

基于PBPK模型预测不同晶型利福平的生物等效性

蔡其霖¹,黎文星¹,严真²,尹莉芳^{1,2*}

(¹中国药科大学药学院药剂系,南京210009;²江苏省缓释智能制剂及关键功能性辅料开发与评价工程研究中心,南京210009)

摘要 通过基于生理学的药动学(pharmacologically based pharmacokinetic, PBPK)建模策略预测晶型I与晶型II利福平在人体内的药动学行为,判断两者是否生物等效。对两种晶型利福平进行体外研究后,以大鼠静脉给药的药动学数据为基础,构建大鼠PBPK模型,再通过大鼠口服给药的药动学数据进行模型优化,种属外推至健康人体,利用外推模型预测两种晶型的利福平在健康人体内的血药浓度-时间曲线、吸收部位及吸收量等药动学行为。健康人体模型预测结果显示,晶型I与晶型II利福平的 c_{max} 分别为8.42和10.35 μg/mL, t_{max} 分别为0.40和0.32 h, AUC_{0-t} 均为62.90 μg·h/mL。根据吸收情况预测结果,晶型I与晶型II利福平在胃部均不被吸收,但在肠道被完全吸收,两者吸收部位及吸收量基本一致。晶型I与晶型II利福平的药动学参数十分接近,预测两者具有生物等效性。

关键词 利福平;晶型;GastroPlusTM;基于生理学的药动学模型;种属外推

中图分类号 R945 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2022)02-0207-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20220211

引用本文 蔡其霖,黎文星,严真,等.基于PBPK模型预测不同晶型利福平的生物等效性[J].中国药科大学学报,2022,53(2):207-214.

Cite this article as: CAI Qilin, LI Wenxing, YAN Zhen, et al. Prediction of the bioequivalence of different crystal forms of rifampicin based on physiologically based pharmacokinetic model[J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(2):207-214.

Prediction of the bioequivalence of different crystal forms of rifampicin based on physiologically based pharmacokinetic model

CAI Qilin¹, LI Wenxing¹, YAN Zhen², YIN Lifang^{1,2*}

¹Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Engineering Research Center for Development and Evaluation of Sustained-Release Intelligent Preparations and Key Functional Excipients of Jiangsu Province, Nanjing 210009, China

Abstract The physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling strategy was adopted to predict the pharmacokinetic behavior of crystal forms I and II of rifampicin in humans, which was used to determine whether the two were bioequivalent. After conducting studies *in vitro* of the two crystal forms, a rat PBPK model was established based on the pharmacokinetic data of intravenous administration in rats. The model was optimized by the pharmacokinetic data of oral administration in rats. Species were extrapolated to healthy humans, and the extrapolation model was used to predict such pharmacokinetic behaviors as the drug-time curve, absorption site, and absorption amount of the two crystal forms of rifampicin in healthy humans. The prediction results of the healthy human model showed that the c_{max} of form I and form II rifampicin were 8.42 and 10.35 μg/mL, t_{max} were 0.40 and 0.32 h, and AUC_{0-t} were both 62.90 μg·h/mL. According to the prediction results of absorption, neither crystal form I nor crystal form II rifampicin was absorbed in the stomach, yet both were completely absorbed in the intestinal tract, with both the absorption site and the absorption amount were basically the same. The pharmacokinetic parameters of both crystal forms I and II of rifampicin were very close, which could indicate bioequivalence.

收稿日期 2021-09-14 *通信作者 Tel:025-83271018 E-mail:lifangyin_@163.com

基金项目 江苏高校优势学科三期资助项目——“颠覆性理论与技术创新团队”;中国药科大学“重大科技成果转化”项目(高端缓控释制剂产业化研究)

Key words rifampicin; crystal form; GastroPlusTM; PBPK model; species extrapolation

This study was supported by the Advantage Discipline Project of Jiangsu (III)—The Disruptive Theory and Technology Innovative Research Team Project; and the China Pharmaceutical University "Major Scientific and Technological Achievements Transformation" Project (Research on the Industrialization of High-end Slow and Controlled Release Preparations)

利福平(rifampicin)作为一种抑制RNA聚合酶的大环类抗生素,不仅是世界卫生组织推荐的抗结核病一线药物,也是治疗药物敏感性结核病最有效的药物^[1]。利福平的用量占抗结核药物总量的四分之一,且被陆续开发出新的临床应用,如治疗阿尔茨海默病等^[2]。目前已上市的利福平制剂型有片剂、注射剂、胶囊剂、滴眼剂、乳膏剂、口服混悬液等。药物因分子的排列方式不同而表现出不同晶型的情况被称作药物多晶型,利福平结构较复杂,存在多种晶型,目前已发现7种^[3]。药物的晶型不同可能会导致其理化性质不同,也可能影响体内的溶解和吸收情况,从而影响生物利用度。由于忽视药物多晶型导致药物在生产、储存甚至上市后出现生物利用度显著变化的案例并不罕见。例如,氯霉素棕榈酸酯3种不同晶型的生物利用度差异非常显著,就曾发生由于忽视对多晶型的研究导致上市制剂生物利用度显著降低的事例^[4]。有文献表明,利福平I型与II型均属于有效晶型,其中I晶型为稳定晶型,II晶型为亚稳定晶型^[5]。利福平这两种晶型都被开发成上市制剂,本文将研究利福平晶型的差异对生物利用度的影响。

