

HƯỚNG DẪN THỰC HIỆN NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC ASEAN

Được xây dựng trên cơ sở:

“ HƯỚNG DẪN NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC” (Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu, London, ngày 20 tháng 1 năm 2010, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1)

với một số thay đổi thích hợp để áp dụng tại các nước Asean.

Kiểm soát tài liệu

Phiên bản	Ngày
Chính thức	Tháng 7 năm 2004(Hội nghịPPWG lần thứ 8, Băng Cốc)
Hiệu đính 1, Dự thảo 1	Tháng 6 năm 2011,Singapore
Hiệu đính 1, Dự thảo 2	Tháng 7 năm 2012,Băng cốc,Thái Lan
Hiệu đính 1, Dự thảo 3	Tháng 5 năm 2013,Bali,Indonesia
Hiệu đính 1, Dự thảo 4	Tháng 6 năm 2014, Kuala Lumpur, Malaysia
Hiệu đính 1, Dự thảo 4 Cuối cùng	Tháng 3 năm 2015 , Viêng chăn,Lào

MỤC LỤC

TÓM TẮT.....	314
1. GIỚI THIỆU	314
1.1 TỔNG QUAN.....	314
1.2 CÁC THUỐC GENERIC	314
1.3 CÁC LOẠI ĐĂNG KÝ KHÁC.....	315
2. PHẠM VI.....	315
3. NỘI DUNG CHÍNH CỦA HƯỚNG DẪN.....	316
3.1 THIẾT KẾ, THỰC HIỆN VÀ ĐÁNH GIÁ CÁC NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC.....	316
3.1.1 Thiết kế nghiên cứu	316
3.1.2 Chế phẩm đối chiếu và chế phẩm thử.....	317
3.1.3 Người tình nguyện	319
3.1.4 Tiến hành nghiên cứu	321
3.1.5 Các thông số cần nghiên cứu	323
3.1.6 Hàm lượng nghiên cứu	326
3.1.7 Phương pháp phân tích sinh học	329
3.1.9 Thuốc có khoảng điều trị hẹp	333
3.1.10 Các thuốc hoặc chế phẩm thuốc có tính biến thiên cao	333
3.2 ĐÁNH GIÁ ĐỘ HÒA TAN INVITRO.....	334
3.2.1 Đánh giá độ hòa tan <i>in vitro</i> bổ sung cho các nghiên cứu tương đương sinh học.....	334
3.2.2 Đánh giá độ hòa tan <i>in vitro</i> để cung cấp dữ liệu xem xét miễn thử hàm lượng khác	335
3.3 BÁO CÁO NGHIÊN CỨU.....	335
3.3.1 Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học	335
3.3.2 Các dữ liệu khác cần đưa vào hồ sơ đăng ký.....	336
3.4 ĐĂNG KÝ THAY ĐỔI.....	336
CÁC KHÁI NIỆM	337
PHỤ LỤC I: THỬ ĐỘ HÒA TAN VÀ TÍNH TƯƠNG ĐỒNG CỦA BIỂU ĐỒ HÒA TAN	338
PHỤ LỤC II: YÊU CẦU VỀ NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC CHO CÁC DẠNG BÀO CHẾ KHÁC	341
PHỤ LỤC III: MIỄN THỬ SINH HỌC DỰA TRÊN BCS	346
PHỤ LỤC IV: Mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN	351

TÓM TẮT

Hướng dẫn này đưa ra các yêu cầu về thiết kế, thực hiện và đánh giá nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc ở dạng bào chế giải phóng ngay có tác dụng toàn thân.

1. GIỚI THIỆU

1.1 Tổng quan

Hai chế phẩm thuốc chứa cùng một dược chất được coi là tương đương sinh học nếu hai chế phẩm này tương đương về mặt bào chế hoặc là những thể phẩm bào chế mà sinh khả dụng (mức độ và tốc độ hấp thu) của hai thuốc sau khi sử dụng với cùng một mức liều (tính theo lượng dược chất) nằm trong giới hạn chấp nhận đã định trước. Giới hạn này được thiết lập để đảm bảo các thuốc thể hiện đặc tính *in vivo* có thể so sánh được, tức là tương đương về hiệu quả và độ an toàn.

Trong các nghiên cứu tương đương sinh học, đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian thường được sử dụng để đánh giá tốc độ và mức độ hấp thu. Các thông số dược động học đặc trưng và các giới hạn chấp nhận định trước là những cơ sở để đưa ra quyết định cuối cùng về sự tương đương sinh học của các thuốc đã thử. AUC (diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc theo thời gian) phản ánh mức độ phơi nhiễm thuốc. $C_{\max}$ (nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương hoặc đỉnh phơi nhiễm) và $t_{\max}$ (thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương) là các thông số phản ánh tốc độ hấp thu.

Mục đích của hướng dẫn này là đưa ra những yêu cầu về thiết kế, thực hiện và đánh giá các nghiên cứu tương đương sinh học. Khả năng sử dụng các nghiên cứu *in vitro* để thay thế cho các nghiên cứu *in vivo* cũng được đề cập.

1.2 Các thuốc generic

Trong các hồ sơ đăng ký thuốc generic, dữ liệu tương đương sinh học là một dữ liệu quan trọng. Mục đích của việc thiết lập tương đương sinh học là chứng minh sự tương đương về đặc tính sinh dược học giữa chế phẩm generic và chế phẩm đối chứng nhằm cho phép bác cầu dữ liệu các nghiên cứu tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng của chế phẩm đối chứng. Thuốc generic là một chế phẩm có cùng thành phần định tính, định lượng các dược chất và dạng bào chế giống với thuốc tham chiếu, đồng thời chế phẩm này đã được chứng minh tương đương sinh học bằng các nghiên cứu sinh khả dụng thích hợp. Các dạng muối, ester, ether, đồng phân, hỗn hợp đồng phân, phức chất hoặc dẫn chất khác của một dược chất được coi là có cùng dược chất, trừ khi các dạng này thể hiện sự khác biệt đáng kể về đặc tính liên quan đến hiệu lực và độ an toàn.

1.3 Các loại đăng ký khác

Các loại hồ sơ đăng ký khác cũng có thể yêu cầu chứng minh tương đương sinh học bao gồm đăng ký thay đổi, phối hợp cố định liều và các đăng ký gia hạn.

Những khuyến cáo về thiết kế và thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học đề cập trong hướng dẫn này cũng có thể áp dụng cho các nghiên cứu so sánh sinh khả dụng của những công thức khác nhau đã dùng trong quá trình phát triển một thuốc mới chứa được chất mới và cho các nghiên cứu so sánh sinh khả dụng trong các trường hợp mở rộng khác khi hồ sơ đăng ký không chỉ dựa vào các dữ liệu tương đương sinh học.

2. PHẠM VI

Hướng dẫn này tập trung vào việc đưa ra khuyến cáo cho các nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc có dạng bào chế giải phóng ngay có tác dụng toàn thân. Hướng dẫn này cũng đưa ra các tiêu chí thích hợp để không cần yêu cầu thực hiện các nghiên cứu sinh khả dụng (bao gồm miễn thử cho các hàm lượng khác- xem mục 3.1.6, Miễn thử với một dạng bào chế cụ thể- Phụ lục II hoặc Miễn thử sinh học dựa trên BCS- Phụ lục III).

Những khuyến cáo riêng cho các nghiên cứu tương đương sinh học các dạng thuốc khác như dạng thuốc giải phóng biến đổi, thuốc dùng qua da và dạng hít qua miệng v.v... được đề cập trong các hướng dẫn tương ứng và được trích dẫn trong phần dưới đây.

Phạm vi của hướng dẫn này chỉ giới hạn với các thuốc có nguồn gốc hóa dược. Khuyến cáo so sánh các sinh phẩm với chế phẩm tham chiếu tương ứng được đề cập trong những hướng dẫn riêng cho sinh phẩm tương tự.

Nếu không thể chứng minh tương đương sinh học bằng phương pháp định lượng nồng độ thuốc, có thể sử dụng các phương pháp đánh giá dược lực học hoặc lâm sàng cho trường hợp đặc biệt. Hướng dẫn này không đề cập tới các trường hợp kể trên, khi cần thì tham khảo các hướng dẫn riêng cho lĩnh vực điều trị.

Mặc dù khái niệm tương đương sinh học có thể xem xét áp dụng cho các thuốc có nguồn gốc dược liệu, những nguyên tắc chung được trình bày trong hướng dẫn này không thể áp dụng cho thuốc từ dược liệu do các thành phần có hoạt tính của loại thuốc này không được xác định đầy đủ như các thuốc hóa dược.

Hướng dẫn này cần được tham khảo cùng với các thông tin cần thiết khác được đề cập trong những hướng dẫn và quy định có liên quan hiện hành, bao gồm:

- Những lưu ý chung trong thử nghiệm lâm sàng (ICH topic E8, CPMP/ICH/291/95)
- Hướng dẫn thực hành tốt lâm sàng (ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95)
- Nguyên lý thống kê trong thực hành lâm sàng (ICH E9, CPMP/ICH/363/96)

- Bộ cục và nội dung của báo cáo nghiên cứu lâm sàng (ICH E3, CPMP/ICH/137/95)
- Nghiên cứu dược động học trên người (Eudralex, Volume 3, 3CC3a)
- Dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng qua da hoặc đường uống: Mục I và II (CPMP/QWP/604/96, CPMP/EWP/280/96)
- Thuốc phối hợp cố định (CPMP/EWP/240/95 Rev 1)
- Những yêu cầu về tài liệu lâm sàng đối với các thuốc hít qua miệng (OIP), bao gồm yêu cầu chứng minh tương đương điều trị giữa hai thuốc hít dùng trong điều trị hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) (CPMP/EWP/4151/00 Rev 1)
- Những yêu cầu lâm sàng đối với các thuốc dùng tại chỗ và tác dụng tại chỗ chứa các thành phần đã biết. (CPMP/EWP/239/95)
- Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN
- Hướng dẫn thẩm định phương pháp phân tích ASEAN
- Những thuốc đa nguồn (generic): Hướng dẫn đăng ký để thiết lập khả năng sử dụng thay thế lẫn nhau (WHO)
- Hướng dẫn thẩm định phương pháp phân tích thuốc trong mẫu sinh học (EMA/CHMP/EWP/192217/2009)

Hướng dẫn này cũng cần được tham khảo cùng với các hướng dẫn liên quan về chất lượng thuốc. Chế phẩm thử dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học phải được sản xuất theo quy chuẩn GMP.

3. NỘI DUNG CHÍNH CỦA HƯỚNG DẪN

3.1 Thiết kế, thực hiện và đánh giá các nghiên cứu tương đương sinh học

Số lượng nghiên cứu và thiết kế nghiên cứu phụ thuộc vào tính chất lý hóa, đặc tính dược động học của dược chất, tỷ lệ dược chất trong công thức và cần được biện giải thích hợp. Đặc biệt, có thể cần chỉ ra tính tuyến tính của các thông số dược động học, sự cần thiết thực hiện nghiên cứu ở cả trạng thái no và đói, phân tích chọn lọc đồng phân đối quang và khả năng miễn thử đối với các hàm lượng khác (xem mục 3.1.4, 3.1.5 và 3.1.6).

3.1.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cần được thiết kế sao cho có thể phân biệt được ảnh hưởng về mặt bào chế với các yếu tố ảnh hưởng khác.

Thiết kế chuẩn

Trong trường hợp so sánh hai công thức bào chế, khuyến cáo sử dụng thiết kế ngẫu nhiên, chéo đôi, đơn liều, hai giai đoạn, hai trình tự (nghiên cứu chéo đôi 2 x 2). Giữa các giai đoạn thử nghiệm cần có một thời gian nghỉ đủ dài để đảm bảo nồng độ thuốc giảm xuống thấp hơn giới hạn định lượng dưới của phương pháp phân tích ở tất cả các đối tượng trước

khi bắt đầu giai đoạn 2. Thông thường, thời gian cần thiết để đạt được điều này bằng tối thiểu 5 lần thời gian bán thải của thuốc.

Các kiểu thiết kế thay thế

Trong một số trường hợp, với điều kiện thiết kế nghiên cứu và phân tích thống kê phải dựa trên các căn cứ khoa học, có thể cân nhắc sử dụng các thiết kế thay thế được công nhận như thiết kế song song áp dụng cho các chất có thời gian bán thải rất dài và thiết kế lặp lại dành cho các thuốc có đặc tính dược động học biến thiên cao (xem mục 3.1.10).

Có thể sử dụng nghiên cứu đa liều trên bệnh nhân nếu không thể thực hiện được nghiên cứu đơn liều trên người tình nguyện khỏe mạnh do khả năng dung nạp và nghiên cứu đơn liều trên bệnh nhân không được chấp nhận.

Trường hợp hiếm gặp khi độ nhạy của phương pháp phân tích không cho phép định lượng chính xác nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng liều đơn, đồng thời nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đủ cao để có thể định lượng một cách chính xác, nghiên cứu đa liều có thể được sử dụng thay thế cho nghiên cứu đơn liều. Tuy nhiên, do nghiên cứu đa liều kém nhạy hơn trong việc phát hiện sự khác biệt về C_{max} , điều này chỉ có thể được chấp nhận nếu cơ sở đăng ký đưa ra được các bằng chứng thuyết minh rằng không thể cải thiện được độ nhạy của phương pháp phân tích và không có phương pháp phân tích đáng tin cậy để định lượng chất có tác dụng sau khi sử dụng liều đơn, có tính đến cả phương án lựa chọn liều nghiên cứu cao hơn mức liều điều trị trong nghiên cứu tương đương sinh học (xem mục 3.1.6). Do những tiến bộ gần đây về phương pháp phân tích thuốc trong mẫu sinh học, hiếm gặp trường hợp không thể định lượng được chất cần phân tích một cách chính xác và tin cậy. Vì vậy, sử dụng nghiên cứu đa liều thay cho nghiên cứu đơn liều vì lý do độ nhạy của phương pháp phân tích hạn chế chỉ có thể được chấp nhận trong những trường hợp đặc biệt.

Trong các nghiên cứu ở trạng thái ổn định, thời gian tích lũy của giai đoạn thử thứ hai có thể được phép gộp lên thời gian rửa giải của giai đoạn thử nghiệm trước đó với điều kiện thời gian tích lũy này phải đủ dài (tối thiểu bằng 5 lần thời gian bán thải).

3.1.2 Thuốc đối chứng và thuốc thử

Thuốc đối chứng

Thuốc thử là thuốc generic hoặc thuốc phát triển mở rộng tiếp theo của một thuốc generic sẵn có đang nộp hồ sơ đăng ký lưu hành thường được so sánh với dạng bào chế tương ứng của thuốc đối chứng. Cần lựa chọn thuốc đối chứng dựa trên các tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng của ASEAN (theo thứ tự ưu tiên) như sau:

- i. Thuốc phát minh và thuốc từ các cơ sở sản xuất khác của cùng nhà phát minh đã được đăng ký lưu hành tại nước nơi nộp hồ sơ đăng ký thuốc generic.

