利多卡因凝胶贴膏皮肤外用在健康受试者的生物等效性研究

王 柳[1]，朱刚直[1]，韩胜男[1]，彭 辉[1]，童 妹[1]，徐 朗[2]，康晓飞[2]，赵天勤[2]，何小爱[1*]，王红丹[2*]
（1. 海口市人民医院Ⅰ期临床研究室，海南海口 570208；2. 海南回元堂药业有限公司，海南海口 570216）

摘要：目的 评价 5% 利多卡因凝胶贴膏受试制剂与参比制剂在健康受试者皮肤局部外用条件下的生物等效性、皮肤黏附力和刺激性以及安全性。**方法** 采用单中心、随机、开放、单剂量、两周期、两序列、双交叉试验设计，入组的 30 例健康受试者按照随机表分为 RT 组和 TR 组，RT 组受试者第 1 周期贴敷参比制剂，第 2 周期贴敷受试制剂；TR 组受试者第 1 周期贴敷受试制剂，第 2 周期贴敷参比制剂，清洗期 3 d，每次 3 贴，连续贴敷 12 h。用经方法学验证后的内标法和统计学方法计算主要药代动力学参数，分析两种制剂的生物等效性、黏附力及皮肤刺激性。**结果** 受试制剂与参比制剂血浆峰浓度、0 时到最后一个浓度可准确测定的样品采集时间 t 的血药浓度 - 时间曲线下面积、0 时到无限时间的血药浓度 - 时间曲线下面积几何均值比的 90% 置信区间均在 80.00% ～ 125.00%；所有受试者所有时点两制剂黏附力完全一致；受试制剂和参比制剂的皮肤刺激性差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 受试制剂与参比制剂具有生物等效性，安全性良好，且受试制剂黏附力非劣效于参比制剂，皮肤刺激性无差异。

关键词：利多卡因；生物等效性；药代动力学；黏附力；皮肤刺激性
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）10-1055-08
DOI：10.13683/j.wph.2023.10.007

Lidocaine gel plaster applied externally to the skin of healthy subjects bioequivalence study

WANG Liu[1], ZHU Gangzhi[1], HAN Shengnan[1], PENG Hui[1], TONG Mei[1],
XU Lang[2], KANG Xiaofei[2], ZHAO Tianqin[2], HE Xiaoai[1*], WANG Hongdan[2*]
(*1. Phase I Clinical Research Institute, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China;*
2. Hainan Huiyuantang Pharmaceutical Co., Ltd., Haikou 570216, Hainan Province, China)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the bioequivalence, skin adhesion, irritation and safety of test preparation and reference preparation of 5% lidocaine gel patch on the skin of healthy volunteers under topical application condition. ***Methods*** A single-center, randomized, open-label, single-dose, two-cycle, two-sequence, two-crossover trial was designed. Thirty healthy subjects were randomly divided into RT group and TR group, subjects in RT group were treated with the reference preparation in the first cycle, and test preparation in the second cycle. Subjects in the TR group were treated with the test preparation in the first cycle, and reference preparation in the second cycle. The cleaning period was 3 days, 3 patches each time and continuous application for 12 h. The internal standard method and statistical method were used to calculate the main pharmacokinetic parameters, and the bioequivalence, adhesion and skin irritation of the two formulations were analyzed. ***Results*** The 90% confidence interval for the geometric mean ratio of plasma peak concentration of the test preparation and the reference preparation, the area under the blood concentration-time curve from 0 to the time t that can be accurately measured, and the area under the blood concentration-time curve from 0 to infinite time were all 80.00% to 125.00%. The adhesive force of the two formulations were completely consistent among all subjects at all time points. There was no statistically significant difference in skin irritation between the test preparation and the reference preparation（$P >$

收稿日期：2023-05-29
作者简介：王柳，副主任医师，研究方向：药物临床研究。
通信作者：何小爱，主任药师，研究方向：生物药剂学与药物动力学方向。
王红丹，中级工程师，研究方向：药物临床试验临床运营及质量管理。

0.05). ***Conclusion*** The test preparation was bioequivalent to the reference preparation, with good safety, and the test preparation was not inferior to the reference preparation in adhesive force, and there was no difference in skin irritation.

