·实验研究·

溶出曲线的常见评价方法及优劣性探讨

马　莉[1],祝传勇[2],何小琳[2],段湘宁[2],高志晨[2],吕昭云[2],谭德讲[1]
(1 中国食品药品检定研究院,北京 102629;2 北京协和药厂,北京 102629)

[摘要] **目的**:对溶出曲线常见评价方法的性能进行比较分析,并探讨当溶出数据呈较高变异时,无法使用 f_2 因子的情况下,哪种替代方法较为合适。**方法**:以双环醇片作为实例,收集 20 批溶出数据,使用不同评价方式进行比较,包括非模型依赖方式、模型依赖差异性比较方式和等效性比较方式(建立模型参数等效区间)。**结果**:在溶出数据变异较大(>10%)时,非模型依赖法中的 f_2-bootstrap 法的结果与多变量统计距相比,更接近 f_2 因子法的结果;模型依赖法比较中的 t 检验法和多变量统计矩法的结果,与 f_2 因子法有较大差异;首次利用模型参数获得的各参数容忍区间;可作为模型参数的等效区间供今后溶出一致性的评估。**结论**:当选择非模型依赖法时,当原 f_2 因子法不适用时,f_2-bootstrap 法可作为 f_2 因子法的替代方法;新提出模型参数的等效区间能够弥补 t 检验的不足,更好地从质量等效层面上评价溶出曲线。

[关键词] 溶出曲线;f_2 因子;f_2-bootstrap;多变量统计矩;模型依赖法;等效区间
[中图分类号] R917　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)22-2091-07

Comparison of commonly used evaluation methods of dissolution curves and their advantages and disadvantages

MA Li[1], ZHU Chuan-yong[2], HE Xiao-lin[2], DUAN Xiang-ning[2], GAO Zhi-chen[2], LÜ Zhao-yun[2], TAN De-jiang[1]
(1 *National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 102629, *China*; 2 *Beijing Union Pharmaceutical Factory*, *Beijing* 102629, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To compare and analyze the performance of commonly used evaluation methods for dissolution curves, and explore more suitable alternative method when f_2 factor cannot be used due to highly variable dissolution data. **Methods**: Taking bicyclol tablets as example, 20 batches of dissolution data were collected and compared using different evaluation methods, including model-independent methods, model-dependent difference test, and model-dependent equivalence test of the model parameters. **Results**: Among the several model-independent methods, the results of the f_2-bootstrap method were closer to the f_2 method than the multivariate statistic distance (MSD) method when the dissolution data had greater variation (>10%). The results of t-test and MSD for comparing the parameters of model-dependent method were significantly different with the f_2 method. The tolerance intervals of each parameter obtained by using model parameters for the first time could be used as the equivalent interval of model parameters for evaluation of dissolution consistency in the future. **Conclusion**: When the f_2 method is not applicable, the f_2-bootstrap method can be used as an alternative method. The newly proposed equivalence interval of the model parameters can make up for the deficiency of t-test, and better evaluate the dissolution curves from the view of quality consistency.

[**Key words**] dissolution curves; f_2 factor; f_2-bootstrap; multivariate statistic distance; model-dependent; equivalence interval

[基金项目] 中国食品药品检定研究院药品质量安全和能力建设资助项目;北京市科技计划课题资助项目(Z151100000115013)

[作者简介] 马莉,女,硕士研究生,主要从事药品检测和质量标准研究。E-mail:15311951812@163.com。
[通讯作者] 谭德讲,男,主任技师,硕士生导师,主要从事药理学、药品质量评价和非临床统计应用研究。联系电话:(010)53851581,E-mail:tandj@nifdc.org.cn。

随着药品一致性评价工作的开展,体外溶出曲线的评价越来越受到监管部门和药品研发人员的重视。相比于单点取样测定溶出度的方式,在药品研发阶段,完整地研究和评价溶出曲线可以全面了解制剂的内在质量,可为今后药品质量的一致性评价提供更多科学依据[1]。并且,对于一些具有较好体内外相关性的药物,溶出曲线的比较可以替代体内生物等效性试验,将大大降低仿制产品的研发成本。

