

正态分布和对数正态分布在头孢克肟生物等效性计算中的应用研究

林建阳,徐亚杰(中国医科大学附属第一医院药剂科,沈阳 110001)

摘要:目的 研究了样品、标准品的数据均符合正态分布、对数正态分布时的数理相似度计算公式并通过 VB 编程予以实现。
方法 用中国医科大学附属第一医院承担的头孢克肟生物等效性试验作为范例分析,计算了传统生物等效性检验和数理相似性检验。
结果 两种方法的计算结果具有同一性。
结论 ①本文的方法比传统方法更简单、直观和易于把握。②从实验数据角度证明了对数正态分布比正态分布相似度计算具有较高的精确度,但对实验条件也要求很高;如果实验条件不是很好,建议使用正态相似度计算。
关键词:正态分布;对数正态分布;生物等效性
中图分类号:R927.32 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-7693(2006)07-0603-04

The applied studies of normal distribution and lognormal distribution in the calculation of cefixime's bioequivalence

LIN Jian-yang, XU Ya-jie(*Department of Pharmacology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE The similar formulas were deduced that samples and standards were normal distribution and lognormal distribution. The software was programmed through VB software. **METHODS** The bioequivalence test of cefixime done by the first affiliated of china Medical University was analyzed by the traditional method and statistics similarity method. **RESULTS** The results calculated by the two method are same. **CONCLUSION** ①The statistics methods are more simple and easy than traditional. ②The lognormal accuracy is higher than normal, but it's test conditions are stricter than normal, so if the test conditions are not the best, the calculation should use normal similarity.
KEY WORDS:normal distribution; lognormal distribution; bioequivalence

当我们在制定药品质量标准时,虽然综合考虑了连续测定精密度(仪器精密度)、方法重复性精密度(Repeatability)、中间精密度(intermediate)、重现性精密度(Reproducibility precision)等,但仍会有偏差,我们用 RSD 表示。更为重要的是,在对被测样品进行检测时,很多情况下无法兼顾上面所说的四种精密度,因为实验条件和仪器很难 100% 的重现。如何将制定的质量标准与现有工作环境兼顾从而客观地计算出相似度,解决这个问题的方法就是用统计学的有关知识

推导公式计算相似度。

考虑到在药学实验上几乎所有的数据都有均值和标准差,这正是符合某种分布函数和概率密度函数的前提条件,而一旦将其归属为某种分布则将很容易地利用现代统计知识和计算机提高相似度计算的准确性。本文给出了样品和标准品的数据均为正态分布、对数正态分布时的相似度计算公式,对于这些公式计算本文通过 VB 编程予以实现。

1 样品、标准品的相似度计算公式推导

1.1 样品、标准品均为正态分布时的相似度计算

设样品 Y、标准品 X 均为正态随机变量,概率密度函数各为

$$g(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_y} \exp\left[-\frac{(y-\mu_y)^2}{2\sigma_y^2}\right] \quad (-\infty < y < \infty)$$

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_x} \exp\left[-\frac{(x-\mu_x)^2}{2\sigma_x^2}\right] \quad (-\infty < x < \infty)$$

式中 $\mu_y, \mu_x, \sigma_y, \sigma_x$ 分别为 Y、X 的均值和标准差。

令 $z = x - y$, 由概率论知, z 的概率密度函数为

$$h(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(\sigma_x^2 + \sigma_y^2)}} \exp\left\{-\frac{[z - (\mu_x - \mu_y)]^2}{2(\sigma_x^2 + \sigma_y^2)}\right\} \quad (-\infty < z < \infty)$$

由上式可知, $h(z)$ 亦为正态分布, 其均值 $\mu_z = \mu_x - \mu_y$, 标准差 $\sigma_z = \sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2}$, 则 $Z < 0$ 的概率为

$$\begin{aligned} R = P(Z < 0) &= \int_{-\infty}^0 h(z) dz \\ &= \int_{-\infty}^0 \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_z} \exp\left[-\frac{(z-\mu_z)^2}{2\sigma_z^2}\right] dz \end{aligned} \quad (1)$$

