

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.008

长半衰期药物无清洗期时的生物等效性研究*

郝莎莎^{1,2} 孙鹤^{1,2Δ} 马晓慧^{1,2} 魏静¹

(1 天津大学药物科学与技术学院 天津 300072; 2 天津天士力集团 天津 300410)

摘要 目的:探讨长半衰期药物($t_{1/2}>24$ h)在无清洗期时生物等效性研究中的 AUC 和 Cmax 的计算,通过无清洗期的实验数据推算出正常清洗期的数据。**方法:**利用 SPSS 软件,建立二室模型口服药物在无清洗期时的半衰期为 100 小时的生物等效性模型,通过优化 AUC 和 Cmax 的计算方法,降低药物残留对第二周期药物浓度的影响,进而增加 AUC 和 Cmax 的计算的精确性,最后用较精确的方法推算出正常清洗期的 AUC 和 Cmax,利用精确的数据进行生物等效性的进一步验证。**结果:**在无清洗期的状态下,取样时间在大于 0.8 个半衰期时,平均值法计算的 AUC 和 Cmax 的结果误差小于 5%,变异系数小于 25%,较为精确,生物等效性研究进一步验证了这一观点。**结论:**在无清洗期的情况下,生物等效性研究最小的采样时间为 0.8 个半衰期。

关键词:长半衰期药物;生物等效性;清洗期;采样时间

中图分类号:R91,R96 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)02-230-05

Methodology on the no Washout Period Bioequivalence of Long Half-life Drugs*

HAO Sha-sha^{1,2}, SUN He^{1,2Δ}, MA Xiao-hui^{1,2}, WEI Jing¹

(1 School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin, 300072, China;

2 Tianjin Tasly Group, Tianjin, 300410, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the calculation method of AUC and Cmax in long half-life drugs on no washout period bioequivalence and calculate the normal washout period data through the experimental data without washout period. **Methods:** This study established a two-compartment oral drugs bioequivalence model with no washout period taking advantage of SPSS software. It reduced the impact of drug residues in second period administered drug by optimizing the calculation method of AUC and Cmax, And then the calculate precision was increased. Finally, a more accurate calculation method was used to conjecture the normal cleaning period of the AUC and Cmax, and it would further be verified by the bioequivalence study. **Results:** In no washout period bioequivalence, the calculation results of AUC and Cmax error was less than 5%, the variation coefficient was less than 25% in more than 0.8 half-life sampling time. The bioequivalence result had further verified this opinion. **Conclusions:** In the no washout period case, bioequivalence study sampling time at least 0.8 half-life.

Key words: Long elimination half-life drugs; Bioequivalence evaluation; Washout period; Sampling time

Chinese Library Classification: R91, R96 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-230-05

前言

生物等效性评价是四类新药特别是同种等效药品申报与评审的重要内容和药政管理部门批准新药的重要依据。SFDA 规定,生物等效性试验是新药上市申请的一个必要步骤,是评价制剂质量的重要手段^[1]。我国目前以仿制药为主,因此生物等效性研究尤为重要。生物等效性试验首选方案是双交叉试验^[2-4],而双交叉试验需要足够的清洗期,根据各个国家的法规规定清洗期应不少于药物的 5~7 个半衰期^[5-8]。

长消除半衰期药物一般指的是半衰期大于 24 h 的药物,包括大部分的抗癌药物、抗抑郁药物等,尤其是生物仿制药,半衰期甚至长达几个月。对于长半衰期药物而言,将有很长的清

洗期,在实际临床试验中并不可行,尤其是抗癌药物是要以病人为受试者的,较长清洗期对于正接受治疗的病人不符合伦理学要求^[9,10]。目前的解决方案是采用平行试验设计^[11-13],平行试验设计不需要清洗期,但是需要更多的受试者,且无法消除个体差异所带来的问题。

本研究拟找到评价长半衰期药物生物等效性的方法。主要通过计算机模拟的方法模拟临床试验,目前临床试验模拟的应用已非常广泛^[14-16]。本文主要通过 SPSS 软件模拟二室模型口服药物无清洗期状况下的生物等效性研究,希望能够对临床试验有一定指导作用。药政管理部门评价制剂生物等效的标准是对比三个非常重要的药代动力学参数:血药浓度曲线下面积(AUC),峰浓度(Cmax)以及达峰时间(Tmax)^[17-19]。Tmax 可以

