

口服新药的制剂策略的合理选择——成药性分类系统简介

原创 子炎 药事纵横 今天

口服创新药的制剂策略一般是根据化合物的物理化学性质和生物学特性确定的。可开发性分类系统整合了固体制剂口服吸收途径中的关键物化性质和生物学因素，为制剂开发过程中的风险评估、处方选择和问题诊断提供了一个简单灵活易行的工具。

1. 概述

生物利用度是化合物在口服给药途径下的成药基础，因此，新药制剂开发首要考虑问题便是生物利用度。生物利用度达到药效要求是制剂开发最基本的需求。更进一步，追求生物利用度的稳健性，较少制剂因素对临床结果的影响，有利于新药开发过程的顺畅。

在制剂策略的工具包里，很多技术都是针对改善生物利用度这一目标。简单的手段诸如在标准的制剂工艺中考虑微粉化、润湿剂、微环境pH调节剂等手段；复杂技术，可以采用特殊的给药体系，例如固体分散体、脂质体给药系统等；除此之外，对于某些特殊的分子，还可能采用更为特殊的制剂技术，例如胃滞留、肠穿透技术等。

在确定上述制剂策略的基础上，才能进一步根据稳定性和可生产性选择辅料，确定处方及工艺，完成新药制剂的开发。显然，制剂策略越复杂，开发难度和成本越大，但生物利用度的越稳健。选择过于简单的制剂手段，可能无法满足生物利用度要求，造成制剂需要重新开发。临床期间制剂策略重大转变，可能造成临床数据难以桥接。

面对快速推进的新药研发，在临床伊始就走向正确的方向，即选择合适的制剂策略，对加快临床推进有重要意义。因此，在制剂开发早期，通过评价药物的关键理化性质，评估其口服吸收的生物利用度风险，具有重要的意义。

在药物发现或开发过程中，新分子实体的非临床动物评价也能够反映潜在的口服吸收问题，但是种属之间的差异可能对决策造成误导。采用复杂的计算机软件模型也是重要的选择手段，但是其昂贵的价格可能是其广泛应用的最大障碍。对于制剂研究者而言，需要一种简单易行评估工具，对制剂策略的确定提供支持，对制剂开发的开发风险进行评估。

2. 生物药剂学概念

对口服生物利用度的探讨，离不开对药物从服用到吸收过程、以及其各个过程对应环境的认知。生物药剂学的发展，积累了许多关于药物吸收的基本信息，以及由此建立的众多药物评价模型。

2.1 MAD模型

药物在口服后，药物分散成药物，药物粒子溶解与胃肠道溶液中形成药物分子，药物分子主要经过小肠吸收。只有形成分子形态的药物才能被吸收，基于这个简单的认知建立了最大可吸收剂量模型（MAD）。胃肠道溶液中药物浓度、吸收速率和持续时间确定后，吸收药物的量可以确定。由于大多数药物的吸收部位在小肠，因此一般采用肠的数据进行评价。

$$MAD = P_{eff} \times S \times A \times T_{si}$$

其中， P_{eff} 是人体肠渗透率， S 是药物溶解度， A 是吸收面积（ 7.5410^4 cm^2 ）， T_{si} 是吸收部位的转运时间，小肠部分一般认为是3.32h。

药物在胃肠液体中可以达到最大的浓度便是其溶解度，因此可以根据MAD模型计算出最大的吸收药物量。也可以反过来，根据期望的药效剂量，推算所需的溶解度。

2.2 D_0 ， D_n 和 A_n

最大可吸收模型仅仅考虑药物溶解过后的吸收过程。为了更加准确的评估药物体内行为，有研究者采用三个无量纲数分别评价药物溶解过程（即溶出）、溶解度、渗透过程是否成为吸收的限制步骤。

$$\text{溶出数} : D_n = \frac{3D}{r^2} \times \frac{S}{\rho} \times T_{si}$$

其中 $D=5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ ，是药物的扩散系数； $\rho=1.2 \text{ g/cm}^3$ ，是药物的密度， S 是药物的溶解度， r 是药物的初始半径。对于快速溶出的药物的溶出数 $D_n \geq 1$ 。

$$\text{剂量数} : D_0 = \frac{MV_0}{S}$$

其中 M 是药物的剂量， V_0 是溶解药物液体的体积。显然 $D_0 > 1$ ，药物在胃肠道中便可以完全溶解。

$$\text{吸收数} : A_n = \frac{P_{eff}}{R} \times T_{si}$$

其中 R 是小肠半径，约为2cm， P_{eff} 是人体肠渗透率， T_{si} 是小肠吸收的时间窗，约为3.32h。如果 $D_n > 1$ ，那么吸收分数 F 和 A_n 的关系可以由如下公式计算：