为了便于查用正态分布表, 现将上式变换为标准正态分布。令标准正态变量 $\mu = (z - \mu_z)/\sigma_z$, 则 $dz = \sigma_z du$; 当 $z = 0$ 时, $u = u_p = -\mu_z/\sigma_z$; 当 $z = -\infty$ 时, $u = -\infty$, 代入式(1)可得

$$R = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{u_p} \exp\left[-\frac{u^2}{2}\right] du = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{-\frac{\mu_z}{\sigma_z}} e^{-\frac{u^2}{2}} du = \Phi(u_p) \quad (2)$$

式(2)中的积分上限

$$u_p = -\frac{\mu_z}{\sigma_z} = -\frac{\mu_x - \mu_y}{\sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2}}$$

反映了标准品随机变量 X、样品随机变量 Y 和概率之间的关系, 称为联结方程。它是相似性的基本公式。 u_p 称为系数。式(2)为标准正态分布, 因此根据式(2)可以计算求得相应的相似度。

1.2 样品、标准品均为对数正态分布时的相似度

同理根据相似度的定义, 推导则有

$$\begin{aligned} R = 1 - P(z \geq 1) &= 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}u_p} \int_{u_p}^{\infty} \exp\left[-\frac{u^2}{2}\right] du \\ &= 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{\frac{\mu_z}{\sigma_z}}^{\infty} e^{-\frac{u^2}{2}} du \end{aligned} \quad (3)$$

上式中 u 为标准正态变量。

2 相似度软件计算与算例分析

Visual Basic6.0(以下简称 VB)程序设计语言是一种开发效率较高的可视化 Windows 应用程序设计工具。VB 代码结构清晰, 可读性好, 结构化程度高, 功能强大(可以直接调用 Windows API 函数程序, 支持多种数据库应用开发), 并且融入了面向对象、过程可视化、事件驱动等软件开发的最新技术。依靠强大的编辑器以及网络与数据库的开发能力, 可以开发出功能强大的应用程序。本文的所有程序均在 VB 状态下编译完成。

2.1 课题设计中使用的软硬件资源

2.1.1 课题设计中使用的硬件资源 CPU: 主频 933Mhz; 硬盘: 60GB; 内存: 256MB; 光驱: 50 倍速; BIOS 版本: Award Modular BIOS v6.00PG; 显示器: SAMSUNG SyncMaster 753DF。

2.1.2 课题设计中使用的软件环境 操作系统: Microsoft Windows 2000 5.00.2195 Service Pack3; 系统注册号: 52273-005-6861993-09432; 编程平台: Microsoft Visual Basic 6.0(中文版), 采用向下兼容到 5.0 版模式。

2.2 VB 编程的优势与步骤

VB 语言利用面向对象的概念, 巧妙屏蔽了 Windows 环境下的程序设计的复杂性, 使 Windows 程序设计变得简单、方便、快捷。VB 程序随时可以执行, 而且在整个应用程序调试好以后可以编译生成具有 .EXE 扩展名的可执行文件, 使得用 VB 言开发的 Windows 应用程序可脱离 VB 环境, 直接在 Windows 环境下运行。

创建 VB 应用程序的过程可分为 7 个步骤: ①创建用户界面; ②设置界面对象的属性; ③编写事件代码; ④保存项目; ⑤测试和调试应用程序; ⑥创建可执行文件; ⑦创建安装应用程序。

