

中图分类号: R95; R986 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0039-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.010



皮肤外用半固体制剂生物等效性试验的常见问题与关注点*

成 玓, 叶丽卡, 段 炼, 谢志红[△]

(广州医科大学附属第二医院, 广东 广州 510000)

摘要:目的 减少皮肤外用半固体制剂在生物等效性(BE)试验中不必要的偏差,使试验过程更规范、严谨。方法 查阅相关文献中皮肤外用半固体制剂在BE试验中的要求,并结合试验中心的试验经验,总结BE试验在试验方案审核期、启动期、试验期、试验结束期可能产生的问题,并提出相应的质量控制措施。结果与结论 应重点关注药物储存、给药过程及受试者管理的注意事项,在易产生问题的关键节点做好质量控制或演练,能帮助研究者更规范、严谨地完成皮肤外用半固体制剂的BE试验。

关键词:皮肤外用半固体制剂;生物等效性试验;质量控制体系

Common Problems and Concerns in the Bioequivalence Trial of Semi - Solid Formulations for Topical Skin Application

CHENG Qi, YE Lika, DUAN Lian, XIE Zhihong

(The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510000)

Abstract: Objective To reduce the unnecessary bias in the bioequivalence (BE) trial of semi - solid formulations for topical skin application, and to promote the trial process more standardized and rigorous. **Methods** The relevant literature on the requirements of semi - solid formulations for topical skin application in the BE trial was reviewed, and the possible problems that might occur during the trial protocol review period, initiation period, trial period, and trial end period based on the trial experience of the trial center were summarized, and corresponding quality control measures were put forward. **Results and Conclusion** Attention should be paid to the precautions of drug preservation, administration process, and subject management. Quality control or drills should be carried out at key points where problems are prone to occur, which can help researchers complete the BE trial of semi - solid formulations for topical skin application more standardized and rigorous.

Key words: semi - solid formulations for topical skin application; bioequivalence trial; quality control system

皮肤外用药物是一类应用于皮肤局部发挥作用或吸收后发挥全身作用的药物制剂,包括半固体制剂、液体剂型及固体制剂。半固体制剂最常用,具有多相、热力学不稳定等特点^[1]。仿制药是指剂量、效力、安全性、质量、功能、适应证等与原研药一致的药品^[2],一致性评价是其获批上市的重要环节^[3]。生物等效性(BE)试验是指在相同试验条件下,比较受试药物和参比制剂活性成分的相对生物利用度,根据选定的药代动力学参数和预设的接受限,判定两者的BE有无统计学差异的试验^[4]。对皮肤外用半固体制剂进行一致性评价时,首先应全面进行仿制药与参比制剂的药学对比研究,并在非临床安全性研究的基础上进行临床BE研究。当仿制药与参比制剂进行充分对比研究后质量一致且未满足豁免条件时,应在此基础上进一步开展BE试验^[5-8]。由于半固体制剂的剂型、给药、作用部位评价、受试者管理等的特殊性,其BE试验与普通口服制剂有明显差异,质量控制需要注意的方面更多。在此,总结了皮肤

外用半固体制剂BE试验实施的不同时期易产生的问题,提出相应的质量控制措施,以减少皮肤外用半固体制剂BE试验中的偏差,使试验过程更规范、严谨。现报道如下。

1 试验方案审核期

问题:试验中心在审核初步的试验方案时应重点关注药物储存、给药和皮肤对药物的刺激性、敏感性评价等方面。外用制剂给药的剂量常用给药的质量或体积表示,药物在局部透皮吸收进入人体循环后在血液中被检测。如有必要,在没有安全问题的情况下,给药量可能比临床使用指南的提示量更大^[9],至少应满足检测指标在检测对象(如血浆)中可被量化检测。

质量控制措施:在审核方案时,需综合考虑药品的性质、国内外参考文献、检测方法等因素后再判断给药的合理性。不仅应考虑该给药量在方案规定的药品涂布面积大小内是否能均匀涂抹该制剂,便于药物吸收,还应结合实际考虑这个给药面积是否适用于受

