

吸入制剂体外群体生物等效性的研究进展

管 苹¹, 张成飞¹, 周学海¹, 王亚江¹, 孙 亮², 张 杰^{2*}

1. 天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300300

2. 天津金耀集团有限公司, 天津 300450

摘要: 为了保证吸入制剂原研药和仿制药体内体外生物等效性, 美国食品药品监督管理局(FDA)颁布的指导原则中明确要求对吸入制剂体外非临床研究数据采用群体生物等效性统计分析方法。综述了FDA对吸入制剂体外群体生物等效性研究方面的建议, 统计方法原理, 相关参数的计算及等效性判断标准并阐述了国外文献的研究实例, 旨在为我国吸入制剂仿制药的体外等效性统计方法学研究提供合理可靠的依据。

关键词: 吸入制剂; 群体生物等效性; 体外研究; 统计分析方法

中图分类号: R944.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 12-2309-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.003

Research progress of *in vitro* population bioequivalence for inhaled drug products

GUAN Ping¹, ZHANG Chengfei¹, ZHOU Xue-hai¹, WANG Yajiang¹, SUN Liang², ZHANG Jie²

1. Tianjin Pharmaceutical Tech-Development Co., Ltd., Tianjin 300300, China

2. Tianjin KingYork Group Co., Ltd., Tianjin 300450, China

Abstract: In order to ensure the *in vivo* and *in vitro* bioequivalence of test and reference inhaled drug products, data from *in vitro* non-clinical studying performance characteristics of the population bioequivalence statistical test explicitly required by the US Food and Drug Administration (FDA) guidelines for inhaled drug products. This article summarizes the FDA's recommendations on *in vitro* population bioequivalence for inhaled drug products, the principles of statistical methods, the calculation of relevant parameters, the criteria for equivalence determination and examples of foreign literature studies. The purpose is to provide a reasonable and reliable scientific basis of *in vitro* statistical equivalence methodology for inhaled generic drugs in China.

Key words: inhalation products; population bioequivalence; *in vitro* performance; statistical testing

目前用于治疗哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)等常见呼吸道疾病的主要药物是糖皮质激素类和局部吸入型支气管扩张剂, 这些药物可以经过雾化吸入器(nebulizer)、计量吸入器(MDI)、干粉吸入器(DPI)给药装置^[1], 形成气溶胶或雾化成液滴传送到肺部而产生局部或全身疗效, 有效地避免肝脏首过效应, 有利于治疗婴幼儿、老年人等特殊人群呼吸系统疾病^[2]。但是经口腔吸入和鼻腔喷雾剂(OINDPs)给药后在体内的吸收程度和速度存在一定的差异, 如果单一地选择体内药动学参数为评价指标评价进入血液循环中的药物浓度则难以证明仿

制药与原研药的生物等效性^[3]。

为了更好地评价吸入制剂的安全性和有效性, 近十年来吸入制剂生物等效性的测定一直成为制药工业的研究热点。2003年美国食品药品监督管理局(Food & Drug Administration, FDA)明确并详细地给出生物等效性的定义。生物等效性是指“以同等或相似的试验条件为前提, 给予等物质的量剂量的生物等效性药品或替代性药品, 其活性基团或活性成分在作用部位上, 其吸收程度和速率无显著性统计学差异”^[4]。早在20世纪90年代中期, FDA推荐采用集合证据加权法(weight of evidence), 通过体

收稿日期: 2019-09-30

基金项目: 国家科技部重大专项(2017ZX09201002)

第一作者: 管 苹(1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向向药物新剂型开发与应用。E-mail: guanpingedu@163.com.