- ii. Trường hợp thuốc phát minh đã sử dụng để làm thuốc đối chứng không phải là thuốc phát minh đã đăng ký lưu hành tại nước nơi nộp hồ sơ đăng ký thuốc generic, nhà sản xuất thuốc generic cần chứng minh khả năng thay thế lẫn nhau giữa thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu với thuốc phát minh đã được đăng ký lưu hành tại nước nơi nộp hồ sơ đăng ký thuốc generic (*in vitro* hoặc *in vivo*).
- iii. Nếu không thể xác định được thuốc phát minh, việc lựa chọn một thuốc làm thuốc đối chứng phải được thực hiện cẩn thận và cơ sở đăng ký phải giải thích đầy đủ về sự lựa chọn này. Tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng trong trường hợp này được áp dụng theo thứ tự ưu tiên như sau:
 - Được phê duyệt bởi các nước thuộc ICH và các nước liên kết
 - Đã được tiền thẩm định bởi WHO

Thuốc đối chứng được lựa chọn tốt phải có chất lượng đạt tiêu chuẩn của dược điển, nếu có các tiêu chuẩn này.

Cần làm rõ với cơ quan quản lý về việc lựa chọn thuốc đối chứng trước khi thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học.

Lựa chọn lô thuốc đối chứng để sử dụng cho nghiên cứu tương đương sinh học cần dựa trên hàm lượng định lượng, dữ liệu độ hòa tan và điều này thuộc trách nhiệm của cơ sở đăng ký. Trừ trường hợp có lý do hợp lý, hàm lượng định lượng được của lô thuốc thử dùng trong nghiên cứu không được chênh lệch quá 5% so với lô thuốc đối chứng khi áp dụng quy trình định lượng đã đề xuất để đánh giá chất lượng của thuốc thử. Phiếu kiểm nghiệm (CoA) của thuốc đối chứng có thể kèm theo trong hồ sơ đăng ký để chứng minh hàm lượng định lượng được của lô thuốc thử đã dùng không chênh lệch quá 5% so với hàm lượng của lô đối chứng. Cơ sở đăng ký cần lưu trữ các tài liệu thể hiện tính đại diện của lô thuốc đối chứng thông qua dữ liệu độ hòa tan và kết quả định lượng. Nên kiểm tra một vài lô thuốc đối chứng để lựa chọn một lô thuốc phù hợp dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học.

Thuốc thử

Thuốc thử đã dùng trong nghiên cứu cần đại diện cho sản phẩm dự kiến lưu hành trên thị trường và cơ sở đăng ký cần giải thích và bàn luận về vấn đề này.

Ví dụ, đối với dạng thuốc rắn dùng đường uống có tác dụng toàn thân:

- a) Thông thường, cần chọn thuốc thử từ một lô có cỡ lô tối thiểu bằng 1/10 cỡ lô sản xuất hoặc 100 000 đơn vị (tùy thuộc số lượng nào lớn hơn), trừ trường hợp có lý do hợp lý.
- b) Khi sản xuất các lô thuốc sử dụng trong nghiên cứu, cần đảm bảo chắc chắn rằng sản phẩm và quy trình sẽ có khả năng áp dụng trên quy mô công nghiệp.

Trường hợp cỡ lô sản xuất theo qui trình nhỏ hơn 100 000 đơn vị, mẫu thuốc dùng cho nghiên cứu cần được sản xuất theo đúng cỡ lô đăng ký.

- c) Những đặc tính và tiêu chuẩn quan trọng của thuốc như độ hòa tan cần được thiết lập từ lô thử, là lô lâm sàng đã được chứng minh tương đương sinh học.
- d) Mẫu thuốc sản xuất từ các lô thử nghiệm thêm và/ hoặc lô sản xuất chính thức (đã nộp kèm theo hồ sơ đăng ký) sẽ được so sánh với mẫu thuốc của lô dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học và phải cho biểu đồ hòa tan *in vitro* tương đồng khi sử dụng phương pháp thử độ hòa tan thích hợp (xem Phụ lục I).

Thử nghiệm so sánh độ hòa tan với lô dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học sẽ được thực hiện trên ba lô sản xuất đầu tiên. Các kết quả thu được sẽ được cung cấp cho cơ quan quản lý khi có yêu cầu hoặc khi không thu được sự tương đồng về biểu đồ hòa tan giữa các lô sản xuất với lô dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học có kèm theo các hành động đề xuất cần thực hiện tiếp theo.

Đối với những dạng bào chế giải phóng ngay có tác dụng toàn thân khác, cần giải thích tính đại diện của lô thử tương tự như trên.

Đóng gói mẫu thuốc dùng trong nghiên cứu

Thuốc thử và thuốc đối chứng cần được đóng gói riêng cho từng đối tượng và từng giai đoạn của nghiên cứu trước khi vận chuyển đến nơi thử hoặc tại nơi thử nghiệm. Quy trình đóng gói (bao gồm ghi nhãn) cần được thực hiện tuân thủ thực hành tốt sản xuất thuốc.

Cần đảm bảo rằng có thể nhận diện một cách rõ ràng mã hóa của các thuốc đã dùng cho mỗi người tình nguyện ở mỗi giai đoạn thử. Do đó, cần ghi hồ sơ chi tiết việc đóng gói, ghi nhãn và cho đối tượng dùng thuốc. Việc ghi hồ sơ này cần hết sức thận trọng để tránh nhầm lẫn cũng như phát hiện được lỗi có thể xảy ra liên quan đến sử dụng thuốc trong nghiên cứu. Khuyến cáo sử dụng loại nhãn với một phần có thể xé rời.

3.1.3 Người tình nguyện

Số lượng người tình nguyện

Cần xác định số lượng người tình nguyện tham gia nghiên cứu dựa trên tính toán cỡ mẫu thích hợp.

Đối với một nghiên cứu chéo đôi chuẩn (hai trình tự, hai giai đoạn), số lượng người tình nguyện được xác định dựa trên:

- a) Hệ số biến thiên giữa các cá thể của thuốc nghiên cứu được ước lượng từ một nghiên cứu thăm dò hoặc từ kết quả của các nghiên cứu lâm sàng trước đó hoặc từ các tài liệu đã được công bố.
- b) Mức ý nghĩa mong muốn ($\alpha=0,05$)
- c) Sai lệch dự kiến của tỷ số T/R (delta trong khoảng 5% đến 10%)
- d) Giới hạn cho phép (cần phù hợp với các mục 3.1.8, 3.1.9 & 3.1.10 tương ứng trong hướng dẫn này.)
- e) Hiệu lực thống kê (power) của nghiên cứu nên tối thiểu là 80%

Các tiêu chuẩn phân tích và lâm sàng được áp dụng cũng có thể ảnh hưởng đến thống kê xác định số lượng người tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, số lượng người tham gia tối thiểu thường không được dưới 12 người.

Lựa chọn người tình nguyện

Cần lựa chọn người tình nguyện tham gia nghiên cứu tương đương sinh học sao cho có thể phát hiện được sự khác biệt giữa các chế phẩm thuốc. Để giảm thiểu những ảnh hưởng không liên quan đến sự khác biệt giữa các thuốc, nghiên cứu thường được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh, trừ khi thuốc này có vấn đề về độ an toàn và khía cạnh đạo đức không cho phép thực hiện nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh. Thử nghiệm *in vivo* trên người tình nguyện khỏe mạnh được coi là phù hợp trong hầu hết các trường hợp để phát hiện sự khác biệt giữa các công thức bào chế và cho phép ngoại suy kết quả cho toàn bộ quần thể mà thuốc đối chứng được phê duyệt sử dụng (người già, trẻ em, bệnh nhân suy gan hoặc suy thận...).

Cần làm rõ tiêu chí chấp nhận/ loại trừ trong đề cương nghiên cứu. Đối tượng tham gia nghiên cứu cần trong độ tuổi từ 18-55 tuổi và ưu tiên những người có chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) từ 18 đến 30 kg/m².

Cần sàng lọc đối tượng tham gia bằng đánh giá các xét nghiệm cận lâm sàng, tiền sử bệnh và kiểm tra thể chất. Tùy thuộc vào nhóm điều trị và dữ liệu an toàn của thuốc, cần kiểm tra sức khỏe riêng và thực hiện các lưu ý phòng ngừa trước, trong và sau khi hoàn thành nghiên cứu. Người tham gia nghiên cứu có thể thuộc một trong hai giới; tuy nhiên, cần cân nhắc nguy cơ đối với phụ nữ có khả năng mang thai. Ưu tiên người không hút thuốc lá và không có tiền sử nghiện rượu hoặc ma túy. Kiểu hình và/ hoặc kiểu gen của các đối tượng cũng có thể được cân nhắc vì các lý do liên quan đến độ an toàn hoặc dược động học.

Trong các nghiên cứu được thiết kế song song, các nhóm thử nghiệm cần tương đồng về các yếu tố có thể ảnh hưởng đến dược động học của dược chất (như tuổi, cân nặng, giới

tính, chủng tộc, thói quen hút thuốc, khả năng chuyển hóa mạnh/ kém). Đây là điều kiện tiên quyết để các kết quả của nghiên cứu này có giá trị.

Nếu được chất cần nghiên cứu đã được xác định là có tác dụng không mong muốn và tác dụng dược lý hoặc nguy cơ không thể chấp nhận với người tình nguyện khỏe mạnh, có thể lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu là bệnh nhân với các biện pháp phòng ngừa và giám sát thích hợp.

3.1.4 Tiến hành nghiên cứu

Tiêu chuẩn hóa

Cần chuẩn hóa điều kiện thử để hạn chế tối đa sự khác biệt về tất cả các yếu tố liên quan, ngoại trừ sự khác biệt giữa các thuốc được nghiên cứu. Do đó, khuyến cáo chuẩn hóa chế độ ăn, lượng nước uống và hoạt động thể lực.

Cần xác định rõ thời điểm ăn uống trong ngày. Người tình nguyện cần nhịn đói ít nhất 8 giờ trước khi dùng thuốc, trừ khi có lý do hợp lý. Do lượng chất lỏng sử dụng có thể ảnh hưởng đến tốc độ di chuyển từ dạ dày xuống ruột của các thuốc dạng uống, cần uống thuốc thử và thuốc đối chứng với cùng một thể tích nước xác định (tối thiểu 150 ml). Người tình nguyện được uống nước theo nhu cầu, trừ khoảng thời gian một giờ trước và một giờ sau khi dùng thuốc, và không được phép ăn trong vòng 4 giờ sau khi dùng thuốc. Chế độ ăn sau khi dùng thuốc cần được chuẩn hóa về thành phần và thời điểm dùng bữa trong một thời gian thích hợp (ví dụ, trong 12 giờ).

Nếu nghiên cứu được thực hiện trong tình trạng no, thời điểm dùng thuốc và bữa ăn nên dựa theo bản tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc gốc (thuốc phát minh). Nếu trong tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc gốc không có khuyến cáo cụ thể, người tình nguyện cần bắt đầu bữa ăn 30 phút trước khi dùng thuốc và nên ăn hết suất ăn này trong vòng 30 phút.

Do sinh khả dụng của chất có hoạt tính trong dạng bào chế có thể phụ thuộc vào thời gian di chuyển của thuốc trong đường tiêu hóa và lưu lượng máu tại chỗ, có thể cần chuẩn hóa tư thế và hoạt động thể lực của người tình nguyện.

Người tình nguyện tham gia thử nghiệm cần tránh sử dụng đồ ăn hoặc đồ uống có thể ảnh hưởng tới tuần hoàn, tiêu hóa, chức năng gan hoặc thận (như đồ uống có chứa cồn hoặc một số loại nước hoa quả như nước ép bưởi) trong một khoảng thời gian thích hợp trước và trong khi nghiên cứu. Các đối tượng tham gia cũng không nên dùng đồng thời bất kỳ thuốc nào khác (kể cả thuốc có nguồn gốc dược liệu) trong một khoảng thời gian thích hợp trước và trong thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên, các thuốc tránh thai có thể được phép sử dụng. Trường hợp không thể tránh được và một người tình nguyện đã được phép sử dụng các thuốc khác (ví dụ dùng thuốc để điều trị các biến cố bất lợi như đau đầu), thì phải báo cáo việc sử dụng thuốc này (liều và thời gian dùng thuốc) và xem xét để chỉ ra khả

năng ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu và cách xử lý. Trong một số trường hợp hiếm gặp, có thể cần dùng đồng thời một thuốc khác cho tất cả các đối tượng tham gia thử nghiệm vì lý do liên quan đến độ an toàn hoặc khả năng dung nạp (như các thuốc đối kháng opioid, thuốc chống nôn). Khi đó, nguy cơ xảy ra tương tác hoặc sự ảnh hưởng tới việc phân tích mẫu sinh học có thể gây ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu cần được chỉ rõ.

Các thuốc cần sử dụng phối hợp với một thuốc khác theo tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc phát minh (ví dụ, một số thuốc ức chế protease thường dùng phối hợp với ritonavir) có thể được nghiên cứu dưới dạng phối hợp đã được phê duyệt hoặc không dùng đồng thời thuốc như khuyến cáo.

Trong các nghiên cứu tương đương sinh học của những chất nội sinh, cần kiểm soát các yếu tố có thể ảnh hưởng đến nồng độ ban đầu của chất nội sinh đang nghiên cứu, nếu có thể (ví dụ, kiểm soát chặt chẽ chế độ ăn).

Thời điểm lấy mẫu nghiên cứu

Số lượng mẫu lấy phải đủ để có thể mô tả đầy đủ đường biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian. Kế hoạch lấy mẫu cần bao gồm lấy mẫu thường xuyên hơn quanh thời điểm đạt $t_{\max}$ dự kiến để ước lượng chính xác hơn nồng độ đỉnh. Đặc biệt, cần xây dựng kế hoạch lấy mẫu sao cho tránh điểm đạt $C_{\max}$ là điểm đầu tiên của đường cong biểu diễn nồng độ thuốc theo thời gian. Kế hoạch lấy mẫu cũng cần đảm bảo đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian đủ dài để có thể ước lượng một cách tin cậy mức độ phơi nhiễm, giới hạn cho phép là $AUC_{(0-t)}$ phải đạt tối thiểu 80% $AUC_{(0-\infty)}$. Cần lấy tối thiểu ba đến bốn mẫu trong pha thải trừ tuyến tính (theo logarit nồng độ) để đảm bảo có thể ước lượng chính xác hằng số tốc độ thải trừ (thông số này được sử dụng để ước lượng $AUC_{(0-\infty)}$ một cách tin cậy). Giá trị AUC tới 72 giờ ($AUC_{(0-72h)}$) có thể được sử dụng thay thế cho $AUC_{(0-t)}$ để so sánh mức độ phơi nhiễm do thông số này đã phản ánh toàn bộ pha hấp thu của các dạng bào chế giải phóng ngay. Do đó, thời gian lấy mẫu dài hơn 72 giờ là không cần thiết đối với các dạng bào chế giải phóng ngay, bất kể thời gian bán thải của thuốc dài hay ngắn.

Trong các nghiên cứu đa liều, trong một khoảng liều, mẫu trước liều được lấy ngay trước khi dùng thuốc (trong vòng 5 phút trước khi dùng thuốc) và mẫu cuối cùng được lấy trong vòng 10 phút so với thời gian dự kiến của khoảng cách liều để đảm bảo có thể xác định chính xác $AUC_{(0-\tau)}$.

Trường hợp mẫu sinh học được chọn là nước tiểu, mẫu nước tiểu thường được lấy trong khoảng thời gian tối thiểu bằng ba lần thời gian bán thải. Tuy nhiên, tương tự các khuyến cáo về lấy mẫu huyết tương, thời gian lấy mẫu nước tiểu không cần vượt quá 72 giờ. Nếu cần xác định tốc độ thải trừ, các khoảng cách lấy mẫu trong pha thải trừ cũng phải ngắn đến mức có thể như trong pha hấp thu (xem mục 3.15).

