

IVIVR的建立方法及应用

梁雨婷,周琮杰,许华容,李清*

(沈阳药科大学药学院,辽宁沈阳110016)

摘要:药品的体外特性和体内吸收过程之间的相关性一直是研究者的重点和难点,如何通过某些体外特征来评价药物在体内的药代动力学过程对于药品的质量控制有重大意义。体内体外关系(IVIVR)是相对于体外外相关性(IVIVC)提出的一种预测性的数学模型,旨在建立药物制剂的体内生物学过程和体外释放特性之间的关系。本文介绍了IVIVC和IVIVR的建立流程,系统总结了IVIVC和IVIVR的异同点,重点讨论了近年来IVIVR的研究进展。

关键词: IVIVR; IVIVC; 体外释放特性; 体内生物学过程

中图分类号: R 917

文献标志码: A

在仿制药的申报、新药物的开发以及药品质量控制过程中,常采用临床试验来确保药物的一致性和安全性,但由于临床试验时间长,风险大且成本高,所以近年来致力于开发可以用体外试验来反映体内过程的方法^[1]。固体口服制剂给药进入胃肠道后,必须先溶出释放才能被吸收,从而发挥药效,所以药物溶出过程与体内吸收密切相关,对于大部分药物而言,体外溶出度试验在一定程度上可以反映其在体内的吸收程度^[2],因此提出了体外外相关性(IVIVC, *in vitro/in vivo correlation*)的概念。IVIVC表示体外特征(通常是药物的体外释放速率或释放程度)与体内反应(如血浆药物浓度或吸收的药物总量)之间的线性关系^[3],通过建立可信的IVIVC,可以达到用体外试验替代临床试验来评价药物质量的目的,但由于IVIVC建立要求比较严苛,其应用主要集中于体外溶出对体内过程影响较大的药物,因此提出了体内外关系(IVIVR, *in vitro/in vivo relationship*)的概念。除了可以描述IVIVC所包含的线性相关关系,IVIVR还可以用非线性相关的关系来描述,其中也包括体外特征不影响体内吸收的特殊情况^[4],它以数学建模为研究方法,可以实现体外数据对于药物药代动力学过程的预测性,已经被广泛应用在药物开发的各个阶段。本文通过介

绍IVIVC和IVIVR的建立流程,分析其优势及在应用上的局限性,从而系统总结了IVIVC和IVIVR的异同点,重点讨论了近年来IVIVR的研究进展,旨在为药物研发、溶出条件筛选以及仿制药一致性评价等提供新的研究思路。

1 IVIVC的建立

按照美国食品药品监督管理局(FDA)发布的《口服缓释制剂体内外相关性研究技术指导原则》,将IVIVC分为A、B、C和多重C级。A级相关表示体外整个释放过程与体内整个反应时间过程如药时曲线之间具有点对点的相关性;B级相关指的是可以表征体外和体内时间过程特征参数之间的相关性,如以下参数:平均体外溶出时间和平均体内溶出时间,平均体外溶出时间和平均体内滞留时间,体外溶出速率常数和吸收速率常数;C级相关指的是一个固定时间的溶出参数(如溶出达到50%的时间)与一个药代动力学参数(如药时曲线下面积或达峰浓度)之间的单点相关性;多重C级指的是多个时间点的药物溶出量与多个药代动力学参数之间的多点相关性。其中B、C、多重C级不能反映出完整的体内药时曲线,而A级IVIVC可以提供最多的信息,建议优先选用A级IVIVC^[3,5-6],因此我们以A级IVIVC为

收稿日期:2021-08-23

基金项目:重大新药创制国家科技重大专项(2017ZX09101001);国家自然科学基金资助项目(81973464/H3203);2019年辽宁省“百千万人才工程”资助项目(A-37);辽宁特聘教授资助项目(李清);沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(RC190505)

作者简介:梁雨婷(1997-),女(汉族),山西吕梁人,硕士研究生, E-mail 2911769533@qq.com; *通信作者:李清(1976-),女(汉族),辽宁沈阳人,教授,博士生导师,主要从事药物分析和临床药学的研究, Tel. 024-43520589, E-mail lqyxm@hotmail.com。

