

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

-----

PHAN QUỲNH LAN

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC VÀ TƯƠNG  
ĐƯƠNG ĐIỀU TRỊ  
CỦA VIÊN METFORMIN (GLUCOFINE®)  
SẢN XUẤT TRONG NƯỚC**

**Chuyên ngành: Dược lâm sàng**

**Mã số: 62.73.05.05**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

HÀ NỘI – 2010

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền  
PGS. TS. Đỗ Trung Quân**

**Có thể tìm hiểu luận án tại:**

Thư viện Quốc gia Việt Nam  
Thư viện Trường Đại học Dược Hà Nội

**DANH MỤC NHỮNG CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ  
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phan Quỳnh Lan, Hoàng Kim Huyền, Vũ Đình Hòa, Nguyễn Tứ Sơn (2008), **Xác định nồng độ metformin trong huyết tương người bằng HPLC**, *Tạp chí Dược học*, số 385, trang 27-31, 44.
2. Phan Quỳnh Lan, Hoàng Kim Huyền, Đỗ Trung Quân, Đỗ Thị Nguyệt Ánh, Trịnh Trung Hiếu (2009), **Đánh giá hiệu quả của Glucofine trong điều trị đái tháo đường typ 2**, *Tạp chí Dược học*, số 396, trang 14-18.
3. Phan Quỳnh Lan, Hoàng Kim Huyền, Nguyễn Tứ Sơn, Trịnh Trung Hiếu (2010), **Đánh giá tương đương *in vitro* và tương đương sinh học *in vivo* của chế phẩm metformin**, *Tạp chí Dược học*, số 408, trang 7-10.

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết của luận án

Metformin, một thuốc uống chống đái tháo đường thuộc nhóm biguanid, là thuốc được khuyến cáo lựa chọn hàng đầu trong điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2, đặc biệt là những bệnh nhân thừa cân, béo phì. Tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn (TDKMM) khi dùng thuốc khá cao từ 5-50% và khoảng 6% bệnh nhân phải ngừng điều trị do TDKMM của thuốc.

Tính đến tháng 3 năm 2010, có tới 147 chế phẩm metformin đang được cấp phép lưu hành tại Việt Nam (85 chế phẩm ngoại nhập và 62 chế phẩm sản xuất trong nước). Giá của các chế phẩm sản xuất trong nước chỉ bằng 1/3 đến 1/4 so với biệt dược gốc của nhà phát minh.

Vào thời điểm nghiên cứu này bắt đầu được triển khai, quy định chính thức về đánh giá tương đương sinh học (TĐSH) khi xin cấp phép lưu hành sản phẩm chưa được áp dụng ở Việt Nam (Quy định về nộp hồ sơ đánh giá TĐSH khi đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam vừa được ban hành ngày 26/4/2010). Vì vậy, rất khó khăn định được chất lượng của các chế phẩm metformin sản xuất trong nước, làm cơ sở để bác sĩ, bệnh nhân có thể lựa chọn các thuốc này trong điều trị, đảm bảo tính hiệu quả, an toàn, kinh tế.

Các nghiên cứu đánh giá TĐSH, bản chất là so sánh mức độ và tốc độ hấp thu hoạt chất vào vòng tuần hoàn chung giữa các chế phẩm liệu có phản ánh đúng tương đương điều trị (TĐĐT) trên lâm sàng của một thuốc có nhiều TDKMM như metformin hay không cũng là một câu hỏi chưa có lời giải đáp.

Chính vì vậy, một công trình nghiên cứu đánh giá toàn diện cả TĐSH và TĐĐT của chế phẩm metformin sản xuất trong nước so với chế phẩm gốc là hết sức cần thiết để góp phần xây dựng tiêu chuẩn đánh giá chất lượng của các chế phẩm metformin.

### 2. Mục tiêu của luận án

1. Đánh giá được tương đương sinh học của chế phẩm metformin sản xuất trong nước (Glucofine) với chế phẩm đối chiếu là Glucophage của nhà phát minh Merck Santé s.a.s.
2. Đánh giá được tương đương điều trị giữa hai chế phẩm này trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

### 3. Những đóng góp mới của luận án

1. Đã lựa chọn, thẩm định được phương pháp định lượng metformin trong huyết tương và xây dựng được mô hình thử TĐSH phù hợp, có thể áp dụng để đánh giá TĐSH cho các chế phẩm metformin tại Việt Nam.
2. Lần đầu tiên công bố các thông số dược động học của metformin trên người tình nguyện Việt Nam khỏe mạnh sau khi uống chế phẩm viên nén 850mg, làm cơ sở khoa học cho các nghiên cứu trong lĩnh vực dược động học về sau.

3. Lần đầu tiên nghiên cứu cả TĐSH và TĐĐT của Glucofine (chế phẩm metformin sản xuất trong nước) so với chế phẩm gốc. Số liệu thu được cho phép đánh giá chất lượng của chế phẩm, giúp nhà sản xuất nhìn nhận lại sản phẩm và qui trình sản xuất của mình. Trên cơ sở phân tích bàn luận các kết quả thu được, nghiên cứu đã đóng góp các ý kiến góp phần xây dựng quy chế thử TĐSH và TĐĐT nói chung và đánh giá đối với metformin nói riêng.

#### **4. Cấu trúc của luận án**

Gồm 132 trang, 43 bảng, 15 hình, 127 tài liệu tham khảo (bằng tiếng Việt và tiếng Anh). Bố cục như sau: đặt vấn đề 3 trang; tổng quan 33 trang; đối tượng, vật liệu và phương pháp nghiên cứu 21 trang; kết quả nghiên cứu 41 trang; bàn luận 32 trang; kết luận và đề xuất 2 trang; danh mục các bài báo đã công bố liên quan đến luận án 1 trang; tài liệu tham khảo 12 trang; luận án có 8 phụ lục.

### **NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN**

#### **CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN**

Tổng quan chia làm 3 phần chính: Tổng quan về điều trị đái tháo đường typ 2, tổng quan về metformin, đánh giá tương đương sinh học và tương đương điều trị chế phẩm metformin.

Phần tổng quan về điều trị đái tháo đường typ 2 trình bày mục tiêu điều trị, liệu trình điều trị (bằng thuốc) và biện pháp không dùng thuốc trong điều trị đái tháo đường typ 2

Phần tổng quan về metformin bao gồm các nội dung: cấu tạo hoá học, tính chất lý hoá và đặc tính sinh dược học, cơ chế tác dụng, dược động học, chỉ định, tác dụng của metformin trong điều trị ĐTĐ typ 2 và những điểm lưu ý khi sử dụng metformin trong lâm sàng.

