

PIAC

中国化学制药工业协会团体标准

T/PIAC 0000X—2024

局部起效贴剂/贴膏剂生物等效性试 验操作规范

Practice for bioequivalence test of Cataplasms/Patches with local
effect

(意见征集稿)

2024-X-X 发布

2024-X-X 实施

中国化学制药工业协会

发布

目 录

1. 范围	3
2. 规范性引用文件	3
3. 术语和定义	3
4. 生物等效性试验	3
5. 药物残留量测量	6



前 言

对诸如肌肉痛、关节痛等局部疾病而言，局部起效的凝胶贴膏剂或贴剂有给药方便、作用持久、避免全身副作用等优点，尤其适用于体毛相对较少的亚洲人。国内外已经批准洛索洛芬钠凝胶贴膏/贴剂、酮洛芬凝胶贴膏、氟比洛芬凝胶贴膏/贴剂、双氯芬酸依泊胺凝胶贴膏、利多卡因凝胶贴膏/贴剂等多个制剂且取得良好治疗效果和经济价值。随着患者用药需求的提高和技术的不断发展，我国也有众多企业投入该类制剂的研发和生产。因此，本标准总结国内外局部起效化学透皮制剂研发要求及行业宝贵经验，旨在为中国局部起效化学透皮制剂研发过程中生物等效性试验的实施与评估提供借鉴和参考。

目前各国药监机构对局部起效的凝胶贴膏/贴剂仿制药的临床评估要求不一，其中，日本药品医疗器械管理局(PMDA)要求此类仿制药开展皮肤药代动力学生物等效性试验(DPK-BE)，此方法周期短，费用低，但是对操作者要求高，并且在效力上存在争议；美国食品药品监督管理局(FDA)在具体品种的指南中除了要求开展PK-BE试验外，还要求开展以临床终点为评价指标的BE试验，此方法评估全面，但是周期长、费用高，也不能充分体现凝胶贴膏/贴剂给药剂量准确、释放与吸收稳定均一等特点。

对于局部起效的凝胶贴膏剂或贴剂，起效部位通常为肌肉、关节或神经，药效与起效部位的药物浓度正相关，皮肤层既是吸收的屏障也是药物的“储库”，即药物透过皮肤屏障到达起效部位，部分药物从皮下血管吸收进入全身循环。从物质平衡角度来看，人体吸收的药物量(制剂中药物的释放量)约等于在皮肤和局部起效部位的药物量加上进入全身循环中的药物量，消除时间滞后的因素，在吸收相，药物的释放总量、皮肤及皮下组织的药物总量和全身循环的吸收总量三者的变化应该呈现相同趋势。

通常认为皮肤层(表皮层、真皮层和脂肪层)的药物浓度通过被动扩散的方式进入皮下组织，因此起效部位的药物变化趋势可以通过药物释放量变化趋势和全身药代动力学行为来预测。因此，在当前中国对于此类制剂临床经验尚浅、无详细指导原则的情况下，我们借鉴日本、美国指南，总结实践经验，建议通过适宜的PK-BE试验加上通过药物残留量推测的药物吸收总量的变化趋势，辅以适当的统计分析方法来推测药物在起效部位的变化趋势，并作为生物等效性的判断依据，即如果制剂的PK-BE试验获得等效结果，并且在特定时间点的药物残留量一致，可认为制剂具有生物一致性。

本规范针对局部起效贴剂/贴膏剂的释放及作用特点，基于人体生物等效性评价指标体系，建立生物等效性试验全过程操作规范引导，旨在为企业局部起效化学透皮制剂研发过程中生物等效性试验起到指导作用。

本标准适用于局部起效贴剂/贴膏剂的生物等效性试验研究，其制剂有效成分为单组分或多组分化学制剂。

本标准按照 GB/T 1.1-2020 标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则起草本标准由中国化学制药工业协会外用制剂专业委员会提出。

本标准由中国化学制药工业协会归口。

本标准起草单位：中国化学制药工业协会外用制剂专业委员会、北京和心诺泰医药科技有限公司、武汉普渡生物医药有限公司。

本标准主要起草人：龍本威、黎维勇、刘紫叶、范铭。



局部起效贴剂/贴膏剂生物等效性试验操作规范

1. 范围

本规范适用于局部起效贴剂/贴膏剂的生物等效性试验研究，其制剂有效成分为单组分或多组分化学制剂。中药和生物制品暂不适用本操作规范。

2. 规范性引用文件

凡是注明日期的引用文件，仅注明日期版本适用于本导则。凡是不注明日期的引用文件，其最新版本适用于本导则，包括但不限于：

药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则

局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号，別紙 4）

以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则

ICH M13A：口服固体速释制剂的生物等效性

3. 术语和定义

3.1 参比制剂 Reference preparation(R)

