·综述·

透皮贴剂生物等效性研究的评价方法与实施要点

孙　华,梁大虎,李相鸿,胡　骅,徐毛迪,过怿赟,谢海棠
(皖南医学院弋矶山医院药物评价中心,芜湖 241000)

[摘要]　透皮贴剂因其独特的剂型优势已成为仿制药的研究热点。由于剂型的复杂性,透皮制剂的生物等效性研究往往面临更多的挑战,需从药动学、黏附力、刺激性与致敏性、贴剂残留等多方面考察与原研药的一致性,目前国内尚无指南参考。本文结合透皮贴剂国内外的研究现状,综合国外先进监管机构的指南及相关文献,对如何开展透皮贴剂的生物等效性研究进行系统阐述,为国内申请人从事相关研究提供参考。

[关键词]　透皮贴剂;生物等效性;仿制药;黏附力;刺激性与致敏性;体内体外相关性
[中图分类号] R972.6　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)24-2276-07

The evaluation method and implementation points of bioequivalence study of transdermal patches

SUN Hua, LIANG Da-hu, LI Xiang-hong, HU Hua, XU Mao-di, GUO Yi-yun, XIE Hai-tang
(*Center for Drug Clinical Evaluation, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu* 241000, *China*)

[**Abstract**]　Transdermal products have become the research focus for generic pharmaceutical preparations due to their unique advantages relative to other dosage forms and routes of administration. As a result of the complexity of transdermal formulations the bioequivalence study often faces more challenges. Bioequivalence of transdermal patches requires demonstration of pharmacokinetic equivalence along with adhesion studies, skin irritation and sensitization studies and residual analysis of the patch after the intended duration of application, for which domestic authorities have not issued recommendations. This paper provides an overview of the patches approved in global market and systematically expounds general principles for the designing, conducting and evaluating of bioequivalence study of transdermal patches based on guidances addressed by regulatory authorities worldwide and related literatures, which would be referential for domestic sponsors to carry out bioequivalence research of transdermal patches.

[**Key words**]　transdermal patch; bioequivalence; generics; adhesion; skin irritation and sensitization; *in vivo* and *in vitro* correlation

与局部作用的贴剂(topic patch)不同,透皮贴剂(transdermal patch)是指用于完整皮肤表面,药物透过皮肤由毛细血管吸收进入全身血液循环并达到有效血药浓度,全身起作用的一类特殊制剂[1],是目前透皮给药系统(TDDS)中应用最广泛的一种制剂。透皮贴剂能避免肝脏首过作用及胃肠因素的干扰;能通过控制递送速率实现预定时长内持续的药物释放;可用于睡眠、昏迷状态下无法吞咽的患者,并可根据需要随时移除。因其独特的剂型优势已成为全球研发热点。随着大量专利产品面临到期,国内厂家对于该剂型的仿制热度骤增。2020 年 12 月,我国药品监督管理部门公布了《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则》,对当前国内透皮贴剂类仿制药在药物开发、工艺研发以及质量研究、稳定性研究等环节的一些通用和特性要求进行了阐

[基金项目]　科技创新团队-"攀峰"计划资助项目(KPF2019016)
[作者简介]　孙华,女,副主任药师,研究方向:临床药动学研究。联系电话:(0553)5739810,E-mail: 549173019@qq.com。
[通讯作者]　谢海棠,女,研究员,教授,硕士生导师,研究方向:定量药理学研究。联系电话:(0553)5738200,E-mail:xiehaitang@sina.com。

述和明确[2],但对关键的体内生物等效性(BE)研究,国内尚无指南参考。透皮贴剂的 BE 研究在整体设计、剂量选择、评价指标、试验流程、统计分析等环节均有其特殊性。本文将对透皮贴剂目前的国内外研究现状、透皮贴剂 BE 研究面临的挑战进行分析,综合国外先进监管机构的指南及相关文献,对如何开展透皮贴剂的 BE 研究进行系统阐述,为国内申请人从事相关研究提供参考。