Phần đánh giá TĐSH và TĐĐT chế phẩm metformin gồm tổng quan về các khái niệm có liên quan đến đánh giá TĐSH và TĐĐT; tổng quan các nghiên cứu đánh giá TĐSH và TĐĐT chế phẩm metformin.

#### **CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

##### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

###### **2.1.1. Thuốc nghiên cứu**

- *Chế phẩm thử*: Glucofine viên nén 850 mg do công ty cổ phần xuất nhập khẩu y tế Đồng Tháp (Việt Nam) sản xuất.
- *Chế phẩm đối chiếu*: Glucophage viên nén 850 mg của công ty Merck Santé s.a.s (Pháp) sản xuất.

**2.1.2. Người tình nguyện cho nghiên cứu TĐSH:** 18 người tình nguyện khỏe mạnh, nam giới, đạt các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ theo các hướng dẫn đánh giá TĐSH.

**2.1.3. Bệnh nhân cho nghiên cứu TĐĐT:** 100 bệnh nhân ĐTĐ typ 2, đạt các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nghiên cứu, hoàn thành 12 tuần điều trị bằng metformin (chế phẩm thử hoặc đối chiếu). Để đánh giá TDKMM, ghi nhận tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, đã có dùng thuốc nghiên cứu (64 bệnh nhân dùng Glucofine và 58 bệnh nhân dùng Glucophage).

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Đánh giá tương đương hòa tan in vitro giữa Glucofine và Glucophage

Tiến hành theo hướng dẫn chung trong Dược điển Mỹ USP 30, phương pháp thử độ hòa tan ghi trong tiêu chuẩn cơ sở của thuốc nghiên cứu và các hướng dẫn của FDA Mỹ. Xác định hệ số tương đồng  $f_2$  của hai chế phẩm ở từng môi trường hòa tan. Hai chế phẩm tương đương hòa tan nếu  $f_2$  đạt trên 50.

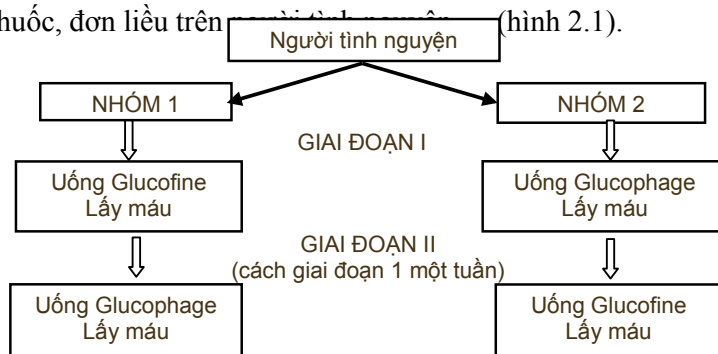
### 2.2.2. Lựa chọn và thẩm định phương pháp định lượng metformin trong huyết tương người

- *Lựa chọn phương pháp:* tổng quan tài liệu, từ đó tiến hành khảo sát và lựa chọn ra phương pháp phù hợp với điều kiện thí nghiệm.

- *Thẩm định phương pháp:* tiến hành thẩm định đầy đủ phương pháp định lượng vừa lựa chọn theo hướng dẫn của FDA Mỹ bao gồm các tiêu chuẩn: tính chọn lọc, đường chuẩn và khoảng tuyến tính, giới hạn định lượng dưới, độ đúng - độ chính xác, độ tìm lại, độ ổn định.

### 2.2.3. Phương pháp nghiên cứu trong đánh giá TĐSH

2.2.3.1. *Thiết kế nghiên cứu:* nghiên cứu ngẫu nhiên, chéo, hai giai đoạn, hai trình tự thử thuốc, đơn liều trên



**Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu TĐSH metformin**

### 2.2.3.2. Phương pháp lấy và xử lý mẫu máu

*Phương pháp lấy mẫu máu:* Người tình nguyện phải nhịn ăn từ 20h tối hôm trước ngày lấy mẫu. Thuốc được uống vào khoảng 6-7h sáng ở tư thế đứng với 200 ml nước tinh khiết đóng chai. *Lịch lấy mẫu máu:* mỗi người tình nguyện được lấy máu 13 điểm trong vòng 12 giờ tại: trước khi uống (0 giờ) và 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 12,0 giờ sau khi uống metformin. *Số lượng máu mỗi mẫu:* 3 ml máu tĩnh mạch. *Xử lý mẫu máu:* ly tâm, tách huyết tương, nút kín, dán nhãn có mã hoá, bảo quản  $-35^{\circ}\text{C}$  cho đến khi định lượng.

Việc khám lâm sàng, xét nghiệm, cho uống thuốc, lấy mẫu máu được thực hiện tại khoa Nội, bệnh viện Việt Nam - Cuba.

### **2.2.3.3. Phân tích dược động học và đánh giá kết quả TĐSH**

Từ kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu theo thời gian, sử dụng phần mềm Winnolin 5.1 để tính toán các thông số dược động. So sánh các thông số dược động học chính là  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-inf}$  của thuốc thử với thuốc đối chứng. Các thông số trên được chuyển logarithm tự nhiên. Phân tích phương sai (ANOVA), xác định khoảng tin cậy (CI) 90% của sự sai khác giữa hai giá trị trung bình của hai chế phẩm nghiên cứu. Kết luận chế phẩm đạt tương đương sinh học nếu CI 90% của tỷ lệ các giá trị trung bình của  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-inf}$  giữa 2 chế phẩm nằm trong giới hạn 80% - 125%.

### **2.2.4. Phương pháp nghiên cứu trong đánh giá TĐĐT**

2.2.4.1. *Thiết kế nghiên cứu:* thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, tiến hành song song.

2.2.4.2. *Quy trình nghiên cứu:* hình 2.2.

