

利丙双卡因乳膏生物等效性研究设计的一般考虑

General considerations for the design of bioequivalence studies of Lidocaine and Prilocaine Cream

哈莉莉, 刘力力, 李 芳,
李 栋, 任曼茹, 周 誉

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

HA Li - li, LIU Li - li,
LI Fang, LI Dong,
REN Man - ru, ZHOU Yu

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 哈莉莉 (1982 -), 女, 主管药师, 主要
从事临床药理学技术审评工作

通信作者: 周誉, 副主任药师

Tel: (010) 80995812

E - mail: zhoyu@cde.org.cn

摘要: 利丙双卡因乳膏 (Lidocaine and Prilocaine Cream) 是利多卡因和丙胺卡因按重量比 1:1 混合制备而成的复方乳膏剂。利多卡因和丙胺卡因均为酰胺类局麻药, 通过抑制神经冲动启动和传导所需的离子通量来稳定神经细胞膜, 从而产生局部麻醉作用。临床上主要用于针穿刺、浅层外科手术的皮肤局部麻醉。本品为皮肤外用制剂, 在评估与参比制剂的质量和疗效一致性时, 应基于药物特征, 采取逐步递进的对比研究, 依次开展药学、非临床和/或必要的临床对比研究, 以支持仿制药与参比制剂的等效性评价。以 PK 参数为终点的临床研究是评价仿制药质量和疗效的一种方法。在利丙双卡因乳膏的 BE 研究中需对研究类型、给药剂量和方法、贴敷时间、采血时间点、皮肤反应性观察、生物等效性评价、皮肤反应性评价等方面进行充分考虑与合理设计。本文基于利丙双卡因乳膏的品种特点及其同品种仿制药在国内上市前所开展的 BE 研究实例, 系统探讨了本品生物等效性研究的一般设计要求及相关考虑。

关键词: 利丙双卡因乳膏; 利多卡因; 丙胺卡因; 生物等效性; 皮肤反应性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.017

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)23-3421-05

Abstract: Lidocaine and Prilocaine Cream is a topical cream preparation made by a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine in a ratio of 1:1 by weight. Lidocaine and prilocaine are amide - type local anesthetic agents. Both lidocaine and prilocaine stabilize neuronal membranes by inhibiting the ionic fluxes required for the initiation and conduction of impulses, thereby effecting local anesthetic action. It is clinically used mainly for local anesthesia of the skin for punctures and superficial surgical procedures. Considering this product is a topical preparation, when evaluating its quality and efficacy consistency with the reference preparation, a stepwise comparative study be conducted based on the drug's characteristics, including pharmaceutical, nonclinical, and/or necessary clinical comparative studies, to support the equivalence evaluation of the generic drug the reference preparation. Clinical comparative studies of this product can be human bioequivalence (BE) studies with the reference preparation. In BE studies, the study type, dose and method of administration, application time, PK blood sampling, skin reaction observation, bioequivalence evaluation, and reactivity evaluation should be fully considered and reasonably designed. This article, based on the characteristics of Lidocaine and Prilocaine Cream and the BE study examples before the domestic launch of the same variety

of generic drugs, systematically explores the general design requirements and related considerations for the bioequivalence study of this product.

Key words: Lidocaine and Prilocaine Cream; lidocaine; prilocaine; bioequivalence; skin reaction

利丙双卡因乳膏(Lidocaine and Prilocaine Cream)是利多卡因和丙胺卡因按重量比1:1混合制备而成的复方乳膏剂。利多卡因和丙胺卡因均为酰胺类局麻药,通过抑制神经冲动启动和传导所需的离子通量来稳定神经细胞膜,从而产生局部麻醉作用。在临床上主要用于针穿刺、浅层外科手术的皮肤局部麻醉,近年来在儿科、手术患者静脉留置针穿刺疼痛、瘢痕皮肤受损、整形美容手术等领域的应用也逐渐增加^[1-4]。