药品的溶出行为不仅与检测方法有关,还与自身的理化性质和处方工艺密切相关。在评价其溶出曲线特征时,所用统计分析方法也要比简单的线性分析相对复杂。用于比较溶出曲线相似性的方法有多种,包括非模型依赖法和模型依赖法。其中非模型依赖的 f_2 相似因子法是最常用且被广泛推荐的计算方法。然而,f_2 因子法在使用时具有诸多限制条件,例如其计算公式中代入的是平均溶出量,只适宜在各取样点数据变异性不高时使用(第 1 个取样点的变异系数不超过 20%,之后的所有取样点变异系数不超过 10%)。在溶出数据发生较高变异的情况下,美国 FDA 提出了多种替代 f_2 因子法的方法,包括非模型依赖的多变量统计矩法(multivariate statistic distance, MSD)、f_2-bootstrap 法等[2]。此外,也有部分文献[3]提出使用模型依赖法预测药品溶出行为的方式,提供关于药品溶出更多的信息。但对溶出曲线进行模型拟合后,如何判断模型参数的相似性尚未形成统一意见。

本文以国内原创药品普通速释制剂双环醇片的溶出数据为实例,通过比较不同的溶出曲线评价方法,探讨最佳评价方式。以典型批为参比,采用目前常见的非模型依赖法(如 f_2/f_1 因子法、MSD 法和 f_2-bootstrap 法)以及模型依赖法(如模型参数的 t 检验法和 MSD 法)对曲线相似性进行比较研究,并创新性地提出建立模型参数的等效区间,探索适用于该品种溶出行为一致性评价的更优模式。

材料与方法

1 数据来源

收集协和药厂生产的普通速释制剂双环醇片 20 批溶出测定数据进行分析。该数据集来源于 2 组实验人员使用 2 台溶出仪所获得的实验数据(溶出仪已校正,溶出曲线测定方法已验证)。溶出度的测定按照《中华人民共和国药典》2015 年版四部通则 0931 第二法“桨法”中“溶出度与释放度测定法”[4]进行操作,转速为 50 r·min^{-1},溶出介质为 pH 2.0 的 HCl 溶液,在该溶出介质下,产品呈现较高变异性,即第 2 个取样点的变异系数可能 >10%。本实验设 6 个取样点,分别在 5,10,15,20,30 和 45 min 取样,《中华人民共和国药典》2015 年版四部通则 0401“紫外-可见分光光度法”[5],在 278 nm 处测定吸光度,计算溶出量。

2 数据处理工具

f_1/f_2 因子法及其他非模型依赖法的数据处理采用文献中报道的 excel 插件 DDSolver[6],由于多变量统计矩法需要使用多批参比制剂以确定相似性限度,因此选取 3 批制剂作为“参比制剂”进行计算;模型依赖法的数据处理采用 JMP 软件计算。

3 数据分析方法介绍

3.1 非模型依赖法介绍

3.1.1 f_2 相似因子法　美国 FDA 在 1999 年发布的《口服固体生物利用度和生物等效性研究指南》中首次推荐使用 f_2 相似因子法来评估溶出曲线的相似性,经过多年的推广应用,现已成为各国及国际组织首要推荐的方法[2,7-8]。f_2 相似因子的计算公式如下:

$$f_2 = 50 \times \lg\{[1 + \frac{\sum_{t=1}^{n}(\overline{R_t} - \overline{T_t})^2}{n}]^{-0.5} \times 100\}$$

公式(1)

公式中,$\overline{R_t}$和$\overline{T_t}$分别为参比制剂和受试制剂在时间 t 时的平均累计百分溶出量,n 为取样时间点的个数。由公式(1)可知,当 2 条曲线各点平均溶出量差值为 10% 时,f_2 = 50,将此作为溶出曲线相似的临界值,即 $f_2 \geqslant 50$ 时,认为 2 条溶出曲线相似[1]。

f_2 因子法计算简便,通过 f_2 值直观地对溶出曲线进行比较,但也存在很多局限之处:① 没有考虑参比和受试制剂数据变异的影响,这也导致了各指导原则中均对溶出数据的变异系数作出了规定:第 1 个取样点的变异系数不超过 20%,之后的所有取样点变异系数不超过 10%[2,7-8]。② 取样时间点的选择对相似性计算结果影响很大[9]。如果溶出量 >85% 的时间点过多,则会人为增大结果相似的概率,因此有些指导原则中也对取样时间点的选择作出了详细规定[9]。③ 目前以各点平均溶出量 10% 的差值作为曲线相似的界限值,然而建立此判断标准的科学依据是不清晰的[2],未有证据说明 10% 的