基于生理学的药动学(PBPK)模型是一种建立在药物基本理化性质、制剂的生物药剂学属性、实验个体的生理生化特征等基础上模拟药物在实验个体体内药物动力学过程的模型^[6]。PBPK模型的核心就是根据实验个体的生理学特征将其简化为多个参数化的生理房室^[7],预测药物在生物体内药动学行为,从而模拟出药物在血浆和组织中的浓度变化情况^[8]。建立PBPK模型的策略在全球众多顶尖制药公司中都得到了应用,FDA也在药物相互作用指导原则中推荐采用PBPK建模的方法来预测可能存在的药物相互作用^[9]。

GastroPlusTM是美国Simulations Plus公司研发的一款基于生理学的药动学/药效动力学(PBPK/PD)模拟软件,具有模拟并预测不同制剂在胃肠道各个区域的吸收情况、体内溶出情况和血药浓度-时间曲线^[10]等多种功能。本研究运用GastroPlusTM

软件,通过建立利福平口服给药的PBPK模型,模拟出给药后的血药浓度-时间曲线,预测药物的吸收情况,分析健康人体口服不同晶型的利福平后的体内药动学行为,通过区别不同晶型的利福平在人体中药动学行为的差异,指导利福平产品的临床应用与制剂开发。

1 材料

1.1 原料药及试剂

利福平[晶型I批号:1812218(M),晶型II批号:1811178(M)];布洛芬(山东新华制药股份有限公司);羧甲基纤维素钠[亚什兰(中国)投资有限公司];二甲基亚砜(上海泰坦科技股份有限公司);肝素钠[阿拉丁试剂(上海)有限公司];甲醇、乙腈(美国天地有限公司);甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂为市售分析纯。

1.2 动物

Wistar大鼠,体重250 g,雄性,上海西普尔-必凯实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(沪)2018-0006。

1.3 仪器

GastroPlusTM软件(Version 9.8,美国Simulation-Plus公司);Waters e2695高效液相色谱仪[沃特世(科技)上海有限公司];D8 ADVANCE型X射线衍射仪(德国布鲁克公司);RC806D溶出试验仪(天大天发科技有限公司);UV1800紫外分光光度计[岛津企业管理(中国)有限公司]。

2 方法

2.1 X射线粉末衍射

使用X射线衍射仪通过铜靶采集数据,采集条件为40 kV和40 mA。扫描范围为3~40°(2θ),步长为0.02°(2θ),每步停留时间为1 s。分别对两种晶型的利福平进行扫描,实验结果见图1。

根据扫描结果可知,两种晶型的利福平具有明显不同的特征峰,晶型I的特征峰为13.70°和14.40°,晶型II的特征峰为9.92°和11.12°,与de

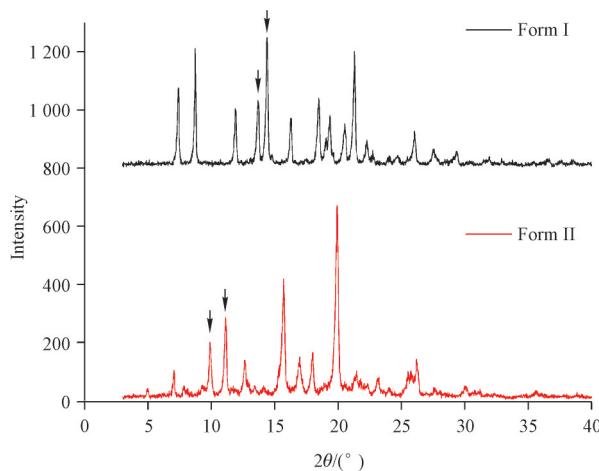


Figure 1 PXRD patterns of rifampicin form I and II (The position of the arrow indicates the characteristic peak)

Pinho Pessoa Nogueira 等^[11]研究的图谱特征峰基本一致。两种晶型的利福平均呈现尖锐的衍射峰,表明两者的结晶性均较好。

2.2 平衡溶解度

利福平在 BCS 分类上属于Ⅱ类,具有低溶解度,高渗透性的特点。为了比较晶型 I 和晶型 II 利福平在溶解度性质的差异,选择了不同 pH 梯度的介质进行考察。平衡溶解度测定结果如图 2 所示。