列入国家仿制药一致性评价参比制剂目录的产品。

3.2 受试制剂 Test preparation(T)

申请人生产的试验样品。

3.3 生物等效性试验 Bioequivalence (BE)

指药剂上等效的制剂在相同试验条件下，服用相同剂量，其活性成分在吸收程度和速度上无显著性差异，因而具有相同的治疗效果。通常以药代动力参数为终点指标，根据特殊的判断标准和预先制定的限度来进行比较和评价。

3.4 药物残留量 Residual Drug

指制剂系统在人体施用一定时间后存留在制剂系统中活性成分总量。

4. 生物等效性试验

4.1 参比制剂和受试制剂

对于仿制药品申请，受试药品通常与可从市场获得的同剂型同规格参比制剂比较。

选择用于生物等效性试验的参比制剂应该基于释放度和含量分析数据。原则上，应进行三批参比制剂的体外释放试验，确定参比制剂的批间一致性。对于体外释放试验，根据制剂和药物的特性，参考皮肤外用化学制剂相关指导原则及中国药典，采用能够适当评价不同批次参比制剂释放速率差异的方法，如浆法或扩散池法等。同时，除非另有说明理由，参比制剂与受试制剂的含量及面积差异不得超过 5%。

建议仿制药的受试制剂与商业批次生产规模相同，具体参照国家药品研发注册相关规定。

4.2 方案设计

通常采用单中心、随机、开放、两制剂、单次给药、自身对照生物等效性试验设计。

4.2.1 受试者

若无特殊说明，通常选择健康受试者，且应男女比例适当。

4.2.1.1 受试者数目

纳入 BE 研究的受试者数量应基于适当的样本量计算确定，以达到统计预定的把握度和 1 类错误。BE 研究应招募足够数量的受试者，以防可能出现的脱落和/或退出。给药后不接受使用“替换”受试者样本量，如果可评估受试者的数量低于计算的样本量，可在研究中添加额外的受试者区组，但这种情况应在研究方案中予以明确规定，并在获得任何生物样品检测结果之前完成。在正式 BE 试验中，交叉设计和平行设计的每个给药组中用于主要统计分析的可评估受试者人数均应不少于 12 人。

4.2.1.2 受试者的选择

参照现行《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》制订入排标准。同时根据药品特性，应确保受试者的皮肤应处于适合试验的健康状态。

适合试验的健康皮肤的状态一般表示以下状态：

- 1) 无湿疹、皮炎、色素异常等皮肤病；
- 2) 无伤痕或疤痕；
- 3) 无因晒伤导致的发炎；

- 4) 无特异性皮炎等病史；
- 5) 无药物过敏史或贴敷相似制剂过敏史；
- 6) 拟给药部位不应观察到任何异常。

4.2.2 给药

4.2.2.1 给药部位的选择

给药部位应选择受活动影响较小的部位，可根据给药面积大小选择背部、胸部、前臂等合适部位。参比制剂和受试制剂应分别贴敷在几何对称部位。如需贴敷两个及以上制剂单位，应对给药部位进行预先定位及编号，以满足随机化的要求。

4.2.2.2 给药前对给药部位的处理

试验开始前，避免对拟给药部位皮肤造成物理损伤或表面活性剂或化学品等化学刺激造成的损伤，保持正常环境。建议在给药前确保皮肤清洁的同时无表面活性剂残留，另外，经清洗的皮肤表面应放置足够长的时间以恢复正常。如受试者在给药前一晚洗澡，需注意不要搓洗拟给药部位。

4.2.2.3 给药的实施

应由经培训的医护人员进行给药，应避免给药者直接接触有药物的一面，以免造成药物损失或污染。给药前可预先对拟给药部位进行定位标识，但标识应不在贴敷范围内。按规定给药后，可用适当力度按压制剂适当时间以排除给药部位的空气让制剂与皮肤紧密贴合，施用于参比制剂和受试制剂的力度和时间应接近。

除用法中另有明确说明外，请勿密封覆盖制剂的给药部位。试验过程中，根据药品说明书如有必要可用非密封的装置例如网罩保护给药部位，但需确保参比制剂与受试制剂采取相同措施。

施用过程中，出现脱离的制剂部分不得通过按压等手段重新黏附于皮肤。

4.2.2.4 制剂的去除

根据方案规定，应在预定的时间去除制剂。去除制剂后用适当方法清洁给药部位，过程中应避免对皮肤施加压力，以免导致皮肤层内药物可能加速释放，从而影响生物等效性评价结果的准确性。

