基于 BCS 分类测定药物的平衡溶解度、油水分配系数及渗透性

张 伟，张 慧，熊 婧，许明哲，梁成罡*

（中国食品药品检定研究院激素室，国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室，北京 102629）

摘要：测定了磷酸奥司他韦（**2**）和索非布韦（**3**）的平衡溶解度、油水分配系数和渗透性。采用摇瓶法，分别测定了 **2** 和 **3** 在 pH 1.2、pH 4.5 及 pH 6.8 缓冲液中的平衡溶解度，判断药物的溶解性；测定了 **2** 和 **3** 在不同 pH 的正辛醇缓冲液体系中的油水分配系数；并通过平行人工膜体外渗透技术（PAMPA），测定了 **2** 和 **3** 在 pH 5.0、pH 6.5 及 pH 7.4 缓冲液中的渗透性。结果显示，**2** 为高溶解性、高渗透性药物，油水分配系数受油水相体积比影响较大；**3** 为低溶解性、高渗透性药物，具有较高的脂溶性。然而，用相同方法测定甲基多巴（**1**）时，由于样品稳定性的问题，该药物的溶解性未得出结论。此外，该研究阐述并分析了研究过程中可能出现的问题和影响因素，为 WHO 基本药物目录的建立提供了数据支持。

关键词：基本药物目录；甲基多巴；磷酸奥司他韦；索非布韦；平衡溶解度；油水分配系数；渗透性

中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)01-0111-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.013

Determination of Equilibrium Solubility, Oil-water Partition Coefficient and Permeability of Drugs Based on BCS Classification

ZHANG Wei, ZHANG Hui, XIONG Jing, XU Mingzhe, LIANG Chenggang*

(*NMPA Key Lab. for Quality Research and Evaluation of Chemical Drugs, Division of Hormone, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629*)

ABSTRACT: The equilibrium solubility, oil-water partition coefficient and permeability values of oseltamivir phosphate (**2**) and sofosbuvir (**3**) were determined. The equilibrium solubilities of **2** and **3** in buffer solutions of pH 1.2, pH 4.5 and pH 6.8 were determined by flask shaking method to judge the solubility properties of two drugs. The oil-water partition coefficients of **2** and **3** in octanol-buffer solutions with different pH values were measured. The permeabilities of **2** and **3** in pH 5.0, pH 6.5 and pH 7.4 buffer solutions were measured by parallel artificial membrane permeation assay (PAMPA). The results showed that **2** was a drug with high solubility and permeability characteristics, and the oil-water partition coefficient was greatly affected by the volume ratio of oil to water. And **3** was a drug with low solubility, high permeability and high lipid solubility characteristics. However, the solubility of methyldopa (**1**) could not be determined by the same method due to the problem of sample stability. In addition, this study described and analysed the possible problems and influencing factors in the research process, which provided the data to support the establishment of the WHO list of essential medicines.

Key Words: list of essential medicines; methyldopa; oseltamivir phosphate; sofosbuvir; equilibrium solubility; oil-water partition coefficient; permeability

人体生物等效性（bioequivalence，BE）试验豁免适用于仿制药质量和疗效一致性评价中口服固体常释制剂[1—3]，以国际公认的生物药剂学分类系统（biopharmaceutics classification system，BCS）为依据[4]。而药物溶解性、肠道渗透性以及溶出度是

收稿日期：2022-11-18

基金项目：国家药典委员会药品标准制修订研究课题(2022Y16)

