

اخلاق در مطالعه‌های بیواکی والانسی

دکتر محمدرضا خاکسار^۱، دکتر عباس کبریایی زاده^۲

۱. دانشگاه علوم پزشکی ارتش، گروه سم‌شناسی

۲. گروه سم‌شناسی، فارماکولوژی دانشکده داروسازی تهران

■ هدف از انجام مطالعه بیواکی والانسی

مطالعه‌های بیواکی والانسی مطالعه بر روی فرآورده‌های دارویی با چندین منبع تولید و بررسی استانداردهای لازم کیفی در این زمینه از قبیل اثربخشی و امن بودن (efficacy/safety) فرآورده تولید شده و مقایسه آن با محصول اولیه یا اورجینال است که قبلاً تولید شده و تاییدیه نیز گرفته است. در واقع این محصولات جدید باید در آینده از لحاظ درمانی کاملاً یکسان با محصول اولیه بوده و بتوانند جانشین آن در بازار فروش گردند. این مطالعه در یک حوزه کاری فارماکو کینتیک صورت گرفته و با انجام آزمایش بر روی تعداد محدودی از افراد راهی را برای تساوی سازی درمانی بر روی تعداد بسیار افزون تر از افراد نیازمند جامعه فراهم خواهد ساخت.

در چنین مطالعاتی پیش بینی غلظت پلاسمایی دارو در مکان عمل و یا سنجش غلظت سیستمیک و اظهار نظر در مورد اثربخشی و امن بودن دارو در این حیطه با مشاهده اثر درمانی صورت می‌پذیرد و انجام این مطالعه باید براساس راهنمایی‌های توصیه شده توسط سازمان‌های معتبر و با صلاحیت از قبیل سازمان جهانی بهداشت (WHO) و سازمان غذا و دارو ایالات متحده (FDA) انجام پذیرد.

گروه هدف اصلی این مطالعات شامل داروهایی با فرمولاسیون صنعتی مانند داروهای خوراکی جهت بررسی یکسان سازی درمانی آن‌ها و اثربخشی متناسب آن‌ها صورت می‌گیرد و نتیجه آن به صورت گزارش مستند شده باید مبنای عملکرد شرکت‌های تولید کننده و فروشنده دارو قرار گیرد.

که از لحاظ داروشناسی یکسان باشند و فراهم زیستی آن‌ها از جنبه نسبت و مقدار فراهم بودن دارو بعد از تجویز دارو در همان مقدار برحسب مول و در همان درجه تاثیر مورد نظر از لحاظ امنیت و تاثیرگذاری یکسان به دست آید، پس باید مقادیر یکسانی از ماده فعال دارو بر حسب شکل دزدهی و راه تجویز مشابه به دست آوریم. FDA این واژه را به صورت عدم وجود تفاوت قابل توجه در نسبت و مقدار جز فعال دارو اکی‌والانتهای دارویی و یا جایگزین‌ها به صورت داروهای نوین مطرح می‌سازد که دارو به همان نسبت دز مولی و تحت شرایط مشابه در دسترس و در مکان عمل دارو واقع شود. برای تعیین بیو‌اکی‌والانسی دو فرآورده دارویی در دسترس، مطالعه‌های فارماکوکینتیکی در مورد هر یک از فرآورده‌ها به صورت مطالعات عرضی و بر روی داوطلبان سالم به جای افراد بیمار و بستری صورت می‌گیرد. طی این مطالعه، نمونه‌های سرم و پلاسما همراه با هم و طی فواصل منظم بر روی غلظت داروی اصلی و یا متابولیت قابل توجه آن، انجام می‌شود. البته، سطح خونی هرگز بین دو فرآورده تمایز ایجاد نمی‌نماید و عمدتاً نقاط انتهایی مربوط به مطالعه‌های فارماکودینامیکی به جای مطالعه فارماکوکینتیکی به کار برده می‌شود. در مورد داده‌های مربوط به غلظت پلاسمایی و جهت برآورد نمودن پارامترهای کلیدی در این زمینه مطالعاتی، ناحیه زیر منحنی (AUC)، غلظت پیک (C_{max})، زمان رسیدن به غلظت پیک (T_{max}) و زمان آهستگی جذب (T_{lag}) به کار می‌رود. آزمون در چندین دز متفاوت به ویژه زمان غیرخطی بودن دارو از لحاظ فارماکودینامیکی،