Với các chất nội sinh, kế hoạch lấy mẫu cần đảm bảo khả năng xác định được dữ liệu nồng độ chất nội sinh ban đầu (mức cơ bản) của mỗi đối tượng tham gia trong mỗi giai đoạn. Thông thường, mức cơ bản được xác định từ 2-3 mẫu lấy trước khi dùng thuốc. Một số trường hợp cần lấy mẫu đều đặn trong thời gian 1-2 ngày trước khi sử dụng thuốc để xác định sự dao động của mức cơ bản liên quan đến nhịp sinh học.

Trạng thái đói hoặc no

Thông thường, nghiên cứu tương đương sinh học cần được thực hiện trong tình trạng đói vì đây được xem là điều kiện tốt nhất để phát hiện sự khác biệt giữa các công thức bào chế. Do đó, đối với các thuốc mà tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng khuyến cáo sử dụng thuốc vào lúc đói hoặc không phụ thuộc bữa ăn, cần nghiên cứu tương đương sinh học trong tình trạng đói. Đối với các thuốc mà tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng khuyến cáo chỉ sử dụng thuốc trong tình trạng no, nghiên cứu tương đương sinh học thường được tiến hành trong tình trạng no.

Tuy nhiên, đối với các thuốc có các đặc tính bào chế đặc biệt (ví dụ: vi nhũ tương, hệ phân tán rắn), cần thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học trong cả trạng thái no và trạng thái đói, trừ khi có yêu cầu chỉ được dùng thuốc khi đói hoặc khi no.

Trường hợp cần có dữ liệu cho cả trạng thái no và trạng thái đói, có thể thực hiện hai nghiên cứu chéo đôi riêng rẽ hoặc một nghiên cứu chéo bốn.

Trong các nghiên cứu được thực hiện ở trạng thái no, thành phần bữa ăn sử dụng cần căn cứ vào tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc phát minh. Nếu tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc phát minh không đưa ra khuyến cáo cụ thể, nên sử dụng bữa ăn giàu chất béo (khoảng 50% so với tổng lượng calo của bữa ăn) và giàu năng lượng (khoảng 800 đến 1000 calo). Bữa ăn này cần có lượng protein, carbohydrat và chất béo theo thứ tự tương ứng khoảng 150, 250 và 500-600 calo. Cần mô tả thành phần của bữa ăn sử dụng trong nghiên cứu, chú ý tới lượng protein, carbohydrat và chất béo (số gam, lượng calo tổng cộng và tỷ lệ calo tương ứng của từng thành phần (%)).

3.1.5 Các thông số cần nghiên cứu

Thông số dược động học

Sử dụng thời gian lấy mẫu thực tế để tính toán các thông số dược động học. Trong các nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học sau khi dùng liều đơn, cần xác định $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} và t_{max} . Các nghiên cứu với khoảng thời gian lấy mẫu là 72 giờ và có thể định lượng được nồng độ thuốc tại thời điểm 72 giờ, không cần báo cáo $AUC_{(0-\infty)}$ và phần diện tích dưới đường cong còn lại; Trường hợp này, chỉ cần báo cáo diện tích dưới đường cong tính đến thời điểm 72 giờ ($AUC_{(0-72h)}$). Có thể ghi nhận thêm các thông số khác bao gồm hằng số tốc độ thải trừ pha cuối λ_z , và $t_{1/2}$.

Trong các nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học các thuốc giải phóng ngay ở trạng thái ổn định, cần xác định $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$ và $t_{max,ss}$.

Khi sử dụng dữ liệu nồng độ thuốc trong nước tiểu, cần xác định các giá trị $Ae_{(0-t)}$ và $R_{max} = \left(\frac{dAe}{dt}\right)_{max}$.

Cần sử dụng phương pháp không ngăn để xác định các thông số dược động học trong các nghiên cứu tương đương sinh học. Sử dụng phương pháp ngăn để xác định các thông số này không được chấp nhận.

Chất mẹ hoặc các chất chuyển hóa

Khuyến cáo chung

Về nguyên tắc, việc đánh giá tương đương sinh học cần dựa trên nồng độ chất mẹ (thuốc mẹ) đo được. Lý do là C_{max} của chất mẹ thường là dữ liệu nhạy hơn để phát hiện sự khác biệt về tốc độ hấp thu giữa các thuốc nghiên cứu so với C_{max} của chất chuyển hóa.

Tiền thuốc không có hoạt tính

Đối với các tiền thuốc không có hoạt tính, cũng khuyến cáo chứng minh tương đương sinh học dựa trên chất mẹ. Khi đó không cần thiết định lượng chất chuyển hóa có hoạt tính. Tuy nhiên, một số tiền thuốc có thể có nồng độ thấp trong huyết tương và bị thải trừ nhanh dẫn đến khó chứng minh tương đương sinh học dựa trên chất mẹ. Trong trường hợp này, chấp nhận chứng minh tương đương sinh học dựa trên chất chuyển hóa chính mà không cần định lượng chất mẹ. Trong phạm vi hướng dẫn này, một chất mẹ được coi là một tiền thuốc không có hoạt tính nếu chất này không có hoặc có đóng góp rất nhỏ vào hiệu quả lâm sàng của thuốc.

Sử dụng dữ liệu chất chuyển hóa để thay thế cho chất mẹ có hoạt tính

Không khuyến cáo sử dụng một chất chuyển hóa để thay thế cho chất mẹ có hoạt tính. Điều này chỉ có thể được xem xét nếu cơ sở đăng ký có thể chứng minh một cách thỏa đáng rằng không thể cải thiện được độ nhạy của phương pháp phân tích trên chất mẹ, vì vậy phương pháp phân tích là không đủ tin cậy để định lượng chất mẹ sau khi dùng liều đơn, ngay cả khi có thể lựa chọn nghiên cứu ở mức liều cao hơn (xem mục 3.1.6). Do những tiền bộ gần đây về phương pháp phân tích mẫu sinh học, thường ít xảy ra trường hợp không thể định lượng được chất mẹ một cách chính xác. Do đó, sử dụng một chất chuyển hóa thay thế cho chất mẹ có hoạt tính chỉ được chấp nhận trong những trường hợp cá biệt. Khi sử dụng dữ liệu nồng độ chất chuyển hóa thay thế cho nồng độ chất mẹ có hoạt tính, cơ sở đăng ký cần trình bày tất cả dữ liệu đã có để chứng minh rằng mức độ phơi nhiễm với chất chuyển hóa sẽ phản ánh mức độ phơi nhiễm với chất mẹ và sự hình thành chất chuyển hóa chưa đạt trạng thái bão hòa ở các mức liều điều trị.

Đồng phân đối quang

Nhìn chung, có thể sử dụng các phương pháp phân tích sinh học đối xứng (không phân biệt đồng phân đối quang). Tuy nhiên, cần định lượng riêng từng loại đồng phân trong trường hợp có đồng thời tất cả các điều kiện sau:

- (1) Các đồng phân đối quang có đặc điểm dược động học khác nhau
- (2) Các đồng phân đối quang khác nhau rõ rệt về mặt dược lực học
- (3) Tỷ lệ phơi nhiễm (AUC) của các đồng phân thay đổi khi tốc độ hấp thu thay đổi.

Cần định lượng các loại đồng phân đối quang riêng rẽ trong trường hợp các điều kiện trên thỏa mãn hoặc chưa được xác định. Nếu một đồng phân đối quang có tác dụng dược lý trong khi đồng phân còn lại không có hoạt tính hoặc chỉ có rất ít hoạt tính, chỉ cần chứng minh tương đương sinh học dựa trên đồng phân đối quang có hoạt tính.

Sử dụng dữ liệu trong nước tiểu

Có thể sử dụng dữ liệu thuốc bài tiết trong nước tiểu thay thế cho nồng độ thuốc trong huyết tương để xác định mức độ phơi nhiễm trong trường hợp không thể định lượng chính xác nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian của chất mẹ. Tuy nhiên, cần biện giải một cách chặt chẽ khi sử dụng dữ liệu thuốc trong nước tiểu để tính toán mức độ phơi nhiễm. Nếu có thể xác định được $C_{\max}$ trong huyết tương một cách đáng tin cậy, nên kết hợp cả dữ liệu này với dữ liệu trong nước tiểu (phản ánh mức độ phơi nhiễm) để đánh giá tương đương sinh học. Khi sử dụng dữ liệu thuốc trong nước tiểu, cơ sở đăng ký cần trình bày tất cả các dữ liệu đã có để chứng minh rằng dữ liệu thuốc bài tiết trong nước tiểu sẽ phản ánh sự phơi nhiễm thuốc trong huyết tương.

Các chất nội sinh

Nếu thuốc cần nghiên cứu là chất nội sinh, khi tính toán các thông số dược động học, cần hiệu chỉnh so với mức cơ bản để giá trị tính được có thể phản ánh đúng nồng độ thuốc tăng thêm sau thử nghiệm. Trong nghiên cứu tương đương sinh học các thuốc là chất nội sinh, có thể cân nhắc sử dụng liều thử cao hơn mức liều điều trị để xác định chính xác nồng độ tăng thêm sau thử nghiệm so với mức cơ bản, với điều kiện đã biết mức liều thử được dung nạp tốt. Nếu sự khác biệt về phơi nhiễm sau khi sử dụng các mức liều khác nhau của một chất nội sinh cụ thể chưa được thiết lập trước đó thì cần xác định trong một nghiên cứu thăm dò hoặc lồng ghép trong nghiên cứu tương đương sinh học chính thức sử dụng các mức liều khác nhau của thuốc đối chứng để đảm bảo mức liều sử dụng để đánh giá tương đương sinh học đủ nhạy để phát hiện được sự khác biệt tiềm tàng giữa các công thức bào chế.

Phương pháp chính xác để hiệu chỉnh so với mức cơ bản cần được xác định trước và phải được làm rõ trong đề cương nghiên cứu. Nhìn chung, phương pháp hiệu chỉnh được ưu

tiên áp dụng là trừ đi giá trị cơ bản, tức là trừ đi giá trị trung bình nồng độ chất nội sinh trước khi dùng thuốc hoặc trừ đi AUC của chất nội sinh trước dùng thuốc của mỗi người tình nguyện. Một số ít trường hợp nồng độ chất nội sinh sau thử nghiệm đo được tăng hơn hẳn so với mức cơ bản (giá trị ban đầu), có thể không cần hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu.

Trong các nghiên cứu tương đương sinh học với chất nội sinh, cần chú ý đảm bảo thời gian nghỉ giữa hai giai đoạn phải đủ dài do không thể trực tiếp xác định có xảy ra hiện tượng nhiễm chéo hay không.

3.1.6 Hàm lượng cần nghiên cứu

Khi đăng ký đồng thời một số hàm lượng khác nhau của thuốc thử, có thể chỉ cần thiết lập tương đương sinh học với một hoặc hai hàm lượng, phụ thuộc vào tỷ lệ thành phần giữa các hàm lượng khác nhau và các vấn đề khác liên quan đến sản phẩm được mô tả dưới đây. Hàm lượng sử dụng trong nghiên cứu phụ thuộc vào sự tuyến tính được động học của dược chất.

Trường hợp dược động học không tuyến tính (tức là AUC tăng không tỷ lệ thuận với liều), có thể có sự khác nhau giữa các hàm lượng về độ nhạy trong việc phát hiện sự khác biệt tiềm tàng giữa các công thức bào chế. Trong phạm vi hướng dẫn này, dược động học được coi là tuyến tính nếu sự khác biệt về AUC trung bình đã hiệu chỉnh theo liều không vượt quá 25% khi so sánh hàm lượng đã nghiên cứu (hoặc hàm lượng đã có kế hoạch nghiên cứu tương đương sinh học) với (những) hàm lượng muốn được xem xét miễn thử tương đương sinh học. Để đánh giá tính tuyến tính, cơ sở đăng ký cần xem xét tất cả các dữ liệu sẵn có đã được công bố liên quan đến tỷ lệ theo liều và rà soát các dữ liệu một cách chặt chẽ.

Nếu đã chứng minh tương đương sinh học với (các) hàm lượng được coi là nhạy cảm nhất để phát hiện được sự khác biệt tiềm tàng giữa các thuốc, nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho (các) hàm lượng khác có thể được miễn.

Các tiêu chí chung để được xem xét miễn thử

Để đề nghị miễn thực hiện nghiên cứu cho (các) hàm lượng khác, phải đáp ứng các yêu cầu chung sau đây:

- a) Các chế phẩm thuốc được sản xuất bởi cùng một quy trình sản xuất,
- b) Thành phần định tính của các hàm lượng khác nhau là tương tự nhau,
- c) Công thức của các hàm lượng phải tỷ lệ với nhau, tức là tỷ lệ giữa khối lượng mỗi tá dược so với khối lượng (các) dược chất phải giống nhau đối với tất cả

các hàm lượng (quy định này không áp dụng đối với tá dược bao, vỏ nang, tá dược màu và tá dược điều hương của thuốc ở dạng bào chế giải phóng ngay), Nếu có sai khác về tỷ lệ định lượng các thành phần, điều kiện c vẫn được coi là thỏa mãn nếu đáp ứng được điều kiện i) và ii) hoặc i) và iii) dưới đây đối với hàm lượng đã dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học và (các) hàm lượng đề nghị xem xét miễn thử:

- i. Lượng (các) dược chất nhỏ hơn 5% khối lượng viên nhân của viên nén hoặc khối lượng thuốc đóng trong nang
- ii. Lượng của các tá dược trong viên nhân hoặc phần bột đóng trong nang giống nhau giữa các hàm lượng và chỉ khác nhau về lượng dược chất
- iii. Lượng tá dược độn thay đổi theo sự thay đổi của lượng dược chất. Lượng các tá dược khác trong viên nhân hoặc phần bột thuốc đóng trong nang giống nhau giữa các hàm lượng

d) Dữ liệu độ hòa tan *in vitro* phù hợp và đầy đủ cho việc miễn thử thêm tương đương sinh học *in vivo* (xem mục 3.2).

Dược động học tuyến tính

Đối với các chế phẩm đáp ứng tất cả các điều kiện từ a) đến d), chỉ cần thiết lập tương đương sinh học đối với một hàm lượng.

Nghiên cứu tương đương sinh học thường được thực hiện với hàm lượng cao nhất. Đối với các thuốc có dược động học tuyến tính và dược chất có độ tan cao (xem Phụ lục III), lựa chọn nghiên cứu với hàm lượng thấp hơn hàm lượng cao nhất cũng được chấp nhận. Cũng có thể xem xét nghiên cứu với hàm lượng thấp hơn nếu hàm lượng cao nhất không thể sử dụng được cho người tình nguyện khỏe mạnh vì lý do an toàn/ khả năng dung nạp. Ngoài ra, nếu phương pháp phân tích không đủ nhạy để định lượng chính xác nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng liều đơn của hàm lượng cao nhất, có thể lựa chọn một mức liều cao hơn (ưu tiên dùng nhiều viên nén có hàm lượng cao nhất). Liều được lựa chọn để nghiên cứu có thể cao hơn mức liều tối đa sử dụng trong điều trị, với điều kiện người tình nguyện khỏe mạnh phải dung nạp tốt mức liều đơn này và khả năng hấp thu hoặc độ tan không bị hạn chế ở mức liều này.

Dược động học không tuyến tính

Với các thuốc có dược động học không tuyến tính, đặc trưng bởi tỷ lệ tăng AUC cao hơn so với tỷ lệ tăng liều trong khoảng liều điều trị, nghiên cứu tương đương sinh học thường được thực hiện với hàm lượng cao nhất. Tương tự trường hợp các thuốc có dược động học tuyến tính, có thể nghiên cứu trên hàm lượng thấp hơn nếu không thể sử dụng hàm lượng cao nhất trên người tình nguyện khỏe mạnh vì lý do an toàn/ khả năng dung nạp. Cũng có thể nghiên cứu ở một liều cao hơn trong trường hợp độ nhạy của phương pháp phân tích

không đáp ứng với các khuyến cáo tương tự cho thuốc có dược động học tuyến tính ở trên.

