

碳酸镧咀嚼片生物等效性研究技术指导原则

2021 年 01 月

目录

一、概述	1
二、体外研究	1
(一) 溶出研究	1
(二) 磷酸盐结合研究	2
1. 动力学结合研究	3
2. 平衡结合研究	3
3. 检测物质	4
4. 评价指标	4
5. 生物等效性判定	6
三、体内研究	6
四、生物等效性研究豁免	6
(一) 体外研究的豁免要求	6
(二) 体内研究的豁免要求	6
五、参考文献	7

碳酸镧咀嚼片生物等效性研究指导原则

一、概述

碳酸镧咀嚼片（Lanthanum Carbonate Chewable Tablets）是一种磷结合剂，用于血液透析或持续非卧床腹膜透析（CAPD）的慢性肾功能衰竭患者高磷血症的治疗。本品为胃肠道局部作用药物，口服吸收非常低，不适合采用常规的体内药代动力学终点方法评价生物等效性。

本品推荐体外或体内（药效学终点）研究的试验设计。

二、体外研究

建议进行体外溶出研究、磷酸盐动力学结合研究和磷酸盐平衡结合研究，证明 1000mg 规格的受试制剂和参比制剂具有生物等效性。

（一）溶出研究

受试制剂和参比制剂分别取 12 个制剂单位整片和 12 个制剂单位碎片进行溶出曲线对比研究。碎片通过将每个单位整片轻压成适当的碎颗粒（受试制剂和参比制剂研碎程度应保持一致）进行制备。除质量标准中规定溶出方法（该方法用于稳定性和质量控制测定）之外，还应提交以下数据：

装置：桨法

转速：50 rpm

溶出介质：0.1N HCl、pH 3.0 缓冲液和 pH 5.0 缓冲液

体积：900 mL

温度：37℃

取样点：至少 8 个时间点，试验周期为 24 小时或溶出达 85 % 以上

采用相似因子 (f_2) 法对受试制剂和参比制剂在以上 pH 条件下的溶出相似性进行比较。若受试制剂和参比制剂均能在 30 分钟或更短时间内溶出标示量的 85%及以上，则不必计算 f_2 值。

注：pH 3.0 或 pH 5.0 的缓冲液应选择不含磷酸盐的缓冲液类型。

（二）磷酸盐结合研究

除以上要求的溶出数据以及稳定性和质量控制所要求的溶出数据外，还需进行体外磷酸盐动力学结合研究和磷酸盐平衡结合研究，以比较受试制剂和参比制剂之间磷酸盐结合的速度和程度。受试制剂或参比制剂中任何对磷酸盐结合有干扰的非活性成分应予以说明。每个研究应基于 1000mg 规格碳酸镧咀嚼片的一个制剂单位进行。应提供各试验每个制剂单位的试验数据及统计分析结果。

为确保分析结果的可靠性，需对分析方法进行完整验证，建议参考《中国药典》通则《药品质量标准分析方法验证指导原则》和《生物样品定量分析方法验证指导原则》。

1. 动力学结合研究

动力学结合研究结果是用来支持关键性的平衡结合研究，为平衡结合时间提供依据。对于动力学研究，应使用一个制剂单位的碎片，在以下三种浓度的磷酸盐溶液中进行孵育：磷酸盐平衡结合试验中相应的最低和最高浓度，以及约最高浓度 50% 的中浓度溶液。此外，该研究应分别在 pH 1.2、pH 3.0、pH 5.0 下进行，溶液体积为 250mL。镧 - 磷结合应定时监测，至少选择 8 个时间点检测镧-磷结合情况，直至镧 - 磷结合平衡。所有孵育应在 37℃ 下持续轻微摇荡，此过程需监测并进一步调节 pH 值，在每个磷酸盐浓度条件下，受试制剂和参比制剂应各重复 12 次。

2. 平衡结合研究

平衡结合研究可采用一个制剂单位的整片或碎片。推荐步骤：

①取整片或碎片置于 0.1 N 盐酸 (pH1.2) 介质中直至完全溶解。

②调节至目标 pH 值 (1.2, 3.0 或 5.0)

