

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study不同部位给药对基于药代动力学参数评价
氟比洛芬凝胶贴膏制剂差异的影响Impact of application sites on the evaluation of formulation difference of
flurbiprofen cataplasms based on pharmacokinetic parameters肖稳定¹, 张永东², 许 杨³,
黄正勇¹, 肖 立¹

(1. 湖南九典制药股份有限公司, 湖南 长沙 410000; 2. 郴州市第一人民医院, 湖南 郴州 423000; 3. 安徽万邦医药科技股份有限公司, 安徽 合肥 230071)

XIAO Wen - ding¹,
ZHANG Yong - dong²,
XU Yang³, HUANG Zheng - yong¹,
XIAO Li¹

(1. Hunan Jiudian Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha 410000, Hunan Province, China; 2. Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China; 3. Wanbang Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Hefei 230071, Anhui Province, China)

作者简介: 肖稳定(1984-), 男, 高级工程师, 主要从事药品研发与管理工作

通信作者: 肖立, 博士

MP: 18175972469

E-mail: xiaoli2005@126.com

摘要:目的 考察在中国受试者中不同部位给药对基于药代动力学参数评价氟比洛芬凝胶贴膏制剂差异评估的影响。方法 用空腹、随机、开放、单剂量、两序列、两周期、双交叉试验设计。12例受试者被随机分配至A-B组或B-A组, 每组6例, 其中每组各有3例, 分别于腿部及背部给药。用经方法学验证的液相色谱质谱串联法(LC-MS/MS)测定血浆中氟比洛芬的浓度, 应用Phoenix WinNonlin 8.1计算主要药代动力学参数。结果 12例受试者空腹外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏A($n=12$, 腿部给药6例; 背部给药6例)和氟比洛芬凝胶贴膏B($n=12$, 腿部给药6例; 背部给药6例)后, 血浆中氟比洛芬的中位 $t_{\max}$ 分别为8.50(4.00, 24.00)和19.50(4.00, 24.00)h, 主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 分别为 (66.26 ± 62.84) 和 (32.68 ± 23.32) ng · mL⁻¹, AUC_{0-1} 分别为 (1215.19 ± 749.72) 和 (771.72 ± 394.14) h · ng · mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (1286.57 ± 720.36) 和 (870.24 ± 351.99) h · ng · mL⁻¹, 两制剂(制剂A/制剂B)主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比及90%置信区间分别为170.59%(139.21% ~ 209.04%)、152.05%(135.60% ~ 170.48%)、145.47%(126.21% ~ 167.67%)。腿部给药后, 氟比洛芬凝胶贴膏A($n=6$)与氟比洛芬凝胶贴膏B($n=6$), 血浆中氟比洛芬的中位 $t_{\max}$ 分别为17.50(10.00, 24.00)和24.00(24.00, 24.00)h, 主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 分别为 (20.56 ± 7.76) 和 (15.30 ± 6.79) ng · mL⁻¹, AUC_{0-1} 分别为 (727.03 ± 267.78) 和 (500.59 ± 186.09) h · ng · mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (845.73 ± 288.00) 和 (636.69 ± 166.74) h · ng · mL⁻¹, 两制剂(制剂A/制剂B)主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比及90%置信区间分别为139.60%(123.24% ~ 158.13%)、146.70%(124.74% ~ 172.51%)、130.61%(100.76% ~ 169.30%)。背部给药后, 氟比洛芬凝胶贴膏A($n=6$)与氟比洛芬凝胶贴膏B($n=6$), 血浆中氟比洛芬的中位 $t_{\max}$ 分别为4.00(4.00, 7.00)和9.00(4.00, 15.00)h, 主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 分别为 (111.95 ± 60.14) 和 (50.05 ± 20.64) ng · mL⁻¹, AUC_{0-1} 分别为 (1703.35 ± 770.04) 和 (1042.86 ± 361.53) h · ng · mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (1727.41 ± 769.57) 和 (1064.87 ± 354.32) h · ng · mL⁻¹, 两制剂(制剂A/制剂B)主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比及90%置信区间分别为208.46%(139.61% ~ 311.25%)、157.59%(123.51% ~ 201.08%)、156.24%(122.10% ~ 199.93%), 与腿部给药相比较, 背部给药的制剂差异更大。结论 本研究提示, 不管是腿部给药还是背部给药, 氟比洛芬凝胶贴膏A经皮肤吸收的吸收速度与吸收程度可能均高于氟比洛芬凝胶贴膏B; 相对于腿部给药, 背部给药的药物吸收速度和程度可能更高; 在基于药代动力学参数评价制剂差异方面, 腿部给药体现的制剂差异更小, 提示背部给药的制剂差异区分力可能更好。