#### **2.2.4.3. Chỉ tiêu nghiên cứu**

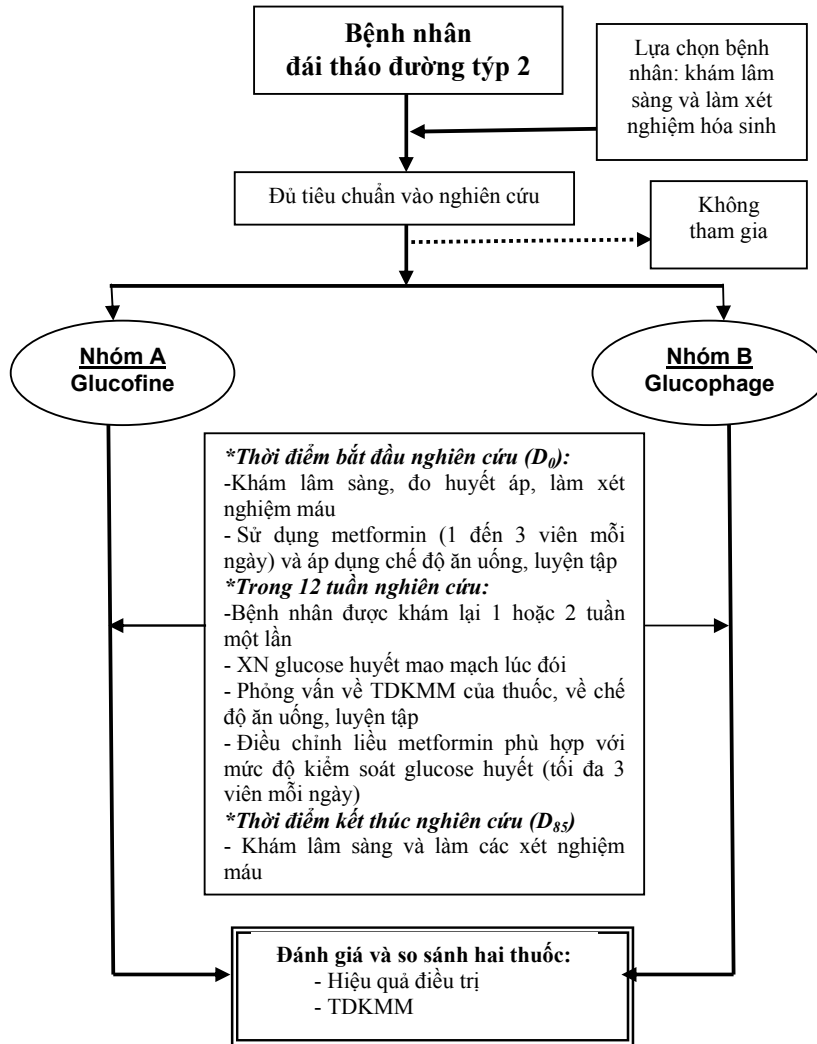
Đánh giá hiệu quả của thuốc sau quá trình điều trị ở hai nhóm bệnh nhân (BN) thông qua so sánh các chỉ tiêu sau:

- Tác dụng kiểm soát glucose huyết (HbA1C và nồng độ glucose huyết lúc đói)
- Tác dụng trên tính kháng insulin (nồng độ insulin huyết lúc đói và chỉ số HOMA-IR)
- Tác dụng trên các chỉ số: chỉ số khối cơ thể, cân nặng, lipid huyết.

Ngoài ra, ghi nhận TDKMM của thuốc gặp ở hai nhóm. So sánh biểu hiện và tỉ lệ gặp TDKMM, tỉ lệ BN ngừng nghiên cứu do TDKMM của thuốc.

#### **2.2.4.4. Xử lý số liệu**

Số liệu sau khi thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 13.0. Để so sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm: sử dụng kiểm định  $\chi^2$ ; để so sánh 2 số trung bình: sử dụng kiểm định T không ghép cặp hoặc Mann-Whitney U (so sánh giữa 2 nhóm) và sử dụng kiểm định dấu xếp hạng Wilcoxon X (so sánh trước – sau). Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê nếu  $P < 0,05$ .



**Hình 2.2 Sơ đồ thiết kế nghiên cứu TĐĐT metformin**



### CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đánh giá tương đương hòa tan *in vitro* giữa Glucofine và Glucophage

Độ hòa tan của chế phẩm thử và chế phẩm đối chiếu được so sánh trong 3 môi trường hòa tan có pH 1,2; 4,5 và 6,8. Kết quả thử độ hòa tan trong từng môi trường trình bày trong bảng 3.1, 3.2 và 3.3.

**Bảng 3.1: Tỷ lệ metformin hòa tan của thuốc thử và thuốc đối chiếu trong môi trường pH 1,2**

Thời điểm lấy mẫu (phút)	Metformin đã hòa tan (%)			
	Thuốc thử (n=12)		Thuốc chứng (n=12)	
	Trung bình ± SD	RSD%	Trung bình ± SD	RSD%
5	31,59 ± 2,80	6,60	30,91 ± 2,04	8,87
10	55,43 ± 3,14	5,68	54,09 ± 3,59	6,64
15	73,13 ± 6,00	8,20	72,16 ± 5,18	7,18
20	86,00 ± 7,36	8,55	83,47 ± 4,92	5,89
30	98,08 ± 1,93	1,97	93,16 ± 2,43	2,61

**Bảng 3.2: Tỷ lệ metformin hòa tan của thuốc thử và thuốc đối chiếu trong môi trường pH 4,5**

Thời điểm lấy mẫu (phút)	Metformin đã hòa tan (%)			
	Thuốc thử (n=12)		Thuốc chứng (n=12)	
	Trung bình ± SD	RSD%	Trung bình ± SD	RSD%
5	27,75 ± 2,34	8,43	33,23 ± 2,01	6,04
10	49,12 ± 4,75	9,66	54,00 ± 2,52	4,66
15	69,13 ± 4,57	6,62	75,19 ± 6,12	8,14
20	80,14 ± 5,86	7,32	88,16 ± 3,63	4,12
30	95,66 ± 4,20	4,39	100,67 ± 1,21	1,21

**Bảng 3.3: Tỷ lệ metformin hòa tan của thuốc thử và thuốc đối chiếu trong môi trường pH 6,8**

Thời điểm lấy mẫu (phút)	Metformin đã hòa tan (%)			
	Thuốc thử (n=12)		Thuốc chứng (n=12)	
	Trung bình ± SD	RSD%	Trung bình ± SD	RSD%
5	38,87 ± 3,88	9,97	46,72 ± 4,35	9,30
10	58,77 ± 3,99	6,80	70,29 ± 3,72	5,30
15	74,07 ± 1,35	1,82	85,20 ± 1,85	2,17
20	91,30 ± 2,30	2,52	98,39 ± 2,29	2,33

Ghi chú: SD: độ lệch chuẩn

RSD: độ lệch chuẩn tương đối

*Nhận xét:* Hệ số tương đồng  $f_2$  trong ba môi trường lần lượt là 77,8; 61,6 và 50,7. Kết luận: **hai chế phẩm tương đương hòa tan *in vitro*.**

### 3.2. Lựa chọn và thẩm định phương pháp định lượng metformin trong huyết tương

#### 3.2.1. Lựa chọn phương pháp

Đã khảo sát và lựa chọn được phương pháp định lượng metformin bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC): *Xử lý mẫu:* tủa protein bằng acetonitril, *Điều kiện sắc ký:* cột VertiSep UPS CN HPLC; *Pha động:* acetonitril: đệm phosphat pH 6,0 (tỉ lệ 70:30); *Tốc độ dòng:* 1ml/phút; *Detector UV 234nm;* *Thời gian phân tích 1 mẫu:* 12 phút.