*通信作者: 张 杰, 男, 高级工程师, 国务院政府特殊津贴专家。E-mail: zhangjie@tjpc.com.cn

外研究、体内药动学、临床终点或药效学研究3个方面建立吸收量-效应关系模型并综合评价吸入制剂系统暴露量-效应关系^[5]。Lee等^[6]论证了OINDPs给药后,在支气管和肺部中的浓度和血药浓度不同步,药物暴露量-效应关系缺乏关联性,由此认为对OINDPs建立稳健的体内生物等效性的研究极具挑战性。鉴于此,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)^[7]、澳大利亚药品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)^[8]、加拿大药品管理局(Health Canada, HC)^[9]等官方机构建议对吸入制剂进行体内、体外生物等效性相结合的研究。

FDA于1999年6月和8月指导原则草案中公布了体外生物等效性统计数据^[10],在2003年FDA又颁布了标题为《用于局部用的鼻腔喷雾剂和鼻腔喷雾剂的生物利用度和生物等效性研究》的工业指南^[4],介绍了体外等效性测试统计方法采用非剖面法和剖面法,其中非剖面法包括雾化装置寿命、填充量、粒径分布、喷雾模式、含量均匀性;而剖面法则适用于通过级联惯性撞击法测得空气动力学粒径分布,由于该统计分析方法在不同样本量统计方面存在缺陷,没有对是否等效性具体准则加以权衡,因而在实践方面有待进一步完善。于是在2011年,来自FDA仿制药办公室的Li等^[11]在GPhA/FDA技术大会上指出对OINDPs产品体外实验数据推荐统的统计方法为群体生物等效性(PBE),此次会议的建议具体反映在FDA颁布的《吸入用布地奈德混悬剂指导原则草案》中^[12]。PBE统计方法对于参比制剂和受试制剂样本间、样本内差异计算更加严谨并且明确建立了生物等效性评价标准,故硫酸沙丁胺醇喷雾剂^[13]、丙酸氟替卡松沙美特罗复方粉雾剂^[14]、噻托溴铵粉雾剂^[15]等体外生物等效性评价均参照了该指导原则。

通常对于等效性研究有两种统计分析方法,平均生物等效性(ABE)和PBE。ABE只比较了产品总体的平均值,对于存在方差非齐性的产品评价受到局限性,不足以确保受试制剂和参比制剂的生物等效性,故FDA引入PBE统计方法,可以克服传统ABE的缺陷,即PBE可以在群体水平上,比较受试制剂和参比制剂之间平均值和变异性。Grcia-Arieta等^[18]认为与经典的ABE相比,PBE比较范围更宽,因为PBE统计方法可接受范围是将参比制剂和受试制剂之间所有的变异进行比较,在这种情况下,可接受标准就是参比制剂自身的变异大于受试

制剂之间的变异。Nakai等^[19]也报道了类似的研究结果,与ABE相比,PBE是良好的可信赖的评估统计方法。鉴于此,本文参考FDA颁布的一系列指导原则以及国外药学研究者和统计学家撰写的相关论文,综述了关于OINDPs体外群体生物等效性统计方法的研究进展、PBE分析统计的原理、相关中间参数计算方法以及及PBE应用实例等,以期为国内同道提供文献支持。

1 PBE计算原理

2012年9月FDA指导原则颁布《吸入用的布地奈德指导原则草案》中论证了群体生物等效性的计算方法即采用参比标准和常数标准混合标度法,受试制剂与参比制剂(T/R)之间的变异小于等于参比制剂(R)自身的变异^[12]。

1.1 建立PBE标准

依据混合标度法,当 σ_r 过小时采用参比标准计算(公式1)容易出现I类错误,因而当 $\sigma_r \leq \sigma_{T0}$ 时运用常数标准计算(公式2),其参比标准及常数标准的线性方程分别为:

当 $\sigma_r > \sigma_T$ 时,选用参比标准,公式1:

$$\eta_1 = (\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_T^2 - \sigma_R^2) - \theta_p \cdot \sigma_R^2 < 0$$

当 $\sigma_r \leq \sigma_{T0}$ 时,选用常数标准,公式2:

$$\eta_2 = (\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_T^2 - \sigma_R^2) - \theta_p \cdot \sigma_{T0}^2 < 0$$

公式1和公式2中, μ_T 与 μ_R 分别为T(对数形式)和R(对数形式)的总体均值; σ_T^2 与 σ_R^2 分别为T和R的总体方差;分别为T和R的总体方差, $\sigma_T = 0.1$, $\theta_p = 2.0891$ 为FDA推荐的常数,即当满足在确定样本量的情况下,计算公式1或公式2等式左边值于线性化标准95%置信区间上限值 $H\eta$,当 $H\eta \leq 0$ 时,T与R是等效的,且T/R几何平均值的点估计值应在80%~125%。