در این جا ناگزیر به توضیح چند اصطلاح در این زمینه هستیم:

■ فراهم زیستی (Bioavailability)

به معنای فراهم زیستی بوده و شامل نسبت و مقدار مشخص از جز فعال دارویی و نیمه عمر فعال آن است که از طریق دوزاژ درمانی دارو جذب شده و در مکان عمل قابلیت دسترسی پیدا خواهد کرد. برای داروهایی که اثر درمانی موضعی یا سیستمیک دارند، این فراهم زیستی قابل فهم‌تر و ساده‌تر از لحاظ نسبت و مقدار جز فعال دارو در مکان عمل در نظر گرفته می‌شود اما در مورد داروهایی با اثر درمانی فراگیر یا عمومی ماده مؤثره در جریان عمومی و تحت تاثیر عوامل مختلف قرار گرفته و در واقع باید با مواد موجود در مکان عمل امکان تبادل داشته باشد.

■ بیو‌اکی‌والانسی (Bioequivalence)

بیو‌اکی‌والانسی واژه‌ای فارماکوکینتیکی است و به معنای عدم وجود و فقدان تفاوت و اختلاف مهم و قابل توجه در نسبت و مقدار جز فعال یا نیمه عمر فعال دو داروی مشابه و دارای عملکرد یکسان و قابل دسترس در مکان عمل خاص مشابه دارویی است و زمانی که تجویز دارو در دز مشابه خوراکی و شرایط یکسان انجام می‌شود، و در مواردی که برآورد اکی‌والانسی از لحاظ بیولوژیکی در محیط طبیعی یا *In vivo* و در ارتباط با دو فرآورده اختصاصی از یک دارو به کار برده می‌شود این مطالعه بیو‌اکی‌والانسی مد نظر قرار خواهد گرفت. دو فرآورده دارویی در صورتی بیو‌اکی‌والانته هستند

انجام می‌شود. داده‌های دیگر نیز بعد از انجام روش‌های زیر برای تدارک نیازهای تنظیمی لازم است که بدین قرارند: اعتبارسازی روش آنالیز و مطالعه همبستگی در محیط طبیعی و مصنوعی (in vivo, in vitro).

براساس مقررات تنظیمی مربوط EMEA-CPMP به دو فرآورده پزشکی در صورتی یکی والانت هستند که از لحاظ دارویی یا جایگزین دارویی یکسان باشند و اگر فراهم زیستی آن‌ها بعد تجویز در همان دز مولی مشابه با اثرات ایجاد شده قبلی باشد و تاثیرپذیری و امنیت مورد انتظار را پدید آورد. در این حال فاصله اعتمادی برابر (۹۰ درصد = CI) از نسبت‌های لگاریتمی طبیعی بین غلظت ماکزیمم دو فرآورده و AUC بین ۱/۲۵-۰/۸ مد نظر قرار گیرد. در تعاریف FDA فرآورده‌های یکی والانت بیولوژیک واجد (۹۰ درصد = CI) حاصل از میانگین نسبی C_{max} و AUC مربوط به آزمون‌های انجام شده باید بین ۱۲۵-۸۰ درصد باشد. در مورد فرآورده‌هایی که تجویز آن‌ها بعد از صرف وعده غذایی صورت می‌گیرد و در واقع مطالعات تاثیر غذا، همان ارزیابی‌های آماری موجود در مطالعه روزه‌داری، در مورد مطالعه غذادهی هم به کار می‌رود.

