

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
۱۳۹۳/۱۰/۱	تاریخ شروع اجراء	۱	شماره بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱	تاریخ اعتبار	۹۲/۵/۲۸	تاریخ آنعام بازنگری

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی (Bioequivalence Studies) داروها

اعضاء کمیته بازنگری: دکتر تاجرزاده، دکتر داداش زاده، دکتر حمیدی، دکتر روئینی، دکتر امامی، دکتر یکتا دوست، دکتر چراغعلی، دکتر حسینی، دکتر فروتن و دکتر پرویزی

عنوان	تهمیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت نام	دکتر سعادت پرویزی	دکتر مهدی پیروصالحی	مدیر کل تظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر معاون وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو دکتر رسول دیناروند

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۹۳/۵/۲۸	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۱۳۹۵/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸	تاریخ تمام بازنگری

مقدمه

انجام مطالعات هم ارزی زیستی به منظور ارزیابی مقایسه ای اثرات درمانی داروهای ژنریک و مرجع ضروری است. دو فرآورده داروبی در صورتی هم ارز زیستی هستند که پس از تجویز مقدار مصرف مشابه از نظر سرعت و مقدار فراهمی زیستی با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشته باشند. براساس دستورالعمل شماره ۱۴۸۲ مورخ ۷۵/۲/۱۹ وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، کلیه فرآورده های داروبی مشمول باید مورد ارزیابی هم ارزی زیستی (bioequivalence Study) قرار گیرند. هدف از تدوین این "ضابطه" و "راهنمای انجام مطالعات هم ارزی زیستی" (پیوست شماره ۱، که در این ضابطه، راهنمای نامیده می شود) انجام صحیح مطالعات هم ارزی زیستی داروها می باشد.

ماده ۱ - تعاریف

داروی مرجع: داروبی است که با نام اختصاصی توسط سازمان غذا و دارو و یا مراجع نظارت کننده معتبر مورد تایید سازمان غذا و دارو به ثبت رسیده است. با این وجود، در شرایط خاص با تایید "کمیته نظارت و بررسی مطالعات هم ارزی زیستی" می توان سایر فرآورده های هم ارز با فرآورده مرجع (bioequivalent) را به عنوان داروی مرجع انتخاب کرد.

داروی ژنریک: داروبی است که دارای ماده موثره و شکل داروبی یکسان با داروی مرجع بوده و با نام عمومی (INN) به بازار عرضه می شود.

داروی ژنریک اختصاصی: داروی ژنریکی است که با نام اختصاصی به بازار عرضه می شود.
مطالعات هم ارزی زیستی: مطالعات مورد نیاز برای اثبات هم ارزی زیستی داروی ژنریک یا ژنریک اختصاصی با داروی مرجع است.

مجری: شخص حقیقی یا حقوقی است که صلاحیت لازم برای انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها را دارد.

کارفرما: درخواست کننده انجام مطالعات هم ارزی زیستی است و ممکن است شرکت تولید کننده و یا وارد کننده دارو باشد.

پرسشنامه مطالعه هم ارزی زیستی: پرسشنامه نحوه اجرای مطالعه هم ارزی زیستی است که قبلاً از شروع مطالعه از سوی مجری تهیه و همراه سایر ضمایم و مستندات لازم به سازمان غذا و دارو ارایه می شود.

گزارش مطالعه هم ارزی زیستی: شامل شرح مراحل اجرایی، کلیه داده ها و مستندات، نتایج و نتیجه گیری نهایی پیرامون هم ارزی زیستی فرآورده مورد مطالعه با داروی مرجع است که توسط مجری تهیه و از سوی کارفرما به سازمان غذا و دارو ارایه می شود.

ماده ۲ - کمیته نظارت و بررسی مطالعات هم ارزی زیستی

به منظور ساماندهی و نظارت بر انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها کمیته ای به نام "کمیته نظارت و بررسی مطالعات هم ارزی زیستی داروها" در اداره کل نظارت بر امور دارو تشکیل می شود که در این ضابطه، "کمیته" نامیده می شود. مدیر کل نظارت بر امور دارو (رئیس کمیته)، رئیس اداره فنی و نظارت، رئیس اداره ثبت و بررسی (دبیر کمیته)، و چهار نفر کارشناس مرتبط به انتخاب مدیر کل دارو اعضای این کمیته هستند.

تبصره: کمیته موظف است در اولین جلسه خود آئین نامه داخلی نحوه فعالیت خود را تدوین و به تصویب اکثربت برساند.

۲-۱- شرح وظایف این کمیته عبارت است از:

۱. بررسی و تصویب پرسشنامه های مربوط به انجام مطالعات هم ارزی زیستی
۲. تعیین اولویت داروها جهت انجام مطالعات هم ارزی زیستی
۳. تایید صلاحیت مجریان جهت انجام مطالعات هم ارزی زیستی



عنوان	تاریخ اتمام بازنگری	تاریخ شروع اجراء	ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها
شماره بازنگری	۱۳۹۴/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸	تاریخ انتشار
تاریخ اتمام بازنگری	۱۳۹۵/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸	تاریخ شروع اجراء

تبصره: کمیته موظف است ضمن تدوین ضوابط مربوط به تایید صلاحیت مجریان، فهرست مجریان واجد صلاحیت انجام مطالعات هم ارزی زیستی را در اختیار متقاضیان قرار دهد.

۴. تصویب ضوابط مربوط به محل انجام مطالعات هم ارزی زیستی

۵. نظارت بر انجام بهینه مطالعات هم ارزی زیستی

تبصره: در صورت لزوم، بازرسانی از طرف کمیته از نحوه انجام مطالعه و رعایت ضوابط مربوطه گزارش تهیه کرده و به کمیته ارایه خواهند کرد.

۶. تصمیم گیری در مورد توقف مطالعات در حال انجام در صورت لزوم

۷. بررسی و تصویب گزارشات نهایی مطالعات انجام شده

۸. تعیین داروی مرجع در موارد خاص

۹. سایر موارد مرتبط که از سوی سازمان غذا و دارو به کمیته ارجاع می شود

ماده ۳- مستندات لازم جهت ارایه به کمیته برای دریافت مجوز انجام مطالعه و ارایه گزارش مطالعات هم ارزی زیستی

- ۱-۱- مستندات مورد نیاز برای دریافت مجوز انجام مطالعه توسط مجری
 - ۱. پرسشنامه تکمیل شده انجام مطالعه هم ارزی زیستی
 - ۲. نمونه فرم کامل رضایت نامه داوطلب مورد تایید کمیته اخلاق پزشکی به همراه راهنمای تکمیل آن
 - ۳. فرم ثبت اطلاعات پاراکلینیکی
 - ۴. سایر فرم ها و پرسشنامه های مورد استفاده در غربالگری داوطلبان و ثبت عوارض جانی داروها
 - ۵. تاییدیه کمیته اخلاق پزشکی یکی از دانشگاه های علوم پزشکی و یا کمیته اخلاق کشوری جهت انجام مطالعه
 - ۶. اظهارنامه مربوط به وجود و یا عدم وجود هرگونه ارتباط مالی و غیرمالی بین مجری و کارفرما
 - ۷. مستندات مرتبط با بیمه درمانی کافی جهت پوشش افراد شرک کننده در مطالعه
 - ۸. ارایه شماره ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به آدرس اینترنتی www.irct.ir
- ۲-۲- مستندات همراه گزارش نهایی انجام مطالعه
 - ۱. پرسشنامه اولیه تایید شده مطالعه هم ارزی زیستی
 - ۲. فرم تکمیل شده ثبت اطلاعات پاراکلینیکی
 - ۳. فرم تکمیل شده رضایت نامه داوطلبین
 - ۴. نتایج آزمون های برون تن شامل تعیین مقدار ماده موثره، اتحلال مقایسه ای و توزیع یکنواخت ماده موثره دارویی (uniformity of dosage units)
 - ۵. مقالات احتمالی چاپ شده از انجام مطالعه

ماده ۴- بازرسی از محل انجام مطالعات هم ارزی زیستی

"بازرسی" ماموریتی است که در صورت لزوم از سوی کمیته به منظور بازدید از محل انجام مطالعه، بررسی مستندات و چکنگی گردآوری و مدیریت داده های مطالعه انجام می شود. بازرسی ممکن است بر حسب برنامه اعلام شده و هماهنگی قبلی از سوی کمیته نظارت و بررسی مطالعات هم ارزی زیستی و یا بدون اطلاع قبلی باشد. مسئولیت هماهنگی این بازرسی ها بر عهده کارفرما و مجری خواهد بود.



ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء		۰۱	شماره بازنگری
تاریخ اعتبار		۹۳/۵/۲۸	تاریخ انعام بازنگری

مستنداتی که به هنگام انجام بازارسی از محل انجام مطالعه بالینی و یا محل نگهداری مستندات مطالعه باید در دسترس باشند به شرح زیر می‌باشند:

۱. تاییدیه سازمان غذا و دارو برای انجام مطالعه هم ارزی زیستی
۲. پروتکل نهایی مطالعه
۳. تاییدیه کمیته اخلاق پژوهشی
۴. رضایت نامه امضاء شده توسط داوطلبین شرکت کننده در مطالعه
۵. فهرست و میزان داروهای مصرفی
۶. فرمهای ثبت گزارش‌ها و یا اطلاعات
۷. فایل‌های داده‌های خام

ماده ۵- ملاحظات اخلاقی در انجام مطالعات هم ارزی زیستی

رعایت کدهای اخلاقی و استانداردهای مرتبط با انجام مطالعات بالینی، ابلاغ شده از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پژوهشی در انجام مطالعات هم ارزی زیستی الزامی است.