例来具体介绍 IVIVC 的建立过程。

1.1 A 级 IVIVC 的创建和评价

美国药典、FDA 及许多公开发表的文献^[3,7-9]均介绍了如何创建和评价 IVIVC,流程图见图 1,最常见的 A 级 IVIVC 的创建和评价的步骤如下。

(1) 数据收集:在相同溶出条件下具有不同释放速率的两种或两种以上的处方制剂的体外溶出数据,以及上述处方制剂的人体药代动力学(PK)数据;

(2) A 级 IVIVC 的创建:对药-时曲线进行反

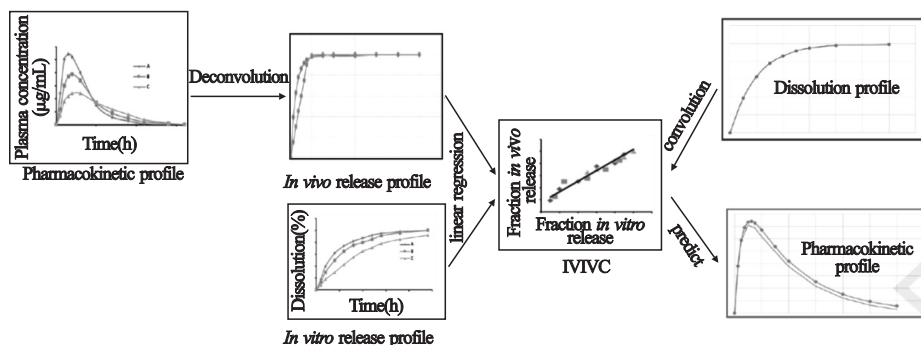


Fig. 1 The establishment process of IVIVC

图 1 IVIVC 的建立流程

1.2 IVIVC 的优势以及局限性

通过建立可信的 IVIVC,就可以根据线性回归方程结合体外溶出曲线推导出体内吸收曲线,进而得到体内 PK。

IVIVC 尚未被充分利用,可能有以下几点原因:

(1) FDA 在建立 IVIVC 的指导原则中指出至少使用两种不同释放速率的制剂构建和验证 IVIVC,但一般建议三种或三种以上,然而在不改变其制剂成分的情况下难以获得建立 IVIVC 模型所需的不同的溶出速率的制剂,可能需要精准的制剂设计^[5];

(2) 如果要建立 A 级 IVIVC,即体外整个释放过程与体内整个反应过程之间的点与点对应关系,建立模型所需的制剂都应该使用相同的时间标度,如果每个制剂使用了不同的时间标度,则说明建立的 IVIVC 模型无效^[3];

(3) 不同的药物在复杂的胃肠道生理环境中释放过程是有差异的,影响因素众多,目前没有一种体外方法能够完全准确模拟药物在体内的溶出过程,从技术难度及时间、成本角度考虑,IVIVC 并不适用于所有药物^[10];

(4) 生物药剂学分类系统(BCS)是建立

卷积得到体内吸收曲线,再结合体外溶出数据,对二者进行线性回归,绘制体内吸收-体外释放相关性曲线;

(3) A 级 IVIVC 的评价:根据用于创建 IVIVC 模型的各制剂的溶出数据预测相应的体内 PK,然后与实测体内 PK 比较,从而进行内部预测能力评价。根据与创建 IVIVC 模型时所用制剂不同释放速率制剂的溶出数据预测相应的体内 PK,然后与实测体内 PK 比较,从而进行外部预测能力评价。

IVIVC 的理论基础,对于 BCS III 和 BCS IV 类药物,溶出并不是影响其吸收程度的限制性因素,仅仅基于体外溶出和体内 PK 难以建立体内外相关性,所以 IVIVC 较多的应用于体外溶出对体内过程影响较大的 BCS II 类药物^[11]。

2 IVIVR 的建立

2.1 收集模型建立所需的数据

模型建立所需要的数据,包括但不限于:

(1) 物理化学参数及制剂学参数:结构式、分子量、不同 pH 条件下的溶解度、脂溶性、渗透性、pKa、熔点、化学降解速率、剂型、给药剂量、给药体积、胃肠道平均沉淀时间、粒子密度、扩散系数、粒径等;

(2) 药代动力学参数:将人体或动物静脉给药 PK 数据导入软件后可以构建药物处置模型,计算得出药物最优房室模型,以及清除率和分布体积等参数;

(3) 不同剂量口服给药 PK 数据;