1 透皮贴剂的国内外研究现状

自 1979 年首个透皮贴剂(东莨菪碱)成功上市后,目前全球已有 20 余种化合物的透皮贴剂开发成功。国内外透皮制剂的适应证主要集中在疼痛、呕吐、哮喘、高血压、阿尔茨海默病、成瘾戒断、避孕及激素替代治疗等领域。由于人口老龄化以及慢性病患者对于更简单便捷给药方式需求的增加,透皮贴剂具有广阔的市场前景。原研产品的专利到期后,开发高质量、安全、有效的仿制药能使更多患者受益。我国药品监督管理部门公布的仿制药参比制剂目录中已收载了多种透皮贴剂:利斯的明透皮贴剂(Novartis Europharm Limited,第 22 批目录)、丁丙诺啡透皮贴剂(Mundipharma GmbH,第 24,26 批目录)、妥洛特罗透皮贴剂(日东电工株式会社,第 26,28 批目录)。目前国内已有多家企业正在开展透皮类仿制药的相关研究,但透皮贴剂的处方组成和制备工艺相对复杂,体内一致性评价常面临较大的挑战。

2 透皮贴剂生物等效性研究的挑战及注意事项

2.1 透皮贴剂的规格表述 目前对透皮贴剂规格没有明确的统一要求,有载药量、载药量/贴剂面积、释药速率等多种表述方式。透皮贴剂一般通过扩散而起作用,为保证在使用期间达到预期的释药速率,其载药量往往大于进入人体的药量。各国监管部门鼓励开发更小载药量和更小贴片面积的仿制药,以降低使用后贴片中残留活性物质的危害。因此,仿制药与参比制剂相比,载药量和贴剂面积可不同,但仿制药与参比制剂在单位时间释放的活性物质的量即释药速率应该相同。规格表述不一给仿制药的研究及监管带来一定困扰,如:不同的进口原研品种国内规格标示混乱;如果要仿制这些进口原研制剂,按照仿制药要与参比制剂规格一致的要求将增加不必要的技术障碍;对于我国已有仿制药的品种,在开展一致性评价时,可能无法找到合适的参比制剂。此外释药速率可源自药动学(PK)研究数据或贴片残留药物分析,不同方法计算出的释药速率有可能会存在差异[3]。在进行仿制药研发时需了解原研药物的规格数据来源,保证仿制药(T)与参比药(R)在相同时间内递送的剂量相同,并最终通过体内 PK 研究来证实。

2.2 影响透皮贴剂吸收的因素 透皮贴剂中药物通过皮肤吸收是一个复杂的途径,包括通过表皮、真皮的渗透和/或通过汗腺、皮腺、毛囊等皮肤附属物吸收。该过程除了与透皮贴剂本身有关外,还与受试者的年龄、性别、皮肤部位、皮肤厚度、汗腺功能、角质层完整程度等生理因素及环境的温湿度、光照程度及黏附力等多种因素有关[4]。试验中需注意受试贴剂、参比贴剂要在解剖学上对称的皮肤部位用药,两周期环境温湿度及受试者活动量保持一致,以减少生理因素及环境因素对 BE 评价的影响。

2.3 黏附性研究的重要性 透皮贴剂通常由背衬层、活性层、接触式胶黏剂以及在使用前移除的保护层组成。根据活性层的结构特点分为骨架型和储库型,无论哪种类型,若不能保持在皮肤均匀附着,如出现边缘卷起甚至脱离皮肤时,透皮贴剂与皮肤接触的表面积以及潜在的药物输送量都会减少,体内 PK 行为会随之发生改变。Wokovich 等[5]汇总了美国 FDA 收到的因缺乏黏附力而影响贴剂安全性和有效性的多个案例。Miyazaki 等[6]对日本上市的 10 种活性药物成分(API)的 38 种透皮贴剂的黏附性能进行了考查,发现即使是相同的 API、剂量和尺寸的贴剂,不同厂家生产的贴剂黏附性能也存在很大的差异。这给仿制药与原研药的 BE 研究带来了很大的不确定性。在贴剂 BE 研究中,黏附力的考查应贯穿整个用药过程。