ماده ۶- لزوم و یا عدم لزوم انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروهای ژنریک و ژنریک اختصاصی

- ۱- داروهایی که انجام مطالعات هم ارزی زیستی جهت دریافت پرونده از اداره کل نظارت بر امور دارو در مورد آنها الزامی نیست در راهنمای گروه بندی شده اند.
- ۲- داروهایی که انجام مطالعات هم ارزی زیستی جهت دریافت پرونده از اداره کل نظارت بر امور دارو در مورد آنها الزامی است در راهنمای گروه بندی شده اند.
- ۳- داروهایی که برای اثبات هم ارزی زیستی آنها با داروی مرجع، به جای انجام مطالعات هم ارزی زیستی می‌توان از مطالعات برونو تن استفاده نمود (bio-waiver) در راهنمای گروه بندی شده اند و یا در صورت لزوم از طرف کمیته اعلام می‌شود.

ماده ۷- موارد الزام به تکرار مطالعات هم ارزی زیستی

- ۱- تغییر در منبع ماده موثره پس از اخذ پرونده در مورد داروهای ذکر شده در بند ۲-۶
- ۲- تغییر در فرمول ساخت، شامل تغییر در مقدار مواد جانبی، حذف یا اضافه کردن یک یا چند ماده جانبی به گونه‌ای که تغییر ایجاد شده فراتر از محدوده تعریف شده برای اشکال دارای آزادسازی فوری (IR) و آزادسازی اصلاح شده (MR) باشد پس از اخذ پرونده در مورد داروهای ذکر شده در بند ۲-۶.
- ۳- ایجاد هر گونه تغییر اساسی در روش ساخت محصول پس از اخذ پرونده که به تشخیص کمیته، نیاز به تکرار مطالعه هم ارزی زیستی دارد.

ماده ۸- شرایط و مسؤولیت‌های مجری

مجری طرح پژوهشگر اصلی و مسئول انجام مطالعه هم ارزی زیستی است و باید در تمام مراحل انجام مطالعه، نظارت کامل و مستمر داشته و گزارش مدون، مطابق چارچوب اعلام شده از سوی کمیته را به کارفرما ارایه نماید. مجری مطالعه هم ارزی زیستی باید داروساز دارای یکی از تخصص‌های رشته‌های علوم دارویی (از جمله فارماسیوتیکس، شیمی دارویی، فارماکولوژی یا کنترل دارو) بوده و دارای تجربه کافی در زمینه انجام مطالعات هم ارزی زیستی باشد. حضور پژوهش و مشاور بیوفارماسی و یا فارماکوکینتیک در تیم مجری الزامی است. در هر حال صلاحیت مجریان باید به تایید کمیته برسد.

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۹۳/۵/۲۸	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱		۰۱	تاریخ تمام بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱			

مسؤولیت های مجری شامل موارد زیر است :

- ۱-۸- مجری باید پرسشنامه مطالعات هم ارزی زیستی را به دقت تکمیل نماید. هر تغییر یا اصلاح در پرسشنامه باید به امضاء مجری و کارفرمای طرح بررسد و ضمیمه پرسشنامه اصلی شود.
- ۲-۸- مجری موظف است اطلاعات مربوط به دارو و مطالعه شامل مشخصات، اثرات فارماکولوژیک، عوارض جانبی احتمالی، دفعات نمونه گیری و زمان کل نمونه گیری را به طور کامل به داوطلبان تهییم نماید.
- ۳-۸- چنانچه در روند اجرای مطالعه هم ارزی زیستی، عارضه جدی برای داوطلبی بروز کند، مجری موظف است برای حفظ سلامتی داوطلب مراقبتهای لازم را به کارگرفته و ضمن قطع مطالعه، گزارش کامل موضوع را به سازمان غذا و دارو و کارفرما ارسال نماید.
- ۴-۸- مجری موظف است از صحت فرمولاسیون داروی آزمون و مرجع از طریق انجام آزمون های برون تن (زمان باز شدن، تعیین مقدار دارو، توزیع یکنواخت ماده مؤثره، زمان و سرعت انحلال) اطمینان حاصل نماید و پس از اطمینان از صحت فرمولاسیون، مطالعات هم ارزی زیستی را آغاز نماید.
- ۵-۸- مجری موظف است در هنگام بازدیدهای بازرسان کمیته، اطلاعات مورد درخواست را در اختیار آنها قرار دهد.
- ۶-۸- مجری موظف است مشاهدات و یافته های خود را در هر مرحله، به صورت کامل ثبت کرده و آن را به مدت حداقل دو سال پس از اتمام پروژه نگهداری نماید.
- ۷-۸- مجری موظف است مشخصات دارو و داوطلبان را از طریق کدگذاری به صورت مخفی نگه دارد.
- ۸-۸- مجری باید معهدهای شود نتایج آزمایشات را محترمانه تلقی نموده و اصل کلیه مدارک و نتایج آزمایشات را منحصرأ به کارفرما تحويل نماید.

ماده ۹- وظایف کارفرما

- ۱- انتخاب مجری که باید با در نظر گرفتن مشخصات اعلام شده در این ضابطه و با توجه به تخصص، تجربه و توانمندی و دسترسی به منابع و امکانات مرتبط با نوع مطالعه، صورت پذیرد.
- ۲- ارسال پرسشنامه مطالعه هم ارزی زیستی تکمیل شده توسط مجری طرح، همراه با سایر مستندات مورد نیاز جهت اخذ مجوز انجام مطالعه به سازمان غذا و دارو.
- تبصره: فقط پس از تایید این پرسشنامه توسط سازمان غذا و دارو، کارفرما و مجری مجاز به شروع مطالعه خواهد بود.
- ۳-۹- تهییه و تدارک امکانات مورد نیاز مجری (برحسب توافق)، شامل تعداد کافی از داروهای آزمون و مرجع که شماره سری ساخت آنها ثبت و کدبندی شده و در بسته بندی اصلی (مطابق پرونده ارایه شده به سازمان غذا و دارو) بسته بندی شده و برچسب خورده اند. نمونه های دارویی باید از سری ساخت صنعتی یا حداقل ظرفیت تولید صنعتی که معرف سری ساخت صنعتی بوده (در مورد قرص ها و کپسول ها حداقل صد هزار عدد یا یک دهم سری ساخت صنعتی) و در شرایط مورد تایید سازمان غذا و دارو تولید شده و به تایید آزمایشگاه کنترل کیفیت کارخانه نیز رسیده است تهییه شده و در اختیار مجری قرار گیرد.
- ۴-۹- نگهداری تعداد کافی نمونه از سری ساخت مورد استفاده در مطالعه هم ارزی زیستی به همراه نتایج آنالیز دارو حداقل به مدت ۲ سال.
- ۵-۹- نگهداری اصل کلیه مدارک، شامل پرسشنامه مطالعه هم ارزی زیستی، نتایج نهایی مطالعه، پرونده ها، رضایت نامه ها، گزارش های بازرگانی ها، گزارش بروز عوارض جانبی و هر مدرک دیگری که در رابطه با مطالعه باشد حداقل به مدت ۲ سال.

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۹۳/۵/۲۸	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۱۳۹۵/۱۰/۱	۱	تاریخ اتمام بازنگری

ماده ۱۰ - محل انجام مطالعه هم ارزی زیستی

محل انجام مطالعه هم ارزی زیستی، به نوع مطالعه، نوع دارو و عوارض جانبی احتمالی دارو بستگی دارد. مطالعات باید در شرایطی انجام شوند که سلامتی و ایمنی مناسب داوطلب را تامین نماید. لازم است تجویز دارو و نمونه گیری در مورد داروهایی که احتمال بروز عوارض جانبی قابل توجه با مصرف آنها وجود دارد، در مرکز درمانی و یا بیمارستانها صورت گیرد. در هر حال محل انجام مطالعه باید به تایید سازمان غذا و دارو رسیده باشد.

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸		تاریخ اتمام بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱			

پیوست شماره یک

راهنمای انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها

متن حاضر حاوی توصیه هایی است که رعایت آنها برای تایید یک فراورده ژنریک ضروری است. این راهنمای آزمونهای ضروری بروند تن و درون تن را بمنظور حصول اطمینان از تبادل پذیری^۱ فراورده ژنریک با فراورده مرجع با حفظ ایمنی^۲ و کارایی^۳ آن فراورده را مطرح می نماید. لازم به ذکر است که همه فراورده های داروئی از جمله فراورده های آزمون فقط پس از تایید مراجع قانونی قابل استفاده هستند. در مورد برخی از فراورده های بیولوژیک نظیر واکسنها، سرمهای حیوانی، محصولاتی که از پلاسمایا خون انسان بدست می آیند و محصولاتی که به کمک زیست فناوری ساخته می شوند، مفهوم تبادل پذیری ملاحظات پیچیده تری را در بر می گیرد و در این راهنمای مورد بحث قرار نمی گیرند.

آنواع مطالعات هم ارزی زیستی بروند تنی شامل مطالعات فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و مطالعات بالینی مقایسه ای می باشد. برای اینکه دارویی اثر خود را بصورت بهینه اعمال نماید، لازم است ماده موثره دارویی در محل (های) اثر خود غلظت موثری در مدت مناسب ایجاد نماید. برای پیش بینی اثر درمانی، کارآیی فراورده دارویی باید توسط آزمایشها درون تن و با بروند تن اثبات گردد. مقایسه مستقیم یا غیر مستقیم کارآیی درمانی دو فراورده دارویی که دارای ماده موثره یکسانی هستند لازمه تایید تبادل پذیری فراورده های آزمون و مرجع هستند.