#### 3.2.2. Thẩm định phương pháp

- *Độ chọn lọc:* Phương pháp phân tích được xác định có độ chọn lọc đạt yêu cầu, pic metformin có thời gian lưu khoảng 8,8 phút.

- *Độ tuyến tính:* Nồng độ của metformin trong huyết tương tương quan tuyến tính với đáp ứng diện tích pic trong khoảng từ 50 - 3200 ng/ml. Đường chuẩn có hệ số tương quan  $R = 0,9997$  và phương trình hồi quy là  $y = 0,1067x + 7,2144$ .

- *Giới hạn định lượng dưới (LLOQ):* Đã xác định được giá trị giới hạn định lượng dưới của phương pháp là 50 ng/ml, dựa trên qui định về thẩm định phương pháp của FDA Mỹ.

- *Độ đúng, độ chính xác:*

+ Độ đúng, độ chính xác trong ngày: Phương pháp định lượng có độ đúng tốt (từ 102,27-110,35%), độ lệch trong giới hạn cho phép ( $\pm 15\%$ ); độ lặp lại trong ngày với giá trị RSD nhỏ (1,74-3,09%).

+ Độ đúng, độ chính xác khác ngày: phương pháp đều cho độ đúng trong khoảng giới hạn cho phép (85-115%) và độ chính xác khác ngày với giá trị RSD nhỏ hơn 10% (3,19-7,17%).

Như vậy, phương pháp có độ đúng, độ chính xác cao, đạt yêu cầu.

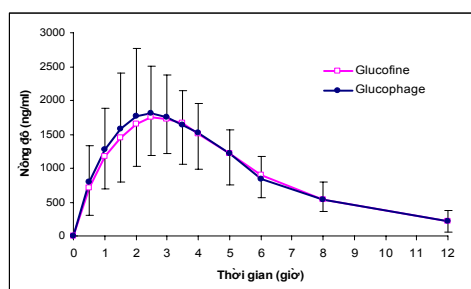
- *Độ tìm lại:* Phương pháp cho độ tìm lại cao (92,6-99,6%); độ lặp lại tốt (RSD < 10%) và độ tìm lại tại các nồng độ chênh lệch nhau < 10%.

- *Độ ổn định:* Phương pháp đáp ứng yêu cầu về độ ổn sau 3 chu kỳ đông – rã đông, trong quá trình xử lý mẫu và dài ngày (tới 30 ngày).

### 3.3. Đánh giá TĐSH giữa Glucofine và Glucophage

#### 3.3.1. Nồng độ metformin trong huyết tương

Sự biến thiên nồng độ trung bình của metformin trong huyết tương theo thời gian của hai chế phẩm được trình bày trong hình 3.1.



### Hình 3.1. Diễn biến nồng độ trung bình metformin trong huyết tương theo thời gian của hai chế phẩm

*Nhận xét:* Đường biểu diễn nồng độ thuốc trong máu theo thời gian của hai chế phẩm tương đối trùng với nhau, đặc biệt là từ thời điểm 3 giờ trở đi.

#### 3.3.2. Các thông số dược động học của 2 chế phẩm nghiên cứu

Thông số  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  được lấy trực tiếp từ số liệu thực nghiệm, các thông số  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $T_{1/2}$  thu được sau khi xử lý bằng phần mềm Winnolin 5.1. Kết quả các thông số dược động học của hai chế phẩm trình bày trong bảng 3.4 và 3.5.

**Bảng 3.4. Các thông số dược động học của Glucofine**

	Thông số dược động học					
	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-12}$ (ng.h/ml)	$AUC_{0-inf}$ (ng.h/ml)	$AUC_{0-12}/AUC_{0-inf}$ (%)	$T_{1/2}$ (h)
<b>TB</b>	1932	2,8	10655	11701	91	2,8
<b>SD</b>	551	0,7	2360	2635	7	0,5
<b>RSD%</b>	29	24	22	23	7	17

**Bảng 3.5. Các thông số dược động học của Glucophage**

	Thông số dược động học					
	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-12}$ (ng.h/ml)	$AUC_{0-inf}$ (ng.h/ml)	$AUC_{0-12}/AUC_{0-inf}$ (%)	$T_{1/2}$ (h)
<b>TB</b>	1988	2,6	10914	11916	92	3,0
<b>SD</b>	686	0,7	2549	3072	5	0,7
<b>RSD%</b>	34	25	23	26	5	25

*Nhận xét:* Các thông số  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-inf}$  đều có sự dao động lớn giữa các cá thể khi uống chế phẩm thử hay đối chiếu (giá trị RSD trên 20%).  $T_{max}$  của Glucofine dao động từ 1,5 đến 4 giờ, còn của Glucophage dao động từ 1,5 đến 3,5 giờ.

#### 3.3.3. Phân tích các số liệu thu được và đánh giá TĐSH

##### 3.3.3.1. Phân tích phương sai

Kết quả phân tích thống kê ANOVA đánh giá ảnh hưởng của 4 yếu tố: chế phẩm, giai đoạn, trình tự thử, người tình nguyện đến các giá trị  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-inf}$  được trình bày trong bảng 3.6, 3.7 và 3.8.

**Bảng 3.6. Phân tích phương sai đối với  $\ln C_{max}$**

Nguồn biến thiên	Bậc tự do (df)	Tổng bình phương (SS)	Trung bình bình phương (MS)	F	P
Trình tự thử	1	0,5293	0,5293	4,55	0,0487
Người tình nguyện	16	1,8600	0,1163	3,00	0,0174
Chế phẩm	1	0,0033	0,0033	0,09	0,7735

Giai đoạn	1	0,1379	0,1379	3,56	0,0776
Sai số	16	0,6205	0,0388		

**Bảng 3.7. Phân tích phương sai đối với lnAUC<sub>0-12</sub>**

Nguồn biến thiên	Bậc tự do (df)	Tổng bình phương (SS)	Trung bình bình phương (MS)	F	P
Trình tự thử	1	0,3510	0,3510	6,38	0,0225
Người t/nguyên	16	0,8806	0,0550	1,72	0,1434
Chế phẩm	1	0,0051	0,0051	0,16	0,6954
Giai đoạn	1	0,1177	0,1177	3,69	0,0729
Sai số	16	0,5110	0,0319		

**Bảng 3.8. Phân tích phương sai đối với lnAUC<sub>0-inf</sub>**

Nguồn biến thiên	Bậc tự do (df)	Tổng bình phương (SS)	Trung bình bình phương (MS)	F	P
Trình tự thử	1	0,3576	0,3576	7,42	0,015
Người t/nguyên	16	0,7715	0,0482	1,29	0,307
Chế phẩm	1	0,0018	0,0018	0,05	0,8302
Giai đoạn	1	0,1378	0,1378	3,69	0,0726
Sai số	16	0,5970	0,0373		

**3.3.3.2. Xác định khoảng tin cậy 90% và kết luận về TĐSH**

Xác định CI 90% của tỷ lệ các giá trị trung bình của C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> giữa 2 chế phẩm, kết quả thu được trình bày trong bảng 3.9.