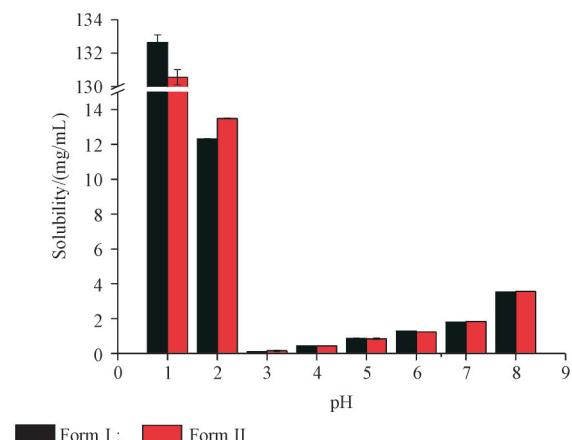


Figure 2 Equilibrium solubility of two crystal forms of rifampicin

根据实验结果,晶型 I (稳定晶型)与晶型 II (亚稳定晶型)在溶解度方面特征相似,都表现出明显的 pH 依赖性,呈现先减小后增大的趋势。在 pH 1.0 介质中溶解度最大,而后溶解度急剧减小,当介质 pH 大于 4.0 时溶解度又逐渐增大。从整体来看,利福平稳定晶型和亚稳定晶型的溶解度无显著差异。

2.3 体外溶出试验

固体制剂在口服后,药物的吸收取决于药物从制剂中溶出或释放的情况、药物在生理条件下的溶解情况及在胃肠道的渗透情况。对于 BCS Ⅱ 类药物而言,溶出是限制药物吸收的关键步骤。考虑到消化道的生理环境复杂,各部位之间的 pH 跨度较大,因此选择 pH 覆盖范围较广的多种溶出介质测定溶出曲线,能尽可能较全面地反映药物在不同 pH 环境下的溶出情况,建立更全面的体内外相关性。

为模拟利福平在体内释放情况,参照“日本药品体外溶出试验信息库”,分别选取 pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液和水作为溶出介质,进行晶型 I 与晶型 II 利福平体外溶出试验。称取原料药 150 mg,将药物粒径控制在 75 ~ 150 μm,选择桨法,转速 50 r/min,介质温度 (37 ± 0.5) °C,介质体积 900 mL 的条件进行溶出。两种晶型利福平在 4 种介质中的溶出结果见图 3。

根据体外溶出结果可知,在 pH 1.0 盐酸溶液中,1 min 时累积溶出度达到 90%,5 min 时基本溶解完全,两种晶型的原料药在该介质中的溶出速率无明显差异,说明两种晶型的利福平都能在酸性的胃部里迅速溶出完全,结合溶解度数据,预测利福平在经过胃部后会以溶液的形式进入肠道。而在其他 3 种介质中,晶型 II 利福平的溶出速率均快于晶型 I 利福平。这是由于在这 3 种介质中,利福平的平衡溶解度均较小,两种晶型原料药之间的溶出速率差异得以体现,而这种溶出速率的差异可能是由于不同晶型的极性表面和非极性表面的不同,使得不同晶型利福平被水性介质润湿的难易程度不同,但由于利福平在到达肠道时基本是溶液状态,且大部分利福平口服速释制剂的用法是空腹服用,这 3 种介质中的溶出速率不再是限制药物吸收的关键步骤。

3 体内研究

3.1 建立大鼠静脉给药 PBPK 模型

3.1.1 基本信息及静脉给药药动学研究 建立 PBPK 模型所用的利福平理化性质参数见表 1。利福平理化性质参数主要来源于 Drugbank 数据库、发表文献、软件计算值及软件默认值。