(4) 不同 pH 条件下的体外溶出数据。

预测模型建立之前应充分了解影响药物溶出和吸收的多个因素及它们之间的相互作用,包括药物的释药机制、pH 对药物溶出的影响、渗透和

转运途径、代谢途径等相关信息。当药物的转运以及代谢过程比较复杂并且直接影响到药物吸收情况时,模型建立还需要考虑转运体和代谢酶的相关数据。前期数据收集工作是建立一个可靠的预测模型最重要的步骤之一,数据的完整性和准确性直接影响到预测与实测 PK 的吻合程度,而且不同类型的化合物对不同参数的敏感程度不同,敏感性的参数尤其需要注意数据的准确性^[12]。

2.2 预测模型的建立

综合药物基本信息、预测软件内置的胃肠道吸收模型以及药物静脉的处置模型,共同搭建预测模型,对药物静脉给药体内 PK 进行预测,并与实测 PK 数据进行比较。评价参数为药时曲线下面积(AUC)、达峰时间(t_{max})和达峰浓度(C_{max}),评价指标为预测误差百分比(PE),应符合可接受标准, $PE = [(实测值 - 预测值) / 实测值] \times 100\%$ 。

用建立好的预测模型对口服给药 PK 数据进行预测,并与实测 PK 数据进行比较,评价参数与评价指标同上,应符合可接受标准。

对于溶出对吸收影响较大的药物而言,也可以结合体外溶出数据共同预测口服药物 PK,其中 z-factor 溶出模型是常用的溶出模型之一, z-factor 是溶出速率常数,由药物溶出速率和在介质中的表观溶解度决定,主要用于对 BCS II 类速释制剂

体内溶出特征的模拟^[13],体外溶出曲线通过 z-factor 溶出模型转化为一个 z-factor 值,该值作为与溶出相关的参数输入软件中参与预测模型的建立。

2.3 预测模型的验证和优化

当生产工艺发生一定程度的变更或由于处方改变引起药物溶出过程发生变化时,为了保证所建立的模型仍具有准确预测药物体内 PK 的能力,必须对模型进行验证,建议使用未用于模型建立的数据如不同剂量或剂型的口服给药 PK 数据来验证模型的预测能力,评价参数与评价指标同上,应符合可接受标准。

当误差较大时,模型需要进行调整优化,建议重新评估开发模型所用参数的准确性,或者进行参数敏感性分析来确定模型建立的关键参数,从而有针对性的进行调整,任何参数的修改都应该有明确的阐述和科学的证明。IVIVR 的建立流程总结如图 2。

对于 IVIVR 的建立与评估,目前尚未见相关的指导原则。Jereb 等^[14]提出,当无法按照法规指导建立 IVIVC 时,IVIVR 可以作为另一种研究思路,经过验证的生理药代动力学(PBPK)吸收模型能够准确预测药物体外溶出对药物体内吸收的影响,该研究还提出,由于目前没有相关指南,因此可以借鉴 IVIVC 指南作为 IVIVR 模型的评估标准。