2.4 皮肤刺激性与致敏性研究的重要性 透皮贴剂中的药物成分和辅料成分(促渗剂、赋形剂、胶黏剂、膜溶剂等)可能会改变生理皮肤 pH 值、破坏皮肤的角质层屏障、阻塞毛孔、导致给药部位细菌繁殖、作为致敏源产生免疫反应等,使患者出现刺激性和过敏性接触性皮炎。皮肤状况可能影响药物从透皮系统的吸收,严重的皮肤刺激还可能影响产品的功效和安全性[7-8]。在评价仿制药与原研药一致性时有必要对皮肤刺激性与致敏性(irratation and sensitization, I/S)进行考查。研究者通过贴剂使用部位及周围的皮肤外观状态来评估刺激性与致敏性的大小,通常采用量表分级的方式来进行评估,存在一定主观性。应注意采取研究者统一培训、研究者盲法等措施来保证在周期间、个体间、制剂间评估标

准的统一,并注意照片等原始资料的保存。

2.5 贴片残留药物的隐患 为了保持相对稳定的药物释放速率,透皮贴剂产品通常含有相对于给药剂量的过量药物,导致在产品使用后的贴片中残留大量药物。目前市场上销售的 TDDS 在预期使用期后可能残留初始药物总量的 10% ~95%[9-10]。使用后残留药物会带来一定的安全隐患,特别对于芬太尼等有一定成瘾性的药物,贴片产品中的过量残留药物增加了药物滥用的可能性[11]。在贴剂类仿制药一致性评价中,有必要对使用后贴片上的残留药物量进行分析。

2.6 体内体外相关性研究(IVIVC)的难度 IVIVC 研究已越来越多地应用在口服缓释制剂(ER)药物的研发中,通过体外溶出曲线特征预测 ER 产品的生物利用度[12]。因药物透过皮肤的机制复杂,虽然目前学术界与工业界致力于透皮制剂的 IVIVC 方法的开发,如采用 Franz 细胞渗透研究、体外皮肤渗透性研究等预测体内 PK 行为,但透皮制剂的 IVIVC 方法仍有待完善,目前仅限于作为评估透皮候选药物的皮肤渗透性和优化处方性能的工具,监管部门尚未将其用于支持透皮制剂的体内 BE 豁免。

3 透皮贴剂生物等效性研究的设计与实施要点

目前国际上只有欧洲 EMA 和美国 FDA 出台了透皮贴剂仿制药体内一致性评价的相关指南,EMA 和 FDA 指南的总体要求基本一致[13-17],除了以 PK 参数为评价指标的 BE 研究外,还需进行黏附力研究、皮肤 I/S 研究,但在具体实施细则上有一定差别,如:是否要求进行多剂量 PK 研究、黏附力研究的统计方法、I/S 诱导期的给药频次、I/S 评分量表等,EMA 与 FDA 要求不完全相同,FDA 与 EMA 指南的对比情况见表 1。

表 1 FDA 与 EMA 透皮制剂 BE 研究的相关技术法规要求[13-17]

研究类型	FDA 指南要求	EMA 指南要求
PK 参数为终点指标的 BE 研究	设计类型:采用单剂量、两周期双交叉设计	设计类型:对于具有蓄积风险的缓控释透皮贴剂,除了单剂量研究外,还需进行多剂量研究
	评价指标:从 0 时到最后一个可准确测定浓度样品采集时间 t 的药时曲线下面积(AUC_{0-t})、从 0 时至无穷时间药时曲线下面积(AUC_{0-inf})、峰浓度(C_{max})	评价指标:AUC_{0-t},AUC_{0-inf},C_{max}(单剂量);稳态药时曲线下面积(AUC_{ss})、稳态峰浓度(C_{ss-max},多剂量)
黏附力研究	设计类型:通常采用单剂量、随机、2 种治疗、两周期交叉研究设计,可与 PK 参数为终点指标的 BE 研究同时进行,亦可独立开展。在确保安全的前提下 FDA 可接受单周期,每个受试者接受 2 种治疗,给药部位随机的试验设计开展黏附力研究	体内黏附力研究可以作为 PK 参数为终点指标的 BE 研究的一部分,也可以是在患者或健康志愿者体内的独立研究。通常采用两周期双交叉设计
	评价指标:以黏附力评分为评价指标,根据贴剂与皮肤黏附面积百分比采用 FDA 0 ~4 分量表评价,黏附力评分设置为:0 分(≥90%)、1 分(75% ≤黏附面积百分比 <90%)、2 分(50% ≤黏附面积百分比 <75%)、3 分(0% <黏附面积百分比 <50%)、4 分(完全脱落)	以黏附面积百分比为评价指标
	统计方法:T 平均累积黏附力评分非劣效于 R,非劣界值(δ)为 0.15	统计方法:用药结束 T 药的黏附面积百分比的 90% 置信区间(CI)下限应高于 90%。若上述标准不适用(如 R 药的黏附性能较低,T 药的平均黏附面积百分比 <90%)时,可采用非劣效性分析(NI),T 药的平均黏附面积百分比与 R 药差值的 90% CI 下限应 > -10%
		其他:试验中需对冷流现象进行描述(如贴剂是否出现褶皱、位移,或移除贴剂后给药部位是否留下压敏胶残留等)
I/S 研究	设计类型:采用 T,R 和安慰剂 3 种治疗个体内重复、给药部位随机、评估者盲法的试验设计,若出于安全考虑,不能对 T 和 R 进行直接比较研究时,可采用弱刺激性阳性对照进行研究	设计类型:采用 T,R 和安慰剂 3 种治疗个体内重复、给药部位随机、评估者盲法的试验设计