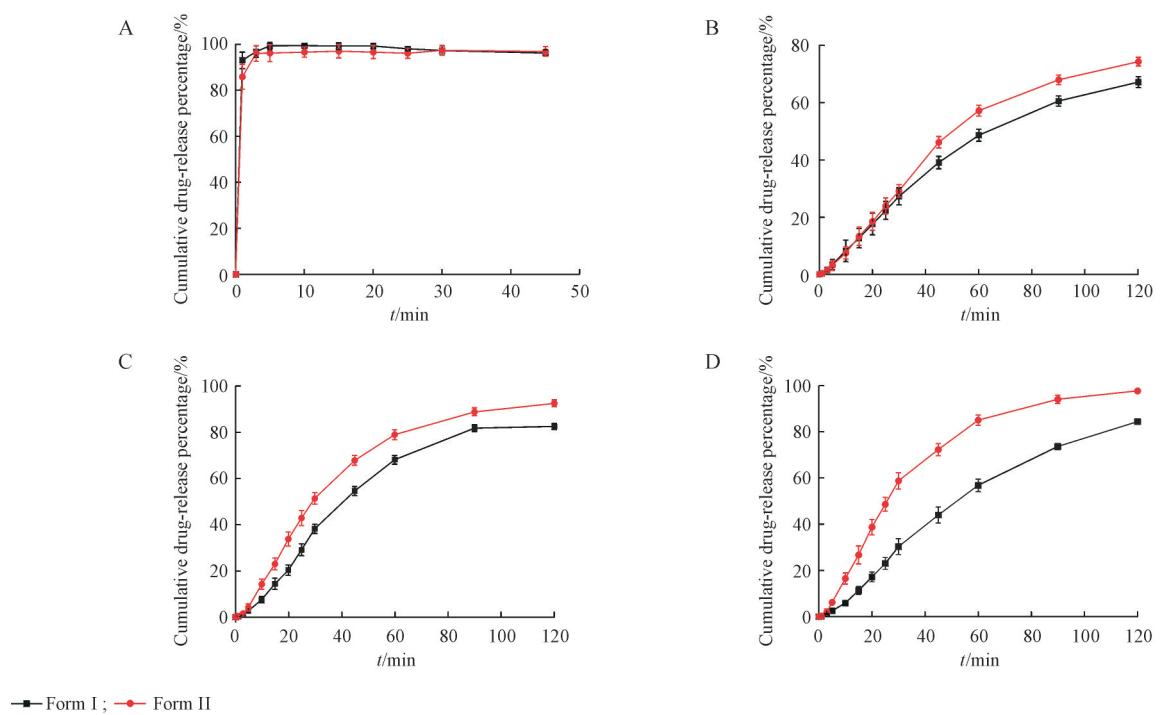


Figure 3 溶解曲线图展示了两种利福平晶型在不同介质中的溶解情况。图中包含四组数据：A. pH 1.0；B. pH 4.0；C. pH 6.8；D. 水。图例显示：Form I (黑色方块) 和 Form II (红色圆圈)。

Table 1 Parameters required for PBPK model establishment

Parameter	Data	References
Molecular formula	C ₄₃ H ₅₈ N ₄ O ₁₂	DrugBank
M _r	822.94	DrugBank
lg P	2.7	DrugBank
Settling time/s	900	GastroPlus TM default
Difference coefficient/(× 10 ⁻⁵ cm ² /s)	0.447 1	GastroPlus TM calculation
Diffusion coefficient/(× 10 ⁻⁵ cm/s)	57.9 ± 0.053	References [12]
Particle density/(g/mL)	1.2	GastroPlus TM default

选取健康的体重约为 250 g 雄性 Wistar 大鼠 6 只, 实验期间正常饮食, 自由饮水, 饲养温度控制在 (20 ± 5) °C、饲养湿度控制在 30% ~ 70%。配制 4 mg/mL 的 10% DMSO-生理盐水利福平溶液, 按照 20 mg/kg 的给药剂量对大鼠进行尾静脉注射。

分别于大鼠尾静脉给药后 0.16, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 用毛细玻璃管从眼眶静脉丛取血, 血浆样品处理后用高效液相色谱法进行血药浓度测定。

血浆样品处理方法: 取血浆样品 100 μL, 置于离心管中, 加入 2 mg/mL 布洛芬内标液 20 μL 及乙腈 250 μL, 涡旋混匀, 15 000 r/min 条件下离心, 取上清液作为供试品溶液, 用于高效液相色谱分析。

色谱柱选择 C₁₈ 柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相为磷酸盐缓冲液 (pH 5.8)-乙腈-甲醇 (30: 20: 50), 柱温为 40 °C, 检测波长为 254 nm, 流速为 1.0 mL/min, 进样量为 20 μL。

最终测定的静脉给药后血药浓度-时间曲线见图 4。

3.1.2 建立大鼠静脉给药 PBPK 模型 首先在 GastroPlusTM 软件中输入利福平相应的理化参数及生物药剂学参数, 血浆占全血百分比取平均值 55%, 血浆蛋白结合率参考 DrugBank 数据库取 89%。选择生理学模型为大鼠, 再向 PKPlus 模块中导人大鼠静脉注射利福平后的血药浓度数据, 采用房室模型法和非房室模型法计算各房室的药

动学参数, 通过比较 $1/Y\hat{\alpha}^2$ 权重的大小来确定最佳的模型, 以此建立大鼠静脉给药的 PBPK 模型。

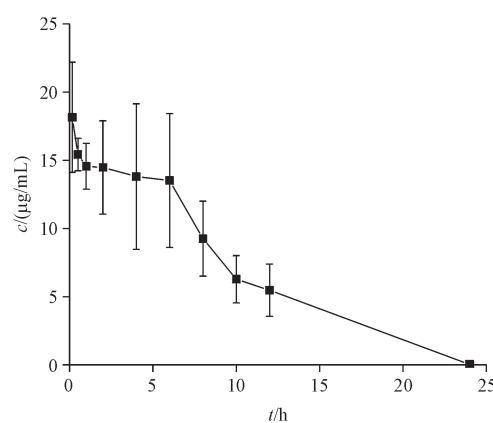


Figure 4 Profile of rifampicin in rat plasma concentration after *iv* administration ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