■ فراهم زیستی و بیواکی والانسی

فرمولاسیون مختلف از یک دارو الزاماً واجد پاسخ‌های فارماکولوژیک شناخته شده نیستند. فراهم بودن یک دارو در محل اثر ممکن است تحت تاثیر شکل دز دهی دارو متفاوت باشد، در واقع واژه فراهم زیستی مربوط به نسبت، مقدار و جذب دارو از

یک شکل دارویی است. در این‌جا باید توجه داشت که مستندات زیادی وجود دارد که جذب دارو به دنبال آن عملکرد درمانی مربوط، می‌تواند به‌طور مشخصی تحت تاثیر مواد و روش‌های به کار رفته طی فرآیند تولید باشد. پس پزشک باید به این نکته واقف باشد که فرآورده‌های معمول با محتوای کمی همان داروی فعال ولی از منابع مختلف تجاری، به‌عنوان واجد اثرات یا نتایج بالینی شناخته شده در سطح خونی، در نظر گرفته نمی‌شود.

مطمئن‌ترین و حساس‌ترین روش برای اندازه‌گیری و تعیین فراهم زیستی شامل آنالیز غلظت دارو در پلاسما و یا سرم در زمان‌های مختلف بعد تجویز دز و به‌صورت خوراکی است. توصیف غلظت سرمی دارو در واحد زمان دارای اهمیت به‌سزایی در فراهم زیستی دارو می‌باشد. برای مثال اوج غلظت دارو در خون یا بالاترین غلظت موجود آن با فرمولاسیون ویژه در نظر گرفته می‌شود و نسبت جذب دارو که توسط زمان منعکس می‌شود، نیاز است تا ماکزیمم غلظت به دنبال تجویز دارویی محاسبه شود.

در منحنی غلظت برحسب زمان ناحیه زیر منحنی فرآورده در خون و سرم است که حاوی اطلاعات لازم برای فراهم زیستی دارو می‌باشد. در این ناحیه مجموع میزان داروی جذب شده محاسبه شده و برای محصولات که با هم بیواکی والانت هستند ناحیه زیر منحنی بعد تجویز فرمولاسیون‌های مختلف از همان دارو به دست می‌آید و بیک غلظت و زمان لازم برای رسیدن به این پیک نباید به مقدار قابل توجهی متفاوت باشد.

تفاوت در فراهم زیستی بستگی به بالقوه بودن

تجویز از راه مشابه واجد اثرات و انعکاس‌های مشابه درمانی در زمینه تاثیر اثربخشی و امن بودن را داشته باشند، به‌عنوان دو دارو یکسان در نظر گرفته می‌شوند و این در واقع اساس و مبنای هدفمندی انجام مطالعه‌های بیو‌اک‌والانسی در شرایط بالینی و به‌صورت طبیعی (*In vivo*) است که داروها با توجه به تایید این مطالعه‌ها قابلیت جانشینی می‌یابند. در آزمون‌های *In vitro* که اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌ها براساس متغیرها می‌باشد نیازی به راهنمای قابل اتکا بین‌المللی برای فراهم زیستی و یا عملکرد درمانی محصول دارویی نیست و یکسان‌سازی بین فرمولاسیون‌ها در نظر گرفته نمی‌شود اما در مطالعاتی که *Bioequivalence* در انسان ارجح باشد، نباید یکسان‌سازی ساده در نظر گرفته شود، زیرا اصل مطالعه برای درمان بوده است و در مطالعه طبیعی یا *in vivo* است که مدل مورد بحث ما، داوطلبان انسانی هستند.

در این مطالعه‌ها توجه به نسبت و مقدار جذب دارو با توجه به معیارها و سنجش‌های فارماکوکینتیک در ماتریکس‌ها و یا محیط‌های طبیعی بدن مانند خون، پلاسما، سرم و ادرار جهت بررسی رهایی ماده مؤثره دارویی از محصول دارویی به جریان خون صورت می‌گیرد و با توجه به این که سنجش دارو در مکان عمل بسیار دشوار می‌باشد، باید براساس رابطه بین اثربخشی / امن بودن و غلظت فعال دارو یا متابولیت موجود صورت پذیرد (۱، ۲).

