

بیواکی وین: نرم افزاری برای مطالعات هم ارزی زیستی

*دکتر احسان ابوطالب (PhD) - دکتر سعید منوچهری (PhD)^۱

*نویسنده مسئول: گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: e_aboutaleb@gums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۱۲/۱۶ تاریخ ارسال جهت اصلاح: ۹۷/۰۳/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۷/۱۷

چکیده

مقدمه: هم ارزی زیستی مهم ترین راه ارزیابی چگونگی و کارایی فرمولاسیون های دارویی است. در این آزمون سرعت و میزان ورود دارو به گردش عمومی خون در مورد فرآورده های آزمون و مرجع مورد مقایسه آماری قرار می گیرد. سنج تعیین سرعت و میزان ورود دارو به جریان خون، متغیرهای فارماکوکینتیک مانند بیشینه غلظت پلاسمایی، زمان رسیدن به بیشینه غلظت، سطح زیر نمودار غلظت خونی در برابر زمان ایستای سرعت زدایش سراسری دارو است که با برآوردهای پیچیده از غلظت های خونی بدست می آید. محاسبات پیچیده متغیرهای فارماکوکینتیک و آماری از مهم ترین چالش های این مطالعات بوده و اشتباه محاسباتی به تفسیر نتایج اشتباه می انجامد. برای کمک به زدودن این مشکل در مطالعه حاضر نرم افزاری برای این نوع محاسبات، طراحی و نمایانده شده است. این نرم افزار با رابط کاربری آسان برای پژوهشگران این رشته می تواند امکان محاسبات مربوطه را بدون درگیر شدن کاربر با فرمول های فارماکوکینتیک و آماری فراهم سازد.

هدف: طراحی نرم افزاری بومی، آسان و کاربر پسند برای کمک به اجرای مطالعات هم ارزی زیستی.

مواد و روش ها: این نرم افزار با استفاده از زبان برنامه نویسی Microsoft Visual Basic نسخه ۱۴ تهیه شد مرجع علمی اصلی آن راهنمای سازمان دارو و غذایی آمریکا (FDA) در اجرای مطالعات هم ارزی زیستی و محاسبات مربوطه بود.

نتیجه گیری: نرم افزار حاضر می تواند بعنوان یک بسته کامل جهت مطالعات هم ارزی زیستی بکار برده شود.

کلید واژه ها: بیواکی وین/هم ارزی زیستی/نرم افزار

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و هفت، شماره ۱۰۸، صفحات: ۳۵-۴۴

مقدمه

به طور کلی، دو فرآورده بیواکی والانت باید در کارآزمایی های بالینی نیز اثربخشی برابری داشته باشند. زیرا این فرآورده ها از شکل دارویی و دوز یکسان ساخته شده و در صورت اثبات برابری فراهمی زیستی و عوامل فارماکوکینتیک کارکرد یکسانی دارند (۱).

برای مقایسه عوامل فارماکوکینتیک بیشتر از روش آماری آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده می شود. متغیرهایی که در نمونه آزمون و مرجع ارزیابی می شوند دربردارنده سطح زیر منحنی غلظت پلاسمایی در برابر زمان (AUC_0^{∞} ، AUC_0^{lgc})، بیشینه غلظت پلاسمایی (C_{max}) و نیز زمان رسیدن به این غلظت (T_{max}) است (۶-۴).

سطح زیر منحنی غلظت پلاسمایی در برابر زمان تا آخرین نقطه قابل اندازه گیری (AUC_0^{lgc}) و نیز سطح زیر منحنی غلظت پلاسمایی در برابر زمان تا زمان فرضی بی نهایت (AUC_0^{∞}) معیارهای اصلی میزان ورود دارو به جریان خون است، بیشینه غلظت پلاسمایی (C_{max}) بیشینه غلظت پلاسمایی دارو را نشان می دهد و بیانگر سرعت و میزان ورود دارو به جریان خون

آزمون هم ارزی زیستی (بیواکی والانتی) از مهم ترین مطالعات آزمایشگاهی بالینی برای بررسی عملکرد فرآورده های دارویی است. طی این آزمون فراهمی زیستی یک فرآورده ژنریک ساخته شده با فراهمی زیستی فرآورده فرانس مقایسه شده و در صورت استوانش نبود تفاوت معنی دار آماری فاکتورهای فراهمی زیستی، فرآورده ژنریک پروانه ورود به چرخه درمان را پیدا می کند و با فرآورده فرانس، بیواکی والانت (هم ارز زیستی) نامیده می شود (۱ و ۲).

فراهمی زیستی به اندازه یک دارو که از شکل دارویی آزاد می شود و پس از جذب وارد جریان خون عمومی بدن شده و نیز سرعت ورود آن به جریان خون گفته می شود. به بیانی دیگر، فراهمی زیستی بیانگر میزان داروی در دسترس در محل اثر دارو است (۱).

در صورت برابری شکل دارویی و نیز ویژگی های فیزیک و شیمیایی ماده موثره دارویی (مانند نوع نمک و پلی مرفیسم)، هر گونه اختلاف در فراهمی زیستی می تواند نشان دهنده اختلاف و کاستی در فرمولاسیون فرآورده باشد (۳).

نسخه کامل (Full Version) مبالغ معمولاً گزافی می‌خواهند. به همین دلیل تهیه نسخه کامل این نرم‌افزارها توسط دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی ایران دشوار است.

