

透皮制剂生物等效性豁免策略的研究

段晓斌, 吕立勋*

华北理工大学药学院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年4月24日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

摘要

透皮给药系统作为药物与医用材料的复合载体, 凭借其非侵入性和控释特征, 在制剂研发与仿制药注册中占据重要地位。由于皮肤屏障复杂、体内吸收差异显著, 传统的人体生物等效性(BE)试验成本高且变异性大。为此, 监管机构提出了基于药学一致性(Q1/Q2/Q3)与体外评价替代的“BE豁免”策略。文章系统总结了NMPA、FDA与EMA在透皮及局部制剂豁免路径上的最新监管要求及差异, 重点分析了Q1/Q2/Q3一致性评估的科学方法、IVRT与IVPT技术的评价标准, 以及PBPK模型在虚拟生物等效性(VBE)预测中的应用进展。研究指出, Q3微结构表征(如CRM、MDRS、流变学、SAXS、AFM等)已成为桥接体外与体内性能的关键技术, 而基于机制驱动的PBPK建模则为复杂透皮仿制药提供了新的豁免思路。综合来看, 透皮制剂BE豁免的发展正从实验验证向计算机模拟和系统表征相结合的科学评估体系转型, 为提高仿制药研发效率与监管科学化提供了重要支撑。

关键词

透皮制剂, 生物等效性豁免, Q1/Q2/Q3一致性, IVRT, IVPT, PBPK模型

Research on the Strategy for Waiving Bioequivalence of Transdermal Preparations

Xiaobin Duan, Lixun Lyu*

School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: April 24, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

Abstract

Transdermal drug delivery systems (TDDS), serving as composite carriers of drugs and medical

*通讯作者。

文章引用: 段晓斌, 吕立勋. 透皮制剂生物等效性豁免策略的研究[J]. 药物资讯, 2026, 15(3): 234-242.

DOI: 10.12677/pi.2026.153026

materials, hold an important position in pharmaceutical development and generic drug registration by virtue of their non-invasive nature and controlled-release characteristics. Owing to the complexity of the skin barrier and significant variability in systemic absorption, conventional human bioequivalence (BE) studies are costly and exhibit high variability. To address this, regulatory agencies have established “BE waiver” strategies based on pharmaceutical equivalence (Q1/Q2/Q3 sameness) and advanced *in vitro* evaluation methods. This article systematically summarizes the latest regulatory requirements and differences among NMPA, FDA, and EMA regarding waiver pathways for transdermal and topical formulations, with emphasis on the scientific methodologies for Q1/Q2/Q3 sameness assessment, evaluation criteria for *in vitro* release testing (IVRT) and *in vitro* permeation testing (IVPT), and the advances in applying physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models to predict virtual bioequivalence (VBE). The study indicates that Q3 microstructural characterization techniques—such as confocal Raman microscopy (CRM), MDRS, rheology, small-angle X-ray scattering (SAXS), and atomic force microscopy (AFM)—have emerged as critical technologies bridging *in vitro* performance with *in vivo* outcomes, while mechanism-driven PBPK modeling provides novel waiver strategies for complex transdermal generics. Collectively, the advancement of BE waivers for transdermal formulations is transitioning from experimental validation toward a scientific assessment framework integrating computational simulation with systematic characterization, thereby offering substantial support for enhancing the efficiency of generic drug development and advancing regulatory science.

Keywords

Transdermal Preparation, Bioequivalence Waiver, Q1/Q2/Q3 Equivalence, IVRT, IVPT, PBPK Model

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

透皮给药系统通过完整皮肤将药物递送至体循环, 具有维持恒定血药浓度、避免肝脏首过效应、提高患者依从性等临床优势[1]。作为典型的药物与器械的组合产品, 透皮制剂的体内表现受基质释放动力学、皮肤屏障特性、贴敷性能等多因素耦合影响[2] [3]。对于仿制药, 全面的人体 BE 试验不仅资源消耗大, 且因皮肤生理状态的个体差异还会导致较高的试验变异性。因此, 基于深入机制理解与先进体外技术的 BE 豁免策略, 已成为全球监管机构与制药工业的共同关注点[4] [5]。本文旨在系统总结透皮制剂 BE 豁免的监管要求、技术方法及实施策略, 为透皮制剂的仿制药研发提供参考。

2. 监管体系的演进

透皮制剂的生物等效性豁免并非对安全性或有效性要求的降低, 而是基于深入的机制理解与先进的体外表征技术, 对体内药代动力学(Pharmacokinetic, PK)过程进行的科学替代[5]。