1.2 估计线性标准

基于混合标度法和判断准则,参比标准及常数标准的无偏估计分别设为:

当 $\sigma_r > \sigma_T$ 时,选用参比标准,公式3:

$$\hat{\eta}_1 = \Delta^2 + B_T/m + (m-1)W_T/m - W_R(1+\theta_p) \cdot (m-1)/m$$

当 $\sigma_r \leq \sigma_{T0}$ 时,选用常数标准,公式4即:

$$\hat{\eta}_2 = \Delta^2 + B_T/m + (m-1)W_T/m - B_R/m - (m-1) \cdot W_R/m - \theta_p \cdot \sigma_T^2$$

公式3和公式4中 $\Delta = \bar{X}_{\cdot T} - \bar{X}_{\cdot R}$;m为生命周期的阶段数; W_T 与 W_R 分别为T,R的瓶内差异; $(B_T - W_T)/m$ 与 $(B_R - W_R)/m$ 分别为T,R瓶间差异。

1.3 线性点估计值和95%置信区间

计算参比标准线性化点估计值方程:

$$Eq = E_D + E_I + E_2 + E_{3S} + E_{4S};$$

计算参比标准95%置信区间 $H\eta_1$, 公式5:

$$H\eta_1 = (E_D + E_I + E_2 + E_{3S} + E_{4S}) + (U_D + U_I + U_2 + U_{3S} + U_{4S})^{1/2}$$

公式5中参比标准($\sim \eta_1$)为95%置信区间上限值, $\alpha = 0.05$ 。

计算常数标准线性化点估计值方程:

$$Eq = E_D + E_I + E_2 + E_{3C} + E_{4C} - \theta_p \cdot \sigma_{T0}^2;$$

计算常数标准95%置信区间 $H\eta_2$, 公式6:

$$H\eta_2 = (E_D + E_I + E_2 + E_{3C} + E_{4C} - \theta_p \cdot \sigma_{T0}^2) + (U_D + U_I + U_2 + U_{3S} + U_{4S})^{1/2}$$

公式6中($\sim \eta_2$)常数标准为95%置信区间上限值, $\alpha = 0.05$ 。当自由度为 $\zeta_T \cdot n_{T-1}$ 时, 服从 $X^2_{\zeta_T \cdot n_{T-1}}$ 卡方分布。当生命周期 $m = 1$ 时, FDA 建议 E_2 、 E_{4S} (公式5), E_2 、 E_{4C} (公式6) 和及分别对应的 H 和 U 可忽略计算。当生命周期 $m \geq 2$ 时, 方可使用上述方程。

2 PBE 应用实例

FDA 指导原则中指出对 OINDPs 产品进行体外测试项目: 单次撤出含量、空气动力学粒径分布 (APSD)、粒度、喷雾模式和喷雾几何等, 应用 PBE 统计模型, 评价其受试制剂和参比制剂生物等效性要求包括以下 4 个方面^[12]。(1) 实验设计: 受试制剂和参比制剂至少各 3 批, 每个批次 10 个给药装置, 收集每个给药装置的生命周期从开始 (B), 中间 (M), 结束 (E) 测试数据; (2) 对体外数据总体平均值及批次内和批次间变异进行对数转换; (3) PBE 统计模型中生物等效性界限值 (θ_p) 为 2.089 1; (4) 运用 PBE 统计方法计算比较参比制剂和受试制剂之间平均值和总体变异, 以此判断受试制剂和参比制剂生物等效性。