همچنین، به دلیل مشکلات موجود بیشتر این نرم‌افزارها به محققان ایرانی فروخته نمی‌شوند و استفاده از نرم‌افزارهای قفل شکسته (Pirated-Version) نیز به علت نداشتن امکان بازنمود نتایج در مقاله‌ها شدنی نیست.

در صورت امکان خرید یک بسته نرم‌افزاری محاسبه هم‌ارزی زیستی این نرم‌افزارها به صورت همگردان (کامپایل) شده ارائه می‌شوند و شرکت‌های تولیدکننده از ارائه کد منبع (Source) نرم‌افزار خودداری می‌کنند. این مساله باعث می‌شود که کاربر امکان ایجاد تغییر و دگرگونی در نرم‌افزار مانند افزودن فرمول برای سازش با خط مشی‌های (Guideline) جدید را نداشته باشد و در صورت تغییر با خط مشی‌های موجود نیاز به خرید دوباره نسخه‌های جدید نرم‌افزار خواهد داشت.

هدف این مطالعه طراحی نرم‌افزاری بومی، آسان و کاربرپسند برای کمک به اجرای مطالعات هم‌ارزی زیستی بوده و طی آن نرم‌افزار کاملی برای کاربرد در مطالعات هم‌ارزی زیستی آماده و با داده‌های راستین آزمون شد. این نرم‌افزار که BioequiWin نامگذاری شده، محیطی ساده و کاربرپسند بوده و بدون درگیر کردن کاربر در محاسبات پیچیده فارماکوکینتیک و آماری نتایج مورد نیاز محقق داروساز را در چارچوب جدول و نمودار از داده‌های خام غلظت خونی برون آورده و به نمایش می‌گذارد.

مواد و روش‌ها

۱-۲ برنامه‌نویسی: برای تهیه این نرم‌افزار از زبان برنامه‌نویسی نسل سوم شی‌گرایی VB نسخه ۱۴ استفاده شد. همه نمودارها توسط Dynaplot و جداول توسط Ms Flexgird طراحی شده‌اند.

این برنامه با سیستم عامل Windows (همه نسخه‌های موجود) اجرا می‌شود. برنامه به صورت بسته‌ای کامل نصب ارائه شده است. این بسته توان زدایش (Uninstall) برنامه را نیز دارد.

۲-۲ محاسبه متغیرهای فارماکوکینتیک

است و در صورت ثابت ماندن میزان ورود دارو، مهم‌ترین شاخص بررسی سرعت جذب دارو است. زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی دارو (T_{max}) نیز از شاخص‌های اصلی مورد بررسی بوده و بیانگر سرعت جذب دارو بدون در نظر گرفتن میزان ورود آن به جریان خون است (۶-۴).

از دید آماری، در این آزمون‌ها توان $\beta = 0/8$ و خطای نوع اول $\alpha = 0/1$ انتخاب می‌شود (۷). همچنین، در مورد بیشتر داروها نسبت متغیرهای فارماکوکینتیک در یک فاصله اطمینان (Interval Confidence) برابر با ۹۰ درصد باید حداکثر تا میزان ± 20 درصد اختلاف داشته باشد. به بیانی دیگر متوسط متغیرها بین $0/8$ تا $1/2$ باشد (۲۰). اگرچه در مورد برخی داروها به ویژه داروهای با اندکس درمانی کوچک، شاخص سختگیرانه‌تر CI بین ۹۰-۱۱۰ درصد در نظر گرفته می‌شود (۸ و ۹).

محاسبات آماری مربوط به مطالعات هم‌ارزی زیستی با توجه به تعدد عوامل و نیاز به بررسی آزمون‌های آماری در مورد تک تک عوامل همسان، بسیار پیچیده است. نرم‌افزارهای انبوهی برای بررسی آزمون‌های آماری وجود دارد ولی استفاده از نرم‌افزارهای فراگیر آماری و صفحه گسترده مانند (SPSS, Excel, ...) با توجه به پیچیدگی بالا، لزوم ورود فرمول‌های پیچیده محاسبات فارماکوکینتیک با فرمت ویژه نرم‌افزار مربوطه و نیز تکرار آزمون‌ها برای عوامل مختلف و گمانه تفسیر نشدن درست برون‌داد آزمون‌ها توسط کاربر تازه کار دشوار است.

امروزه تعدادی نرم‌افزار تخصصی برای محاسبات هم‌ارزی زیستی وجود دارد. حسن این نرم‌افزارها آن است که کاربر نیازی به دانستن چگونگی محاسبات فارماکوکینتیک و آماری ندارد. این نرم‌افزارها تمامی فرمول‌های مربوطه را در خود داشته و در مورد مناسب استفاده می‌کنند؛ بدین ترتیب کاربر بدون این که درگیر چگونگی محاسبه شود می‌تواند با وارد کردن غلظت‌های خونی نتایج را دریافت کند.