作者简介：张 伟(1983—)，男，副主任药师，从事化药、生化药以及重组激素类药物的质量控制研究。

通信作者：梁成罡(1970—)，男，研究员，从事激素及生物技术药物质量控制研究。

E-mail：liangchenggang@ nifdc.org.cn

BCS 分类的 3 个关键因素，其中高溶解性药物可作为固体口服制剂 BE 豁免的重要指标 [5]。

世界卫生组织（WHO）于 2009 年公布了基本药物目录中药物的 BCS 分类情况，2011 年美国 FDA 也总结归纳了一套基于药物体内处置的生物药剂学分类系统（biopharmaceutics drug disposition classification system，BDDCS）[6]。但是，由于 WHO 和美国 FDA 公布的 BCS 分类数据主要来源于文献，未经过试验验证。因此，WHO 于 2016 年启动了 BCS 分类实验室验证项目 [7]，由于化合物品种繁多，共分配给全球 9 个实验室（包括本研究单位）进行。本实验室于 2019—2021 年完成了对具有代表性的 3 个品种，即甲基多巴（methyldopa，**1**）、磷酸奥司他韦（oseltamivir phosphate，**2**）以及索非布韦（sofosbuvir，**3**）的平衡溶解度、油水分配系数及渗透性的研究 [8]。**1** ～ **3** 均被纳入 WHO 基本药物目录中，化合物结构如图 1 所示。

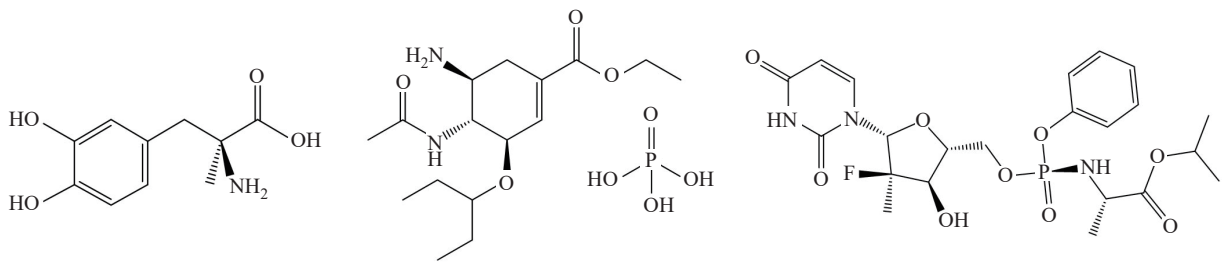
1 于 1960 年首次被发现，是一种 α_2 受体激动型心血管药物，临床主要用于治疗高血压、妊娠型高血压和先兆子痫。**1** 片最早由日本米诺发源制药株式会社研发上市，单次最大剂量为 250 mg。**2** 是神经氨酸酶抑制剂，属于抗病毒药物，其胶囊（商品名为达菲）于 1999 年被美国 FDA 批准上市，并于 2004 年 7 月在中国上市，单次最大剂量为 75 mg。**3** 是美国吉利德科学公司研发的治疗慢性丙型肝炎的药物，该药物于 2013 年经美国 FDA 批准上市，于 2014 年经欧洲药品管理局（EMA）批准在欧盟各国上市，在中国未上市，单次最大剂量为 400 mg。

目前平衡溶解度的测定方法 [9—10] 主要有双指示剂滴定法、电位滴定法和酸碱滴定法等。本研究采用摇瓶法和高效液相色谱（HPLC）法测定药物的平衡溶解度，并通过药物溶解性与渗透性评价系统（平行人工膜渗透技术，parallel artificial membrane permeation assay，PAMPA[11]）对 3 种药物的油水分配系数及渗透性进行了测定，同时对研究过程中发现的问题进行了分析与讨论，确定了药物的 BCS 分类，以期为基本药物目录的制定提供数据支持。

1　仪器与试药

e2695 型高效液相色谱系统和 2489 型 UV/Vis 检测器（美国 Waters 公司）；ME155DU 型电子天平和 S470-K 型 pH 计（瑞士 Mettler Toledo 公司）；Turbiscan TOWER 型多重光散射仪 - 稳定性分析仪（法国 Formulaction 公司）；μDISS Profiler 药物溶解性与渗透性评价系统（美国 Pion 公司）；聚四氟乙烯滤膜（美国安捷伦公司，0.45 μm，13 mm）；离心管（德国 Eppendorf 公司，聚丙烯，25 mL）。