全球主要监管机构, 如中国国家药品监督管理局(NMPA)、美国食品药品监督管理局(FDA)以及欧洲药品管理局(EMA), 在透皮制剂 BE 豁免的原则上表现出显著的趋同性, 即均强调基于“质量源于设计”(QbD)的全面质量相似性评估[6] [7]。

在监管视角下, 透皮制剂通常被定义为贴敷于完整皮肤表面, 通过被动扩散进入循环系统产生全身作用的柔性制剂[3]。然而, 生物等效性豁免策略的选择与制剂的临床预期用途密切相关, 见表 1。

这种分类法不仅决定了 BE 研究的设计方案, 更直接界定了豁免的技术路径。对于系统给药的透皮

贴剂, PK-BE 是判定等效的核心; 而对于局部起效的制剂, 由于血药浓度往往无法反映靶部位的暴露量, IVPT 与 IVRT 的组合应用正逐渐成为申请豁免的主要科学手段。三大机构对于透皮制剂关键 BE 豁免要求的概括见表 2。

Table 1. Classification of transdermal preparations and strategies for bioequivalence waiver

表 1. 经皮制剂分类与生物等效性豁免策略表

制剂类别	主要作用机制	BE 评价终点	豁免核心依据
全身给药系统 (TDDS)	跨膜扩散进入血液循环	药代动力学(PK)参数	规格等比例相似性、Q1/Q2/Q3 一致性
局部起效制剂 (Topical)	作用于皮肤各层或皮下组织	临床疗效、DPK 或 IVPT	IVPT/IVRT 动力学、Q3 相似性
复杂制剂变更	工艺或生产场地变动	视变更级别而定	SUPAC-SS 级联评估、IVRT

Table 2. Comprehensive comparison table of key BE waiver requirements for transdermal/topical preparations by NMPA, FDA, and EMA

表 2. NMPA、FDA、EMA 透皮/局部制剂关键 BE 豁免要求综合对比表

关键评估维度	NMPA (中国)	FDA (美国)	EMA (欧洲)
核心指导原则	1. 《局部起效化学仿制药 IVRT 与 IVPT 研究指导原则》 2. 《化学仿制药透皮和局部给药系统黏附性和刺激性/致敏性评估临床试验技术指导原则》(2026 新规) 3. 《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则》	1. IVRT/IVPT Studies for Topical Drug Products (2022 草案) 2. Assessing Adhesion with TDS for ANDAs (2023 修订) 3. 针对各具体品种的特定产品指南(PSGs)	1. Guideline on Quality and Equivalence of Locally Applied, Locally Acting Cutaneous Products (2025 年 4 月生效) 2. Guideline on Quality of Transdermal Patches (2014)
整体豁免路径 (局部外用 vs 透皮贴剂)	局部外用: 支持凭“Q1/Q2 等同 + Q3 一致 + IVRT + IVPT”构筑的证据链全免临床。透皮贴剂: 最高规格强制要求体内 PK 及临床研究; 低规格且处方成比例递减时, 可凭体外释放相似性向下豁免。	局部外用: 提供标准化的体外替代途径(<i>In Vitro</i> Option), 数据达标即可全免体内临床。透皮贴剂: 强制体内 PK 与临床验证。多规格仅需主规格上临床, 其余低规格可证明比例相似性后豁免。	局部外用: 采用阶梯式 (Stepwise) 决策树。Step 1 (仅凭 IVRT) 适用于简单制剂; Step 2 (需加做 IVPT/角质层取样) 适用于复杂制剂。透皮贴剂: 必须开展体内 PK, 低规格基于线性 PK 豁免。
Q1/Q2 要求(处方定性与定量)	严格的等同性。Q1 (定性): 辅料种类必须完全相同。Q2 (定量): 目标物浓度一致, 非活性成分差异极小(通常严控在±5%以内)。	一刀切的刚性底线(Sameness)。Q1 必须相同, Q2 差异通常不得超过±5%。如果不满足 Q1/Q2 一致, 绝大多数品种将被直接拒绝进入体外豁免通道。	具弹性的扩展药学等效性 (EPE)。Q1 需相同, Q2 允许非关键辅料存在微小差异(如±10%以内)。但差异会触发决策树, 被推向更严苛的体外/体内试验。
Q3 要求(理化特性与微观结构)	需进行流变学、pH 值、粒径分布、多晶型、相态分布等全面对比, 证明各项理化与微观特性与原研“无显著差异”。	是体外证据链的基石。物理化学特性及微观结构必须高度相似, 强调对流变学参数(屈服应力、黏度曲线)进行严格统计对比。	极其苛刻。作为决策树分水岭, 如果流变学等关键参数无法拟合(常规要求差异 ≤10%), 会被认为影响药物释放, 直接导致体外豁免失败。
IVRT 方法与标准(体外释放试验)	方法: 改良 Franz 扩散池等, 采用合成膜。等效标准: 采用非参数统计法, 受试与参比释药速率均值比的 90% 置信区间(CL)须落在 75.00%~133.33%。	方法: 遵循 USP<1724>通则, 要求全套方法学确证(灵敏度与区分力)。等效标准: 稳态释药速率的 90% CL 必须落在 75.00%~133.33%。	方法: 扩散池或浸入池。等效标准极其严苛: 因认为合成膜无生物学变异, 强制要求释药速率和释放量比值的 90% CL 收紧至 90.00%~111.11%。