2.1 单次撤出含量

单次撤出含量 (SAC) 采用经过验证的设备^[20]对产品的生命周期开始、中间、结束喷次 3 个阶段测定, 每次测试撤出次数为 1 次。FDA 推荐 SAC 为体外等效性评价指标之一。国际药用气雾剂联盟 (IPAC-RS) PBE 工作小组收集了 MDI (参比制剂和受试制剂) 真实的体外测试项目 SAC 的工业数据, 应用 FDA 推荐的 PBE 统计方法计算得到批次间的差异在很大程度上影响了总体变异, 可能改变等效性结论的判断; 研究还证实了 Morgan 等^[21]之前的研究对体外工业数据 SAC 进行对数转换缺乏可信赖的依据, 因此, IPAC-RS 的 PBE 小组认为对 FDA 建议 PBE 方法应进一步延伸, 尤其用于模拟计算批

次间差异的统计方法^[22]。

2.2 空气动力学粒径分布

APSD 通常由撞击器法测试计算得到, 表征参数为微细粒子分数 (FPF)、微细粒子质量 (FPD)、质量中值粒径 (MMAD)、几何标准偏差 (GSD) 和撞击器微粒质量之和 (ISM) 为等同于 APSD 的体外等效性评价依据。其中 FDA 将 ISM 定义为级联撞击器各个级微粒质量之和 (第 1 级到第 8 级) 加上终端微孔收集器微粒质量的总和, 由于适配器和人工喉上缺少有效的截止粒径范围, 因此 ISM 不包括该阶段收集到的微粒质量^[12]。

IPAC-RS 的 PBE 统计工作组进一步优化 PBE 统计方法, 鉴于体外生物等效性统计方法应用于工业中 MDI 数据时存在的不足, 主要包括 3 个方面^[23]: (1) 未能考虑批次间差异而做出错误的等效性判断; (2) 由于抽样批次数量少, 导致批次间变异性小; (3) 用于等效性评估的体外数据进行对数转换时缺乏依据, 导致出现与 FDA 在质量控制测试中提供的 APSD 性能表征的正常假设不一致。于是 IPAC-RS 的 PBE 工作组收集并分析了 MDI 体外测试项目 ISM 的工业数据, 在 FDA 推荐的 PBE 统计模型的基础上进行拓展, 将批次内和批次间的抽样批次由原来的 3 批增加到了 6 批, 这样可以解决前两个方面的不足。但当批次间的变异性高时, 增加其中 1 个批次测试数量, 会增加错误的等效性判定概率。在这种情况下, 如果在实验设计中没有充分处理批次间高变异性, 那么在统计模型计算时会忽略批次内和批次间的变异, 做出错误的决定; 而第 3 个方面的不足并没有通过增加样本量解决问题。因此 IPAC-RS 的 PBE 工作组建议应进一步研究等效性评估中对体外数据进行对数转换的适用性, 以提供标准的等效性判断的方法。

2.3 粒度和喷雾模式

FDA 指导原则中指出采用几种不同的粒径分布 (PSD) 的表征参数 Dv_{10} 、 Dv_{50} 、 Dv_{90} 及 span 值 [$Span = (Dv_{90} - Dv_{10}) / Dv_{50}$] 以评价体外群体生物等效性; 国内研究人员对根据 2012 年 FDA 颁布的吸入用的布地奈德混悬剂指导原则列举的模拟数据, 基于推荐的 PBE 统计方法, 进行编程软件的计算, 重现了 FDA 指导原则的等效性的结果, 还进一步预估参比制剂和受试制剂的等效粒径范围, 拓展了 PBE 统计分析方法的应用价值^[24-25]。

喷雾模式 (SP) 也是 FDA 要求体外等效性测试的项目之一, SP 是指采用高速相机和激光光板技术

的无冲击方法,具有触发数据和光强分布的喷雾模式可以提供完整的雾化过程表征信息,SP参数为喷雾面积和椭圆度^[26]。Grmaš等^[27]评估了ABE和PBE统计方法,以确定最适合于鼻腔喷雾剂产品体外生物等效性检测的方法,选用体外等效性测试项目分别为PSD和SP,采用PBE和ABE方法比较对6批Nasonex[®]鼻腔喷雾剂PSD和SP体外数据进行模拟计算,研究结果表明span值和椭圆度,属于低变异参数;Dv50属于中等变异参数;喷雾面积属于高变异参数,但与ABE相比,PBE统计方法更加准确且获得更高的等效性通过率(PBE通过率为90%),因Grmaš等对FDA推荐PBE统计模型中生物等效性界限值(θ_p)进行自举法(Bootstrap)筛选,计算得到SP中参数面积最佳(θ_p)值为6.089,PSD中参数Dv50最佳 θ_p 值为6.589(FDA建议 θ_p 值是2.0891),而ABE的不足之处在于,无法控制参比制剂之间的变异性。由此可见,在使用PBE统计方法分析体外生物等效性检测数据之前,先用自举法对参比制剂自身比较以筛选最合适的 θ_p 值,确保通过PBE合格概率在90%以上。