با توجه به اینکه تشابه نمودارهای غلظت پلاسمایی دارو - زمان حاصل از دو فراورده حاوی ماده موثره یکسان در یک فرد موجب ایجاد غلظت های مشابهی در محل (های) اثر دارو و در نتیجه سبب ایجاد اثرات درمانی مشابه خواهد شد، بجای بررسی نتایج درمانی می توان از اطلاعات فارماکوکینتیکی استفاده نمود. در موارد معین، مقایسه نمودارهای انحلال بروند تن فراورده های آزمون و مرجع جهت قضاوت در مورد هم ارزی فراورده ها کافی می باشد. این راهنمای عموما در مورد فراورده های آزمون که از راه خوراکی مصرف می شوند و نیز فراورده های غیر خوراکی که دارای اثر سیستمیک هستند (مانند فراورده های پوستی و برخی فراورده های تزریقی، رکتال و بینی) قابل استفاده است.

تعاریف

طبقه بندی براساس ویژگیهای بیوفارماسیو تیکی^۴ : اساس علمی BCS طبقه بندی اجزاء فعال دارویی^۵ بر مبنای محلولیت مائی و نفوذ پذیری روده ای آنها است.

چشم پوشی زیستی^۶: این واژه به فرآیند قانونی تایید دارو که براساس آن یک پرونده بر مبنای شواهدی به جز آزمون هم ارزی زیستی درون تن مورد تایید قرار می گیرد، اطلاق می گردد.

روش های بررسی هم ارزی زیستی

فراورده های داروئی مورد آزمایش باید بطور مستقیم یا غیر مستقیم هم ارزی درمانی را با فراورد مرجع بمنظور متبادل بودن نشان دهند. روشهای مناسب برای بررسی هم ارزی بشرح زیر است:

^۱ Interchangeability

^۲ Safety

^۳ Efficacy

^۴ Biopharmaceutical classification system (BCS)

^۵ Active Pharmaceutical Ingredient

^۶ Biowaiver

عنوان	شماره بازنگری	تاریخ اتمام بازنگری
ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها	تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۲/۵/۲۸	۹۲/۵/۲۸
۱۳۹۵/۱۰/۱	۹۲/۵/۲۸	۹۲/۵/۲۸

مطالعات فارماکوکینتیک مقایسه‌ای^۷ در انسان

در مطالعات فارماکوکینتیک مقایسه ای در انسان میزان مواد موثره یا متابولیت (های) آن در مایعات بیولوژیکی نظری خون، پلاسماء، یا ادرار در طی زمان تعیین و پارامترهای فارماکوکینتیکی مانند سطح زیر منحنی^۸ و غلظت بیشینه^۹ محاسبه می شوند.

^{۱۰} مطالعات فا، ماکو دینامیکی، مقایسه ای در انسان

در فراورده هایی که از راه خوراکی تجویز و وارد گردش خون شده، با تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی می توان هم ارزی زیستی آنها را مشخص نمود، استفاده از مطالعات فارماکودینامیکی توصیه نمی گردد. ولی اگر دسترسی به فارماکوکینتیک دارو امکان بذرن ناشد، روش های فارماکودینامیکی تأثید شده برای نشان دادن هم ارزی قابل استفاده می باشد.

آنهم هم بالمن مقايسه اه

ارزمندی های بالینی مذکور کلی استفاده از آزمون های بالینی برای ارزیابی هم ارزی زیستی حساسیت کافی ندارند. استفاده از آزمون های بالینی برای سنجش هم ارزی زیستی فراورده های داروئی وقتی مناسب است که اندازه گیری مواد مولثه فعلی یا بخش های فعل در مایعات بیولوژیکی جهت ارزیابی فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک میسر نباشد. اگر روش های ذکر شده در فوق مقدور نباشند، آزمون های بالینی کنترل شده در انسان می توانند بعنوان شواهد حمایت کننده هم ارزی حیاتی مورد استفاده قرار گیرند.

آزمایش‌های بودن تنس مقاومتی ای

در شرایط خاص آزمون های برون تنی می توانند جایگزین هم ارزی زیستی بمنظور بررسی کیفیت فراورده قرار گیرند. در بررسی فراورده های داروئی با محلولیت بالا و نفوذپذیری بالا که از راه خوارکی تجویز می گردند استفاده از روش برون تنی BCS مناسب می باشد.

و مادر، که انجام مطالعات هم ارزی، زیستی، ضرورت ندارد

فرآورده های داروئی زیر از منابع تولیدی مختلف در صورت داشتن شرایط لازم بدون نیاز به مدارک بعدی هم ارزی زیستی تأثیر می دهند.

الف. محلول های مائی تزریقی وریدی که دارای مواد موثره داروئی یکسان با همان غلظت مولار فراورده مرجع باشند. محلول های مائی تزریقی غیر وریدی (اعضالی و زیر جلدی) که دارای مواد موثره داروئی یکسان با همان غلظت فراورده مرجع و نیز مواد جانبی یکسان یا مشابه با غلظت های قابل مقایسه با فراورده مرجع باشند. در صورت متفاوت بودن بعضی اکسپانها و مواد جانبی تغییر بافر، نگهدارنده، آنتی اکسیدان اگر تاثیری بر سلامت و اینمنی فراورده نشان ندهند، نیازی به انجام آزمون هم ارزی زیستی ندارند.

ب. محلول های خوراکی داروئی مانند شربت ها ، الگزیرها ، تنطوفهای و دیگر اشکال داروئی محلول که دارای مواد موثره یکسان با غلظت مولار یکسان و اکسپیان های یکسان در غلظتهاست قبل مقایسه با فراورده مرجع باشند. در ضمن اگر مواد جانبه

⁷ Comparative Pharmacokinetic Studies

8 AUG

9 C

¹⁰ Comparative Pharmacodynamic Studies

¹¹ Comparative Clinical Trials

¹² Comparative Clinical Trials ¹² Comparative In Vitro Tests

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	ردیف	شماره بارنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۲/۵/۲۸	۰۱	تاریخ تمام بارنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱			

موجود در فرمولاسیون بر زمان عبور و نفوذپذیری روده ای مواد موثره از دستگاه گوارش موثر باشند، بایستی مورد مطالعه قرار گیرند.

د. پودرهای آماده برای تهیه محلول های تزریقی و غیر تزریقی مطابق موارد (الف) یا (ب)

ه. محلول های داروئی گازی

و، فراورده های گوشی و چشمی که بصورت محلول تهیه شده و دارای مواد موثره یکسان با غلظت مولار یکسان و اکسیپیانهای مشابه در غلظت های قابل مقایسه باشند، بعضی اکسیپیانها (مانند نگه دارنده، بافر و موادی که برای تنظیم توئیسیته یا قوام فراورده بکار می رود) در سلامت و اثر بخشی فراورده تاثیر ندارند.

ز. محلول های موضوعی که بصورت محلول مائی تهیه شده و دارای مواد موثره یکسان در غلظت مولار یکسان و اکسیپان در غلظت های قابل مقایسه هستند.

ح. محلول های مائی برای فراورده های استنشاقی نبولايزر یا افسانه های بینی، که با همان دستگاه تجویز گردند و دارای مواد موثره یکسان در غلظت مولار یکسان و اکسیپان مشابه در غلظت های قابل مقایسه هستند. فراورده داروئی ممکن است دارای اکسیپیانهای متفاوت باشند که در سلامت و کارآئی فراورده موثر باشند.

ط. فراورده های داروئی آنی رهش^{۱۳} که در آنها هم ارزی زیستی می تواند مطابق BCS قابل چشم پوشی باشد.

در اغلب موارد فوق الذکر متقاضی موظف است نشان دهد که مواد جانبی در فراورده های هم ارز داروئی اساساً با فراورده مرجع یکی بوده و دارای غلظت قابل مقایسه با فراورده مرجع می باشند. در صورتی که این اطلاعات در مورد فراورده مرجع توسط متقاضی فراهم نگردد و مراجع ذیصلاح به آنها دسترسی نداشته باشند، متقاضی موظف است که با انجام مطالعات مناسب بی تاثیر بودن اختلاف در اکسیپیان ها یا در دستگاه را در فراورده مورد مطالعه نشان دهد.

آزمایش های برونو تنی انحلال

کلیات آزمایش های برونو تنی انحلال شامل زمان های نمونه برداری و فاکتور تشابه است. برای برخی از داروها و اشکال داروئی ممکن است مدارک برونو تنی برای تایید هم ارزی کافی باشد که چگونگی و نحوه انجام اینگونه مطالعات، در این راهنمای اورده شده است.

آزمایش های برونو تنی انحلال لازم برای هم ارزی زیستی

برای فراورده های آنی رهش آزمون انحلال با استفاده از روش USP انجام گردد. اگر روش FDA موجود نباشد روش FDA برای داروهای مرجع لیست شده استفاده گردد. اگر هیچ یک از روشهای مذکور در دسترس نباشد، از سایر فارماکوپه های معترض و یا از سایر روشهای معتبر طراحی شده استفاده گردد.

برای فراورده ها با آزادسازی تغیر یافته^{۱۴}، پروفایل انحلال باید با استفاده از روش اختصاصی USP (در صورت موجود بودن) تهیه گردد. بعلاوه پیشنهاد می گردد پروفایل هایی با استفاده از حداقل سه محیط انحلال بافری ($pH=1/4, 2/6, 5/8$) و آب تهیه گردد.

آزمایش های برونو تنی انحلال برای تایید Biowaiver of Strengths

چشم پوشی کردن از مطالعات درون تنی برای یک فراورده داروئی با مقادیر متفاوت از ماده موثره در صورت دارا بودن کلیه شرایط، در موارد زیر امکان پذیر می باشد:

الف. فراورده داروئی با شکل داروئی یکسان اما با مقدار ماده موثره متفاوت

¹³ Immediate-Release Drug Products

¹⁴ Modified-Release Products

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	۰۱	شماره بازنگری	
تاریخ اعتبار	۹۲/۵/۲۸	تاریخ اتمام بازنگری	
۱۳۹۳/۱۰/۱			ب. فراورده با مقدار جدید ماده موثره که پروفایل انحلال مناسب داشته باشد.
۱۳۹۵/۱۰/۱			Proportionally Similar

الف. فراورده های با مواد موثره متفاوت دارای نسبت یکسان از مواد موثره و غیر موثره هستند (مثلاً قرص ۵۰ میلی گرمی دقیقاً دارای نصف ترکیبات یک قرص ۱۰۰ میلی گرمی و دو برابر یک قرص ۲۵ میلی گرمی از همان فراورده هستند).