1（匈牙利 Egis Pharmaceuticals PLC，含量 99.8 %，批号 600301217）；**2**（印度 Laurus Labs Limited 公司，含量 99.7 %，批号 AOTV-2/VSP1/004/18）；**3**（印度 Solara Active Pharma Sciences Limited 公司，含量 99.5%，批号 PL40047113）。以上样品均由 WHO 委托国外企业生产。**2** 对照品（含量 99.8 %，批号 101096-200901）、酒石酸美托洛尔（含量 99.9%，批号 100084-201403）、盐酸普萘洛尔（含量 100%，批号 100783-201202）和维生素 C（含量 100%，批号 100425-201103）（中国食品药品检定研究院）；胃肠道模拟脂质体（批号 520807）和接收池漏槽条件缓冲液（acceptor sink conditioned buffer，ASB 缓冲液，批号



1　　**2**　　**3**

图 1　1 ～ 3 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1** – **3**

520825)（美国 Pion 公司）；无水乙酸钠（美国 Sigma 公司，含量 99.0%，批号 BCCB2261）；正辛醇、氯化钠、二水合磷酸二氢钠、磷酸钠、磷酸二氢钾、氢氧化钾、氢氧化钠、盐酸、冰乙酸和磷酸均为分析纯，甲醇和乙腈为色谱纯，试验所用溶液均用电阻率为 18.2 MΩ·cm 的去离子水配制。

2 方法与结果

2.1 HPLC 法测定药物的溶解性及方法学验证

2.1.1 色谱条件

1：色谱柱 Waters Symmetry® C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇、乙腈和 pH 6.0 磷酸盐缓冲液（称取磷酸二氢钾 6.8 g，加水 980 mL 使溶解，用 1 mol/L 氢氧化钾溶液调至 pH 6.0）（体积比 245 ∶ 135 ∶ 620）的混合液；流速 1.2 mL/min；柱温 50 ℃；检测波长 207 nm；进样量 15 μL。

2：色谱柱 Agilent XBridge C_8 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 0.1 mol/L pH 3.0 磷酸钠缓冲液（称取磷酸钠 16.4 g，加水 1 L 使溶解，用磷酸溶液调至 pH 3.0）（体积比 15 ∶ 85）的混合液；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；检测波长 280 nm；进样量 20 μL。

3：色谱柱 Agilent XDB C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈和水（体积比 30 ∶ 70）的混合液；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；检测波长 260 nm；进样量 20 μL。

2.1.2 溶液配制

pH 5.0、pH 6.5 及 pH 7.4 缓冲液：均参照《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 8004 缓冲液项下方法配制。

标准曲线溶液：精密称取 **1**（由于 WHO 提供的样品量较大，且纯度较高，因此直接用样品配制标准曲线溶液）100 mg，置 50 mL 量瓶中，加入 0.1 mol/L 盐酸溶解并定容，作为 **1** 标准曲线贮备液；精密量取 **1** 标准曲线贮备液适量，用 0.1 mol/L 盐酸稀释成每 1 mL 中含 **1** 0.20、0.40、0.80、1.00、2.00 mg 的 **1** 标准曲线溶液。精密称取 **2** 对照品 1 g，置 100 mL 量瓶中，加入稀释剂［水、甲醇和乙腈（体积比 620 ∶ 245 ∶ 135）的混合液］溶解并定容，作为 **2** 标准曲线贮备液；精密量取 **2** 标准曲线贮备液适量，用上述稀释剂制成每 1 mL 中含 **2** 1.00、2.00、3.00、4.00、5.00 mg 的 **2** 标准曲线溶液。精密称取 **3** 10 mg，置 20 mL 量瓶中，加入乙腈和水（体积比 30 ∶ 70）的混合液溶解并定容，作为 **3** 标准曲线贮备液；精密量取 **3** 标准曲线贮备液适量，用乙腈和水（体积比 30 ∶ 70）的混合液制成每 1 mL 中含 **3** 5.09、10.18、20.36、40.72、50.90 μg 的 **3** 标准曲线溶液。