**Bảng 3.9. Khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>****(Với số liệu chuyển dạng logarit tự nhiên)**

Thông số Dược động học	Trung bình Glucofine/Glucophage	Khoảng tin cậy 90%	
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên
C <sub>max</sub>	0,9810	87,47%	110,01%
AUC <sub>0-12</sub>	0,9765	88,01%	108,36%
AUC <sub>0-inf</sub>	0,9861	88,12%	110,34%

**Nhận xét:** CI 90% của C<sub>max</sub> và AUC<sub>0-12</sub> và AUC<sub>0-inf</sub> đều nằm trong giới hạn cho phép (80% - 125%). Như vậy, có thể kết luận **hai chế phẩm tương đương sinh học in vivo** theo tiêu chuẩn của FDA Mỹ.

### 3.4. Đánh giá TĐĐT giữa Glucofine và Glucophage trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2

#### 3.4.1. Đánh giá tính đồng đều giữa hai nhóm nghiên cứu

100 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 hoàn thành nghiên cứu được chia ngẫu nhiên vào hai nhóm, một nhóm dùng Glucofine và một nhóm dùng Glucophage, mỗi nhóm 50 bệnh nhân.

Hai nhóm bệnh nhân tương đồng với nhau về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh ĐTĐ, chỉ số khối cơ thể và các chỉ số xét nghiệm máu gồm HbA<sub>1C</sub>, glucose lúc đói, insulin lúc đói.

#### 3.4.2. So sánh hiệu quả điều trị giữa hai nhóm nghiên cứu

##### 3.4.2.1. So sánh hiệu quả kiểm soát glucose huyết

Tác dụng của thuốc trên nồng độ glucose huyết lúc đói và HbA<sub>1C</sub> ở mỗi nhóm sau 12 tuần nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.10.

**Bảng 3.10. So sánh hiệu quả kiểm soát glucose huyết ở hai nhóm nghiên cứu**

	Glucofine	Glucophage	P
<b>Nồng độ glucose huyết lúc đói (mmol/l) (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>			
Trước nghiên cứu (D <sub>0</sub> )	9,0 ± 2,1	9,0 ± 1,8	
Sau 12 tuần nghiên cứu (D <sub>85</sub> )	7,7 ± 1,3	7,6 ± 1,3	
Sự thay đổi sau quá trình n/cứu	- 1,3 ± 2,2	-1,4 ± 1,5	P>0,05*
P	P<0,05 <sup>#</sup>	P<0,05 <sup>#</sup>	
<b>HbA<sub>1C</sub> (%) (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>			
Trước nghiên cứu (D <sub>0</sub> )	8,0 ± 1,8	8,0 ± 1,7	
Sau 12 tuần nghiên cứu (D <sub>85</sub> )	7,4 ± 1,1	7,4 ± 0,8	
Sự thay đổi sau quá trình n/cứu	- 0,7 ± 1,3	- 0,6 ± 1,4	P>0,05*
P	P<0,05 <sup>#</sup>	P<0,05 <sup>#</sup>	

<sup>#</sup>: kiểm định dấu xếp hạng Wilcoxon      \*: kiểm định Mann Whitney

Nhận xét:

- Nồng độ glucose huyết lúc đói cũng như HbA<sub>1C</sub> giảm có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu (P<0,05).
- Mức độ giảm nồng độ glucose huyết lúc đói ở hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê (P>0,05). Kết quả cũng tương tự với mức giảm HbA<sub>1C</sub> (P>0,05).

##### 3.4.2.2. So sánh hiệu quả đối với tình trạng kháng insulin

Chỉ tiêu này được đánh giá qua nồng độ insulin huyết lúc đói và chỉ số kháng insulin HOMA-IR. Kết quả trình bày trong bảng 3.11.

Nhận xét:

- Nồng độ insulin huyết lúc đói cũng như chỉ số HOMA-IR giảm có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu ( $P < 0,05$ ).
- Mức độ giảm insulin huyết lúc đói ở hai nhóm không khác nhau ( $P > 0,05$ ). Kết quả tương tự với mức giảm HOMA-IR ( $P > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. So sánh hiệu quả làm giảm tính kháng insulin ở hai nhóm nghiên cứu**

	Glucofine	Glucophage	P
<b>Nồng độ insulin huyết lúc đói (mU/l) (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>			
Trước nghiên cứu ( $D_0$ )	15,6 ± 21,4	19,9 ± 38,6	
Sau 12 tuần nghiên cứu ( $D_{85}$ )	13,5 ± 22,1	18,2 ± 38,6	
Sự thay đổi sau quá trình n/cứu	- 2,1 ± 4,4	- 1,6 ± 4,8	$P > 0,05^*$
P	$P < 0,05^\#$	$P < 0,05^\#$	
<b>HOMA-IR (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>			
Trước nghiên cứu ( $D_0$ )	6,2 ± 8,3	7,5 ± 13,0	
Sau 12 tuần nghiên cứu ( $D_{85}$ )	4,3 ± 6,5	5,3 ± 8,4	
Sự thay đổi sau quá trình n/cứu	- 1,8 ± 2,3	- 2,3 ± 5,1	$P > 0,05^*$
P	$P < 0,05^\#$	$P < 0,05^\#$	

$^\#$ : kiểm định dấu xếp hạng Wilcoxon       $^*$ : kiểm định Mann Whitney U

#### 3.4.2.3. So sánh hiệu quả đối với một số chỉ tiêu khác

Tiến hành so sánh sự thay đổi của các chỉ số khối cơ thể, cân nặng, lipid máu sau quá trình điều ở hai nhóm bệnh nhân với nhau, nhận thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê ( $P > 0,05$ ).

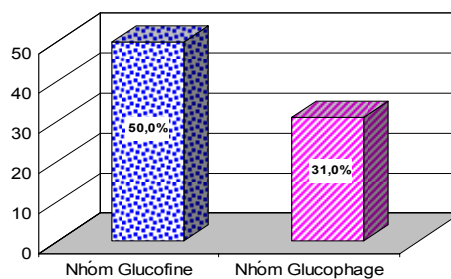
#### 3.4.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc gặp trong quá trình nghiên cứu

Kết quả được tính trên toàn bộ đối tượng tham gia nghiên cứu: nhóm Glucofine gồm 64 và nhóm Glucophage gồm 58 bệnh nhân.

