. ①R284②R283. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 023422 号

责任编辑: 韩文阳 孙小芳 余晓捷
责任校对: 洪雅姝

文字编辑: 焦欣渝
装帧设计: 韩 飞

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司
装 订: 三河市万龙印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张 30¼ 字数 781 千字 2010 年 7 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 128.00 元

版权所有 违者必究

编 者

(按编写章节先后排序)

平其能	操 锋	吕文莉	祁 荣
孙敏捷	肖衍宇	戚建平	熊 净

前言

中医药是我国传统文化的瑰宝，将数千年临床积累和总结的理论与实践发扬光大具有重大意义。“中药现代化发展纲要（2002—2010）”指出，中药现代化的重点是“创新平台建设、标准化建设、基础理论研究、中药产品创新、优势产业培育、中药资源保护和可持续利用”。在中医药理论和方法学的基础上，应用世界普遍接受和广泛应用的自然科学概念和理论来阐述中药，在研究思路和方法上发展现代医药学和相关学科的成果和技术，将对中药的现代化发展和走向世界起到重要作用。

口服用药是中医药治疗的主要手段。现代医药学研究证明，口服药物无论产生治疗效果还是产生毒副作用都需经过胃肠道的转运，药物的胃肠转运特征是口服剂型研究及设计的基本科学问题。与化学药物一样，中药成分功效的发挥也必然与其胃肠转运有关；但不同的是，每味中药或其提取物及中药复方制剂包含了许多种中药成分，各成分的相互作用以及各成分对其他成分胃肠转运的影响十分复杂，很难在短时间内达到完全、准确的认识。然而，各个中药成分是组成中药复杂体系的基础，通过对中药复方中常见的重要成分进行胃肠转运研究，了解其吸收代谢机制，从少到多，从简单到复杂，从单一成分到多种成分配伍，在研究中不断发现和总结，必将推进对中药科学内涵的认识。

本书是作者自2000年以来承担2项国家自然科学基金重点项目和相关应用基础研究项目，是在口服药物胃肠转运及剂型设计领域部分成果的总结。书中借鉴和分析了近10年生物药剂学研究的成果，提出了中药成分生物药剂学分类系统这一科学命题。生物药剂学分类系统是连接生物药剂学基础研究与新药研发及新药法规之间的重要桥梁，有利于加强药物及药物制剂的理性设计、提高成药性、降低新药研发风险。应用现代科学理论及技术研究中药成分的胃肠转运，借鉴现代药剂学研究成果，探索科学合理地设计中药剂型和制剂的方案，将为中药新药的研制发挥作用，为新药研发人才提供指导，为中药现代化做出有益的工作。

发展中药成分生物药剂学分类系统是一个重大而又非常艰巨的任务，需要长期的潜心研究和不断发展。可喜的是，生物药剂学分类系统这一科学方法已被广大药物研究工作者广泛接受，也被制药企业在发展新药的过程中所应用。目前我们对许多中药成分的化学结构和药理药效性质已经有了基本的了解，在此基础上，有计划、有目的、系统地开展中药成分的生物药剂学分类系统的研究，通过努力不懈的探索和一点一滴的科学积累，一定能够有所发现，形成我国有特色的研究和药物创新领域。

本书分为七章：第一章突出介绍生物药剂学分类系统的理论与实践基础，在药物研发中的重要作用以及中药成分胃肠转运研究概况；第二章介绍了影响吸收和代谢的胃肠因素，重点阐述近年来在肠转运器和肠代谢酶及其作用机制方面的进展，分析中药成分肠吸收及代谢的规律；第三章主要讨论药物理化性质研究的现代实验方法，结合生物药剂学分类系统设计中药口服剂

型的方案和技术；第四章详细介绍了各种吸收促进剂的应用及作用机制；第五章介绍了常用的体内、在体、离体的肠吸收、肠代谢、肝代谢以及胆汁排泄等动物研究实验方法及技术；第六章重点介绍近年发展迅速的 Caco-2 细胞模型、Calu-3 细胞模型、脑星形细胞模型、MDCK 细胞模型等的培养技术，以及在药物透过及代谢中的应用等；第七章针对中药成分的生物药剂学性质，介绍了国内外包括作者研究成果在内的 86 个中药成分吸收、代谢及剂型设计研究的实例。