利丙双卡因乳膏最早于1984年11月在瑞典上市,1992年12月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准本品上市,2012年4月在日本药品和医疗器械管理署(PMDA)获批上市,1998年12月在我国获批进口上市,持证商为AstraZeneca AB(Sweden)。利丙双卡因乳膏在不同国家上市的规格均为每克含利多卡因25 mg与丙胺卡因25 mg。截至2024年12月27日,经检索国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)网站,国内上市的利丙双卡因乳膏仿制药批准文号共8个,均为按照化学药品注册分类4类近两年获批。

1 国内外皮肤外用制剂相关指导原则

1.1 FDA、EMA 皮肤外用制剂相关指导原则

FDA发布了多个皮肤外用制剂的生物等效性研究个药指南,如2011年发布了环吡酮胺外用溶液剂的生物等效性研究个药指南^[5],可豁免生物等效性试验;2023年8月发布了盐酸利多卡因凝胶生物等效性研究个药指南^[6],可采用体外BE的方法。2016年发布了地奈德乳膏剂的生物等效性研究个药指南^[7],推荐采用药效学终点生物等效性研究——血管收缩测定法(vasoconstrictor assay, VCA)。2019年11月FDA发布了阿达帕林乳膏的生物等效性研究个药指南^[8],推荐采用临床终点生物等效性研究。2014年12月, FDA发布利丙双卡因乳膏生物等效性研究个药指南,建议开展单剂量、两周期、双交叉体内PK-BE研究^[9]。以上可见,针对不同的皮肤外用制剂, FDA的相应要求也不同。

EMA于2019年发布《Draft guideline on quality and equivalence of topical products》^[10],其中对不同机制的皮肤外用制剂的等效性评价方法也不同。PMDA于2006年发布《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》^[11],其中也推荐了PK-BE的方法。

1.2 我国关于皮肤外用制剂的相关指导原则

2021年3月,我国发布《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》,对于混悬型溶液剂、半固体制剂(如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂等)的技术要求具体如下:(1)应在充分质量对比研究并证明仿制药的质量与参比制剂质量一致的基础上,再进一步开展临床等效性研究和评价。(2)如有充分的依据证明仿制药与参比制剂的Q1和Q2一致,且质量也一致(Q3)的情况下,可基于国外先进监管机构对该具体品种的生物等效性指南(如FDA发布的Guidance on Acyclovir Cream)的相关要求,开展必要的临床研究,如研究者提出豁免的申请,应说明理由并提供支持性研究证据^[12]。

2022年5月,我国发布《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》,对于仿制药的技术要求具体如下:申请人应基于药物特征,采取逐步递进的对比研究,依次开展药学、非临床和/或必要的临床对比研究,以支持仿制药与参比制剂的等效性评价。临床对比研究可包含以PK、PD参数为终点的生物等效性研究,以及以临床指标为终点的等效性研究^[13]。

2 生物等效性研究一般考虑

生物等效性是指在相似的试验条件下,单次或多次给予相同剂量的试验药物后,受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内^[14]。生物等效性研究是评价仿制药与参比制剂质量和疗效一致性的重要方法。本文结合利丙双卡因乳膏的品种特点,及其仿制药在国内上市前所进行的BE研究情况等,对利丙双卡因乳膏的BE研究进行总结和概述,并对需特别关注的问题进行讨论。

2.1 研究设计

利丙双卡因乳膏的BE研究应参照《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年第61号)、ICH《M10 生物分析方法验证及样品分析》、《生物等效性研究的统计学指导原则》等^[14-17]。BE研究设计包括研究类型、受试人群、给药剂量和方法、贴敷时间、采血时间点、皮肤反应性观察、检测物质、生物等效性评价、皮肤反应性评价以及其他需关注

的内容等^[14]。

2.2 研究类型

利丙双卡因乳膏属于皮肤外用制剂,从本品目前已开展的 BE 研究结果来看,未见其高变异特征,建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行空腹条件下的单次皮肤给药的人体生物等效性研究。