根据计算结果, 一房室模型的 R^2 为 0.909 2, 在所有拟合模型中最高, 表明一房室模型为最优模型。最优模型拟合结果见图 5。

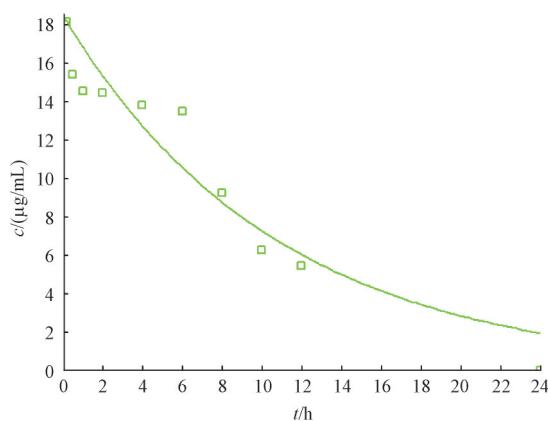


Figure 5 Atrioventricular model fitted by GastroPlus™

虽然房室模型能够更好地体现出药物的药动学特征, 但选择不同的房室模型会得到不同的药动学参数, 进而对药物制剂等效性的判断产生影响, 而非房室模型采用统计矩的方法, 不依赖于药动学特征, 更适合用于评价生物等效性。因此本研究选择非房室模型表征药物的药动学行为, 计算得药动学参数: AUC_{0-t} 为 169.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 MRT 为 6.326 h、 CL 为 0.029 L/h、 V_{ss} 为 0.186 h、 $t_{1/2}$ 为 1.691 h。

3.2 建立并优化大鼠口服给药 PBPK 模型

3.2.1 口服给药药动学研究 选取健康的体重约为 250 g 雄性 Wistar 大鼠 12 只。实验期间饲养温度控制在 $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$ 、饲养湿度控制在 30% ~ 70%。

大鼠给药前禁食 24 h, 自由饮水。晶型 I 与晶型 II 利福平分别用 1% CMC-Na 溶液配成 2 mg/mL 的混悬液。将大鼠随机分为两组, 按 20 mg/kg 的给药剂量进行灌胃。

分别于大鼠给药后的 0.16, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 用毛细玻璃管从眼眶静脉丛取血, 同“3.1”项用高效液相色谱法进行血药浓度测定。最终测定的两种晶型利福平口服给药后血药浓度-时间曲线见图 6, 相关药动学参数见表 2。

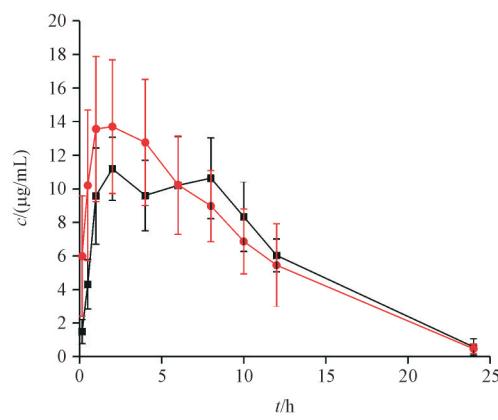


Figure 6 Profiles of rifampicin in rat plasma concentration after oral administration ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of oral administration in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Parameter	Form I	Form II
$c_{\max}/(\mu\text{g}/\text{mL})$	11.19 ± 1.81	13.70 ± 2.78
t_{\max}/h	2.00 ± 0.66	2.00 ± 0.60
$AUC_{0-t}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})$	149.36 ± 20.52	155.11 ± 40.81

口服给药的利福平在被吸收后, 主要通过肝脏经去乙酰化进行代谢。原型利福平与去乙酰化利福平会通过胆汁排泄进入肠道, 在肠道再次被吸收入血, 形成肝肠循环^[13]。由于存在这种多次吸收入血的机制, 会使血药浓度出现先下降然后再次上升的情况, 表现在血药浓度-时间曲线上就是出现双峰甚至多峰。根据实验结果, I 晶型血药浓度-时间曲线中该现象较为明显。

通过计算大鼠口服两种晶型的利福平后的药动学参数, 发现两种晶型的用于评价生物利用的关键药动学参数 c_{\max} 、 t_{\max} 与 AUC_{0-t} 并无显著差异。

结合静脉给药的实验数据, 根据绝对生物利用度公式:

$$F = \frac{(\text{AUC}_{po} \times D_{iv})}{(\text{AUC}_{iv} \times D_{po})} \times 100\% \quad (1)$$