续表 1

研究类型	FDA 指南要求	EMA 指南要求
	试验过程:I/S 联合研究分为累积刺激/诱导试验、休息与激发试验 3 阶段进行。累积刺激/诱导试验为 21 d 的用药期,用药频次依 R 药的说明书而定	试验过程:受试者分为 2 组,组 1 进行累积刺激/诱导试验(21 次·21 d^{-1},*qd*,连续 21 d)、休息和激发试验 3 阶段研究;组 2 进行间隔用药诱导试验(9 次·21 d^{-1},每周用药 3 次,连续 21 d)、休息和激发试验 3 阶段研究
	评价指标:每次移除旧贴剂后使用新贴剂前,研究者在盲态下,根据量表分别对受试者皮肤反应及其他效应量表进行评分,二者分数相加作为综合刺激评分	评价指标:评估组 1 和组 2 中受试者的皮肤反应,根据皮肤反应量表及其他效应量表分别评分。其他效应量表的评分细则与 FDA 有细微差别
	统计方法:以平均刺激得分(MIS,所有评估点上的总综合刺激得分/评估次数)作为评估刺激性的主要终点评价指标。采用 NI 分析(δ = 0.20)。致敏性研究结果采用描述性分析	统计方法:根据组 1 第 1 阶段试验皮肤反应数据进行刺激性研究分析,结果采用 NI 分析;根据组 1 与组 2 受试者激发试验的综合刺激评分数据进行致敏性研究分析,结果采用描述性分析

以下结合 FDA 指南及已发表的文献,详细介绍透皮贴剂 BE 研究的设计与实施要点。

3.1 整体设计 透皮贴剂的体内一致性评价通常包括 PK 研究、黏附力研究、I/S 研究。黏附力研究可在 PK 研究的同时进行考查,也可以单独考查。PK 研究与黏附力研究通常采用两周期两序列(TR,RT)的设计,两周期外用于解剖学上对称的位置,有研究者为减小给药部位左右用药顺序对试验结果的影响,采用改良两周期设计[18],受试者随机分为 4 个给药序列组(T right→R left, T left→R right, R right→T left, R left→T right)。I/S 研究通常采用联合设计,采用多中心、评估者盲法、受试者内重复、给药部位随机的试验设计,分为诱导/累积刺激期和激发期 2 个阶段,2 个阶段间有 14 d 不用药的休息期。

3.2 受试者选择 受试者一般包括 2 种性别(说明书规定适应证人群为特定性别的药物除外)的成年健康受试者,人群需具有一定代表性,如利斯的明透皮贴需纳入一定的老年受试者、雌二醇透皮贴剂以绝经后的妇女为受试者、睾酮透皮贴剂以性腺功能减退的成年男性为受试者。在排除标准中需根据 API 的药理特点排除一些有潜在安全性风险的人群(如奥昔布宁透皮贴剂作用于胆碱能受体,需排除有尿潴留、窄角型青光眼病史的受试者),还需根据剂型特点排除有皮肤病史者或已知可改变皮肤外观或生理反应病史者,身体拟用药的对称部位肤色有明显差异、应用部位有疤痕组织、纹身等影响皮肤状态评估的受试者也应排除。在受试者用药史的排查中重点关注对 API 药动学有影响的药物和可能影响炎症或免疫反应的药物。受试者的筛选应有皮肤科专家或有相应资质的研究人员参与。