质控样品溶液：取 **1** 适量，精密称定，加入 0.1 mol/L 盐酸溶解并稀释成质量浓度约为 0.8 mg/mL 的溶液。平行配制 2 份，其中 1 份经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液及未过滤的溶液作为 **1** 质控样品溶液。取 **2** 对照品适量，精密称定，加入稀释剂溶解并稀释成质量浓度约为 3.0 mg/mL 的溶液。平行配制 2 份，其中 1 份经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液及未过滤的溶液作为 **2** 质控样品溶液。取 **3** 适量，精密称定，加入乙腈和水（体积比 30 ∶ 70）的混合液溶解并稀释成质量浓度约为 0.2 mg/mL 的溶液。平行配制 2 份，其中 1 份经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液及未过滤的溶液作为 **3** 质控样品溶液。

2.1.3 系统适用性试验

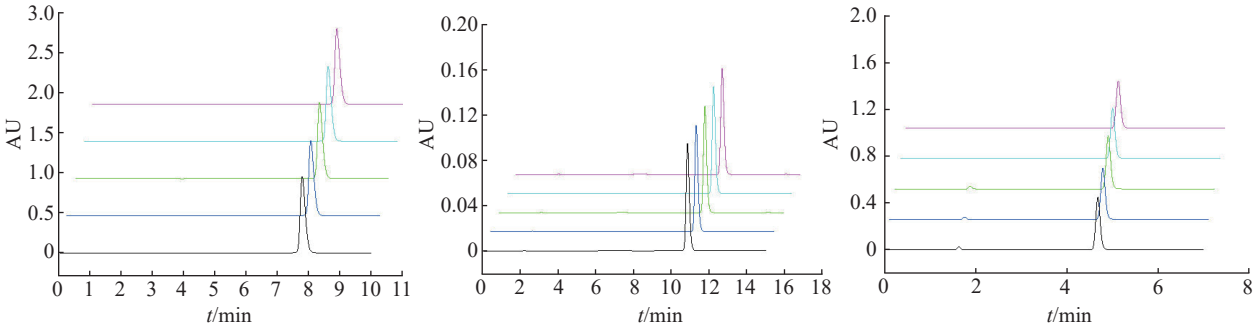
分别取“**2.1.2**”项下 **1** ～ **3** 标准曲线溶液，分别按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，结果如图 2 所示。**1** ～ **3** 峰的理论塔板数分别为 13 026、10 733、10 312，拖尾因子分别为 1.15、1.32、1.12；标准曲线溶液（中间浓度点）连续进样 5 针，测得的峰面积 RSD（n=5）分别为 0.05%、0.11%、0.17%。

2.1.4 线性试验

分别取“**2.1.2**”项下的 **1** ～ **3** 标准曲线溶液，分别按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，以质量浓度 c 为横坐标、峰面积 A 为纵坐标进行线性回归。结果显示，**1** ～ **3** 分别在 0.20 ～ 2.00 mg/mL、1.00 ～ 5.00 mg/mL、5.09 ～ 50.90 μg/mL 内线性关系良好，回归方程分别为 A=13 842 307c+231 497，r=0.999 9；A=13 609 650c+4 951 215，r=0.998 7；A=10 703c+3 554，r=0.999 7。

2.1.5 精密度试验

分别取“**2.1.2**”项下的 **1** ～ **3** 标准曲线溶液



A—**1**；B—**2**；C—**3**。

注：各图中由上到下的曲线表示质量浓度依次升高的标准曲线溶液色谱图。

图 2　典型色谱图

Fig.2　Typical Chromatograms

（中间浓度点），分别按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，连续进样 5 针。结果显示 **1** ～ **3** 峰面积的 RSD（*n*=5）均小于 0.2%，说明方法精密度较高。

2.1.6　准确度试验

分别取“**2.1.2**”项下的 **1** ～ **3** 质控样品溶液，分别按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，以标准曲线法计算过膜后的溶液溶度。结果显示，**1** ～ **3** 质控样品溶液过膜前后质量浓度的误差均小于 1.0%，回收率在 99.1%～ 100.0%。