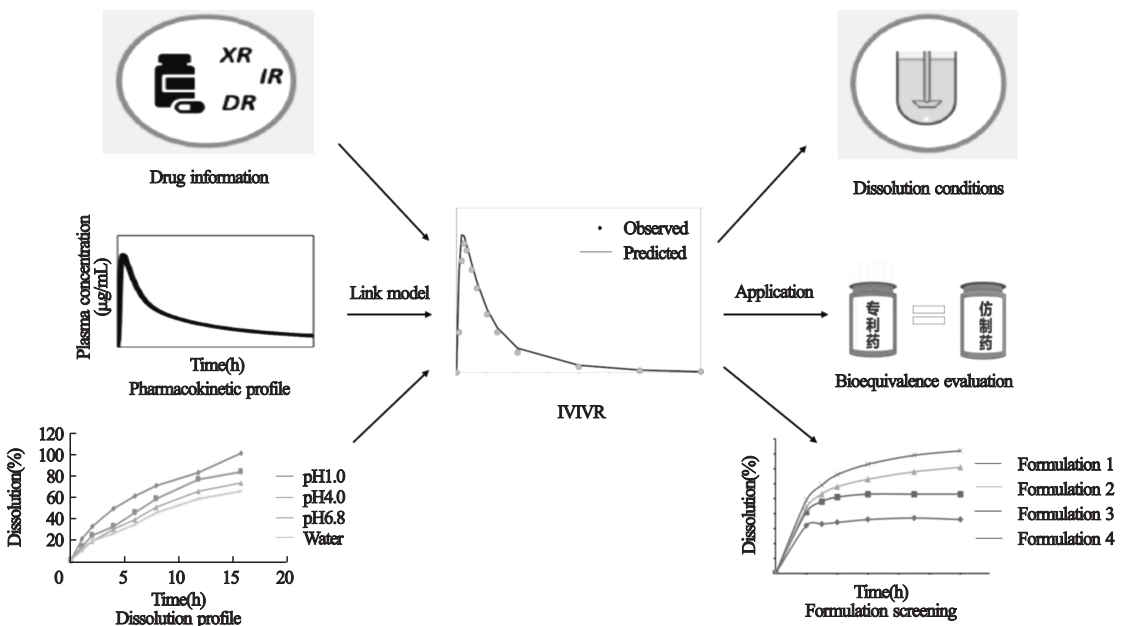


Fig. 2 The establishment process of IVIVR

图 2 IVIVR 建立流程图

3 IVIVR 与 IVIVC 的异同

由于药物在人体内复杂的生物学过程,要实现用体外试验预测其在体内的药代动力学过程的

目的,IVIVC 的评价体系非常严格,导致其应用有许多局限性,IVIVR 的提出在一定程度上可以弥补 IVIVC 的不足,IVIVR 与 IVIVC 的异同见表 1。

Table 1 Similarities and differences between IVIVC and IVIVR

表 1 IVIVR 与 IVIVC 的异同

	IVIVC	IVIVR
相同点	以数学建模为基础,用来描述某一药物制剂的体外特征与体内反应间相关关系的数学模型	
不同点	目的	建立线性相关关系
	方法	对数据要求较高: (1) 在相同溶出条件下具有不同释放速率的两种或两种以上的处方 (2) 采用临床交叉试验获取不同种制剂的体内 PK 数据
	应用范围	应用范围窄:较多的应用于体外溶出对体内吸收影响较大的 BCS II 类药物
		建立任何类型关系 对数据要求较低: (1) 一种制剂的溶出曲线 (2) 相对应制剂的体内 PK 数据 应用范围广:可以用于所有口服制剂

4 IVIVR 的研究进展

目前已有许多研究工作者运用 IVIVR 解决了一些药品研发过程中遇到的问题,近三年 IVIVR 的研究案例总结见表 2,这些案例研究主要集中在以下几方面。

4.1 指导先导化合物的筛选和处方开发

药物研发是一个成本高、周期长、风险大的过程,随着新的药物的性质越来越复杂,药物的吸收和临床疗效上的障碍难以克服,导致先导化合物的筛选和处方开发更加困难,所以研究者们一直致力于运用计算机模拟技术提高药物研发的成功率,减少药物出现治疗问题的风险^[15]。

在最初的药物设计阶段,通过预测模型可以对多个候选化合物进行前期筛选,不仅可以减少临床试验数量,节约资源,而且加快了新药申请、仿制药开发等进程,提高了进行生物等效性(BE)评估的资格,为制药公司争取时间和降低成本。Saxena 等^[16]为了评估 pH 对候选化合物 BMS-582949 和 BMS-751324 吸收情况的影响,利用体外溶解度试验结合计算机模拟技术预测药物在人体内的 pH 效应,结果表明 BMS-751324 的溶解度对 pH 的依赖性在一定程度上比 BMS-582949 小,达到了降低 pH 依赖性吸收风险的目的。通过该预测模型,了解了候选化合物在体内的吸收情况,起到了筛选候选化合物的作用。

计算机模拟技术还可以预测辅料种类及用

量、原料药粒径及粒度分布、制剂工艺、剂型等多种条件改变后药物制剂的溶出曲线,探讨在体外溶出度实验中具有不同溶出行为的制剂在体内的吸收情况,从而辅助处方设计与优化,改善药物的释放行为。Rebeka 等^[17]为了考察仿制制剂(非晶型)与参比制剂(晶型)在体外溶出和体内药代动力学之间的差异,分别在空腹人工肠液(FaS-SIF)、饱腹人工肠液(FeSSIF)两种生物相关溶出介质中对模型药物进行了体外溶出度试验,并结合计算机模拟技术预测了食物对该药物体内吸收的影响。结果表明,晶型改变对该模型药物的粒径、溶解度和溶出等方面的影响较大,在建立预测模型的过程中应充分考虑这一因素,食物会增加胃肠道转运时间、胃容量和药物的溶解度。通过 IVIVR 也可以达到提高药物生物利用度,或降低药物对人体的不良影响的目的^[18],Gesenberg 等^[19]结合体外溶出度和计算机模拟预测技术了解模型化合物 pH 依赖性吸收情况,并发现模型药物的硫酸盐形式可以显著缓解 pH 效应,提高该药物在人体内的血药浓度。