*基金项目:广东省广州市科技计划项目[202103000024]。

第一作者:成玓,女,硕士,药师,研究方向为I期临床试验质量管理,(电子信箱)1183178016@qq.com。

[△]通信作者:谢志红,女,硕士,副主任药师,研究方向为I期临床试验及其质量管理,(电子信箱)xzh0302@126.com。

试者,是否便于操作,以及药物涂布部位为背部、胸部、前臂等操作是否可行,涂布于不同给药部位(如前胸与后背)时药物吸收入体循环的差异是否明显。不同于口服制剂,半固体制剂除涂抹给药过程外,药物还需在给药部位保留一段时间后再进行擦除。结合研究者手册中药物的药代动力学特性及试验的可操作性,考虑方案中的药物在受试者体表保留的时间是否合理。时间过长,易影响受试者的依从性,增加药物无意被擦碰的风险;时间过短,药物可能还未完全吸收。故药物保留的时间至少应覆盖药物从皮肤摄取的时间,至药物达到扩散稳定状态后再擦除^[9]。可参考美国食品和药物管理局(FDA)发布的经皮仿制药对皮肤刺激性和过敏性评价的指南,评价药物对皮肤的刺激性和敏感性。审核方案时可重点关注对皮肤状态评价的时间点是否合适,其评分要求是否合适。实际操作过程中,不同研究者对评分标准细则的理解不同,可能导致对皮肤的刺激性、敏感性评分差异较大。建议研究者和申办方可在启动会时重点讨论方案中相关评分的可操作性与评分表评价的尺度、细节等,达成共识并形成文字记录,以指导后续试验操作。

2 启动期

2.1 药物接收与储存

问题:半固体制剂(如乳膏剂)作为多相体系,易发生相分离、黏度降低、析出等问题。在药物储存过程中如发生结冰现象,产生冰晶会破坏乳粒的微观结构,影响乳剂外观形态、理化性质,进而不可逆影响药物的质量和药物在人体的吸收^[10]。

质量控制措施:药物管理员应仔细阅读药物手册,在试验药物到达药库前提前预留满足药物储存条件的空间和位置。接收药物时应核对药物标签(名称、厂家、批号、有效期、编号、数量等)是否与方案、药物手册、随机方案一致,检查物流过程中试验药物的储存温度、环境是否符合规定等。储存药物时严密监测环境温度,按药物手册要求储存和使用药物。

2.2 受试者筛选

问题:受试者的依从性、个体差异是影响药物体内药代动力学参数和试验评价质量的关键。人的皮肤从外到内可分为表皮、真皮、皮下组织,药物的吸收和表皮角质层的厚度成反比。此外,皮肤组织中的汗腺、皮脂腺、毛囊等也有一定吸收作用^[11]。皮肤部位、受试者皮肤角质层的水合度、机体病理改变、环境温度、相对湿度等均可能对药物的吸收产生影响。

质量控制措施:基于皮肤外用半固体制剂透皮吸收的特殊性,受试者筛选时除常规对受试者生理指标、生活习惯等有要求外,研究者还要重点查看其用药部位皮肤是否完整、光洁及是否有粉刺、文身等影响药物

吸收的情况,受试者可用药物的面积是否能满足方案的需要,受试者的皮肤用药物或其他过敏史。受试者在入院前及试验过程中不能进行脱毛、刮痧、艾灸等可能会损伤皮肤完整性的项目。

2.3 试验物资准备

质量控制措施:重点关注需特殊准备的物资,如称量药物用电子秤(按方案中药物称量的精度准备)、称量容器、涂药刷子等。其中,小刷子尽量选择方便涂药又能较少残留药品的工具,要保证残留量在方案允许范围内。容器、刷子要提前编号,为长头发受试者准备头绳等,便于受试者涂药,避免涂药后被衣服刷蹭。

2.4 试验前演练与标准操作规程(SOP)制订

问题:皮肤外用半固体制剂的给药环节具有一定复杂性,需要药物分装人员、给药人员、其他研究人员(包括传递药物和样本的临床协调员、现场拍照人员)等的分工协作。若药物性状易流动,判断涂布在躯干部位是否容易滑落;若药物性状偏硬质、黏稠,判断方案规定给药时间内药物是否易于均匀涂抹在规定的给药区域,药刷是否会残留过多。

质量控制措施:结合药物性质、方案要求与中心实际情况,保证试验过程满足方案规定,制订给药的SOP。条件允许的情况下,研究者可使用不含药的空白基质对照品按方案进行演练,以反映能否遵照方案顺序给药。有条不紊地按方案要求完成给药不仅需要研究人员遵循SOP,也需要受试者的配合。试验前的演练能帮助各环节人员明确自己的工作内容,梳理和完善SOP、工作流程、人员安排,发现问题并适当调整。

3 试验期

3.1 药物分装与回收

问题:在试验过程中,通常需要一次性称量多位受试者的试验药物。此过程中已称量好的乳膏剂/软膏剂会在环境中直接暴露一段时间,环境温度过高或相对湿度过低均会影响药物的性状。

质量控制措施:研究者在试验前需明确药物离开包装后的储存条件,是否需放在封闭器皿中暂存,建议在何种温度、何种相对湿度条件下暂存,药物手册是否规定暂存时限。如药物手册中无相关说明要求,研究者需在试验开始前与试验药物提供方进行确认。若药物在储存或使用过程中有明确的限制性条件,最好有相关的稳定性试验报告佐证,且研究者需在试验过程中体现,并做好记录。及时回收、清点使用完毕剩余的药物,并做好登记。如需销毁,则应按医院或试验中心的《药物销毁标准操作规程》进行销毁,并完整记录。