$$F = 1 - \exp(-2A_n)$$

2.3 BCS

BCS是口服药物制剂开发中绕不开的话题。其采用了影响药物口服吸收的两个关键因素，溶解度（表达为剂量数）和渗透性（表达为吸收数），将药物分为四类。BCS在生物等效

性评价的豁免方面获得巨大的成功。其也可以为新药处方开发提供一些方向性指导，例如BCS 1类倾向于开发为普通制剂，4类的药物开发为口服固体制剂的风险较高，但是无法为早期制剂开发的制剂策略选择提供更为明确的支撑。此外，由于其是为法规监管建立的分类系统，分类条件较为严苛，不便于在药物开发早期应用。

3. 成药性分类系统 (DCS)

基于BCS系统，结合现有的生物药剂学研究成果，研究者提出了更为实用的DCS，即成药性评价系统。

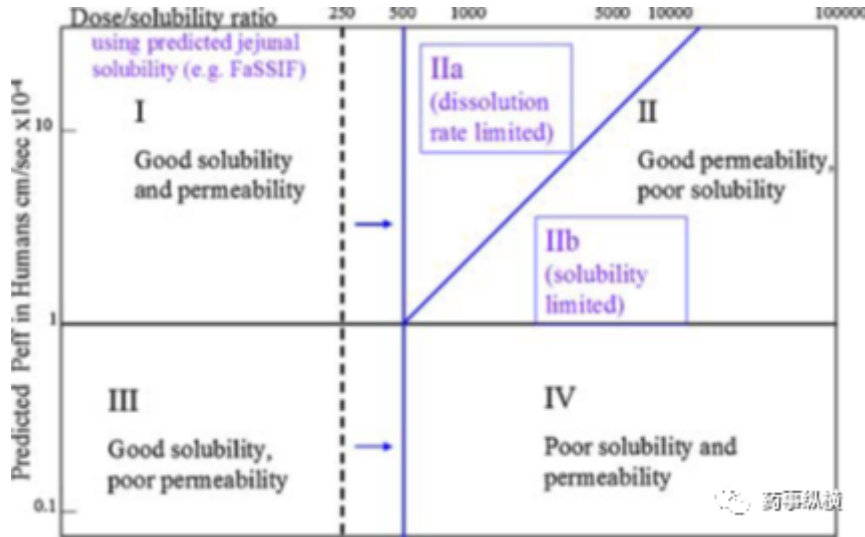


图1. DSC分类系统

与BCS模型类似，DCS模型也根据溶解度和渗透性将药物分成了4类。但当相对于BCS系统，DCS采用对溶解性和渗透性的评价指标进行了优化，并对II类进行了进一步划分。

3.1 溶解度优化

在溶解度方面，采用与体内更为相关的溶解度数据，由于大多数药物在小肠中吸收，DCS采用肠液中溶解度。尽管原位获取人体肠液测得的溶解度是最为准确的数据，采用模拟肠液（FaSSIF）中溶解度数据在开发早期应用也是合适的。与BCS中采用250ml（1杯水的体积）作为分界线不同，DCS采了500ml（这是文献报道的肠液平均体积），作为高溶解度和低溶解度的划分界限。

3.2 渗透性优化

在渗透性方面，BCS中采用吸收程度作为评价标准。对于还未进入临床开发阶段的药物来说，人体吸收程度指标作为分类标准显然是不现实的。因此DCS采用了与体内吸收非常相关的肠细胞膜渗透率作为评价指标。在开发早期，渗透率数据的获取可以通过体外试验，例如，PAMPA等，也采用计算机软件来获取。DCS对于渗透性的分界线以美托洛尔作为参考，其实公认的高渗透药物，生物利用度为98%，其小肠渗透率为 $1 \times 10^{-4} \text{ cm/s}^{-1}$ 。因此，DCS选择 $1 \times 10^{-4} \text{ cm/s}^{-1}$ 作为评价渗透性的界限。

无论是溶解度或是渗透性，其数据来源可以根据评估目的进行选择，更为灵活的运用DCS系统。开发早期的数据来源可靠性要求可以降低，仅用于不同分子之间排序的评估。随着

项目推进和对评估准确性的要求，可以采用更为可靠的数据来源作为模型输入数据，提高评估的准确性。

3.3 分类优化

对于高溶解药物而言，药物快速溶出，溶出过程不影响吸收过程。对于快速溶出的药物而言， $D_n \geq 1$ ，根据溶出数 D_n 的表达式，可以计算出API粒子的最大粒径，这是早期制剂开发过程中的重要输出参数。

$$r_n^2 = 3D \times \frac{S}{\rho} \times T_{si}$$

药事纵横

(其中 $D=5 \times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{s}$ ，是药物的扩散系数； $\rho=1.2 \text{g}/\text{cm}^3$ ，是药物的密度， C_s 是药物的溶解度， r 是药物的初始半径)