4.2 指导药品溶出条件的选择

在口服固体制剂的开发中,低水溶性化合物的数量近年来有了相当大的增加^[20],药物在胃肠道中的崩解和溶出成为影响其生物利用度和药代动力学的关键因素,溶出度试验是一种模拟药物在胃肠道内溶解吸收的常用方法,溶出条件的选择直接影响到溶出度试验的结果,因此如何建立

能准确模拟药物在胃肠道内崩解溶出的体外溶出方法至关重要。

传统的溶出方法采用单一溶出介质和恒定 pH, 仅仅保持了与胃肠道部分区域一致的 pH 值, 不能很好的模拟人体内胃肠道复杂多变的动态生理环境。近年来, 为了使溶出试验更具生物相关性, 人们设计了许多生物相关的溶出介质如: 空腹人工胃液 (FaSSGF)、饱腹人工胃液 (FeSSGF)、FaSSiF、FeSSiF 等, 这些介质同时考虑了胃肠道中缓冲液的种类和浓度, 表面张力, 渗透压胆酸盐、酶和脂质等条件以及食物对药物崩解溶出的影响, 能更好的模拟药物在胃肠道的释放行为^[21]。

基于计算机模拟技术的 IVIVR 是筛选和开发溶出方法的另一种研究思路, 在充分了解药物在体内的吸收过程的基础上, 不同溶出条件下的溶出度试验结合计算机模拟技术, 用于模拟药物在体内的吸收代谢过程, 通过与实测体内 PK 数据比较, 筛选出更具体内相关性溶出条件。可电离药物的溶解度对 pH 有很强的依赖性, 例如 pKa 在 2.0~7.0 范围内的弱碱有可能在小肠中发生过饱和沉淀行为^[22], 所以在溶出度试验中必须考虑人类胃肠道的 pH 梯度对药物溶出的影响, 相应的多室转移模型因此被开发出来, 并且具有准确预测药物在体内吸收的潜力^[23]。Patel 等^[24]为了了解弱碱性药物在胃肠道内的溶解和沉淀过程, 建立了多室转移模型进行溶出度试验, 然后将利用体外数据估算的沉淀率作为一个重要参数参与预测模型的建立, 得到的模拟药时曲线与实测药时曲线基本一致, 表明多室转移模型能更好的模拟弱碱性药物在胃肠道内的溶解吸收过程。

计算机模拟技术还可以直接模拟原料药及其制剂在体外不同溶出条件下的溶出和释放行为, 如仪器转速、介质体积、介质类型等, 以评估溶出条件对体外溶出行为的影响, 帮助了解药物在胃肠道内的崩解溶出行为, 大大降低了制剂在体内释放出现问题的可能性, 为溶出条件的确定节约了时间和成本。Almukainzi 等^[25]通过预测模型模拟了孟鲁斯特纳和格列苯脲在不同溶出条件下溶出释放过程, 之后将模拟溶出曲线与实验曲线进行比较, 评估预测模型对该药物溶出行为的预测能力。结果表明, 胃肠道内的 pH 对两种药物的溶出释放行为影响较大, 使用单一 pH 的溶出

介质时, 模拟溶出曲线与实验曲线有一定的相关性, 当采用动态 pH 的溶出介质模拟时, 该相关性明显增加。因此, 该预测模型很好的模拟了不同溶出条件对药物体外溶出行为的影响, 对溶出条件的确定有一定的指导意义。

4.3 指导仿制药一致性评价

在药物的开发和监管中常利用生物等效性来确保药物的一致性, 生物等效性评价是仿制药一致性评价的重要内容之一, 随着仿制药市场的不断扩大, 质量再评价工作的周期与成本也随之增加。为了解决这一问题, 各国监管机构相继发布了生物等效性豁免指导原则, 以 BCS 理论为基础, 只要体外研究能够充分证明体内性能无差异, 该仿制药在申报时就可提出生物等效性豁免的申请, 其中豁免品种中 BCS I 类药物占很大比例^[26]。