Đối với các thuốc có tỷ lệ tăng AUC thấp hơn so với tỷ lệ tăng liều trong khoảng liều điều trị, trong hầu hết các trường hợp, cần thiết lập tương đương sinh học cho cả hàm lượng cao nhất và hàm lượng thấp nhất (hoặc một hàm lượng nằm trong khoảng tuyến tính), tức là cần thực hiện hai nghiên cứu tương đương sinh học trong trường hợp này. Nếu sự không tuyến tính không phải do giới hạn về độ tan mà do các nguyên nhân khác như sự bão hòa các chất vận chuyển thuốc vào trong tế bào và các điều kiện từ a) đến d) trên đều thỏa mãn, đồng thời thuốc thử và thuốc đối chứng không chứa bất kỳ tá dược nào có thể ảnh hưởng đến nhu động đường tiêu hóa hoặc protein vận chuyển, chỉ cần chứng minh tương đương sinh học với hàm lượng thấp nhất (hoặc một hàm lượng nằm trong khoảng tuyến tính). Có thể cân nhắc lựa chọn các hàm lượng khác nếu độ nhạy của phương pháp phân tích không cho phép tiến hành nghiên cứu với hàm lượng thấp nhất hoặc không thể sử dụng hàm lượng cao nhất trên người tình nguyện khỏe mạnh vì lý do an toàn/ khả năng dung nạp.

Tiếp cận theo hướng phân cực

Khi cần đánh giá tương đương sinh học với nhiều hơn hai hàm lượng, chẳng hạn do sự chênh lệch về tỷ lệ các thành phần, có thể sử dụng cách tiếp cận theo hướng phân cực. Trong trường hợp này, có thể thực hiện hai nghiên cứu tương đương sinh học với hai hàm lượng được chọn đại diện cho hai điểm giới hạn, ví dụ, hàm lượng cao nhất và hàm lượng thấp nhất hoặc hai hàm lượng khác nhau nhất về công thức bào chế, sao cho hai nghiên cứu tương đương sinh học này có thể là đại diện để phát hiện bất kỳ sự khác biệt nào về công thức của các hàm lượng còn lại.

Trường hợp cần đánh giá tương đương sinh học ở cả trạng thái no và trạng thái đói với hai hàm lượng khác nhau do sự hấp thu không tuyến tính hoặc công thức không theo tỷ lệ, có thể chỉ cần thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học ở cả trạng thái no và trạng thái đói với một trong hai hàm lượng. Việc miễn thử nghiệm ở trạng thái no hoặc trạng thái đói với (các) hàm lượng còn lại có thể được biện giải dựa trên dữ liệu đã có trước đó và/hoặc dữ liệu dược động học từ nghiên cứu thực hiện với một hàm lượng được thử ở cả hai trạng thái no và đói. Trạng thái được lựa chọn (đói hoặc no) để đánh giá (các) hàm lượng còn lại là trạng thái nhạy cảm nhất để phát hiện sự khác biệt giữa các chế phẩm.

Phối hợp cố định liều

Tất cả các dược chất trong công thức của dạng phối hợp cố định liều cần đáp ứng những điều kiện liên quan đến công thức tỷ lệ. Khi xem xét khối lượng của mỗi dược chất trong một công thức ở dạng phối hợp cố định liều, có thể coi (các) dược chất còn lại trong công thức như thành phần tá dược. Trường hợp viên nén có hai lớp, mỗi lớp có thể được coi là độc lập với nhau.

3.1.7 Phương pháp phân tích sinh học

Cần thực hiện phần phân tích thuốc trong mẫu sinh học của các thử nghiệm tương đương sinh học theo nguyên tắc Thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP). (EMA/OECD GLP/WHO GLP STANDARD/ISO/IEC 17025/2005). Nếu các yêu cầu về GLP của quốc gia phù hợp với của Tổ chức hợp tác và phát triển kinh tế (OECD), cơ quan quản lý được phẩm có thể tiến hành thanh tra tại chỗ theo nguyên tắc của OECD.

Các phương pháp phân tích đã sử dụng phải được mô tả rõ ràng, được thẩm định, ghi chép đầy đủ để thu được kết quả đáng tin cậy và có thể được giải thích thỏa đáng. Thẩm định trong khi nghiên cứu cần được thực hiện bằng việc sử dụng các mẫu đối chiếu (mẫu QC) trong mỗi lô phân tích.

Các đặc điểm chính của một phương pháp phân tích cần có để đảm bảo khả năng chấp nhận và độ tin cậy của kết quả bao gồm: độ chọn lọc, giới hạn định lượng dưới, hàm đáp ứng (diễn tiến của đường chuẩn), độ chính xác, độ đúng và độ ổn định.

Giới hạn định lượng dưới phải nhỏ hơn hoặc bằng $1/20$ của $C_{\max}$, do cần phát hiện được nồng độ thuốc trước khi dùng thuốc với giá trị ít nhất bằng $5\% C_{\max}$ (xem mục 3.1.8. *Sự nhiễm chéo*).

Việc phân tích lại các mẫu nghiên cứu cần được xác định rõ trong đề cương nghiên cứu (và/hoặc SOP) trước khi bắt đầu tiến hành phân tích mẫu. Thông thường, việc phân tích lại mẫu thử từ người tình nguyện vì lý do được động học không được chấp nhận. Đây là điều đặc biệt quan trọng trong các nghiên cứu tương sinh học do điều này có thể làm thiên lệch kết quả cuối cùng của nghiên cứu.

Cần thực hiện phân tích mẫu trong điều kiện mù thông tin về thuốc nghiên cứu (mẫu được mã hóa).

3.1.8 Đánh giá

Trong các nghiên cứu tương đương sinh học, nói chung là không cần hiệu chỉnh các thông số được động học theo sự khác nhau về hàm lượng thực tế (tức kết quả định lượng) giữa lô thuốc thử và lô thuốc đối chứng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp ngoại lệ khi không thể tìm được một lô thuốc đối chứng có hàm lượng thực tế khác biệt dưới 5% so với lô thuốc thử (xem mục 3.1.2), hiệu chỉnh theo hàm lượng thực có thể được chấp nhận. Nếu có thực hiện hiệu chỉnh theo hàm lượng thực, việc hiệu chỉnh cần được chỉ rõ trong đề cương nghiên cứu kèm theo giải thích lý do dựa trên các kết quả định lượng lô thuốc thử và thuốc đối chứng.

Đối tượng dùng để tính thống kê

Trường hợp lý tưởng là dữ liệu của tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu được dùng để tính thống kê. Tuy nhiên, những người tình nguyện không có đủ dữ liệu của cả thuốc thử và thuốc đối chứng trong các nghiên cứu thiết kế chéo cũng như những người tình nguyện thiếu dữ liệu của một giai đoạn trong các nghiên cứu thiết kế song song không được sử dụng để tính thống kê.

Dữ liệu của tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu cần được xử lý như nhau. Không chấp nhận một đề cương nghiên cứu trong đó chỉ rõ các đối tượng ‘dự phòng’ sẽ chỉ được đưa vào phân tích khi cần để thay thế cho các đối tượng tham gia nghiên cứu khác đã bị loại ra. Trong kế hoạch nghiên cứu, dữ liệu của tất cả các đối tượng đã tham gia nghiên cứu cần được đưa vào phân tích, kể cả khi không có đối tượng nào bị loại.

Trong các nghiên cứu có nhiều hơn hai mục tiêu nghiên cứu (ví dụ, một nghiên cứu ba giai đoạn bao gồm hai thuốc đối chứng, một thuốc từ châu Âu và một thuốc khác từ Mỹ hoặc một nghiên cứu bốn giai đoạn bao gồm thuốc thử và thuốc đối chứng được đánh giá trong cả trạng thái no và trạng thái đói), phân tích cho mỗi cặp so sánh cần được thực hiện sau khi đã loại các dữ liệu không liên quan đến phép so sánh đang được đề cập.

Lý do loại dữ liệu

Để đảm bảo tính khách quan của kết quả trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, tất cả các đối tượng tham gia phải được quan sát và áp dụng các bước nghiên cứu theo những quy tắc giống nhau. Những quy tắc này không phụ thuộc vào thuốc thử nghiệm hoặc kết quả. Do đó, quyết định loại một đối tượng ra khỏi phân tích thống kê phải được thực hiện trước khi tiến hành phân tích mẫu sinh học.

Về nguyên tắc, bất kì lý do loại bỏ dữ liệu nào có thể được chấp nhận nếu điều này được làm rõ trong đề cương nghiên cứu và quyết định loại bỏ dữ liệu được đưa ra trước khi tiến hành phân tích mẫu sinh học. Tuy nhiên, nên tránh loại bỏ dữ liệu để tránh làm giảm hiệu lực (power) của nghiên cứu và đảm bảo có tối thiểu 12 đối tượng tham gia nghiên cứu.

Ví dụ về lý do loại bỏ dữ liệu của một người tình nguyện trong một giai đoạn cụ thể bao gồm các biến cố như nôn và tiêu chảy dẫn đến làm giảm độ tin cậy của dữ liệu nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian. Trong một số trường hợp ngoại lệ, sử dụng đồng thời với một thuốc khác cũng có thể là lý do để loại bỏ dữ liệu của người tình nguyện đó.

Các lý do cho phép được loại bỏ dữ liệu phải được cụ thể hóa trước trong đề cương nghiên cứu. Nếu một trong số các biến cố này xảy ra, cần ghi chú rõ trong *Hồ sơ người tình nguyện* (CRF) ngay khi đang thực hiện nghiên cứu. Cần liệt kê và mô tả rõ việc loại bỏ các đối tượng tham gia dựa trên những tiêu chí định trước trong báo cáo nghiên cứu.

Không chấp nhận việc loại bỏ dữ liệu dựa trên phân tích thống kê hoặc chỉ do các nguyên nhân liên quan đến dược động học, bởi vì không thể phân biệt giữa yếu tố về mặt bào chế với những yếu tố khác có ảnh hưởng đến dược động học.

Các trường hợp ngoại lệ bao gồm:

1) Người tình nguyện thiếu bất kì dữ liệu định lượng nồng độ thuốc nào hoặc nồng độ thuốc rất thấp khi dùng thuốc đối chứng. Người tình nguyện được coi là có nồng độ thuốc trong huyết tương rất thấp khi AUC nhỏ hơn 5% giá trị AUC trung bình nhân của thuốc đối chứng (giá trị trung bình nhân này được tính không bao gồm các dữ liệu của người tình nguyện bất thường). Việc loại dữ liệu trong trường hợp này sẽ chỉ được chấp nhận trong những trường hợp cá biệt và có thể bị nghi ngờ về giá trị của thử nghiệm.

2) Người tình nguyện có nồng độ trước khi dùng thuốc $> 5\% C_{\max}$. Không sử dụng dữ liệu này để tính thống kê tương đương sinh học (xem ảnh hưởng của sự nhiễm chéo dưới đây).

Đối với các thuốc giải phóng ngay, hiện tượng trên có thể xảy ra do sự không tuân thủ của người tình nguyện hoặc khoảng cách giữa hai giai đoạn dùng thuốc không đủ dài và cần được tránh tối đa, có thể bằng cách kiểm tra miệng của người tình nguyện sau khi dùng thuốc nghiên cứu để đảm bảo các đối tượng này đã nuốt hoàn toàn thuốc nghiên cứu và thiết kế với khoảng cách nghỉ giữa hai giai đoạn dùng thuốc đủ dài. Các mẫu thu được từ người tình nguyện bị loại không dùng tính thống kê vẫn cần được định lượng và trích dẫn kết quả (xem *Trình bày kết quả* dưới đây).

Như đã đề cập tại mục 3.1.4, $AUC_{(0-t)}$ cần bằng tối thiểu 80% $AUC_{(0-\infty)}$. Khi tính thống kê, không nên loại bỏ dữ liệu của người tình nguyện có giá trị $AUC_{(0-t)}$ thấp hơn 80% $AUC_{(0-\infty)}$, tuy nhiên, nếu tỷ lệ dưới 80% xuất hiện với trên 20% số người tình nguyện tham gia nghiên cứu, cần có bàn luận phù hợp. Không áp dụng điều này nếu thời gian lấy mẫu là 72 giờ hoặc dài hơn và $AUC_{(0-72h)}$ được sử dụng thay thế cho $AUC_{(0-t)}$.

Các thông số cần phân tích và giới hạn cho phép

Trong các nghiên cứu xác định tương đương sinh học khi dùng liều đơn, các thông số được phân tích bao gồm $AUC_{(0-t)}$ hoặc $AUC_{(0-72h)}$ (nếu phù hợp) và $C_{\max}$. Đối với các thông số này, khoảng tin cậy 90% của tỷ số giữa thuốc thử và thuốc đối chứng cần nằm trong giới hạn chấp nhận là 80,00 - 125,00%.

Đối với các nghiên cứu xác định tương đương sinh học của các thuốc giải phóng ngay ở trạng thái ổn định, cần phân tích $AUC_{(0-\tau)}$ và $C_{\max,ss}$ với cùng mức chấp nhận đã nêu ở trên.

Trong một số trường hợp hiếm gặp khi sử dụng dữ liệu nồng độ thuốc trong nước tiểu, $Ae_{(0-t)}$ được phân tích với cùng mức chấp nhận tương tự $AUC_{(0-t)}$ trên. $R_{\max}$ cũng được phân tích với cùng mức chấp nhận tương tự $C_{\max}$.

Không yêu cầu phân tích thống kê đối với $t_{\max}$. Tuy nhiên, nếu tốc độ giải phóng nhanh được xác định là có ý nghĩa lâm sàng và quan trọng là liên quan đến khởi phát tác dụng

hoặc các tác dụng bất lợi, không nên có sự khác biệt rõ ràng về giá trị $t_{\max}$ trung bình và sự biến thiên của nó giữa thuốc thử và thuốc đối chứng.

Trong những trường hợp đặc biệt khi thuốc có khoảng điều trị hẹp, giới hạn chấp nhận đối với AUC có thể cần quy định chặt hơn (xem mục 3.1.9). Ngoài ra, đối với các thuốc có tính biến thiên lớn, giới hạn chấp nhận đối với $C_{\max}$ có thể được mở rộng trong một số trường hợp (xem mục 3.1.10).

Phân tích thống kê

Đánh giá tương đương sinh học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ số giữa các giá trị trung bình nhân của quần thể (thuốc thử/ thuốc đối chứng) đối với các thông số quan tâm. Phương pháp này tương đương với hai kiểm định một phía sử dụng giả thuyết ‘không’ (null hypothesis) cho trường hợp không tương đương sinh học ở mức ý nghĩa 5%.

Cần phân tích các thông số dược động học quan tâm bằng kiểm định ANOVA. Cần chuyển dữ liệu sang dạng logarit trước khi tiến hành phân tích. Khoảng tin cậy của sự khác biệt giữa các thuốc theo dữ liệu log hóa được xác định từ mô hình ANOVA. Khoảng tin cậy này sau đó được chuyển lại dạng ban đầu (khử log) để thu được khoảng tin cậy mong muốn cho tỷ số tính theo thang đo ban đầu. Không chấp nhận phân tích phi tham số.