نرم‌افزارهای موجود برای مطالعات هم‌ارزی زیستی بیشتر به صورت نسخه نمایشی (Demo Version) هستند. در نسخه نمایشی معمولاً کاربر امکان دسترسی به بخش‌های مهم نرم‌افزار را ندارد و شرکت‌های تولیدکننده برای نمایاندن

نتایج

پس از کارگزاری و اجرای برنامه، صفحه‌ای برای گرفتن اطلاعات اولیه مطالعه باز می‌گردد که در آن نام ژنریک دارو، نام‌های تجاری فرآورده‌های آزمون و مرجع، دوز دارو، شکل دارویی، تاریخ ساخت و تاریخ مصرف فرآورده‌های آزمون و مرجع، نام شرکت‌های تولیدکننده فرآورده آزمون و مرجع، شماره بچ فرآورده آزمون و مرجع، تعداد درخواستگران مورد مطالعه، تعداد نمونه‌های گرفته شده از هر یک از آنها، تعداد نقاط مورد استفاده جهت محاسبه شیب فاز حذف از کاربر گرفته می‌شود. در این صفحه همچنین، امکان انتخاب نخستین بیشینه غلظت نمودار یا بیشترین غلظت موجود، به عنوان C_{max} ، امکان دارد (شکل ۱).

(۱) T_{max} و C_{max} به طور مستقیم از داده‌های ورودی استخراج می‌شوند.

(۲) AUC_0^{lqc} به روش دوزنقه محاسبه می‌شود:

$$AUC_0^{lqc} = \sum_{n=0}^n \left(\frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n + t_{n-1}) \right)$$

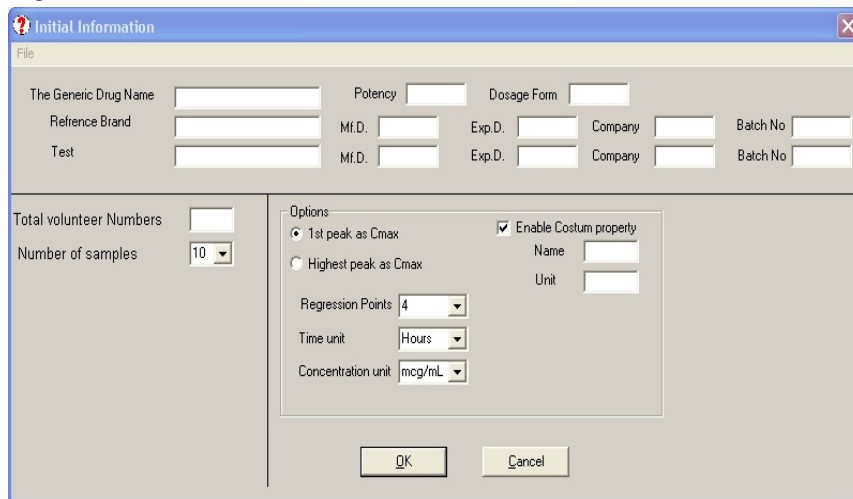
(۳) رابطه $AUC_{lqc}^{\infty} = \frac{C_{lqc}}{K_{el}}$ محاسبه می‌گردد.

(۴) AUC_0^{∞} حاصل جمع AUC_0^{lqc} و AUC_{lqc}^{∞} است.

(۵) K_{el} قدر مطلق شیب خط رگرسیون حاصل از بخش انتهایی نمودار لگاریتم غلظت_زمان است.

(۶) $T_{1/2}$ با استفاده از فرمول $T_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}}$ محاسبه می‌گردد.

شکل ۱. صفحه ابتدایی ورود به برنامه Bioequiwin جهت دریافت اطلاعات اولیه در مورد داوطلبان و نوع دارو



در مورد دو فرآورده آزمون و مرجع بدین شرح است (جدول ۱)

جدول ۱. متغیرهای فارماکوکینتیک استخراج شده توسط نرم‌افزار

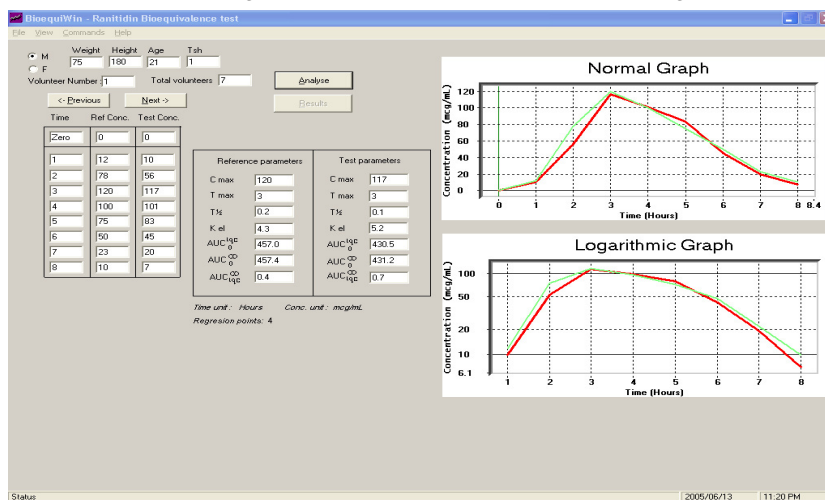
Reference Parameters	Test Parameters
C_{max}	C_{max}
T_{max}	T_{max}
$T_{1/2}$	$T_{1/2}$
K_{el}	K_{el}
AUC_0^{lqc}	AUC_0^{lqc}
AUC_0^{∞}	AUC_0^{∞}
AUC_{lqc}^{∞}	AUC_{lqc}^{∞}