CRO (Contract Research Organization) ■
طبق تعریف ارائه شده توسط (International Conference Harmonization) ICH شامل

و سمیت موجود در داروهای مجزا تحت ارزیابی دارد. اهمیت بالینی داده‌های فراهم زیستی و بیو‌اک‌والانسی برای داروهایی با شاخص درمانی پایین مانند داروهای ضدآریمی و ضدتشنج و اتساع‌دهنده برونش‌ها بسیار زیاد است و برای داروهایی با شاخص درمانی بالا مانند داروهای ضد میکروبی به آن اندازه از لحاظ بالینی اهمیت ندارد.

در مدل منحنی سطح دارو در خون که به دنبال تجویز دارو در خون قابل مشاهده است، عوامل مهم و تاثیرگذار در ارزیابی فراهم زیستی دارو شامل ارتفاع پیک غلظتی دارو، زمان رسیدن به پیک غلظتی و ناحیه زیر منحنی تحت عنوان غلظت - زمان است. اگر دارویی واجد اثر سریع‌تری باشد، پس سریع‌تر هم تولید سمیت می‌نماید و تاثیر درمانی آن هم زودتر تمام می‌شود ولی دارویی که واجد اثر کندتری باشد، پس علایم سمیت سریع نیست و تاثیر درمانی آن هم دیرتر تمام می‌شود.

■ Interchangeable Pharmaceutical Product

یک محصول دارویی جانشین شونده که مورد ارزیابی در مطالعه بیو‌اک‌والانسی است، محصولی است که از لحاظ درمانی با محصول اولیه و مرجع واجد تاییدیه یکسان در نظر گرفته شده و قابلیت جانشینی داشته باشد.

■ Pharmaceutical equivalence

یکسان‌سازی دارویی: در این جا به بررسی دو محصول دارویی از لحاظ درمانی پرداخته می‌شود و چنانچه این دو از لحاظ دارویی یکسان بوده و بعد

شخص یا سازمان (تجاری، دانشگاهی و غیره) است که در تقابل با یک حامی یا اسپانسر، یک یا چند مطالعه بالینی و عملکردی را مطابق پروتکل طراحی شده انجام می‌دهد (۳).

■ جنبه‌های اخلاقی مطالعه

□ کمیته اخلاقی

این کمیته به صورت یک پیکر کاملاً مستقل به صورت مجموعه‌ای از اعضا با زمینه انتخاب ملی، ناحیه‌ای و یا تحقیقاتی مشتمل بر افراد متخصص در زمینه پزشکی و یا غیرپزشکی مرتبط می‌باشد.

افراد عضو این کمیته نباید جزو محققان، عوامل آزمایش‌کننده و آزمایش‌شونده، عوامل CRO و یا هر فردی که به طور مستقیم و غیرمستقیم از نتایج مثبت طرح بهره می‌برد، باشد.

افراد عضو باید مسؤولانه با در نظر گرفتن جنبه‌های عمومی و تخصصی اخلاقی در مطالعه بالینی عمل نموده و تاییدکننده امنیت و صحت و سلامت آزمایش‌های بالینی بر روی افراد آزمایش شونده و تاییدکننده بیمه عمومی برای این افراد مطابق پروتکل طراحی شده باشند.

افراد عضو این کمیته باید به صورت آزاد و مستقل و به دور از مداخله‌های شخصی (bias) برخاسته از افراد ذینفع در مطالعه بالینی و انجام آزمایش‌ها عمل نمایند.

اگر قبل از شروع مطالعه و یا در حین انجام آن افراد عضو این کمیته به نوعی به واسطه دیگران از این مطالعه نفعی عایدشان شود، باید از این کمیته کنار گذاشته شوند.

■ افراد عضو این کمیته باید زمان کافی برای بررسی پروتکل مطالعه و فرم آگاهی و رضایت و نحوه انتخاب نمونه‌های آزمایشی داشته باشند.