Mô hình chính xác được sử dụng trong phân tích cần được xác định trước trong đề cương nghiên cứu. Phân tích thống kê cần tính toán đến các nguồn biến thiên được giả định là có ảnh hưởng đến biến đáp ứng. Các yếu tố được sử dụng trong mô hình ANOVA thường bao gồm trình tự, đối tượng tham gia trong mỗi trình tự, giai đoạn và thuốc nghiên cứu. Nên sử dụng mô hình ảnh hưởng cố định thay vì mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên cho tất cả các yếu tố.

Sự nhiễm chéo (carry-over)

Thử nghiệm đánh giá sự nhiễm chéo không được xem là có ý nghĩa và không nên đưa ra các quyết định liên quan đến phân tích (ví dụ, chỉ phân tích giai đoạn đầu tiên) dựa trên thử nghiệm này. Có thể xác định trực tiếp khả năng nhiễm chéo bằng cách kiểm tra nồng độ thuốc trong huyết tương trước khi dùng thuốc trong giai đoạn thứ hai (và sau đó, nếu áp dụng).

Nếu có bất kỳ đối tượng tham gia nghiên cứu nào có nồng độ trước dùng thuốc lớn hơn 5% giá trị $C_{\max}$ của cùng đối tượng trong cùng giai đoạn, cần loại bỏ dữ liệu ở giai đoạn này của đối tượng khỏi phân tích thống kê. Trong một thử nghiệm hai giai đoạn, điều này sẽ dẫn đến việc người tình nguyện bị loại khỏi phân tích. Thử nghiệm sẽ không được chấp nhận nữa nếu sự loại dữ liệu này làm cho số người tình nguyện còn lại thấp hơn 12 người. Cách xử lý này không áp dụng với các thuốc nội sinh.

Thiết kế hai đợt

Có thể cho phép áp dụng mô hình thiết kế hai đợt khi cố gắng để chứng minh tương đương sinh học. Một nhóm người tình nguyện ban đầu có thể đã dùng thuốc và dữ liệu đã được phân tích. Nếu chưa chứng minh được tương đương sinh học, có thể phải sử dụng thêm một nhóm người tình nguyện khác và gộp dữ liệu của cả hai nhóm trong phân tích cuối cùng. Nếu áp dụng cách này, các bước thích hợp phải được thực hiện để tránh sai lầm loại I nói chung trong thực nghiệm và tiêu chí dừng cần được xác định rõ trước khi tiến hành nghiên cứu. Phân tích dữ liệu của đợt đầu tiên cần được tiến hành như một phân tích tạm thời và cả hai phân tích được thực hiện với mức ý nghĩa hiệu chỉnh (với khoảng tin cậy thích hợp sử dụng xác suất bao phủ hiệu chỉnh lớn hơn 90%). Ví dụ, có thể chấp nhận sử dụng khoảng tin cậy 94,12% cho cả phân tích của đợt 1 và phân tích dữ liệu gộp từ các đợt 1 và 2, tuy nhiên, có nhiều lựa chọn thay thế cũng được chấp nhận và lựa chọn giá trị alpha là bao nhiêu để dùng trong phân tích tạm thời tùy thuộc vào quyết định của cơ sở nghiên cứu. Kế hoạch sử dụng mô hình nghiên cứu hai đợt phải được làm rõ trong đề cương nghiên cứu cùng với mức ý nghĩa hiệu chỉnh được sử dụng cho mỗi phân tích.

Khi phân tích dữ liệu kết hợp từ hai đợt, yếu tố đợt nghiên cứu cần đưa vào mô hình ANOVA.

Trình bày dữ liệu

Tham khảo PHỤ LỤC IV (mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN)

3.1.9 Thuốc có khoảng điều trị hẹp

Trong những trường hợp đặc biệt khi thuốc có khoảng điều trị hẹp, giới hạn chấp nhận đối với AUC cần được quy định chặt chẽ hơn, trong khoảng 90,00-111,11%. Trong trường hợp $C_{\max}$ có vai trò đặc biệt quan trọng đối với tính an toàn, hiệu quả hoặc việc theo dõi nồng độ thuốc, cũng cần áp dụng giới hạn chấp nhận 90,00-111,11% cho thông số này. Không thể đưa ra một bộ tiêu chí để xác định các thuốc có khoảng điều trị hẹp và điều này phải được xem xét trong từng trường hợp cụ thể dựa trên những lưu ý về lâm sàng.

3.1.10 Các thuốc hoặc chế phẩm thuốc có tính biến thiên cao

Các chế phẩm thuốc có tính biến thiên cao (HVDP) là các chế phẩm có sự biến thiên của một thông số dược động học trong cá thể lớn hơn 30%. Nếu cơ sở đăng ký cho rằng chế phẩm thuốc có thể được coi là có tính biến thiên cao về tốc độ/ mức độ hấp thu, có thể thực hiện một nghiên cứu thiết kế chéo lặp lại (replicate cross-over design).

Đối với những chế phẩm thuốc có tính biến thiên cao, mà sự khác nhau lớn hơn của trị số $C_{\max}$ được coi là không có ý nghĩa lâm sàng dựa trên các bằng chứng lâm sàng thuyết phục, có thể đánh giá tương đương sinh học với giới hạn chấp nhận rộng hơn. Trong trường hợp này, giới hạn chấp nhận với $C_{\max}$ có thể mở rộng tới khoảng tối đa 69,84 –

143,19%. Để áp dụng giới hạn chấp nhận mở rộng, nghiên cứu tương đương sinh học phải được thiết kế lặp lại và kết quả phải cho thấy sự biến thiên trong cá thể đối với $C_{\max}$ của thuốc đối chứng trong nghiên cứu là lớn hơn 30%. Cơ sở đăng ký cần chứng minh sự biến thiên trong cá thể tính được là tin cậy và không phải do các giá trị sai khác cá biệt gây ra. Yêu cầu về khoảng giới hạn chấp nhận mở rộng phải được xác định trước trong đề cương nghiên cứu.

Mức độ mở rộng giới hạn chấp nhận đối với $C_{\max}$ được xác định như sau:

Hệ số biến thiên trong cá thể (CV%)*	Giới hạn dưới	Giới hạn trên
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥50	69,84	143,19

$$* CV (\%) = 100 \sqrt{e^{s^2WR} - 1}$$

Tỷ số trung bình nhân (GMR) cần nằm trong giới hạn chấp nhận thông thường 80,00-125,00%.

Không áp dụng việc mở rộng giới hạn chấp nhận với AUC trong trường hợp có biến thiên cao trong cá thể đối với AUC. Do đó, giới hạn chấp nhận của thông số này luôn duy trì ở mức 80,00-125,00%, không tính đến sự biến thiên.

Trong nghiên cứu được thiết kế lặp lại, có thể áp dụng thiết kế chéo 3 giai đoạn hoặc 4 giai đoạn.

3.2 Đánh giá độ hòa tan *in vitro*

Các khía cạnh chung của đánh giá độ hòa tan *in vitro* được trình bày ngắn gọn tại phụ lục I, bao gồm những yêu cầu cơ bản về cách sử dụng hệ số tương đồng (f_2 -test).

3.2.1 Đánh giá độ hòa tan *in vitro* bổ sung cho các nghiên cứu tương đương sinh học

Cần báo cáo kết quả đánh giá độ hòa tan *in vitro* của lô thuốc thử và thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học trong ba dung dịch đệm khác nhau (thường là đệm pH 1,2; 4,5 và 6,8) và môi trường mong muốn thuốc giải phóng (môi trường QC, nếu cần và sẵn có). Đối với các dạng bào chế đặc biệt như ODT (viên nén phân tán trong miệng), có thể phải áp dụng những điều kiện thí nghiệm khác. Cần báo cáo kết quả dưới dạng tỷ lệ phần trăm lượng được chất được hòa tan so với nhãn theo thời gian, bao gồm giá trị trung bình và thống kê tóm tắt thông số này.

Trừ khi có lý do hợp lý, các mức tiêu chuẩn về độ hòa tan *in vitro* được sử dụng để kiểm tra chất lượng thuốc cần được xác định từ dữ liệu độ hòa tan của lô thuốc thử đã được chứng minh tương đương sinh học với thuốc đối chứng (xem Phụ lục I).

Trường hợp kết quả so sánh độ hòa tan *in vitro* của các lô không phản ánh tương đương sinh học như được chứng minh bằng thử nghiệm *in vivo*, ưu tiên sử dụng kết quả của thử nghiệm *in vivo*. Tuy nhiên, cần chỉ rõ và giải thích nguyên nhân dẫn đến sự khác nhau giữa hai thử nghiệm này.

3.2.2 Đánh giá độ hòa tan *in vitro* để cung cấp dữ liệu cho xem xét miễn thử các hàm lượng khác

Dữ liệu độ hòa tan *in vitro* thích hợp được dùng để khẳng định cho sự phù hợp của việc miễn thử tương đương sinh học *in vivo* thêm cho các hàm lượng khác ngoài hàm lượng đã được nghiên cứu. Do đó, cần đánh giá độ hòa tan ở các môi trường pH khác nhau như đã đề cập ở phần trên đây (thường là pH 1,2; 4,5 và 6,8) trừ khi có lý do hợp lý. Cần chứng minh tính tương đồng về độ hòa tan *in vitro* (xem phụ lục I) ở tất cả các điều kiện đối với các hàm lượng khác nhau của thuốc đã thử, tức là giữa (các) hàm lượng khác còn lại so với hàm lượng (lô) đã dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo*.

Trong các môi trường pH mà điều kiện hòa tan thích hợp không thể đạt được với tất cả các hàm lượng, độ hòa tan *in vitro* có thể khác nhau giữa các hàm lượng. Tuy nhiên, cần so sánh với hàm lượng tương ứng của thuốc đối chứng để xác nhận rằng sự khác biệt này chỉ liên quan đến dược chất mà không liên quan đến công thức bào chế. Ngoài ra, cơ sở đăng ký có thể cung cấp biểu đồ hòa tan tương đồng ở cùng mức liều (ví dụ, hai viên nén 5 mg có thể được so sánh với một viên nén 10 mg).

3.3 Báo cáo nghiên cứu

3.3.1 Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học

Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học là bộ tài liệu đầy đủ gồm đề cương nghiên cứu, tiến hành nghiên cứu và đánh giá kết quả nghiên cứu. Báo cáo này cần được viết theo mẫu nêu tại PHỤ LỤC IV (mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN) và có chữ ký của nghiên cứu viên. (Các) nghiên cứu viên chịu trách nhiệm từng phần của nghiên cứu (nếu có) cần ký tên vào mục tương ứng của báo cáo.

Cần ghi rõ tên và vị trí của (các) nghiên cứu viên phụ trách nghiên cứu, nơi thực hiện và thời gian thực hiện nghiên cứu. Các bản xác nhận kiểm tra, thanh tra (nếu có) cần bao gồm trong báo cáo.

Báo cáo nghiên cứu cần ghi đầy đủ tên, hàm lượng, dạng bào chế, số lô sản xuất, nhà sản xuất, ngày hết hạn sử dụng và xuất xứ (tên quốc gia đã cung cấp mẫu thuốc) của thuốc đối chứng.

Đồng thời, cũng cần cung cấp đầy đủ tên và công thức của (các) thuốc thử đã sử dụng trong nghiên cứu. Thông tin về cỡ lô, số lô, ngày sản xuất và nếu có thể- ngày hết hạn của thuốc thử cũng cần được nêu trong báo cáo.

Phiếu phân tích của các lô thuốc thử và thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu cần đưa vào phần phụ lục của báo cáo nghiên cứu.

Cần trình bày chi tiết các dữ liệu về nồng độ thuốc, dữ liệu được động học và phân tích thống kê.

3.3.2 Các dữ liệu khác cần đưa vào hồ sơ đăng ký

Cơ sở đăng ký cần nộp một bản tuyên bố đã ký tên xác nhận thuốc thử có cùng lượng các thành phần trong công thức và được sản xuất theo cùng một quy trình như thuốc nộp hồ sơ đăng ký lưu hành cho cơ quan quản lý. Cần xác nhận rõ chế phẩm thử đã được nâng cỡ lô sản xuất hay chưa. Cần cung cấp biểu đồ độ hòa tan so sánh (xem mục 3.2).

Các dữ liệu đầy đủ và chi tiết để có thể tính toán lại các thông số được động học và phân tích thống kê, ví dụ dữ liệu về thời điểm lấy mẫu thực tế, nồng độ thuốc, giá trị các thông số được động học của mỗi người tình nguyện trong từng giai đoạn và bảng phân bố ngẫu nhiên khi dùng thuốc cần được chuẩn bị sẵn dưới dạng bản điện tử thích hợp (như định dạng excel hoặc text được phân cách bởi các khoảng trống và dấu phẩy) để cung cấp cho cơ quan quản lý khi có yêu cầu.

3.4 Đăng ký thay đổi

Nếu một thuốc được thay đổi công thức so với thuốc ban đầu đã được phê duyệt hoặc thay đổi phương pháp sản xuất theo hướng có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc, cần thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo*, trừ trường hợp có biện giải xác đáng. Bất kỳ biện giải nào được đưa ra cần dựa trên những sự cân nhắc chung, ví dụ như các căn cứ nêu tại phụ lục III, hoặc một tương quan *in vitro*/*in vivo* có thể chấp nhận đã được thiết lập hay chưa.

Trong các trường hợp chế phẩm trước khi tiến hành thay đổi đã được nghiên cứu sinh khả dụng và mối tương quan thích hợp giữa độ hòa tan *in vitro* và được động học *in vivo* đã được thiết lập, có thể miễn thực hiện tương đương sinh học *in vivo* đối với chế phẩm sau khi thay đổi nếu biểu đồ hòa tan *in vitro* của thuốc mới tương đồng với thuốc đã được phê duyệt trong các điều kiện thử giống như điều kiện sử dụng để thiết lập mối tương quan nói trên (xem Phụ lục I).

Khi thực hiện những thay đổi đối với một thuốc generic, thuốc được dùng để so sánh trong nghiên cứu tương đương sinh học thường là một lô thuốc đối chứng đang lưu hành. Nếu thuốc đối chứng theo qui định hiện không có lưu hành trên thị trường, có thể tiến hành so sánh với thuốc đã được phê duyệt trước đó (tức là thuốc generic trước khi thay

đổi đã được phê duyệt), tuy nhiên, điều này cần được biện giải thích hợp. Đối với những thay đổi không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học, cần thực hiện theo những khuyến cáo và những quy định đã được đưa ra trong hướng dẫn hiện hành khác của cơ quan quản lý.

CÁC KHÁI NIỆM

Tương đương bào chế

Các chế phẩm thuốc được coi là tương đương bào chế nếu chúng cùng chứa một (hoặc một số) dược chất với cùng hàm lượng, cùng dạng bào chế và đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng tương tự hoặc tương đương nhau.

Tương đương bào chế không nhất thiết phải bao hàm tương đương sinh học do những khác biệt về tá dược và/ hoặc quy trình sản xuất có thể thúc đẩy hoặc làm chậm quá trình hòa tan và/ hoặc hấp thu.

Thế phẩm bào chế

Thế phẩm bào chế là các chế phẩm thuốc khác nhau về dạng muối, ester, ether, dạng đồng phân, hỗn hợp các đồng phân, phức chất hoặc dẫn chất của cùng một thành phần có hoạt tính hoặc khác nhau về dạng bào chế hoặc hàm lượng.