此外，低溶解高渗透的药物而言，即使初始状态下药物无法在肠道内完全溶解，但快速的药物吸收会为药物的进一步溶解提供空间，药物粒子的快速溶出，维持肠道内的溶液保持最大溶解状态，肠道内溶液的浓度在可被吸收的时间内维持在最大浓度，根据MAD模型，此时药物达到了最大的吸收剂量，即所谓的“溶解度限制剂量”，具体可由下式表达：

$$SLAD = S_{si} \times V \times M_p$$

药事纵横

(其中 S_{si} 为肠液中的溶解度， V 为肠液体积(500ml)， M_p 是与渗透性相关的乘数，对于高渗透药物， M_p 与吸收数 A_n 相等)

根据SLAD，DCS进一步将II类药物分为了IIa和IIb类。对于低溶高渗药物而言，当吸收剂量小于其SLAD，为溶出速率限制吸收，采用促进溶出的处方或者工艺即可改善吸收，例如微粉化、润湿剂等；而吸收剂量大于其SLAD，促进溶出已经无法达到期望的生物利用度，为溶解度限制吸收，需要进一步采用提高溶解度的处方，例如固体分散体、脂质体处方等。

4. 成药性分类系统的优化 (rDCS)

在DCS中，采用了更为简单易得的体内外研究数据作为分类的标准，通过溶出数引入粒径的计算方法，同时提出了溶解度限制量的概念，这些元素为其在药物开发早期中的应用提供了可能。但是，早期化合物的结构多样，不同的候选化合物结构不同，与吸收相关的性质不同。DCS的建立者进一步对其进行了优化，将酸碱性(pKa)、剂量等因素纳入评价指标，并引入近些年兴起的实验评价手段，以期更好地指导制剂策略的选择。

表1. 不同类型化合物的定制化研究内容

--	--	--

条件	试验内容	原因
rDCS, II _a	微溶出试验	虽然高渗透性可以补充溶解度不足, 但必需快速溶出
rDCS, I/III, 溶解度 < 100 μg/mL	微溶出试验	难溶药物因为低剂量归为I/III, 必需快速溶出
rDCS, II _b , IV, pKa 3-9 (弱碱)	小型过饱和/沉淀试验	弱碱在胃中溶解度较高, 转运至肠道中形成过饱和态或发生沉淀
rDCS, II _b , pKa 3-9 (弱酸, 盐型)	小型过饱和/沉淀试验	采用盐型增溶的酸可能在胃中析出形成游离酸。

4.1 剂量范围评估

无论是BCS, 或者是DCS, 剂量是进行溶解度高低判断的重要参数。新药开发的矛盾之处在于, 规格(剂量)在早期难以确定。为了解决新药早期开发中剂量评估的问题, rDCS建议采用默认的剂量, 对缺乏规格信息的药物开发风险进行评估。

为了选择默认剂量, rDCS的建立者研究了812中药物的剂量, 最终采用了5-50-500mg三个规格作为默认的代表性剂量(规格)对药物的开发风险进行评价。因为, 5~500mg涵盖了75%的上市药物。在实际的项目开发中, 随着临床的进展, 药物的剂量范围也是逐步逼近的, 可以根据实际的数据情况, 选择更为合适的剂量值进行评估。

4.2 溶出评价优化

$D_n \geq 1$ 是溶出过程不会成为吸收的限制必要条件, 但值得注意的是, D_n 是在完美漏槽条件下计算所得。但在实际情况中, 溶出速率会随溶液中的药物浓度增高减慢。因此仅仅以 $D_n \geq 1$ 评价药物的溶出是否会成为限制因素是不够的。即使是胃肠道溶液中完全溶解的药物(I类或III类, 完全溶解的时间过长, 即溶出速率过慢, 也能够影响药物的吸收。对于本身溶解度很低(一般认为溶解度小于100 μg/ml), 但是因为剂量很低而归为I/III类的药物, 这种风险将会更加突出。