2.3 算例分析

①样品、标准品均为正态分布时的相似度计算: 根据公式所编程的样品、标准品均为正态分布时的相似度计算软件界面如图 1。其中的算例描述如下: 某一组头孢克肟的样品、标准品出峰时间均符合正态分布, 其标准品出峰时间均值和均方差为 (8.549, 0.55)min, 样品出峰时间均值和均方差为 (8.386, 0.64)min, 经计算其相似度为 0.922045, 即 92.2045%。②样品、标准品均为对数正态分布时的相似度计算根据公式所编程的样品、标准品均为对数正态分布时的相似度计算软件界面如图 2。其中的算例描述如下: 某一组头孢克肟的样品、标准品峰面积均符合对数正态分布, 其标准品均值和均方差为 (19.5, 1.5), 样品峰面积均值和均方差为 (19.1, 1.5), 经计算其相似度为 0.923745, 即 92.3745% (值得一提的是, 对数正态分布是在实验条件极严格的情况下才出现的, 其均方差的值照正态分布比要小得多, 并且稍微有变动就会影响可信度及可靠性)。



图1 样品、标准品为正态分布时的相似度计算

Fig 1 Similarity form with normal of sample and standard

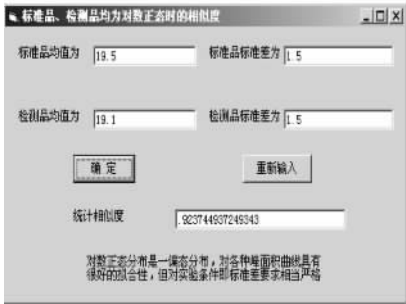


图2 样品、标准品均为对数正态分布时相似度计算

Fig 2 Similarity form with lognormal of sample and standard

3 传统生物等效性检验与数理相似性检测的结果比较

3.1 传统生物等效性检验

本分析范例为中国医科大学附属第一医院承担的头孢克肟生物等效性实验(相关材料已报批)。对受试制剂和参比制剂的药代动力学参数中所有与浓度有关的参数进行剂量折算,然后对AUC进行对数转换(ln)后采用方差分析。利用SPSS中的GLM模块(General Linear Model,即一般线性模型),采用Univariate过程进行方差分析,在分析模型中只纳入主效应,不考虑各效应间的交互作用,对显著水平(Significance Level)选用0.01。同时对 $\ln AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 $\ln AUC_{0 \rightarrow t}$ 、 $\ln C_{max}$ 三项进行方差分析^[1-3]。

通过方差分析试验制剂头孢克肟片、胶囊、分散片与参比制剂等效。具体结果见表1、2、3。

3.2 数理相似性检验

利用作者编程的对照品和样品均为正态分布时的计算软件,计算受试制剂头孢克肟片、胶囊、分散片与参比制剂的生物等效性。具体结果见表4、5、6、7、8、9;其中对认为相似度比较高的 $t_{1/2}(h)$ 、 $C_{max}(\mu g/mL)$ 、 $K_e(h^{-1})$ 同时进行了对数正态分布时的相似度计算,见表7、8、9。

表1 $\ln AUC_{0 \rightarrow t}$ 的生物等效性检验

Tab 1 The bioequivalence of $\ln AUC_{0 \rightarrow t}$

比较组	试验制剂 几何均数	参比制剂 几何均数	两制剂几何均数比 值的90%可信区间	结论
受试分散片 与参比	2.773727	2.819479	87.21% - 104.65%	等效
受试胶囊 与参比	2.79403	2.819479	88.99% - 106.79%	等效
受试片剂 与参比	2.808319	2.819479	90.27% - 108.33%	等效

表2 $\ln AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 的生物等效性检验

Tab 2 The bioequivalence of $\ln AUC_{0 \rightarrow \infty}$

比较组	试验制剂 几何均数	参比制剂 几何均数	两制剂几何均数比 值的90%可信区间	结论
受试分散片 与参比	2.835223	2.860296	88.64% - 107.30%	等效
受试胶囊 与参比	2.847426	2.860296	89.73% - 108.62%	等效
受试片剂 与参比	2.869227	2.860296	91.70% - 111.01%	等效