2.1.7　回收率试验

分别取“**2.1.2**”项下的 **1** ～ **3** 质控样品溶液，分别加入等体积“**2.1.2**”项下的 **1** ～ **3** 标准曲线溶液，配制成低、中、高 3 个浓度水平的加标供试品溶液，按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定并计算回收率。结果显示，**1** ～ **3** 的平均回收率（*n*=3）分别为 99.69%、99.90%、99.46%，RSD 分别为 0.04%、0.04%、0.05%。

2.2　平衡溶解度的测定

2.2.1　缓冲液的配制

pH 1.2 缓冲液：称取氯化钠 2.52 g，加入水 900 mL 使溶解，用 70 g/L 盐酸调至 pH 1.2，再用水定容至 1 000 mL。

pH 4.5 缓冲液：称取乙酸钠 2.99 g，加入水 900 mL 使溶解，用 120 g/L 乙酸溶液调至 pH 4.5，再用水定容至 1 000 mL。

pH 6.8 缓冲液：称取磷酸二氢钠 6.9 g 和氢氧化钠 0.9 g，加入水 800 mL 使溶解，用 80 g/L 氢氧化钠溶液调至 pH 6.8，再用水定容至 1 000 mL。

2.2.2　测定方法及结果

平衡溶解度的测定采用摇瓶法。称取 **1** ～ **3** 样品适量，分别加入“**2.2.1**”项下 3 种 pH 值的缓冲液适量，形成过饱和溶液（固体样品过量 10%～ 30%），并用 0.1 mol/L 盐酸或 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至初始值附近。每个 pH 值样本平行配制 3 份。置恒温摇床中，设置转速 120 r/min、温度（37±0.5）℃，分别在 2、4、6、8、12、24、48、72 h 时取样 1 mL，经 0.45 μm 滤膜过滤后取续滤液适量，用对应 pH 值的缓冲液定量稀释，使质量浓度在标准曲线范围内，若超出范围可再次稀释，并按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定。

根据不同时间点样品的 HPLC 测定值，绘制时间 - 质量浓度曲线，平台浓度点（相邻 2 个取样点样品的质量浓度相近）即为“平衡时间”，该时间点样品的质量浓度即为“平衡溶解度”。此外，按式①分别计算不同 pH 缓冲液的溶解度体积（dissolution volume，DSV），当所有 pH 条件下的 DSV 值均低于 250 mL，则判断药物为高溶解性；若某 pH 条件下的 DSV 值高于 250 mL，则判断药物为低溶解性。

$$DSV=\frac{\text{最大单次剂量}}{\text{平衡溶解度}} \qquad ①$$

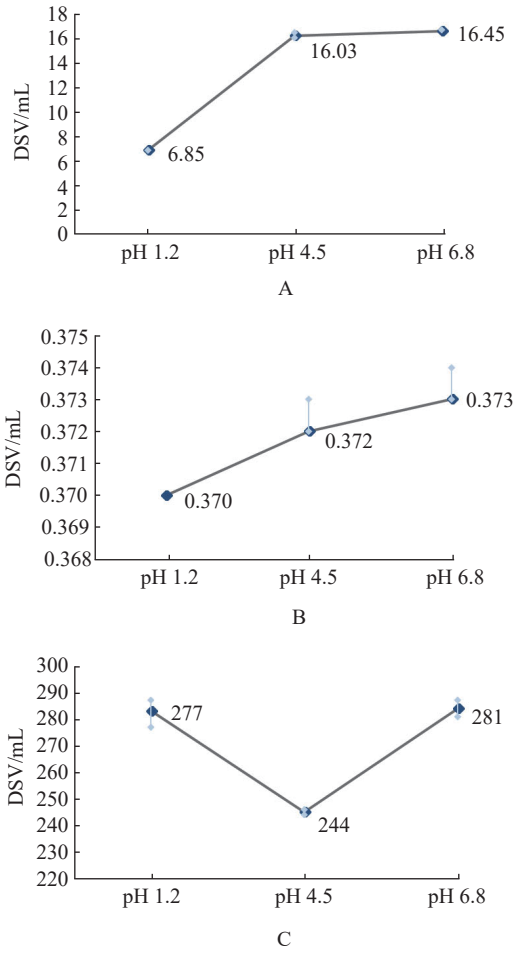
1 ～ **3** 的 DSV 结果如图 3 所示，综合 3 个 pH

条件下的 DSV 结果，可见 **2** 为高溶解性；**3** 为低溶解性，而 **1** 的溶解性为无法判断（无法判断的原因详见本研究讨论部分“**3.1**”项）。