续表

IVPT 方法与标准(体外透皮试验)	模型: 首选离体人皮。考虑到获取难度, 经充分验证后允许使用适宜动物皮肤(如小型猪皮)。标准: J_{max} 和累计渗透量的 90% CL 落在 80.00%~125.00%。	模型: 强制要求使用合格离体人类皮肤。标准: 参数的 90% CL 落于 80.00%~125.00%。针对人皮高变异性, 引入参比标度平均生物等效性(RSABE)放宽界值。	模型: 强制仅限离体人类皮肤。高度认可体内角质层胶带剥离法(Tape Stripping)。标准: 基础 90% CL 为 80.00%~125.00%。若体内变异大可按公式适度拓宽。
黏附力评价(针对全身透皮贴剂)	临床强制(依据 2026 年最新指导原则)。必须在人体内开展黏附力评价。采用标准化 0~4 分(或 5 分制)评分模型, 运用统计学算法进行非劣效性(Non-Inferiority)检验。	最严门槛。拥有独立评价指南。通常需招募大样本进行体内评价, 强制使用 0~4 分模型, 并利用均值差(DOM)进行极其严密的非劣效统计。	体内外结合。不可豁免, 通常要求在体内 PK 试验给药期间同步评估并记录脱落率。通过非劣效检验论证其黏附表现不劣于参比。
局部耐受性(刺激性与致敏性)	局部外用且 Q1/Q2 一致可酌情豁免; 透皮贴剂则强制要求开展体内皮肤刺激与接触性致敏临床验证, 确保安全性不劣于参比。	成本极高。对于透皮贴剂, 通常要求强制独立开展为期 21 天的人体累积刺激与重复致敏评价(入组常 \geq 200 人)。	通常在体内 PK 试验期同步观察(红斑、水肿等)。若引入了不同促渗剂或辅料有大变动, 则被要求单独启动皮肤耐受性临床。

3. 基于 Q1/Q2/Q3 原则的透皮制剂药学等效性评价体系

生物等效性豁免的首要前提是药学等效性。在透皮制剂的研发中, Q1(定性相同)、Q2(定量相同)与 Q3(微结构相似)构成了评价仿制药与参比制剂(RLD)是否具有潜在生物等效性的逻辑框架[8]。

3.1. Q1 与 Q2 的定性与定量严苛性

Q1 要求仿制药必须使用与 RLD 完全相同的非活性成分。在透皮系统中, 辅料的作用远超其在口服制剂中的物理支撑功能。例如, 压敏胶(PSA)的化学结构直接决定了药物的分配系数, 而促渗剂(Enhancers)则通过暂时性地改变角质层的脂质排列来降低扩散阻力[9]。Zhao [10]等人系统性研究了 PSA、皮肤渗透增强剂和溶剂对睾酮(TS)在大鼠皮肤渗透率的影响, 发现当 2% TS、10% Span80 和 3% dodecylamine 一起装载时, 达到了最高的皮肤渗透率, 开发了一种非阴囊基质型的透皮送达 TS 系统。表明任何辅料种类的更替都被视为可能改变透皮速率的高风险行为。Q2 则要求辅料的用量在规定范围内与 RLD 保持一致。FDA 的通用标准是允许 \pm 5%的波动, 但对于具有促渗作用或影响基质粘弹性的关键辅料, 监管机构往往要求更窄的偏差控制[11]。

3.2. Q3 微结构同质性的多维解析

Q3 相似性是近年来透皮制剂研发中最具挑战性的领域, 其核心在于制剂的物理化学状态及其宏观性能表现与参比制剂的一致性[12]。对于透皮贴剂而言, Q3 的等同性直接关联到药物从骨架中释放并向皮肤界面迁移的效率。传统的 X 射线衍射(XRD)和差示扫描量热法(DSC)主要用于验证宏观体相的晶型和热焓相变, 它们无法捕捉复杂多相系统的空间异质性、纳米级排列规律及动态力学特征, 因此多种高阶分析技术为证明 Q3 等效性应运而生。

