

多次给药条件下缓控释制剂生物

等效性计算方法探讨

陈潮

上海中医药大学附属龙华医院 上海 200032

研究背景: 研究文献发现对于多次给药条件下缓释制剂生物利用度的研究, 如果是一天只给药一次那么研究方法和生物指南上面的做法是一样的, 但是一天多次服药的研究^[1], 目前绝大多数做法只是测定一次给药周期下的血样点, 一天给药曲线下总 AUC 就按 $n \cdot AUC$ 单次进行计算, 但是这种做法是否合理, 本文章将采用真实的临床试验数据对这种方法进行验证。近几年一些数学方法比如: 有限采样设计^[2]、非线性混合效应模型等方法为开辟新的生物等效性研究方法提供了可能。我们也将用另外用几种方法进行探讨。

目的意义: 鉴于生物指南上推荐方法较费时、费力, 常会受到试验条件和伦理学限制。我们将探索几种方法使多次给药条件下生物等效性试验便于执行, 使其所受限制降到最低。

主要研究内容、试验设计

以下我们将通过 3 种方法去探讨多次给药条件下生物等效性的计算。

1. 有限采样法

Johnston 曾提出有限采样法 (Limited sampling strategy, LSS), 使用稀疏血药浓度数据点 (1~3 个) 建立多元回归模型, 对 AUCss、Cmax 进行预测 (图 1), 这样对于一天多次给药的研究, 我们可以只采全一次给药周期的采样点, 用建立的模型去预测其它给药周期的 AUCss 以及 Cmax 再评价其生物等效性。LSS 的预测结果需通过内部和外部数据验证 (validation)。这里选用 Bootstrap 法、Monte Carlo 模拟, 对 LSS 的 AUCss 预测进行内部验证, 并比较其适用性, 为同类研究提供参考。本研究数据来自一项真实临床试验, 用来比较药物 A 的缓释制剂与普通制剂是否生物等效^[3]。

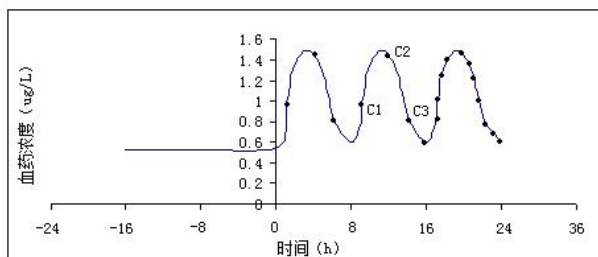


图 1

用原始数据验证 Monte Carlo 模拟 ($n=1000$) 与 Bootstrap 法 ($n=1000$) 估算的回归模型结果, 观察 AUCss 的预测误差 (pe%) 超过 $\pm 10\%$ 的样本数以及 $\pm 15\%$ 的样本数。如果内部验证结果比较好, 那么就可以采用预测模型较好的几个采样

点去估计 AUCss。对于 Cmax 我们可以同样利用有限采样法建立 Cmax 对于血药浓度 C_1 、 $C_2 \dots C_n$ 的多元回归模型, 也可以采用预测较好的几个采样点去预测 Cmax。但是对于 Tmax 这种有限采样方法并不适用, 但是我们可以利用其它方法进行预测。

2. 非线性混合效应模型

非线性混合效应模型 (NONMEM) 的方法采用稀疏采样设计来对个体药代动力学参数进行估计, 需借助群体药代动力学的方法, 利用非线性混合效应模型进行计算药理学参数的群体典型值, 通过比较研究对象间群体典型值的差异, 来初步确定研究对象间的药理学差异^[4]。

3. 谷浓度比例法

假如试验制剂或受试制剂需一天服 3 次药。我们如果按平时吃药的习惯而不严格按照每隔 8 小时服药, 比如在每天的 8 点、13 点、20 点服药, 那么达稳态后的药时曲线就可能是血药浓度随时间递增图形 (图 3)。这里我们只讨论药物呈线性吸收的状况。谷浓度比例是否等于相应的 AUC 面积之比即图中 $\frac{AUC_3}{AUC_2} = \frac{C_3}{C_2}$ 以及 $\frac{AUC_3}{AUC_1} = \frac{C_3}{C_1}$ 是否成立。如果成