Key words: lidocaine patch; bioequivalence; pharmacokinetics; adhesion; skin irritation

利多卡因是一种酰胺类局部麻醉剂，通过抑制神经细胞膜的钠离子通道起到稳定神经细胞膜，阻断神经兴奋与传导的作用[1]。5% 利多卡因凝胶贴膏是一种外周性镇痛药物，直接作用于局部并缓解疼痛，该药由帝国制药株式会社生产，1999 年美国 FDA 批准 5% 利多卡因贴剂上市，用于带状疱疹后神经痛（postherpetic neuralgia，PHN）的治疗，2007 年在欧洲，被欧盟批准上市[2]。目前，中国（除港澳台）上述药品的仿制药仅一家上市，海南回元堂药业有限公司持证和生产的 5% 利多卡因凝胶贴膏为新的仿制药品种，属化药 3 类，根据《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（2016）》[3] 并参考 FDA 发布的利多卡因指南草案[4]，需对利多卡因凝胶贴膏进行人体生物等效性研究。为了验证其与原研药物的人体生物等效性，笔者开展此项研究，为注册申报和临床用药提供依据或参考。

1 材料与方法

1.1 试药与仪器

利多卡因凝胶贴膏受试制剂［每贴 5% 利多卡因凝胶贴膏（14.0 cm×10.0 cm）含利多卡因 700 mg，210102，海南回元堂药业有限公司］；利多卡因凝胶贴膏参比制剂［每贴 5% 利多卡因凝胶贴膏（14.00 cm×10.00 cm）含利多卡因 700 mg，2681042，帝国制药株式会社］。

液相色谱 - 质谱（liquid chromatography-mass spectroscopy，LC-MS）仪（LC-30AD/LCMS-8050，日本岛津公司）。

1.2 研究对象

根据参考文献[5]和《生物等效性研究的统计学指导原则》[6]中关于受试者例数的建议，利多卡因的最大血药浓度（maximum plasma concentrations，C_{max}）个体内变异系数（coefficient of variation，CV）约为 20%，非劣效界值为 0.15，采用 PASS11 软件，当 α 取值为 0.05，等效可信限设为 0.80 ～ 1.25，把握度为 0.8（$\beta = 0.2$），假设两种制剂的几何均值比为 0.95；其次参考文献[4,7]假设利多卡因凝胶贴膏的平均黏附分数的标准差为 0.15 左右，受试制剂与参比制剂的差值为 0，非劣效假设使用单侧 $\alpha = 0.025$，把握度为 0.9（$\beta = 0.1$）。考虑 20% 的脱落率和区间分组，综合主要药代动力学评价指标和黏附力评价指标的样本量估算，本研究选择的样本量为 30 例健康受试者。

纳入标准：①自愿签署知情同意且能够依照方案规定完成试验。②年龄≥ 18 周岁。③体质量指数（body mass index，BMI）范围为 18.6 ～ 28.5 kg/m^2，男性体质量≥ 50 kg，女性体质量≥ 45 kg。排除标准：①对本试验药品中任何成分或类似药物过敏者。②过敏体质者尤其是对日光、及皮肤贴剂过敏者。③患有任何可能会影响受试者遵循试验方案和完成此试验的疾病、病史或检查指标异常者。④首次给药前使用过其他药物未能完全清洗的受试者，以及不符合参加临床试验法规要求的受试者。本试验方案经海口市人民医院生物医学伦理委员会批准［2022-（伦审）-153］。

1.3 研究方法与分组

本研究为在健康受试者外用条件下的单中心、随机、开放、单剂量、两周期、两序列、双交叉生物等效性试验。

共入组 30 例健康受试者，统计人员使用 SAS9.4 生成随机表，随机分为 RT 组及 TR 组，每组 15 例；RT 组受试者第 1 周期贴敷参比制剂，第 2 周期贴敷受试制剂；TR 组受试者第 1 周期贴敷受试制剂，第 2 周期贴敷参比制剂，参考半衰期（falf-life，$t_{1/2}$）为