3.3 剂量选择 以 PK 参数为终点指标的 BE 研究及黏附力研究通常以参比制剂主要适应证的单片使用量进行研究,如果参比制剂存在多个规格,通常选择最高规格开展研究(若不同规格间处方是成比的,其他规格贴剂通常可以豁免)。I/S 研究采用个体内重复的试验设计,受试者需在连续给药周期内在身体对称部位同时应用 T 和 R,应在保证受试者安全的前提下选择合适的规格进行研究,如可乐定透皮贴剂在进行 PK 和黏附力研究时采用 0.3 mg·h^{-1} 的规格,而进行 I/S 研究时采用 0.1 mg·h^{-1} 规格[19]。对于没有明确安全性信息确保能同时使用 T 和 R 时,如:格拉司琼、利斯的明、炔雌醇甲基孕酮、罗替戈汀等透皮贴剂,FDA 推荐在进行 I/S 试验时,采用贴剂分割后应用 1/2 贴片的方法进行研究;若出于安全考虑,不能对试验和参考产品进行直接比较研究,如丁丙诺啡、芬太尼、东莨菪碱等透皮贴剂,可采用弱刺激性阳性对照(0.1% 十二烷基硫酸钠)来进行 I/S 评价。

3.4 评价指标与样本量 以 PK 参数为终点指标的 BE 研究一般以 C_{max},AUC_{0-t},AUC_{0-inf} 为评价指标。对于药效受吸收速度影响较为明显的哌醋甲酯透皮贴剂,还应增加给药后 2 ~ 9 h 的截取药时曲线下面积(AUC_{2-9h})作为评价指标,API 为内源性成分的应根据体内基线值对参数进行相应较正,如睾酮贴剂以用药前基线校正后的药动学参数作为评价指标;雌二醇贴剂以基线校正前及校正后的药动学参数作为评价指标。为得到完整的药时曲线,从而准确计算药动学参数,药品移除后需采样至 3 ~ 5 个半衰期。清洗期至少 4 ~ 6 个半衰期,清洗期以第 1 周

期贴片移除开始计算。贴片移除后需妥善回收,进行残留量的测定。

黏附力研究以黏附面积百分比或黏附力评分为评价指标。在两周期用药后不同时间点观察贴剂与皮肤的黏附情况,通常采用等时间距评估,如 12 h 贴片每隔 1 h 评估 1 次;24 h 贴片每隔 4 h 评估 1 次;72 h 贴片每隔 12 h 评估 1 次;7 d 贴片每隔 24 h 评估 1 次。由经过统一培训的研究者在盲态下进行观察,根据每个时间点贴片的实际附着状态独立评价,无论该分数相对于前一个时间点增加或是减少。每个观察点需以拍照的方式记录下贴片在皮肤上的黏附状态,可采用与贴片面积相同的 10×10 的透明点矩标尺来辅助评估,还需记录试验中贴剂是否出现褶皱、位移,或移除贴剂后给药部位是否留下压敏胶残留等现象,照片作为黏附力结果的原始证据留存。

I/S 联合试验的 3 阶段研究流程见图 1。诱导/累积刺激阶段受试者连续 21 d 使用 T,R 和安慰剂透皮贴,每种贴剂的应用部位根据随机号分配,每次移除旧贴剂时,研究者需在盲态下对给药部位进行皮肤刺激评估(确定皮肤反应和其他效应评分,FDA 评分量表见表 2),然后在首次使用的相同部位重复使用相应试验药物。经过 14 d 的休息期,激发期在之前未用药的新部位应用系列试验药物,并保留 48 h,在激发期移除贴剂后的 0.5,24,48,72 h 对给药部位进行评估。FDA 推荐以皮肤反应评分和其他效应评分之和作为联合评价指标进行 I/S 评估。每个评估时间点的皮肤状况均要拍照,照片作为 I/S 研究结果的原始证据留存。