3.2.1. 共聚焦拉曼显微光谱(CRM)

CRM 技术结合了高分辨率共聚焦显微镜与拉曼光谱的分子指纹识别能力, 可在不破坏样品(无需脱水或切片)的情况下, 对制剂内部进行三维化学高光谱成像。乳膏往往是多相体系, CRM 可以生成制剂内部各组分的空间分布热图直观解答 API 的空间排布高度问题。Jung [12]等人使用 CRM 技术评估不同市售的局部用阿昔洛韦乳膏, 结果发现 CRM 技术能够对亚固体产品的微观结构特征进行空间分辨分析, 并能深入了解药物的分布、多晶型状态以及辅料的组成和排列。

3.2.2. 形态导向拉曼光谱(MDRS)

MDRS 是一项将自动化高分辨率颗粒图像分析与拉曼光谱无缝结合的技术。在混悬型乳膏中, API 颗粒的尺寸往往与基质中的赋形剂油滴或聚合物团聚体尺寸重叠。传统的激光粒度仪(DLS)无法区分测出的是药还是油滴, 但 MDRS 可以通过图像识别先分离出上万个颗粒, 再利用拉曼光谱对每一个颗粒进行化学身份确认, 从而给出绝对专属于 API 的真实粒径分布和晶癖形态。例如 Kippax [13]等人提到形态导向拉曼光谱(MDRS)可用于确定 API 在配方中的多态型、颗粒大小和晶体特性, 从而实现测试产物与 RLD 的直接比较。

3.2.3. 高级振荡流变学(Advanced Oscillatory Rheology)

该技术通过旋转流变仪进行振幅扫描和频率扫描, 精确测定储能模量(G' , 弹性结构)、损耗模量(G'' , 黏性流动)、屈服应力以及蠕变/触变性。 G' 和 G'' 的匹配证明了仿制药具有与原研药极其相似的内部交联阻力(直接影响 IVRT); 而相近的屈服应力和触变性则确保了产品在皮肤上的铺展性和抗流淌能力一致, 保证了透皮吸收面积的等同。Yang [14]等人在加工和稳定剂选择对乳化基半固体配方微观结构、稳定性及流变性的影响研究中使用高级振荡流变学以研究乳剂样品的粘弹性行为。

3.2.4. 小角/广角 X 射线散射(SAXS/WAXS)

该技术可探测 X 射线穿透样品时因纳米级电子密度差异产生的微小角度散射现象, 主要用于解析 1~100 纳米尺度的超分子聚集结构。许多现代含脂质或表面活性剂的透皮制剂, 在微观上会自组装形成溶致液晶相(如层状相、六角相、立方相)。SAXS 能够极其精确地计算出脂质双分子层的层间距, 这种纳米级的迷宫状通道构成了药物从基质向外扩散的关键限速屏障。SAXS 衍射峰的完美重合, 是证明两种制剂在纳米拓扑结构上等效的有效证据。Teeranachaideekul [15]等人在研究乳化剂对液晶乳剂的纳米结构及临床应用的影响时使用了该技术对液晶乳剂晶型进行表征。

3.2.5. 高分辨率冷冻显微技术(Cryo-SEM)

Cryo-SEM 是利用液氮极速冷冻使水分玻璃化(Vitrification), 并在真空下断裂观察天然形貌的技术。该技术能以纳米分辨率提供极具说服力的三维视觉证据, 直观展示制剂是否形成了微乳胶束、脂质体网络或复杂的多重乳液(W/O/W), 并能精确测量复杂的内相液滴真实粒径分布, 从形态学上证明物质物理排列的高度一致性。

3.2.6. 原子力显微镜(AFM)

该技术可以利用纳米级探针扫描样品表面, 获取微观形貌并映射力学性质。对于透皮贴剂而言, 压敏胶(PSA)的微观结构决定了其粘附性能(Q3 的关键部分)。AFM 能够进行相图成像, 精准识别混合聚合物体系中的纳米级相分离结构, 并通过力学映射测定表面的微观粘性分布以证明贴胶基质物理结构的等效性。Mohammed [16]等人在阿昔洛韦乳膏的 Q3 表征中使用了简单光学显微镜、非接触式光学剖面测量和原子力显微镜(AFM)接触三维剖面法观察了悬浮在乳膏基底中的阿昔洛韦药物颗粒; 利用光学显微图像测量颗粒大小, 采用了低温扫描电子显微镜(cryo-SEM)和共聚焦拉曼显微镜(CRM)对产物进行形态学和光谱评估。

4. 局部给药分类系统(TCS)