差值是否真正代表了溶出曲线的差异。

3.1.2 f_1 差异因子法　不同于 f_2 因子用于比较 2 条曲线的相似程度，f_1 因子用于比较曲线间的差异程度，当 $f_1 \leqslant 15$ 时，认为 2 条溶出曲线相似[3]。计算公式如下：

$$f_1 = 100 \times \frac{\sum_{t=1}^{n} | \overline{R_t} - \overline{T_t} |}{\sum_{t=1}^{n} | \overline{R_t}} \qquad \text{公式(2)}$$

从公式(2)可以看出，f_2 和 f_1 因子法都是基于参比和受试制剂各取样点的溶出量均值进行计算，因而也存在相同的局限之处。此外，当参比和受试对象互换时，f_2 值不变，f_1 值发生改变，但相似性结果本不应受到影响[3]，这也导致了在实践中 f_2 因子比 f_1 因子的应用更为普遍。

在溶出数据发生高变异的情况下，已经有文献提出了替代 f_2 因子的其他方法。FDA 先后提出了非模型依赖的 MSD 法和 f_2-bootstrap 法来比较溶出曲线。

3.1.3 非模型依赖的 MSD 法　国家药品监督管理局[7]和 FDA[2]都提出了使用非模型依赖的 MSD 法描述溶出曲线数据的相似性，MSD 值的计算过程比较复杂，现在被广泛采纳的是 Tsong 等[10]使用的马氏距离(Mahalanobis distance)法。其计算原理是代入多批参比制剂的溶出量，两两比较进行计算得到多个 MSD 值，并以最大值作为相似性限度，然后计算受试制剂与参比制剂的 MSD 值的 90% 置信区间[6,10]。当区间上限低于预定义的相似性限度时，即可认为 2 条溶出曲线相似。但由该方法计算原理可以看出，其相似性限度仅通过几批参比制剂确定较为粗糙，不能反映药品溶出的一致性范围。

3.1.4 f_2-bootstrap 法　bootstrap 统计方法是指采用放回抽样的方式从原始样本中进行重复抽样，以估算所需统计量，最终得到统计量(即 f_2)的置信区间，并以 f_2 的置信下限作为溶出相似的判断依据。为了得到稳定的结果，一般使用软件对溶出数据进行至少 5 000 次模拟抽样，得到 f_2 值的 90% 置信区间[11]。当此区间下限 $\geqslant 50$ 时，即可认为 2 条溶出曲线相似。f_2-bootstrap 法是 f_2 法的衍生，仍未脱离以溶出量差值 <10% 作为相似性的判断标准。

以上所述是对几种非模型依赖方式的比较，这几种方式均未涉及时间和溶出量的相关性，且无法提供单组数据溶出行为的任何信息。

3.2　模型依赖法介绍

有研究者提出了模型依赖法，用数学模型来拟合溶出时间和溶出量之间的关系，以全面描述产品的溶出行为[12-13]。常用的模型包括零级释放、一级释放、logistic 方程和 Weibull 方程等[14]。在确定最佳拟合模型后，通过比较模型参数的一致性来判断溶出曲线的相似性。

3.2.1 模型参数的 t 检验法　t 检验法是通过对参比批和受试批的各模型参数进行双样本 t 检验，根据 P 值结果评估溶出曲线的相似性。本文中计算时将临界 P 值设为 0.01，当 P 值 >0.01 时，认为 2 组数据无显著性差异，溶出曲线相似。

但是 t 检验是差异性检验，只有当 P 值 <0.01，拒绝原假设时，得出的结论才是有意义的。在此情况下，P 值 >0.01 只代表现有数据无法证明两者不相似，这并不等同于两者相似。

3.2.2 模型依赖的 MSD 法　相关指导原则中还推荐使用模型依赖的 MSD 法来比较溶出曲线[2,7]，其计算原理与前述的 MSD 法基本一致，但是公式中的计算对象不再是各取样点的溶出量，而是通过拟合方程得到的模型参数。同样地，此法仅通过几批参比制剂确定相似性限度，无法代表产品的真正一致性范围。