6.2 h 设定清洗期为 3 d，见图 1。

1.4 方法

所有受试者按照随机表在第 1 周期接受 3 贴受试制剂或参比制剂，并在背部同侧一解剖部位每次 3 贴，连续贴敷 12 h，清洗期 3 d 后，在第 2 周期贴在对侧同一解剖部位每次 3 贴，连续贴敷 12 h。贴敷部位应为清洁、干燥、非油性和完整健康的皮肤，不应贴在发红、刺激、受损或刚刮过的皮肤上。贴敷部位应远离任何明显的折痕或皱纹区域，并且至少远离脊柱 2.5 cm。

以贴完第 3 张贴片的时间为给药开始时间，以全部贴片去除时间作为给药结束时间，给药 12 h 后快速去除贴片。

1.4.1 血样采集

给药前 60 min 内及给药后 3、6、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、24、36 及 48 h 采集血样，每周期 16 个采血点，共 2 个周期，清洗期 3 d。每次采集静脉血约 4 ml 至已标记好的乙二胺四乙酸二钾抗凝负压管中，轻柔颠倒混匀，使血样与抗凝剂充分混匀。采集所得全血样品离心，获得血浆样品，在室温、白光条件下分成 2 份，各取约 1 ml 血浆放入 A、B 管。将分装后血浆样品于 60 min 内临时直立存放于 −20 ℃冰箱内并于 24 h 内转入 −80 ℃冰箱中保存，运送至样品检测单位进行样品分析。

1.4.2 样品处理

取出冷冻血浆样品于室温下解冻，在多管涡旋器上涡旋约 30 s。取 100 μl 血浆样品至圆形深孔 96 孔板中，加 20 μl 内标工作液，加 400 μl 甲醇，10 ℃下 2 000 *g* 离心 5 min，转移 200 μl 上清液至新的圆形深孔 96 孔板，加入 200 μl 纯化水，涡旋混匀进样分析。样品进行处理后，采用 LC-MS 法检测样品中利多卡因的浓度。本研究方法学验证和血浆样本中利多卡因测定由钛和（杭州）医药技术服务有限公司完成。

1.4.3 测定方法

1.4.3.1 液相色谱条件

色谱柱 Waters XSelect HSS T3 柱（100 mm×2.1 mm×3.5 μm）；流动相 A：0.2% 甲酸水溶液；流动相 B：甲醇，流速 0.4 ml/min，5 min，柱温 40 ℃，进样量 5 μl，样室温度 4 ℃。

1.4.3.2 质谱条件

大气压电喷雾离子源正离子模式；利多卡因离子对是 *m/z* 235.2 → *m/z* 85.95，驻留时间为 100 ms，Q1Pre 偏差电压为 −10.0 V，CE 为 −22 eV，Q3Pre 偏差电压为 −16 V。利多卡因 -d_6 离子对是 *m/z* 241.4 → *m/z* 85.95，驻留时间为 100 ms，Q1Pre 偏差