关键词: 氟比洛芬; 药代动力学; 制剂差异; 液相色谱质谱串联法

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.012

中图分类号:R969.1 文献标志码:A
文章编号:1001-6821(2026)06-0828-07

Abstract: Objective To investigate the impact of application site on the evaluation of formulation differences of flurbiprofen cataplasms based on pharmacokinetic parameters in Chinese subjects. **Methods** An open label, randomized, single-dose, two-sequence, two-period cross-over study under fasting condition was conducted. 12 subjects were randomized to A-B group or B-A group, with 6 subjects in each group, and 3 subjects in each group were applied to the leg and back respectively. The concentration of flurbiprofen in plasma was determined by methodologically validated liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS), and the main pharmacokinetic parameters were calculated by Phoenix WinNonlin 8.1. **Results** The median $t_{\max}$ of flurbiprofen in plasma were 8.50 (4.00, 24.00) and 19.50 (4.00, 24.00) h respectively in 12 subjects ($n=12$; applied to leg: $n=6$; applied to back: $n=6$) after applying flurbiprofen cataplasms A and B, and the main pharmacokinetic parameters of flurbiprofen were as followed, $C_{\max}$ were (66.26 ± 62.84) and (32.68 ± 23.32) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were $(1\ 215.19 \pm 749.72)$ and (771.72 ± 394.14) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(1\ 286.57 \pm 720.36)$ and (870.24 ± 351.99) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively, and the geometric mean ratios and 90% CI (A/B) of the main pharmacokinetic parameters ($C_{\max}$, AUC_{0-1} , $\text{AUC}_{0-\infty}$) were 170.59% (139.21% - 209.04%)、152.05% (135.60% - 170.48%)、145.47% (126.21% - 167.67%), respectively. The median $t_{\max}$ of flurbiprofen in plasma were 17.50 (10.00, 24.00) and 24.00 (24.00, 24.00) h respectively in 6 subjects (applied to leg) after applying flurbiprofen cataplasms A and B, and the main pharmacokinetic parameters of flurbiprofen in plasma were as followed, $C_{\max}$ were (20.56 ± 7.76) and (15.30 ± 6.79) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were (727.03 ± 267.78) and (500.59 ± 186.09) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (845.73 ± 288.00) and (636.69 ± 166.74) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ respectively, and the geometric mean ratios and 90% CI (A/B) of the main pharmacokinetic parameters ($C_{\max}$, AUC_{0-1} , $\text{AUC}_{0-\infty}$) were 139.60% (123.24% - 158.13%), 146.70% (124.74% - 172.51%), 130.61% (100.76% - 169.30%) respectively. The median $t_{\max}$ of flurbiprofen in plasma were 4.00 (4.00, 7.00) and 9.00 (4.00, 15.00) h respectively in 6 subjects (Applied to back) after applying flurbiprofen cataplasms A and B, and the main pharmacokinetic parameters of flurbiprofen in plasma were as followed, $C_{\max}$ were (111.95 ± 60.14) and (50.05 ± 20.64) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were $(1\ 703.35 \pm 770.04)$ and $(1\ 042.86 \pm 361.53)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(1\ 727.41 \pm 769.57)$ and $(1\ 064.87 \pm 354.32)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ respectively, and the geometric mean ratios and 90% CI (A/B) of the main pharmacokinetic parameters ($C_{\max}$, AUC_{0-1} , $\text{AUC}_{0-\infty}$) were 208.46% (139.61% - 311.25%), 157.59% (123.51% - 201.08%), 156.24% (122.10% - 199.93%) respectively, compared to leg application, greater formulation difference was observed in back application. **Conclusion** This study suggested that regardless of application sites (leg or back), flurbiprofen cataplasms A exhibited higher on the rate and extent of absorption than that of flurbiprofen cataplasms B, and back application showed potentially greater drug absorption rate and extent than leg application, the formulation differences based on pharmacokinetic parameters were less pronounced when applied to leg. These findings indicate that back application may provide better discriminatory power for evaluating formulation differences.