衷心感谢国家自然科学基金生命科学部药物药理学科和中药学科长期以来对药剂学科以及对我本人的大力支持，使我能够在这—领域开展持续的研究工作，形成一个稳定的研究团队，培养了一批年轻的科技人才。本书凝聚了整个科研团队的成果，我的许多研究生都直接承担了本领域的研究。中国药科大学郭青龙、陈西敬、黄罗生、傅继华教授为基金项目的完成发挥了重要作用。我衷心感谢所有参与者的贡献。

特别感谢天津药物研究院刘昌孝院士、四川大学陆彬教授和中国药科大学严永清教授和校党委统战部严雪芹部长对本书获准华夏英才基金的鼎力支持。

限于在生物药剂学领域及中药领域的知识水平，虽然作者期望本书能够将这两个领域的研究及成果融为一体，实现现代与传统的结合，但还不能尽如人意，书中存在的不足和疏漏，敬请专家和读者批评指正。

平其能

2009 年 4 月于南京

目 录

第一章 发展中药成分的生物药剂学分类系统.....	1
第一节 生物药剂学分类系统	1
一、基本概念	1
1. 定义	1
2. 分类	1
二、生物药剂学分类系统的意义	2
第二节 生物药剂学分类系统的理论及实验基础	3
一、溶解度、肠渗透性与吸收的关系	3
二、药物的体外溶出与肠内释放	4
三、体内外相关性	6
四、溶出度与渗透系数	7
1. 溶出介质的选择	7
2. 肠渗透性数据的估计	7
第三节 基于生物药剂学分类系统的新药生物豁免原则	9
一、FDA 生物豁免技术指导原则	9
二、生物豁免研究的一般技术要求	10
1. 溶解度测定	10
2. 药物的溶出特征及其溶出行为的相似性	10
3. 肠渗透性测定	10
4. 肠道外排转运蛋白的影响	10
5. 胃肠道不稳定性	11
6. 肠渗透性试验方法的适应性	11
三、生物豁免原则适用的范围	12
四、对生物药剂学分类系统判定标准的发展	13
1. 溶解度	13
2. 溶出度	13
3. 体内外相关性	14
4. 生物豁免药物的类型	15
五、食物与药物相互作用的研究	15
第四节 生物药剂学分类系统的发展	16
一、生物药剂学药物配置分类系统	16

1. 定义与分类标准	16
2. BDDCS 与 BCS 结合预测药物消除途径	18
3. 对转运器-酶相互作用的预测	18
4. 对高脂食物与肠转运器相互作用的预测	19
二、其他发展中的生物药剂学分类系统	20
1. 定量生物药剂学分类系统 (QBCS)	20
2. PCS 分类系统	20
第五节 中药成分的生物药剂学分类系统	21
一、研究中药成分生物药剂学分类系统的意义	21
二、中药成分生物药剂学分类系统研究的内容	22
1. 吸收机制研究	22
2. 吸收部位研究	23
3. 胃肠蠕动的影响	23
4. 肠内代谢及肠壁细胞代谢	24
5. 外排蛋白在吸收过程中的作用	24
6. 剂型因素对转运的影响	24
三、对发展中药成分生物药剂学分类系统的展望	25
参考文献	26

第二章 药物的吸收和代谢

第一节 胃肠生理特点与药物吸收	30
一、胃肠道的生理特点	30
1. 胃及其生理功能	30
2. 小肠及其生理功能	32
3. 大肠及其生理功能	34
二、影响药物吸收的生理因素	35
1. 药物在胃肠道的吸收过程	35
2. 胃肠道液体的成分和特性	36
3. 胃排空	36
4. 通过小肠	37
5. 通过大肠	37
6. 肠肝循环与肠肠循环	37
7. 血流	39
8. 胃肠淋巴系统、派伊尔结和 M 细胞	39
第二节 药物的胃肠吸收及转运机制	41
一、药物的细胞间转运和细胞内转运	41
二、药物通过生物膜的转运机制	42
1. 转运机制的分类	42
2. 膜转运的动力学特征	44
三、胃肠道转运器	45
1. 药物内流转运器	45