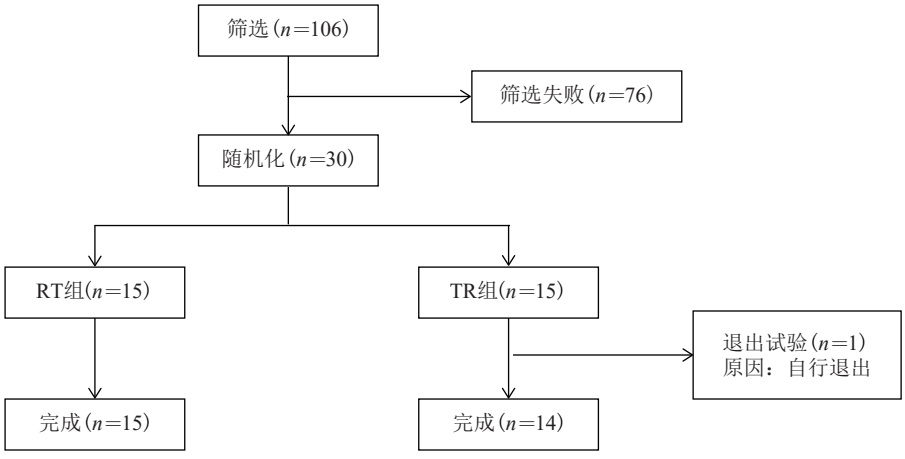


图 1 受试者分布图

Figure 1 Distribution of subjects

电压为-10.0 V，CE为-21 V，Q3Pre偏差电压为-15 V。

1.4.4 方法学验证

取6批不同来源未混合的空白血浆，1批溶血血浆和1批高脂血浆，分别配制8份空白样品和相应的8份定量下限（lower limit of quantification，LLOQ）样品，按样品处理方法处理后进样分析。以利多卡因的质量浓度为横坐标（x），待测物与内标峰面积比值为纵坐标（y）进行线性回归，y＝0.343265x－0.0112961，R＝0.9962，权重因子为$1/x^2$，线性范围为0.500～100.000 ng/ml，LLOQ为0.5 ng/ml。各标曲校准点测定结果回算值的准确度偏差及标准曲线的相关系数均可满足本方法验证的可接受标准，符合方法学要求。

1.4.5 标准曲线与LLOQ

定量范围需能覆盖全部待测血浆样品浓度范围，本研究的线性考察范围确定为：0.50～100.00 ng/ml，具体考察点为0.50、1.00、2.00、5.00、20.00、50.00、80.00及100.00 ng/ml。回归方程表达式$y＝ax＋b$，以待测物浓度为x，待测物与内标峰面积比为y，采用加权最小二乘法进行线性回归，权重系数$w＝1/x^2$。标准曲线不包括零点，标准曲线共2条，分布在分析批表的首尾两端。

1.4.6 稳定性试验

本研究考察待测物储备液和工作液稳定性，低、高两个浓度的全血样品室温放置稳定性、血浆样品室温放置稳定性、制备后样品稳定性、制备后样品再进样稳定性、血浆样品-20 ℃冻融稳定性、血浆样品-70 ℃冻融稳定性、血浆样品-20 ℃放置稳定性及血浆样品-70 ℃放置稳定性。全血样品在室温和冰浴放置2 h符合稳定性要求，血浆样品于-20 ℃和-70 ℃冻存-室温解冻循环5次符合稳定性，血浆样品于-20 ℃和-70 ℃冻存56 d符合稳定性。

1.4.7 药代动力学参数评价指标

主要药代动力学参数评价指标为血浆中利多卡因的C_{max}、0时到最后一个浓度可准确测定的样品采集时间t的血药浓度-时间曲线下面积（area under the plasma concentration-time curve from zero to last concentration time，AUC_{0-t}）、0时到无限时间的血药浓度-时间曲线下面积（area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity，$AUC_{0-\infty}$）；次要药代动力学参数评价指标为血浆中利多卡因的达峰时间（time to reach maximum plasma concentrations，T_{max}）、$t_{1/2}$以及表观末端消除速率常数λ_z。

1.4.8 黏附力评价标准

黏贴期间对利多卡因凝胶贴膏的黏附分数进行评估，评估的时间为贴敷后立刻评估0 h（时间窗为＋5 min），以及给药后3 h（±5 min）、6 h（±5 min）、9 h（±5 min）及12 h（祛除前）。黏附性按照1～4分进行计算，评估的评分标准如下，0分：附着≥90%，基本没有翘离皮肤；1分：75%≤附着＜90%，仅有一些边缘翘离皮肤；2分：50%≤附着＜75%，小于一半翘离皮肤；3分：附着＜50%，多于一半翘离皮肤但没有脱落；4分：贴片脱落。

1.4.9 皮肤刺激性评价标准

试验期间在利多卡因凝胶贴膏离体的时候进行皮肤刺激性评估，包括因为过度刺激反应提前撕下和因为黏附力不理想自动脱落的时候，并记录评估时间（时间窗为离体/祛除贴片后5 min内），评估内容包括皮肤反应和其他反应。