* 基金项目:国家科技重大专项课题:面向国际的创新中药大平台建设(2013zx09402202)

作者简介:郝莎莎(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:药理学,电话:15022110892, E-mail: hssh-cn@163.com

Δ 通讯作者:孙鹤,教授,博士, E-mail: henrysunusa@gmail.com

(收稿日期:2013-04-23 接受日期:2013-05-17)

由测定数据直接获得,而 AUC 和 Cmax 的计算将做重点研究。

1 材料与方法

1.1 材料

SPSS 17.0 统计软件。

1.2 方法

本研究以假设的二室模型口服药物作为研究对象,采用双交叉试验,在无清洗期的情况下进行生物等效性试验模拟。首先设定初始参数,建立生物等效性试验模型;然后通过公式推导获得 AUC 和 Cmax 的理论值,通过常规方法与平均值法获得 AUC 和 Cmax 的实际观察值,选出误差和变异系数较小的方法,确定适用范围。本研究设定平均误差小于 5%,变异系数小于 25% 为可接受的范围,在该范围内选出最小可接受的取样周期。最后运用最佳的方法进行生物等效性研究。

1.2.1 设定初始参数

建立模拟模型以假设的二室模型口服药物为研究对象,初始药代动力学参数值设定为 $t_{1/2} = 100 \text{ h}$, $F = 0.8$, $X_0 = 5000 \text{ mg}$, $K_{21} = 0.238 \text{ h}^{-1}$, $V_c = 10 \text{ l}$, $\alpha = 0.346 \text{ h}^{-1}$, $\beta = 0.00693 \text{ h}^{-1}$, $K_a = 1.154 \text{ h}^{-1}$, $k_{10} = 0.01 \text{ h}^{-1}$, $k_{12} = 0.1056 \text{ h}^{-1}$, $CL = 69 \text{ ml/h}$, $F(t)/F(r) = 1$ 。在无清洗期的情况下,利用 SPSS 软件进行生物等效性试验模拟,分别在 5, 4, 3, 2, 1.5, 1, 0.8, 0.6 个半衰期的取样时间下进行模拟。取样点的安排见表 1,模拟公式如下公式 1、公式 2 所示:

$$C_1 = Ne^{-k_a t} + Le^{-\alpha t} + Me^{-\beta t} \quad (\text{公式 1})$$

$$C_2 = Ne^{-k_a t} + Le^{-\alpha t} + Me^{-\beta t} + Ne^{-k_a(t-\tau)} + Le^{-\alpha(t-\tau)} + Me^{-\beta(t-\tau)} \quad (\text{公式 2})$$

$$N = \frac{k_a FX_0 (k_{21} - k_a)}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \quad L = \frac{k_a FX_0 (k_{21} - \alpha)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \quad M = \frac{k_a FX_0 (k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)}$$

k_a : 吸收速率常数, k_{21} : 转运速率常数, F : 生物利用度, t : 时间, α : 分布速率常数, V : 表观分布容积, β : 消除速率常数, X_0 : 剂量

表 1 模拟生物等效性试验时取样点的安排

Table 1 Scheme of sampling designs for different dosing intervals

T(h)	Sample
500	0, 0.33, 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 108, 120, 180, 240, 300, 500
400	0, 0.33, 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 108, 120, 180, 240, 300, 400
300	0, 0.33, 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 108, 120, 180, 240, 300
200	0, 0.33, 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 108, 120, 180, 200
150	0, 0.33, 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 108, 120, 150
100	0, 0.33, 0.5, 1, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 100
80	0, 0.33, 0.5, 1, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 80
60	0, 0.33, 0.5, 1, 3, 5, 8, 12, 24, 36, 48, 60

将初始参数带入公式,获得对应不同时间的浓度的真值。考虑到存在个体内差异以及血药浓度测试时的误差,对模拟得到的理论值加入分析误差(0.15),模拟 200 个受试者的血液内药物的浓度时间情况,如公式 3。

$$C' = C * IDF.NORMAL(\text{probability}, \text{mean}, \text{standard_dev}) \quad (\text{公式 3})$$

其中, C' 是加入分析误差后的浓度, C 是模拟的理论浓度真值。NORMAL 是 SPSS 中的函数,它返回的是指定平均值(mean=1)和标准偏差(standard_dev)的正态分布中累积概率为 Probability 的值。Probability 是正态分布的概率值,概率值计算需要使用 SPSS 中另外一个函数 RV.UNIFORM(min, max),它返回大于等于 min 及小于 max 的均匀分布随机实数, min 设定为 0.05, max 设定为 1。