结　果

1　非模型依赖法的计算结果分析

对前述的 20 批数据，分别设定 181206，170505，161001 为参比批，求得各判断方法的计算结果。为了比较不同判断方式的差异，以公认的 f_2 因子法作为参照标准，将这几种替代方法与其进行比较，结果见表 1 ~ 表 3。

表 1　非模型依赖法计算结果 1　　n(%)

以 181206 为参比批		f_2 法 相似批数	f_2 法 不相似批数	合计
f_1 法	相似批数	16	0	16(94.1)
	不相似批数	0	1	1(5.9)
非模型依赖的 MSD 法	相似批数	13	0	13(76.5)
	不相似批数	3	1	4(23.5)
f_2-bootstrap 法	相似批数	12	0	12(70.6)
	不相似批数	4	1	5(29.4)
f_2 法合计		16(94.1)	1(5.9)	

表 2 非模型依赖法计算结果 2 $n(\%)$

以 170505 为参比批		f_2 法 相似批数	f_2 法 不相似批数	合计
f_1 法	相似批数	17	0	17(100.0)
	不相似批数	0	0	0(0.0)
非模型依赖的 MSD 法	相似批数	12	0	12(70.6)
	不相似批数	5	0	5(29.4)
f_2-bootstrap 法	相似批数	17	0	17(100.0)
	不相似批数	0	0	0(0.0)
f_2 法合计		17(100.0)	0(0.0)	

表 3 非模型依赖法计算结果 3 $n(\%)$

以 161001 为参比批		f_2 法 相似批数	f_2 法 不相似批数	合计
f_1 法	相似批数	16	0	16(94.1)
	不相似批数	0	1	1(5.9)
非模型依赖的 MSD 法	相似批数	12	0	12(70.6)
	不相似批数	4	1	5(29.4)
f_2-bootstrap 法	相似批数	14	0	14(82.4)
	不相似批数	2	1	3(17.6)
f_2 法合计		16(94.1)	1(5.9)	

以相似性结论作为阳性结果,不相似性结论作为阴性结果,对各种方法进行比较,主要的评价指标如下。

灵敏度(sensitivity, SE)[16]:是替代方法的真阳性率,指方法能够对实际相似曲线作出相似性结论的能力,其计算公式为 S/S_{f2},其中 S 是使用该方法和 f_2 法同时判断曲线相似的数量,S_{f2} 则是使用 f_2 法判断曲线相似的数量。

特异度(specificity, SP)[16]:是替代方法的真阴性率,指方法能够对实际不相似曲线作出不相似结论的能力,其计算公式为 NS/NS_{f2},其中 NS 是使用该方法和 f_2 法同时判断曲线不相似的数量,NS_{f2} 则是使用 f_2 法判断曲线不相似的数量。

相应的,假阳性率(false positive rate, FPR)即不相似曲线被判断为相似的概率,其计算结果与特异度相关(1-SP);假阴性率(false negative rate, FNR)即相似曲线被判断为不相似的概率,其计算结果与灵敏度相关(1-SE)[16]。

按照上述计算公式,将 3 种替代方法的评价结果汇总见表 4。

表 4 非模型依赖法的结果比较

方法	SE	SP	FPR	FNR
f_1 法	1	1	0	0
f_2-bootstrap 法	0.88	1	0	0.12
非模型依赖的 MSD 法	0.76	1	0	0.24

根据上表可以看出:f_1 法的灵敏度和特异度都为 1,和 f_2 法最为一致,但这 2 种方法都未考虑到溶出数据的变异情况。当溶出数据存在较大变异时,常见的非模型替代方法有 f_2-bootstrap 法和 MSD 法。根据表 1,f_2-bootstrap 法的灵敏度为 0.88,较 f_2 法偏低,这可能是由于存在较大的数据变异,计算出 f_2 值的置信区间较宽,得到的置信下限更低[11],但这也反映其比传统的 f_2 法更符合实际情况。非模型依赖的 MSD 法的灵敏度为 0.76,假阴性率为 0.24,容易将使用 f_2 因子法判定相似的曲线判定为不相似,这会增加生产商风险。

总体来说,f_2-bootstrap 法较好地兼顾了灵敏度和特异度,当溶出曲线变异较大时是较好的替代方式。从监管角度来看,f_2-bootstrap 法减少了假阳性结果,有利于提高产品质量一致性;并且相比于 f_2 法使用点估计的方式,f_2-bootstrap 法构建了置信区间,是一种更为科学合理的计算方法。这也印证了在其他文献[11]里推荐使用 f_2-bootstrap 法的结论。