■ اعضای کمیته اخلاقی باید موارد مربوط به اصلاح روش و روش‌شناسی در مطالعه و مستندسازی اطلاعات مربوط به مطالعه بالینی را بررسی نموده و صحت و سقم آن‌را اعلام نمایند که این کار علاوه بر وظیفه اصلی کمیته اخلاقی شامل ملاحظه، تفسیر و راهنمایی مراحل و روند انجام پروژه تحقیقاتی بالینی و نظارت بر حسن انجام کار است.

■ افراد عضو باید در حین مطالعه فهرست اعضا و اسناد و مطابقت زمانی و مکانی آزمایش با اطلاعات ارایه شده توسط محققان مطابقت داده و از درستی آن‌ها مطمئن شوند، و دلایل تغییر این روند از پیش تعیین شده را بررسی نمایند، تا مواردی مخالف با پروتکل طراحی شده و یا توصیه‌هایی که از قبل توسط مراجع ذیربط داده شده، موجود نباشد (۱۰-۴).

□ طراحی پروتکل

■ GCP (Good Clinical Practice)

در این‌جا طراحی مناسب برای انجام مطالعه بالینی مناسب مد نظر است:

۱ - انتخاب روش مطالعه بالینی باید براساس طراحی، هدایت، پایش، ختم مراحل، تدقیق، آنالیز گزارش‌دهی و مستندسازی صورت گیرد.

۲ - باید از لحاظ ویژگی‌های بالینی داروی مورد کاربرد در مطالعه اطمینان حاصل شود و نحوه درمان و پایش درمان آن تحت فرآیند تحقیقی و مستند شده باشد.

صاحب اعتبار در این زمینه باشد و چنانچه محقق در پی روش‌های دیگر باشد، باید مطابق پروتکل عمل نماید.

۴- زمان‌بندی جمع‌آوری نمونه‌های بیولوژیکی (خون، پلاسما، سرم و ادرار) بعد از دزدی باید مطابق پروتکل انجام گیرد و هر گونه تغییر در این زمینه باید به‌صورت مستند گزارش شود.

۵- در جمع‌آوری نمونه علاوه بر رعایت اصول تاکید شده در پروتکل، رعایت اصل حذف کامل دارو از بدن (Wash Out) با تعداد نیمه عمر مناسب اشاره شده در پروتکل، الزامی است و این اصل باید در دزدی مورد توجه قرار گیرد.

۶- نگهداری نمونه‌ها باید مطابق برنامه توصیه شده در پروتکل باشد و چنانچه نمونه‌ها تحت تاثیر عوامل محیطی قرار گیرد، باید از مراحل آزمایش و ارایه داده‌ها خارج شده و دلیل آن نیز به‌طور مستند ثبت گردد.

۷- آنالیز داده‌ها باید مطابق روش ارایه شده در پروتکل باشد و محقق هرگز مجاز به دست بردن در نتایج و تفسیر شخصی نمی‌باشد و حق ندارد که نتایج را غیرواقعی و هماهنگ با خواسته‌هایش نمایش دهد.

۸- اطلاعات داده شده باید متعلق به همان نمونه باشد و چنانچه در این مورد اشتباهی شده باشد نباید به جای نمونه‌های دیگر و غیرواقعی گزارش شود و مطابق قوانین، همگی داده‌ها باید بایگانی و مستند شود (۳-۵).

■ محقق (Investigator)

۱- محقق شامل فرد یا افرادی می‌باشند که شخصاً مسؤول انجام صحیح و علمی آزمایش

۳- انتخاب و تهیه تدارک لازم برای مطالعه بالینی، باید راحتی و رضایت خاطر افراد داوطلب کاملاً جلب شود و در هر مرحله باید به حفظ شرایط مطلوب توجه کافی شود.

۴- در طراحی تمامی مراحل باید به توافق نامه‌ها و عهدنامه‌های بین‌المللی از قبیل تعهدنامه هلسینکی توجه لازم و کافی شود.