Các thông số dược động học

$Ae_{(0-t)}$	Lượng thuốc bài tiết tích lũy trong nước tiểu dưới dạng không biến đổi từ khi sử dụng thuốc cho đến thời điểm t;
$AUC_{(0-t)}$	Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương từ khi sử dụng thuốc cho đến điểm lấy mẫu cuối cùng có thể định lượng tại thời điểm t;
$AUC_{(0-\infty)}$	Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương ngoại suy tới thời điểm ở vô cùng;
$AUC_{(0-\tau)}$	AUC trong một khoảng liều tại trạng thái ổn định;
$AUC_{(0-72h)}$	Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương từ khi sử dụng thuốc cho đến thời điểm 72 giờ;
C_{max}	Nồng độ đỉnh trong huyết tương;
$C_{max,ss}$	Nồng độ đỉnh tại trạng thái ổn định;
Diện tích còn lại	Phần diện tích được ngoại suy ($AUC(0-\infty) - AUC(0-t)$)/ $AUC(0-\infty)$;
$R_{max} = \left(\frac{dAe}{dt}\right)_{max}$	Tốc độ bài tiết tối đa qua nước tiểu;
t_{max}	Thời gian đạt được C_{max} ;
$t_{max,ss}$	Thời gian đạt được $C_{max,ss}$;
$t_{1/2}$	Nửa đời của thuốc trong huyết tương;

λ_z : Hằng số tốc độ thải trừ pha cuối;
SmPC Tóm tắt đặc tính sản phẩm.

PHỤ LỤC I

Thử độ hòa tan và tính tương đồng của biểu đồ hòa tan

1. Các khía cạnh chung của phép thử độ hòa tan liên quan đến sinh khả dụng

Trong phát triển thuốc, thử nghiệm độ hòa tan được sử dụng như một công cụ để phát hiện các yếu tố về bào chế đang có ảnh hưởng và có thể có tác động lớn đến sinh khả dụng của thuốc. Ngay sau khi công thức và quy trình sản xuất được xác định, thử nghiệm đánh giá độ hòa tan được sử dụng để kiểm tra chất lượng khi nâng cỡ lô sản xuất và để đảm bảo tính đồng nhất giữa các lô cũng như đảm bảo biểu đồ hòa tan của các lô sản xuất sau là tương tự biểu đồ hòa tan của các lô sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng then chốt. Ngoài ra, trong một số trường hợp, có thể sử dụng thử nghiệm đánh giá độ hòa tan để làm cơ sở cho việc miễn thử tương đương sinh học. Do đó, nghiên cứu độ hòa tan có thể phục vụ cho một số mục đích sau đây:

i – Đánh giá chất lượng thuốc

- Để thu được thông tin về những lô thuốc thử sử dụng trong các nghiên cứu tương đương sinh học và các nghiên cứu lâm sàng then chốt nhằm cung cấp dữ liệu cho việc xác lập các thông số kỹ thuật trong kiểm tra chất lượng
- Được sử dụng làm công cụ trong kiểm tra chất lượng để chứng minh tính ổn định trong sản xuất
- Để có thông tin về thuốc đối chứng sử dụng trong các nghiên cứu sinh khả dụng/tương đương sinh học và các nghiên cứu lâm sàng then chốt.

ii - Sử dụng thay thế cho nghiên cứu tương đương sinh học

- Để chứng minh tính tương đồng giữa các công thức bào chế khác nhau của một dược chất và thuốc tham chiếu (miễn thử tương đương sinh học, ví dụ đối với các trường hợp thay đổi, thay đổi công thức trong quá trình phát triển và các thuốc generic- xem mục 3.2 và Phụ lục III)
- Để đánh giá tính đồng nhất giữa các lô của các thuốc (thử và đối chứng), được sử dụng làm cơ sở để lựa chọn những lô thích hợp cho nghiên cứu *in vivo*.

Cần xây dựng phương pháp thử cho chế phẩm liên quan dựa trên những yêu cầu chung và/ hoặc yêu cầu cụ thể được quy định trong dược điển. Trong trường hợp những yêu cầu này được xem là không phù hợp và/ hoặc không phản ánh độ hòa tan *in vivo* (tương thích sinh học), có thể cân nhắc sử dụng những phương pháp thay thế nếu chứng minh được những phương pháp này có khả năng nhận biết và phân biệt sự khác nhau giữa các lô với kết quả chấp nhận hay không chấp nhận thuốc *in vivo*. Phải luôn luôn lưu ý đến các thông tin mới nhất bao gồm sự tác động qua lại của các đặc tính suy ra từ hệ thống phân loại sinh dược BCS và dạng bào chế.

Cần lấy đủ số lượng mẫu tại các thời điểm khác nhau để thu được biểu đồ hòa tan có ý nghĩa và cần lấy mẫu tối thiểu mỗi 15 phút một lần. Khuyến cáo lấy mẫu thường xuyên hơn trong giai đoạn có sự thay đổi lớn nhất về biểu đồ hòa tan. Đối với các thuốc có tốc độ hòa tan nhanh (hòa tan hoàn toàn trong 30 phút), có thể phải lấy mẫu 5 hoặc 10 phút một lần để có dữ liệu đầy đủ.

Nếu một dược chất được coi là có khả năng tan tốt, dược chất này thường sẽ không có vấn đề về sinh khả dụng nếu dạng bào chế có khả năng hòa tan nhanh trong khoảng pH sinh lý và các tá dược trong công thức được xác định là không ảnh hưởng đến sinh khả dụng. Trái lại, nếu một dược chất được coi là có độ tan kém hoặc hạn chế, giai đoạn hạn chế tốc độ hấp thu có thể là quá trình hòa tan dược chất từ dạng bào chế. Điều này cũng đúng với trường hợp sử dụng tá dược kiểm soát sự giải phóng và tiếp theo đó là hòa tan dược chất. Trong các trường hợp này, khuyến cáo tiến hành thử ở nhiều điều kiện khác nhau với quy trình lấy mẫu thích hợp.

2. Tính tương đồng của biểu đồ hòa tan

Đánh giá tính tương đồng của biểu đồ hòa tan và bất kì kết luận nào suy ra từ kết quả (ví dụ, làm cơ sở để miễn thử tương đương sinh học) chỉ có thể được coi là có giá trị nếu biểu đồ hòa tan được mô tả đầy đủ với số lượng điểm lấy mẫu đủ lớn.

Đối với các thuốc giải phóng ngay, ngoài những hướng dẫn đã được đề cập tại mục 1 trên đây, cần so sánh tại thời điểm 15 phút để xác định xem thuốc đã đạt được trạng thái hòa tan hoàn toàn trước khi ra khỏi dạ dày hay chưa.

Khi tỷ lệ thuốc hòa tan trong 15 phút vượt quá 85%, biểu đồ hòa tan có thể được coi là tương đồng mà không cần thực hiện thêm những đánh giá về mặt toán học khác.

Trong trường hợp lượng thuốc hòa tan trong vòng 15 phút không đạt trên 85% nhưng đạt được trong vòng 30 phút, cần lấy mẫu tại ít nhất ba thời điểm: thời điểm đầu tiên là trước 15 phút, thời điểm thứ hai tại 15 phút và thời điểm thứ ba khi tỷ lệ thuốc giải phóng được khoảng 85%.

Đối với dạng thuốc giải phóng biến đổi, cần tuân theo hướng dẫn được xây dựng riêng cho dạng bào chế này.

Có thể xác định tính tương đồng của độ hòa tan sử dụng đại lượng thống kê f_2 như sau:

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R_t - T_t]^2}{n}}} \right]$$

Trong công thức này, f_2 là hệ số tương đồng, n là số điểm lấy mẫu, $R(t)$ là trung bình của tỷ lệ phần trăm thuốc đối chứng được hòa tan tại thời điểm t kể từ khi bắt đầu thử nghiệm; $T(t)$ là trung bình của tỷ lệ phần trăm thuốc thử được hòa tan tại thời điểm t kể từ khi bắt đầu thử nghiệm. Đối với cả thuốc thử và thuốc đối chứng, cần xác định tỷ lệ phần trăm thuốc hòa tan.

Đánh giá hệ số tương đồng theo các điều kiện sau đây:

- Tối thiểu 3 thời điểm lấy mẫu (không tính thời điểm bắt đầu)
- Các thời điểm lấy mẫu cần giống nhau giữa hai thuốc so sánh
- Có ít nhất mười hai giá trị riêng biệt cho mỗi thời điểm đối với mỗi thuốc
- Không lấy quá một giá trị trung bình tỷ lệ phần trăm thuốc hòa tan $> 85\%$ cho mỗi thuốc.
- Độ lệch chuẩn tương đối hoặc hệ số biến thiên của một chế phẩm cần nhỏ hơn 20% đối với điểm lấy mẫu đầu tiên và dưới 10% đối với điểm thứ hai trở đi.

Giá trị f_2 từ 50 đến 100 phản ánh biểu đồ hòa tan của hai thuốc là tương đồng với nhau.

Nếu thống kê giá trị f_2 không phù hợp, có thể so sánh tính tương đồng bằng phương pháp phụ thuộc hoặc không phụ thuộc mô hình, ví dụ, so sánh thống kê đa biến giữa các thông số của hàm Weibull hoặc tỷ lệ phần trăm thuốc được hòa tan tại các thời điểm khác nhau.

Các phương pháp thống kê thay thế cho thống kê f_2 để đánh giá sự tương đồng của biểu đồ hòa tan cũng được xem xét chấp nhận nếu phương pháp sử dụng có hiệu lực về mặt thống kê và kết quả được giải thích thỏa đáng.

Giới hạn cho phép của tính tương đồng cần được xác định trước và phải được giải thích đầy đủ, không nên khác nhau quá 10%. Ngoài ra, sự biến thiên về độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng cũng cần tương tự nhau, tuy nhiên, cũng có thể chấp nhận trường hợp chế phẩm thử có mức độ biến thiên thấp hơn.

Cũng cần cung cấp bằng chứng về việc đã thẩm định phần mềm thống kê. Cần mô tả rõ và giải thích chi tiết về các bước tiến hành khi áp dụng quy trình này kèm theo bảng tóm tắt thích hợp.

PHỤ LỤC II

Yêu cầu về nghiên cứu tương đương sinh học cho các dạng bào chế khác

Mặc dù hướng dẫn này liên quan đến các thuốc giải phóng ngay, Phụ lục II đưa ra một số hướng dẫn chung về những yêu cầu đối với dữ liệu tương đương sinh học của các dạng bào chế khác và kiểu đặc biệt của dạng bào chế giải phóng ngay.

Khi chế phẩm thử khác chế phẩm đối chứng về dạng muối, ester, ether, đồng phân, hỗn hợp đồng phân, phức chất hoặc dẫn chất của hoạt chất, cần chứng minh tương đương sinh học *in vivo*. Tuy nhiên, khi chế phẩm thử và chế phẩm đối chứng chứa được chất giống nhau (hoặc chứa các muối có đặc tính tương tự nhau được trình bày tại phụ lục III, mục III), trong một số trường hợp, có thể không cần thực hiện các nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* như mô tả dưới đây và trong Phụ lục III.

Các dạng bào chế giải phóng ngay dùng đường uống có tác dụng toàn thân

Đối với các dạng bào chế như viên nén, viên nang và hỗn dịch uống, cần thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học trừ khi được áp dụng miễn thử sinh học (xem PHỤ LỤC III). Với các viên nén rã trong miệng và các loại dung dịch uống, áp dụng những khuyến cáo riêng được mô tả dưới đây.

Viên nén phân tán trong miệng

Viên nén phân tán trong miệng (ODT) được bào chế để phân tán nhanh trong miệng. Vị trí đặt trong miệng và thời gian tiếp xúc có thể đóng vai trò quan trọng trong trường hợp được chất được hòa tan trong miệng, đồng thời có thể được hấp thu trực tiếp qua niêm mạc miệng. Tùy thuộc vào từng thuốc, ví dụ, có thể nuốt được chất đã được bao và quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa sẽ xuất hiện sau đó. Nếu có thể chứng minh được chất không được hấp thu tại khoang miệng mà được nuốt và hấp thu tại đường tiêu hóa, có thể được xem xét miễn thử tương đương sinh học đối với chế phẩm dựa trên BCS (xem Phụ lục III). Nếu không thể chứng minh điều này, cần đánh giá tương đương sinh học trên người.

Nếu chế phẩm thử ODT là sự phát triển tiếp theo của một thuốc dùng đường miệng khác, khuyến cáo thực hiện một nghiên cứu ba giai đoạn để đánh giá viên nén rã trong miệng khi được sử dụng kèm hoặc không kèm chất lỏng. Tuy nhiên, nếu tương đương sinh học được thiết lập giữa thuốc ODT không dùng cùng với nước và thuốc đối chứng được dùng cùng với nước trong một nghiên cứu 2 giai đoạn, có thể ngoại suy tương đương sinh học cho ODT khi dùng cùng với nước.

Nếu ODT là một chế phẩm generic được so sánh với một thuốc đối chứng là ODT đã được phê duyệt, cần lưu ý những khuyến cáo sau đây khi thiết kế nghiên cứu:

- Nếu chế phẩm tham chiếu có thể được sử dụng kèm hoặc không kèm nước, cần chứng minh tương đương sinh học trong điều kiện không dùng cùng với nước do điều kiện này phản ánh tốt hơn mục đích sử dụng của dạng bào chế ODT. Điều này đặc biệt quan trọng khi dược chất có thể được hòa tan và hấp thu một phần tại khoang miệng. Nếu tương đương sinh học được chứng minh khi không dùng cùng với nước, có thể ngoại suy tương đương sinh học trong trường hợp dùng thuốc cùng với nước.
- Nếu chế phẩm tham chiếu chỉ được sử dụng trong một điều kiện (ví dụ, chỉ dùng cùng với nước), cần đánh giá tương đương sinh học trong điều kiện này (sử dụng thiết kế chéo đôi quy ước).
- Nếu chế phẩm tham chiếu chỉ được sử dụng trong một điều kiện (ví dụ, chỉ dùng cùng với nước) và chế phẩm thử được dự kiến có thêm một cách dùng khác (ví dụ, không dùng cùng với nước), cần so sánh chế phẩm thử được dùng theo cách mới và cách thông thường với chế phẩm tham chiếu được dùng theo cách thông thường (thiết kế chéo 6 trình tự, 3 giai đoạn và 3 phương án dùng thuốc).

Trong các nghiên cứu đánh giá thuốc ODT ở điều kiện không dùng cùng với nước, cần làm ướt miệng bằng cách uống 20 ml nước ngay trước khi đặt viên ODT trên lưỡi. Khuyến cáo không dùng chất lỏng trong vòng một giờ kể từ khi dùng thuốc.

Các dạng bào chế dùng đường miệng khác như phim rã trong miệng, viên nén hoặc phim dính trong niêm mạc miệng, viên nén đặt dưới lưỡi và viên nhai có thể được đánh giá tương tự như ODT. Các nghiên cứu tương đương sinh học cần được thực hiện theo khuyến cáo cách sử dụng sản phẩm.

Dung dịch uống

Nếu thuốc thử là một dung dịch uống trong nước tại thời điểm dùng thuốc và chứa được chất với nồng độ tương tự một dung dịch uống đã được phê duyệt, thuốc thử này có thể được miễn thử tương đương sinh học. Tuy nhiên, nếu sử dụng tá dược có khả năng ảnh hưởng đến nhu động đường tiêu hóa (như sorbitol, mannitol...), khả năng hấp thu (như chất diện hoạt hoặc những tá dược có thể ảnh hưởng đến protein vận chuyển), độ tan *in vivo* (như các đồng dung môi) hoặc độ ổn định *in vivo* của dược chất, cần tiến hành đánh giá tương đương sinh học, trừ khi sự khác biệt về lượng của những tá dược này có thể được giải thích đầy đủ bằng cách tham chiếu với các dữ liệu khác. Các yêu cầu về tính tương tự của tá dược áp dụng cho dung dịch uống tương tự các yêu cầu được đề cập trong phần Miễn thử sinh học (xem Phụ lục III, mục IV.2 Tá dược).