2.3 受试人群

考虑到健康人群较患者人群更敏感,变异性较低,BE 研究一般选择健康受试者,以尽量减少其他因素对 PK 结果的干扰。一般情况下,研究入选的受试者应有适当的性别比例,同时入选受试者的例数应使生物等效性评价具有足够的统计学效力,需符合我国已发布的相关指导原则的要求^[14,16]。

2.4 给药剂量和方法

利丙双卡因乳膏原研进口产品说明书指出,“利丙双卡因乳膏中利多卡因和丙胺卡因全身性吸收取决于剂量、应用时间、身体不同部位的皮肤厚度以及皮肤的其它情况”。

进行 BE 研究时,给药剂量一般应与临床单次用药剂量一致,不得超过临床单次最大剂量或已经证明的安全剂量^[17]。根据原研进口产品说明书,“本品在成人中的给药剂量约 1.5 g/10 cm²”,同时原研进口产品说明书药代动力学部分提示原研产品在实际试验过程中的单次最大给药剂量为 60 g,因此建议在 BE 试验中单次给药总量不超过 60 g 的安全性剂量。临床试验登记平台显示已上市同品种开展的 BE 研究中,本品的给药剂量多为 15 g 或 60 g(相应地给药面积分别为 100 cm²或 400 cm²),均未超过 60 g 的单次给药最大安全性剂量。

对于贴敷时间,原研进口产品说明书用法用量中指出,“对于小手术或大面积皮肤手术,敷药时间至少 1 小时,最长 5 小时”。药代动力学部分指出,“对于无损的皮肤,将乳膏涂于成人大腿处(60 g 乳膏/400 cm²,3 小时)后,大约 5% 的利多卡因和丙胺卡因被吸收”^[18]。笔者建议在 BE 研究中,本品的贴敷时间可考虑为 3~5 h,给药部位多为大腿前侧,同时建议关注受试者给药前给药部位的皮肤应完好无损^[19]。

对于给药方法,在进行 BE 研究给药时,建议参照原研进口产品说明书详细的给药过程。需关注局部涂抹给药过程的规范化和合理化,确保给药剂量准确,并避免药膏漏出。

2.5 血样采集及皮肤反应性观察

单次皮肤涂抹给药后,利丙双卡因乳膏中释放出

的利多卡因和丙胺卡因渗透至皮肤的表皮和真皮层,并在真皮层痛觉感受器和神经末梢附近积聚,达到麻醉皮肤的作用。部分利多卡因和丙胺卡因进入血液,在 PK-BE 研究中,通常采集血液样品。根据利丙双卡因乳膏原研产品进口说明书,“将乳膏涂于成人大腿处(60 g 乳膏/400 cm²,3 小时)后,大约 5% 的利多卡因和丙胺卡因被吸收。2~6 小时后达到最高血浆药物浓度(分别为平均 0.12 和 0.07 μg·mL⁻¹)。”因此,在给药后 2~6 小时设置较为密集的采血点,确保能准确估计药物峰浓度($C_{\max}$)。同时考虑到利多卡因和丙胺卡因的终末清除半衰期均较短,一般采血至给药后 36 h 或 48 h,可充分表征本品两个活性成分利多卡因和丙胺卡因的体内 PK 特征。清洗期一般设置为 7 天,可大于利多卡因和丙胺卡因的 7 倍半衰期,可确保清洗期足够。

对于皮肤反应性观察,建议在给药前及药物擦除后多个时间点进行皮肤反应性观察,包括皮肤颜色(苍白或发白)、红斑、灼热感、水肿和皮疹,并接受试制剂和参比制剂各皮肤反应的发生情况制成表格,通常皮肤反应的观察时间一般至去除药物后 36 h 或 48 h。

2.6 检测物质

在 BE 研究中,检测物质的选择至关重要。一般而言,推荐仅测定原形药物。对于利丙双卡因乳膏,其为利多卡因和丙胺卡因的复方制剂,建议应同时检测两个活性成分利多卡因和丙胺卡因。