۵- در طراحی علمی مطالعه باید همواره به قوانین موجود در حوزه تولید دارو توجه شده و زمان‌بندی مناسبی برای انجام آزمایش‌ها و آنالیز مطابق پروتکل تهیه شده و تجارب موفق جهانی قبلی که به‌صورت مستند ارایه شده، صورت گیرد.

۶- باید طراحی لازم برای آموزش افرادی که به نوعی در تحقیق شرکت دارند، انجام پذیرد و تمامی افراد با چهار چوب علمی و حقوقی تحقیق تا آن‌جا که لازم است، آشنا باشند (۳، ۴).

■ GLP (Good Laboratory Practice)

۱- سیستم انتخاب شده برای انجام مطالعه آزمایشگاهی باید با توجه به فرآیند سازماندهی شده در تحقیق باشد و شرایط طراحی شده آزمایشگاهی باید تحت موارد امن محیطی و بهداشتی باشد.

۲- تمامی مراحل آزمایش از پایش و ثبت تا بایگانی و گزارش نتایج برای آنالیز داده‌ها باید تحت شرایط در نظر گرفته شده و یکسان صورت گیرد.

۳- روش‌های بیوآنالیتیکال که عمدتاً برای آزمایش‌های بیو‌اکی‌والانسی مورد استفاده قرار می‌گیرند، باید مطابق با توصیه‌ها و راهنماهای ارایه شده در روش‌های موجود در سازمان‌های

مطابق پروتکل نوشته شده و توصیه‌های تبیین شده توسط راهنماهای بین‌المللی است.

۲ - محقق یا محققان باید کاملاً با قوانین تنظیمی و محلی برای انجام مطالعه آشنا بوده و تصمیم‌ها براساس معیار مشخص مطابق با این قوانین گرفته شود.

۳ - محقق باید صاحب سابقه مشخص و معتبر و تایید شده در زمینه آزمایش‌های بالینی باشد و قبلاً در این مورد تجاربی را چه به صورت مجری طرح و چه به صورت همکار اجرایی داشته باشد.

۴ - سابقه طبابت و یا مراحل درمانی بر روی بیمار نباید باعث شود که محقق به خود اجازه دهد از این سوابق قبلی استفاده نموده و جهت پیشبرد مراحل آزمایش از این افراد استفاده نماید.

۵ - محقق و یا گروه محققان اگر تشخیص دهند که ادامه تحقیق برای شخص داوطلب ضرر دارد باید از انجام بقیه مراحل آزمایش منصرف شده و علت انصراف را هم به‌طور مکتوب و مستند ارایه نمایند.

۶ - سود بالقوه و بالفعل و خطرها و ناراحتی‌ها و آسیب‌های قطعی و یا احتمالی راه‌های جدید باید با سود و نکات مثبت روش‌های تشخیص و درمان معمولی جاری مورد ارزیابی قرارگیرد و هر کدام که به نفع بیمار بود، به کار رود (۷-۴).

□ روش انتخاب افراد و مطالب مربوط به مطالعه انسانی

■ در سازماندهی و انجام مطالعه نیاز به یکسری داوطلب سالم است که سالم بودن داوطلبان، باید با تایید توسط پزشک بی‌طرف و مستقل در مطالعه همراه باشند.

■ معیار انتخاب این افراد باید قبلاً در پروتکل انجام مطالعه به‌صورت بالینی ذکر شده باشد و افراد، آموزش‌های لازم را برای انجام آزمون‌ها دیده باشند.

■ انتخاب این افراد باید قبل از مطالعه و با فرصت مناسب انجام گیرد و از تعجیل در این مورد پرهیز شود زیرا سبب انحراف از معیار مطالعه از لحاظ امن بودن انجام آزمایش‌ها بر نمونه‌های آزمایشی می‌گردد.