基于计算机模拟技术的虚拟 BE 试验为仿制药一致性评价和生物等效性豁免提供了新的思路和参考价值, 如果所建立的 IVIVR 能准确模拟人体 PK 行为, 虚拟 BE 的结果就可以为生物等效性研究提供参考, 起到提前筛选的作用, 减少了不必要的临床试验, 降低了生物豁免风险事件发生的可能性^[27], 加速仿制药一致性评价工作的进程。Kato 等^[28]通过整合体外溶出试验和计算机建模的方法建立了模型药物的临床相关规范, 以区分生物等效品种和生物不等效品种, 虚拟 BE 模拟结果与临床试验结果一致。Duque 等^[29]为了评估具有不同溶出曲线的氟康唑胶囊的生物等效性, 用计算机模拟技术进行人群模拟以及虚拟生物等效性试验, 并与临床试验结果相比较来验证所建立模型的可靠性。结果表明溶出并不是氟康唑胶囊体内吸收的限速步骤, 即使体外溶出行为与参比制剂不同, 也能达到生物等效的标准, 模拟结果与人体生物等效性结果一致, 表明预测模型能准确模拟该药物在体内的吸收行为。

5 总结和展望

综上所述, IVIVR 是以 BCS 为理论基础, 以计算机模拟技术为工具, 建立一种体外特征和体内吸收之间非线性关系的数学模型, 当无法根据指导原则建立 IVIVC 时, 一个经过验证的 PBPK 模型可以作为建立药物体内关系的一种方法。

Table 2 Summary of research cases for establishing IVIVR

表2 建立 IVIVR 的研究案例总结

BCS 分类	药物名称	剂型	软件	方法	目的	文献
I	X	缓释胶囊	GastroPus™	静脉输注 + 速释制剂预测模型→预测缓释胶囊的 PK	建立药物新剂型的预测模型	[14]
II	Saquinavir	X	GastroPus™	多室转移模型 + 水溶性磷酸盐聚集体的形成→预测 PK	寻找更具生物相关溶出方法	[23]
II	X	胶囊	GastroPus™	体外溶出试验 + 游离形式/结晶盐→预测 PK	评估药物在人体中的 pH 效应,并确定能够降低风险的策略	[19]
IV	X	片剂	GastroPus™	体外溶出试验 + 不同处方模型药物→预测 PK→筛选 BE 品种	筛选生物等效制剂	[28]
I	Fluconazole	胶囊	GastroPus™	体外溶出试验 + 不同处方模型药物→预测 PK→筛选 BE 品种	筛选生物等效制剂	[29]
II	Aprepitant	胶囊	Simcyp	多室转移模型 + 食物因素→预测 PK	预测食物对于药物药动学的影响	[30]
II	X	片剂	GastroPus™	多室转移模型 + 食物因素→预测 PK	预测食物对于药物药动学的影响	[17]
IV	Rebamipide	片剂	GastroPus™	体外溶出试验 + 胃肠黏液因子→预测 PK	阐明胃肠道黏液对药物依赖性通透性和吸收的影响	[31]
II	Irbesartan	片剂	GastroPus™	多室转移模型 + 过饱和和沉淀因素→预测 PK	了解厄贝沙坦的过饱和行为	[32]
II	Dipyridamole/ ketoconazole	片剂	GastroPus™	多室转移模型 + 过饱和和沉淀因素→预测 PK	寻找更具生物相关溶出方法	[24]
II	A	片剂和胶囊	GastroPus™	多室转移模型 + 过饱和和沉淀因素→预测 PK	评估化合物 A 的溶解、过饱和、沉淀和吸收行为	[33]

虽然前期工作比较复杂,但得到可靠的 IVIVR 模型能够在处方工艺的开发和优化、溶出条件的筛选和生物等效性评价及支持生物等效性豁免方面发挥重要作用,有助于降低药物制剂研发的风险,减少动物实验和临床研究,节省研发成本和注册时间。此外,仿制药一致性评价近年来是我国保障人民用药安全和提高仿制药质量与疗效的一项重大工程,IVIVR 将为一致性评价品种的再评价提供更多的可供选择的开发思路,加速一致性评价工作的推进速度。然而,目前成功建立 IVIVR 的案例数量不多且构建流程各有不同,为了建立可信的 IVIVR,还需要进一步研究药物在人体内药代动力学过程的影响因素,使建立过程更加完善,而且急需药品审批机构建立相关的指导原则,并加强对 IVIVR 的推广力度。总之,希望 IVIVR 能够得到更加广泛和深入的研究,对制药行业的发展起到更积极的推动作用。