##### 3.4.3.1. Tác dụng không mong muốn gặp ở hai nhóm nghiên cứu

Tỉ lệ bệnh nhân gặp TDKMM nói chung ở hai nhóm được minh họa trong hình 3.2. Kết quả cho thấy, TDKMM ở nhóm Glucofine nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Glucophage ( $P < 0,05$ ).

Tỷ lệ %



**Hình 3.2. Tỉ lệ gặp TDKMM ở hai nhóm nghiên cứu**

Có 10 TDKMM đã được ghi nhận, 5 trong số đó là biểu hiện trên đường tiêu hóa. Các kết quả thu được trình bày trong bảng 3.12.

**Bảng 3.12. Các TDKMM gặp ở hai nhóm nghiên cứu**

TDKMM	Glucosfine Số BN (%) (N = 64)	Glucophage Số BN (%) (N = 58)	P
Tiêu chảy	20 (31,3%)	9 (15,5%)	P<0,05 <sup>#</sup>
Chán ăn	9 (14,1%)	4 (6,9%)	P>0,05 <sup>#</sup>
Nôn, buồn nôn	4 (6,3%)	4 (6,9%)	P>0,05 <sup>#</sup>
Đau bụng	3 (4,7%)	4 (6,9%)	P>0,05 <sup>#</sup>
Khó tiêu	3 (4,7%)	3 (5,2%)	P>0,05 <sup>#</sup>
Mệt mỏi	7 (9,4%)	8 (13,8%)	P>0,05 <sup>#</sup>
Mất ngủ	4 (6,3%)	0	
Khó chịu	4 (6,3%)	0	
Choáng váng	2 (3,1%)	0	
Đau đầu	1 (1,6%)	0	

<sup>#</sup>: kiểm định  $\chi^2$

*Nhận xét:* TDKMM trên đường tiêu hóa gặp ở hai nhóm tương tự như nhau với các biểu hiện gồm: tiêu chảy, chán ăn, nôn/buồn nôn, đau bụng, khó tiêu. Tiêu chảy là TDKMM gặp nhiều nhất: 31,3% ở nhóm Glucosfine và 15,5% ở nhóm Glucophage. Sự khác biệt về tỉ lệ gặp tiêu chảy ở hai nhóm khác nhau có ý nghĩa thống kê (P<0,05). Có bốn TDKMM ngoài đường tiêu hóa được ghi nhận ở nhóm Glucosfine với tần suất dao động từ 1,6 đến 6,3%, nhưng không thấy báo cáo ở nhóm Glucophage.

Ngoài những trường hợp phải ngừng nghiên cứu do TDKMM, với các bệnh nhân còn lại, TDKMM đều tự hết, không phải can thiệp, bệnh nhân tiếp tục dùng thuốc cho tới khi kết thúc nghiên cứu.

#### 3.4.3.2. Tỉ lệ bệnh nhân ngừng nghiên cứu do TDKMM

Trong quá trình nghiên cứu, đã có các bệnh nhân phải ngừng nghiên cứu do gặp TDKMM, bệnh nhân không dung nạp được thuốc. Số liệu cụ thể được trình bày trong bảng 3.13.

**Bảng 3.13. Tỉ lệ bệnh nhân ngừng nghiên cứu do TDKMM**

Bệnh nhân ngừng nghiên cứu	Glucosfine (N=64)	Glucophage (N=58)	P
Số lượng	5	4	
Tỉ lệ %	7,8	6,9	P>0,05 <sup>#</sup>

<sup>#</sup>: kiểm định  $\chi^2$

*Nhận xét:* Tỉ lệ bệnh nhân phải ngừng nghiên cứu do TDKMM ở nhóm Glucosfine và Glucophage lần lượt là 7,8% và 6,9%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các

trường hợp ngừng nghiên cứu do TDKMM đều xảy ra trong 10 ngày đầu tiên dùng thuốc.

## **CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN**

### **4.1. Về thuốc nghiên cứu**

Metformin được lưu hành trên thị trường gồm có 3 loại hàm lượng: viên 500mg, 850mg và 1000mg; trong đó viên 1000mg ít được sử dụng trong lâm sàng. Các chế phẩm metformin sản xuất trong nước đều ở dạng bào chế qui ước, viên nén giải phóng hoạt chất ngay. Căn cứ theo hướng dẫn của TCYTTG, khi tiến hành nghiên cứu TĐSH cần chọn loại hàm lượng chế phẩm cao nhất có trên thị trường, vì vậy để phù hợp cho cả nghiên cứu TĐSH và TĐĐT, đã lựa chọn viên nén Glucofine, hàm lượng 850mg làm chế phẩm thử và chế phẩm đối chiếu là viên nén Glucophage 850mg lưu hành tại Việt Nam do Merck Santé s.a.s của Pháp sản xuất.

Hai lô thuốc dùng trong nghiên cứu đã được kiểm nghiệm lại tại viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, theo tiêu chuẩn USP 30, cho kết quả đạt tiêu chuẩn.

### **4.2. Đánh giá tương đương hòa tan *in vitro***

Nghiên cứu đánh giá độ hòa tan có thể được thực hiện nhằm hai mục đích: đảm bảo chất lượng và đánh giá thay thế cho thử TĐSH *in vivo*. Chính vì vậy, trong bước đầu tiên để đánh giá so sánh chất lượng của Glucofine và Glucophage, thử nghiệm so sánh độ hòa tan của hai chế phẩm đã được thực hiện.

Kết quả cho thấy, ở ba môi trường có pH khác nhau, cả hai chế phẩm đều hòa tan nhanh (trên 85% hoạt chất hòa tan trong vòng 30 phút), hệ số tương đồng  $f_2$  đều đạt giá trị lớn hơn 50, độ lệch chuẩn tương đối (RSD) của tỉ lệ hòa tan tại mỗi thời điểm đều <10%. Như vậy, chế phẩm thử tương đương *in vitro* với chế phẩm đối chiếu.

Theo hệ thống phân loại sinh dược học, metformin là hoạt chất thuộc nhóm 3 “có độ hòa tan cao, khả năng thấm qua màng thấp”. Hướng dẫn của TCYTTG cho phép các thuốc nhóm 3 được xem xét miễn thử *in vivo* nếu cả chế phẩm thử và đối chiếu có độ hòa tan rất nhanh và độ hòa tan của chế phẩm thử tương đương với chế phẩm đối chiếu ở cả 3 môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 ( $f_2 > 50$ ).