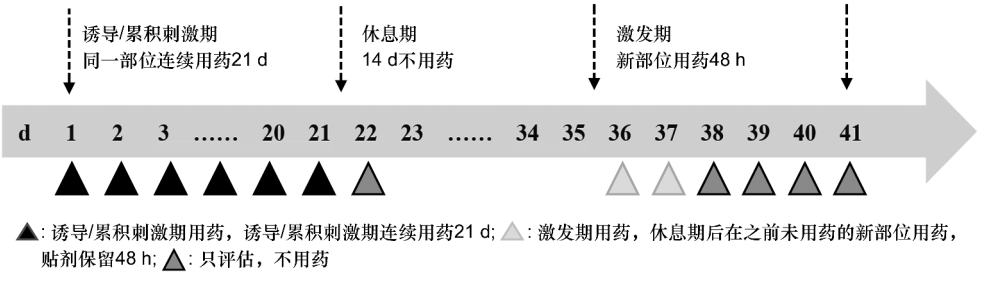


图 1 刺激性与致敏性联合研究流程图

表 2 FDA 刺激性与致敏性反应评分量表

皮肤反应评分	皮肤反应表现	其他效应评分	其他效应表现
0	未见刺激性	0	未见反应
1	轻微红斑	0[a]	皮肤表面轻微发亮
2	明显的红斑,肉眼易见,轻微水肿或轻微丘疹	1[b]	皮肤表面明显发亮
3	红斑和丘疹	2[c]	皮肤表面发亮,伴有脱皮和皲裂
4	明显的水肿	3[d]	皮肤表面发亮,伴有裂纹
5	红斑、水肿和丘疹	3[d]	整个或部分黏贴部位被覆一层渗出物干膜
6	水泡	3[d]	小的斑点性糜烂和/或痂
7	强烈反应,分布范围超出测试部位		

EMA 指南其他效应评分量表中分值的规定与 FDA 有微小差别,依照 EMA 指南中分值的规定,a:1 分;b:2 分;c:3 分;d:4 分

样本量根据统计学原理来进行计算,并考虑一定的脱落风险预先设定。生物等效性研究与黏附力研究如果在一个研究中同时开展的话,需适当增加样本量,以保证 PK 终点与黏附力终点 2 个独立的观察指标均有足够的把握度。I/S 研究纳入统计的例数通常不少于 200 例,可采用多中心研究。

3.5 给药 应根据 R 药说明书确定用药部位,T 和 R 应用于解剖学对称的皮肤部位。给药前保证给药部位皮肤清洁干燥,多余的毛发需进行修剪(而不是剃掉),不能涂沫护肤品、酒精等。在芬太尼、丁丙诺啡等阿片类的镇痛贴使用前受试者应服用阿片拮抗剂(如盐酸纳曲酮)减少不良反应。给药时统一按压时长,确保敷贴完整。在用药时限内避免受试者的给药部位暴露于加热垫、电热毯和/或长时间的阳光直射,试验期间受试者不应进行游泳、桑拿,但通常不限制受试者正常的活动(如进行短时间的

淋浴和穿脱衣物等),尽量保证两周期的活动相同。在以 PK 参数为评价指标的 BE 研究及黏附力研究中,需避免受试者有意对贴剂施加压力或其他加强皮肤附着力的行为。I/S 研究一般在最大应激条件下比较 T 和 R 引起刺激和/或敏化反应的可能性,I/S 研究中可根据需要使用胶带或覆盖层来保持贴剂与皮肤的最大接触。

3.6 数据管理与统计方法 透皮贴剂仿制药需从 PK、黏附力、I/S 几方面与原研药进行全面比较。根据不同的目的,纳入分析的受试者要求以及数据统计方法有所不同,在试验方案中需对各统计分析集的划分标准及统计方法事先作出规定。

在以 PK 为评价指标的 BE 研究中,药动学浓度集(PKCS)包括所有随机化,且接受过至少 1 次研究药物,并有至少 1 个用药后有效的检测成分浓度数据的受试者。原则上所有已采集的生物样本均需要进行检测,即使是有受试者出现黏附力的问题或因刺激性而提前终止给药。药动学参数集(PKPS)包括接受过至少 1 次研究药物的受试者中获得的药动学参数数据集。生物等效性集(BES)通常包括至少 1 个周期且具有至少 1 个可评价药动学参数的统计分析集。用药期间因非黏附力问题而提前移除贴剂者,该周期的药动学参数通常不纳入 BES 统计,而对因黏附力问题未能在用药时限内保持贴剂完整贴覆的受试者是否纳入统计需在方案中事先作出规定(如将贴剂移除前的黏附力评分 >2 的受试者,该周期药动学参数剔除 BES[17])。统计方法为基于 BES 计算 T 和 R 药动学参数几何均数比的 90% 置信区间(90% CI)是否在 80% ~125% 等效范围内。因黏附力问题被剔除 BES 的药动学数据仍需列表提交,并进行敏感性分析。