立那么我们以后在做此类试验时可以只测最后一个药时曲线下的全部采样点和前两个谷浓度即可得出前两次给药药时曲线下面积。

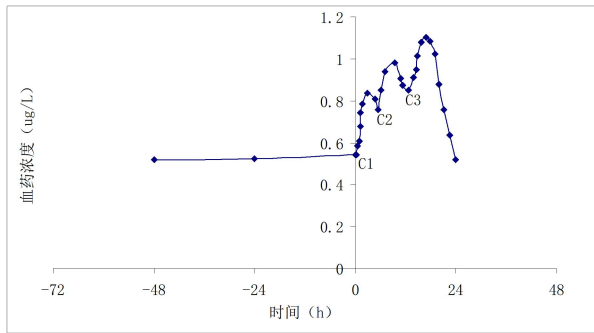


图 2

预期结果

对于有限采样设计法,我们期望能得出一个 r^2 较大且准确性较好的回归方程即: $AUC_{ssi} = \text{Intercept} + M1C1 + M2C2 \dots + MtCt$ ($t \leq 3$)。那么在以后做此类试验时,我们就可以只采集一个全的给药周期和其它周期中建立这个回归模型所采用时间点的数据。对于非线性混合效应模型,如果通过稀疏采样得出的最终 AUC 和 T_{max} 的 90% 可信区间和密集采样得到的可信区间接近,以后此类试验只需在吸收、分布和消除相中各取一点即可通过 NONMEM 法算的有关药代参数。至于谷浓度比例法和单次预测法则通过实际的临床数据去验证

参考文献:

- [1] 许小红, 李铜铃, 郑鹏程, 杨岚, 黄婷, 陈束叶. 盐酸伐昔洛韦缓释片生物利用度评价[J]. 四川大学学报(医学版), 2005,(06)
- [2] 许玲, 吕映华, 杨娟, 何迎春, 刘红霞, 孙瑞元, 郑青山. 血药曲线下面积预测及其模型内部验证方法的比较研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007,(09).
- [3] 丁俊杰, 焦正, 李中东, 施孝金. 有限采样法估算口服吡格列酮制剂的生物等效性[J]. 药学学报, 2006,(09)
- [4] 李禄金, 李宪星, 许玲, 吕映华, 陈君超, 郑青山. 基于非线性混合效应模型的比较药动学分析方法研究[J]. 药学学报, 2011,46(4).
- [5] Roy A, Ette EI. A pragmatic approach to the design of population pharmacokinetic studies [J]. AAPS J, 2005, 7:E408-420.
- [6] al-Banna MK, Kelman AW, Whiting B. Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics [J]. J Pharmacokinet Biopharm, 1990, 18:347-360.

这两种方法是否可靠。

讨论

本课题将通过 3 种方法去探讨多次给药条件下(即达稳态条件下)换控释制剂生物等效性的研究。尝试用新的方法去改变现有缓控释制剂生物等效性研究费时、费力且常受伦理学限制的特点。一些在药代动力学领域应用的新方法为此提供了可能。

有限采样法采用 Monte Carlo 模拟和 Bootstrap 法扩大样本量,估算模型的参数,并采用内部数据对其估算的模型进行验证。一般说来,模型只有内部有效后才能尝试外部推广。本研究中因资料有限,未对模型进行外部数据验证。外部数据可通过后续临床试验获得更多该药物的血药浓度和 AUC 去进行外部验证。

非线性混合效应模型法尽管稀疏采样数据点较少,但只要保证采样点分布均衡、采样点数适量,那么最终获得的参数估计可基本接近真实值^[9],可广泛应用于各种类型的比较药动学研究。

谷浓度比例法是去验证一下我们的设想是否成立,单次预测法则去验证现在大家都在使用的一种方法的可靠性。