**QSF question**

**第一大题（总分25分）：**

在药物开发的全生命周期中，CMC（Chemistry, Manufacturing, and Controls ）是重要的组成部分，它贯穿整个药物研发和上市过程 ，为药品的质量、安全性和有效性提供了监督和保障。

溶解度是CMC 领域中的一个概念，也是小分子药品的重要质量属性之一。溶解度是指药物分子在溶剂中均匀溶解达到饱和时的最大浓度 （以百分比形式呈现）。它与药物的有效性和安全性紧密相关， 是生产商与监管机构均重点考察的质量属性。

药品的生产是分批次（batch）进行的，每个批次都会包含数以万计的药片或胶囊，而该批次的溶解度测试，则是通过随机抽取部分药片或胶囊，运用分析方法测量单个药片的溶解度来完成。监管规定了批次溶解度接受标准，但不同国家和地区的监管接受标准略有不同。以下是美国药典USP711对于即释剂型药品溶解度接受标准的范例：

**第一阶段：**随机选取6个药片进行测量，如果每个药片的溶解度都大于 85% （Q+5%），则该批次通过溶解度测试；否则，进入第二阶段判断。

**第二阶段：** 再次随机选取6个药片进行测量，加上第一步的6个，一共是12个药片，如果这12个药片的溶解度平均值大于80% （Q），且没有溶解度小于 65% （Q-15%）的药片出现，则该批次通过溶解度测试；否则，进入第三阶段判断。

**第三阶段：**再次随机选取12个药片进行测量，加上前面两步，一共是24个药片，如果这24个药片的溶解度平均值大于80% （Q），且溶解度小于 65%（Q-15%）的药片不超过两片（包含两片），且没有溶解度小于 55% （Q-25%）的药片出现，则该批次通过溶解度测试；否则，该批次未通过溶解度测试。

*注：Q 表示在规定时间内溶解的活性药物成分（API）的指定量，在此范例里设定为Q=80%*

针对溶解度， 生产商与监管都希望了解未来商业化批次或药品真实的合格率。从生产商的角度，若溶解度的真实合格率过低，则可能摒弃过多”不合格”商业化批次而伤害商业利益，此时需分析根本原因从而及时改进工艺或申请拓宽接受标准。 从监管的角度， 若溶解度的真实合格率过低，则流入市场的药品不合格风险会过大从而伤害病人利益。然而，当生产商提出新药上市申请的时候，往往只有少量的批次已经被生产出来，可以用于溶解度的研究。如何利用少量批次的数据，预测出未来大量生产的商业化批次的溶解度失败率，是我们需要解决的问题。

下面我们提供了某化药成品的3个现有批次的溶解度数据，每个批次均随机抽取24个药片并检测了这些药片的30分钟溶解度。请通过这些数据来估算该药品未来批次30分钟溶解度的真实失败率，具体到在每一阶段的失败率。

三个批次，每个批次有24个药片的溶解度测量值如下：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **批次号** | **药片** | **30分钟溶解度** |
| B001 | 1 | 85 |
| B001 | 2 | 83 |
| B001 | 3 | 87 |
| B001 | 4 | 81 |
| B001 | 5 | 86 |
| B001 | 6 | 84 |
| B001 | 7 | 85 |
| B001 | 8 | 84 |
| B001 | 9 | 85 |
| B001 | 10 | 82 |
| B001 | 11 | 83 |
| B001 | 12 | 84 |
| B001 | 13 | 81 |
| B001 | 14 | 85 |
| B001 | 15 | 87 |
| B001 | 16 | 78 |
| B001 | 17 | 86 |
| B001 | 18 | 84 |
| B001 | 19 | 88 |
| B001 | 20 | 84 |
| B001 | 21 | 80 |
| B001 | 22 | 83 |
| B001 | 23 | 85 |
| B001 | 24 | 82 |
| B002 | 1 | 80 |
| B002 | 2 | 82 |
| B002 | 3 | 80 |
| B002 | 4 | 81 |
| B002 | 5 | 83 |
| B002 | 6 | 78 |
| B002 | 7 | 81 |
| B002 | 8 | 81 |
| B002 | 9 | 81 |
| B002 | 10 | 79 |
| B002 | 11 | 82 |
| B002 | 12 | 80 |
| B002 | 13 | 79 |
| B002 | 14 | 81 |
| B002 | 15 | 80 |
| B002 | 16 | 83 |
| B002 | 17 | 76 |
| B002 | 18 | 75 |
| B002 | 19 | 80 |
| B002 | 20 | 79 |
| B002 | 21 | 81 |
| B002 | 22 | 78 |
| B002 | 23 | 82 |
| B002 | 24 | 78 |
| B003 | 1 | 80 |
| B003 | 2 | 85 |
| B003 | 3 | 79 |
| B003 | 4 | 82 |
| B003 | 5 | 77 |
| B003 | 6 | 75 |
| B003 | 7 | 88 |
| B003 | 8 | 83 |
| B003 | 9 | 84 |
| B003 | 10 | 78 |
| B003 | 11 | 86 |
| B003 | 12 | 83 |
| B003 | 13 | 87 |
| B003 | 14 | 86 |
| B003 | 15 | 84 |
| B003 | 16 | 81 |
| B003 | 17 | 82 |
| B003 | 18 | 83 |
| B003 | 19 | 86 |
| B003 | 20 | 84 |
| B003 | 21 | 85 |
| B003 | 22 | 81 |
| B003 | 23 | 81 |
| B003 | 24 | 83 |