

Veteriner Hekimlikte Biyodeşdeğerliğin Önemi ve Değerlendirilmesi

Harun ALP¹✉

¹Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakóltesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kampüs/Diyarbakır

ÖZET: Biyodeşdeğerlik, tüketici, hekim, halk sağlığı, üretici ve uluslar arası ticaret yönüyle büyük önem taşır. ABD ve AB'nde, beşeri ilaçlarda olduğu gibi, veteriner hekimliği ilaçlarında da biyodeşdeğerlik çalışmaları titizlikle uygulanmaktadır. Biyodeşdeğerlik çalışmalarının esası referans ürüne karşı test edilecek ilacın biyodeşdeğerliğini karşılaştırmaktır. Referans ürün ise genellikle ilk ruhsat almış ve tam doz olarak kabul edilen üründür. Biyodeşdeğerliğin değerlendirilmesinde ilacın biyoyararlanımı da son derece önemlidir. Biyoyararlanım ve biyodeşdeğerliğin tayini için, önerilen yöntem farmakokinetik çalışmalardır. Plazma yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alan için %90 güven aralığında kabul sınırları 0.80-1.25 (%80-125)'dir, Y_{doruk} için bu durumun geçerli olmasının yanı sıra etkinlik ve güvenilirliğin göz önünde bulundurulması koşulu ile bu aralığın genişletilmesinin mümkün olabileceği belirtilmektedir.

Anahtar kelimeler: *Biyoyararlanım, Biyodeşdeğerlik, Farmakokinetik.*

The Evaluation and Importance of Bioequivalence in Veterinary Medicine

SUMMARY: Bioequivalence tests have determining roles for consumers, doctors, public health officials, producers and international trade. Bioequivalence studies are conducted on veterinary medicine drugs as well as on human drugs in the USA and EU. The essence of bioequivalence studies is to compare the bioequivalence of the drug to be tested against the reference product. The reference product is regarded as with licensed previously and full-dose. The bioavailability of the drug has also a determining role for evaluation of its bioequivalence. Pharmacokinetics is used commonly for determination of bioequivalence and bioavailability. The acceptable limits at the 90% confidence interval for the area under the plasma concentration and time curve are 0.80-1.25 (80-125%). Although this option is available only for the C_{max} , the interval can be extended on the condition that the effectiveness and safety are taken into consideration.

Key words: *Bioequivalence, Bioavailability, Pharmacokinetics*

GİRİŞ

Günümüzde her alanda tüketime sunulan ürünlerin kalite ve güvenliği büyük önem taşımaktadır. Özellikle rekabetin hızla arttığı günümüz ticari hayatında üretici firmalar pazar paylarını büyötmek ve rekabet edilebilecek kalitede ürün elde etmek için araştırma-geliştirme çalışmalarını artırmışlardır. Uluslararası ticaretin hızla artması ve ürünlerde kalite ve güvenliğin öne çıkması, resmi kurumların bu alandaki kontrol ve denetleme çalışmalarının artmasını da teşvik

etmiştir. Sağlık gibi çok önemli bir alanda yoğun şekilde kullanılan ilaçlar için güvenlik ve kalite, diğer ürün gruplarına göre çok daha büyük önem arz eder (Traş ve Yazar, 2002).

Ülkemizde birçok ilaç firması, hem beşeri hem de veteriner alanda piyasaya bol miktarda müstahzar çıkarmakta ve bunların çoğu da aynı etkin maddeyi içermektedir. Dolayısıyla veteriner hekim, aynı etkin maddeyi içeren birçok farklı üründen birini diğerinin yerine belli bir endikasyon için kullanmak zorunda kaldığından ilaçların birbirinin muadili olup

olmadığına karar vermesi gerekmektedir. Çünkü bu bilgiler ilaçların terapötik yeterlilikleri, toksisiteleri, gıda güvenliği, halk sağlığı ve ülke ekonomisi gibi konular açısından son derece önemlidir. İlaçların etkinlik, güvenlik, kalite, kontrol ve denetlenmesi ise öncelikle biyoeşdeğerlik (BE) ve biyoyararlanım (BY) çalışmaları ile yapılır (Or ve ark., 1994).