皮肤反应评分标准如下，0分：未见刺激性；1分：轻微红斑，刚刚能观察到；2分：明显的红斑，肉眼易见，轻微水肿或轻微丘疹反应；3分：红斑和丘疹；4分：明显的水肿；5分：红斑、水肿和丘疹；6分：水泡；7分：强烈反应，分布范围超出测试部位。

其他反应评分标准：①皮肤表面轻微发亮（0分）。②皮肤表面明显发亮（1分）。③皮肤表面发亮，伴有脱皮和皲裂（2分）。④皮肤表面发亮，伴有裂纹（3分）。⑤整个或部分粘贴部位被覆一层渗出物干膜（3分）。⑥小的斑点性糜烂和（或）痂（3分）。

1.5 安全性评价指标

所有受试者安全性通过生命体征、体格检查、

实验室检查、心电图检查、不良事件及严重不良事件进行评估。

1.6 统计学方法

采用 SAS9.4 对一般资料进行数据分析。药物浓度分析基于药代动力学浓度集（pharmacokinetics concentration set，PKCS），分别计算受试制剂和参比制剂各个时间点血药浓度的例数、算术均值、标准差、变异系数、最小值和最大值等，并绘制每个受试者的血药浓度 - 时间曲线；药动学数据分析采用药代动力学参数集（pharmacokinetics parameter set，PKPS），以 Phoenix WinNonlin8.2 软件对药动学数据进行分析，计算利多卡因的非房室模型药代动力学参数，包括 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、T_{max}、$t_{1/2}$ 以及 λ_z 等；生物等效性分析采用生物等效分析集（bioequivalence set，BES），以 Phoenix WinNonlin8.2 软件进行生物等效性分析，将受试制剂与参比制剂的主要药动学参数 AUC 和 C_{max} 对数转换后以方差分析进行显著性检验，并采用双单侧 t 检验和计算 90% 置信区间（confidence interval，CI）法评价两制剂间的生物等效性，若受试制剂 AUC 和 C_{max} 几何均值比的 90%CI 落在参比制剂的 80.00% ～ 125.00% 范围内，可认定受试制剂与参比制剂生物等效；采用 SAS9.4 进行黏附力和皮肤刺激性及安全性分析，其中对两制剂的平均皮肤刺激性分数，皮肤刺激性分数＝皮肤反应分数＋其他反应分数，采用样本均数的 t 检验计算两制剂的统计学差异；采用非劣效性统计类型，比较两制剂在所有受试者的平均黏附分数的均值；采用 χ^2 检验比较两制剂的不良事件及不良反应发生率。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者的年龄、身高、体质量、BMI、性别等一般资料差异均无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标		TR组（n=15）	RT组（n=15）	t值	P值
年龄/岁		27±7.98	25±4.85	1.05	0.302#
身高/cm		165.70±7.51	164.20±6.18	0.58	0.564#
体重/kg		64.6±8.96	60.78±7.58	1.27	0.214#
BMI/kg·m^{-2}		23.50±2.17	22.50±2.51	1.08	0.289#
性别/n(%)	男	11(73.33)	9(60.00)	/	0.700*
	女	4(26.67)	6(40.00)		
民族/n(%)	汉族	12(80.00)	13(86.67)	/	> 0.999*
	其他民族	3(2.00)	2(13.33)		

注：*Fisher 确切概率法，#t 检验。

Note: *Fisher exact probability method, #t test.

2.2 方法学验证评价

利多卡因各浓度水平的批内、批间样品检测的精密度和准确度均可满足本方法验证的接受标准，表明本方法的精密度、准确度良好。本方法处理后利多卡因的总体回收率为 86.6%，CV 为 1.8%，内标平均回收率为 95.3%，CV 为 1.5%，符合本方法验证的可接受标准。

方法学验证结果显示，本方法针对不同来源基质的选择性良好，内源性物质不干扰待测物利多卡因和内标的盐酸利多卡因 -d_6 测定，该方法的选择性良好。

2.3 血药浓度 - 时间曲线

血药浓度分析基于 PKCS，受试制剂和参比制剂后平均血浆药物浓度 - 时间曲线见图 2。两制剂的药物浓度 - 时间曲线相似。

2.4 药代动力学参数

药代动力学参数分析基于 PKPS，共纳入 29 例。受试者贴敷受试制剂和参比制剂后，体内利多卡因的主要药代动力学参数（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）数据计算基于每例受试者的每个周期的浓度数据及时间点用 Phoenix WinNonlin 8.2 分析软件计算，结果见表 2。