2.3 油水分配系数的测定

采用药物溶解性与渗透性评价系统测定油水分配系数。称取 **1** ～ **3** 样品适量，分别用“**2.2.1**”项下不同 pH 值的缓冲液配制成 **1** ～ **3** 质量浓度各约为 0.5 mg/mL 的溶液。分别量取上述溶液 18 mL，置 25 mL 水浴池中，再分别加入由相应 pH 值缓冲液饱和的正辛醇溶液 1 mL；内置转子转速为 150 r/min，于 37 ℃水浴锅中进行测试，持续 24 h，光纤探头置于缓冲液层。**1** ～ **3** 的检测波长分别为 205 ～ 210、275 ～ 285 和 255 ～ 265 nm，每 1 min 采集 1 次，待溶质分配平衡时分别计算油相（o）和水相（w）中药物的质量浓度（c_o、c_w），并计算油水分配系数（P，c_o/c_w）及 log$P$，结果如表 1 所示。

综合平衡溶解度与油水分配系数的测定结果可知，**2** 的水溶性较强，其表观分配系数受水相组成、缓冲液 pH 值和油水相体积比的影响不大；**3** 则具有较强的脂溶性，在 3 种不同 pH 值缓冲液中均显示出较高的油水分配系数；在 3 种 pH 值缓冲液中均无法测得 **1** 的油水分配系数，24 h 期间水相（w）中 **1** 的质量浓度无明显变化。有研究[12—14]表明，油水分配系数过低时，药物不易透过脂质分子膜，而油水分配系数过高时，药物因强脂溶性难以进入淋巴、血液系统中，无法发挥药效；为了让药物得



A—**1**；B—**2**；C—**3**。

图 3 1 ～ 3 的 DSV 结果（n=3）

Fig.3 DSV Results of **1** – **3**（n=3）

表 1 油水分配系数的测定结果（n=2）

Tab.1 Determination Results of Oil-water Partition Coefficient（n=2）

药物	pH值	平衡时间/min	初始浓度/(mg·mL^{-1})	平衡浓度/(mg·mL^{-1})	P	log$P$
1	1.2	—	0.498 63	—	—	—
	4.5	—	0.516 81	—	—	—
	6.8	—	0.549 71	—	—	—
2	1.2	约580	0.479 62	0.467 32	0.47	– 0.32
	4.5	约20	0.514 72	0.510 28	0.16	– 0.81
	6.8	约300	0.484 44	0.430 66	2.25	0.35
3	1.2	约280	0.506 91	0.180 72	35.49	1.51
	4.5	约240	0.499 63	0.155 17	39.96	1.60
	6.8	约220	0.496 97	0.122 94	54.76	1.74

注：“—”为无法判断，即溶液中药物的质量浓度始终不能达到平衡。

到充分吸收，使其发挥最佳药效，药物的油水分配系数宜为 －2 ～ 3。

2.4 渗透性的测定

采用 PAMPA 测定 **1** ～ **3** 样品的渗透性。称取 **1** ～ **3** 样品约 4 mg，置药物溶解性与渗透性评价系统的供体室，精密量取“**2.2.1**”项下不同 pH 值缓冲液和 ASB 缓冲液各 20 mL，分别置供体室和受体室中，两室间以面积为 1.65 cm^2 的仿生膜（经脂质体 22 μL 浸润）隔离，温度为 37 ℃，搅拌速度为 150 r/min，采集时间为 8 h，采样间隔 60 s，检测波长为 220 ～ 320 nm，采用光纤探头实时监测药物质量浓度，照式②计算药物的有效渗透性（P_e）。根据美国 FDA 发布的《固体口服制剂的体内生物利用度和生物等效性研究》指导原则以及其给出的不同渗透性药物 [15]，本研究选取高渗透性药物，即酒石酸美托洛尔和盐酸普萘洛尔，在同等条件下测定其 P_e 值以建立模型，通过对比结果来判断 **2** 和 **3** 的渗透性。