参考文献:

- [1] BAO Y Y, ZHANG Q, WU W Z. Evaluation method and application of *in vitro* and *in vivo* correlation [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 2017, 48(5): 638 - 643.
- [2] LIU W, TU L X, YANG S L, et al. Research progress of *in vitro* and *in vivo* correlation evaluation method for generic oral solid preparations [J]. Drug Evaluation Research (药物评价研究), 2020, 43(12): 2565 - 2570.
- [3] FDA. Guidance for industry: extended release oral dosage forms; development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations [EB/OL]. (1997 - 09 - 01) [2021 - 07 - 21]. <https://www.fda.gov/media/70939/download>.
- [4] NGUYEN M A, FLANAGAN T, BREWSTER M, et al. A survey on IVIVC/IVIVR development in the pharmaceutical industry—past experience and current

- perspectives[J]. *Eur J Pharm Sci*,2017,102:1 - 13.
- [5] SUAREZ-SHARP S,LI M,DUAN J,et al. Regulatory experience with *in vivo in vitro* correlations (IVIVC) in new drug applications[J]. *AAPS J*,2016,18(6):1379 - 1390.
- [6] DAVANÇO M G,CAMPOS D R,CARVALHO P O. *In vitro-In vivo* correlation in the development of oral drug formulation;A screenshot of the last two decades [J]. *Int J Pharm*,2020,580:119210.
- [7] JACOB S,NAIR A B. An updated overview with simple and practical approach for developing *in vitro-in vivo* correlation [J]. *Drug Dev Res*,2018,79(3):97 - 110.
- [8] GONZÁLEZ-GARCÍA I, MANGAS-SANJUÁN V, MERINO-SANJUÁN M,et al. *In vitro-in vivo* correlations; general concepts, methodologies and regulatory applications[J]. *Drug Dev Ind Pharm*,2015,41(12):1935 - 1947.
- [9] SÁNCHEZ-DENGRÁ B, GONZÁLEZ-GARCÍA I, GONZÁLEZ-ÁLVAREZ M, et al. Two-step *in vitro-in vivo* correlations; Deconvolution and convolution methods, which one gives the best predictability? Comparison with one-step approach[J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2021,158:185 - 197.
- [10] GAO Y,HUANG Q,MA Y N. *In-vivo in-vitro* correlation of extended release oral dosage forms [J]. *Chin New Drug J(中国新药杂志)*,2010,19(10):827 - 831.
- [11] KANFER I. AAPS open forum report; proposals for regulatory harmonization of a global BCS framework; challenges and opportunities [J]. *Dissolut Technol*,2015,22(2):58 - 65.
- [12] FDA. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses-Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls. [EB/OL]. (2020 - 09 - 29) [2021 - 07 - 21]. <https://www.fda.gov/media/1517/download>.
- [13] WAGNER C, JANTRATID E, KESISOGLOU F, et al. Predicting the oral absorption of a poorly soluble, poorly permeable weak base using biorelevant dissolution and transfer model tests coupled with a physiologically based pharmacokinetic model[J]. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012,82(1):127 - 138.
- [14] JEREB R,OPARA J,LEGEN I,et al. *In vitro-in vivo* relationship and bioequivalence prediction for modified-release capsules based on a PBPK absorption model[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*,2019,21(1):18.
- [15] PAREKH A, BUCKMAN-GARNER S, MCCUNE S, et al. Catalyzing the critical path initiative; FDA 's progress in drug development activities[J]. *Clin Pharmacol Ther*,2015,97(3):221 - 233.
- [16] SAXENA A, SHAH D, PADMANABHAN S, et al. Prediction of pH dependent absorption using *in vitro*, *in silico*, and *in vivo* rat models; Early liability assessment during lead optimization [J]. *Eur J Pharm Sci*,2015,76:173 - 80.
- [17] REBEKA J, JERNEJA O, IGOR L, et al. PBPK absorption modeling of food effect and bioequivalence in fed state for two formulations with crystalline and amorphous forms of BCS 2 class drug in generic drug development [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*,2019,20(2):59.
- [18] YANG J,MA B R,GAO Z P,et al. Research progress in preparation technology and *in vitro* and *in vivo* evaluation of traditional chinese medicine pellets [J]. *China Pharmacist(中国药师)*,2021,24(5):932 - 935.
- [19] GESENBERG C, MATHIAS N R, XU Y, et al. Utilization of *in vitro*, *in vivo* and *in silico* tools to evaluate the pH-dependent absorption of a BCS class II compound and identify a pH-effect mitigating strategy [J]. *Pharm Res*,2019,36(12):164.
- [20] DI L, FISH P V, MANO T. Bridging solubility between drug discovery and development[J]. *Drug Discov Today*,2012,17(9/10):486 - 495.
- [21] MIU H,RUAN H,CHEN Y,et al. Research advances of bio-relevance dissolution method [J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy(中国现代应用药学)*,2018,35(1):138 - 142.
- [22] HSIEH Y L, MERRITT J M, YU W, et al. Salt stability-the effect of pH_{max} on salt to free base conversion [J]. *Pharm Res*,2015,32(9):3110 - 3118.
- [23] CHEGIREDDY M, HANEGAVE G K, LAKSHMAN D, et al. The significance of utilizing *in vitro* transfer model and media selection to study the dissolution performance of weak ionizable bases; Investigation using saquinavir as a model drug[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*,2020,21(2):47.
- [24] PATEL S, ZHU W, XIA B, et al. Integration of precipitation kinetics from an *in vitro*, multicompartment transfer system and mechanistic oral absorption modeling for pharmacokinetic prediction of weakly basic drugs[J]. *J Pharm Sci*,2019,108(1):574 - 583.
- [25] ALMUKAINZI M, OKUMU A, WEI H, et al. Simulation of *in vitro* dissolution behavior using DDDPlus™