پس از به پایان رساندن اطلاعات گامه نخست و پذیرش آن، صفحه‌ای برای ورود اطلاعات داوطلبان و داده‌های غلظت پلاسمایی باز می‌شود (شکل ۲). در این صفحه نام دارو در بخش بالا نشان داده شده و قسمتی برای گرفتن اطلاعات مربوط به هر داوطلب مانند جنس، قد، وزن، سن و یک مشخصه اختیاری دیگر (که توسط کاربر می‌تواند افزوده شود) وجود دارد. پس از ورود اطلاعات غلظت‌های خونی و با کلیک بر دکمه Analyze متغیرهای فارماکوکینتیک محاسبه و نمودار میانگین غلظت‌ها در برابر زمان و نیز لگاریتم میانگین غلظت در برابر زمان رسم می‌شود. متغیرهای مشخص شده

موجود مانند رنگ، رنگ پس‌زمینه و غیره را می‌توان با کلیک بر نمودار مربوطه و فشردن دکمه p تغییر داد (شکل ۲).

در این نمودارها فراورده مرجع به رنگ سبز و فراورده آزمون با رنگ قرمز نشان داده می‌شود. مشخصات کلیه نمودارهای

شکل ۲. صفحه اصلی برنامه و محاسبات مربوط به پروفایل غلظت خونی



Calculate Truncated AUC Commands

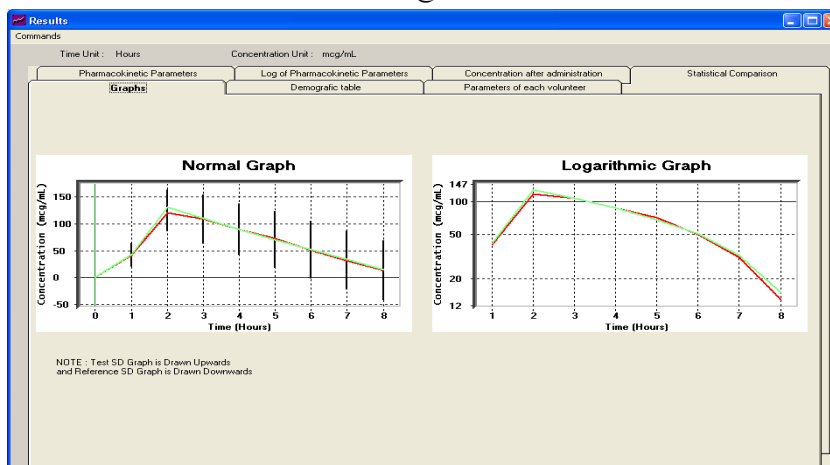
امکان‌پذیر است.

پس از وارد کردن اطلاعات مربوط به کلیه داوطلبان دکمه Results کنشگر می‌شود. با کلیک بر این دکمه پنجره ارائه اطلاعات جدول‌بندی شده و آماری داروی مورد مطالعه باز می‌شود (شکل ۳). در گوشه چپ بالای صفحه منوی Commands وجود دارد که امکان چاپ و بستن صفحه Results را برای کاربر آماده کرده است. این صفحه به دلیل حجم بالای اطلاعات به صورت زبانه‌دار (Tabbed) طراحی شده است. با کلیک بر هر زبانه صفحه مورد نظر باز شده و اطلاعات مربوط را نمایش می‌دهد.

در این صفحه واحدهای مربوط به زمان و غلظت برای یادآوری نشان داده شده‌است ولی امکان تغییر آن تنها در صفحه آغازین موجود است. کل صفحه مربوط به هر داوطلب را با انتخاب گزینه >Print Commands می‌توان چاپ کرد. همچنین، در هر قسمت از کار با انتخاب گزینه >Save File می‌توان پروژه موجود را در یک فایل اندوخت. فایل اندوخته پسوند (Beq) خواهد است.

با انتخاب گزینه >Change initial data Commands می‌توان اطلاعات صفحه ابتدایی ورود به برنامه را تغییر داد. توسط این برنامه می‌توان قسمتی از AUC را برای هر داوطلب محاسبه کرد. این کار با استفاده از منوی

شکل ۳. صفحه نمودارهای استخراج شده از محاسبات فارماکوکینتیک

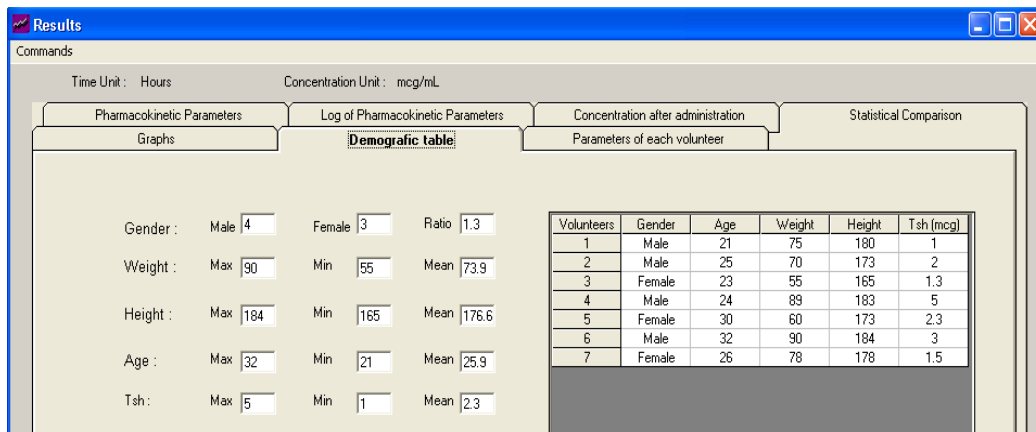


افزوده تعیین شدنی، تقسیم‌بندی می‌شود و در مورد مشخصه جنس نسبت مرد به زن و در مورد دیگر مشخصات میانگین تعیین می‌شود(شکل ۴).