Key words: flurbiprofen; pharmacokinetics; difference of formulation; LC-MS/MS

氟比洛芬凝胶贴膏是非甾体抗炎药氟比洛芬局部给药局部起效的皮肤外用制剂,通过作用于用药部位正下方的皮肤、皮下组织、肌肉、关节组织等炎症部位的炎症因子前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE₂) 的生物合成,产生镇痛和消炎的作用,临床用于骨关节炎、肩关节周围炎、肌肉痛等适应症的镇痛消炎^[1]。根据国家药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 颁布的

相关指导原则如《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则》^[2]、《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》^[3],对于 Q1 和 Q2 方面难以做到完全一致,但可达到 Q3 一致的局部给药局部起效的皮肤外用化学仿制药,需要开展临床对比研究以证明仿制药与参比制剂之间的临床等效性,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及临床指标为终点

的等效性研究。在既往的研究中,氟比洛芬凝胶贴膏原研药物的人体药代动力学特征研究中的给药部位为上臂内侧^[4],目前关于氟比洛芬凝胶贴膏以药代动力学参数为终点的生物等效性研究的不同用药部位的影响尚无更多报道。对于局部给药局部起效的皮肤外用制剂,人体不同解剖部位的皮肤厚度、角质层密度、血流灌注量及局部代谢活性等生理特征存在显著差异,可能导致其药物吸收速率及程度不同,从而影响制剂的PK参数,继而可能影响以PK参数为终点的生物等效性研究结果。本研究为氟比洛芬凝胶贴膏制剂于不同部位给药后的药代动力学研究,以考察氟比洛芬凝胶贴膏不同部位给药对氟比洛芬凝胶贴膏制剂差异评估的影响。

材料、对象与方法

1 研究对象

本试验经郴州市第一人民医院伦理委员会批准(伦理批号:第2021003号),所有受试者均自愿签署知情同意书。

入选标准 ①年龄18周岁以上的男性和女性;②男性体质量 ≥ 50.0 kg,女性 ≥ 45.0 kg,且体重指数(BMI)在 $19.0 \sim 26.0$ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 之间;③受试者愿意自筛选至研究药物最后一次给药后6个月内无生育计划且自愿采取有效的避孕措施且无捐精捐卵计划等。

主要排除标准 ①体检、实验室检查异常且有临床意义者;②预贴敷部位皮肤有破损、湿疹、色素沉淀者;③有严重疾病史、精神疾病史、药物滥用史、药物依赖史者;④对药物、食物过敏,过敏体质者;⑤3个月内平均每日吸烟多于5支者;⑥有吸毒和/或酗酒史者;⑦3个月内有献血或大量失血者。

2 材料

药品与试剂 制剂A:氟比洛芬凝胶贴膏,规格:40 mg(面积 $13.6 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$,含膏量12 g),批号:X200201,湖南九典制药股份有限公司生产;制剂B:氟比洛芬凝胶贴膏(商品名Zepolas),规格:40 mg(面积 $13.6 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$,含膏量12 g),批号:912187(分装批号:912187-01),批准文号:国药准字J20160090,持证商为日本三笠制药株式会社,湖南九典制药股份有限公司提供。对照品:氟比洛芬,规格:每支50 mg,纯度:99.7%,批号:100725-201902,由中国食品药品检定研究院生产;内标:Flurbiprofen-d5,规格:每支1 mg,纯度:98%,批号:20-BHW-44-2,由TRC公司生产。

仪器 Vanquish UPLC 超高效液相色谱仪、TSQ Altiszi 质谱仪,均为 Thermo Fisher 公司产品。

3 给药方法与血样采集

本研究采用空腹、随机、开放、单剂量、两序列、两周期、双交叉试验设计。将筛选合格的12例受试者随机分配至A-B及B-A组,每组6例,其中每组中各有3例分别于腿部及背部给药。