Trong nghiên cứu này, cả chế phẩm thử và đối chiếu đều không có độ hòa tan rất nhanh ở cả ba môi trường tiến hành thử nghiệm (phải có trên 85% hoạt chất hòa tan trong vòng 15 phút). Như vậy căn cứ vào yếu tố độ hòa tan, Glucofine không được xem xét miễn thử *in vivo* theo hướng dẫn của TCYTTG. Do đó, để đánh giá khả năng thay thế của thuốc thử, nhất thiết phải tiến hành đánh giá TĐSH *in vivo*.

### **4.3. Phương pháp định lượng metformin trong huyết tương**

Phương pháp xử lý mẫu và điều kiện sắc ký lỏng hiệu năng cao được lựa chọn phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm sẵn có tại bộ môn Dược lâm sàng, trường đại học Dược Hà Nội, phù hợp để áp dụng trong nghiên cứu đánh giá TĐSH chế phẩm metformin. Phương pháp cũng đã được thẩm định đầy đủ, cho thấy đáp ứng yêu cầu



theo hướng dẫn của FDA Mỹ về thẩm định phương pháp định lượng thuốc trong dịch sinh học.

#### **4.4. Đánh giá TĐSH trên người tình nguyện khỏe mạnh**

##### **4.4.1. Người tình nguyện**

18 người tình nguyện (NTN) là nam giới khỏe mạnh tham gia và hoàn thành nghiên cứu theo đúng đề cương đã được phê duyệt. Theo các hướng dẫn thử TĐSH, số lượng NTN phải được tính toán để đảm bảo hiệu lực thống kê của nghiên cứu TĐSH, với cỡ mẫu tối thiểu là 12 cho các nghiên cứu thiết kế chéo. Do chưa có nghiên cứu TĐSH nào của metformin tiến hành tại Việt Nam được công bố, nên không có số liệu về độ biến thiên nồng độ thuốc trong máu để làm cơ sở tính cỡ mẫu cho nghiên cứu này.

Với cỡ mẫu là 18, tiến hành tính độ mạnh thống kê bằng phần mềm Winnolin 5.1, kết quả cho thấy độ mạnh thống kê tương ứng với các thông số  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  và  $C_{max}$  đều đạt trên 94% (thông thường yêu cầu độ mạnh thống kê cho một nghiên cứu TĐSH là 80%). Như vậy với nghiên cứu TĐSH của metformin, thiết kế đơn liều, chéo, hai giai đoạn, hai trình tự thử, cỡ mẫu 18 người là đủ đạt yêu cầu.

##### **4.4.2. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu được thiết kế ngẫu nhiên, đơn liều, theo mô hình chéo, hai giai đoạn, hai trình tự thử thuốc. Đây là mô hình được ưu tiên lựa chọn hàng đầu trong nghiên cứu đánh giá TĐSH.

Thời gian bán thải của metformin khoảng 1,5 - 4,5h nên thời gian nghỉ giữa hai giai đoạn là 1 tuần đã đảm bảo thải trừ hết thuốc của giai đoạn trước, tránh hiệu ứng tồn lưu giữa hai giai đoạn.

Chương trình lấy mẫu máu đã thiết kế đạt yêu cầu: có 1 điểm trước liều, 1 hoặc 2 điểm trước  $C_{max}$ , 2 điểm xung quanh  $C_{max}$  và 3 đến 4 điểm ở pha thải trừ. Thời điểm lấy mẫu máu cuối cùng tại 12 giờ là phù hợp, đảm bảo  $AUC_{0-t}$  đạt trên 80% so với  $AUC_{0-inf}$ .

##### **4.4.3. Các thông số được động học: mức độ và tốc độ hấp thu metformin**

Từ các kết quả thu được nhận thấy giá trị  $C_{max}$  và AUC thu được trong nghiên cứu này khá tương đồng so với kết quả có được từ các nghiên cứu đánh giá SKD/TĐSH của viên nén metformin 850mg đã công bố.

Sự biến thiên nồng độ giữa các cá thể của metformin tương đối lớn, thể hiện cả khi uống chế phẩm thử và chế phẩm đối chiếu (RSD>20%). Nhưng điều này không là ngoại lệ khi tham khảo các nghiên cứu TĐSH khác của metformin cũng như của nhiều chế phẩm thuốc khác. Chính vì có sự biến thiên lớn như vậy, nghiên cứu phải có số mẫu đủ lớn và thiết kế chặt chẽ để đảm bảo độ mạnh thống kê.

**4.4.4. Kết luận về TĐSH của hai chế phẩm:** căn cứ vào hướng dẫn của FDA Mỹ, hai chế phẩm đạt TĐSH do CI 90% của các thông số  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12}$   $AUC_{0-inf}$  đều nằm trong giới hạn 80- 125%.

## 4.5. Đánh giá TĐĐT trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2

### 4.5.1. Hiệu quả điều trị

- **Hiệu quả kiểm soát glucose huyết:** Hai chỉ tiêu để đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose huyết của metformin là nồng độ glucose huyết lúc đói và tỉ lệ HbA<sub>1c</sub>.

Kết quả thu được trong nghiên cứu về mức độ giảm glucose huyết lúc đói và HbA<sub>1c</sub> sau 12 tuần điều trị bằng thuốc thử hoặc đối chiếu tương tự như kết quả một số thử nghiệm lâm sàng có điều kiện nghiên cứu tương đồng đã được công bố.

So sánh hiệu quả giảm glucose huyết lúc đói hoặc HbA<sub>1c</sub> sau quá trình nghiên cứu nhận thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân dùng Glucofine và Glucophage (P>0,05).

- **Hiệu quả đối với tính kháng insulin:** Tác dụng của metformin trên tính kháng insulin được đánh giá căn cứ trên nồng độ insulin máu lúc đói và chỉ số kháng insulin HOMA-IR.

So sánh mức độ giảm nồng độ insulin máu lúc đói ở hai nhóm nghiên cứu sau thời gian dùng thuốc nhận thấy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (P>0,05). Kết quả cũng tương tự với sự thay đổi chỉ số HOMA-IR: mức độ giảm HOMA-IR ở hai nhóm cũng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (P>0,05).

### - Các tác dụng không mong muốn gặp trong hai nhóm nghiên cứu

Các TDKMM gặp ở hai nhóm chủ yếu là trên đường tiêu hóa, đều là những TDKMM của metformin đã được ghi nhận trong y văn. Tỉ lệ gặp TDKMM nói chung ở nhóm Glucofine (50,0%) cao hơn so với nhóm Glucophage (31,0%) (P<0,05). Tiêu chảy là TDKMM được ghi nhận nhiều nhất ở cả hai nhóm. Tỉ lệ gặp tiêu chảy ở nhóm Glucophage (15,5%) không khác biệt so với những con số được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng khác nhau. Tuy nhiên tỉ lệ gặp tiêu chảy ở nhóm Glucofine (31,3%) lại cao hơn có ý nghĩa thống kê (P<0,05). Tỉ lệ BN ngừng nghiên cứu do TDKMM ở hai nhóm là 7,8% và 6,9%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (P>0,05).