■ باید به شایستگی انتخاب داوطلب توجه شده و در اولویت قرار گیرد و فرم آگاهی کامل از نحوه انجام مطالعه و خطرات ناشی از انجام آزمایش‌ها بدون هیچ‌گونه کمی و کاستی به رویت و تایید داوطلب برسد.

■ انتخاب تعداد افراد باید براساس پیچیدگی مراحل انجام آزمایش باشد و نباید خارج از پروتکل مشخص شده و استاندارد صورت پذیرد.

■ تنها افراد مستقل از اسپانسر و یا محققان و سایر افراد ذینفع و دخیل در مطالعه، می‌توانند به‌عنوان داوطلب مورد انتخاب واقع شوند.

■ در انتخاب افراد داوطلب بهتر است که انتخاب از هر دو جنس مرد و زن انجام شود و در این کار نباید افکار و عقاید شخصی به جای توجه به پروتکل مفروض در این مورد مد نظر باشد.

■ تحقیقات بالینی - درمانی را که باید حاوی سوژه انسانی باشد، از نظر قانونی و مطابق با توافقنامه هلسینکی نمی‌توان انجام داد، مگر این‌که اهمیت موضوع مهم‌تر از خطر احتمالی باشد.

■ هر نوع طرح پژوهشی بالینی - درمانی که شامل مورد انسانی است، قبلاً باید با دقت و وسواس کامل

در آزمایش را دقیقاً مشخص سازد و فرد داوطلب بعد از مطالعه آن باید به جایگاه خود در آزمایش مسلط و آشنا باشد.

■ فرد داوطلب مختار است که هر موقع که صلاح دانست از مطالعه کناره‌گیری نماید، حتی اگر دلیلی هم نداشته باشد.

■ چنانچه فرد داوطلب برای کناره‌گیری از مطالعه دلایلی داشته باشد، باید این دلایل مستند شود.

■ فرد داوطلب باید درمورد بیمه و دیگر فرآیندهای جبرانی یا مداوایی که در نتیجه مطالعه بالینی و ناتوانی و مجروحیت احتمالی، آگاهی و اطمینان کامل کسب نماید.

■ کسب رضایت داوطلب با توجه به تمامی مراحل بالا بسیار مهم و حیاتی بوده و بهتر است که به‌صورت کتبی باشد.

■ چنانچه فرد مطالعه شونده و یا داوطلب بالغ نباشد و از لحاظ قانونی نیاز به قیم داشته باشد، بهتر است که تمامی مراحل ذکر شده و کسب رضایت از قیم او صورت گیرد (۸، ۹).

□ گزارش مطالعه

■ این گزارش باید منعکس‌کننده تمامی مراحل و فرآیندهای انجام شده در مطالعه و توصیفی جامع از مراحل بالینی و روش‌های تجربی کار مانند روش آماری و آزمایشی و ارزیابی نتایج آماری و مقایسه نتایج به دست آمده با فرضیه‌های اولیه و واقعی می‌باشد.

■ چنانچه مرحله‌ای در مطالعه انجام شده و بعد مشخص شده که تاثیری منفی در انجام مطالعه داشته و در پروتکل اولیه نیز بدان توجهی نشده است، گزارش آن در این مطالعه الزامی است.

و جامع از نظر خطرهای قابل پیش‌بینی و غیرقابل پیش‌بینی و مقایسه آن‌ها با منافی که عاید بیمار و دیگران خواهد شد، مورد ارزیابی قرار گیرند. منافع داوطلب انسانی، همیشه باید مقدم بر سودی باشد که برای علم و جامعه به ارمغان می‌آید.

■ مسؤولیت حفظ سلامت بدنی و روانی داوطلب با پزشک با صلاحیت و با تجربه می‌باشد که مستقل و بی‌طرف باشد و هیچ شخص دیگری به ویژه افراد دخیل و ذینفع در مطالعه حق چنین مسؤولیتی را ندارند.

■ سلامت انسان مورد آزمایش همیشه باید مورد احترام قرار گیرد. تمام احتیاط‌های لازم برای حفظ و احترام به سلامت جسمی و روانی او و هم‌چنین به حداقل رساندن ضرر احتمالی به جسم و روح و شخصیت وی در اثر تحقیق، به کار برده شود.