式(1)中, AUC 为血药浓度-时间曲线下面积 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), 下标 po 和 iv 分别代表口服和静脉给药, D 代表给药剂量 (mg/kg)。计算得晶型 I 利福平的绝对生物利用度为 88.82%, 晶型 II 利福平的绝对生物利用度为 89.35%。由计算结果可知, 虽然利福平是 BCS II 类药物, 但它的绝对生物利用度很高, 两种晶型均可达到约 90%。

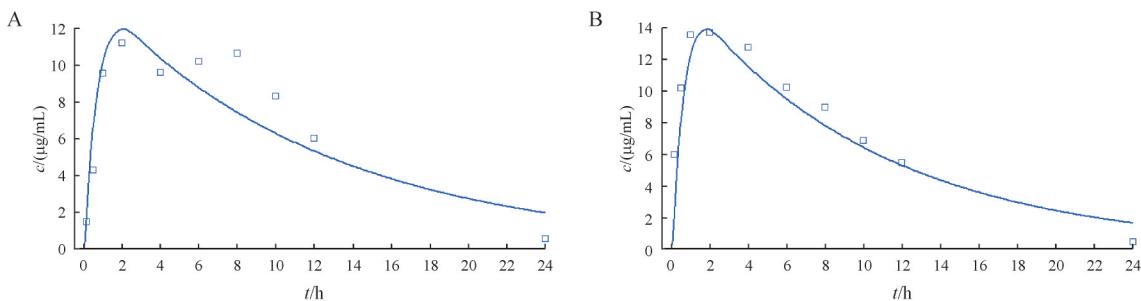


Figure 7 Stimulated and observed plasma concentration for two crystal forms of rifampicin in rat(po)

A: Form I; B: Form II

Points represent observations, lines represent prediction results

根据优化后的 PBPK 模型, 计算药动学参数, 观测值与预测值对比结果见表 3。结果显示, 优化后的大鼠口服 PBPK 模型的观测值与预测值非常接近, 说明该模型构建合理。

Table 3 Comparison of pharmacokinetic parameters of oral administration in rats

Parameter	Form I		Form II	
	Observed	Predicted	Observed	Predicted
$c_{max}/(\mu\text{g}/\text{mL})$	11.19	11.94	13.70	13.89
t_{max}/h	2.00	2.08	2.00	1.84
$\text{AUC}_{0-t}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})$	149.36	140.65	155.11	147.49

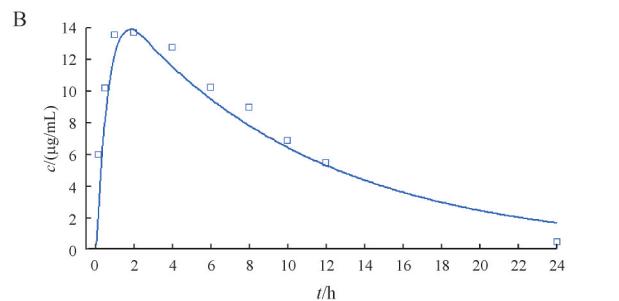
利用该 PBPK 模型预测两种晶型的利福平在大鼠体内不同部位的吸收情况, 两种晶型之间的对比见表 4。根据预测结果, 利福平口服给药后在肠道吸收完全, 且两种晶型吸收情况非常相似, 都表现为在胃部不吸收, 在十二指肠、空肠和盲肠分别吸收约 18%、65% 和 15%, 在回肠几乎不吸收。

3.3 大鼠口服给药 PBPK 模型种属外推

3.3.1 种属外推至健康人体 不同种属之间的清除率(CL)推算, 主要采用异速增长公式, 如式(2),

3.2.2 建立并优化大鼠口服给药的 PBPK 模型
在大鼠静脉给药 PBPK 模型的基础上, 利用大鼠口服给药后的实测药动学数据来建立和优化大鼠口服 PBPK 模型。

根据静脉给药所得的药动学参数拟合口服数据, 发现拟合的 c_{max} 比实测数据高, 这是因为利福平具有肝脏首过效应, 需要进行考虑。将肝脏首过效应设置为 15% 后, 拟合结果良好。晶型 I 与晶型 II 口服给药的预测结果见图 7。



通常情况下异速增长指数(b)的经验值为 0.78^[13]。

$$\text{CL}_{\text{species 2}} = \text{CL}_{\text{species 1}} \times \left(\frac{m_{\text{species 2}}}{m_{\text{species 1}}} \right)^b \quad (2)$$

可利用式(2), 通过已得的利福平在大鼠体内的血浆清除率, 进而推算人体的血浆清除率。但是由于不同药物在不同物种内的处置过程差异很大, 所以这种推算的方法通用但不准确, 更推荐采用人体实测数据来得到清除率与分布容积。

Table 4 Amount predicted of drug absorption in various intestinal segments after oral administration in rat