$$P_e=(\frac{dc}{dt})\times V/(A\times c_t\times 60) \qquad ②$$

式中，P_e 为有效渗透性 /(cm·s^{-1})；c_t 为供体室中药物的初始质量浓度 /(μg·mL^{-1})；dc/dt 为单位时间内受体室中药物浓度的变化速率 /(μg·mL^{-1}·min^{-1})；V 为受体室缓冲液的体积 /mL；A 为膜面积 /cm^2。

2 和 **3** 的渗透性测定结果如表 2 所示（**1** 是主动转运机制 [16]，通过该系统测定其渗透性无实际意义），**2** 和 **3** 在不同 pH 值缓冲液体系中的 P_e 值基本均大于模型药物（**2** 在 pH 7.4 缓冲液体系除外），可判断 2 种药物均为高渗透性药物。

表 2 渗透性测定结果（n=2）

Tab.2 Results of Permeability (n=2)

药物	缓冲液pH值	P_e/(cm·s^{-1})
2	5.0	4.40×10^{-5}
	6.5	1.82×10^{-5}
	7.4	1.96×10^{-5}
3	5.0	1.60×10^{-4}
	6.5	1.55×10^{-4}
	7.4	1.47×10^{-4}
酒石酸美托洛尔	5.0	5.84×10^{-6}
	6.5	6.11×10^{-5}
	7.4	1.17×10^{-4}
盐酸普萘洛尔	5.0	6.77×10^{-5}
	6.5	2.47×10^{-4}
	7.4	3.08×10^{-4}

3 讨论

3.1 药物稳定性对溶解度判断结果的影响

在整个研究过程中发现，**2** 和 **3** 在 3 个不同 pH 值缓冲液中较稳定，**1** 在 pH 6.8 缓冲液中会发生降解，在试验过程中溶液会由无色逐渐变为粉色，最终变为黑色，并伴有黑色沉淀产生。由于整个试验过程中溶液始终保持过饱和状态，因此，通过 HPLC 法测定仍然能够找到溶解平衡点。通过多重光散射仪对溶液的透光率进行分析，发现 **1** 可使 pH 6.8 缓冲液的透光率在 16 h 内从 0 变化至约 25%；在同样的条件下，适当加入维生素 C 可使溶液的透光率不发生变化。通过稳定性研究以及查阅相关文献 [17] 得知，**1** 在中性或碱性条件下会发生氧化反应，产生黑色沉淀。从色谱分析数据以及计算结果来看，3 个 pH 值缓冲液对 **1** 的平均 DSV 值均小于 250 mL，应当判断为高溶解性。然而，此项研究由国际多个实验室同时参与，对于 **1**，国内、国际 3 个实验室得出了不同的结论，因此对于该药物的溶解性目前仍未给出结论。

3.2 调节 pH 值对溶解度试验的影响

测定平衡溶解度时，在药物稳定的基础上，pH 值的调节也尤为重要。**2** 和 **3** 在不同 pH 值缓冲液中，pH 值均能调至初始 pH 值附近。**1** 用 pH 1.2 缓冲液配制溶液时，依据 **1** 单次最大剂量为 250 mg，试验时首先称取 **1** 约 300 mg，加入 pH 1.2 缓冲液 10 mL，振摇至全部溶解，再次加入 **1** 100 mg，发现少量样品未溶解，测得此时 pH 值约为 1.8，采用 0.1 mol/L 盐酸调至 pH 1.2，发现所有样品全部溶解，而加入样品 100 mg，再次发生上述现象。因此，本次研究不再继续调节 pH 值，使供试品溶液始终保持过饱和状态。

3.3 样品量及缓冲液体积的确定

在整个研究过程中，供试品溶液应始终维持在过饱和状态，对于高溶解性药物来说，这对样品量的要求较高。例如在本次研究中，WHO 提供的 **3** 仅为 0.640 g，这对试验设计提出了较高的要求。本研究采用不同 pH 值的缓冲液 5 mL，依据单次最高