İlaç ürünlerinin ruhsatlandırılması için gerekli belgeler arasında biyoyararlanım ve/veya biyoeşdeğerlik çalışmaları bir gereklilik olarak yer alır. Özellikle ilacı ilk keşfeden firmanın ilacı ile patent korumasında olmayan farmasötik eşdeğer olarak üretilen bir ilacın terapötik eşdeğer olduğunun kanıtlanması, bu ilacın klinik açıdan diğerinin yerine kullanılabilmesini gösteren en önemli unsur olarak kabul edilir. Dolayısıyla ilaçların ruhsatlandırılmasında kalite, etkinlik ve emniyet kadar bunların birbiri yerine kullanılabilir olup olmaması (eşdeğerliği) da hastanın sağlığı ve emniyeti açısından önemlidir (Şahin, 2003).

İlaç sektöründe, ruhsatlandırma işlemleri, tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz açısından da en önemli konudur. İlacın özelliğinden dolayı diğer ticari ürünlerden farklı olarak piyasaya arzından önce yetkili otorite tarafından ruhsatının ve satış izninin verilmesi gereklidir. Ülkemizde beşeri ilaçların ruhsatlandırılmasını düzenleyen hukuki belge 1262 sayılı kanuna bağlı olarak 02.03.1995 tarih ve 22218 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan Tıbbi Farmasötik Ürünler Yönetmeliği’dir. Ayrıca, 27.05.1994 tarih ve 21942 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım-Biyoeşdeğerliğinin (BY/BE) değerlendirilmesi hakkında yönetmelik ve 06.02.1990 tarih ve 20425 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan İlaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonunun Kuruluş ve Görevleri Hakkındaki Yönetmelik’ de bu alan içerisinde değerlendirilir. Veteriner müstahzarlar için 23.10.2002 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan “Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği” bulunmak-

tadır. Bu Yönetmeliğin amacı, veteriner hekimlikte kullanılmaya mahsus veteriner ispençiyari ve/veya tıbbi müstahzarların ruhsatlandırılma esaslarını, insan ve hayvan sağlığı açısından güvenli ve doğru kullanımını sağlamak için müstahzarların prospektüs ve etiketlerinde bulunması gereken bilgileri ve bakanlıktan ruhsatlı müstahzarların ruhsatla ilgili işlemlerini belirlemektir (Canbolat, 2002; Resmi Gazete, 2002).

Eşdeğer ve Referans İlaç

Eşdeğer ilaç, patent süresi sona ermiş orijinal farmasötik ürünün (referans ilaç) terapötik eşdeğeri olan ürüne denir. Bu ürünler, temelde benzer ürün olarak aynı etkin maddeyi içerir. Bu nedenle eşdeğer ilaç, yüksek fiyatlı orijinal ürünlerin etkin alternatifi olarak değerlendirilmekte ve yaygın olarak reçetelendirilmektedir. Eşdeğer ilaçların, orijinal ilaçlarla aynı farmakolojik etkilere sahip olduğu, dolayısıyla hasta üzerinde aynı tedaviyi sağladığı bilimsel çalışmalarla kanıtlanır. Referans ilaç, yenilikçi firma tarafından geliştirilerek patent koruması altında pazara verilen ilk üründür. Koruma süreleri bittikten sonra bu ürünler veya jenerik ilaçlar üretilir (Anonim, 2008).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 1996 yılında yayınlanan teknik raporuna göre etkin madde ve/veya farmasötik dozaj şeklinin fizikokimyasal, farmakokinetik, farmasötik vb. özelliklerine göre aşağıdaki çalışmalardan geçerli olan birisinin yapılması ile terapötik eşdeğer ürün elde edilir (WHO, 1996; Öner, 2003).