为了提高模拟的速度,对 200 个受试者的血药浓度模拟进行循环编程,如下表 2 所示。

1.2.2 评价参数 AUC 和 Cmax 的计算方法

(1) AUC 的计算

AUC 的计算包括两部分内容,如公式 4,

$$AUC = AUC_{0 \rightarrow t} + AUC_{t \rightarrow \infty} \quad (\text{公式 4})$$

其中 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 表示 0 时刻到 t 时刻的曲线下面积,由梯形法求得(公式 5), $AUC_{t \rightarrow \infty}$ 表示 t 时刻到无穷时刻的曲线下面积,主要由外推法来计算(公式 6)。

表 2 临床试验模拟时的程序

Table 2 Procedure of clinical trial simulation

```

DATASET NAME DATABASE 1 WINDOW=FRONT.
VECTOR C(200).
LOOP #lop = 1 to 200.
DO IF (CONCERTRATION = 0).
COMPUTE C(#lop) = 0.
ELSE.
COMPUTE C (#lop) = CONCERTRATION * IDF.NORMAL (RV.
UNIFORM(0.05,1), 1, 0.15).
END IF.
END LOOP.
EXECUTE.
    
```

$$AUC_{0 \rightarrow t} = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{c_i + c_{i+1}}{2} (t_i + t_{i+1}) \quad (\text{公式 5})$$

其中 t_i 表示第 i 个取样时间, c_i 表示第 t_i 时刻的血药浓度。其中 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 的计算通过模拟发现其误差和变异系数都较小,所以主要集中于探讨 $AUC_{t \rightarrow \infty}$ 的计算。

$$AUC_{t \rightarrow \infty} = \frac{c_t}{\beta} \quad (\text{公式 6})$$

① 常规方法计算 $AUC_{t \rightarrow \infty}$

通常情况下,对于 $AUC_{t \rightarrow \infty}$ 采用外推法来计算,外推法为:

假设浓度时间曲线几个数据点处在可用单指数函数 $C \cdot e^{-\lambda t}$ 描述的消除相,则残余面积可用 C_{iA} 来计算^[20]。对于二室模型口服药物,消除相为 $M \cdot e^{-\beta t}$,则残余面积可表示为 C_n / β 。二室模型口服药物的血药浓度 - 时间曲线的消除相是非线性的,而其对数浓度 - 时间曲线的消除相是线性的,斜率为 $0.693/\beta$ 。所以可以通过消除相的回归直线来获得 β 。

② 平均值法计算 $AUC_{t \rightarrow \infty}$

由常规方法看,计算的关键为 β 值得精确性,所以对 200 个受试者的消除速率常数取平均值进行计算,希望可以减小计算的误差。对于双交叉试验的第二周期,因为缩短了清洗期,造成了药物的残留,因此必须减去第一周期的残余 AUC (公式 7),即:

$$ACU2 = AUC_{2,0 \rightarrow t} + AUC_{2,t \rightarrow \infty} - AUC_{1,t \rightarrow \infty} \quad (\text{公式 7})$$

(2) C_{\max} 的计算

第一周期给药的 C_{\max} 可以直接读取,第二周期的 C_{\max} 必须由直接读取的数据 $C_{\max 2}$,减去在 $T_{\max 2}$ 时第一周期时的药物残留 C_i (公式 8)。

$$C_{\max 2} = C_{\max} T_{\max 2} - C_i \quad (\text{公式 8})$$

C_i 值得计算仍然由对数浓度 - 时间曲线消除相的线性进行计算,因为 C_i 的对数值必然在这条直线上,因此 C_i 值的精确

性与线性回归的斜率是直接相关的, C_i 值由此而获得。

1.2.3 适用范围的确 由上述的方法获得了 AUC 和 C_{\max} 的误差和变异系数,本研究设定误差小于 5%,变异系数小于 25% 为可接受的范围。在该范围之内确定最小的取样周期,然后固定该周期,逐渐减小半衰期,由 100 h 逐渐减少到 80, 60, 40, 30, 24, 20, 10 h, 确定该方法的适用范围。之后改变不同分析误差、吸收速率常数、剂量对该方法及适用范围的稳定性进行考察。