ب. مواد موثره و غیر موثره بر عکس مورد فوق دقیقاً دارای نسبت یکسان نمی باشند بلکه نسبت های مواد غیر فعال

به کل وزن شکل داروئی در محدوده هائی که بوسیله کمیته تعیین می شود.

ج. برای مواد داروئی با پوتنسی بالا موقعی که مقدار ماده فعال در شکل داروئی نسبتاً پائین است، وزن کل شکل داروئی با مقادیر مختلف تقریباً یکسان است (ماده موثره + ۱۰ درصد وزن کل فراورده مورد مطالعه)، همان ترکیبات غیر فعال برای کلیه مقادیر (Strengths) بکار رفته است. هر گونه تغییر در قدرت فراورده با تغییر مواد موثره و با یک یا دو ماده غیر فعال صورت می گیرد و تغییرات مواد غیر فعال در محدوده های تعریف شده بوسیله کمیته تعیین می شود.

برای کلیه موارد بالا آزمایش بروون تنی انجام مناسب برای صرفنظر کردن از آزمایش درون تنی اضافی کفايت می نماید.

برای این منظور آزمایش انحلال باید در pH های متفاوت یاد شده در بخش قبلی مورد بررسی قرار گیرد (pH=۱/۴.۲/۶.۵/۸)، مگر اینکه موارد دیگری مطرح باشد. تشابه پروفایل انحلال بروون تنی بایستی در تمام شرایط و برای سری فراورده مورد آزمایش با مقادیر متفاوت برای فراورده مورد آزمایش نشان داده شود. در pH هایی که شرایط سینک برای تمام مقادیر حاصل نشود، انحلال ممکن است بین مقادیر مختلف متفاوت باشد، لذا باید با مقایسه مقدار مربوطه در فراورده مرجع این تفاوت را که به ماده دارویی مربوط است و نه فرمولاسیون، تایید نمود.

طراحی مطالعه

طراحی استاندارد

مطالعه هم ارزی زیستی باید به گونه ای طراحی شود که امکان تشخیص و افتراق اثر فرمولاسیون بر جذب را از سایر اثرات فراهم کند. چنانچه مقایسه دو فرمولاسیون مدنظر باشد، پیشنهاد می شود طراحی مطالعه به صورت تک دوز^{۱۵} متقاطع^{۱۶} تصادفی^{۱۷} دودوره ای^{۱۸} بوده و حاوی دو توالی^{۱۹} باشد.

زمان شستشو^{۲۰} تقریباً معادل زمان پاکسازی دارو از بدن بوده و می بایست این اطمینان را فراهم کند که در شروع دوره دوم مطالعه، غلظت پلاسمایی دارو در تمام داوطلبان زیر حداقل غلظت قابل اندازه گیری^{۲۱} روش آنالیز باشد. برای رسیدن به این منظور معمولاً حداقل ۵ نیمه عمر بیولوژیک زمان لازم است و می بایست دقت کرد که زمان شستشو برای همه داوطلبان یکسان باشد.

چنانچه دارو دارای متابولیت فعال با نیمه عمر طولانی تر باشد و نیز تحت برخی شرایط خاص، مدت زمان در نظر گرفته شده برای پاکسازی دارو طولانی تر خواهد بود. در صورت وجود اختلافات بین فردی بالا در سرعت حذف دارو، بهتر است فاصله

^{۱۵} Single Dose

^{۱۶} Crossover

^{۱۷} Randomized

^{۱۸} Two-Period

^{۱۹} Two-Sequence

^{۲۰} Wash Out Period

^{۲۱} LOQ

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ انتشار	۰۱	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸	۱۳۹۵/۱۰/۱	تاریخ اتمام بازنگری

زمانی در نظر گرفته شده بین دو دوره انجام مطالعه طولانی تر باشد تا از حذف تقریباً کامل دارو در داوطلبانی که سرعت حذف آهسته دارند اطمینان حاصل شود.

برای اطمینان از پاکسازی دارو، درست قبل از تجویز دارو در مرحله دوم مطالعه، یک نمونه خونی از کلیه داوطلبان گرفته شده و غلظت دارو و متابولیت فعال دارو سنجیده شود. کفايت زمان در نظر گرفته بین دو مرحله مطالعه را می توان از میزان غلظت دارو در این نمونه خونی تعیین نمود که باید از ۵ درصد غلظت بیشینه دارو کمتر باشد. مدت زمان در نظر گرفته شده برای زمان شست و شو باید حداقل ۷ روز باشد. درخصوص مدت زمان کل نمونه گیری، معمولاً انجام نمونه گیری به مدت ۷۲ ساعت کافی می باشد.

طراحی های جایگزین برای مطالعه در بیماران

در مواردی که دارویی در محدوده دوزهای معمول درمانی، بسیار قوی^{۲۲} و یا سمی باشد و یا در موارد نادری که حساسیت روش آنالیز امکان تعیین مقدار دقیق غلظتهاي پايان را نمي دهد، می توان مطالعه هم ارزی زیستی را در بیماران انجام داد. در مورد داروهای با نیمه عمر بسیار طولانی انجام مطالعه به صورت موازی و در مورد داروهای با تغییرات درون فردی بالا در بارامترهای فارماکوکینتیکی انجام مطالعه به صورت تکرارشونده^{۲۳} در بیماران پیشنهاد می شود. اگر به دلیل عدم تحمل، انجام مطالعه به صورت تک دوز در داوطلبان سالم محدود نبوده و از سویی تجویز دارو به صورت تک دوز در بیماران نیز میسر نباشد، می توان مطالعه را با تجویز دوزهای مکرر^{۲۴} در بیماران انجام داد. هرگاه تعیین مقدار دقیق غلظت پلاسمایی دارو پس از تجویز یک تک دوز دارو میسر نباشد، می توان به عنوان جایگزین از انجام مطالعه با تجویز دوزهای مکرر استفاده نمود.

باید توجه داشت که حساسیت روش دوزهای مکرر در تشخیص اختلافات موجود در غلظت بیشینه، کمتر می باشد. این نوع طراحی فقط زمانی قابل پذیرش است که دلایل کافی مبنی بر عدم امکان بهبود حساسیت روش آنالیز برای انجام مطالعه تک دوز، همچنین عدم امکان استفاده از دوزهای درمانی بالاتر دارو ارائه گردد.

ملاحظات برای داروهایی با نیمه عمر حذف طولانی

در مورد داروهایی با نیمه عمر حذف طولانی، چنانچه استفاده از طراحی متقاطع مشکل زا باشد، می توان از روش موازی^{۲۵} استفاده نمود. در صورت استفاده از هر یک از روشهای مطالعه فوق باید توجه کرد که نمونه گیری خونی تا مدت زمان کافی ادامه یابد تا بتوان از جذب کامل دارو اطمینان حاصل نمود (تقریباً ۲ تا ۳ روز)، با محاسبه غلظت بیشینه و سطح زیر منحنی ناقص مناسب^{۲۶} می توان درخصوص سرعت و میزان جذب دارو قضاوت نمود. درخصوص داروهایی که تغییرات درون فردی کمی در توزیع و کلیرانس دارند، معمولاً محاسبه AUC_(0-0.72) به جای AUC_(0-0.5) و یا AUC_(0-0.6) قابل استفاده می باشد. بر عکس برای داروهایی با تغییرات درون فردی بالا در توزیع و کلیرانس، محاسبه سطح زیر منحنی ناقص نیاز به احتیاط و دقت بیشتر دارد. در چنین مواردی لازم است با یک صاحب نظر در این زمینه مشورت گردد.

ملاحظات برای فرآورده های با رهش تغییر یافته

به منظور بررسی هم ارزی زیستی فرآورده ها با رهش تغییر یافته انجام مطالعات زیر پیشنهاد می شود:

۱. مطالعه تک دوز غیرتکرار شونده در حالت ناشتا و با تجویز بالاترین قدرت فرآورده آزمون و فرآورده مرجع
۲. بررسی تأثیر غذا که یک مطالعه غیرتکرار شونده بوده و با تجویز بالاترین قدرت فرآورده آزمون و مرجع صورت می گیرد.

²² Potent

²³ Replicate

²⁴ Multiple Dose

²⁵ Parallel Design

²⁶ Suitably Truncated AUC

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ انتشار	ردیف	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸	۱	تاریخ اتمام بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱			

سیستم های دارورسانی داخل پوستی^{۲۷}

در مورد ارزیابی هم ارزی زیستی سیستم های دارورسانی داخل پوستی، نکات زیر باید در نظر گرفته شود:

- مطالعه بصورت تک دوز می باشد.

ناحیه ای از بدن که فرآورده داخل پوستی در آن استعمال می شود باید برای هر دو فرآورده آزمون و مرجع یکسان باشد.

- چنانچه فرآورده مورد نظر در قدرتهای مختلف برای ارائه به بازار آماده شده باشد، در این صورت مطالعه هم ارزی زیستی را می توان فقط برای بالاترین قدرت انجام داد به شرط آنکه:

- تناسب کامل در فرمولاسیون وجود داشته باشد. به این معنی که ترکیب سازنده فرمولاسیون مشابه بوده و میزان قدرت فرآورده مناسب با مساحت سطحی مؤثر پچ باشد.

- نتایج مربوط به آزمایشات برون - تن، رهش دارو قابل قبول باشد.

- با توجه به اینکه برای پچ های پوستی معمولاً اختلافات درون فردی در میزان پارامترهای فارماکوکینتیکی بالاست، لذا پیشنهاد می شود مطالعه هم ارزی زیستی به صورت تکرارشونده انجام گیرد.