■ پزشکان از طرح‌های تحقیقاتی که شامل سوژه انسانی می‌شود، خودداری نمایند مگر این که قانع شوند که خطرات آزمایش قابل پیش‌بینی هستند. پزشکان باید از انجام هر نوع تحقیقی که خطر آن بیش از سود علمی درمانی آن باشد خودداری نمایند (۴-۸).

□ فرم‌های رضایت و اختیارات داوطلب

■ اطلاعات مربوط به انجام مطالعه با ذکر دقیق مراحل انجام مطالعه و پیامدهای آن باید در یک سطح مناسب و قابل فهم و به‌صورت نوشتاری و کاملاً واضح به رویت داوطلبان برسد.

■ طراحی این فرم‌ها باید همیشه قبل از هر فعالیت بالینی مرتبط با افراد مورد آزمایش در مطالعه‌های چند مرحله‌ای به رویت داوطلبان برسد.

■ این اطلاعات باید میزان و نحوه مشارکت فرد

■ در فرایند طراحی این گزارش نباید از بخش‌های اساسی چون بیوانالیتیکال، توصیف روش استفاده شده و گزارش معیبرسازی روش غافل بود، بلکه باید این قسمت‌ها پررنگ‌تر باشد.

■ بعد از تهیه، گزارش باید توسط محقق و اسپانسر بررسی و تایید شود و این گزارش توسط افراد مسؤول و با تاریخ مشخص رویت و تایید و امضا شود.

■ گزارش پایش و تحقیق که توسط گروه محققان تهیه می‌گردد، باید قبل از گزارش نهایی در دسترس باشد (۸-۱۰).

■ این گزارش باید شامل انحراف‌ها از پروتکل اجرایی از لحاظ عملکردی باشد و تمامی این مراحل باید دقیق و بدون نقص آمده باشد.

■ در این گزارش نباید هیچ‌گونه اختلافی علمی بین نتایج اظهار شده و اطلاعات خام و اصلی به دست آمده از انجام آزمایش‌ها باشد.

■ گزارش ارایه شده باید در یک فرمت استاندارد و مطابق با احتیاج‌های تنظیمی در پروتکل، تهیه شود و در این ارایه باید حداقل آیت‌های ذکر شده در کنفرانس بین‌المللی به ویژه کنفرانس ICH را آورده باشد.

منابع

1. Wilkinson GR. Pharmacokinetics. In: Goodman & Gillmans. The pharmacology basis of therapeutics. 10th ed. McGraw Hill; 2001: 5-8,18,23
2. Gwilt RR. Drug delivery system. In: Charles RC, Robert ES (Eds). Modern pharmacology. 4th ed. Boston: little brown; 1994: 65-66
3. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, July 2001. Available from URL: <http://www.eudra.org/emea.htm>
4. Council for International Organizations of Medical Sciences (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. World Health Organization, Geneva, 2000. <http://www.who.org/TDR/PRD/ETHICS/htm>
5. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. European Treaty Series-No. 164. Oviedo, 4 April 1997. Available from URL: <http://www.ich.org/uts/171-179.htm>
6. Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. Informal communication by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2003. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
7. Good Laboratory Practice (GLP), Quality practices for regulated non-clinical research and development. Geneva, UNDP/World Bank/WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), 2001. Available from URL: <http://www.who.org/glp/guidance/index.htm>
8. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva, World Health Organization, 2006. Available from URL: <http://www.who.org/guidance/annex.7/no.937.htm>
9. Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. Geneva, 2000. Available from URL: <http://www.who.org/guidance/annex.htm>
10. The good automated manufacturing practice (GAMP) guide for validation of Automated systems in pharmaceutical manufacture (GAMP4). ISPE-International Society for Pharmaceutical Engineering, December 2001. Available from URL: <http://www.who.org/gamp/guidance/index.htm>