1.2.4 在适用范围内进行生物等效性研究 SFDA 在指导原则^[11]中规定:供试制剂与参比制剂的 AUC 的对数比值的 90% 可信限在 0.80~1.25 之间;其 C_{\max} 的对数比值的 90% 可信限在 0.70~1.43 之间; T_{\max} 经非参数法检验无差异。本研究选取误差和变异系数较小的方法获得两制剂的 AUC 和 C_{\max} 的 90% 的置信区间,看是否在可信限内,进一步确定方法的准确性。

2 结果

2.1 AUC 和 C_i 的理论真值

根据公式 4-8,代入相应的药代动力学参数得到了 AUC 和 C_i 的理论真值,如下表 3 所示。

表 3 根据公式与初始参数获得的 AUC 和 C_i 的理论真值

Table 3 The AUC and C_i 's theory value obtained from formulas and the initial parameters

τ (h)	$AUC_{t \rightarrow \infty} 1$	AUC1	$AUC_{2t \rightarrow \infty} 2$	AUC2'	AUC2	C
60	26110.62	39703.39	43338.73	65814.01	39703.39	173.75
80	22731.28	39703.39	35788.52	62434.68	39703.39	151.80
100	19789.32	39703.39	29685.43	59492.71	39703.39	132.47
150	13994.19	39703.39	18942.97	53694.58	39703.39	93.35
200	9896.11	39703.39	12370.87	49599.51	39703.39	66.05
300	4948.79	39703.39	5567.66	44652.18	39703.39	33.03
400	2474.76	39703.39	2629.52	42178.15	39703.39	16.57
500	1237.56	39703.39	1276.26	40940.95	39703.39	8.30

2.2 常规法和平均值法求得的 AUC 和 C_{\max}

2.2.1 消除速率常数 β_1 和 β_2 的值 由图 1 可以看出随着取样周期的减小,消除速率常数的误差和稳定性逐渐增大。为了

减小误差和增加计算的稳定性,采用对消除速率常数取平均值的方法与正常计算的常规法进行对比,选择较好的方法用于生物等效性研究。

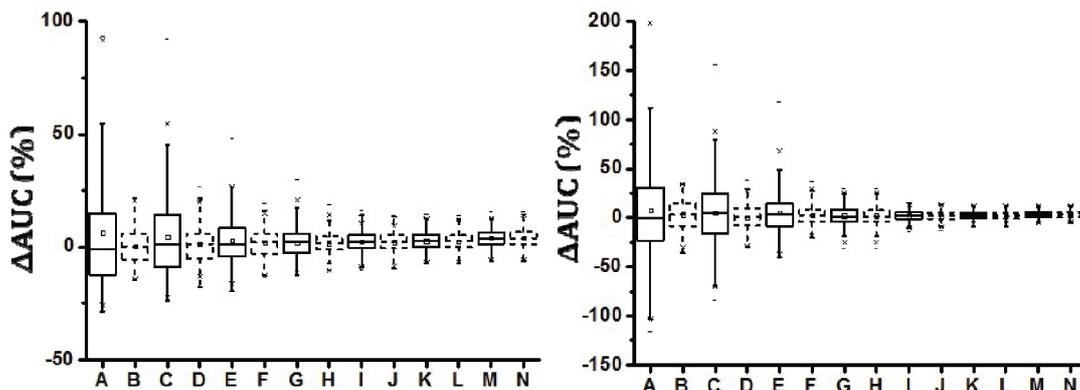


图 1 第一周期(a)和第二周期(b)的消除速率常数与初始参数的百分比误差。其中, A~G 分别表示取样时间 0.8, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 个半衰期。
Fig.1 The elimination rate constant and initial constant percentage error of the first period (a) and the second period (b). A~G separately respects sample time 0.8, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 half-life.

2.2.2 常规法和平均值法计算的 $AUC_{t \rightarrow \infty}$ 值 图 2 为第一周期和第二周期的 $AUC_{t \rightarrow \infty}$ 的观察值与理论值的百分比误差。由图