入选受试者于试验前一天入住药物I期临床研究室,每周期用药前禁食过夜10.0 h以上。用药当天早晨采集空白血样后,空腹条件下外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏(40 mg,面积 $13.6 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$,含膏量12 g)制剂A或制剂B1贴(敷贴后按压30 s,以确保敷贴完整),两周期外用于解剖学上对称的位置,持续敷贴状态12.0 h后去除贴片。两周期间的清洗期为7天。

每周期用药前0.50 h内及用药后1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0、13.0、14.0、15.0、24.0、36.0、48.0、60.0 h共20个采血点,每次分别采集静脉血约4 mL至含EDTA K_2 抗凝剂真空采血管中,轻柔颠倒混匀数次,置于冰浴中暂存。60 min内在 $2 \sim 8$ $^{\circ}\text{C}$ 条件下以 $3\,757 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,所有离心后血浆样品被分成两份(检测样和备份样),均储存于不高于 -60 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中,以供药代动力学分析。

4 测定方法与血浆样品处理

色谱条件 色谱柱:Welch Ultimate XB-C₁₈($2.1 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$);流动相A:0.05%乙酸;流动相B:甲醇;流速: $0.25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$;进样量: $10 \mu\text{L}$;进样器温度: 4 $^{\circ}\text{C}$;梯度洗脱。梯度洗脱程序为 $0.00 \sim 1.20 \text{ min}, 50.0\% \rightarrow 95.0\%$ B; $1.20 \sim 3.50 \text{ min}, 95.0\%$ B; $3.50 \rightarrow 3.51 \text{ min}, 95.0\% \rightarrow 50.0\%$ B。

质谱条件 离子源:电喷雾离子源,负离子模式,多反应监测;离子源参数:喷雾电压(spray voltage):3 500 V;鞘气流速(sheath gas):35 Arb;辅助气流速(aux gas):7 Arb;尾气流速(sweep gas):0 Arb;离子传输管温度(ion transfer tube temp): 325 $^{\circ}\text{C}$;气化温度(vaporizer temp): 275 $^{\circ}\text{C}$;质谱采集时间:5 min;监测离子对:氟比洛芬 m/z 243.1 $\rightarrow m/z$ 199.2;氟比洛芬-d5 m/z 248.2 $\rightarrow m/z$ 204.2;碰撞能量:5 V。

血浆样品处理 于96孔板的孔中加入 $100 \mu\text{L}$ 样品(标准曲线,质控样品,系统适用性样品或待测生物样品,对于双空白样品或者零点样品,加入 $100 \mu\text{L}$ 的空白基质样品);对于双空白样品或ULOQ Without IS样品,加入 $50 \mu\text{L}$ 50%甲醇,对于其他样品加入

50 μL 内标工作液,涡旋混匀;每一个样品孔中加入400 μL 甲醇(0.5% 甲酸),封板,混匀 10 min;样品在4 $^{\circ}\text{C}$, 4 200 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min;取离心后上清液300 μL 至另一 96 孔收集板中,50 $^{\circ}\text{C}$ 氮气吹干,加入200 μL 50% 甲醇复溶,封板,混匀;样品在4 $^{\circ}\text{C}$, 4 200 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,待进样。

5 方法学考察与评价

选择性 本试验所采用的色谱条件下,氟比洛芬出峰时间约为3.90 min,内标出峰时间约为3.90 min。

标准曲线与定量下限 氟比洛芬标准曲线质量

浓度为0.40、0.80、2.00、8.00、40.00、80.00、160.00、200.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,线性回归方程为 $y = 0.0974x + 0.0220$ ($R^2 = 0.9971$),在0.40~200.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 线性关系良好,氟比洛芬定量下限为0.40 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 配制含氟比洛芬质量浓度分别为0.40、1.20、6.00、60.00、150.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控样品,每个质量浓度各配制6份样品,共做3批,计算日内和日间精密度,结果表明:氟比洛芬的日内和日间质控样品的精密度%RSD均小于15.0%,回收率在87.5%~96.4%,符合要求。结果见表1。

表1 氟比洛芬在血浆中精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of flurbiprofen in plasma

Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Intra-day ($n = 6$)		Inter-day ($n = 18$)		Relative recovery (%)
	Measured	RSD	Measured	RSD	
	($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	(%)	($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	(%)	
0.40	0.365 $\pm$ 0.025	6.8	0.417 $\pm$ 0.058	13.9	/
1.20	1.209 $\pm$ 0.058	4.8	1.205 $\pm$ 0.095	7.9	96.4
6.00	6.049 $\pm$ 0.173	2.9	5.950 $\pm$ 0.186	3.1	/
60.00	60.609 $\pm$ 1.502	2.5	60.527 $\pm$ 1.541	2.5	94.5
150.00	157.543 $\pm$ 3.094	2.0	155.704 $\pm$ 6.175	4.0	87.5

RSD: Relative standard deviation

基质效应 分别取6个不同来源的空白血浆,依据“血浆样本测定”项下操作,在低、中、高3个质量浓度水平下计算经内标归一化的基质因子,每个质量浓度的基质因子的相对标准偏差均低于15%,表明基质效应不影响氟比洛芬的分析测定。

稳定性 全血样品在室温放置2 h,在冰浴条件下放置2 h;血浆样品在室温放置16 h、在-20 $^{\circ}\text{C}$ 及-70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱反复冻融5次、在-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱长期冷冻4 d及-70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱长期冷冻38 d;处理后的样品在自动进样器(4 $^{\circ}\text{C}$)中放置105 h均较为稳定,误差在 $\pm 15\%$,测定结果符合要求。

6 统计学处理

采用Phoenix WinNonlin 8.1软件进行非房室模型计算各受试者的PK参数,包括 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 等。将受试者外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A或制剂B参比制剂后的主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经自然对数转换后进行方差分析(ANOVA),并计算 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比值及其90%置信区间。

结 果

1 人口统计学数据

本研究共纳入12例受试者,包括4例男性和8

例女性,背部给药和腿部给药各6例。背部给药的6例受试者,平均年龄(27.00 ± 7.00)岁,平均体质量(62.35 ± 6.47)kg,平均身高为(1.73 ± 0.02)m,平均BMI(20.85 ± 1.91) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;腿部给药的6例受试者,平均年龄(26 ± 7)岁,平均体质量(60.63 ± 8.02)kg,平均身高(1.69 ± 0.07)m,平均BMI(21.15 ± 1.98) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。入组的12例受试者全部顺利完成试验。

2 血药浓度-时间曲线

本研究入组12例受试者,随机分配至A-B及B-A两组,每组各有3例受试者分别于腿部及背部给药。12例受试者空腹外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A或B(腿部给药: $n = 6$;背部给药: $n = 6$)后的平均血药浓度-时间曲线见图1;6例受试者腿部贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A或B后的平均血药浓度-时间曲线见图2;6例受试者背部贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A或B后的平均血药浓度-时间曲线见图3;受试者于不同部位外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A(腿部给药: $n = 6$;背部给药: $n = 6$)后的平均血药浓度-时间曲线见图4;受试者于不同部位外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂B(腿部给药: $n = 6$;背部给药: $n = 6$)后的平均血药浓度-时间曲线见图5。

3 药代动力学参数

12例受试者空腹外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A或制剂B(腿部给药: $n=6$;背部给药: $n=6$)及不同部位给药后的药代动力学参数见表2。

4 药代动力学评价

12例受试者空腹外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A或B(腿部给药: $n=6$;背部给药: $n=6$)后,血浆中氟比洛芬凝胶贴膏的主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比及90%置信区间(制剂A/制剂B)分别为170.59%(139.21%~209.04%)、152.05%(135.60%~170.48%)、145.47%(126.21%、167.67%),个体内变异分别为28.0%、15.6%、17.0%;6例健康受试者腿部外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏制剂A或B后的主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比及90%置信区间