Trong trường hợp thuốc thử là một dung dịch uống được dự định tương đương sinh học với một thuốc ở dạng bào chế giải phóng ngay dùng đường miệng khác, cần tiến hành đánh giá tương đương sinh học.

Dạng bào chế phối hợp cố định

Những yêu cầu về tương đương sinh học đối với trường hợp này được trình bày trong “Hướng dẫn phát triển lâm sàng chế phẩm thuốc phối hợp cố định”. Khả năng được miễn thử sinh học đối với Chế phẩm thuốc phối hợp cố định được trình bày tại Phụ lục III, mục V.

Dạng bào chế giải phóng ngay có tác dụng toàn thân không dùng đường miệng

Mục này áp dụng đối với một số dạng thuốc như dạng đặt trực tràng. Nhìn chung, cần tiến hành đánh giá tương đương sinh học. Có thể cân nhắc miễn thử tương đương sinh học trong trường hợp chế phẩm thử là dung dịch chứa dược chất với nồng độ tương tự một dung dịch thuốc đã được phê duyệt và giống với dung dịch tham chiếu về thành phần định tính và định lượng của các tá dược (các điều kiện như đã trình bày với dạng dung dịch uống có thể áp dụng trong trường hợp này).

Dung dịch tiêm

Nhìn chung, không yêu cầu đánh giá tương đương sinh học nếu chế phẩm được sử dụng dưới dạng dung dịch nước để truyền tĩnh mạch chứa cùng dược chất với chế phẩm đã được phê duyệt đang lưu hành. Tuy nhiên, nếu bất kỳ tá dược nào có tương tác với dược chất (ví dụ, tạo phức) hoặc ảnh hưởng đến sự phân bố của dược chất, cần tiến hành đánh giá tương đương sinh học trừ khi hai chế phẩm chứa các tá dược giống nhau với hàm lượng tương tự nhau và phải chứng minh được bất kỳ sự khác biệt nào về lượng của các loại tá dược đều không ảnh hưởng đến dược động học của hoạt chất.

Trường hợp dùng thuốc theo những đường tiêm khác, như tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, và chế phẩm thử là cùng một loại dung dịch (dung dịch nước hoặc dầu), cùng nồng độ hoạt chất và cùng thành phần tá dược với khối lượng tương đương như chế phẩm đã được phê duyệt đang lưu hành, không yêu cầu đánh giá tương đương sinh học. Ngoài ra, không yêu cầu đánh giá tương đương sinh học đối với dạng thuốc tiêm là dung dịch trong nước chứa các loại tá dược tương tự nhau với khối lượng tương đương, nếu có thể chứng minh tá dược được sử dụng không ảnh hưởng đến độ nhớt của thuốc.

Dạng bào chế liposom, micell và nhũ tương để tiêm truyền tĩnh mạch

- **Dạng liposom:** Các vấn đề về dược động học liên quan đến dạng bào chế liposom để tiêm truyền tĩnh mạch cần được xem xét đặc biệt và không được đề cập trong hướng dẫn này.
- **Nhũ tương:** Nhũ tương thường không được miễn thử sinh học. Tuy nhiên, có thể cân nhắc miễn thử sinh học cho dạng bào chế nhũ tương trong các trường hợp sau đây:

- (a) chế phẩm thuốc không được thiết kế để kiểm soát sự giải phóng hoặc di chuyển dược chất
- (b) cách dùng và tốc độ đưa thuốc vào cơ thể tương tự chế phẩm đã được phê duyệt đang lưu hành

Trong những trường hợp này, thành phần công thức của chế phẩm thử cần tương tự như thành phần công thức của nhũ tương đã được phê duyệt đang lưu hành cả về định tính và định lượng và cần cung cấp dữ liệu thích hợp để chứng minh những đặc tính lý hóa tương đồng bao gồm kích thước phân bố của pha lipid đã phân tán cùng với việc xem xét các đặc tính có liên quan khác của nhũ tương, ví dụ đặc tính bề mặt gồm thế zeta và tính chất lưu biến.

- **Lipid dùng để cung cấp chất dinh dưỡng dùng đường tiêm tĩnh mạch** có thể được miễn thử sinh học nếu cung cấp đầy đủ dữ liệu để chứng minh tính tương tự về đặc tính lý hóa. Có thể biện giải sự khác biệt về thành phần dựa trên bản chất và mục đích điều trị của dạng bào chế này.
- **Dạng bào chế tạo micell:** dung dịch micell để dùng theo đường tĩnh mạch có thể được xem là dung dịch ‘phức tạp’ và do đó, thường không được xem xét miễn thử sinh học. Tuy nhiên, có thể cân nhắc miễn thử sinh học với dạng bào chế micell trong những trường hợp sau đây:

- (a) Micell được pha loãng nhanh và chế phẩm thuốc không được thiết kế để kiểm soát việc giải phóng hoặc phân bố thuốc.
- (b) Cách dùng và tốc độ đưa thuốc vào cơ thể tương tự như chế phẩm đã được phê duyệt đang lưu hành.
- (c) Tá dược không ảnh hưởng đến sự phân bố dược chất.

Trong những trường hợp trên, thành phần của dịch truyền micell tại thời điểm ngay trước khi sử dụng cần tương tự với chế phẩm tham chiếu đã được phê duyệt về mặt định tính và định lượng, đồng thời cần cung cấp đầy đủ dữ liệu để chứng minh tính tương tự về đặc tính lý hóa. Ví dụ, nồng độ micell tới hạn, khả năng hòa tan của thuốc (như nồng độ chất tan thêm vào tối đa), dược chất tự do và liên kết, kích thước micell.

Điều này cũng áp dụng đối với những thay đổi nhỏ về thành phần định tính hoặc định lượng trong công thức với điều kiện không có bất cứ thay đổi nào về lượng hoặc loại các chất diện hoạt được sử dụng.

Dạng bào chế giải phóng biến đổi có tác dụng toàn thân

Dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng qua da hoặc đường uống

Các yêu cầu thử tương đương sinh học phù hợp với hướng dẫn riêng cho dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng qua da hoặc đường uống: Mục II (Đánh giá được động học và lâm sàng) (CPMP/EWP/280/96).

Dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da

Đối với dạng hỗn dịch hoặc phức chất hoặc bất kỳ phức hợp nào được bào chế với mục đích trì hoãn hoặc kéo dài quá trình giải phóng được chất để tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, việc chứng minh tương đương sinh học cần tuân thủ những quy định đối với dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng ngoài mạch, ví dụ, dạng bào chế qua da theo hướng dẫn tương ứng.

Thuốc dùng tại chỗ để có tác dụng tại chỗ

Đối với các thuốc sử dụng tại chỗ (sau khi đưa vào miệng, mũi, phổi, mắt, da, trực tràng, âm đạo...) với mục đích thu được đáp ứng tại vị trí đưa thuốc, các khuyến cáo cụ thể được trình bày trong những hướng dẫn riêng (ví dụ, CPMP/EWP/4151/00 rev 1, CPMP/EWP/239/95).

Có thể miễn cung cấp dữ liệu tương đương nếu chế phẩm thử là dung dịch thuốc, ví dụ thuốc nhỏ mắt, thuốc xịt mũi hoặc dung dịch bôi ngoài da, với điều kiện chế phẩm thử có cùng bản chất dung dịch (nước hoặc dầu), chứa cùng một dược chất với cùng một nồng độ như chế phẩm tham chiếu đã được phê duyệt đang lưu hành. Có thể chấp nhận những khác biệt nhỏ về thành phần tá dược nếu các đặc tính bào chế quan trọng của chế phẩm thử và chế phẩm đối chiếu giống nhau hoặc tương tự nhau. Bất kỳ khác biệt nào về thành phần định tính và định lượng của các tá dược phải được giải thích thỏa đáng về ảnh hưởng của những khác biệt này đến tương đương điều trị. Cách dùng thuốc và dụng cụ để đưa thuốc vào cơ thể cũng cần tương tự như chế phẩm tham chiếu trừ khi được biện giải thích hợp.

Trong trường hợp sử dụng thuốc tại chỗ dẫn tới phơi nhiễm toàn thân và có nguy cơ gây ra các tác dụng không mong muốn toàn thân, cần xác định mức độ phơi nhiễm toàn thân. Cần chứng minh rằng phơi nhiễm toàn thân của chế phẩm thử không lớn hơn so với chế phẩm đối chứng, tức là giới hạn trên của khoảng tin cậy 90% không được vượt quá giới hạn cho phép trên của tương đương sinh học là 125,00%.

Chất khí

Nếu chế phẩm thuốc ở dạng khí để hít, không yêu cầu thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học.

PHỤ LỤC III

Miễn thử sinh học dựa trên BCS

I. Giới thiệu

Miễn thử sinh học dựa trên BCS (Hệ thống phân loại sinh dược) là một hướng tiếp cận nhằm làm giảm các nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo*, tức là có thể sử dụng các dữ liệu khác để thay thế cho dữ liệu tương đương sinh học *in vivo*. Nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* có thể được miễn nếu có thể sử dụng các dữ liệu *in vitro* để dự đoán tương đương sinh học *in vivo*.

Quy định miễn thử tương đương sinh học chỉ áp dụng cho các dược chất tan tốt, khả năng hấp thu đã được xác định trên người và không thuộc nhóm khoảng điều trị hẹp (xem mục 3.1.9). Quy định này có thể áp dụng với chế phẩm thuốc rắn ở dạng giải phóng ngay dùng đường miệng có tác dụng toàn thân và có cùng dạng bào chế như thuốc đối chứng. Tuy nhiên, điều này không áp dụng đối với dạng bào chế đặt dưới lưỡi, dính vào niêm mạc miệng và dạng bào chế giải phóng biến đổi. Đối với thuốc phân tán trong miệng, chỉ có thể áp dụng hướng tiếp cận miễn thử sinh học dựa trên BCS khi đã chứng minh được thuốc không hấp thu tại khoang miệng.

Cần làm rõ việc áp dụng miễn thử sinh học dựa trên BCS với cơ quan quản lý dược mỗi quốc gia.

II. Tóm tắt các yêu cầu

Miễn thử sinh học dựa trên BCS có thể áp dụng đối với một chế phẩm thuốc giải phóng ngay nếu:

- Dược chất đã được chứng minh là có khả năng tan tốt và hấp thu hoàn toàn (nhóm I theo BCS; xem chi tiết tại mục III.1 và III.2) và
- Đặc tính hòa tan *in vitro* của thuốc thử và thuốc đối chứng đã được chứng minh là rất nhanh (tan > 85% trong vòng 15 phút) hoặc nhanh và tương tự nhau (tan 85% trong vòng 30 phút), dựa trên các quy định cụ thể (xem tại mục IV.1) và
- Các tá dược có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng phải giống nhau về thành phần định tính và định lượng. Nhìn chung, nên sử dụng cùng loại tá dược với hàm lượng tương tự nhau (xem mục IV.2).

Nhìn chung, cần xem xét kỹ các nguy cơ chế phẩm sẽ không phù hợp để được xem xét miễn thử sinh học (ví dụ, hấp thu đặc hiệu tại một vị trí, nguy cơ tương tác với protein vận chuyển tại vị trí hấp thu, thành phần tá dược và nguy cơ điều trị).

III. Dược chất

Nhìn chung, có thể sử dụng thông tin từ các tài liệu tổng quan y văn đáng tin cậy đối với các dược chất đã biết để mô tả những đặc tính quan trọng của dược chất khi áp dụng quy định miễn thử sinh học.

Có thể áp dụng quy định miễn thử sinh học khi (các) dược chất trong thuốc thử và thuốc đối chứng giống nhau. Miễn thử sinh học cũng có thể áp dụng nếu thuốc thử và thuốc đối chứng chứa các muối khác nhau nhưng cùng thuộc nhóm I theo phân loại BCS (tan tốt và hấp thu hoàn toàn; xem mục *III.1* và *III.2*). Không áp dụng miễn thử sinh học khi thuốc thử và thuốc đối chứng khác nhau về dạng ester, ether, đồng phân, hỗn hợp đồng phân, phức chất hoặc dẫn chất của dược chất do những khác biệt này có thể dẫn tới sự khác biệt về sinh khả dụng và không thể được ngoại suy bằng cách sử dụng các thử nghiệm theo quy định miễn thử sinh học dựa trên BCS.

Dược chất không được thuộc nhóm các thuốc có ‘khoảng điều trị hẹp’ (xem mục 3.1.9 về các thuốc có khoảng điều trị hẹp).

III.1 Độ tan

Cần xác định và biện giải dữ liệu độ tan của dược chất theo pH. Dược chất được coi là tan tốt nếu liều đơn cao nhất của thuốc ở dạng bào chế giải phóng ngay được hòa tan hoàn toàn trong 250 ml dung dịch đệm có pH 1 - 6,8 ở 37°C. Thử nghiệm này cần được thực hiện với ít nhất ba dung dịch đệm trong khoảng pH nói trên (ưu tiên pH 1,2, 4,5 và 6,8) và với dung dịch đệm có pH bằng pKa nếu pKa cũng nằm trong khoảng pH này.

Tại mỗi điều kiện pH, cần tiến hành xác định lặp lại vài lần để phân loại độ tan chính xác (ví dụ, phương pháp bình lắc hoặc phương pháp thích hợp khác). pH dung dịch cần được kiểm tra trước và sau khi thêm dược chất vào dung dịch đệm.

III.2 Hấp thu

Chứng minh khả năng hấp thu hoàn toàn trên người là điều kiện ưu tiên để áp dụng miễn thử sinh học dựa trên BCS. Trong trường hợp này, dược chất được coi là được hấp thu hoàn toàn khi mức độ hấp thu $\geq 85\%$. Nhìn chung, việc hấp thu hoàn toàn liên quan đến tính thẩm cao.

Cần chứng minh khả năng thuốc được hấp thu hoàn toàn dựa vào các nghiên cứu đáng tin cậy trên người. Dữ liệu từ các nghiên cứu

- Sinh khả dụng tuyệt đối hoặc
- Cân bằng khối lượng

có thể được sử dụng làm cơ sở để chứng minh điều này.

Khi sử dụng dữ liệu từ các nghiên cứu cân bằng khối lượng làm cơ sở để chứng minh khả năng hấp thu hoàn toàn, cần đảm bảo rằng chất chuyển hóa đã được tính đến khi xác định phần thuốc được hấp thu sau quá trình hấp thu. Do đó, khi dựa vào tổng hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu, cần đảm bảo rằng không xảy ra quá trình giáng hóa hoặc chuyển hóa được chất không biến đổi trong dịch dạ dày hoặc dịch ruột. Các chất chuyển hóa oxy hóa Pha I và liên hợp Pha II chỉ có thể xuất hiện sau khi hấp thu (tức là không thể xuất hiện trong dịch dạ dày hoặc ruột). Như vậy, dữ liệu từ các nghiên cứu cân bằng khối lượng phản ánh khả năng hấp thu hoàn toàn nếu tổng lượng chất mẹ tìm thấy trong nước tiểu và các chất chuyển hóa oxy hóa Pha I và liên hợp Pha II tìm thấy trong nước tiểu và phân đạt $\geq 85\%$ liều.