2. 药物外排转运器	54
第三节 系统前代谢和肠肝首过效应	64
一、胃和肠腔中的代谢	65
二、肠壁和肝脏的代谢	65
1. I 相酶系统	65
2. II 相酶系统	69
第四节 剂型对改善吸收和代谢的作用	72
一、前药和药物结合物	73
1. 经典前药设计	73
2. 靶向前药设计	74
二、口服剂型设计的原理	75
1. 利用药物代谢或外排的饱和现象	75
2. 利用代谢酶或外排转运器的抑制剂	76
3. 利用具有酶或外排泵抑制作用的辅料	77
4. 利用脂质制剂	78
三、非胃肠道给药剂型的应用	81
参考文献	82

第三章 改善生物利用度的剂型设计和制剂技术

第一节 溶解度和溶出度的测定	90
一、溶解度的测定	90
1. 平衡法	90
2. 合成法	91
3. 溶解度测定的影响因素	91
二、溶出度的测定	93
1. 溶出度的研究现状	93
2. 中药制剂溶出度的研究	94
3. 建立溶出度与生物利用度相关性的一般性原则	95
第二节 油水分配系数的测定	97
一、油水分配系数与脂溶性	97
二、油水分配系数与 pH	97
三、油水分配系数与口服吸收的关系	98
第三节 人工生物膜在肠道透膜性研究中的应用	99
一、脂质体/水模型	99
二、平行人工膜渗透分析	100
三、模拟生物膜/固定化磷脂膜色谱 (MBC/IAMC)	101
四、胶束液相色谱	101
五、预测药物口服吸收的计算技术	101
1. 应用概况	101
2. 常用计算方法	103
3. 计算技术的发展	105

第四节 BCS 药物的剂型设计和制剂技术	105
一、I 类药物制剂设计	106
1. 胃肠道生物黏附系统	106
2. 肠溶制剂	107
3. 结肠定位释药制剂	107
二、II 类药物制剂设计	109
1. 成可溶性盐	109
2. 晶型	110
3. 增加药物颗粒的表面积	110
4. 载体高度分散	113
5. 磷脂复合物	115
6. 包合物	116
7. 微乳及自微乳	117
8. 聚合物胶束	119
三、III 类药物制剂设计	121
1. 口服吸收促进剂	121
2. 微乳	122
3. 脂质制剂和油制剂	123
4. 脂质纳米载体	123
5. 生物黏附制剂	125
四、非口服途径	129
1. 鼻腔给药	129
2. 注射给药	129
3. 经皮给药	130
4. 直肠给药	131
第五节 脂质制剂的设计和制备	131
一、生物药剂学药物配置分类系统与脂质制剂	132
二、促进药物转运及抑制代谢的脂质辅料	133
三、中药脂质制剂	133
1. 羟基红花黄色素 A	134
2. 三七总皂苷	135
四、脂质制剂的固体化	135
1. 脂质制剂固体化的优点	135
2. 脂质制剂的固体化技术	137
3. 固体化自微乳的剂型	137
参考文献	138
 第四章 口服吸收促进剂	 145
第一节 概述	145
一、药物口服吸收的障碍	145
二、克服吸收障碍的常用方法	146

