

醋酸钙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、体外磷酸盐结合研究	1
(一) 研究规格.....	1
(二) 研究方法	1
(三) 检测物质	2
(四) 评价指标.....	2
(五) 判定标准.....	2
三、溶出研究	2
四、参考文献.....	2

醋酸钙片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

醋酸钙片（Calcium Acetate Tablets）为磷结合剂，临床用于慢性肾功能衰竭所致的高磷血症，本指导原则适用于高磷血症适应症的醋酸钙制剂研究。

醋酸钙通过在消化道与食物中的磷酸盐结合成磷酸钙盐沉淀，减少磷酸盐的吸收，从而降低血中磷酸盐浓度。考虑钙为内源性物质，测定干扰因素多、个体差异大，与本适应症相关性小，因而不适合采用药代动力学研究方法评价其生物等效性。本品仿制药研究建议采用体外磷酸盐结合研究和溶出研究以考察受试制剂与参比制剂磷酸盐结合能力的一致性。

二、体外磷酸盐结合研究

（一）研究规格

667mg（相当于 169mg 钙）。

（二）研究方法

应在至少八种不同的磷酸盐浓度下分别针对受试制剂（T）和参比制剂（R）产品采用合理的条件开展研究并描绘出典型的磷酸盐结合曲线。最高磷酸盐浓度应保证磷酸根完全沉淀（即应实现最大磷酸盐结合）以考察磷酸盐结合能力。应在至少 12 个制剂单位（T 和 R）中平行开展磷酸盐结合相关研究，并分别绘制受试制剂和参比制剂的平均磷酸盐结合

曲线。计算受试制剂和参比制剂的最大磷酸盐结合量的平均值比（T/R 结合比），并分别计算受试制剂和参比制剂磷酸盐结合曲线以及游离钙浓度变化曲线的相似因子（ f_2 ）。

（三）检测物质

上清溶液中未结合的钙离子和磷酸根离子。

应使用经验证的分析方法进行测定。方法学验证建议参考《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》

（四）评价指标

受试制剂和参比制剂最大磷酸盐结合量的均值比（T/R 结合比）。

（五）判定标准

基于点估计值：T/R 结合比的数值应不低于 90.00%，且不超过 110.00%。

三、溶出研究

除质量标准中规定的溶出方法（该方法用于稳定性和质量控制测定）之外，还应开展以下研究：采用浆法、50 转/分钟，分别在 0.1N 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 硼酸盐缓冲液的溶出介质中，对至少 12 个剂量单位的受试制剂和参比制剂进行溶出曲线相似性比较研究。

四、参考文献

1. Paddock Laboratories, LLC. Label for calcium acetate

tablet (Perrigo®), [EB/OL]. (2019-4). <https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/services/spl/set-ids/79b7bbb6-b021-46ab-99a5-cef95472532b/spl-doc?hl=calcium%20acetate>.

2. U.S. Food and Drug Administration. *Draft Guidance on Calcium Acetate*, (2017-5).

3. 国家药品监督管理局. 《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》. 2016.