زبان‌های این صفحه به تفکیک، نتایج محاسبات را در چارچوب جداول متعدد نمایش می‌دهد. این جداول شامل موارد زیر است:

جدول دموگرافی داوطلبان: مشخصات دموگرافی داوطلبان بر حسب مشخصات سن - جنس - قد - وزن و یک مشخصه

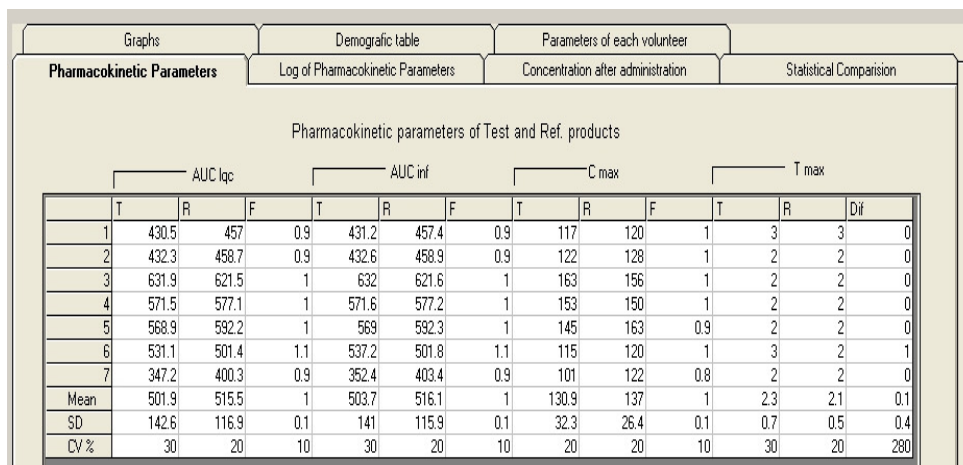
شکل ۴. صفحه جدول اطلاعات دموگرافیک مطالعه



جدول مقایسه پارامترهای فارماکوکینتیک: در این جدول متغیرهای AUC_{inf} , C_{max} , T_{max} و AUC_{lqc} برای هر دو فراورده آزمون و مرجع در هر یک از داوطلبان در کنار هم قرار گرفته است. همچنین، در مورد متغیرهای AUC و C_{max} نسبت دو متغیر و در مورد متغیر T_{max} تفاضل دو متغیر محاسبه می‌گردد. همچنین، میانگین، انحراف معیار و ضریب تغییرات هر یک از متغیرها به طور جداگانه محاسبه می‌گردد(شکل ۵).

متغیرهای فارماکوکینتیک برای هر داوطلب: در این صفحه نتایج محاسبات فارماکوکینتیک در مورد هر داوطلب بصورت جداگانه برای فراورده آزمون و مرجع مشخص می‌گردد. متغیرهای بیان شده عبارتند از: AUC_{inf} , C_{max} , T_{max} و AUC_{lqc} . همچنین، میانگین انحراف معیار استاندارد و ضریب تغییرات هر متغیر نیز مشخص می‌گردد.

شکل ۵. صفحه متغیرهای فارماکوکینتیک محاسبه شده



غلظت‌های خونی: در این صفحه در دو جدول جداگانه هر یک از غلظت‌های خونی دیده شده در هر نوبت از نمونه‌گیری در مورد هر یک از داوطلبان برای فرآورده‌های آزمون و مرجع نشانزد می‌شود. همچنین، میانگین، انحراف معیار و ضریب تغییرات غلظت‌های خونی در هر زمان نمونه‌گیری معین می‌گردد (شکل ۶).

لگاریتم متغیرهای فارماکوکینتیک: در این جدول متغیرهای AUC_{Lqc} و AUC_{inf} ، C_{max} برای هر دو فرآورده آزمون و مرجع به صورت لگاریتمی محاسبه می‌گردد. سایر مشخصات این صفحه مانند صفحه پیشین است.

شکل ۶. غلظت‌های خونی بدست آمده از نمونه‌گیری

Concentration after administration of test product						Concentration after administration of Ref. product					
Sampling time (Hours) / Concentration (mcg/mL)	1	2	3	4	5	Sampling time (Hours) / Concentration (mcg/mL)	1	2	3	4	5
1	10	56	117	101	83	1	12	78	120	100	75
2	43	122	97.3	70	55	2	45	128	100.2	75	60
3	79	163	125.3	98.2	83.2	3	78	156	120	100	85
4	26	153	118.3	97.8	76.2	4	24	150	120	100	75
5	55	145	108	90	82.5	5	45	163	112	95	83.2
6	43.2	100	115	100	89.1	6	45	120	100	86.3	65.23
7	36	101	83.2	70.21	40	7	48	122	97	75	46
Mean	41.7	120	109.2	89.6	72.7	Mean	42.4	131	109.9	90.2	69.9
SD	21.8	43.4	45.7	47.7	51.1	SD	20.7	35.6	37.1	38.9	41.3
CV %	50	40	40	50	70	CV %	50	30	30	40	60

CI با استفاده از رابطه زیر محاسبه گردیده است:

$$CI = Mean \pm t_{n-1, \alpha} \left(\frac{SD}{\sqrt{n}} \right)$$

در این صفحه در جدول دیگری این متغیرهای آماری برای لگاریتم AUC_{Lqc} ، AUC_{inf} و C_{max} نیز مشخص می‌گردد.