Các quy định chặt chẽ hơn sẽ được áp dụng đối với các chất đề xuất vào nhóm I theo phân loại BCS nhưng khả năng hấp thu hoàn toàn chưa được chứng minh đầy đủ.

Tương đương sinh học đã báo cáo giữa các thuốc ở dạng rắn và dạng nước của một dược chất cụ thể sử dụng theo đường miệng có thể góp phần chỉ ra rằng sự hạn chế khả năng hấp thu gây ra bởi đặc tính của dạng bào chế (giải phóng ngay) có thể là không đáng kể. Các nghiên cứu đánh giá khả năng thẩm *in vitro* được thực hiện tốt với các chất chuẩn đối chiếu cũng có thể được sử dụng để bổ sung cho dữ liệu *in vivo*.

IV. Chế phẩm thuốc

IV.1 Độ hòa tan *in vitro*

IV.1.1 Các khía cạnh chung

Các nghiên cứu liên quan đến chế phẩm thuốc cần đảm bảo đặc tính giải phóng ngay và thể hiện tính tương tự giữa các chế phẩm nghiên cứu, tức là, chế phẩm thử và chế phẩm tham chiếu thể hiện độ hòa tan *in vitro* tương tự nhau ở điều kiện pH thực nghiệm mô phỏng điều kiện sinh lý. Tuy nhiên, điều này chưa đủ để thiết lập mối tương quan *in vitro/in vivo*. Độ hòa tan *in vitro* cần được đánh giá trong khoảng pH 1 - 6,8 (tối thiểu tại 3 giá trị pH 1,2; 4,5 và 6,8). Có thể cần đánh giá thêm tại trị số pH mà tại đó, độ tan của dược chất thấp nhất. Không cho phép sử dụng bất kỳ chất diện hoạt nào.

Chế phẩm thử và chế phẩm tham chiếu cần đáp ứng các yêu cầu được đưa ra tại mục 3.1.2 trong phần nội dung chính của hướng dẫn này. Theo những yêu cầu đã được đề cập, cần tiến hành nghiên cứu với nhiều hơn một lô của chế phẩm thử và chế phẩm tham chiếu.

Thử nghiệm so sánh độ hòa tan *in vitro* cần đáp ứng những tiêu chuẩn chính thức hiện hành. Theo đó, cần cung cấp tài liệu mô tả chi tiết cách bố trí thí nghiệm và phương pháp phân tích, bao gồm dữ liệu thẩm định phương pháp phân tích. Khuyến cáo sử dụng 12 đơn vị sản phẩm trong mỗi thí nghiệm để có thể tính toán thống kê. Điều kiện thí nghiệm thông thường gồm:

- Thiết bị: cánh khuấy hoặc giỏ quay
- Thể tích môi trường hòa tan: 900 ml hoặc ít hơn
- Nhiệt độ của môi trường hòa tan: 37 ± 1 °C
- Tốc độ quay: thiết bị cánh khuấy - thường là 50 vòng/phút
thiết bị giỏ quay - thường là 100 vòng/phút

- Kế hoạch lấy mẫu: ví dụ, tại các thời điểm 10, 15, 20, 30 và 45 phút
- Đệm: pH 1,0 – 1,2 (thường dùng HCl 0,1N hoặc dịch dạ dày giả -SGF không có enzym), pH 4,5 và pH 6.8 (hoặc dịch ruột giả -SIF không có enzym); (pH cần được duy trì trong toàn bộ thí nghiệm; khuyến cáo dùng dung dịch đệm theo Ph.Eur.)
- Những điều kiện khác: không dùng chất diện hoạt; trong trường hợp viên nang gelatin hoặc viên nén bao gelatin, có thể cho phép sử dụng enzym.

Hồ sơ hoàn chỉnh về thử nghiệm độ hòa tan *in vitro* cần bao gồm đề cương nghiên cứu, thông tin về số lô của thuốc thử và thuốc tham chiếu, điều kiện thử nghiệm chi tiết, thẩm định phương pháp thử, kết quả từng mẫu và kết quả trung bình và thống kê tóm tắt tương ứng.

IV.1.2 Đánh giá kết quả thử độ hòa tan *in vitro*

Chế phẩm thuốc được coi là hòa tan ‘rất nhanh’ khi có trên 85% khối lượng được chất so với nhãn được hòa tan trong 15 phút. Trong trường hợp cả chế phẩm thử và chế phẩm tham chiếu đều đáp ứng điều kiện này, tính tương đồng của biểu đồ hòa tan có thể được chấp nhận mà không cần thực hiện thêm bất kì tính toán nào khác.

Cần chứng minh tính tương đồng trong trường hợp thời gian cần thiết để chế phẩm hòa tan hoàn toàn (ít nhất 85% so với khối lượng ghi trên nhãn) lớn hơn 15 phút nhưng không vượt quá 30 phút. Cần sử dụng hệ số kiểm định f_2 (xem phụ lục I) hoặc những kiểm định thích hợp khác để chứng minh tính tương đồng giữa các biểu đồ hòa tan của thuốc thử và thuốc tham chiếu. Tuy nhiên, việc bàn luận về sự khác nhau của biểu đồ hòa tan và sự liên quan đến hiệu quả lâm sàng/ điều trị của nó được coi là không thích hợp do các nghiên cứu này không phản ánh mối tương quan *in vitro*/ *in vivo*.

IV.2 Tá dược

Mặc dù ảnh hưởng của tá dược trong dạng bào chế giải phóng ngay đến sinh khả dụng của các dược chất tan tốt và hấp thu hoàn toàn (tức là thuộc nhóm I theo phân loại BCS) được xem như là không đáng kể, tuy nhiên, không thể loại trừ hoàn toàn. Do đó, ngay cả khi thuốc thuộc nhóm I theo phân loại BCS, thuốc thử cần chứa cùng loại tá dược với cùng lượng như thuốc tham chiếu.

Theo nguyên tắc chung, đối với các thuốc thuộc nhóm I theo phân loại BCS, cần sử dụng những tá dược đã được thiết lập với hàm lượng thường dùng và cần xem xét, bàn luận những tương tác có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng và/ hoặc các đặc tính hòa tan của thuốc. Cần mô tả chức năng của các tá dược kèm theo giải thích khối lượng của mỗi loại tá dược được sử dụng có nằm trong giới hạn thông thường hay không. Những tá dược có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng như sorbitol, mannitol, natri lauryl sulfat hoặc các chất diện hoạt khác cần được xác định và đánh giá tác động của chúng đến:

- Nhu động đường tiêu hóa
- Mức độ nhạy cảm trong tương tác với dược chất (ví dụ, tạo phức)

- Tính thấm của dược chất
- Tương tác với các protein vận chuyển màng tế bào

Thành phần định tính và định lượng của các tá dược có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc trong công thức thuốc thử và thuốc đối chứng phải như nhau.

V. Dạng phối hợp cố định (FCs)

Miễn thử sinh học dựa trên BCS có thể được áp dụng với chế phẩm phối hợp cố định ở dạng giải phóng ngay nếu tất cả các dược chất trong chế phẩm phối hợp cố định thuộc nhóm I theo phân loại BCS và các tá dược đáp ứng đầy đủ những yêu cầu được đề cập tại mục IV.2. Trong những trường hợp khác, cần tiến hành đánh giá tương đương sinh học *in vivo*.

PHỤ LỤC IV

Mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN

1. Trang tiêu đề
 - 1.1 Tên nghiên cứu
 - 1.2 Tên và địa chỉ của nhà tài trợ
 - 1.3 Tên, người chịu trách nhiệm và địa chỉ của cơ sở nghiên cứu
 - 1.4 Tên và địa chỉ của Nghiên cứu viên chính
 - 1.5 Tên của Nghiên cứu viên lâm sàng/nhân viên y tế
 - 1.6 Tên, người chịu trách nhiệm và địa chỉ của cơ sở xét nghiệm lâm sàng
 - 1.7 Tên, người chịu trách nhiệm và địa chỉ của cơ sở phân tích
 - 1.8 Tên, người chịu trách nhiệm và địa chỉ cơ sở quản lý dữ liệu, dược động học và phân tích thống kê
 - 1.9 Tên và địa chỉ của các nghiên cứu viên khác và những cá nhân tham gia vào nghiên cứu
 - 1.10 Ngày bắt đầu và ngày kết thúc nghiên cứu phân tích và lâm sàng
 - 1.11 Chữ ký, ngày ký của (các) nghiên cứu viên (kể cả nhân viên hành chính y tế, phụ trách đảm bảo chất lượng - nếu có)
2. Tóm tắt nghiên cứu
3. Mục lục
4. Chữ viết tắt và giải thích thuật ngữ
5. Giới thiệu
 - 5.1 Dược lý
 - 5.2 Dược động học
 - 5.3 Biện cố bất lợi
6. Mục tiêu nghiên cứu
7. Thông tin sản phẩm
 - 7.1 Thông tin thuốc thử
 - Tên thương mại
 - Dược chất, Hàm lượng và Dạng bào chế
 - Số lô, Ngày sản xuất và hạn sử dụng
 - Sự phù hợp của cỡ lô (có thể được cung cấp trực tiếp bởi nhà tài trợ)
 - Công thức bào chế (có thể được cung cấp trực tiếp bởi nhà tài trợ)
 - Tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm (có thể được cung cấp trực tiếp bởi nhà tài trợ)
 - Tên và địa chỉ của Nhà sản xuất
 - 7.2 Thông tin chế phẩm đối chứng
 - Tên thương mại
 - Dược chất, Hàm lượng và Dạng bào chế
 - Số lô, Ngày sản xuất và Hạn sử dụng
 - Tên và Địa chỉ của Nhà sản xuất
 - Tên và địa chỉ của Nhà nhập khẩu hoặc Cơ sở Giữ giấy phép lưu hành

7.3 Dữ liệu tương đương bào chế

- So sánh hàm lượng dược chất / Hoạt lực
- Độ đồng đều đơn vị phân liều

7.4 So sánh biểu đồ hòa tan (có thể được cung cấp trực tiếp bởi nhà tài trợ)

7.5 Bản tuyên bố kèm theo chữ ký của cơ sở đăng ký/ nhà tài trợ xác nhận thuốc thử và thuốc đăng ký lưu hành là một.

8. Kế hoạch nghiên cứu

8.1 Thiết kế nghiên cứu lâm sàng

- Thiết kế nghiên cứu (chéo, song song)
- Trạng thái no, đói
- Tiêu chí chấp nhận, loại trừ, hạn chế
- Tiêu chuẩn hóa điều kiện nghiên cứu
- Cách dùng thuốc
- Loại dữ liệu người tình nguyện không dùng trong đánh giá kết quả
- Sàng lọc sức khỏe
- Thông tin về người tình nguyện, số lượng, các điểm khác so với đề cương
- Quy trình/ thời điểm lấy mẫu, chuẩn bị/ xử lý mẫu, bảo quản, các điểm khác so với đề cương
- Thẻ tích máu đã lấy
- Giám sát người tình nguyện
- Yếu tố di truyền (nếu áp dụng)

8.2 Dùng thuốc

- Lựa chọn liều thử– đơn liều, đa liều
- Nhận diện các thuốc nghiên cứu, liều dùng
- Phương pháp ngẫu nhiên hóa
- Làm mù (mã hóa)
- Thời kỳ nghỉ giữa các giai đoạn (giai đoạn rửa giải)
- Thẻ tích nước dùng để uống thuốc

8.3 Dữ liệu lâm sàng và độ an toàn

- Biến cố bất lợi
- Phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc

8.4 Các thông số dược động học và cách tính

- Định nghĩa và tính toán

8.5 Phân tích thống kê

- Phân tích dữ liệu đã chuyển log (AUC, Cmax)
- Điều chỉnh theo thời gian lấy mẫu
- t_{max} ,
- $t_{1/2}$

- Tiêu chuẩn chấp nhận tương đương sinh học
- Kết quả kiểm định ANOVA
- Hiệu lực (Power)

8.6 Phương pháp định lượng và thẩm định

- Mô tả phương pháp định lượng
- Phương pháp phát hiện
- Quy trình thẩm định và tóm tắt kết quả
 - Độ đặc hiệu;
 - Độ đúng;
 - Độ chính xác;
 - Tỷ lệ thu hồi;
 - Độ ổn định;
 - Giới hạn định lượng (LOQ)
 - Độ tuyến tính

8.7 Dữ liệu về đảm bảo chất lượng

9. Kết quả và bàn luận

9.1 Kết quả nghiên cứu lâm sàng

- Đặc điểm nhân khẩu học của người tình nguyện
- Chi tiết hoạt động lâm sàng.
- Các điểm khác so với đề cương, nếu có.
- Dữ liệu về việc hút thuốc/ uống rượu/ sử dụng ma túy, tiền sử bệnh và kiểm tra sức khỏe, những dấu hiệu sinh tồn và kết quả xét nghiệm của người tình nguyện.
- Báo cáo phản ứng/ biến cố bất lợi của thuốc thử và thuốc đối chứng.

9.2 Tóm tắt kết quả phân tích

9.3 Phân tích dược động học

- Nồng độ thuốc tại mỗi thời điểm lấy mẫu, dữ liệu thống kê
- Bảng các thông số dược động học của từng người tình nguyện, dữ liệu thống kê
- Đường biểu diễn nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương hoặc nước tiểu theo thời gian
- Đường biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc nước tiểu theo thời gian của từng người tình nguyện

9.4 Phân tích thống kê

- Những lưu ý về thống kê
- Các thời điểm được lựa chọn để tính K_{el} (hằng số tốc độ thải trừ), $t_{1/2}$

- Thống kê tóm tắt các thông số dược động học: AUC_t , % AUC ngoại suy, AUC_{inf} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$
- Tóm tắt mức ý nghĩa thống kê cho AUC và C_{max} (dựa trên dữ liệu đã chuyển log được tính theo ước lượng điểm và khoảng tin cậy 90% của trung bình nhân của thuốc thử/ thuốc đối chứng) và cho t_{max} (dựa trên dữ liệu không chuyển log được biểu thị theo giá trị p)
- Tính toán tương tự cho dữ liệu trong nước tiểu: Ae và dAe/dt (Ae tương ứng với AUC, $(dAe/dt)_{max}$ tương ứng với C_{max}).
- Sự biến thiên trong cá thể
- Hiệu lực của nghiên cứu
- Đánh giá trình tự, giai đoạn và thuốc/ mô hình thử
- Bảng - Phân tích phương sai, trung bình bình phương tối thiểu hình học của mỗi thông số dược động học.
- Bảng - Tính toán khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ các thông số dược động học sử dụng dữ liệu đã chuyển log.

10. Kết luận

11. Phụ lục

11.1 Đề cương và phê duyệt

- Văn bản phê duyệt của cơ quan quản lý dược (nếu áp dụng)
- Đề cương nghiên cứu và những bản sửa đổi bổ sung, văn bản Phê duyệt của Hội đồng đạo đức (IRB/IEC)
- Văn bản đồng thuận tham gia nghiên cứu
- Danh sách những điểm khác so với đề cương
- Danh sách các biến cố bất lợi
- Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc thử và CoA (phiếu kiểm nghiệm)

11.2 Báo cáo thẩm định (gồm 20% sắc ký đồ)

11.3 Báo cáo phân tích (gồm 20% sắc ký đồ)

11.4 Chứng nhận cơ sở lâm sàng, cơ sở xét nghiệm lâm sàng và Chứng nhận của cơ sở phân tích (nếu có)

11.5 Biểu đồ so sánh độ hòa tan theo tỷ lệ liều giữa các hàm lượng khác nhau (khi chỉ thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học với một hàm lượng nhưng xin đăng ký một số hàm lượng khác nhau).