- Biyoeşdeğerlik çalışmaları
- İn vitro çözünme testleri
- Farmakodinamik çalışmalar
- Klinik çalışmalar

Biyoeşdeğerlik

Biyoeşdeğerlik testleri, aynı etkin maddeyi ihtiva eden benzer formülasyonlardaki farklı müstahzarların karşılaştırılmasında kullanılan bilimsel ve biyolojik esaslı kalite kontrol testleridir. Biyoeşdeğerlik

testlerinin amacı, iki ürünün sistemik etkilerinin etkinlik ve güvenlik yönünden aynı olup olmadığını tespit etmek ve buna koşut olarak söz konusu ürünlerin uygun plazma yoğunluklarını göstermektir. Ayrıca, bir ilacın aynı kullanım alanındaki diğer müstahzarlar arasında güvenle tercih edilebilmesi de yine bu testlerle ortaya konur. Biyoeşdeğerlik, tüketici, hekim, halk sağlığı, üretici ve uluslar arası ticaret yönüyle de büyük önem taşır. ABD ve AB'nde, beşeri ilaçlarda olduğu gibi, veteriner hekimliği ilaçlarında da biyoeşdeğerlik çalışmaları titizlikle uygulanmaktadır (EMEA, 2001; Posyniak ve ark., 2001; Traş ve Yazar, 2002).

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının esası referans ürüne karşı test edilecek ilacın biyoeşdeğerliğini karşılamaktır. Referans ürün ise genellikle ilk ruhsat almış ve tam doz olarak kabul edilen üründür. Biyoeşdeğerliğin belirlenmesinde ilacın biyoyararlanımı da son derece önemlidir. Biyoeşdeğerliği test etmek için kandaki etkin madde yoğunluk eğrisinin zamana bağlı olarak çizilmesi ilk tavsiye edilen metottur. Aynı ve uygun deney şartları altında iki ürünün biyoyararlanımlarının kabul edilebilir sınırlar arasında olması durumunda iki ürün biyoeşdeğer olarak kabul edilir. Biyoyararlanım incelemelerinde, etkin maddenin (ilacın) veya etkin metabolitlerin ve gereken durumlarda ilaç molekülünün etkin kısmının, esas olarak plazma yoğunluğu-zaman eğrisi belirlenerek, bu eğrinin altında kalan alanın (EAA) en az üç yarılanma ömrüne eşit bir süre boyunca ölçülmesi gerekir. Bu yönüyle hız ve miktarı belirleyen en bariz verilerin doruk yoğunluk (Y_{dorum}), EAA ve doruk yoğunluk zamanı (t_{dorum}) olarak sırasıyla ölçülmesi önemlidir. Genel kural olarak iki ilacın uygulanmasından sonra % 90 güven aralığında, biyoeşdeğerliğin EAA için % 80-125, Y_{dorum} için ise % 70-143 sınırları arasında olması gerekir. Yine de geniş güvenlik aralığındaki ya da etki penceresi geniş olan bileşikler için bu sınırlardaki farklılıklar tolere edilebilir (Resmi Gazete, 1994; Colwell ve ark., 1998; EMEA, 2001; Posyniak ve ark.,

2001; Traş ve Yazar, 2002; Şahin, 2003; Traş ve ark., 2005).

Biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre ağız yoluyla verilen bir ilacın biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf olabilmesi için etkin maddenin yüksek çözünürlüğe ve geçebilmeye, ilaç ürününün ise yüksek çözünme hızına sahip olması gerekir. Bir etkin maddenin çözünürlüğünün yüksek olması en yüksek dozunun 37 °C de pH 1-8 aralığındaki üç tamponun (tercihen pH 1.0, 4.6, 6.8) her birinin 250 ml'sinde çözünmesi demektir. Bir etkin madde yüksek çözünürlüğe sahip ise biyoeşdeğerlik çalışmalarından genellikle muaf olur. Ancak polimorfizm ve partikül büyüklüğü gibi faktörler çözünme hızını etkileyeceği için bu gibi durumlarda özel dikkat gösterilmesi gerekir. Damar içi referans doza oranla emilme derecesinin % 90'dan fazla olması durumunda etkin maddenin geçişinin yüksek olduğu kabul edilir. Yüksek geçişin bir göstergesi olarak kabul edilen lineer ve tam geçiş durumlarında biyoyararlanımın etkilenme olasılığının az olduğu belirtilmiştir. Ayrıca test ve referans ürünlerin çözünme hızı profillerinin benzerliğinin 37 °C de pH 1-8 aralığındaki üç tamponda (tercihen pH 1.0, 4.6, 6.8) gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaçla benzerlik faktörü tayin edilebildiği gibi uygun bir model veya modelden bağımsız yöntemlerde kullanılabilir. Eğer etkin maddenin %85'inden fazlası ilk 15 (veya 30) dakika içinde çözünürse herhangi bir matematiksel işlem yapmadan profiller benzer kabul edilir (EMEA, 2001; Şahin, 2003; Altıntaş, 2006).

Biyoyaralanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan yöntemler öncelik sırasına göre;

- Farmakokinetik çalışmalar
- Farmakodinamik çalışmalar
- Klinik çalışmalar
- İn vitro çalışmalar şeklinde sıralanmıştır (Şahin, 2003).

Biyoyararlanım Tespit Yöntemleri

Biyoyararlanım, bir farmasötik şekil içinden emilme ve vücuttaki etki yerine erişebilme hız ve derecesi olarak tanımlanır. Farmakokinetik açıdan, bir formülasyon için elde edilen biyoyararlanım verileri ağızdan verilen dozun sistemik dolaşıma geçen kısmının tayin edilmesini sağlar. İlave olarak, biyoyararlanım çalışmaları, dağılıma, atılma, ilacın emilmesi üzerine besinlerin etkisi, doz orantısı, etkin bileşenin farmakokinetiğinde doğrusallık gibi oldukça yararlı farmakokinetik bilgiler sağlar. Yine, biyoyararlanım verileri ilacın sistemik dolaşıma girmeden önceki permeabilitesi, presistemik enzimler ve/veya taşıyıcıların etkisi hakkında da dolaylı olarak bilgi sağlayabilir (FDA, 2002; Şahin, 2003).

Plazma verileri kullanılarak biyoyararlanım tayini, klinik çalışmalardan elde edilen plazma yoğunluğu-zaman eğrilerinden tayin edilen farmakokinetik parametreler ile incelenen her formülasyonun emilme hız ve derecesi hakkında bilgi verir. Emilme hızını tespit etmek için bölme modelleri, grafiksel ve gözlemsel yöntemler kullanılabilir. Uygulama kolaylığı nedeniyle en sık kullanılan yöntem gözlemsel yöntemdir. Bu yöntem ilaç ürünün verilmesinden sonra ilacın plazma doruk yoğunluğunun (Y_{dorum}) ve doruk zamanının (t_{dorum}) tayin edilmesi esasına dayanır (Welling ve ark., 1991; Şahin, 2003).

Emilme derecesini tayin etmek için sıfırdan sonsuza kadar plazma yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) kullanılır. Pek çok ilaç için EAA verilen dozla doğru orantılı olarak değişir. Eğer dozla EAA arasında böyle bir orantı yoksa ilacın biyoyararlanımının değerlendirilmesi güçtür. Plazma yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alanı tayin etmek için bir ilacın bir sayısal integrasyon yöntemi (örneğin lineer veya log-lineer trapezoidal kuralı) kullanılabilir. Bu yöntemlerle sıfırdan son ölçüm noktasına kadar olan alan (EAA_{tn}) tayin edilebildiği için son ölçüm noktasından sonsuza kadar olan alanı ($EAA_{\text{tn-o}}$) tayin etmek için bir ekstrapolasyon işleminin yapılması gerekir.

Ekstrapolasyon işleminin güvenilirliği açısından terminal fazda en az 3-4 nokta bulunmalıdır. Ekstrapole edilen alanın toplam alana olan katkısının %20'den fazla olmaması istenir. Bunun için kan örneklerinin en az üç yarılanma ömrüne eşit bir süre boyunca alınması gerektiği belirtilmiştir (Welling ve ark., 1991; Shargel ve ark., 1993; Kayaalp, 1998; Şahin, 2003).