- چنانچه مکانیسم رهش دارو برای دو فرآورده مورد بررسی متفاوت باشد (مخزنی در برابر ماتربکسی)، لازم است مطالعه با طراحی تکرار شونده صورت گیرد تا بتوان تداخل بین فرمولاسیون و داوطلب را تعیین نمود.

- نهایتاً هر دو فرآورده مورد بررسی می بایست از نظر میزان تحریک پوستی^{۲۸}، چسبیدن به پوست^{۲۹}، سمیت نوری^{۳۰} و عوارض جانبی سیستمیک یکسان و قابل مقایسه باشند.

داوطلبان

تعداد داوطلبان

تعداد داوطلبان براساس محاسبات معتبر برای تعیین اندازه نمونه تعیین می گردد. حداقل تعداد داوطلب، ۱۲ نفر می باشد. این تعداد برای گروه هایی است که در صد ضریب تغییرات مربوط به اختلافات درون - فردی آنها کمتر از ۱۰ درصد می باشد. با توجه به اینکه برای داروها، معمولاً این رقم کمتر از ۲۰ درصد می باشد، لذا پیشنهاد می شود که تعداد داوطلبان کمتر از ۲۴ نفر نباشد. بدیهی است برای داروهای با تغییرات درون فردی بالا (نظیر و راپامیل)، تعداد داوطلبان مورد نیاز بیشتر می باشد. نحوه محاسبه اندازه نمونه می بایست در پرتوکل مطالعه ارائه گردد.

انتخاب داوطلبان

مطالعه هم ارزی زیستی در داوطلبان سالم صورت می گیرد تا تأثیر متغیرهای دیگر غیر از اختلافات بین فرآورده ها در نتایج حاصله کاهش یابد. تنها استثناء در مورد داروهایی است که عوارض سمی دارند و استفاده از آنها در افراد سالم غیراخلاقی می باشد. معیارهای ورود و خروج داوطلبان لازم است در پرتوکل مطالعه ذکر شود. داوطلبان باید حداقل ۱۸ سال سن داشته و آنها در محدوده $18/5-30 \text{ kg/cm}^2$ ^{۳۱} BMI باشد. داوطلبان قبل از شروع مطالعه، از نظر معاینات فیزیکی و آزمایشها بالینی مورد بررسی قرار می گیرند و بر حسب نوع دارو می توان آزمایشات بالینی خاص را در طول مطالعه و پس از اتمام آن

²⁷ Transdermal

²⁸ Local Irritation

²⁹ Adhesiveness To The Skin

³⁰ Phototoxicity

³¹ Body Mass Index

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۹۳/۰۵/۲۸	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۱۳۹۵/۱۰/۱	۰۱	تاریخ اتمام بازنگری

انجام داد. داوطلبان می توانند از هر دو جنس باشند، ولی ترجیحاً می بایست غیر سیگاری بوده و سابقه مصرف الكل و مواد مخدوش را نداشته باشند.

اگر ماده موثره موجود در فرآورده مورد مطالعه دارای عوارض جانبی و یا اثرات فارماکولوژیک خطرناک که غیر قابل قبول در داوطلب سالم است باشد، لازم است که مطالعه به جای داوطلب سالم در بیماران با استفاده از روش مطالعه موازی و تحت اختیاطها و مراقبتها ویژه صورت گیرد.

در اینگونه مطالعات دو گروه مورد بررسی باید در کلیه متغیرهایی که ممکن است فارماکوکینتیک ماده موثره را تحت تاثیر قرار دهنده مانند سن، وزن، جنس، نژاد، مصرف سیگار و متابولیزه کننده های سریع یا کند قابل مقایسه باشند.

کنار گذاشته شده ها^{۳۲}

تعداد داوطلبان وارد شده در مطالعه هم ارزی زیستی بهتر است بیش از تعداد نمونه محاسبه شده باشد تا در صورت حذف و کنار رفتن برخی از داوطلبان از ادامه مطالعه، مشکلی از نظر تعداد نمونه پیش نیاید. در صورت در دسترس بودن داده های مربوط به غلظت پلاسمایی و پارامترهای فارماکوکینتیکی این داوطلبان در لیستی مجزا ارائه شده ولی این نتایج مورد آنالیز آماری قرار نمی گیرند.

انتخاب فرآورده آزمون

فرآورده آزمون نمونه ای از فرآورده ای است که قرار است به فروش برسد و این مورد باید توسط درخواست کننده توجیه گردد. به عنوان مثال در مورد فرآورده های جامد خوراکی با اثر درمانی سیستمیک :

الف. فرآورده آزمون باید از سری ساختی انتخاب شود که میزان آن حداقل یک دهم (۱/۱۰) سری ساخت صنعتی بوده و یا حاوی حداقل ۱۰۰۰۰۰ واحد باشد.

ب. تولید سری ساخت مورد استفاده باید اطمینان کافی مبنی بر اینکه تولید فرآورده در مقیاس صنعتی کاملاً عملی و میستر می باشد، را فراهم آورد.

ج. در صورتیکه مقیاس صنعتی فرآورده کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ واحد باشد، تولید کامل سری صنعتی به منظور انتخاب فرآورده آزمون لازم می باشد.

روش های تعیین مقدار دارو^{۳۳}

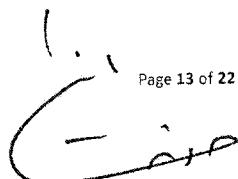
روش مورد استفاده برای تعیین مقدار دارو باید از جنبه های مختلف اعتبارسنجی شده و داده های کافی مبنی بر معتبر بودن نتایج حاصل از روش مربوطه ارائه گردد.

در هر دوره تعیین مقدار دارو، لازم است اعتبارسنجی درون روزی^{۳۴} روش آنالیز با استفاده از نمونه های کنترل کیفیت انجام گیرد. برای اعتبارسنجی روش تعیین مقدار دارو ویژگیهایی نظیر اختصاصی بودن، کمترین مقدار قابل اندازه گیری، منحنی کالیبراسیون، صحت، دقت و پایداری مورد بررسی قرار می گیرند. برای اطلاعات بیشتر درخصوص اعتبارسنجی روش تعیین مقدار می توان به دستورالعمل FDA در این زمینه مراجعه نمود.

^{۳۲} Drop-Out and Withdrawals

^{۳۳} Bioanalytical Methods

^{۳۴} Within Study Validation



ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۹۳/۵/۲۸	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۱۳۹۵/۱۰/۱	۰۱	تاریخ اتمام بازنگری
نحوه اجرای مطالعه			
استاندارد نمودن مطالعه			

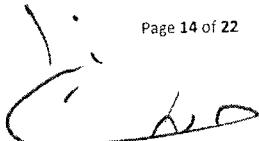
- محصولات آزمون و مرجع به تعداد مناسب و کافی به افراد داوطلب ناشتا همراه با ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی لیتر آب تجویز می گردد (مگر اینکه مطالعه تاثیر غذا مورد نظر باشد).
- عموماً فراورده حاوی بیشترین ماده موثر به صورت تک دوز تجویز می گردد. در مواردی که روش آنالیز دارای حساسیت کافی نباشد، می توان چند دوز از فراورده را به صورت همزمان تجویز نمود، مشروط بر اینکه از دوز مجاز تجاوز ننماید.
- دوره شستشوی مناسب، بین دو نوبت تجویز فراورده دارویی باید رعایت شود.
- شماره های سری ساخت محصول آزمون و مرجع و همچنین تاریخ انقضاء آنها باید ذکر شود.
- قبل و حین هر مرحله مطالعه، توصیه های زیر در مورد افراد شرکت کننده رعایت شود:
 - به جز یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از تجویز دارو مصرف هر میزان آب بلامانع است.
 - سه تا چهار ساعت بعد از تجویز دارو غذای استاندارد ارائه شود.
 - اگر ضرورت مصرف دارو همراه با غذا در دستور العمل محصول دارویی قید شده باشد، در این صورت باید مطالعه هم ارزی زیستی همراه غذا انجام شود.
- با توجه به اینکه فراهمی زیستی اشکال دارویی تحت تاثیر زمان عبور از دستگاه گوارش و جریان خون آن می باشد، وضعیت و شدت فعالیت بدنی باید استاندارد باشد.
- افراد نباید دارو درمانی همزمان دیگری (حتی داروهای گیاهی) برای یک فاصله زمانی مناسب (مثلاً یک هفته) قبل و در طول مطالعه داشته باشند. ممکن است در موارد نادر، مصرف دارویی به صورت همزمان برای همه افراد به دلایل اینمنی و تحمل پذیری ضروری باشد. در این موارد، خطر تداخلهای بالقوه در روش آنالیز باید مطرح و بررسی گردد.

انتخاب دوزهای با میزان متفاوت ماده موثره دارویی

چنانچه فراورده با قدرت‌های متفاوتی از یک ماده موثره موجود باشدو اجزاء موجود در هر قدرت فراورده به صورت مناسب در قدرت‌های دیگر به کار رفته باشند، با فرض کینتیک خطی، انجام مطالعه هم ارزی زیستی و بررسی یک یا دو قدرت کفايت می نماید. این مطلب در مورد داروهای با کینتیک غیر خطی (عدم افزایش مناسب سطح زیر منحنی بادوز) قابل استفاده نمی باشد. در این موارد مجری بایستی اطلاعات موجود در خصوص فارماکوکینتیک (خطی یا غیر خطی بدون) را بررسی دقیق نماید. ارزیابی خطی بودن براساس انحراف کمتر از ۲۵٪ در سطح زیر منحنی های تصحیح شده به دوز صورت می گیرد. جمع آوری نمونه و زمان های نمونه گیری

زمان بندی دقیق جمع آوری نمونه ها به ماهیت ماده موثره دارویی و ویژگی های دارویی بستگی دارد. در شرایط معمول استفاده از خون بر ادرار ترجیح دارد. در اکثر موارد دارو یا متابولیتها آن در بلاسمایا سرم اندازه گیری می شوند. ولی گاهی استفاده از خون تام برای آنالیز مناسبتر است. توصیه می شود که زمانهای نمونه گیری به نحوی تنظیم شود که مرحله های جذب، توزیع و حذف دارو به خوبی قابل تشخیص باشد.