表3 $\ln C_{max}$ 的生物等效性检验

Tab 3 The bioequivalence of $\ln C_{max}$

比较组	试验制剂 几何均数	参比制剂 几何均数	两制剂几何均数比 值的90%可信区间	结论
受试分散片 与参比	0.673815	0.667144	93.49% - 108.40%	等效
受试胶囊 与参比	0.68015	0.667144	94.09% - 109.09%	等效
受试片剂 与参比	0.691567	0.667144	95.17% - 110.34%	等效

表4 $t_{max}(h)$ 的生物等效性检验

Tab 4 The bioequivalence of $t_{max}(h)$

	均值	标准差	正态相似度	结论
参比	3.81	0.28		
受试分散片	3.85	0.39	96.544%	等效
受试胶囊	4.00	0.38	84.226%	等效
受试片剂	3.69	0.38	82.680%	等效

表5 $AUC_{0 \rightarrow 24}(\mu g \cdot h/mL)$ 的生物等效性检验

Tab 5 The bioequivalence of $AUC_{0 \rightarrow 24}(\mu g \cdot h/mL)$

	均值	标准差	正态相似度	结论
参比	18.81	4.42		
受试分散片	17.17	3.56	88.492%	等效
受试胶囊	16.87	3.46	86.343%	等效
受试片剂	17.92	3.28	93.440%	等效

表6 $AUC_{0 \rightarrow \infty}(\mu g \cdot h/mL)$ 的生物等效性检验

Tab 6 The bioequivalence of $AUC_{0 \rightarrow \infty}(\mu g \cdot h/mL)$

	均值	标准差	正态相似度	结论
参比	19.57	4.55		
受试分散片	17.86	3.72	88.416%	等效
受试胶囊	17.68	3.61	87.105%	等效
受试片剂	18.62	3.38	93.208%	等效

表7 $t_{1/2}(h)$ 的生物等效性检验

Tab 7 The bioequivalence of $t_{1/2}(h)$

	均值	标准差	正态相似度	对数正态相似度	结论
参比	3.73	0.73			
受试分散片	3.58	0.79	94.318%	88.187%	等效
受试胶囊	3.86	0.65	94.573%	86.200%	等效
受试片剂	3.46	0.82	90.149%	81.525%	等效

表 8 $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$) 的生物等效性检验

Tab 8 The bioequivalence of $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)

	均值	标准差	正态相似度	对数正态相似度	结论
参比	2.04	0.37			
受试分散片	2.06	0.35	98.298%	97.123%	等效
受试胶囊	1.92	0.36	90.612%	91.147%	等效
受试片剂	1.99	0.35	90.954%	97.063%	等效

表 9 K_e (h^{-1}) 的生物等效性检验

Tab 9 The bioequivalence of K_e (h^{-1})

	均值	标准差	正态相似度	对数正态相似度	结论
参比	0.18	0.03			
受试分散片	0.17	0.03	90.546%	90.487%	等效
受试胶囊	0.18	0.03	99.865%	99.865%	等效
受试片剂	0.17	0.03	90.546%	90.487%	等效

3.3 结论

①从实验数据角度证明了对照品和检测品均为正态分

布、对照品和检测品均为对数正态分布时的相似度分析与传统等效性分析具有同一性。②从实验数据角度证明了对数正态分布比正态分布相似度计算具有较高的精确度,但对实验条件也要求很高;如果实验条件不是很好,建议使用正态相似度计算。

参考文献

[1] 刘玉秀,姚晨,等. 多交叉设计生物利用度试验的等效性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2002,18(3)219-223.

[2] 张学中,马林茂. 借助实例介绍生物等效性实验的统计设计与分析[J]. 中国临床药理学杂志,1999,15:216-219.

[3] 刘玉秀,洪立基. 新药临床研究设计与统计分析[M]. 南京大学出版社,1999:336-344.

收稿日期:2005-06-28