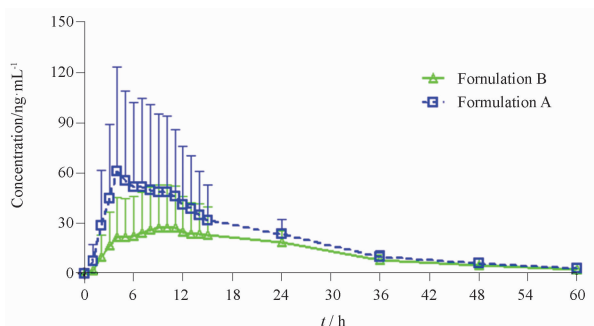


图1 受试者空腹贴敷氟比洛芬凝胶贴膏A或B的平均血浆药物浓度-时间曲线图($n=12$;背部给药: $n=6$;腿部给药: $n=6$)

Figure 1 Mean plasma concentration-time curve of flurbiprofen after applying flurbiprofen cataplast formulation A or B under fasting condition ($n=12$; applied to back: $n=6$; applied to leg: $n=6$)

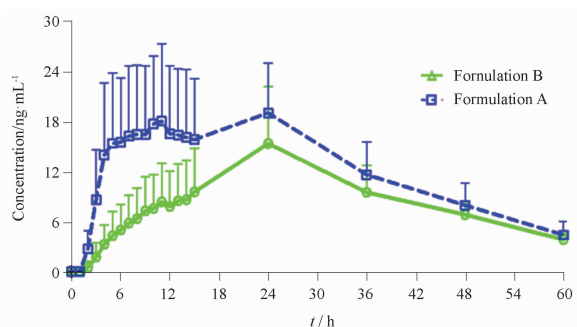


图2 受试者空腹腿部贴敷氟比洛芬凝胶贴膏A或B的平均血浆药物浓度-时间曲线图($n=6$)

Figure 2 Mean plasma concentration-time curve of flurbiprofen after applying flurbiprofen cataplast formulation A or B under fasting condition (applied to leg: $n=6$)

(制剂A/制剂B)分别为139.60%(123.24%~158.13%)、146.70%(124.74%~172.51%)、130.61%(100.76%~169.30%),个体内变异分别为10.2%、13.2%、11.9%;6例健康受试者背部外用贴

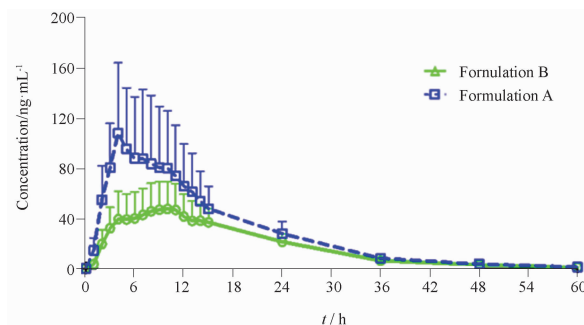


图3 受试者空腹背部贴敷氟比洛芬凝胶贴膏A或B的平均血浆药物浓度-时间曲线图($n=6$)

Figure 3 Mean plasma concentration-time curve of flurbiprofen after applying flurbiprofen cataplast formulation A or B under fasting condition (applied to back: $n=6$)

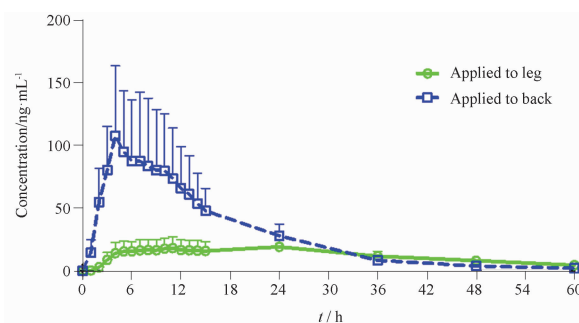


图4 受试者于不同部位外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏A后的平均血药浓度-时间曲线(腿部给药: $n=6$;背部给药: $n=6$)

Figure 4 Mean plasma concentration-time curve of Flurbiprofen after applying flurbiprofen cataplast formulation A to different sites (applied to leg: $n=6$; applied to back: $n=6$)

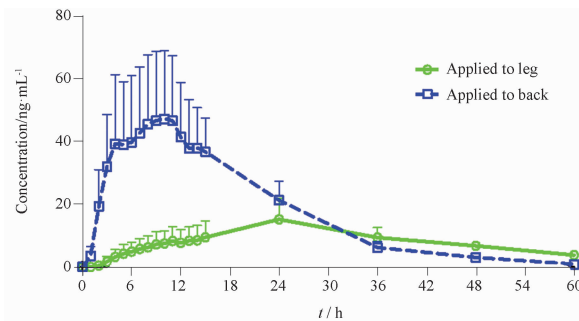


图5 受试者于不同部位外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏B后的平均血药浓度-时间曲线(腿部给药: $n=6$;背部给药: $n=6$)