محاسبات آماری: در این صفحه برای هر یک از متغیرهای AUC_{Lqc} و AUC_{inf} ، C_{max} ، T_{max} میانگین_انحراف معیار، P value و همچنین محدوده اطمینان [Confidence Interval] ۹۰ درصد محاسبه می‌گردد (شکل ۷).

شکل ۷. نتایج مربوط به محاسبات آماری

Statistical Comparison of pharmacokinetic parameters *				
Parameter	Mean Ratio	SD	P Value	Confidence interval 90%
AUC lqc	1.0	0.1	P > 0.05 (N S)	0.91 - 1.03
AUC inf	1.0	0.1	P > 0.05 (N S)	0.91 - 1.03
Cmax	1.0	0.1	P > 0.05 (N S)	0.88 - 1.02
T max	0.3	0.4	P > 0.05 (N S)	-0.09 - 0.66

Statistical Comparison of Log pharmacokinetic parameters *				
Parameter	Mean Ratio	SD	P Value	Confidence interval 90%
log AUC lqc	1.0	0.0	P > 0.05 (N S)	0.98 - 1
log AUC inf	1.0	0.0	P > 0.05 (N S)	0.99 - 1
log Cmax	1.0	0.0	P > 0.05 (N S)	0.97 - 1
T max	0.3	0.4	P > 0.05 (N S)	-0.09 - 0.66

* (N S) NO Significant Difference

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات هم‌ارزی زیستی مانند مطالعات کاربردی بسیار متداول در گستره علوم دارویی هستند. افزون بر مشکلاتی مانند مدیریت درست مطالعه، چالش‌های اخلاقی کار با نمونه‌های انسانی و غیره، محاسبات پیچیده بیوفارماسیوتیکال از مهم‌ترین چالش‌ها در اجرا و تفسیر نتایج این نوع مطالعات هستند (۱۰).

پژوهشگران این رشته راه‌های متفاوتی برای چیرگی بر این چالش بکار بسته‌اند. در گذشته این محاسبات به صورت دستی انجام می‌شد که افزون بر دشواری کار گمانه اشتباه درخور نگرش انسانی در محاسبات بسیار بالا بود. در حال حاضر عموماً از نرم‌افزارهای عمومی آماری نظیر SPSS جهت تفسیر نتایج این مطالعات استفاده می‌شود (۱۱).

گرچه این نرم‌افزارها به علت گستره عملکرد و درستی نتایج از اقبال محققین برخوردارند، پیچیدگی بالا و اختصاصی نبودن آنها جهت این نوع از مطالعات و لزوم آموزش کامل نرم افزار و نیز چیره‌دستی بر تحلیل‌های آماری، فرایند استفاده از این نرم‌افزارها را ناکارآمد می‌کند (۱۲).

همچنین، با توجه به این که قسمت عمده‌ای از محاسبات مقایسه‌ای روی عوامل فارماکوکینتیکی (و نه داده‌های خام) انجام می‌شوند، فرمول‌های کمابیش پیچیده فارماکوکینتیکی باید به فرمت این نرم‌افزار (و یا نرم افزارهای مشابه) تبدیل شوند که این امر نیز مشکل بوده و احتمال اشتباه را هم بالا می‌برند (۱۳).

جهت رفع این مشکل، تعدادی نرم‌افزار اختصاصی ارائه گردیده است. نرم‌افزار *Equiv Test* یکی از نرم‌افزارهای موجود جهت بررسی آماری مطالعات هم‌ارزی زیستی است. این برنامه زیر سیستم عامل ویندوز اجرا می‌گردد و متغیرهای فارماکوکینتیکی مانند T_{max} , C_{max} , AUC به صورت عددی بیان گردیده و غلظت‌های خونی به صورت نمودار مشخص می‌گردد. در این برنامه امکان محاسبه محدوده اطمینان به کمک آزمون‌های یک طرفه و دو طرفه موجود است. این نرم‌افزار را به نرخ ۸۰۰ دلار از وبسایت این شرکت می‌توان آماده کرد (۱۴).

ACSL Biomed نیز نرم‌افزاری حجیم، پیچیده و بسیار گران است. این برنامه توسط شرکت *Pharmacia & Upjohn* طراحی گردیده و هدف اصلی آن شبیه سازی کارآزمایی‌های بالینی است. این نرم‌افزار همچنین، امکانات نسبتاً گسترده‌ای در مورد مطالعات هم‌ارزی زیستی دارد. این نرم‌افزار در اینترنت موجود نبوده و باید بکراست از شرکت مربوطه خریداری شود (۱۵).