Doğrudan (örneğin hız sabiti, hız profili) ve dolaylı (örneğin Y_{dorum} , t_{dorum} , ortalama emilme zamanı, ortalama geçiş zamanı, EAA'ya göre normalize edilmiş Y_{dorum}) farmakokinetik ölçütlerin emilme hızını değerlendirme yetenekleri sınırlı olduğu için FDA sistemik maruz kalma ölçütlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir (FDA, 2002). Maruz kalma ölçütleri olarak plazma yoğunluğu-zaman eğrisinin erken (kısmi EAA), doruk (Y_{dorum}) ve toplam (EAA-t ve EAA0-o) kısmı tanımlanmıştır. İlacının terminal yarı ömrünün ($t_{1/2}$)'de sunulması gerekmektedir. Kısmi alan referans formülasyon için t_{dorum} değerlerinin popülasyon meydanında kesilmelidir ve beklenen doruk zamanından önce en az iki örnek toplanmalıdır.

Biyoyaralanım çalışmaları çoğu zaman ilacın tek dozda verilmesiyle gerçekleştirilir. Ancak;

- Ölçümlerde duyarlık sorunları tek dozdan sonra yeterince doğru bir plazma yoğunluğu ölçümünü olanaksız kılıyorsa,
- Plazma yoğunlukları ve atılma hızındaki birey içi değişkenlik doğal olarak büyükse,
- Doza ve zamana bağlı farmakokinetik geçerli ise,
- Uzatılmış salın ürünler söz konusu ise kararlı durum incelemeleri istenebilir (Resmi Gazete, 1994).

Kararlı durum çalışmalarında, plazma yoğunluğu-zaman eğrisinde kararlı duruma (plato) ulaşıldıktan sonra biyoyararlanım değerlendirilir. Elde edilen eğrinin platodaki tek bir dozla ilgili eğri altındaki alan dilimi, doruk yoğunluğu, dozlama aralığı (t)

sonundaki yoğunluğu (Y_{\min}) ve t_{doruk} ölçülür. Ayrıca bir dozlama aralığındaki ortalama yoğunluk ($Y_{\text{av}} = EAA_t / t$), dalgalanma derecesi [$= (Y_{\text{doruk}} - Y_{\min}) / Y_{\text{av}}$] ve sallanma [$= (Y_{\text{doruk}} - Y_{\min}) / Y_{\min}$] tayin edilir. Kararlı durum çalışmalarında maruz kalmanın ölçütü olarak kararlı durumda bir dozlama aralığında plazma yoğunluğu-zaman profili altında kalan alan kullanılır (EMA, 2001; FDA, 2002; Şahin, 2003).

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Ölçütleri

Tek Doz ve Yinelenen Doz (Kararlı Durum) Çalışmaları

Genellikle tek doz çalışmaları biyoeşdeğerlik çalışmaları için yeterli ve istenen çalışmalardır. Ancak bazı değiştirilmiş salınım sağlayan farmasötik ürünler ile doza-ve zamana- bağımlı farmakokinetik gösteren ilaçlarda kararlı durum veya yinelenen doz çalışmalarına gereksinim duyulur (FDA, 2000; EMA, 2001).

Tek Doz Çalışmaları

İlaçla ilgili yasal düzenlemeler ve rehberler, tek doz BY ve BE çalışmalarında, aşağıda belirtilen farmakokinetik ölçütlerin belirlenmesini önerirler;

- Sıfırdan t_x zamanına kadar plazma yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA_{0-t_x}), burada t_x ; ölçülen son yoğunluk olan Y_x 'e karşılık gelen zamandır.

- Sıfırdan sonsuza kadar plazma yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alan ($EAA_{0-\infty}$).

- En yüksek ilaç yoğunluğu (Y_{doruk}) ve en yüksek ilaç yoğunluğuna ulaşabilmesi için geçen süre (t_{doruk}), doğrudan gözlem değerinden elde edilmelidir.