Nhận định về TDKMM trong nghiên cứu không phải là kết luận cuối cùng về chất lượng của sản phẩm do cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu chỉ đủ để đánh giá hiệu quả điều trị. Cần theo dõi hậu mãi để đánh giá đầy đủ TDKMM của chế phẩm.

- **Kết luận về TĐĐT của hai chế phẩm:** hai chế phẩm tương đương hiệu quả điều trị, căn cứ trên tác dụng kiểm soát glucose huyết và tác dụng làm giảm tính kháng insulin. Trong phạm vi nghiên cứu, ghi nhận tỉ lệ gặp TDKMM nói chung và tiêu chảy nói riêng ở nhóm dùng thuốc thử cao hơn ở nhóm dùng thuốc đối chứng.

## 4.6. Bàn luận về mối liên quan giữa tương đương *in vitro*, TĐSH *in vivo* và TĐĐT trong nghiên cứu

Hai chế phẩm thử và đối chiếu (Glucofine và Glucophage) tương đương hòa tan *in vitro*. Mặc dù không đạt yêu cầu của TCYTTC về độ hòa tan để có thể được xem xét miễn thử *in vivo*, khi tiến hành đánh giá *in vivo*, thuốc thử TĐSH với thuốc đối chiếu. Metformin thuộc nhóm 3 theo hệ thống phân loại sinh dược học, mức độ và tốc độ hấp

thu thuốc bị ảnh hưởng chủ yếu bởi các đặc điểm tại vị trí hấp thu. Vì cả hai chế phẩm có độ hòa tan cao và tương đương, nếu loại trừ được các yếu tố có thể ảnh hưởng đến đặc điểm tại vị trí hấp thu thuốc, thì khả năng hai thuốc TĐSH *in vivo* là khá cao và điều này đã được chứng minh bằng kết quả nghiên cứu.

Hai thuốc tương đương về hiệu quả điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2, tuy nhiên bước đầu ghi nhận tỉ lệ gặp TDKMM ở nhóm thuốc thử cao hơn so với thuốc đối chứng. Xét về bản chất, trong nghiên cứu TĐSH *in vivo*, tính tương đương của hai chế phẩm được đánh giá thông qua mức độ và tốc độ hấp thu thuốc vào vòng tuần hoàn chung, thể hiện tác dụng toàn thân của thuốc và vì vậy nó có thể đại diện cho các tác dụng của metformin trên nồng độ glucose huyết, insulin huyết hay chỉ số lipid huyết. Trong khi đó, các TDKMM gặp phải khi sử dụng metformin, đặc biệt là tiêu chảy, đều chưa được công bố là có mối tương quan đến nồng độ thuốc trong máu. Vì thế, kết luận về TĐSH của metformin không thể thể hiện được sự tương đương về các TDKMM của thuốc.

## **KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT**

### **KẾT LUẬN**

#### **1. Về tương đương sinh học**

- Thử nghiệm hòa tan tiến hành trong ba môi trường có pH 1,2; 4,5 và 6,8 cho thấy cả chế phẩm thử và đối chiếu đều có độ hòa tan nhanh (trên 85% hoạt chất hòa tan trong vòng 30 phút). Hệ số tương đồng  $f_2$  trong 3 môi trường đều đạt lớn hơn 50.

Kết luận: hai chế phẩm **tương đương hòa tan *in vitro***.

- Áp dụng phương pháp định lượng metformin trong huyết tương bằng HPLC đã được lựa chọn và thẩm định, tiến hành nghiên cứu ngẫu nhiên, chéo 2 x 2 (hai chế phẩm, hai trình tự, hai giai đoạn), đơn liều trên 18 người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy:

+ Các giá trị trung bình của  $C_{max}$ ;  $AUC_{0-12}$ ;  $AUC_{0-inf}$  của Glucofine và Glucophage lần lượt là 1932ng/ml; 10655ng.h/ml; 11701ng.h/ml và 1988ng/ml; 10914ng.h/ml; 11916ng.h/ml.

+ Khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ  $C_{max}$ ;  $AUC_{0-12}$ ;  $AUC_{0-inf}$  giữa hai chế phẩm lần lượt là 87,47%- 110,01%; 88,01%- 108,36%; 88,12%- 110,34%, nằm trong giới hạn cho phép 80% - 125%.

Kết luận: hai chế phẩm **tương đương sinh học *in vivo***.

#### **2. Về tương đương điều trị**

Kết quả thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên hai nhóm, sử dụng thuốc thử hoặc thuốc đối chiếu, mỗi nhóm gồm 50 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 hoàn thành 12 tuần nghiên cứu cho thấy:

- Nồng độ glucose huyết lúc đói, tỉ lệ HbA<sub>1c</sub> ở nhóm Glucofine và Glucophage giảm được tương ứng là  $1,3 \pm 2,2$  mmol/l;  $0,7 \pm 1,3\%$  và  $1,4 \pm 1,5$  mmol/l;  $0,6 \pm 1,4\%$ .

- Nồng độ insulin huyết lúc đói ở nhóm Glucofine và Glucophage giảm tương ứng là  $2,1 \pm 4,4$  mU/l và  $1,6 \pm 4,8$  mU/l; chỉ số kháng insulin HOMA-IR giảm được tương ứng là  $1,8 \pm 2,3$  và  $2,3 \pm 5,1$ .

Sự thay đổi các chỉ số trên ở hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $P > 0,05$ ).

- Ngoài ra, sự thay đổi chỉ số khối cơ thể, cân nặng và các chỉ số lipid máu ở hai nhóm cũng khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $P > 0,05$ ).

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp TDKMM nói chung và bị tiêu chảy ở nhóm Glucofine cao hơn nhóm Glucophage có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,05$ ).

Kết luận: hai chế phẩm **tương đương về hiệu quả điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2**. Tuy nhiên, trong phạm vi nghiên cứu, TDKMM ghi nhận với chế phẩm thử nhiều hơn chế phẩm đối chiếu.

### **ĐỀ XUẤT**

- Phương pháp định lượng metformin trong huyết tương và mô hình thử TĐSH của metformin trong nghiên cứu này là phù hợp và có thể được áp dụng để thử TĐSH cho các chế phẩm metformin tại Việt Nam.

- Kết luận về TĐSH trong nhiều trường hợp không phản ánh được đầy đủ TDKMM của thuốc. Do vậy, cần chủ động tiến hành theo dõi độ an toàn của thuốc sau khi sản phẩm được lưu hành trên thị trường để có thể đánh giá được chính xác điều này.