NONMEM به عنوان پروژه‌ای در دانشگاه کالیفرنیا و با استفاده از زبان فورترن طراحی گردیده است. جهت استفاده از این نرم‌افزار وجود همگردان کننده (کامپایلر) زبان فورترن لازم است. با توجه به دیرینه بودن این زبان امکانات گرافیکی آن کم بوده و فقط تحت سیستم عامل DOS اجرا می‌گردد. این نرم‌افزار بر روی اینترنت موجود نبوده و باید مستقیماً از شرکت تهیه کننده آن (*Globo Max LLC*) تهیه گردد (۱۶).

نرم‌افزار *Win NONLIN* نیز یکی از نرم‌افزارهای متداول جهت مطالعات فارماکوکینتیکی و هم‌ارزی زیستی می‌باشد. این نرم‌افزار امکان آنالیز غیرکمپارتمانی را نیز مهیا می‌کند. مهم‌ترین حسن این نرم‌افزار آموزش و کمک نسبتاً کامل برخط است این نرم‌افزار امکان ارائه داده‌ها به صورت عددی و نموداری و همچنین چاپ اطلاعات را دارد (۱۷ و ۱۸).

نرم‌افزار *Kinetica* نیز یکی از نرم‌افزارهای متداول در زمینه مطالعات فارماکوکینتیکی_فارماکودینامیک می‌باشد. این نرم‌افزار از مدل غیرکمپارتمانی استفاده می‌کند و امکانات نسبتاً کاملی در زمینه محاسبات آماری و همچنین نمودارهای گرافیکی دارد. نسخه نمایشی این نرم‌افزار مستقیماً از طریق سایت شرکت تولیدکننده قابل تهیه می‌باشد (۱۹ و ۲۰).

نرم‌افزار *PK for R* توسط دو محقق مستقل و فلسفگگر و جکی جهت مطالعات فارماکوکینتیکی_هم‌ارزی زیستی طراحی گردیده است. این نرم‌افزار کتابخانه نسبتاً کاملی جهت محاسبات مربوط به این مطالعات ارائه می‌کند و برای این نوع مطالعات بسیار کاربردی می‌باشد. این نرم‌افزار بعنوان افزونه‌ای برای محیط آماری *R* طراحی گردیده و جهت اجرا نیاز به این محیط و آشنایی با زبان برنامه نویسی مربوطه می‌باشد (۱۲).

Pksolver نیز افزونه‌ای جهت مطالعات هم‌ارزی زیستی و فارماکوکینتیکی می‌باشد. این افزونه بر روی نرم‌افزار اکسل

ویندوز نصب و اجرا می‌شود و پس از ورود به محیط نرم‌افزار، محیطی ساده و کاربر پسند دارد. پس از اجرا، کاربر بدون درگیر شدن با محاسبات پیچیده و تنها با ورود کمینه اطلاعات می‌تواند به محاسبات مربوطه پرداخته و نتایج حاصله را به صورت گراف و جداول استاندارد دیده و چاپ کند. همچنین، به دلیل سادگی، محیط این نرم‌افزار می‌تواند به عنوان ابزاری کمک آموزشی در آموزش اصول فارماکوکینتیک به دانشجویان بکار برده شود. این نرم‌افزار جهت اجرا به هیچ نرم‌افزار ثانوی نیاز نداشته و به صورت بسته‌ای کامل نصب و حذف ارائه شده و با کلیه نسخه‌های ویندوز موجود هماهنگ است. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

نصب می‌گردد و عملگرهای مربوط به محاسبات فارماکوکینتیک را بر آن می‌افزاید. با توجه به ناتوانی اکسل در عملگرهای آماری جهت تکمیل محاسبات، خروجی محاسبات فارماکوکینتیک باید توسط نرم‌افزارهای آماری دیگر پردازش گردد که کارایی نرم‌افزار را در تنگنا می‌گذارد (۱۳). همچنین، با بازنگری مقالات چاپ شده در این زمینه به تعدادی نرم‌افزار برمی‌خوریم که در پروژه‌های دانشگاهی تحقیقاتی طراحی گردیده‌اند ولی طراحان به دلایل نامعلومی از تهیه نسخه تجاری و ارائه آن به مراکز دیگر خودداری کرده‌اند (۲۱-۳۲).

نرم‌افزار BioequiWin که نام آن اختصاری از Bioequivalence for Windows است به آسانی در محیط