2.7 生物等效性评价

应提供反映药物在人体内的吸收速率峰浓度($C_{\max}$)和吸收程度血药浓度-时间曲线下面积(AUC)等主要 PK 参数,同时需满足 AUC_{0-1} 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的 80%。建议以利多卡因和丙胺卡因的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价指标。在生物等效性评价中,采用平均生物等效性(Average bioequivalence, ABE)方法进行评价,生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂利多卡因和丙胺卡因的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范围内。

根据我国目前发布的《生物等效性研究统计学指导原则》,生物等效性集(BES)是评价受试制剂和参比制剂是否生物等效的主要数据集,BES 通常包括至少一个周期且具有至少一个可评价药代动力学参数的统计分析集。另外,在方案中需明确数据集的定义以及受试者的剔除标准。本品的给药方法为皮肤局部涂抹,在使用过程中应避免由于药膏的漏出导致受试者脱落。如果有药膏漏出,应根据方案判定是否停

止研究,如认为有影响,建议及时出组。一般情况下,不应基于统计分析结果或单纯的药动学理由剔除数据^[14,16,20]。

2.8 安全性监测

本品为皮肤外用乳膏制剂,除常规的不良事件监测外,尤其需要关注并详细记录给药前后本品和参比制剂的局部皮肤反应性,包括苍白或发白、红斑、温感、水肿和皮疹等。建议同时记录不同皮肤反应的发生程度和缓解时间,并将结果制成表格。

2.9 皮肤反应性评价

本品为皮肤外用制剂,在 BE 研究期间应同时观察受试制剂与参比制剂的皮肤反应性,并评价两制剂皮肤反应的可比性,可参考 2018 年 FDA 发布的 Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry^[21] 以及利丙双卡因乳膏仿制药审评报告^[22] 中对不同皮肤反应的评分标准,对 BE 试验过程中观察到的皮肤反应,包括苍白或发白、红斑、温感、水肿和皮疹等进行评分,计算不同时间点受试制剂和参比制剂各皮肤反应得分情况,采用科学合理的统计学方法比较受试制剂和参比制剂在皮肤反应性上是否有差别。

3 结语

利丙双卡因乳膏为皮肤局部涂抹使用,在 BE 试验给药时,应特别注意局部涂抹的均匀性,同时确保受试者给药前给药部位的皮肤应完好无损。对于给药方法,在进行 BE 研究给药时,建议根据原研进口产品说明书详细的给药过程制定 BE 试验中给药相关 SOP,需关注局部涂抹给药过程的规范化和合理化,确保给药剂量准确,并避免药膏漏出。

对于皮肤外用制剂可能引起的皮肤反应性,在 BE 试验过程中,尤其需要观察受试制剂和参比制剂皮肤反应性的发生情况和缓解时间,以表格形式记录下来,并采用合适的统计学方法评价制剂间各皮肤反应的比较结果。

鉴于利丙双卡因乳膏为皮肤外用制剂,通常情况下,系统暴露量与本品的疗效并无直接相关性。参考 FDA 发布的利丙双卡因乳膏的 BE 研究个药指南以及我国发布的本品的 BE 研究技术指导原则,本文深入探讨了在开展利丙双卡因乳膏 BE 研究时需重点关注的问题,并提出相关建议。需要说明的是,本文建议基于笔者当前的科学认知及背景调研,并不代表监管机构的正式要求。随着科学技术的发展和不断进步,相关内容和建议将持续更新

和完善。

参考文献:

- [1] 陈鸿,姚盛,谈星. 复方利多卡因乳膏在瘢痕疙瘩皮损内注射时的应用研究[J]. 系统医学,2024,9(16):115—118.
- [2] 黄淑英. 复方利多卡因乳膏在手术患者静脉留置针穿刺护理中镇痛作用及对舒适度影响[J]. 实用医技杂志,2020,27(12):1702—1703.
- [3] 焦新霞. 复方利多卡因乳膏在眼部整形美容手术前的应用[J]. 兵团医学,2020(3):24—25.
- [4] 祝丽娇. 局部涂抹复方利多卡因乳膏在预防患儿静脉穿刺疼痛中的价值研究[J]. 中外医学研究,2022,20(2):91—93.
- [5] FDA. Draft Guidance on Ciclopirox[EB/OL]. USA: FDA, 2011-02[2024-11-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ciclopirox_soln_21022_%20RC2-10.pdf.
- [6] Draft Guidance on Lidocaine[EB/OL]. USA: FDA, 2022-11-17[2024-11-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_207962.pdf.
- [7] FDA Draft Guidance on Adapalene[EB/OL]. USA: FDA, 2019-11-21[2024-11-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020748.pdf.
- [8] FDA Draft Guidance on Desonide[EB/OL]. USA: FDA, 2016-01[2024-11-25]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Search#letterSearchBar>.
- [9] FDA Draft Guidance on Lidocaine; Prilocaine[EB/OL]. USA: FDA, 2014-12-29[2024-11-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Lidocaine;%20Prilocaine_draft_Topical%20cream_RLD%20019941_RC12-14.pdf.
- [10] EMA. Draft guideline on quality and equivalence of topical products[EB/OL]. European Economic Area: EMA, 2024-01-10[2024-11-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-draft-guideline-quality-equivalence-topical-products-ema-chmp-qwp-708282-2018_en.pdf.
- [11] PMDA,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.[EB/OL]. Japan: PMDA, 2024-01-10[2024-11-26]. <https://www.pmda.go.jp/files/000266854.pdf>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心,皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心,2021-03-16[2024-11-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心,局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心,2022-05-30[2024-11-25]. <https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdlyzIdCODE=0696b4ad8d10ed92e6c68caa8098ea78>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心,2016-03-08[2024-11-22], <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/>

- ypqxgg/ggzhcfg/20160318210001633. html.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心, ICH《M10 生物分析方法验证及样品分析》[EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2022-08-17 [2024-11-22], <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2018-10-17 [2024-11-25], <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=04af995337832a507fe27bde66f03eda>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2005-03-18 [2024-11-25], <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=90be26c277291c580525d2a50c45ae6b>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 利丙双卡因乳膏说明书 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2021-08-24 [2024-11-25] <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20221219/wj202212151511.pdf>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 利丙双卡因乳膏生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2024-05-14 [2024-11-25], <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=9dc0f6990f5ffece77a8885ff0cbee93>.
- [20] 李敏, 李芳, 杨进波. 生物等效性研究的审评考虑 [J]. 中国食品药品监管, 2020, (10): 18-21.
- [21] FDA. Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry [EB/OL]. USA: FDA 2023-04-14 [2024-11-25]. Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs | FDA.
- [22] FDA. BIOEQUIVALENCE REVIEW applicationhgh NUMBER 76-453 [EB/OL]. USA: FDA 2023-08-18 [2024-11-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/076453.pdf.
- (收稿日期 2025-04-28)

· 科学文摘 ·

反义分子: 一种治疗特应性皮炎的有前景的新疗法

引自: XUE J, *et al.* Antisense molecules: A promising new therapy for atopic dermatitis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(11): 5493-5514.

上海交通大学姚志荣团队概述了反义分子治疗特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)的最新研究进展, 阐述了其作用机制, 总结了相关临床前和临床研究, 客观分析了现存问题, 并提出了基于患者的个体化特征实施精准医疗以实现AD修饰的策略。靶向RNA的治疗方法, 尤其是反义分子, 是精准医疗中的一种变革性方法, 在脊髓性肌萎缩症和家族性胆固醇酯沉积症等疾病的临床治疗中已证明有效。这些治疗方法实现了传统疗法无法实现的转录后调控, 能够直接靶向与疾病发病机制相关的信使RNA(mRNA)和调控性非编码RNA(ncRNA)。