Organ	Predicted absorption/%	
	Form I	Form II
Stomach	0.0	0.0
Duodenum	17.5	18.2
Jejunum 1	43.9	44.5
Jejunum 2	20.3	20.1
Ileum 1	0.6	0.6
Ileum 2	0.2	0.2
Ileum 3	0.2	0.2
Caecum	15.0	14.2
Colon	2.2	2.0
Total absorption	99.8	99.9

本研究选择利用在 FDA 查询到的 RIFADIN® IV (rifampin for injection USP) 的审评文件^[14]中报道的静脉滴注血药浓度数据(具体血药浓度数据见表 5)来获取人体的清除率和分布容积,再通过 GastroPlus™ 软件,利用优化好的大鼠口服 PBPK 模型来种属外推至健康人体,得到健康人体的口服 PBPK 模型。

Table 5 Plasma concentrations of healthy people by intravenous infusion of 600 mg (infusion time 30 min, $\bar{x} \pm s$)

t/h	$c(\text{Plasma})/(\mu\text{g/mL})$
0.5	17.4 ± 5.1
1	11.7 ± 2.8
2	9.4 ± 2.3
4	6.4 ± 1.7
8	3.5 ± 1.4
12	1.2 ± 0.6

根据 FDA 审评文件提供的数据,计算得药动学参数: AUC_{0-t} 为 $67.18 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT 为 4.348 h 、CL 为 $0.14 \text{ L}\cdot\text{kg}/\text{h}$ 、 V_{ss} 为 0.607 L/kg 、 $t_{1/2}$ 为 2.590 h 。

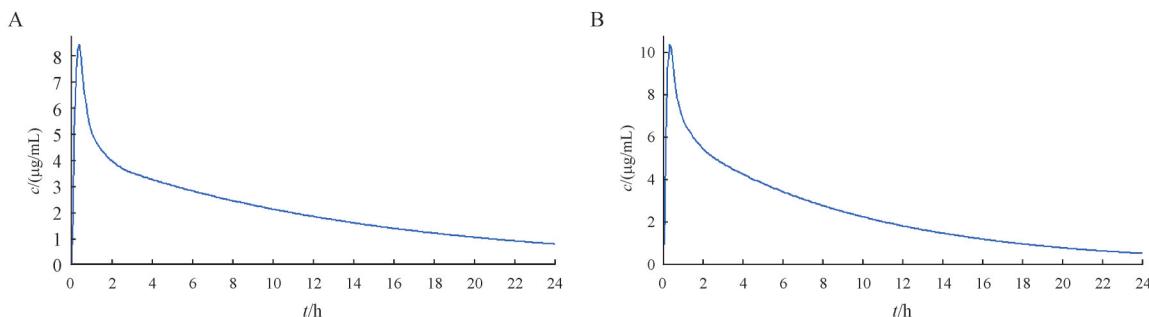


Figure 8 Stimulated plasma concentration for two crystal forms of rifampicin in healthy people (po)

A: Form I; B: Form II

根据本研究建立的 PBPK 模型对两种晶型的利福平吸收部位的预测,两种晶型的利福平在各个肠段的吸收情况并无显著差异。根据预测结果,晶型 I 与晶型 II 两种利福平在人体的血药浓度-时间曲线、药动学参数和吸收情况非常相似,推断两种晶型的利福平具有生物等效性。

4 讨 论

本研究先对两种晶型的利福平进行了体外研究,结果表明晶型 I 与晶型 II 利福平虽然溶解特征相似,都表现出明显的 pH 依赖性,但两者除了

3.4 基于健康人体口服给药 PBPK 模型的预测

3.4.1 构建生理模型及设计给药方案 选择体重为 70 kg 的健康男性,利福平给药剂型选择目前较为常见的胶囊,给药剂量定为 600 mg ,假设给药时需服用 200 mL 。血浆蛋白结合率定为 80% ^[15], 血浆占全血百分比取平均值 55% 。

3.4.2 预测结果 利用种属外推得到的人体口服 PBPK 模型,预测健康人体口服不同晶型的利福平胶囊后的血药浓度-时间曲线、药动学参数及吸收情况。

口服不同晶型的利福平胶囊 600 mg 的模型预测结果:药动学参数见表 6, 血药浓度-时间曲线见图 8, 吸收情况见表 7。

Table 6 Comparison of pharmacokinetic parameters of oral administration in healthy people

Parameter	Predicted	
	Form I	Form II
$c_{\max}/(\mu\text{g/mL})$	8.42	10.35
t_{\max}/h	0.40	0.32
$AUC_{0-t}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})$	62.90	62.90

在溶解度较高的 pH 1.0 介质中的溶出行为不存在差异外,在其他 3 种介质中,晶型 I 的溶出速度都显著慢于晶型 II。由于两种晶型的利福平的溶出曲线并不相似,所以不能通过体外溶出实验来进行生物利用度豁免,在制剂评价时需要进行生物等效性实验。