برای اکثر داروهای جمع آوری ۱۲ تا ۱۸ نمونه برای هر دوز در هر فرد در هر دوره (شامل نمونه قبل از تجویز دوز) توصیه می شود. تعداد نمونه ها باید برای ترسیم یک نمودار غلظت-زمان مناسب، کافی باشد. زمانهای نمونه گیری با فواصل نزدیک مناسب در حول زمان بیشینه^{۳۵} جهت دستیابی به برآورد قابل اطمینان از غلظت بیشینه الزامی است.





ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۹۳/۵/۲۸	۱
۱۳۹۳/۱۰/۱	۱۳۹۵/۱۰/۱		شماره بازنگری تاریخ انداختن بازنگری

نمونه گیری باید به نحوی طراحی شود که غلظت بیشینه اولین نقطه نمودار غلظت - زمان نباشد و AUC_(0-t) حاصل از نمودار غلظت - زمان دستیابی به حداقل ۷۸٪ از AUC_(0-∞) صورت گیرد. حداقل سه تا چهار نمونه در مرحله انتها باید لگاریتمی - خطی لازم است تا بتوان ثابت سرعت پایانی را به درستی برآورد نمود (جهت محاسبه و برآورد صحیح AUC_(0-∞) لازم است). تعداد نمونه ها باید برای ترسیم یک نمودار غلظت زمان مناسب کافی باشد.

جهت تعیین دقیق تر غلظت پلاسمایی بیشینه ضروری است که زمانهای نمونه گیری در اطراف زمان بیشینه با فواصل کوتاه تری صورت گیرد.

برای داروهای با نیمه عمر طولانی، چنانچه دستیابی به ۸۰ درصد از AUC_(0-t) (AUC_(0-∞)) نیازمند ادامه نمونه گیری تا بیش از به ۷۲ ساعت باشد، می توان (truncated AUC₍₀₋₇₂₎) را جایگزین (AUC_(0-t)) نمود. بنابر این برای فرآورده در مطالعات با دوزهای مکرر برای اطمینان از دستیابی به AUC_(t-) (فاصله دوزها) دقیق، باید اولین نمونه گیری بلا فاصله قبل از تجویز دوز (حد اکثر ۵ دقیقه قبل) و آخرین نمونه گیری حد اکثر ۱۰ دقیقه بعد از تمام فاصله دوزهای مکرر انجام گیرد.

در صورت استفاده از نمونه های ادراری، نمونه گیری باید حداقل تا ۳ نیمه عمر حذف (حد اکثر تا ۷۲ ساعت) ادامه باید. در مواردی که باید سرعت ترشح اندازه گیری شود، در مرحله جذب باید جمع آوری نمونه ها تا حد امکان نزدیک به هم صورت گیرد. با توجه به اینکه نمونه های ادراری در بیشتر موارد قابلیت مناسب را برای برآورد صحیح زمان و غلظت بیشینه ندارند بهتر است از نمونه گیری ادراری پرهیز شود.

زمان شستشو

فاصله بین تجویز دو فرمولاسیون (دوره شستشو) باید به حد کافی طولانی باشد تا از حذف کامل دوز قبلی از بدن اطمینان حاصل شود. دوره شستشو باید برای همه افراد بکسان و معمولاً بیش از پنج نیمه عمر پایانی ماده فعال دارویی باشد. در بعضی شرایط مانند متابولیت فعال با نیمه عمر طولانی، افزایش دوره شستشو ضروری می باشد. اگر دارو تغییرات بین فردی زیادی در نیمه عمر حذف داشته باشد، دوره شستشو را باید با توجه به نیمه عمر طولانی تر، افزایش داد. بلا فاصله قبل از تجویز دوز برای دوره دوم، نمونه های خونی جهت بررسی ماده موثره دارویی و متابولیتهاي آن باید جمع آوری شود. حداقل زمان برای دوره شستشو ۷ روز می باشد. غلظت ماده موثره دارویی و متابولیتهاي آن در نمونه قبل از دوز دوم باید کمتر از ۵٪ غلظت بیشینه باشد. فراموش نگردد که گاهی باید تا ۷۲ ساعت نمونه گیری نمود.

ترکیبات و پارامترهایی که باید مورد سنجش قرار گیرند:

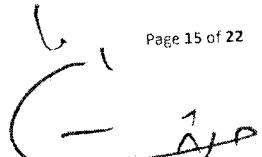
ترکیباتی که باید اندازه گیری شوند:

الف. ماده اصلی^{۳۶} یا متابولیت ها- اصولا هم ارزی زیستی باید براساس اندازه گیری ماده اصلی صورت گیرد، زیرا ثبت تغییرات غلظت بیشینه و ثابت سرعت جذب ماده اصلی جهت ارزیابی تفاوت فرمولاسیون ها حساستر از متابولیت است.

ب. پیش داروهای غیر فعال^{۳۷} (ماده اصلی فاقد یا با حداقل کارآیی بالینی)- توصیه می گردد در مورد داروهایی که به صورت پیش داروی غیر فعال می باشند، هم ارزی زیستی ماده اصلی (پیش دارو) ارزیابی شود. اگر چه اندازه گیری غلظت متابولیت فعال ضروری نمی باشد، در شرایطی که ترکیب اصلی دارای غلظت کمی بوده و یا به سرعت

³⁶ Parent Compound

³⁷ Inactive Prodrugs



ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
۱۳۹۲/۱۰/۱	تاریخ شروع اجراء	۰۱	شماره بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱	تاریخ اعتبار	۹۳/۵/۲۸	تاریخ تمام بازنگری

از بدن حذف شود به نحوی که غلظت آن قابل سنجش نباشد، در این شرایط می‌توان هم ارزی زیستی را برای متabolیت فعال بدون اندازه گیری ماده اصلی (پیش دارو) انجام داد.

پارامترهایی که باید مورد سنجش قرار گیرند:

در یک مطالعه هم ارزی زیستی تک دوز، پارامترهای فارماکوکینتیک زیر بررسی می‌گردند:

- غلظت‌های پلاسمایی و زمانهای مربوطه آن
- افراد مورد مطالعه، دوره^{۳۸}، توالی^{۳۹} و روش عمل^{۴۰}
- $AUC_{(0-t)}$: سطح زیر منحنی از زمان صفر تا آخرین غلظت قابل اندازه گیری کمی
- $AUC_{(0-\infty)}$: سطح زیر منحنی از زمان صفر تا بی نهایت
- C_{max} : غلظت بیشینه
- T_{max} : زمان رسیدن به غلظت بیشینه
- λ : ثابت سرعت حذف مرحله پایانی
- $T_{1/2}$: نیمه عمر حذف مرحله پایانی
- تغییرات بین فردی^{۴۱} و درون فردی^{۴۲}، (در صورت در دسترس بودن)

در صورت انجام مطالعه هم ارزی زیستی به روش دوزهای مکرر (مطالعات در حالت پایا) اجرا شود، پارامترهای زیر بایستی بررسی گردند:

- $AUC_{(0-t),ss}$: سطح زیر منحنی در فاصله تجویز دو دوز در حالت پایا
- $C_{max,ss}$: بیشینه غلظت در حالت پایا
- $C_{min,ss}$: کمینه غلظت در حالت پایا
- $C_{av,ss}$: غلظت میانگین در حالت پایا
- $T_{max,ss}$: زمان رسیدن به بیشینه غلظت در حالت پایا
- $Swing\%$: درصد تفاصل بیشینه و کمینه غلظت در حالت پایا نسبت به کمینه غلظت حالت پایا
- $Swing\% = (C_{max,ss} - C_{min,ss})/C_{min,ss} \times 100$

درصد نوسانات^{۴۳}: تفاصل بیشینه و کمینه غلظت حالت پایا نسبت به غلظت میانگین حالت پایا اگر نمونه های ادراری به عنوان ماتریکس زیستی مورد استفاده قرار گیرند، باید پارامترهای فارماکوکینتیک زیر از داده های مشاهده شده تعیین گردد:

- A_e : دفع تجمعی دارو
- $\Delta t/ER$: سرعت دفع در فواصل جمع آوری نمونه ادراری
- ER_{max} : سرعت دفع دارو بیشینه
- T_{max} : زمان رسیدن به بیشینه سرعت دفع دارو
- مواد دارویی اندوژن^{۴۴} (درون زا)

³⁸ Period

³⁹ Sequence

⁴⁰ Treatment

⁴¹ Inter-subject

⁴² Intera-subject

⁴³ Fluctuation

⁴⁴ Endogenous Substances

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	ردیف	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸	۰۱	تاریخ اتمام بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱			

در هنگام مطالعه هم ارزی زیستی ترکیبات درون زا، تجویز دوزهای بسیار بالاتر از حد درمانی امکان پذیر می باشد. در این صورت باید توجه نمود که دوز تجویز شده قابل تحمل بوده و غلظتهاهی ایجاد شده بر خط مبنا^{۴۵} با اطمینان کافی قابل اندازه گیری باشد.

تجویز دوزهای بسیار بالاتر از حد درمانی در بررسی اینگونه مواد، جهت بررسی هم ارزی زیستی، با رعایت شرایط قابل تحمل بودن دوز برای داوطلبان و اینکه در این حالت احتمال بررسی تغییرات فرمولاسیون امکانپذیر است، ممکن است. باید خط مبنا ابتدا تعیین گردد و پارامترهای فارماکوکینتیک بر اساس غلظتهاهی مازاد بر خط مبنا، محاسبه گردد.