③等待至少 1 小时以保证 pH 达稳。

④加入磷酸盐溶液至不同的终浓度，最终反应体系为 250mL。

⑤溶液在 37℃ 条件下孵育，直至达到最大镧 - 磷结合。

上述全过程需进行 pH 监测并保持稳定，必要时进一步调节 pH 值。

酸预处理步骤主要是为了加速片剂溶解并促进平衡结合研究。结合试验应至少包含 8 个不同的磷酸盐浓度，包括达到结合平台的最高磷酸盐浓度，约最高磷酸盐浓度 1 /10 的最低磷酸盐浓度，以及介于最高和最低之间的其余磷酸盐浓度。磷酸盐结合曲线应反映出快速上升段和达到平台的特征。每个浓度应在 pH 1.2、pH 3.0 和 5.0 条件下进行。对于每组条件下，溶液应在 37℃ 孵育直至达到最大镧 - 磷结合。在每个磷酸盐浓度条件下，受试制剂和参比制剂应各重复 12 次。

3. 检测物质

未结合的磷酸盐（用以计算磷酸盐结合量）。

4. 评价指标

动力学结合研究应采用相似因子(f_2)法对受试制剂和参比制剂在一定范围磷酸盐浓度和 pH 条件下的镧-磷结合相似性进行比较。

平衡结合研究应计算每个 pH 条件下的 Langmuir 结合常数 k_1 和 k_2 。同时还应计算：①受试制剂与参比制剂 k_1 比值；②受试制剂与参比制剂 k_2 比值的 90% 的置信区间。

计算公式:

磷酸盐平衡结合研究推荐采用 Langmuir-type 方程来描述:

$$\frac{x}{m} = \frac{k_1 k_2 C_{eq}}{1 + k_1 C_{eq}}$$

整理后:

$$\frac{C_{eq}}{x/m} = \frac{1}{k_1 k_2} + \frac{1}{k_2} C_{eq}$$

其中, C_{eq} 代表平衡时, 溶液中 (未结合的) 磷酸盐的浓度, 用毫摩尔浓度表示 (mM); x 代表平衡时, 与药物结合的磷酸盐的量, 用毫摩尔数表示 (mmol); m 代表使用药物的量, 用克表示 (g); k_1 为亲和力常数; k_2 为结合能力常数。

以 C_{eq} 为横坐标 (X), 以 $\frac{C_{eq}}{x/m}$ 为纵坐标 (Y), 进行线性回归, 得到线性方程。从斜率 (a) 和截距 (b) 可计算 k_1 和 k_2 :

$$k_1 = a/b$$

$$k_2 = 1/a$$

90%CI 的统计分析:

对于受试制剂和参比制剂来讲, 磷酸盐结合试验应为平行设计, k_2 均值比的 90%置信区间的计算公式为:

$$90\%CI = k_2 \text{ 均值比} \pm t_{0.05, df} \times SE_Q$$

$$SE_Q = Q \sqrt{\frac{SEM_A^2}{A^2} + \frac{SEM_B^2}{B^2}}$$

式中： SE_Q 为 k_2 均值比的标准误； Q 为 k_2 均值比； SEM_A 为 A 制剂 k_2 均值的标准误； SEM_B 为 B 制剂 k_2 均值的标准误； A 为 A 制剂 k_2 均值； B 为 B 制剂 k_2 均值。

5. 生物等效性判定

在上述不同 pH 条件下，受试制剂与参比制剂 k_2 比值的 90% 的置信区间均在 80.00%-120.00% 范围内。

注意：此处为原值比值，非对数转换。

三、体内研究

若选择通过体内研究证明生物等效性，可采用药效学终点在健康成年受试者中进行研究。最适宜的终点为尿磷排泄的变化。

应首先在严格饮食控制的条件下，使用参比制剂进行探索研究，以确定关键性 BE 研究的最敏感剂量，估计样本量。

四、生物等效性研究豁免

（一）体外研究的豁免要求

若同时满足以下条件，可豁免 500 mg 和 750 mg 规格制剂的生物等效性试验：1) 1000 mg 规格制剂符合生物等效性要求；2) 各规格制剂在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似；3) 各规格制剂的处方比例相似。

（二）体内研究的豁免要求

若同时满足以下条件，可豁免其他规格制剂的生物等效性试验：1) 最敏感剂量药效学终点的生物等效性研究符合要求；2) 各规格制剂在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似；3) 各规格制剂的处方比例相似。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 碳酸镧咀嚼片说明书. 2012.
2. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Lanthanum Carbonate. 2017.
3. European Medicines Agency. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. 2018.
4. Yang YS, Shah RB, Yu LX, et al. In vitro bioequivalence approach for a locally acting gastrointestinal drug: lanthanum carbonate[J]. Mol Pharm, 2013, 10(2) : 544 - 550.
5. Yang YS, Bykadi S, Carlin AS, et al. Comparative evaluation of the in vitro efficacy of lanthanum carbonate chewable tablets[J]. J Pharm Sci, 2013, 102(4) : 1370 - 1381.