在此体外研究的基础上,本研究采用了搭建 PBPK 模型的方法来进行体内预测。根据 PBPK 模型对两种晶型利福平的吸收部位及吸收量进行预测,发现无论是大鼠还是健康人体,两种晶型的利福平在酸性环境的胃部都没有吸收,但在肠道能

Table 7 Amount predicted of drug absorption in various intestinal segments after oral administration in human

Organ	Predicted absorption/%	
	Form I	Form II
Stomach	0.0	0.0
Duodenum	34.1	35.3
Jejunum 1	40.0	40.6
Jejunum 2	14.6	14.5
Ileum 1	5.7	5.5
Ileum 2	2.2	2.1
Ileum 3	0.9	0.8
Caecum	2.0	1.1
Colon	0.3	0.1
Total absorption	99.9	100.0

够被完全吸收。利福平作为一种BCSⅡ类药物,根据其低溶解性和高渗透性的特点判断出影响其生物利用度的关键步骤是制剂的溶出,但由于利福平表现出的溶解特点与吸收特点,无论何种晶型的利福平在强酸性的胃部环境中都能快速溶解完全,然后由于其高渗透性在肠道被迅速吸收。正是胃内溶解完全和肠道吸收迅速的两个特点,使得两种晶型的利福平在pH 4.0、pH 6.8 和水这3种介质中的溶出行为不一致的情况下,也会由于其在pH 1.0介质中迅速地溶出,而表现出体内药动学行为的相似和生物利用度的等效。

在仿制药研发过程中,生物等效性实验作为最终准则,存在周期长、费用高、风险大等问题,因此,如何在实验进行之前规避风险就变得至关重要。本研究提供了一种新思路:在进行体外溶出评价的基础上,建立PBPK模型进行体内预测,仅进行少量动物试验就能够达到预测人体生物等效性的目的,有效降低生物等效性实验失败的风险。模型预测的方法并不能完全代替人体实验,模型模拟的准确度需要用准确可靠数据加以支持,但随着对PBPK模型的深入研究,这一降低生物等效性实验风险的建模策略将会得到更广泛的应用。

References

- [1] Thanassi W, Behrman AJ, Reves R, et al. Tuberculosis screening, testing, and treatment of US health care personnel: ACOEM and NTCA joint task force on implementation of the 2019 MMWR recommendations[J]. *J Occup Environ Med*, 2020, **62**(7):e355-e369.
- [2] Yulug B, Hanoglu L, Ozansoy M, et al. Therapeutic role of rifampicin in Alzheimer's disease[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, **72**(3):152-159.
- [3] Allen FH. The Cambridge structural database: a quarter of a million crystal structures and rising[J]. *Acta Crystallogr B*, 2002, **58**(Pt 3 Pt 1):380-388.
- [4] Censi R, di Martino P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs[J]. *Molecules*, 2015, **20**(10):18759-18776.
- [5] Guo LL. Investigation on polymorphs and crystallization process of rifampicin(利福平多晶型及其结晶过程研究)[D]. Tianjin:Tianjin University, 2018.
- [6] Zhao P, Zhang L, Grillo JA, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, **89**(2):259-267.
- [7] Poggesi I, Snoeys J, van Peer A. The successes and failures of physiologically based pharmacokinetic modeling: there is room for improvement[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, **10**(5):631-635.
- [8] Agoram B, Wolosz WS, Bolger MB. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **50**(Suppl 1):S41-S67.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Clinical drug interaction studies -cytochrome P450 enzyme-and transporter-mediated drug interactions guidance for industry [EB/OL]. U.S. Food and Drug Administration, 2020[2022-03-09]. <https://www.fda.gov/media/134581/download>.
- [10] Amidon GL, Tsume Y. Oral product input to the GI tract: GIS an oral product performance technology[J]. *Front Chem Sci Eng*, 2017, **11**(4):516-520.
- [11] de Pinho Pessoa Nogueira L, de Oliveira YS, de C Fonseca J, et al. Crystalline structure of the marketed form of rifampicin: a case of conformational and charge transfer polymorphism[J]. *J Mol Struct*, 2018, **1155**:260-266.
- [12] Biganzoli E, Cavenaghi LA, Rossi R, et al. Use of a Caco-2 cell culture model for the characterization of intestinal absorption of antibiotics[J]. *Farmaco*, 1999, **54**(9):594-599.
- [13] Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Plasma clearance[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, **27**(6):415-425.
- [14] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves RIFADIN® IV (rifampin for injection USP) [EB/OL]. (2019-02-28) [2021-04-15] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050420s080_050627s023lbl.pdf.
- [15] Becker C, Dressman JB, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Rifampicin[J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(7):2252-2267.