Yinelenen Doz (Kararlı Durum) Çalışmaları

İlaçla ilgili yasal düzenlemeler ve rehberler, yinelenen doz biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında aşağıda

belirtilen farmakokinetik ölçütlerin belirlenmesi önerilir (Labaune 1989; Steinijans ve ark., 1995; Öner, 2003).

- Kararlı durumda bir doz aralığını (τ) aşan bir zamana kadar olan plazma yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alan ($EAA_{0-\tau}$). Burada τ ; dozlama aralığıdır.

- Son doz uygulamasından sonra doğrudan gözlem değerinden elde edilen en yüksek ilaç yoğunluğu (Y_{doruk}) ve bu yoğunluğa ulaşabilmesi için geçen süre (t_{doruk}).

- Kararlı durumda her dozlama aralığı sonundaki ilaç yoğunluğu.

- Kararlı durumda ortalama ilaç yoğunluğu.

- Kararlı durumdaki dalgalanma derecesi.

- Kararlı durumdaki salınım derecesi (FDA, 2000; EMA, 2001; Öner, 2003).

BY ve BE çalışmalarının değerlendirilmesinde; deneyin düzenleme aşaması oldukça önemli bir yer tutar. Her araştırmada olduğu gibi BY ve BE çalışmalarında da araştırmacının düzeni teknik yönden hatalı ise hiçbir istatistik teknik ve yöntem, bu çalışmalardan da geçerli ve güvenilir sonuçlar çıkaramaz, başı ve sonu belirsiz verileri anlamlı hale getiremez (Öner, 2003).

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliğin tayini için, önerilen yöntem farmakokinetik çalışmalardır. Farmakokinetik ölçümler bir ilaç şeklinden ilacın sistemik dolaşıma girişini tayin eden bir biyotayin olarak da değerlendirilebilir. Ağız yoluyla verilen ve pek çok hızlı salıveren ve değiştirilmiş salınım yapan ürünlerin biyoeşdeğerliklerinin gösterilmesinde genellikle tek doz çalışmaları tavsiye edilir (Resmi Gazete, 1994; FDA, 2000; EMA, 2001; FDA, 2002; Öner, 2003; Şahin, 2003; Altıntaş, 2006).

Farmakokinetik ölçümlerin kullanılmadığı durumlarda ise, geçerliliği olan farmakodinamik uygulamaların yapılması önerilir.

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliği desteklemek amacıyla iyi kontrol edilmiş klinik çalışmaların da kullanılabileceği, ancak biyoeşdeğerliğin gösterilmesi amacıyla karşılaştırmalı klinik çalışmaların genellikle duyarsız olduğu ve mümkün olduğunca kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre çözünürlüğü, emilimi, çözünme hızı yüksek olan ve ağız yoluyla verilen ilaçların biyoeşdeğerliğinin gösterilmesinde bir in vitro yaklaşımın (çözünme hızı) kullanılması uygundur (Şahin, 2003).

Biyoeşdeğerliğin Değerlendirilmesi

Biyoyararlanım veya biyoeşdeğerlik çalışmasının değerlendirilmesinde aşağıdaki temel ölçütler esas alınır (Williams ve ark., 2000; FDA, 2001; Öner, 2003).

- Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan ölçüt,
- Bu ölçüt için belirlenen güven aralığı,
- Önceden saptanmış biyoeşdeğerlik sınırları.

Bu temel esaslara göre biyoeşdeğerlik çalışmalarının tasarımında üç yöntem kullanılır.

- Ortalama biyoeşdeğerlik,
- Popülasyon biyoeşdeğerlik,
- Bireysel biyoeşdeğerlik.

Ortalama biyoeşdeğerlik, bu güne kadar birçok biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılmıştır ve şuanda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Çift tek-yönlü test esasına dayanan %90 güven aralığında, test ve referans ürünün ortalama ölçütlerinin genellikle %80-125 sınırlarında değerlendirildiği bir yöntemdir. Ortalama biyoeşdeğerlik yöntemi ile gönüllü-formülasyon etkileşiminin varyansı değerlendirilemez (Bolton, 1990; Öner, 2003).