2 可以看出平均值法的误差明显小于常规方法,在稳定性方面平均值法同样优于常规法。

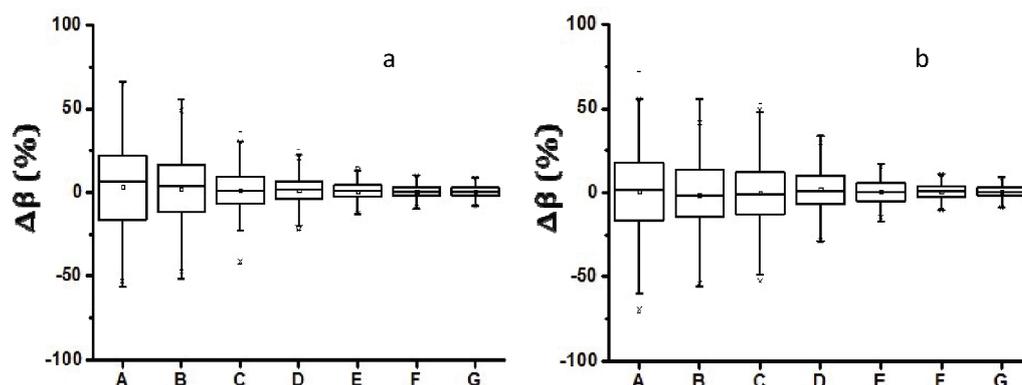


图 2 第一周期(a)和第二周期(b)的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 的观察值与 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 的理论值的百分比误差。其中, A~N 分别表示常规方法的取样时间 0.8, 0.8, 1, 1, 1.5, 1.5, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5 个半衰期

Fig.2 The observed $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ value and theory $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ value percentage error of the first period (a) and the second period (b). A~N separately respects sample time 0.8, 0.8, 1, 1, 1.5, 1.5, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5 half-life

2.2.3 C_t 值由表 4 中数据可以看出, 对于常规方法和平均值法求得的 C_t 值的误差和变异系数相差不大, 故以下的 C_t 值的计算仍然采用常规方法。

AUC 值的在 1.5~5 倍半衰期之间的时误差低于 10%, 变异系数低于 30%, 但在小于 1.5 倍半衰期的清洗期时误差和变异系数甚至高达 1000%; 平均值法获得的 AUC 值的误差在 0~5% 之间, 变异系数没有超过 25%, 更适合于 AUC 的计算。

2.3 研究范围的确定

图 3 中将半衰期由 100 h 减少到 10 h, 模拟无清洗期时的药物浓度时间曲线, 获得 AUC 和 C_t 的值。实线为常规法, 虚线为平均值法, 平均值法误差和变异系数明显小于常规法。在

表 3~4 和图 2~3 是在设定的初始参数值得情况下获得的数据, 通过改变不同的参数吸收速率常数、分析误差、不同剂量计算 AUC 和 C_{max} , 发现与理论值相比较, 常规方法获得的

表 4 线性回归的 R^2 值以及在 $T_{max} \times 2$ 时第一序列的残余浓度 C_t 值。

Table 4 The R^2 values of the end of $\log(c)$ in two-period and the Mean, Error, SD, CV of C_t

Half-life	R^2		Mean method		Conventional method	
	Error (%)	CV(%)	Error (%)	CV(%)	Error (%)	CV(%)
0.6	0.71	0.74	1.08	13.21	1.26	14.41
0.8	0.84	0.81	1.50	13.06	1.56	13.82
1	0.87	0.87	1.67	13.43	1.82	14.30
1.5	0.89	0.87	1.82	13.15	1.97	14.38
2	0.89	0.90	1.46	13.32	1.72	15.31
3	0.96	0.96	1.86	13.26	2.10	14.91
4	0.98	0.97	1.75	12.89	0.60	15.90
5	0.97	0.98	0.28	13.29	0.78	16.70

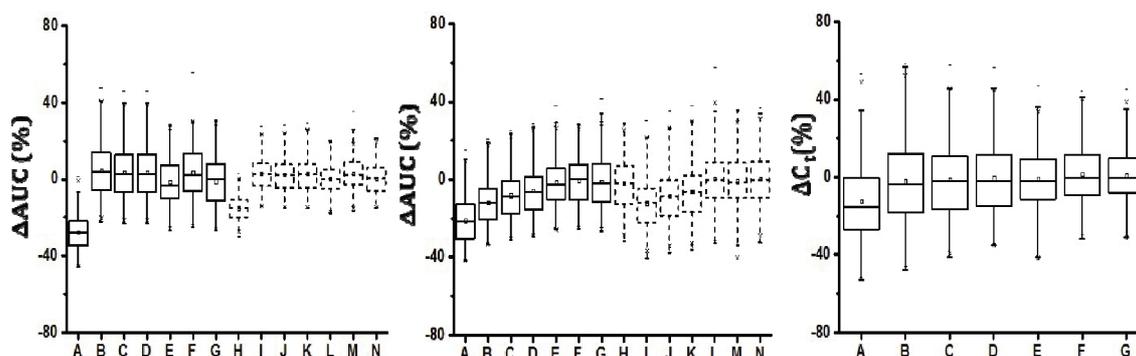


图 3 紫红笛鲷 MHC II α (A)和 MHC II β (B)重组蛋白的表达和纯化

Fig.3 The expression and purification of MHC II α (A) and MHC II β (B) recombinant protein