منابع

- Shargel L, Yu A. Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics. 7th Edition. Mc Graw Hill. 2015: 453-798.
- FDA Guidance for industry: Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered Drug products. March 2003. Available From URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf
- Michael E. Burton. Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4th Edition, LWW; 2005: 158-176
- Leon Shargel, Isadore Kanfer. Generic Drug Product Development: Solid Oral Dosage Forms, Second edition, CRC Press; 2013: 11-27
- Sarfaraz K. Niazi. Handbook of Bioequivalence Testing, Second Edition. CRC Press; 2014: 70-72.
- Endrenyi L, Tothfalusi L. Truncated AUC evaluates effectively the bioequivalence of drugs with long half lives. Int J Clin Pharmacol Ther 1997; 35: 142-150.
- Bolton S, Bon C. Pharmaceutical Statistics. 5th Edition. New York: CRC Press; 2009; 393-473.
- Banker GS. Modern Pharmaceutics. 4th Edition. New York: CRC Press; 1996; 751-766.
- Burns M. Management of narrow therapeutic index drugs. J Thromb Thrombolysis. 1999; 7: 137-143.
- Benet LZ, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic range drugs. Pharmacotherapy. 1995; 15: 433-440.
- el-Tahtawy AA, et al. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs. Pharm Res. 1998; 15: 98-104.
- Jaki T, Wolfsegger MJ. Estimation of pharmacokinetic parameters with the R package PK. Pharmaceutical Statistics 2011; 10 284-288.
- Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. Comput Methods Programs Biomed. 2010; 99: 306-314.
- Equip Test Software description, Available From: URL: <https://www.statcon.de/shop/en/software/statistics/equiv-test>
- Kimko H, Duffull SB. Simulation for Designing Clinical Trials: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling perspective. New York: CRC Press; 2004: 212-230
- Combrink M, McFadyen ML, Miller R. A comparison of the standard approach and the NONMEM approach in the estimation of bioavailability in man. J Pharm Pharmacol 1997; 49: 731-733.
- Heatherington AC, Vicini P, Golde H. A pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of SAAM II and PC/Win Nonlin modeling software. J Pharm Sci. 1998; 87: 1255-1263.
- Shen J, Li S, Bowsher RR, Vick A. Using DTA and DTAARRAY variables and programming in WinNonlin ASCII models to streamline user-defined calculation and data analysis. AAPS J. 2015; 17: 474-478.
- Kinetica software description, Available From URL: www.thermofisher.com/order/catalog/product/INF-24000
- Morales-Alcelay S, de la Torre de Alvarado JM, García-Arieta A. On the Incorrect Statistical Calculations of the Kinetica Software Package in Imbalanced Designs. AAPS J. 2015; 17: 1033-1034.

21. Hyslop T, Hsuan F, Holder DJ. A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. *Stat Med.* 2000; 19: 2885-2897.
22. Abdallah HY, Ludden TM. A spreadsheet program for simulation of bioequivalence and bioavailability studies. *Comput Biol Med.* 1995; 25: 349-354.
23. Meineke I, de Mey C. The assessment of bioequivalence in a two-period cross-over design: development of a simple BASIC program. *Comput Methods Programs Biomed.* 1991; 35: 151-153.
24. Durisova M, Trnovec T. BEQUIV interactive microcomputer program for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1988; 10: 129-133.
25. Wijnand HP, Timmer CJ. Mini-computer programs for bioequivalence testing of pharmaceutical drug formulations in two-way cross-over studies. Including a survey of current parametric evaluation techniques. *Comput Programs Biomed.* 1983; 17: 73-88.
26. Kaufmann B. KINPAK--a program for standardized pharmacokinetic analysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1986; 8: 615-624.
27. Bianchi E, Segre G. A program in BASIC for calculating randomization tests. *Comput Methods Programs Biomed.* 1989; 30: 305-306.
28. Franck KR, Bertino Jr JS. KINI: a one compartment intravenous pharmacokinetic analysis program. *Comput Methods Programs Biomed.* 1994; 42: 157-165.
29. Walton R, Dovey S, Harvey E, Freemantle N. Computer support for determining drug dose: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 1999; 318: 984-990.
30. Kowalski KG. An algorithm for estimating the terminal half-life in pharmacokinetic studies. *Comput Methods Programs Biomed.* 1994; 42: 119-126.
31. Tod M, Aouimer A, Petitjean O. Estimation of pharmacokinetic parameters by orthogonal regression: comparison of four algorithms. *Comput Methods Programs Biomed.* 2002; 67: 13-26.
32. Ritschel WA. AUC-RPP: BASIC computer program for compartment model independent pharmacokinetic analysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1986; 8: 633-640.

Bioequiwin: Design of a Bioequivalence Software

*Aboutaleb E (PhD)¹- Manoochehri S (PhD)¹

*Corresponding Address: Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Email: e_aboutaleb@gums.ac.ir

Received: 07/Mar/2018 Revised: 17/Jun/2018 Accepted: 09/Oct/2018

Abstract

Introduction: Bioequivalence studies are the most important way of evaluating the quality and efficacy of pharmaceutical formulations. In a bioequivalence study, the rate and extent of drug absorption into the general circulation is measured and the pharmacokinetic parameters should be calculated and statistically evaluated for the reference and test products. Pharmacokinetic parameters such as C_{max}, T_{max}, AUC, and K_{e1} are the principles to determine the rate extent of drug entry into the bloodstream, which are achieved from complex calculations over the initial blood concentrations. Complex pharmacokinetic and statistical calculations parameters from these studies are the most important challenges in these types of studies which leads to an interpretation of the wrong results. In the present study, a software was designed for this type of calculations. The user interface is easy for researchers and may be used without engaging the operator in pharmacokinetic and statistical processes.

Objective: Design a domestic, easy and user-friendly software to help implement bioequivalence studies.

Materials and Methods: Microsoft Visual Basic 14 was utilized in order to create the software and its main scientific reference guide was the FDA Guidance for Industry for Bioavailability and Bioequivalence Studies.

Conclusion: The present software can be used as a complete package for bioequivalence studies.

Conflict of interest: non declared

Key words: Bioequiwin\ Software\ Bioequivalence

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 108, Pages: 35-44

Please cite this article as: Aboutaleb E, Manoochehri S. Bioequiwin: Design of a Bioequivalence Software. J of Guilan University of Med Sci 2019; 27(108):35-44. [Text in Persian]