تحلیل آماری

در مطالعات هم ارزی زیستی سعی بر این است که احتمال خطر اعلام ناصحیح هم ارزی زیستی کاهش یابد. سنجش هم ارزی زیستی براساس فاصله اطمینان^{۴۶} درصد نسبت میانگین های جمعیتی هندسی^{۴۷} (آزمون/مرجع) تمام پارامترهای مورد بررسی است. این روش با دو آزمون یک طرفه^{۴۸} متنی بر فرضیه صفر^{۴۹} نا هم ارزی زیستی در سطح معنا داری^{۵۰} درصدی صورت می گیرد. پارامترهای فارماکوکینتیک مورد بررسی باایستی ابتداء تبدیل لگاریتمی شده و سپس با روش آماری ANOVA تحلیل شود. محدوده اطمینان تقاضوت بین فرمولاسیونها بر مقیاس تبدیل لگاریتمی از مدل ANOVA بدست می آید. سپس این محدوده اطمینان دوباره جهت دستیابی به محدوده اطمینان نسبت ها به مقیاس اولیه تبدیل می شوند. تحلیل غیر پارامتریک^{۵۱} سطح زیر منحنی و غلظت بیشینه مورد قبول نمی باشد. تحلیل آماری و الگوی بکار رفته در آن باایستی دقیقا در پروتکل مطالعه مطرح گردد.

در تحلیل آماری منابع احتمالی تغییرات موثره پر متغیر مورد بررسی، باید در نظر گرفته و بحث شود. اجزایی که در الگوی ANOVA مورد بررسی قرار می گیرند، عبارتند از ترتیب^{۵۲}، افراد هر ترتیب^{۵۳}، دوره^{۵۴} و فرمولاسیون می باشد. استفاده از اثرات ثابت^{۵۵} نسبت به اثرات تصادفی^{۵۶} برای همه اجزاء فوق الزامی است.

در مورد زمان بیشینه علاوه بر ارائه آمار توصیفی^{۵۷}، تحلیل آماری باید بر اساس آزمونهای غیر پارامتری^{۵۸} و بر روی داده های غیر لگاریتمی صورت گیرد. تعداد نمونه مناسب و کافی در اطراف زمان بیشینه غلظت مورد بیش بینی، برآورد صحیحی از زمان بیشینه می دهد. در مورد پارامترهای مرحله حذف (مانند نیمه عمر) معمولاً ارائه آمار توصیفی کافی است. روش های تشخیص و مدیریت داده های خارج از مقادیر معمول^{۵۹} باایستی دقیقا در پروتکل بیان گردد.

⁴⁵ Baseline Correction

⁴⁶ Confidence Intervals

⁴⁷ Population Geometric Means

⁴⁸ One-Sided Tests

⁴⁹ Null Hypothesis

⁵⁰ Significance Level

⁵¹ Non-Parametric Analysis

⁵² Sequence

⁵³ Subject Within Sequence

⁵⁴ Period

⁵⁵ Fixed Effects

⁵⁶ Random Effects

⁵⁷ Descriptive Statistics

⁵⁸ Non-Parametric Methods

⁵⁹ Outlier



ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اختبار	۰۱	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸		تاریخ انعام بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱			

آزمون انحلال در روند ساخت و تولید فرآورده دارویی

آزمونهای انحلال از ابزارهای مهم تشخیص عوامل مربوط به فرمولاسیون که دارای اثر مشخص بر فراهمی زیستی دارو هستند، محاسبه می گردد.

زمانهای نمونه گیری

برای ترسیم یک منحنی انحلال معتبر زمانهای نمونه گیری باید به تعداد کافی و مناسب و حداقل هر ۱۵ دقیقه انجام گیرد.

بهتر است در فواصلی که تغییرات قابل توجه در نمودار انحلال صورت می گیرد، تعداد نمونه گیری افزایش باید. برای محصولاتی که انحلال سریعی دارند (انحلال در کمتر از ۳۰ دقیقه کامل می شود)، لازم است که نمونه گیری ها در فواصل ۵ تا ۱۰ دقیقه صورت گیرد.

۱-۲ بررسی تشابه روندهای انحلال (f₂)

آزمون تشابه روندهای انحلال و نتیجه گیری از آن (مثلاً بکار بردن آن به عنوان یک عامل زیست چشم پوشی فقط در صورتی معتبر است که روند انحلال با نقاط زمانی کافی و مناسب مشخص شده باشد).

برای فرمولاسیون های آنی رهش، علاوه بر توصیه های ذکر شده در بند ۱، مقایسه در ۱۵ دقیقه به منظور اطمینان از انحلال کامل، قبل از تخلیه معده ضروری است. اگر بیش از ۸۵ درصد دارو در ۱۵ دقیقه حل گردد، نیازی به مقایسه نمودارهای انحلال نمی باشد.

اگر در ۱۵ دقیقه ۸۵ درصد دارو حل نشود و این میزان در ۳۰ دقیقه حل گردد، حداقل ۳ نمونه گیری در زمان های زیر جهت ارزیابی لازم است:

- قبل از ۱۵ دقیقه
- در ۱۵ دقیقه
- زمانی که رهش حدود ۸۵ درصد باشد.

برای محصولات با رهش تغییر یافته، توصیه راهنمای مربوط به آن باید اجرا شود.

تشابه روندهای انحلال توسط شاخص f₂ با معادله زیر تعیین می گردد:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

در معادله فوق، f₂ عامل تشابه، n تعداد نقاط نمونه گیری، $\bar{R}(t)$ میانگین درصد داروی حل شده از فرآورده مرجع در زمان t، $\bar{T}(t)$ میانگین درصد داروی حل شده از فرآورده آزمون در زمان t است.

جهت تعیین عامل تشابه موارد زیر باید مد نظر قرار گیرد:

- حداقل ۳ نقطه زمانی (بدون در نظر گرفتن زمان صفر) صورت گیرد.
- زمانهای نمونه گیری برای هر دو فرآورده باید یکسان باشد.
- آزمون انحلال بر روی ۱۲ واحد از هر فرآورده صورت گیرد.
- فقط یک نقطه با میانگین انحلال بیش از ۸۵ درصد مورد قبول می باشد.

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸	۱۳۹۵/۱۰/۱	تاریخ تمام بازنگری

- انحراف معیار نسبی یا ضریب تغییرات هر محصول بایستی کمتر از ۲۰ درصد برای نقطه اول و کمتر از ۱۰ درصد برای سایر نقاط نمونه گیری باشد.
- مقدار f_2 بین ۵۰ تا ۱۰۰ نشانگر تشابه در نمودار می باشد.

طبقه بندی براساس ویژگیهای بیوفارماسیوپتیکی (BCS)

همانگونه که قبلا ذکر گردید واژه چشم پوشی زیستی به فرآیند قانونی تایید دارو اطلاق می گردد که براساس آن یک پرونده بر مبنای شواهدی به جز آزمون هم ارزی زیستی درون تن مورد تایید قرار می گیرد. بنابر این محصول دارویی می تواند بدون انجام آزمون هم ارزی زیستی درون تن با نمونه مرجع یا نواورده، هم ارز شمرده شود. در این حالت مطالعه مقایسه ای برونو تن می تواند جهت اطمینان از هم ارزی زیستی محصول بکار برد تسود. اساس علمی این فرآیند برای اولین بار توسط آمیدون و همکارانش مطرح گردید که با عنوان طبقه بندی براساس ویژگیهای بیوفارماسیوپتیکی (BCS) شناخته می شود. بر طبق قوانین BCS، مواد موثره دارویی را می توان بر اساس میزان محلولیت مائی و نفوذپذیری روده ای آنها به چهار گروه تقسیم نمود:

- گروه ۱: محلولیت مائی بالا و نفوذپذیری روده ای بالا
- گروه ۲: محلولیت مائی پایین و نفوذپذیری روده ای بالا
- گروه ۳: محلولیت مائی بالا و نفوذپذیری روده ای پایین
- گروه ۴: محلولیت مائی پایین و نفوذپذیری روده ای پایین

بنابراین سه عامل مهم شامل محلولیت مائی و نفوذپذیری روده ای و نیز سرعت اتحلال می توانند سرعت و میزان جذب یک داروی جامد آنی رهش را کنترل نمایند. بر این مبنای در محصولات جامد آنی رهش که ماده موثره دارویی آن، محلولیت مائی و نفوذپذیری روده ای بالا داشته باشد و سرعت اتحلال نیز سریع باشد، چشم پوشی زیستی از انجام آزمون هم ارزی زیستی درون تن از نظر علمی قابل قبول خواهد بود.

علاوه بر این محصولات جامد آنی رهش را می توان بر اساس دارا بودن سرعت اتحلال آهسته و یا سریع دسته بندی نمود. در این چهار چوب، هرگاه شرایط ویژه ای که در ادامه توضیح داده خواهد شد وجود داشته باشد، BCS می تواند عنوان یک ابراز جهت چشم پوشی زیستی از انجام آزمون هم ارزی زیستی درون تن بکار برد شود.