2.5 生物等效性分析

生物等效性分析基于 BES，共纳入 29 例。受试制剂与参比制剂 C_{max}、AUC_{0-t} 以及 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90%CI 皆落在 80.00% ～ 125.00% 范围内，认定受试制剂与参比制剂生物等效，见表 3。C_{max}、AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 双单侧 t 检验（$P < 0.01$），见表 4。

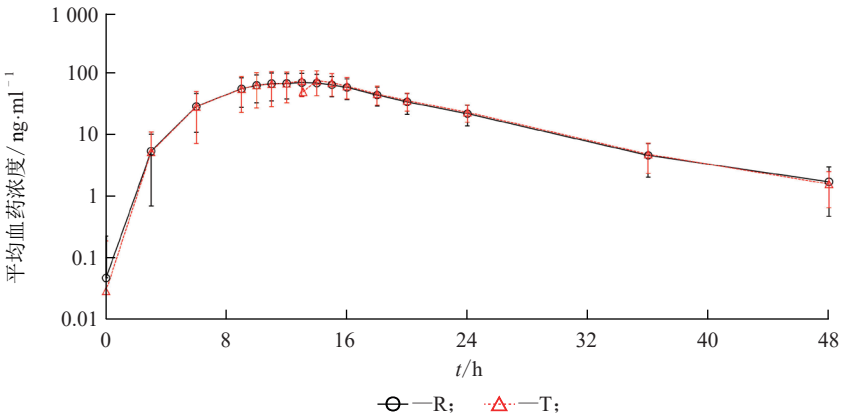


图 2 健康受试者外用受试制剂和参比制剂平均血药浓度 - 时间曲线

Figure 2 Average blood concentration-time curve of topical and reference preparations in healthy subjects

表 2 受试制剂和参比制剂的利多卡因药代动力学参数

Table 2 Summary of lidocaine pharmacokinetics parameters for the tested and reference preparations

药动学数值	受试制剂（n=29）		参比制剂（n=29）	
	参数值	CV/%	参数值	CV/%
T_{max}/h	14.00（11.00，16.00）	9.60	13.00（10.00，18.00）	15.70
C_{max}/ng·ml^{-1}	81.95±36.54	44.60	76.62±29.87	39.00
AUC_{0-t}/ng·h·ml^{-1}	1 170.32±463.68	39.60	1 127.16±414.67	36.80
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·ml^{-1}	1 185.19±462.38	39.00	1 143.18±417.51	36.50
λ_z/h^{-1}	0.12±0.02	18.50	0.12±0.03	21.20
$t_{1/2}$/h	6.01±1.18	19.60	5.91±1.29	21.80

表 3 两制剂利多卡因的主要药代动力学参数等效性分析结果

Table 3 Results of the equivalence analysis of the major pharmacokinetics parameters of the two preparations of lidocaine

变量	受试制剂几何均值	参比制剂几何均值	T/R比值	90%CI下限	90%CI上限	把握度/%	受试者个体内变异
Ln（C_{max}）	75.22	69.61	108.07	101.29	115.29	98.20	14.50
Ln（AUC_{0-t}）	1 097.84	1 042.92	105.27	99.85	110.98	＞99.90	11.80
Ln（$AUC_{0-\infty}$）	1 114.40	1 059.75	105.16	99.77	110.83	＞99.90	11.80

2.6 黏附力评价

黏附力评价分析基于全分析集（full analysis set，FAS）共纳入 30 例，基于符合方案分析集（per protocol set，PPS）共纳入 28 例。受试制剂组和参比制剂组分别在黏贴 0、3、6、9 及 12 h 时黏附评分≥ 2 分的受试者例数均为 0 例。所有受试者所有时点，2 周期黏附力评分均为 0 分。