3 结语

OINDPs产品是近年来快速开发的新型剂型之一,由于该类制剂给药装置和体内药动学及药效学研究的复杂性,来自监管机构、学术界和工业界的研究者意识到仿制药和原研药体内体外生物等效性评价的重要性,经典的ABE方法单独地评价吸入制剂体内药代动力学特征,已无法有效地证明其受试制剂与参比制剂的等效性,因此体外非临床研究至关重要。

吸入制剂仿制药的研发水平在国内尚未成熟,对于体外群体生物等效性评价的研究,国内可以借鉴美国、欧盟等发达国家颁布的指导原则,如FDA在丙酸氟替卡松粉雾剂、硫酸沙丁胺醇喷雾剂、噻托溴铵粉雾剂、丙酸氟替卡松沙美特罗复方粉雾剂、吸入用布地奈德混悬剂、二丙酸倍氯米松喷雾剂、盐酸奥洛他定鼻腔喷雾剂^[11-17]等指导原则中明确指出采用PBE统计方法来评估体外数据,可为我国吸入制剂仿制药质量与疗效一致性评价提供可靠的依据。

本文综述了FDA指导原则对此类制剂的监管要求,阐述国外专家对吸入制剂体外群体生物等效性统计方法研究进展,并从单次撤出含量、空气动力学粒径分布、粒度和喷雾模式等方面举例说明PBE统计方法分析判断生物等效性的研究结果。

综上,笔者认为基于FDA推荐的PBE统计方法应深入地开发与完善,譬如:一方面指导原则中未考虑批次内和批次间的差异问题,体外等效性判断缺乏支持性证据,文献报道可通过增加样本量或对每个参数重复测量,来正确评价PBE通过率;另一方面指导原则中对规定的生物等效性界限值 θ_p 值存在争议,相关文献报道证明可通过过自举统计方法筛选最佳的 θ_p 值,来提高PBE合格概率。综合上述两方面内容,可比较合理地评价原研药和仿制药的生物等效性,为临床提供高质量的吸入制剂。

参考文献

- [1] Geller D E. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler [J]. Respir Care, 2005, 50(10): 1313-1321.
- [2] Mohammed A. Engineered aerosol medicine and drug delivery methods for optimal respiratory therapy [J]. Respiratory Care, 2014, 59(10): 1608-1610.
- [3] Sapakal V, Govindasamy J. Bioequivalence of Orally Inhaled Drug Products: Focus on Current Regulatory Perspectives [J]. Indian Med Gazette, 2015, 6: 1-4.
- [4] FDA. Guidance for industry—bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action—draft guidance [EB/OL]. (2003-04-05) [2019-09-02]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070111.pdf>.
- [5] Sau L. Scientific and regulatory considerations for bioequivalence (BE) of dry powder inhalers (DPIs). GPhA/FDA 2011 Fall Technical Conference [EB/OL]. (2011-10-04) [2019-09-02]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM292652.pdf>.
- [6] Lee S, Adams W, Li B, et al. Considerations to support bioequivalence of locally acting drugs in dry powder inhalers for lung diseases [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2009, 11: 414-423.
- [7] European Medicines Agency. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products (emea/chmp/qwp/49313/2005corr) [EB/OL]. (2006-06-21) [2019-09-02]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf.
- [8] Therapeutic Goods Administration. Guidance19: inhalation and nasal medicines [EB/OL]. (2013-08-09) [2019-09-02]. <https://www.tga.gov.au/file/5212/download>.