2 模型依赖法的计算结果分析

以前面收集的 20 批双环醇片溶出数据为实例,确定其最佳拟合模型。指导原则中推荐使用三参数模型进行拟合,参数太多不但计算繁琐,对于普通速释制剂而言也不能提供更多有价值的信息。用于拟合溶出曲线的模型众多[12,15],基于双环醇片的溶出曲线形状选择了 3 个可能的模型,即 logistic 三参数模型、Gompertz 三参数模型和 Weibull 三参数模型。

用于模型方程的拟合优度评价指标主要包括:AICc 值(corrected akaike information criterion)和 RMSE 值(root mean square error);AICc 值和 RMSE 值越小,表明模型的拟合优度越好[9]。使用以上 3 个模型对 20 批数据分别进行拟合,20 批数据的拟合结果均一致:对于 AICc 评价指标,Weibull 模型 < Gompertz 模型 < logistic 模型;对 RMSE 评价指标,Weibull 模型 < Gompertz 模型 < logistic 模型,由此判断,Weibull 三参数模型为最佳拟合模型。Weibull 三参数方程可以表达为:

$$F = a \times \{1 - \mathrm{Exp}[-(t/b)^c]\}$$

其中,F 和 t 分别表示累计百分溶出量和溶出时间;a 表示上渐近线,即累计最大百分溶出量;b 表示拐点,为溶出量为最大溶出量一半的点;c 则是在 b 点周围的增长率参数。

使用模型方程拟合溶出曲线后,同样以公认的 f_2 因子法作为参照标准,比较模型依赖法的结果,见表 5 ~ 表 8。

表 5 模型依赖法计算结果 1 n(%)

以 181206 为参比批		f_2 法 相似批数	f_2 法 不相似批数	合计
t 检验	相似批数	3	0	3(17.6)
	不相似批数	13	1	14(82.4)
模型依赖的 MSD 法	相似批数	13	0	13(76.5)
	不相似批数	3	1	4(23.5)
f_2 法合计		16(94.1)	1(5.9)	

表 6 模型依赖法计算结果 2 n(%)

以 170505 为参比批		f_2 法 相似批数	f_2 法 不相似批数	合计
t 检验	相似批数	5	0	5(29.4)
	不相似批数	12	0	12(70.6)
模型依赖的 MSD 法	相似批数	9	0	9(52.9)
	不相似批数	8	0	8(47.1)
f_2 法合计		17(100.0)	0(0.0)	

表 7 模型依赖法计算结果 3 n(%)

以 161001 为参比批		f_2 法 相似批数	f_2 法 不相似批数	合计
t 检验	相似批数	2	0	2(11.8)
	不相似批数	14	1	15(88.2)
模型依赖的 MSD 法	相似批数	9	0	9(52.9)
	不相似批数	7	1	8(47.1)
f_2 法合计		16(94.1)	1(5.9)	

表 8 模型依赖法的结果比较

方法	SE	SP	FPR	FNR
t 检验法	0.20	1	0	0.80
模型依赖的 MSD 法	0.63	1	0	0.37

t 检验法的假阴性率为 0.8,发生假阴性结果的概率很大,这可能是由于样本数据的高变异性,以及样本量过少,同时得到 3 个参数的检验 P 值均 > 0.01 的结论比较困难,易将本来相似的溶出曲线判定为不相似。模型参数的 MSD 法灵敏度为 0.63,高于 t 检验法,但仍不及非模型依赖法。因此,这 2 种常见的模型依赖法的结果与 f_2 因子法均存在较大差异,不适宜作为 f_2 因子法的替代方法。

3 模型参数比较的改进方式

由前面的比较结果看出,模型依赖法虽然能够全面了解药品的溶出行为,但模型参数的比较结果与其他方法差距很大,本文同样思考了如何改进模型参数的比较方式。由于在一致性检验中,等效性检验要优于 t 检验。等效性检验的一种经典方法是检验所求得指标或参数的置信区间是否在预先定义的等效区间内[17]。有关等效区间的制定,冯国双等[18]总结了药品检验中等效区间的多种确定方法。本文对多批参比制剂的溶出数据进行 Weibull 模型拟合,得到多组模型参数(见表 9),然后计算 Weibull 模型中 3 个参数的容忍区间作为模型参数的等效区间。