20~80 h 半衰期时,由平均值法计算的 AUC 误差和变异系数在可接受的范围之内,即误差小于 5%,变异系数小于 25%。通过常规方法获得的 C_t 值误差和变异系数已经误差小于 5%,变异系数小于 20%,不需要平均值法进行优化。

2.4 生物等效性研究

本研究对模拟的 AUC 和 C_{max} 进行生物等效性评价。根据法规规定,首先进行多因素方差分析,在 0.8~5 倍半衰期时,制剂间与周期间无显著性差异;其次进行双向单侧 t 检验,在 0.8~5 倍半衰期时,高侧 t 值和低侧 t 值均大于 t0.05,接收生物

等效假设检验,生物等效,但是在 0.6 倍半衰期时,低侧 t 值为 0.87,小于 t0.05,拒绝生物等效假设检验; T_{max} 经非参数秩和检验无显著性差异;最后计算 AUC 和 C_{max} 的 90%置信区间,具体结果如下表 5 所示。在 0.8~5 倍半衰期时 AUC 和 C_{max} 的 90%置信区间在 80%~125%之间,符合生物等效要求。在 0.6 个半衰期时,AUC 的 90%置信区间为 75.55%~254.59%,超出生物等效要求,影响了结果的判定。进一步确定了长半衰期药物生物等效性试验在无清洗期的情况下,取样周期可以缩短为 0.8 倍的半衰期对生物等效的结果判定影响较小。

表 5 不同给药间隔时 AUC 和 C_{max} 的 90%置信区间
Table 5 The 90% confidence interval of AUC and C_{max} in different dosing interval

T	90% confidence interval			
	AUC	Bioequivalence	C_{max}	Bioequivalence
0.6	75.55%~254.59%	NO	99.29%~102.41%	YES
0.8	98.16%~106.38%	YES	99.37%~102.14%	YES
1	98.47%~105.27%	YES	99.38%~102.10%	YES
1.5	98.80%~104.10%	YES	99.43%~101.95%	YES
2	99.20%~102.71%	YES	99.48%~101.75%	YES
3	99.45%~101.86%	YES	99.49%~101.73%	YES
4	99.51%~101.64%	YES	99.50%~101.70%	YES
5	99.87%~102.44%	YES	98.86%~103.88%	YES

3 讨论

本研究通过计算机模拟的方法进行长半衰期药物无清洗期的生物等效性试验,分析在不同半衰期取样时的 AUC 和 C_{max} 的误差和变异系数,并且设定如果误差小于 5%,变异系数小于 25% 为可以接受的范围。

本研究通过理论推导,获得了无清洗期时双周期的生物等效性公式,并代入初始参数,获得 AUC 和 C_{max} 的理论值。然后通过加入分析误差获得 200 组的模拟数据,分别计算了 AUC 和 C_{max} 。通过对消除速率常数取平均值的方法,减小计算时的误差和变异系数。不断的缩短取样时间至 0.8 倍半衰期时,AUC 和 C_{max} 的误差小于 3.4%,变异系数小于 14.6%,符合误差小于 5%,变异系数小于 25% 的设定,认为计算结果是可以接受的。但是在 0.6 倍半衰期时,误差突增值 63.18%,变异系数为 60.03%,结果不可信。在不同半衰期取样时进行生物等效性研究的结果如表 5 所示,进一步验证了模拟的结果。虽然本研究通过模拟的方法解决了长消除半衰期药物生物等效性研究中清洗期过长的问题,但是模拟与真正的试验还存在一定的差距,本研究可能仍然存在许多的缺陷,还需要大量的试验来验证方法的准确性,从而最终达到解决清洗期过长的问题。本文希望能够对临床试验有一定的指导作用。