- [9] Health Canada. Guidance for industry pharmaceutical quality of inhalation and nasal products [EB/OL]. (2006-04-13) [2019-09-02]. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/inhalationnas-eng.pdf.
- [10] FDA. Statistical information from the June 1999 draft guidance and statistical information for *in vitro* bioequivalence data posted on August 18, 1999 [EB/OL]. (1999-08-18) [2019-09-02]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070118.pdf>.
- [11] Li B, Ren K. A step-wise procedure for population bioequivalence (PBE) analysis of orally inhaled and nasal drug product (OINDP) bioequivalence studies [EB/OL]. (2011-10-04) [2019-09-02]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDGenerics/UCM292652.pdf>.
- [12] FDA. Draft guidance on Budesonide [EB/OL]. (2012-09-12) [2019-09-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide_Inhalation_Sus_20929_RC_09-12.pdf.
- [13] FDA. Draft guidance on albuterol sulfate, aerosol, metered [EB/OL]. (2016-12-16) [2019-09-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Albuterolsulfate_metered_inhalation_aerosol_RLD_020503;020983;021457_RV12-16.pdf.
- [14] FDA. Draft guidance on Fluticasone propionate; Salmeterol xinafoate, powder, inhalation [EB/OL]. (2013-09-13) [2019-09-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/FluticasonePropionate_SalmeterolXinafoate_021077_RC09-13.pdf.
- [15] FDA. Draft guidance on Tiotropium bromide, powder, inhalation [EB/OL]. (2017-10-17) [2019-09-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Tiotropiumbromide_inhalationpowder_NDA021395_RC1_0-17.pdf.
- [16] FDA. Draft guidance on Beclomethasone dipropionate, Aerosol, Metered, inhalation [EB/OL]. (2019-05-21) [2019-09-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Beclomethasonedipropionate_Inhalation_AerosolMetered_NDA207921_PSG_RCMay2_019.pdf.
- [17] FDA. Draft guidance on olopatadine hydrochloride, Spray, Metered, Nasal [EB/OL]. (2016-10-16) [2019-09-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Olopatadinehydrochloride_nasal_metered_spray_RLD02_1861_RC09-16.pdf.
- [18] Garcia-Arieta A. A European perspective on orally inhaled products: *in vitro* requirements for a biowaive [J]. *Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2014, 27(6):419-429.
- [19] Nakai K, Fujita M, Tomita M. Comparison of average and population bioequivalence approach [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002, 40(9): 431-438.
- [20] United States Pharmacopeia (USP) chapter <601> — aerosols, nasal sprays, metered dose inhalers, and dry powder inhalers [EB/OL]. (2017-08-01) [2019-9-12]. <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp40/PDF/0388-0414.pdf>.
- [21] Morgan B, Strickland H. Performance properties of the population bioequivalence approach for *in vitro* delivered dose for orally inhaled respiratory products [J]. *Aaps J*, 2014, 16(1): 89-100.
- [22] Morgan B, Chen S, Christopher D, et al. Performance of the population bioequivalence (PBE) statistical test using an IPAC-RS database of delivered dose from metered dose inhalers [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(3): 1410-1425.
- [23] Chen S, Morgan B, Beresford H, et al. Performance of the population bioequivalence (PBE) statistical test with impactor sized mass data [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20: 296-307.
- [24] 管宴萍, 姜福林, 黄民, 等. 体外群体生物等效性的统计分析方法 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(23): 93-96.
- [25] 臧云娜, 俞森, 杨劲. FDA对吸入制剂与纳米注射剂体外群体生物等效性研究相关指导原则 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(10): 1116-1121.
- [26] Guo C, Doub W H, Kauffman J F. Propagation of uncertainty in nasal spray *in vitro* performance models using monte carlo simulation: part I. model prediction using monte carlo simulation [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(4): 2114-2122.
- [27] Grmaš J, Vesna L, Rok Det al. a novel simulation-based approach for comparing the population against average bioequivalence statistical test for the evaluation of nasal spray products on spray pattern and droplet size distribution parameters [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(1): 38-52.