تفاوت‌های مشاهده شده در سرعت و میزان جذب دو محصول دارویی جامد مشابه با رهش سریع می توانند ناشی از تفاوت در میزان و سرعت اتحلالشان در درون بدن باشد. البته در زمانی که سرعت اتحلال یک شکل جامد دارویی آنی رهش سریعتر از سرعت تخلیه معده باشد و همچنین دارای نفوذپذیری روده ای بالا باشد، بعید به نظر می رسد که سرعت و میزان جذب دارو تحت تاثیر عواملی مانند سرعت اتحلال و یا زمان تخلیه از دستگاه گوارش^۶ قرار گیرد. زیرا در حالتی که ماده موثره دارویی دارای محلولیت مائی بالا و نفوذپذیری روده ای بالا به سرعت حل شود، در داخل دستگاه گوارش رفتاری مانند یک محلول از خود نشان خواهد داد و در این حالت دیگر مواد جانی موجود در فرمولاسیون و نحوه فرمولاسیون تاثیری در میزان و سرعت جذب نخواهد داشت. البته با این شرط که هیچ یک از مواد جانی بکار گرفته شده اثربخشی بر میزان نفوذپذیری روده ای دارو نداشته باشند. همچنین پس از اتحلال کامل دارو امکان رسوب مجدد آن در هیچ یک از نواحی روده وجود ندارد زیرا دارو در تمامی محدوده pH روده دارای محلولیت بالا است، نفوذپذیری روده ای بالای دارو نیز امکان جذب کامل (بیش از ۹۰٪) آن را در خلال عبور از روده فراهم می سازد و سرعت اتحلال بالا نیز وجود زمان کافی جهت حضور در روده کوچک (زمان عبور از روده کوچک حدوداً معادل ۴ ساعت می باشد) را تضمین می نماید و در نهایت مجموع این عوامل موجب می گردد که

⁶ Gastric Emptying Time

ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها			عنوان
تاریخ شروع اجراء	تاریخ انتشار	تاریخ تمام بازنگری	شماره بازنگری
۱۳۹۳/۱۰/۱	۹۳/۵/۲۸		
۱۳۹۵/۱۰/۱			

تفاوت‌های بین دو شکل دارویی آزمون و مرجع در میزان و سرعت جذب دارو بی اثر گردد.

در چنین شرایطی، انجام آزمون هم ارزی زیستی برای یک محصول دارویی که حاوی ماده موثره دارویی از گروه یک BCS باشد و همچنین مواد جانسی موجود در فرمولاسیون تاثیری بر میزان جذب دارو نداشته باشند، ضروری به نظر نمی‌رسد. بنابر این در این راهنمای (با نوجوه به قوانین BCS) روشها و شرایط مورد نیاز جبهت درخواست چشم پوشی از انجام آزمون‌های درون تن به منظور بررسی هم ارزی زیستی یک محصول جامد آنی رهش که حاوی ماده موثره دارویی از گروه ۱ (BCS) و سرعت اتحلال بالا باشد، شرح داده خواهد شد.

معیارهای BCS جهت تقسیم بندی مواد موثره دارویی محلولیت مائی بالا

در این راهنمای محلولیت مائی یک دارو زمانی بالا شمرده می‌شود که بالاترین دوز دارویی آن در حجم ۲۵۰ میلی لیتر و یا کمتر از محیط‌های مائی در محدوده pH=1-6/8 قابل اتحلال باشد.

نفوذپذیری روده ای بالا

در حالتی که هیچگونه مدرکی مبنی بر نایابی‌داری دارو در دستگاه گوارش وجود نداشته باشد، یک دارو زمانی دارای نفوذپذیری بالا شمرده می‌شود که میزان جذب دارو در انسان در مقایسه با فرم وریدی آن، بیش از ۹۰٪ تعیین گردد.

سرعت اتحلال بالا

اگر در یک شکل دارویی جامد بیش از ۸۵٪ مقدار داروی ادعا شده در شکل دارویی در کمتر از ۳۰ دقیقه حل شود (در شرایط ویژه ای که عنوان خواهد شد) سرعت اتحلال بالا تلقی خواهد گردید.

شرایط انجام اتحلال مقایسه ای جهت درخواست چشم پوشی زیستی

توصیه می‌شود که آزمون اتحلال مقایسه ای حداقل بروی ۱۲ عدد از شکل دارویی تست و مرجع جهت ارزیابی آماری صورت پذیرد.

شرایط اتحلال

- محیط‌های اتحلال:

(1) 0.1 N HCl or Simulated Gastric Fluid USP without enzymes;

(2) Buffer (pH=4.5);

(3) Buffer (pH=6.8) or Simulated Intestinal Fluid USP without enzymes.

حجم: ۹۰۰ میلی لیتر

دما: ۳۷±۱ درجه سانتیگراد

سرعت چرخش: دستگاه شماره I (USP): ۱۰۰ دور در دقیقه، دستگاه شماره II ۵۰ دور در دقیقه

زمان نمونه برداری: فوائل نمونه برداری در هر یک از محیط‌های عنوان شده باید به گونه‌ای تنظیم گردد که پروفایل آزادسازی دارو کاملاً مشخص باشد بعنوان مثال می‌توان نمونه برداری را در زمانهای ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ دقیقه انجام داد.

• سایر شرایط: استفاده از سورفتانت و آنزیم در محیط‌های اتحلال مجاز نمی‌باشد.

دستگاه اتحلال مورد استفاده باید مطابق با شرایط ذکر شده برای این دستگاه در فارماکوپه (USP<711> Dissolution) باشد. دستگاه شماره I (USP) معمولاً برای شکل دارویی کپسول و دستگاه شماره II (USP) برای شکل دارویی قرص

انجمن
حصیر

عنوان	ضوابط اجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها	تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار
شماره بازنگری	۱۳۹۲/۱۰/۱	۰۱	۹۳/۵/۲۸
تاریخ اتمام بازنگری	۱۳۹۵/۱۰/۱		

ترجیح داده می‌شود. در برخی از قرصها، شکل دارویی باز شده^{۶۱} در کف ظرف انحلال ته نشین شده و تجمع می‌یابد که موجب کند شدن صوری سرعت انحلال می‌گردد که در این شرایط استفاده از دستگاه شماره I ترجیح داده می‌شود.

مقایسه پروفایلهای انحلال

جهت مقایسه دو پروفایل باید از محاسبه فاکتور تشابه استفاده نمود (ضمیمه شماره ۱). در این مبنا دو پروفایل زمانی مشابه شمرده می‌شوند که مقدار فاکتور تشابه بزرگتر و یا مساوی ۵۰ باشد. همچنین باید توجه داشت که مقدار انحراف معیار در زمانهای اولیه نمونه برداری (۵۰ ۱۰ دقیقه) باید کمتر از ۲۰٪ و در زمانهای بعدی کمتر از ۱۰٪ باشد.

تصبره: اگر هر دو شکل دارویی تست و مرجع بیش از ۸۵٪ از دارو را در ۱۵ دقیقه و یا کمتر آزاد نمایند، دیگر نیازی به محاسبه فاکتور تشابه نمی‌باشد.

سایر معیارهای لازم جهت استفاده از چشم پوشی زیستی

ماده موثره دارویی

استفاده از چشم پوشی زیستی هنگامی قابل پذیرش است که ماده موثره دارویی موجود در فرآورده تست و مرجع کاملاً مشابه بوده و یا فقط در فرم نمکی متفاوت (هر دو از گروه BCS ۱) باشند. در هنگام استفاده از چشم پوشی زیستی ماده دارویی موجود در فرآورده تست نمی‌تواند در فرم استری و یا اتری متفاوت و یا فرم ایزومری و یا مخلوط ایزومری متفاوت با فرآورده مرجع باشد زیرا این تفاوتها می‌تواند به تفاوت در میزان هم ارزی زیستی منجر گردد که دیگر با روش چشم پوشی زیستی قابل تشخیص نخواهد بود.

مواد جانبی موجود در شکل دارویی

اگر چه احتمال تاثیر مواد جانبی بکار گرفته شده در فرمولاسیون محصولات آنی رهش بسیار کم به نظر می‌رسد ولی امکان تاثیر آن در میزان و سرعت جذب دارو نباید نادیده گرفته شود و در هنگام درخواست چشم پوشی زیستی برای یک محصول، باید مقدار مواد جانبی بکار برده شده همراه با عملکرد هر یک از آنها در فرمولاسیون توضیح داده شود. به ویژه در صورت استفاده از برخی مواد جانبی فعل مانند سورپیتول، مانیتول، سدیم لوریل سولفات و یا سایر سورفتانتها باید مقدار هر یک از آنها به همراه احتمال تاثیر آن بر روی موارد ذیل توضیح داده شود:

- میزان حرکت دستگاه گوارش
- واکنش و یا تشکیل کمپلکس با ماده موثره دارویی
- میزان نفوذپذیری دارو
- تداخل با ترانسپورترهای سطح سلول

داروهای با محدوده درمانی باریک^{۶۲}

ماده موثره محصولاتی که شرایط چشم پوشی زیستی را دارند نباید دارای محدوده درمانی باریک باشند و در این صورت حتماً باید آزمون هم ارزی زیستی درون تن بر روی آنها انجام پذیرد. بنابر تعریف اگر تفاوت میان حداقل غلظت سمی^{۶۳} و حداقل غلظت درمانی^{۶۴} در خون کمتر از ۲ برابر باشد، آن دارو را باید دارای محدوده درمانی باریک تلقی نمود و یا به بیان دیگر در داروهایی که هنگام بررسی هم ارزی زیستی آنها محدوده اطمینان باریکتر (۹۰٪-۱۱۰٪) برای آنها تعیین می‌گردد را نمی‌توان در لیست داروهای واجد شرایط چشم پوشی زیستی تلقی نمود.

^{۶۱} Disintegrated Product

^{۶۲} Narrow Therapeutic Index

^{۶۳} Minimum Toxic Concentration

^{۶۴} Minimum Effective Concentration



عنوان	شماره بازنگری	تاریخ شروع اجراء	تاریخ اعتبار	صوابیت انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها
۱۳۹۳/۱۰/۱	۰۱	۹۳/۵/۲۸	۹۳/۵/۲۸	تاریخ اتمام بازنگری
۱۳۹۵/۱۰/۱				تاریخ شروع اجراء

محصولاتی که برای جذب در حفره دهانی طراحی شده اند در این قبیل از محصولات چشم پوشی زیستی بر اساس BCS امکان پذیر نمی باشد.