综上所述,本研究在无清洗期时进行长消除半衰期药物的行生物等效性研究,可以解决清洗期过长带来的影响。但是仍然需要大量的临床试验来验证。

参考文献(References)

[1] State Food and Drug Administration. Measures for the administration of drugs registration[Z]. 2007

[2] 中国食品药品监督管理局, [H]GCL2-1. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则 [Z]. 北京: 中国食品药品监督管理局, 2005

State Food and Drug Administration, [H]GCL2-1. Technical guidelines of chemical and pharmaceutical directory of all the chemicals and preparations of human bioavailability and bioequivalence study [Z]. Beijing: State Food and Drug Administration, 2005

[3] WHO 技术报告系列, 937 号, 附录 7. 多来源(仿制)药品: 建立可互换性注册要求的指导原则[Z]. 2006

WHO technical report series, No. 937, Appendix 7. Multisource (generic) drugs: establish interchangeability registration requirements of guiding principles[Z]. 2006

[4] EMEA. Guideline on the investigation of bioequivalence [Z]. July 2008

[5] European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use guideline on the investigation of bioequivalence (draft) [Z]. 2008: 13

[6] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Innovation or stagnation challenge and opportunity on the critical path to new medical products[Z]. 2010

[7] FDA. Guidance for industry bioequivalence guidance[Z]. March 2003

[8] FDA. Guidance for industry, Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug products-General considerations [Z]. March 2003

[9] 钱薇, 杨劲, 陈磊, 等. 人体生物等效性试验设计的伦理思考 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(3): 349-351

- [13] Batista ML Jr, Lopes RD, Seelaender MC, et al. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 93(6): 643-651
- [14] Yndestad A, Damås JK, Øie E, et al. Role of inflammation in the progression of heart failure[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2007, 9(3): 236-241
- [15] Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009, 57(3): 165-176
- [16] Petersen JW, Felker GM. Inflammatory biomarkers in heart failure[J]. *Congest Heart Fail*, 2006, 12(6): 324-328
- [17] Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, et al. β -adrenergic blockade in developing heart failure effects on myocardial inflammatory cytokines, Nitro oxide, and remodeling[J]. *Circulation*, 2000, 101: 2103-2109
- [18] Sugano M, Tsuchida K, Hata T, et al. In vivo transfer of soluble TNF-alpha receptor 1 gene improves cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats[J]. *Faseb J*, 2004, 18(7): 911-913
- [19] Wen Z, Zheng S, Zhou C, et al. Repair mechanisms of bone marrow mesenchymal stem cells in myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(5): 1032-1043
- [20] Gnecci M, Danielli P, Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 57(1): 48-55
- [21] De Miguel MP, Fuentes-Julián S, Blázquez-Martínez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(5): 574-591
- [22] Guo J, Lin GS, Bao CY, et al. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction [J]. *Inflammation*, 2007, 30: 97-104

(上接第 234 页)

- Qian Wei, Yang Jin, Chen Lei, et al. Thinking on ethical principle in bioequivalence studies [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology Therapy*, 2007, 12(3): 349-351
- [10] Yang Jin-bo. Discussion on the several problems of bioavailability study designed by paralleled way [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 23(6): 479-480
- [11] Health Canada. Notice to industry, bioequivalence requirements for long half-life drugs[s]. June 2005
- [12] Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, et al. Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 190-195
- [13] Kowalski KG, Olson S, Remmers AE, et al. Modeling and simulation to support dose selection and clinical development of SC-75416, a selective COX-2 inhibitor for the treatment of acute and chronic pain [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(6): 857-866
- [14] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Innovation or stagnation challenge and opportunity on the critical path to new medical products[Z]. 2010
- [15] Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, et al. Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 190-195
- [16] Fetterly GJ, Grasela TH, Sherman JW, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of neutropenia during phase I development of liposome-entrapped paclitaxel[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5856-5863
- [17] Rajman I. PK/PD modeling and simulations: utility in drug development[J]. *Drug Discovery Today*, 2008, 13(7/8): 341-346
- [18] Committee for Medicinal Products for Human Use. Draft Guidance on the Investigation of Bioequivalence. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf> [Z]. Accessed February 2, 2009
- [19] Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356f1.pdf> [Z]. Accessed February 2, 2009
- [20] 周怀悟. 数理医学[M]. 上海:上海科技出版社, 1983
- Zhou Huai-wu. *Mathematical Medicine* [M]. Shanghai: Shanghai science and Technology Press, 1983