2.7 皮肤刺激性评价

皮肤刺激性评价分析基于 FAS，共纳入 30 例。

表 4 两制剂利多卡因的主要药代动力学参数双单侧 t 检验结果

Table 4 The main pharmacokinetics parameters of two preparations of lidocaine: results of two-sided t-test

药代动力学参数		t值	P值
ln（C_{max}）	下限	7.91	＜0.01
	上限	−3.83	＜0.01
ln（AUC_{0-t}）	下限	8.85	＜0.01
	上限	−5.54	＜0.01
ln（$AUC_{0-\infty}$）	下限	8.86	＜0.01
	上限	−5.60	＜0.01

受试制剂组中皮肤反应分数（0.39±0.45）分，其他反应分数 0 分，皮肤刺激性分数为（0.39±0.45）分，参比制剂组皮肤反应分数（0.17±0.38）分，其他反应分数 0 分，皮肤刺激性分数（0.17±0.38）分。在设定的检验水准下，$t = -0.86$，$P = 0.39$。皮肤刺激性评价分析基于 PPS，共纳入 29 例。在设定的检验水准下，$t = -0.94$，$P = 0.35$。

2.8 安全性评价

进入安全性分析集共 30 例，受试制剂共 10 例受试者发生 12 例不良事件，9 例受试者发生 10 例不良反应，参比制剂共 7 例受试者发生 7 例不良事件，6 例受试者发生 6 例不良反应，受试制剂和参比制剂安全性良好，组间差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

3 讨论

利多卡因凝胶贴膏使用方便，起效快，安全性高，被国内外的神经病理性疼痛或 PHN 的诊疗专家共识推荐作为 PHN 的一线治疗药物 [8—9]。目前，中国大陆地区陆续开始仿制此药品，根据中国国家药品监督管理局及美国 FDA 发布的的生物等效性相关指导原则并参考利多卡因凝胶贴膏原研说明书和既往 PK/BE 研究及相关文献开展此项试验 [3—4]。

本研究采用 LC-MS 测定血浆中利多卡因的血药浓度，经方法学验证，该方法选择性、稳定性等均符合要求，待测药物浓度与响应值的线性关系良好。本试验中受试制剂与参比制剂的主要药代动力学参数 AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 几何均值比的 90%CI 在 80.00% ～ 125.00% 等效范围内时，说明利多卡因凝胶贴膏受试制剂和参比制剂生物等效。外用制剂的吸收容易受到制剂黏附剂辅料及制剂工艺影响，在开展临床研究时也会受到外界环境及受试者皮肤条件的影响，在本研究中，由于受试制剂和参比制剂药学高度一致，临床研究过程严格按照方案及药物临床试验质量管理规范要求开展，获得真实可靠的药代动力学数据，证明了生物等效性结果。

本研究中 2 周期黏附力评分均为 0 分，表明两制剂黏附力完全一致，即认为受试制剂黏附力非劣效于参比制剂黏附力。在设定的检验水准下 $P > 0.05$，表明受试制剂和参比制剂的皮肤刺激性无差异。

Gudin 等 [5] 在健康受试者中开展 1.8% 利多卡因局部给药系统和 5% 利多卡因贴剂的随机、开放、生物等效性研究，并对两种制剂的黏附力和皮肤刺激性进行评价，其中 5% 利多卡因贴剂 54 例。结果显示，C_{max} = （86.6±42.3）ng/ml，AUC_{0-t} = （1 420.8±586.0）ng·h/ml，$AUC_{0-\infty}$ = （1435.5±588.9）ng·h/ml，T_{max} = 11.0（4.0, 17.9）h, $t_{1/2}$ = （6.2±1.6）h。与本研究中的药代动力学参数相似。Greuber 等 [10] 纳入 18 ～ 60 岁的健康受试者，用 1.8% 和 5.4% 两种不同含量利多卡因凝胶贴剂研究体外皮肤渗透性和体内药代动力学数据，结果显示，1.8% 利多卡因凝胶贴剂 C_{max} = （93.65±26.46）ng/ml，AUC_{0-t} = （1 388.67±471.33）ng·h/ml，$AUC_{0-\infty}$ = （1406.83±464.94）ng·h/ml，T_{max} = 13.50（6.00, 20.00）h，$t_{1/2}$ = （5.57±1.56）h；5.4% 利多卡因凝胶贴剂，C_{max} = （106.2±45.5）ng/ml，AUC_{0-t} = （1 242.68±408.92）ng·h/ml，$AUC_{0-\infty}$ = （1 260.60±398.56）ng·h/ml，T_{max} = 11.00（9.00, 18.00）h，$t_{1/2}$ = （5.65±2.62）h。Leopold 等 [11] 报道需全麻进行牙科手术的健康儿童（2 ～ 7 岁）利多卡因贴剂局部给药的药代动力学，结果 C_{max} = （82±26）ng/ml。文献 [12] 报道不同含量不同人群的利多卡因凝胶贴剂药代动力学参数与本研究参数相近。