表 9 Weibull 模型参数结果

批号	渐近线(a)	拐点(b)	增长率(c)
180505	0.953 8	17.264 9	1.454 2
180901	0.973 6	17.756 2	1.309 1
190102	1.011 3	15.537 8	1.273 9
180903	1.004 8	14.011 5	1.359 3
170505	0.947 5	15.711 9	1.379 7
180302	0.957 3	15.319 2	1.329 6
180301	0.958 2	15.375 3	1.389 0
170305	0.922 5	16.081 6	1.386 2
170313	0.952 7	16.542 2	1.384 4
180502	0.925 7	15.824 7	1.425 8
170304	0.890 6	17.347 2	1.554 0
161002	0.965 7	15.667 7	1.397 5
181109	0.980 9	13.904 6	1.297 0
181108	0.998 6	14.327 0	1.300 1
161201	0.962 3	16.846 7	1.332 0
161001	0.919 0	15.897 1	1.429 4
181206	0.961 3	14.120 8	1.299 6
170502	0.892 2	16.105 0	1.388 8
161104	0.891 8	15.846 6	1.381 0
161202	0.873 2	15.593 6	1.404 3

针对 3 组参数 a,b,c,在确定各组参数的数据分布均呈正态分布、无异常数据点的情况下,确定各自的容忍区间,结果见表 10。

表 10 容忍区间结果

置信水平	比例	容忍区间		
		a	b	c
0.95	0.90	(0.855 6,1.038 7)	(13.231 6,18.276 5)	(1.221 5,1.526 0)
	0.95	(0.838 1,1.056 1)	(12.751 3,18.756 9)	(1.192 5,1.555 0)
	0.99	(0.804 2,1.090 1)	(11.815 1,19.693 1)	(1.135 9,1.611 5)

表中给出了在 95% 的置信水平下,包含不同比例总体的容忍区间。考虑到本实验中样本量还不够大(n = 20),选择 95%/90% 的容忍区间可能是合适的。随着后期样本数据的积累,可选择 95%/99% 的容忍区间,对产品的等效区间不断调整。

在固定了模型参数的等效区间后,当产品发生变更,需要进行溶出曲线比较时,无需再选择参比制剂,只需求得变更后溶出模型参数的置信区间。当该置信区间落在此等效区间的范围内,可判定等效,即溶出曲线相似。

讨　论

溶出度试验可揭示药物的质量一致性[19-20],在某些具有体内外相关性的药物中还作为体内研究的替代方法,因而成为药物制剂开发过程中的关键环节。基于平均溶出量计算的 f_2 因子法,虽然在各国的指导原则中被广泛推荐使用,但其具有诸多限制条件。在一般的药典规定溶出条件下,药物溶出曲线通常表现出低变异性,然而在其他 3 种溶出介质下,有可能会表现出较高变异性,此时 f_2 因子法不再很好地适用[11]。此外,如何选择参比批是个尚未解决的问题,当参比批不同时,相似性结论可能发生差异。更重要的是,以 10% 溶出量差值作为相似性标准的原理是模糊的,f_2 因子法缺乏统计学上的严谨性[21]。

本文以具有溶出变异性较高的产品作为实例,根据多批实验数据进行分析,加深了对各种溶出曲线评价方法的理解和应用,填补了国内指南中关于如何比较高变异性产品溶出曲线的空缺,为其提供了有价值的信息。由实验结果看出,非模型依赖的 f_2-bootstrap 法和 MSD 法都可作为评价高变异溶出曲线的替代方法。在本实例中,f_2-bootstrap 法的结果与 f_2 法更为一致,但对于其他产品,替代方法的适用性可能发生变化。此外,这 2 种方法仍存在缺点:f_2-bootstrap 法在溶出数据变异性太高时往往得到更宽的置信区间,增大了得到不相似结论的风险;而模型依赖的 MSD 法仅以 3 批参比制剂计算出相似性限度,可能过于狭窄,导致假阴性风险增大。

模型依赖法通过模型拟合对溶出曲线进行了全面描述,拟合出的各模型参数可以提供有关溶出曲线的更多信息,如拐点、溶出速率、渐近线等,可更全面科学地描述出产品的溶出行为。但模型法计算复杂,需要专门的统计工具,相信随着计算机软件的推广,今后会更多地使用该方法。