为了进一步系统化透皮制剂的豁免准则, 学术界与工业界正积极推动局部给药分类系统(Topical Classification System, TCS)的应用。Shah 等[17]根据对 Q1、Q2、Q3 的考虑建立了外用药品分类系统(Topical Drug Product Classification System, TCS), 见表 3。García-Arieta 等[18]在此基础上提出了欧盟半固体外用

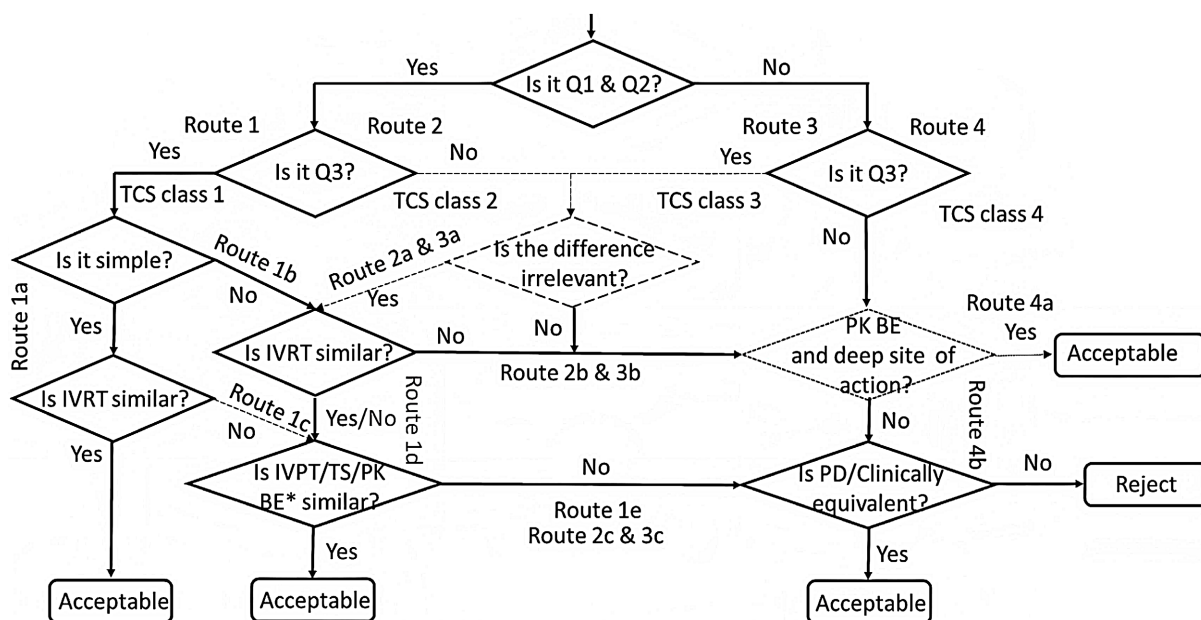
仿制药开发的监管决策树, 见图 1。如果产品被认为是符合 EMA 指南草案中定义的标准简单配方, 则 IVRT 相似的 TCS Class 1 类透皮制剂足以获得上市许可的豁免。对 EMA 指南草案判定为复杂制剂的配方, 基于 PK 的 BE 是 IVPT 的替代而非补充, 例如对于伊维菌素乳膏来说, 如果除了 Q1、Q2、Q3 和 IVRT 之外, IVPT 也相似, 则没有理由认为会产生不同的循环暴露[18]。对于 Q3 不等同的制剂需要考虑参比制剂与仿制药之间差异的相关性, 当差异相关时需要进行基于 PK 的 BE 评估。

不同审评机构对于透皮制剂仿制药评估的标准并不统一。EMA 可以根据对应的决策树进行流程化的评估, 而 FDA 对仿制透皮制剂的 BE 评估通常是根据产品特性进行个性化定制的, 因此往往需要参照相应产品的指导原则设计评估方案。

Table 3. TCS classification

表 3. TCS 分类

TCS 分类	药学特征	豁免路径建议
Class I	Q1, Q2, Q3 均与 RLD 相同	基于药学一致性和 IVRT 即可豁免
Class II	Q1, Q2 相同; Q3 存在差异	需 IVPT 或 DPK 证明微结构不影响渗透
Class III	Q1, Q2 存在差异; Q3 相同	极具挑战, 需详细证明辅料变化不改变屏障特性
Class IV	Q1, Q2, Q3 均不同	必须开展人体 PK-BE 或临床终点研究



*If the drug does not permeate through the epidermis in a IVPT, a TS study may be conducted.

*If the drug is detectable in systemic circulation a conventional PK bioequivalence study is preferred.