因此, rDCS提供了一个更为直观的评价方式, 直接比较药物的溶出速率和吸收部位(小肠)的吸收速率。若溶出速率超过吸收速率, 那么溶出过程便不会对吸收造成影响。药物的吸收速率 k_{perm} 与 P_{eff} 直接相关; 而药物的溶出速率则可以通过小规模溶出试验直接获得, 例如固有溶出试验, 微溶仪等。药物的吸收速率和通过固有溶出速率计算溶出速率的公式如下:

$$k_{perm} = \frac{2DF \times P_{eff(st)}}{R_{si}}$$

药事纵横

(其中, $DF=1.7$, 是平整度; $P_{eff(st)}$ 是小肠的有效渗透率, R_{si} 是小肠直径。)

$$k_{diss} = k_{IDR} \times IDR$$

 药事纵横

(其中IDR是固有溶出速率, $k_{IDR}=7.2 \times 10^{-4} \text{cm}^2/\mu\text{g}$, 为常数)

4.3 渗透性评价优化

根据MAD模型, 可以很清楚的知道, 与药物吸收的相关的因素包括药物溶解度、渗透率和吸收时间。无论是在BCS还是DCS, 都暂时只包含了前两个因素, 没能考虑吸收时间, 但是药物吸收时间窗的变化是十分常见的。例如弱碱性药物, 在胃中的酸性环境中快速溶解, 在进入pH更高的肠道中发生药物析出。对于采用增溶技术的制剂而言, 在胃肠道中析出风险是处方设计时必须考虑的问题。

对于这些存在吸收时间可能发生变化, 或者在处方设计时需要考虑吸收时间窗的药物而言, 也需要建立一种模型, 评价制剂开发的风险、判断制剂策略, 处方组成的优劣。基于DSC, rDCS用渗透数替换渗透率作为评判标准, 当吸收数 $A_n > 1$ 时, 可认为是高渗透性, 渗透性不会限制药物吸收, 风险低。相应的, 溶解度也采用溶出数进行评价。

$$D_0 = \frac{\text{dose}}{S_{si} \times V_{si}}$$

$$A_n = \frac{DF \times P_{eff(si)} \times T_{si}}{R_{si}}$$

 药事纵横

对于在肠道中有析出风险的化合物需要评价其在肠道中的过饱和时间, 进而计算获得胃肠道中的吸收时间。一般可以采用模拟胃肠的两阶段溶出的体外溶出测定的方法进行沉淀风险, 例如流通池法。根据溶出曲线图可以计算出在肠道中药物的从溶解状态到析出的时间, 这正是胃肠道吸收药物的时间。

若药物在肠道中沉淀风险较高, 推荐采用了抑制沉淀技术的制剂处方。同样地, 可采用模拟胃肠的两阶段溶出的体外溶出试验来获得过饱和状态的维持时间, 用于处方筛选, 使 A_n 处于低风险区域。但是仍然需要注意的一点是, 过饱和状态向沉淀的转变影响因素较多, 具有较多的不确定性, 体内变异可能很高。

5、总结

从生物药剂学着手理解和评估药物的吸收风险, 对制剂开发有重要意义。就目前的发展而言, 生物药剂学已经明确了口服药物吸收的三个障碍溶出限制、溶解度限制、渗透性限制。成药性分类系统整合了与溶出、溶解度和渗透性相关的参数和试验方法, 让制剂研究者能够快速准确聚焦药物吸收的关键因素, 建立关键药物性质和药物的吸收联系, 进而更为合理地选择制剂策略, 为稳健的处方工艺开发奠定坚实基础。

(注：本文系笔者根据相关资料和自身经验整理总结所得，鉴于水平有限，难免存在谬误疏漏之处，还请读者谅解并不吝赐教。)

参考文献

- [1] J. Rosenberger, J. Butler, U. Muenster, J.Dressman, Application of a Refined Develop ability Classification System, JPharm Sci 108(3) (2019) 1090-1100.
- [2] J. Rosenberger, J. Butler, J. Dressman, A Refined Develop ability Classification System, J Pharm Sci 107(8) (2018)2020-2032.
- [3] T. Fiolka, J. Van Den Abeele, P. Augustijns, S.Arora, J. Dressman, Biorelevant Two-Stage In Vitro Testing for rDCS Classification and in PBPK Modeling–Case Example Ritonavir, Journal of Pharmaceutical Sciences (2020).
- [4] J.M. Butler, J.B. Dressman, The develop ability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development, J Pharm Sci 99(12) (2010) 4940-54.
- [5] Marilyn N. Martinez, andGordon L. Amidon, A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption: A Review of Fundamentals J Clin Pharmacol 2002;42:620-643.

药事纵横征稿启事



药事纵横是一个开放，由自愿者组成的团体，由以下成员组成：Voyager88，雷道安，Herman，梅希，文竹，duke，子炎，ZMJ和曾文亮。欢迎有志之士加入我们团队。投稿、合作、加专业群请加微信437180999，药事纵横二千人QQ群22711855

责任编辑：梅希