对于如何比较模型参数,就本实例的数据分析来看,以往的 t 检验法和模型参数的 MSD 法都与 f_2 法的结果存在较大差异。本文提出的模型依赖法的改进方式,即基于多批参比制剂确定等效区间的方式,确定了产品溶出曲线模型参数的容忍区间,摆脱了点比较的局限性,真正从质量属性等效层面上对药物溶出曲线进行比较,具有更好的现实意义。

无论是使用非模型依赖法还是模型依赖法,在前期实验设计时,都必须要考虑到取样时间点问题。当使用 f_2 因子法计算溶出曲线相似性时,一般取样点不能少于 3 个;而当采用模型方程拟合溶出曲线时,其取样点数的设计要考虑到参数的个数。溶出模型为三参数时,则至少应有 5 个取样点,如此方能保证所拟合参数的准确可靠性,本文在实验设计阶段选择了 6 个取样点符合需求。另外,计算 f_2 因子时,关键时间点的选取必不可少,对于模型依赖法同样如此,所测时间点应该能描述溶出曲线变化情况,尤其是能反映关键时刻的变异情况,例如拐点和渐近线的位置等。

[参 考 文 献]

[1] 王昕, 唐素芳, 高立勤. 溶出曲线相似性的两种评价方法[J]. 天津药学, 2011, 17(1): 53-56.

[2] FDA. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms[EB/OL]. (1997)[2020-03-10]. http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064964.htm.

[3] O'HARA T, DUNNE A, BUTLER J, *et al*. A review of methods used to compare dissolution profile data[J]. *Pharm Sci Technol Today*, 1998, 1(5): 214-223.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 四部. 北京:中国医药科技出版社,2020:116.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 四部. 北京:中国医药科技出版社,2020:46.
[6] ZHANG Y, HUO M, ZHOU J, *et al*. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles [J]. *Aaps J*, 2010, 12(3): 263 - 271.
[7] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2015)[2020 - 02 - 20]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/114286.html.
[8] PMDA. 日本仿制药生物等效性试验指导原则 2012 版[EB/OL]. (2013)[2020 - 03 - 29]. http://www.nicpbp.org.cn/fzy/CL0626/4398.html.
[9] 陈贤春, 吴清, 王玉蓉, 等. 关于溶出曲线比较和评价方法[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(5): 662 - 664.
[10] TSONG Y, HAMMERSTROM T, SATHE P, *et al*. Statistical assessment of mean differences between two dissolution data sets [J]. *Drug Inf J*, 1996, 30(4): 1105 - 1112.
[11] MANGAS-SANJUAN V,MANGAS-SANJUAN V,COLON-USECHE S, *et al*. Assessment of the regulatory methods for the comparison of highly variable dissolution profiles[J]. *Aaps J*, 2016, 18(6): 1550 - 1561.
[12] COSTA P, SOUSA LOBO JM. Modeling and comparison of dissolution profiles[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 13(2): 123 - 133.
[13] POLLI JE, REKHI GS, AUGSBURGER LL, *et al*. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets[J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(6): 690 - 700.
[14] ADAMS E, COOMANS D, SMEYERS-VERBEKE J, *et al*. Non-linear mixed effects models for the evaluation of dissolution profiles[J]. *Int J Pharm*, 2002, 240(1 - 2): 37 - 53.
[15] BERRY MR, LIKAR MD. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45(2): 194 - 200.
[16] 谭德讲, 马双成. 药品监督与检定中的统计学应用[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2011.
[17] European Medicines Agency. Draft Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development[EB/OL]. (2017)[2020 - 03 - 25]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224995.pdf.
[18] 冯国双, 朱容蝶, 谭德讲, 等. 药品检验中等效区间的确定方法与应用[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(48): 3835 - 3837.
[19] 任璐彤, 周刚, 高佳丽. 呋塞米片原研药与仿制药溶出曲线的研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1681 - 1686.
[20] 叶秀金, 陈英. 格列美脲片溶出度测定及对其体内外相关性考察[J]. 今日药学, 2021, 31(1): 35 - 38.
[21] ZHAI S, MATHEW T, HUANG Y. Comparison of drug dissolution profiles: a proposal based on tolerance limits[J]. *Stat Med*, 2016, 35(29): 5464 - 5476.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 08 - 18