3.2 给药

问题:皮肤外用半固体制剂在给药时需将称量好的试验药物涂布于受试者体表。大多数人的面部、颈部的皮

肤较薄,手足掌跖部的角质较厚。普通外用半固体制剂试验时多选择背部、大腿等有较大平整皮肤面的部位涂药。

质量控制措施:研究者可提前在受试者的涂药部位测量好涂布面积,并用笔在涂药部位画出位置,尽量避免皮肤不平整部位,以便均匀涂抹。固定1位研究人员使用同一测量工具,让受试者采用统一的坐位或俯卧位(该体位与涂药体位前后保持一致)预划定涂药部位,保持给药面积的一致性。给药过程最好由1~2名研究人员完成,以减少不同操作人员带来的误差。若试验为多周期前后对照,最好保持每周期的给药人员、给药环境、涂药时长、涂药力度与手法一致。给药前后如需对受试者的涂药位置拍照留底,建议将相机固定于同一角度拍摄,减少因不同角度、光线不一致造成的差异。

3.3 受试者管理

质量控制措施:试验前1 d,受试者避免用沐浴球等洗澡,以免擦伤皮肤。试验过程中,为避免涂药部位的试验药物被衣物等蹭掉,受试者需裸露涂药部位数小时。试验前,嘱受试者穿便于试验操作的衣服。环境温度不宜过低,以免受试者着凉;也不宜过高,以防受试者出汗影响药物吸收。维持环境温度、相对湿度在设定范围内,尽量保证多周期试验的环境一致,并做好相关记录。皮肤展开的表面积和厚度在不同体位时会有差异,故受试者涂药过程中采用坐位还是俯卧位需保持一致。给药后,药物需不接触衣物,暴露在空气中数小时至数十小时,直至药物被擦洗掉。女性受试者注意保护好隐私。建议研究者限定受试者如厕、饮食、睡觉等活动,一对一时刻关注,做好预判并提醒受试者。关注受试者的皮肤状况,及时做好不良事件的记录和处理。多周期试验的受试者有可能在院外度过洗脱期,研究者需向受试者交代好院外的注意事项,避免受试者再入院时不符合试验条件。

4 试验结束期

质量控制措施:BE试验结束后,主要关注文件的整理和管理、试验用药物的留样保存。按照满足“5次按质量标准全检”的要求进行留样,多中心研究需要各个试验中心的留存样品总量满足5次全检量的要求^[12]。受试者在离院出组时关注皮肤的不良事件是否已缓解,研究者做好评估,必要时可拍下出组时受试者的皮肤状态,并保存照片一段时间,出院后及时做好受试者不良事件缓解情况的回访记录。

5 结语

皮肤外用半固体制剂在储存和使用过程中有其独特之处,在BE试验中给药过程长、操作烦琐,对受试者依从性要求高。本研究中结合上述特点,重点关注了皮肤外用半固体制剂在BE试验的药物管理、给药操作、受试者管理等方面易产生的问题和质量控制措施,结

合国内外相关指导原则提出了建议,希望能为这类药物的临床试验工作者提供启发。研究者作为临床试验质量的直接责任人,在保障受试者的权益和安全的前提下应将关键步骤做好规范和限定,尽可能标准化操作,关注细节,受试者及各环节工作人员应在质控重点环节协作,高质量完成临床试验。

参考文献

- [1] 田 浩. 皮肤外用半固体制剂体外透皮吸收对比试验常见问题分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2113 - 2115.
- [2] 戴国琳, 马 浩, 张 可, 等. 我国仿制药发展现状及对策研究[J]. 中国医药科学, 2022, 12(2): 185 - 188.
- [3] 苏 华, 郭瑞臣. 仿制药一致性评价的背景, 实施及结局[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1 - 6.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告[A/OL]. (2016-03-18)[2023-08-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》的通告[A/OL]. (2021-03-03)[2023-08-31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535>.
- [6] 吴黎莉, 陈 法. 皮肤外用制剂生物利用度及生物等效性研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(9): 573 - 576.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》的通告[A/OL]. (2022-05-26)[2023-08-31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f993bea8924aff71b361ad907612dbcd>.
- [8] U. S. Food & Drug Administration. Draft Guidance on Crisaborole[EB/OL]. [2023-08-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Crisaborole-NDA-207695.pdf.
- [9] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA Draft guideline on quality and equivalence of topical products: CHMP/QWP/708282/2018[EB/OL]. (2018-10-18)[2023-08-31]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf.
- [10] 张星一, 田 娜. 皮肤科药物研发中的若干问题解析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2171 - 2176.
- [11] 李艳平. 浅析皮肤科外用的一般原则及涂擦技巧[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(42): 203 - 204.
- [12] U. S. Department of Health and Human Services, U. S. Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Handling and Retention of BA and BE Testing Samples[EB/OL]. [2023-08-31]. <https://www.fda.gov/media/71393/download>.

(收稿日期: 2023-09-05; 修回日期: 2024-03-21)