三、发展口服吸收促进剂的基本原则	147
第二节 吸收促进剂的作用机制和评价	148
一、细胞内途径与细胞间途径	148
二、紧密连接的结构及功能	149
三、紧密连接的干扰和调节	150
1. 紧密连接的干扰	150
2. 紧密连接的调节	150
四、吸收促进剂的研究方法	150
1. 吸收促进剂的安全性及其细胞毒性	150
2. 细胞毒性的评价方法	151
3. 吸收促进作用的研究方法	152
4. 浓度和暴露时间对吸收促进剂作用的影响	152
5. 吸收促进剂的联合应用	153
第三节 表面活性剂作为口服吸收促进剂	154
一、阴离子表面活性剂	155
1. 十二烷基硫酸钠	155
2. 胆酸类表面活性剂	155
3. 癸酸钠	156
4. 月桂酸钠	157
二、非离子表面活性剂	157
1. 麦芽糖苷	157
2. 聚山梨酯	157
3. 聚氧乙烯蓖麻油	158
4. 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯	159
5. 甘油单油酸酯	160
三、两性离子表面活性剂	161
1. 磷脂及其衍生物	161
2. 酰基肉碱	162
第四节 聚合物作为口服吸收促进剂	162
一、环糊精及其衍生物	162
二、泊洛沙姆	163
三、聚丙烯酸酯	164
四、聚胺类	164
五、巯基聚合物/还原型谷胱甘肽	165
六、壳聚糖及其衍生物	166
1. 壳聚糖	166
2. N-三甲基壳聚糖	166
3. N-羧甲基壳聚糖	167
第五节 氨基酸类及生物大分子口服吸收促进剂	168
一、氨基酸类口服吸收促进剂	168
1. 非 α -氨基酸	168
2. 酰基化非 α -氨基酸	168

3. SNAC	169
4. 吸收促进机制——P-gp 途径	170
二、细菌毒素	170
三、蜂毒素	171
四、凝集素	171
五、细胞穿透肽	172
第六节 其他口服吸收促进剂	173
一、中药成分用作吸收促进剂	173
1. 冰片	174
2. 甘草	174
3. 丁香	174
4. 川芎提取物	174
5. 当归	174
6. 黄连	174
7. 冰糖	174
二、芳香醇类	175
三、钙螯合剂	175
参考文献	176

第五章 药物转运研究的动物实验方法 182

第一节 药物肠吸收的动物实验研究方法	183
一、刷状缘囊泡和基底膜囊泡	183
二、Ussing Chamber 系统	184
三、翻转肠囊法	185
四、肠襻法	186
五、在体肠灌流法	186
1. 小肠单向灌流法	187
2. 小肠循环灌流技术	189
3. 肠道血管灌流技术	190
4. 原位肠肝灌流技术	191
5. Loc-I-Gut 法	192
第二节 药物小肠吸收机制的研究	192
一、细胞间转运	193
1. 研究药物吸收机制（被动转运或主动转运）	193
2. 研究药物被动转运发生的途径（细胞间转运或细胞内转运）	193
二、药物外排转运器 P-糖蛋白	194
三、药物内流转运器	196
四、膜动转运	198
五、淋巴系统转运	199
第三节 肠代谢研究	202
一、肠液及肠内细菌的代谢研究	202

1. 肠液中的代谢	202
2. 肠内细菌的代谢	202
二、肠黏膜代谢	204
三、小肠切片法	205
四、肠 S9 代谢研究法	207
五、小肠 I 相代谢酶的研究	208
1. 细胞色素 P450 酶系	208
2. 酯酶	210
3. β -葡萄糖苷酶	211
六、小肠 II 相结合酶代谢研究	211
1. 葡萄糖醛酸转移酶	212
2. 谷胱甘肽-S 转移酶	213
第四节 肝代谢研究	213
一、体外研究方法	214
1. 肝匀浆法	214
2. 肝微粒体法	215
3. 肝组织切片法	216
4. 肝细胞培养法	218
二、灌流法研究肝代谢	221
1. 离体肝脏灌流模型	221
2. 在体肝脏灌流法	222
3. 灌流实验方法	222
三、肠肝循环的研究方法	223
1. 胆汁排泄法	224
2. 胆汁交叉灌流法	224
3. 在体肠肝灌流法	225
4. 胆管结扎法	225
参考文献	225

第六章 药物转运研究的细胞模型方法 231

第一节 常用细胞模型	231
一、Caco-2 细胞单层模型	231
1. Caco-2 细胞模型的发展	231
2. Caco-2 细胞的特性	232
3. Caco-2 细胞单层模型的应用	232
二、Calu-3 细胞模型	236
1. Calu-3 细胞模型的发展	236
2. Calu-3 细胞模型的特点	237
3. Calu-3 细胞单层模型的应用	238
三、体外血脑屏障细胞模型	240
1. 体外血脑屏障细胞模型简介	240