剂量分别计算出每个pH值条件下的所需样品量（见式③），从而保证试验结果的准确性。

$$样品量=(5+pH调节体积)\times\frac{单次最大剂量}{250}\times1.1 \quad ③$$

3.4 渗透性测定中波长段的选择

以 **3** 在 pH 6.5 缓冲液体系中的渗透性测定为例，供体室中样品浓度从 4 h 起趋于平衡，故本试验节选 4 ～ 8 h 的渗透性数据进行统计计算，选取紫外吸收图谱中的下坡段曲线，即 290 ～ 300 nm 波长段进行实时监测。

3.5 BCS 分类

基于上述研究结果可知，**2** 为高溶解性、高渗透性药物，BCS 分类应为Ⅰ类；**3** 为低溶解性、高渗透性药物，BCS 分类应为Ⅱ类。

WHO 基本药物目录在不断地补充与更新，目前没有公认的方法对药物平衡溶解度进行测定。此外，药物的 BCS 分类也急需试验数据作为支撑。本研究通过测定 3 种不同药物的平衡溶解度、油水分配系数以及渗透性，阐述并分析了研究过程中可能出现的问题以及试验结果的影响因素，为 WHO 基本药物目录的建立提供了数据支持。

参考文献：

[1] ICH. Harmonised Guideline M9. Biopharmaceutics classification system-based biowaivers [S]. 2019-09-20.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 人体生物等效性试验豁免指导原则[EB/OL]. [2022-03-24]. http: //www. cde. org. cn/news. do?method=largeInfo&id=783360db1afe8cf7.

[3] 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]. *Pharm Res*, 1995, **12**(3): 413-420.

[4] WHO. World health organization model list of essential medicines [EB/OL]. [2022-03-24]. https://www. who. int/medicines/publication/esstential medicines/en.

[5] 许鸣镝, 王 琳, 王铁松, 等. 生物药剂学粉类系统差异比较及应用探讨[J]. 中国药学杂志, 2016, **51**(10): 777-779.

[6] BENET L Z, BROCCATELLI F, OPREA T I, *et al*. BDDCS applied to over 900 drugs [J]. *AAPS J*, 2011, **13**(4): 519-547.

[7] WHO. 48th Report of the WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations[EB/OL]. (2014-06-01)[2022-03-24]. https://www.who.int/publications/i/item/9789241209861.

[8] 熊 婧, 张 涛, 许明哲, 等. 平衡溶解度试验基本程序和技术要求[J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(16): 1349-1354.

[9] STUART M, BOX K. Chasing equilibrium: measuring the intrinsic solubility of weak acids and bases [J]. *Anal Chem*, 2005, **77**(4): 983-990.

[10] AVDEEF A, BERGER C M. pH-Metric solubility. 3. Dissolution titration template method for solubility determination [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, **14**(4): 281-291.

[11] 关皓月, 张广超, 牛剑钊, 等. 平行人工膜体外渗透技术在药物一致性评价中的应用[J]. 中国药事, 2020, **34**(8): 891-896.

[12] 熊 菁, 吴 芬, 曾 媛, 等. 盐酸地芬尼多平衡溶解度和油水分配系数的测定[J]. 中国药师, 2021, **24**(1): 156-158.

[13] NISHIDA N, TANIYAMA K, SAWABE T, *et al*. Development and evaluation of a monolithic drug-in-adhesive patch for valsartan [J]. *Int J Pharm*, 2010, **402**(1/2): 103-109.

[14] 孙 进. 口服药物吸收与转运[M]. 第 1 版, 北京: 人民卫生出版社, 2006: 322-323.

[15] FDA. Guidance for industry: “Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system guidance for industry” [EB/OL]. [2022-03-24]. http://www. fda. gov/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidance/default. htm.

[16] 慈小燕, 崔 涛, 武卫党, 等. 药物的跨膜转运机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, **41**(6): 973-979.

[17] UESAWA Y, MOHRI K. Degradation of methyldopa by banana [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2010, **3**(3): 441-447.