Figure 5 Mean plasma concentration-time curve of Flurbiprofen after applying vlurbiprofen cataplast formulation B to different sites (applied to leg: $n=6$; applied to back: $n=6$)

表 2 受试者空腹外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏 A 或 B 后的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)Table 2 Pharmacokinetic parameters of flurbiprofen after applying vlurbiprofen catapasm formulation A or B under fasting condition ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Applied to back or leg		Applied to leg		Applied to back	
	B(n=12)	A(n=12)	B(n=6)	A(n=6)	B(n=6)	A(n=6)
$t_{\max}$ (h) *	19.50(4.00,24.00)	8.50(4.00,24.00)	24.00(24.00,24.00)	17.50(10.00,24.00)	9.00(4.00,15.00)	4.00(4.00,7.00)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	32.68 ± 23.32	66.26 ± 62.84	15.30 ± 6.79	20.56 ± 7.76	50.05 ± 20.64	111.95 ± 60.14
AUC_{0-t} (h · ng · mL ⁻¹)	771.72 ± 394.14	215.19 ± 749.72	500.59 ± 186.09	727.03 ± 267.78	1042.86 ± 361.53	1703.35 ± 770.04
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	870.24 ± 351.99	1286.57 ± 720.36	636.69 ± 166.74	845.73 ± 288.00	1064.87 ± 354.32	1727.41 ± 769.57
λ_z (1/h)	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01
$t_{1/2}$ (h)	12.27 ± 4.23	13.36 ± 5.93	16.17 ± 2.69	17.92 ± 5.02	9.02 ± 1.43	8.80 ± 1.49

* $t_{\max}$: Median (Min, Max)

敷受试制剂和参比制剂后的主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比分别为 208.46% (139.61% ~ 311.25%)、157.59% (123.51% ~ 201.08%)、156.24% (122.10% ~ 199.93%)，个体内变异分别为 33.5%、20.0%、20.2%。提示氟比洛芬凝胶贴膏制剂 A 的吸收速度与程度可能高于氟比洛芬凝胶贴膏制剂 B 且不同部位给药对主要药代动力学参数的几何均值比有一定影响。

5 安全性评价

入组本研究的 12 例受试者均完成了试验，试验期间所有受试者均未发生不良事件，受试者单次外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏 A 或 B 后的安全性和耐受性良好。

讨 论

关于局部给药局部起效药物仿制药的生物等效性评价，不同的监管机构要求不一，FDA 推荐的最为常用的生物等效性评价方法为临床终点的生物等效性方法^[5]，日本与南非则接受皮肤药代动力学的方法^[6]。目前中国国家药监局对于局部给药局部起效药物仿制药的要求暂不明确，在《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》^[3]中提及局部给药局部起效药物的仿制药应在药学对比具有基本一致性的基础上，开展临床对比研究，其中临床对比研究包括了以 PK 参数为终点的生物等效性研究。考虑局部给药局部起效的皮肤外用制剂的 PK 参数可能受不同解剖部位给药的影响，本研究考察了氟比洛芬凝胶贴膏于不同部位给药对其制剂差异评估的影响，以期对氟比洛芬凝胶贴

膏以 PK 参数的为终点的生物等效性研究的试验设计提供参考。

本研究 12 例受试者空腹外用贴敷氟比洛芬凝胶贴膏 A 或 B (腿部给药: $n=6$; 背部给药: $n=6$) 后，血浆中氟比洛芬的主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比及 90% 置信区间分别为 170.59% (139.21% ~ 209.04%)、152.05% (135.60% ~ 170.48%)、145.47% (126.21%、167.67%)，提示氟比洛芬凝胶贴膏 A 的药物吸收速度与吸收程度可能高于氟比洛芬凝胶贴膏 B。腿部给药及背部给药的药代动力学特征呈现类似的趋势，但不同部位给药体现的药代动力学特征差异大小不完全一致，腿部给药的各主要药代动力学参数几何均值比均小于背部给药，且腿部给药的个体内变异均小于背部给药，表明不同部位给药对主要药代动力学参数的几何均值比值有一定影响。