2. 体外血脑屏障细胞模型的应用	241
四、MDCK-MDR1 细胞模型	243
1. MDCK 细胞系的发展	243
2. MDCK-MDR1 细胞系的特征	243
3. MDCK-MDR1 细胞系的应用	244
第二节 细胞模型的培养方法与验证	245
一、Caco-2 细胞模型的培养	245
二、肺上皮细胞的培养	246
1. 原代细胞的分离培养	246
2. 细胞单层的培养	247
三、血脑屏障细胞模型的培养	248
1. 脑毛细血管内皮细胞的培养	248
2. 大鼠星形胶质细胞的分离和培养	248
3. 体外血脑屏障共培养模型的建立	248
四、MDCK-MDR1 细胞模型的培养	249
五、细胞单层模型的验证	249
1. 对实验用细胞单层的基本要求	249
2. 形态学特征的验证	250
3. 标志酶活性的检查	251
4. 跨膜电阻及通透标志物的检查	251
第三节 应用细胞模型研究药物吸收与代谢的方法	253
一、吸收转运研究的一般实验方法	253
二、吸收机制研究	254
1. 摄取研究	254
2. 转运机制研究	256
三、代谢研究	259
1. I 相代谢与 II 相代谢	259
2. 用细胞模型研究 I 相代谢	260
3. 用细胞模型研究 II 相代谢	264
4. 应用 Calu-3 细胞模型研究药物的体外代谢	265
参考文献	266

第七章 中药成分各论	271
1 乌头碱 Aconitine	271
2 穿心莲内酯 Andrographolide	273
3 芹菜素 Apigenin	277
4 马兜铃酸 A Aristolochic Acid A	279
5 青蒿素 Arteannuin	281
6 青蒿琥酯 Artesunate, Arteannuinum succinate	283
7 黄芪甲苷 Astragaloside	284
8 黄芩苷 Baicalin	287

9	黄芩素	Baicalein	290
10	小檗碱	Berberine	292
11	岩白菜素	Bergenin	295
12	联苯双酯	Bifendate	297
13	冰片	Borneol	299
14	马钱子碱	Brucine	301
15	丁基酞内酯	Butylphthalide	303
16	咖啡因	Caffeine	305
17	喜树碱	Camptothecine	307
18	儿茶素	Catechin	309
19	绿原酸	Chlorogenic Acid	311
20	大黄酚	Chrysophanol	313
21	西红花苷-1	Crocin-1	314
22	隐丹参酮	Cryptotanshinone	316
23	姜黄素	Curcumin	317
24	黄豆苷元	Daidzein	321
25	瑞香素	Daphnetin	325
26	蝙蝠葛苏林碱	Daurisoline	326
27	柠檬苦素	Dictamnolactone, Limonin	328
28	大黄素	Emodin	330
29	吴茱萸碱	Evodiamine	332
30	阿魏酸	Ferulic Acid	334
31	连翘苷	Forsythin	337
32	栀子苷	Geniposide	338
33	染料木素	Genistein	340
34	染料木苷	Genistin	343
35	龙胆苦苷	Gentiopicrin	344
36	银杏黄酮	Ginkgetin	346
37	人参皂苷 Rb ₁	Gisenoside Rb ₁	348
38	人参皂苷 Rg ₁	Gisenoside Rg ₁	351
39	人参皂苷 Rg ₃	Gisenoside Rg ₃	355
40	甘草甜素	Glycyrrhizin	357
41	去氢骆驼蓬碱	Harmine	359
42	和厚朴酚	Honokiol	362
43	石杉碱甲	Huperzine A	364
44	10-羟基喜树碱	10-Hydroxycamptothecine	367
45	羟基红花黄色素 A	Hydroxysafflor Yellow A	370
46	淫羊藿苷	Icariin	372
47	欧前胡素	Imperatorin	375
48	靛玉红	Indirubin	377
49	马蔺子甲素	Irisquinone	378
50	异钩藤碱	Isorhynchophylline	380