- [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2015, 16(1): 217–221.
- [26] SUN J G, XU W R, TANG L D, et al. Analysis of new progress and differences in waiver of *in vivo* bioequivalence based on BCS classification in different countries [J]. Drug Evaluation Research (药物评价研究), 2021, 44(6): 1190–1196.
- [27] SUAREZ-SHARP S, COHEN M, KESISOGLOU F, et al. Applications of clinically relevant dissolution testing: Workshop Summary Report [J]. AAPS J, 2018, 20(6): 93.
- [28] KATO T, NAKAGAWA H, MIKKAICHI T, et al. Establishment of a clinically relevant specification for dissolution testing using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approaches [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020, 151: 45–52.
- [29] DUQUE M D, SILVA D A, ISSA M G, et al. In silico prediction of plasma concentrations of fluconazole capsules with different dissolution profiles and bioequivalence study using population simulation [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(5): 215.
- [30] LITOU C, PATEL N, TURNER D B, et al. Combining biorelevant *in vitro* and in silico tools to simulate and better understand the *in vivo* performance of a nano-sized formulation of aprepitant in the fasted and fed states [J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 138: 105031.
- [31] MARKOVIC M, ZUR M, DAHAN A, et al. Biopharmaceutical characterization of rebamipide; The role of mucus binding in regional-dependent intestinal permeability [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 152: 105440.
- [32] KAUR N, THAKUR P S, SHETE G, et al. Understanding the oral absorption of irbesartan using biorelevant dissolution testing and pbpk modeling [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2020, 21(3): 102.
- [33] KOU D, ZHANG C, YIU H, et al. *In vitro*, in silico, and *in vivo* assessments of intestinal precipitation and its impact on bioavailability of a BCS class 2 basic compound [J]. Mol Pharm, 2018, 15(4): 1607–1617.

The method development and application of IVIVR

LIANG Yuting, ZHOU Congjie, XU Huarong, LI Qing*

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

Abstract: **Objective** The correlation between the *in vitro* properties and *in vivo* absorption process of drugs has always been the focus and difficulty of researchers. It is beneficial for the quality control of drugs that how to evaluate the pharmacokinetic process of drugs *in vivo* through certain *in vitro* characteristics. *In vitro/in vivo* relationship (IVIVR) is a predictive mathematical model proposed by *in vitro/in vivo* correlation (IVIVC), which aims to establish the relationship between the *in vivo* biological process of pharmaceutical preparations and the *in vitro* release characteristics. This article introduces the establishment of IVIVC and IVIVR, and summarizes the similarities and differences between IVIVC and IVIVR systematically, focusing on the research progress of IVIVR in recent years.

Key words: IVIVR; IVIVC; *in vitro* release characteristics; *in vivo* biological process