Figure 1. Regulatory decision tree for the development of generic semi-solid topical drugs in the European Union [18]

图 1. 欧盟通用半固体局部用药仿制药开发的监管决策树[18]

5. PBPK 模型在局部与透皮制剂中的深度应用

透皮 PBPK 模型(如 Simcyp 的 MPMLMechDermA、GastroPlus 的 TCAT 模型)能够通过数学微分方程系统, 将药物的理化性质、制剂的关键质量属性(CQAs)与人体皮肤高度复杂的解剖生理学参数相耦合, 机制性地动态模拟药物从基质释放、皮肤渗透、组织分配到系统清除的全过程[19]。

5.1. 应用场景

虚拟生物等效性(Virtual Bioequivalence, VBE)评估是目前最具颠覆性的监管应用。对于存在微小 Q3 差异或体外渗透(IVPT)数据存在轻微偏差的受试制剂, 可通过 PBPK 模型生成包含数百名具有不同生理特征(如年龄、皮肤厚度、血流速率)的虚拟受试群体。在计算机内模拟交叉试验, 直接预测仿制药与原研药在局部靶组织或体循环中的暴露量差异, 从而作为免除体内临床 BE 试验的决定性证据。双氯芬酸钠透皮凝胶(1%)是 FDA 批准的第一个以 PBPK 建模豁免 BE 研究的经皮仿制药[20]。

在质量源于设计(QbD)阶段, 利用模型进行多变量参数敏感性分析(PSA)。由此划定关键工艺参数(CPPs)和物料属性(CMAs)的监管可接受边界。已有丙酸氯倍他索(Clobetasol Propionate, CP)的 PBPK 模型被用于预测经皮给药后的药代动力学参数对局部应用配方变化的敏感性, 当药物的皮肤渗透限速与配方组成和处理相关时, 模型可以支持局部应用配方的设计[21]。例如 William [21]等利用 GastroPlus®的透皮区室吸收与转运模型模拟了 Dermovate™ 乳膏中 CP 的递送。

许多外用药物(如局部 NSAIDs、抗真菌药、皮质类固醇)的靶点位于表皮深层、真皮层甚至皮下关节滑液, 而系统循环中往往难以测到有效浓度。PBPK 是目前唯一能以非侵入性方式、定量预测这些深层组织动态药物浓度的机制性工具, 有效用于局部靶组织暴露量(Target Site Exposure)的预测。Garreau [22]等人开发了首个用于骨和关节感染的达托霉素 PBPK/药效学模型, 该模型证实需要更高剂量的达托霉素才能优化骨组织中的暴露量。

健康受试者的皮肤生理学无法代表真实患者。PBPK 可通过调整底层生理参数库(Ontogeny/Pathophysiology), 预测药物在屏障受损皮肤(如银屑病、特应性皮炎)、不同解剖部位(面部与足底)以及儿科/老年人群中的渗透动力学和系统毒性风险。Wojciechowski [23]等人为阿布替尼开发了一个群体药物动力学模型, 可用于在存在药物相互作用效应或内在患者因素的情况下预测阿布替尼稳态暴露情况。

5.2. 建模策略

现代透皮 PBPK 采用了极其精细的微观建模策略, 皮肤被垂直划分为多层隔室, 包括表面制剂层、角质层(SC)、活性表皮层(VE)、真皮层、皮下脂肪与深层肌肉。特别是在限速屏障角质层中, 模型严格区分了细胞间脂质双分子层路径(Intercellular Lipidic Pathway)与角质细胞内路径(Transcellular Corneocyte Pathway), 并平行引入了毛囊和汗腺的旁路途径(Appendageal pathway), 这对于大分子或高亲脂性药物的早期吸收至关重要[24]。制剂涂敷于皮肤后并非静态。水分和挥发性溶剂(如乙醇、丙二醇)会受体温影响迅速蒸发。优秀的 PBPK 策略会引入热力学活度(Thermodynamic activity)和传质方程, 动态模拟残余基质的浓缩过程、药物瞬间达到的“动力学过饱和状态(Supersaturation)”, 以及因浓度极化导致的 API 重结晶(Crystallization)现象[25] [26]。并基于药物的分子量、LogP、pKa 和熔点等理化参数进行自下而上的理论扩散系数推导; 同时利用体外释放(IVRT)和体外透皮(IVPT)数据, 对模型中难以纯理论计算的参数(如基质-角质层分配系数 K (Vehicle/SC))进行中间汇合式的拟合校准。