51	山柰酚 Kaempferol	381
52	益母草碱 Leonurine	383
53	川芎嗪 Ligustrazine	384
54	马钱子素 Loganin	387
55	木犀草素 Luteolin	388
56	厚朴酚 Magnolol	391
57	苦参碱 Matrine	393
58	麝香酮 Muscone	395
59	9-硝基喜树碱 9-Nitrocamptothecin	397
60	齐墩果酸 Oleanolic acid	400
61	麦冬皂苷 Ophiopogonin	402
62	蛇床子素 Osthole	404
63	氧化苦参碱 Oxymatrine	406
64	紫杉醇 Pacilitaxel	408
65	丹皮酚 Paeonol	411
66	芍药苷 Peoniflorin	413
67	原儿茶醛 Protocatechuic aldehyde	416
68	补骨脂素 Psoralen	417
69	葛根素 Puerarin	419
70	鹿蹄草素 Pyrolin	423
71	槲皮素 Quercetin	424
72	大黄酸 Rhein	427
73	芦丁 Rutin	431
74	丹酚酸 A Salvianolic acid A	433
75	丹酚酸 B Salvianolic acid B	434
76	灯盏乙素 Scutellarin	437
77	紫草素 Shikonin	440
78	水飞蓟宾 Silybin	442
79	槐定碱 Sophoridine	445
80	土的宁 N-氧化物 Strychnine N-oxide	447
81	丹参素 Tanshinol	449
82	丹参酮 II _A Tanshinone II _A	451
83	延胡索乙素 Tetrahydropalmatine	454
84	汉防己甲素 Tetrandrine	456
85	雷公藤甲素 Triptolide	457
86	长春西汀 Vinpocetine	460
附录 药代动力学参数和定义		464
中文索引		466
英文索引		475

第一章 发展中药成分的生物药剂学分类系统

第一节 生物药剂学分类系统

一、基本概念

1. 定义

口服药物的生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 是根据药物的体外溶解性及肠渗透性的高低, 对药物进行分类的一种科学框架或方法。该系统在 1995 年由美国密执安大学 Amidon 教授提出^[1], 建议通过溶解性、溶出度、渗透性等有关药物胃肠吸收参数的研究及评价, 判断药物在口服吸收时是否可能出现生物利用度问题, 对那些可能存在胃肠吸收问题的药物提出在口服固体制剂设计方面关注的方向, 并对药物制剂的体内外相关性作出合理的预测。由于生物药剂学分类系统突出了口服给药系统设计必须掌握药物的胃肠吸收转运机制, 为新药的研究及开发提供了积极的建议, 在 2000 年被美国食品与药品管理局 (FDA) 所采纳, 成为口服固体即时释放制剂豁免人体生物等效性试验指导原则^[2]的基础。生物药剂学分类系统自提出以来, 受到世界范围的药物研究人员及各国药品监督管理机构的关注, 2004 年由 11 位来自世界各国的药剂学家共同执笔在 Amidon 教授创刊的《分子药剂学》(Molecular Pharmaceutics) 杂志发表专论, 再次强调开展生物药剂学分类的意义, 并对 WHO 基本药物目录中的 123 种固体口服即释制剂 (immediate release dosage forms, IR) 的药物进行了分类, 提供了相关的溶解度、分配系数、 pK_a 、剂量和 BCS 类型等具体数据^[3~5]。

2. 分类

生物药剂学分类系统根据药物的溶解度及肠渗透性两个指标将药物分成 4 类, 如表 1-1 所示。

表 1-1 生物药剂学分类系统

项目	高溶解度	低溶解度
高渗透性	I 类 例: 对乙酰氨基酚, 美托洛尔, 普萘洛尔, 丙戊酸	II 类 例: 卡马西平, 环孢素, 地高辛, 他克莫司
低渗透性	III 类 例: 西咪替丁, 雷尼替丁	IV 类 例: 氯噻嗪, 呋塞米, 甲氨蝶呤