比较不同部位给药的药代动力学参数，结果显示不同部位给药对氟比洛芬凝胶贴膏的吸收速度与程度影响较大：在药物吸收速度方面，氟比洛芬凝胶贴膏 B 背部给药的中位 $t_{\max}$ 及 $C_{\max}$ 分别为 9.00(4.00,15.00)h 和 (50.05 ± 20.64) ng · mL⁻¹，而腿部给药则分别为 24.00(24.00,24.00)h 和 (15.30 ± 6.79) ng · mL⁻¹，背部给药相对于腿部给药的中位达峰时间缩短将近 2/3， $C_{\max}$ 升高 3 倍；在药物吸收程度方面，氟比洛芬凝胶贴膏 B 背部给药的 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 均约为腿部给药的 2 倍；此外，在药物消除方面，背部给药相对于腿部给药的表观消除半衰期缩短 1/2。推测可能是由于不同部位的皮肤及皮下组织含量存在差异，导致药物的吸收速度和程度存在差异，如腿部的皮下组织相对于背部更丰富故药物的储库效应明显，导致药物的吸收速度和程度更低，但

吸收的持续时间更长,进一步体现为表观消除半衰期延长。本研究中氟比洛芬凝胶贴膏 A 不同给药部位药代动力学参数亦呈现类似趋势(详见图 4、图 5 及表 2)。相对于本研究的用药部位腿部和背部,原研药物的用药部位(上臂内侧)的皮下组织含量居中,对应的吸收速度居中:原研药物上臂内侧单次贴敷 14 h 后的 $t_{\max}$ 为 13.8 h,平均 $C_{\max}$ 为 $38.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。本次研究结果表明局部给药局部起效的皮肤外用制剂,不同的给药部位对其吸收影响较大,相对于腿部给药,背部给药的药物吸收速度和程度可能会更高,在区分制剂差异方面,背部给药的区分力可能更好,提示若以 PK 参数为终点的生物等效性研究评价皮肤外用化学仿制药的生物等效性,需考虑不同部位给药对其结果判断的影响,特别是给药部位的皮下组织含量。基于本研究结果,推测给药部位的皮下组织含量越少,其制剂差异的区分力更高。

本研究的安全性分析结果表明,不管是背部给药还是腿部给药,氟比洛芬凝胶贴膏的安全耐受性良好。

尽管本研究获得了一些初步结果,但仍存在一定局限性:首先,本研究属于探索性研究,未基于正式的统计学假设估算样本量;其次,本研究在用药部位选择上仅选取了国内局部外用制剂 PK 试验常用的给药部位——背部和皮下组织丰富的腿部,未涵盖原研药

物 PK 研究的给药部位——上臂内侧,未能同期比较背部、上臂内侧、腿部三个给药部位的吸收速度和程度,因此,本研究结论仅适用于比较背部和腿部,尚不能直接外推至上臂内侧、胸部等其他潜在贴敷部位。尽管存在上述局限性,本研究首次在中国健康受试者中系统评估了不同给药部位对基于药代动力学参数评价氟比洛芬凝胶贴膏制剂间差异的影响,为后续外用制剂的给药部位选择及生物等效性试验设计提供了重要的参考。

参考文献:

- [1] 三笠製薬株式会社. ゼボラスパップ40 mg. IF 利用の手引きの概要. 2021.
- [2] 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. 2021-03-16.
- [3] 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. 2022-05-30.
- [4] BOLTEN W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and comparative efficacy of flurbiprofen LAT [J]. *Br J Clin Pract*, 1994, 48(4):190—195.
- [5] YU L X, LI B V. FDA bioequivalence standards. New York (USA): AAPS Press/Springer, 2014.
- [6] BRADDY A C, DAVIT B M, STIER E M, *et al.* Survey of international regulatory bioequivalence recommendations for approval of generic topical dermatological drug products [J]. *AAPS J*, 2015, 17(1):121—133.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-01-28)