4.2.2.5 给药剂量选择

通常应选择高规格制剂给药一个剂量单位，如生物样品分析方法灵敏度不足，则可在有充分依据且安全性允许的条件下，在说明书单次用药剂量范围内同时应用多片最高规格制剂。

4.2.2.6 体位及活动限制

给药后应避免受试者活动或休息姿态对药物的释放与吸收造成额外影响。以背部给药为例，给药后受试者可以趴在床上休息也可以坐在无靠背的椅子上休息，注意不能压迫药物，受试者背部不能倚靠（如不能倚靠在有靠背的椅子上，不能倚靠墙或床头，不能躺卧），受试者保持坐姿时应使上半身处于相对直立状态，试验过程中不能剧烈运动，尤其是肩部或背部剧烈扭动，保持试验环境温湿度相对恒定。

4.2.3 采血

4.2.3.1 采血部位

通常应在肘静脉采血。如给药部位在臂部，应在对称的肘静脉采血。

4.2.3.2 采血点的设计

应根据制剂治疗特征设计采血点。因透皮制剂吸收的特点，其全身血药浓度在药物施用期内呈逐步上升趋势且通常在施用末期达到最大血药峰浓度（ C_{max} ），因此，应在施用终点附近设计足够多的采血点以涵盖达峰时间（ T_{max} ）。

4.3 生物等效性评价指标

参照相关法规及指导原则，应采用适当统计工具对受试制剂与参比制剂的主要药代参数 C_{max} 、 AUC_{0-t_e} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后以方差分析（ANOVA）进行显著性检验，其中， AUC_{0-t_e} 为给药后至制剂去除时的血药浓度-时间曲线下面积， AUC_{0-t} 为给药后至最后一个采血点的血药浓度-时间曲线下面积，以上参数根据试验设计及个体变异系数情况，参照相关指导原则，根据产品的变异系数，选择合适的统计分析方法。通常，低变异产品选用平均生物等效性（ABE）方法，高变异产品选用参比制剂校正平均生物等效性（RSABE）方法进行统计分析。

T_{max} 为推荐参数，不做硬性规定，如果列为考察参数，应采用非参数法（Wilcoxon 符号秩检验）进行统计评价，应无显著性差异。

5. 药物残留量检测

这是一种根据制剂应用到皮肤后残留的药物量来估计药物分布到皮肤的量的方法。在局部起效贴剂/贴膏剂中，分布到皮肤的药量占制剂中含药量比例较低，且存在制剂本身含

量差异和检测误差。因此，通常难以准确地评估吸收总量的制剂间差异，但如果能比较准确地获得，则这是一种有用的方法。

鼓励在对局部皮肤外用制剂进行生物等效性试验时，对药物残留量/总吸收量进行研究探讨，作为生物等效性试验结果佐证的同时，也为推进中国在该制剂领域的发展积累经验。

在正式试验之前，请提前考虑以下事项：

- 1) 如有必要，探讨合适的药物应用量和应用面积；
- 2) 必要时考察受试制剂和参比制剂的质量与药物含量的关系；
- 3) 建立从制剂中提取和分析药物的方法，以及从用于擦去残留在皮肤上的多余药物的药棉或其他材料中提取和分析药物的方法；
- 4) 如制剂需要分割，应使用合适的工具以保证分割准确且均一，并减少分割对制剂粘附特性以及制剂面积的影响。

5.1 给药

制剂的给药时间可根据用法说明给药一段时间，或直至角质层中的药物浓度被认为处于稳定状态。

5.1.1 给药部位数量

- 1) 根据文献及相关预试验的结果确定受试者数量和每个受试者的受试制剂和参比制剂的给药部位数量；
- 2) 根据方案分配受试制剂的一或几个部位，参比制剂的一或几个部位，以及一或几个对照部位，并在必要时进行标记以免干扰测量；
- 3) 分别测定应用于皮肤的制剂含药量。

5.1.2 制剂给药

- 1) 对于对照部位，给药后立即取下制剂，用脱脂棉等擦拭可能残留在皮肤上的药物，将制剂及脱脂棉等放入指定的收集容器中进行分析。如果制剂有覆盖物或保护装置且存在药物附着的可能性，也应将其放入指定的收集容器中进行分析；
- 2) 在设定的制剂给药时间 t 去除制剂，用脱脂棉等擦拭可能残留在皮肤上的药物。分析样品收集要求参照对照部位；
- 3) 在每个容器收集的每个部位的药物总量定义为从该部位回收的药物量；

- 4) 同一受试者内的同一制剂有多个给药部位或对照部位时,取其平均值为该受试者的该制剂或对照的测量值;
- 5) “从对照部位回收的药物量”减去“t 时回收的药物量”所得的量为药物从制剂分布到皮肤的量。

5.2 统计处理

等效性评价参数是药物从制剂分布到皮肤的量。

原则上应对数据进行对数变换,参比制剂与受试制剂的等效性评价参数平均值之差的90%置信区间应采用参数化方法计算。