Gudin 等 [5] 的研究中 30 例（55.6%）的受试者皮肤刺激性评分为 0，1 例（1.9%）评分 1 ～ 2 分，23 例（42.6%）评分 3 ～ 4 分，黏附力评分为 0 分。也有研究者分别用 1.8% 利多卡因贴片和 5% 利多卡因贴片和 5% 利多卡因凝胶膏片研究其在健康成年人中的黏附力和安全性，结果发现，3 种贴片的平均黏附力评分分别为（0.20±0.38）、（1.01±0.66）及（0.89±0.66）分，皮肤刺激性评分均为 0 或 1[7]。本研究中各评价时点黏附力评分均为 0 分；22 例（73.3%）的受试者皮肤刺激评分为 0 分，8 例（26.7%）评分为 1 分。表明本品的黏附力和皮肤刺激性与文

献报道基本一致。

本研究中受试者制剂不良反应发生率分别为30.0%，主要为红斑发生8例次，头晕和胸部不适发生1例次，参比制剂不良反应发生率为20.7%，红斑发生5例次，头晕发生1例次，结果表明两种制剂不良反应无差异。利多卡因凝胶贴膏主要为皮肤给药部位的红斑等，与说明书及文献报道相似[5,7]。

4 结论

综上，中国健康受试者外用海南回元堂药业有限公司生产的5%利多卡因凝胶贴膏与外用原研药生物等效，且安全性相似，两制剂黏附力及皮肤刺激性无差异。

参考文献：

[1] Pickering G, Martin E, Tiberghien F, *et al*. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2709-2718.

[2] 金 姗，张丹参. 利多卡因透皮制剂的研究进展[J]. 神经药理学报, 2020, 10(3): 16-20.

[3] 中国国家药品监督管理局. 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[EB/OL]. 2016. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20160318210001633.html

[4] U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on lidocaine[EB/OL]. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020612.pdf

[5] Gudin J, Argoff C, Fudin J, *et al*. A randomized, open-label, bioequivalence study of lidocaine topical system 1.8% and lidocaine patch 5% in healthy subjects[J]. J Pain Res, 2020, 13: 1485-1496.

[6] 中国国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则[EB/OL]. 2018. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=04af995337832a507fe27bde66f03eda

[7] Gudin J, Webster LR, Greuber E, *et al*. Open-label adhesion performance studies of a new lidocaine topical system 1.8% versus lidocaine patches 5% and lidocaine medicated plaster 5% in healthy subjects[J]. J Pain Res, 2021, 14: 513-526.

[8] 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 161-167.

[9] Gross GE, Eisert L, Doerr HW. *et al*. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2020, 18(1): 55-78.

[10] Greuber E, Vought K, Patel K, *et al*. Biorelevant in vitro skin permeation testing and in vivo pharmacokinetic characterization of lidocaine from a nonaqueous drug-in-matrix topical system[J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22(6): 215.

[11] Leopold A, Wilson S, Weaver JS. Pharmacokinetics of lidocaine delivered from a transmucosal patch in children[J]. Anesth Prog, 2002, 49(3): 82-87.

[12] Binder A, Bruxelle J, Rogers P, *et al*. Topical 5% lidocaine(lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial[J]. Clin Drug Investig, 2009, 29(6): 393-408.

（编辑：沈佳婕）