5.3. 模型验证

拟用于监管申报的 PBPK 模型必须遵循 FDA 提倡的“多层级验证体系”。对于 API 全身处置验证需要利用历史静脉注射或口服数据, 验证该 API 的基础药代动力学(清除率、分布容积)模型是准确的。全身血浆 PK 无法反映局部吸收的复杂性, 因此验证模型需要通过皮肤微透析(dMD)、开放式微灌流(dOFM), 以及胶带剥离法(Tape Stripping/DPK)获取局部组织暴露量。必须提供严密的参数敏感性分析(PSA), 证明当输入参数在合理的不确定度范围内波动时, 输出结果不会发生颠覆性改变[27] [28]。

2019 年是里程碑之年。FDA 首次直接批准了基于 PBPK 虚拟生物等效性(VBE)的复杂仿制药申请——

双氯芬酸钠局部凝胶 1%。申请人依靠完善的体外 Q3 数据驱动的 PBPK 模型, 成功豁免了极度昂贵的临床试验[20]。目前, 在 FDA 的“模型引导的药物开发(MIDD)”项目中, 透皮 PBPK 已被广泛接受。EMA 也在 *Guideline on Quality and Equivalence of Locally Applied, Locally Acting Cutaneous Products* 草案中, 正式将“基于机制的计算机模拟”列为支持体外等效性数据、桥接处方微小差异、解释异常渗透结果的关键科学辅助工具。

透皮制剂的生物等效性豁免策略是一项高度跨学科的系统工程, 其成功与否不仅取决于对监管条文的精准解读, 更取决于对皮肤生理学、材料科学以及统计动力学的深度融合。目前从监管趋势来看, 传统的单一体内 PK 评价正向体外多维度表征与体内关键验证的综合模式转变。对于仿制药开发企业而言, 应优先选择 Q1/Q2/Q3 完全一致的研发布局策略, 利用 IVRT 作为处方优化和质量控制的核心工具, 并在涉及局部起效制剂或重大变更时, 通过标准化的 IVPT 研究构建坚实的豁免证据链。同时, 绝不能忽视临床粘附力、刺激性以及在热源等极端条件下的性能等同性。未来, 随着生理药代动力学(PBPK)模型的广泛应用, 透皮制剂的 BE 豁免有望实现从实验替代向计算机模拟与体外验证的更高阶跃迁。这种进步不仅将极大地缩短复杂制剂的上市周期, 也将为患者带来更具成本效益且质量可靠的治疗选择。

参考文献

- [1] Prausnitz, M.R. and Langer, R. (2008) Transdermal Drug Delivery. *Nature Biotechnology*, **26**, 1261-1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>
- [2] Brown, M.B., Martin, G.P., Jones, S.A. and Akomeah, F.K. (2006) Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. *Drug Delivery*, **13**, 175-187. <https://doi.org/10.1080/10717540500455975>
- [3] U.S. Food and Drug Administration (2019) Guidance for Industry: Transdermal and Inhalation Delivery of Drugs and Biologics.
- [4] European Medicines Agency (2014) Guideline on Quality of Transdermal Patches.
- [5] U.S. Food and Drug Administration (2021) Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted under an ANDA.
- [6] International Council for Harmonisation (2009) Q8(R2) Pharmaceutical Development.
- [7] U.S. Food and Drug Administration (2022) Quality Considerations for Topical Drug Products Submitted under an ANDA.
- [8] Raney, S.G., Franz, T.J., Lehman, P.A., Lionberger, R. and Chen, M. (2015) Pharmacokinetics-Based Approaches for Bioequivalence Evaluation of Topical Dermatological Drug Products. *Clinical Pharmacokinetics*, **54**, 1095-1106. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0292-0>
- [9] Williams, A.C. and Barry, B.W. (2012) Penetration Enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **64**, 128-137. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.032>
- [10] Zhao, H., Park, D., Kim, S., Lee, C. and Kim, D. (2002) The Effects of Pressure-Sensitive Adhesives and Solubilizers on the Skin Permeation of Testosterone from a Matrix-Type Transdermal Delivery System. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **28**, 1125-1131. <https://doi.org/10.1081/ddc-120014579>
- [11] U.S. Food and Drug Administration (2019) Draft Guidance: Generic Transdermal Drug Products.
- [12] Jung, N., Namjoshi, S., Mohammed, Y., Grice, J.E., Benson, H.A.E., Raney, S.G., *et al.* (2022) Application of Confocal Raman Microscopy for the Characterization of Topical Semisolid Formulations and Their Penetration into Human Skin Ex Vivo. *Pharmaceutical Research*, **39**, 935-948. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03245-7>
- [13] Kippax, P., Burt, J. and O'Grady, C. (2018) Testing Topicals: Analytical Strategies for the *in Vitro* Demonstration of Bioequivalence. *Pharmaceutical Technology Europe*, **30**, s31-s36.
- [14] Yang, R., Tee, X.Y., Poornachary, S.K., Simone, E. and Chow, P.S. (2025) Influence of Processing and Stabilizer Selection on Microstructure, Stability and Rheology of Emulsion-Based Semisolid Formulations. *Pharmaceutics*, **17**, Article 1221. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17091221>
- [15] Teeranachaideekul, V., Soontaranon, S., Sukhasem, S., Chantasant, D. and Wongrakpanich, A. (2023) Influence of the Emulsifier on Nanostructure and Clinical Application of Liquid Crystalline Emulsions. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 4185. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31329-w>
- [16] Mohammed, Y.H., Namjoshi, S.N., Jung, N., Windbergs, M., Benson, H.A.E., Grice, J.E., *et al.* (2024) Topical Semisolid