黏附力研究中,符合方案集(PPS)包括在规定的用药时限内完成黏附力观察的受试者,对 T 和 R 要分别定义 PPS。用药期间因刺激性或其他与黏附力无关的问题,如方案违背等导致贴剂提前移除的受试者需被剔除,但因黏附力问题导致贴剂脱落者应根据末次结转(LOCF)原则,在当前及后续的观察时间点按最高的黏附力评分(完全脱落)进行计算。数据统计时先分别计算每名受试者 T 和 R 用药后的个体平均黏附力评分:

观察时间点等矩分布时计算公式为:

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{n} x_i / n \qquad \text{公式(1)}$$

观察时间点非等矩时计算公式为:

$$\overline{x_w} = \sum_{i=1}^{n} w_i x_i = \frac{\sum_{i=1}^{n} (t_i - t_{i-1}) x_i}{D} \qquad \text{公式(2)}$$

其中 n 为给药后的黏附力观察时间点数,w_i 为权重系数(在观察时间点非等矩时根据前后 2 个观察时间的间矩占整个用药时长的比例来进行加权,t_i 为给药后第 i 个观察点的时间,D 为整个用药时长),x_i 为根据 LOCF 原则结转后的受试者给药后第 i 个观察时间点的黏附力评分(研究者在各时间点对黏附力的观察是在盲态下独立评估的,可能因测量误差出现 $x_i < x_{i-1}$ 的情况,应采用前一时段高分值向下一时段结转的 LOCF 原则,保证最终代入运算时 $x_i \geq x_{i-1}$)。然后基于 PPS 计算 T 和 R 的群体平均黏附评分差值进行 NI 分析($\delta = 0.15$)。FDA 经过模拟认为采用基于均值差(difference-of-means,DOM)的 NI 检验比传统的基于均值比(ratio-of-means,ROM)的 NI 检验对黏附力的检测更有效,能显著减少样本量[20-21]。此外,还有通过计算 T 药移除药物前黏附面积百分比 90% CI[14];对 T 和 R 黏附力等级进行非参数检验[22]等其他方法来评价仿制贴剂的黏附性能。

累积刺激研究中,PPS 包括完成了在同一部位连续用药 21 d 的受试者,分别对 3 种贴剂(T,R 和安慰剂)定义 PPS。在用药期间完全脱落超过 24 h 的受试者被剔除,但因过度刺激被移动或移除者需采用 LOCF 原则对刺激性评分进行结转。统计方法是基于 PPS 计算 T 和 R 的群体平均刺激性评分采用 NI 分析($\delta = 0.20$)。

致敏性研究中,PPS 包括完成了诱导期与激发期用药,且在用药期间完全脱落不超过 24 h 并有激发期皮肤评估数据的受试者。如果贴剂是由于过度刺激而被移动或移除应采用 LOCF 原则进行数据结转。在激发期移除贴剂后 48 和 72 h 综合刺激评分 ≥2 的受试者,应评估其潜在的致敏作用,对激发期每种反应进行描述性分析,结合激发期反应出现的时间以及与诱导期反应程度的比较等,判断这些反应是否有接触性过敏反应的指征。

4 讨论

透皮贴剂仿制药与原研药在辅料、工艺上的微小差别有导致两者安全性、有效性差异的潜在风险,如何评价透皮贴剂仿制药的体内一致性,FDA 与 EMA 已出台相关指南,构建了总体的评价框架。但 FDA 与 EMA 的指南的评价细则上有一定差异,对

于I/S研究中累积刺激试验采用同一部位反复用药而产生伦理问题,学术界亦有争议[23]。国内申办者、研究者、审评专家需对这些分歧问题进行理论和实践的研究。在此基础上,国内监管部门应尽快出台相关技术指导原则。

[参 考 文 献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020版. 四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 21-22.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-12-25)[2021-09-12]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4fdc83d15725baf7960c60b965f51fee.