- Drug Product Critical Quality Attributes with Relevance to Cutaneous Bioavailability and Pharmacokinetics: Part I—Bioequivalence of Acyclovir Topical Creams. *Pharmaceutical Research*, **41**, 1507-1520. <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03736-9>
- [17] Shah, V.P., Yacobi, A., Rădulescu, F.Ș., Miron, D.S. and Lane, M.E. (2015) A Science Based Approach to Topical Drug Classification System (TCS). *International Journal of Pharmaceutics*, **491**, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.011>
- [18] García-Arieta, A., Gordon, J., Gwaza, L., Merino, V. and Mangas-Sanjuan, V. (2023) Regulatory Requirements for the Development of Second-Entry Semisolid Topical Products in the European Union. *Pharmaceutics*, **15**, Article 601. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020601>
- [19] Tsakalozou, E., Alam, K., Babiskin, A. and Zhao, L. (2021) Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support Determination of Bioequivalence for Dermatological Drug Products: Scientific and Regulatory Considerations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **111**, 1036-1049. <https://doi.org/10.1002/cpt.2356>
- [20] Tsakalozou, E., Babiskin, A. and Zhao, L. (2021) Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support Bioequivalence and Approval of Generic Products: A Case for Diclofenac Sodium Topical Gel, 1%. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, **10**, 399-411. <https://doi.org/10.1002/psp4.12600>
- [21] van Osdol, W.W., Novakovic, J., Le Merdy, M., Tsakalozou, E., Ghosh, P., Spire, J., *et al.* (2024) Predicting Human Dermal Drug Concentrations Using PBPK Modeling and Simulation: Clobetasol Propionate Case Study. *AAPS PharmSciTech*, **25**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02740-x>
- [22] Garreau, R., Montange, D., Grillon, A., Jehl, F., Ferry, T., Bourguignon, L., *et al.* (2022) Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues. *Clinical Pharmacokinetics*, **61**, 1443-1456. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01168-5>
- [23] Wojciechowski, J., Malhotra, B.K., Wang, X., Fostvedt, L., Valdez, H. and Nicholas, T. (2022) Population Pharmacokinetics of Abrocitinib in Healthy Individuals and Patients with Psoriasis or Atopic Dermatitis. *Clinical Pharmacokinetics*, **61**, 709-723. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01104-z>
- [24] Sebastia-Saez, D., Burbidge, A., Engmann, J. and Ramaioli, M. (2020) New Trends in Mechanistic Transdermal Drug Delivery Modelling: Towards an Accurate Geometric Description of the Skin Microstructure. *Computers & Chemical Engineering*, **141**, Article ID: 106976. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2020.106976>
- [25] Hamadeh, A., Najjar, A., Troutman, J. and Edginton, A. (2023) Enhancement of Skin Permeability Prediction through PBPK Modeling, Bayesian Inference, and Experiment Design. *Pharmaceutics*, **15**, Article 2667. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122667>
- [26] LaCount, T.D., Zhang, Q., Hao, J., Ghosh, P., Raney, S.G., Talattof, A., *et al.* (2020) Modeling Temperature-Dependent Dermal Absorption and Clearance for Transdermal and Topical Drug Applications. *The AAPS Journal*, **22**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00451-2>
- [27] Zhong, Z., Lian, G., Chen, T. and Yu, Y. (2026) Modelling Transdermal Permeation of Volatiles from Complex Product Formulations. *Pharmaceutics*, **18**, Article 221. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18020221>
- [28] Benfeldt, E., Hansen, S.H., Vølund, A., Menné, T. and Shah, V.P. (2007) Bioequivalence of Topical Formulations in Humans: Evaluation by Dermal Microdialysis Sampling and the Dermatopharmacokinetic Method. *Journal of Investigative Dermatology*, **127**, 170-178. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700495>