[3] 由春娜, 宋宗华, 张启明, 等. 透皮贴剂仿制药研发和监管考量[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(24): 2801-2808.

[4] RUBY PK, PATHAK SM, AGGARWAL D. Critical attributes of transdermal drug delivery system (TDDS): a generic product development review[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(11): 1421-1428.

[5] WOKOVICH AM, PRODDUTURI S, DOUB WH, *et al*. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(1): 1-8.

[6] MIYAZAKI T, KANNO H, ASO Y, *et al*. Comparison of adhesive properties of transdermal patches distributing in Japan-tack and peel strength[J]. *Yakugaku Zasshi-J Pharm Soc Jpn*, 2018, 138(11): 1425-1433.

[7] ALE I, LACHAPELLE JM, MAIBACH HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview[J]. *Adv Ther*, 2009, 26(10): 920-935.

[8] ROMITA P, FOTI C, CALOGIURI G, *et al*. Contact dermatitis due to transdermal therapeutic systems: a clinical update[J]. *Acta Biomed*, 2018, 90(1): 5-10.

[9] VAN BUSKIRK GA, ARSULOWICZ D, BASU P, *et al*. Passive transdermal systems whitepaper incorporating current chemistry, manufacturing and controls (CMC) development principles[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2012, 13(1): 218-230.

[10] FDA. Residual drug in transdermal and related drug delivery systems[EB/OL]. (2011-08-17)[2021-09-12]. https://www.fda.gov/media/79401/download

[11] KUCZYŃSKA K, GRZONKOWSKI P, KACPRZAK Ł, *et al*. Abuse of fentanyl: an emerging problem to face[J]. *Forensic Sci Int*, 2018, 289: 207-214.

[12] FDA. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations[EB/OL]. (1997-09-01)[2021-09-12]. https://www.fda.gov/media/70939/download.

[13] European Medicines Agency. Guideline on the quality of transdermal patches[EB/OL]. (2014-12-16)[2021-09-12]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf.

[14] European Medicines Agency. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms[EB/OL]. (2014-11-27)[2021-09-12]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf.

[15] FDA. Transdermal and topical delivery systems-product development and quality considerations guidance for industry[EB/OL]. (2019-11-21)[2021-09-12]. https://www.fda.gov/media/132674/download.

[16] FDA. Assessing adhesion with transdermal and topical delivery systems for ANDAs[EB/OL]. (2018-10-10)[2021-09-12]. https://www.fda.gov/media/98634/download.

[17] FDA. Assessing the irritation and sensitization potential of transdermal and topical delivery systems for ANDAs[EB/OL]. (2019-11-21)[2021-09-12]. https://www.fda.gov/media/117569/download.

[18] PARASRAMPURIA DA, VAUGHAN S, ARIYAWANSA J, *et al*. Comparison of a transdermal contraceptive patch with a newly sourced adhesive component versus EVRA patch: a double-blind, randomized, bioequivalence and adhesion study in healthy women[J]. *Contraception*, 2020, 101(4): 276-282.

[19] FDA. Product-specific guidances for specific products clonidine transdermal extended release film[EB/OL]. (2019-11)[2021-09-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_018891.pdf.

[20] FDA. FYs 2013-2017 GDUFA science and research report: transdermal drug products[EB/OL]. (2018-04-23)[2021-09-12]. https://www.fda.gov/media/112764/download.

[21] SUN W, GROSSER S, KIM C, *et al*. Statistical considerations and impact of the FDA draft guidance for assessing adhesion with transdermal delivery systems and topical patches for ANDAs[J]. *J Biopharm Stat*, 2019, 29(5): 952-970.

[22] ELSHOFF JP, TIMMERMANN L, SCHMID M, *et al*. Comparison of the bioavailability and adhesiveness of different rotigotine transdermal patch formulations[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(12): 1657-1662.

[23] CHEN ML, BLUME H, BEUERLE G, *et al*. The Global Bioequivalence Harmonization Initiative: Summary report for EUFEPS international conference[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111: 153-157.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2021-10-08