Popülasyon biyoeşdeğerlik ve bireysel biyoeşdeğerlik'te ise ortalamaların yanı sıra ölçüm değişkenleri de karşılaştırılabilir. Popülasyon biyoeşdeğerlik yaklaşımı, popülasyondaki ölçümün toplam değişkenliğini değerlendirir, bireysel biyoeşdeğerlik

yaklaşımı ise test ve referans ürünler için gönüllü-içi değişkenliği olduğu kadar gönüllü-formülasyon etkileşimini de değerlendiren bir yöntemdir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında deney düzeni tekrarlı olmayan tasarımlar ve tekrarlı çapraz tasarımlar olmak üzere iki temel bölümde incelenir. Tekrarlı olmayan tasarımlar, standart iki formülasyonlu, iki dönem ve iki sıralı çapraz tasarımlardır. Bunlar genellikle ortalama veya popülasyon yaklaşımının olduğu biyoeşdeğerlik karşılaştırmaları için seçilen yöntemlerdir. Tekrarlı çapraz tasarımlar ise bireysel biyoeşdeğerlik çalışmaları için önemli çalışmalardır, bu tasarımla test ve referans ürüne ait biyoyararlanım ölçütlerinin gönül-içi varyansı ile gönüllü-formülasyon varyansının bilinmesine olanak verilir (FDA, 2001; Öner, 2003).

Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Ölçütlerinin Kabul Sınırları

Plazma yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alan için %90 güven aralığında kabul sınırları 0.80-1.25 (%80-125)'dir, Y_{doruk} için bu durumun geçerli olmasının yanı sıra etkinlik ve güvenirliliğin göz önünde bulundurulması koşulu ile bu aralığın genişlemesinin mümkün olabileceği belirtilmektedir. Geniş güvenlik aralığına sahip ilaçlar için daha geniş sınırlar kabul edilebilir; ancak, dar güvenlik aralığına ya da dik doz cevap eğrisine sahip ilaçlar için %20'lik bir fark bile kabul edilmeyebilir. Y_{doruk} değeri örnekleme zamanına bağlı olarak geniş değişkenlik gösterdiğinden, güvenlik aralığı %70-143 sınırları arasında kabul edilebilir. T_{doruk} değeri kullanılacağı zaman değişkenliğinin mutlak güven aralığı kabul edilebilir olarak seçilmelidir; 10 dakikalık t_{doruk} için %20 değişkenlik ile 120 dakikalık t_{doruk} için %20 değişkenlik aynı anlama gelmez. Bu nedenle t_{doruk} için biyoeşdeğerlik genişliği dikkatli seçilmelidir. İyi bir ilaç ürünü biyoeşdeğerliğini dolayısıyla biyoyararlanım ölçümlerindeki performansını raf ömrü boyunca korumalıdır (Resmi Gazete, 1994; Colwell ve ark., 1998; FDA, 2000; EMEA,

2001; FDA, 2002; Traş ve Yazar, 2002; Öner, 2003; Şahin, 2003; Anonim, 2004; Traş ve ark., 2005).

Sonuç olarak ilaçların kalite kontrol ve etkinlikleri açısından değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olan biyoeşdeğerlik testleri, gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte hastalıkların tedavisi ve önlenmesi amacıyla ilaçların kullanımında başarılı sonuçların alınabilmesi için yapılması gereken önemli testlerden biridir. Ayrıca biyoeşdeğerlik testleri, ilaçların ruhsatlandırılması, kalitesi, etkinliği ve güvenilirliği kadar, bunların birbirinin yerine kullanılabilir olması, etkili sağaltımın yapılması ve sağaltım maliyeti gibi konularda da son derece önemlidir (Resmi Gazete, 2005). Ancak ülkemizde az sayıda biyoeşdeğerlik laboratuvarları bulunmakta ve bu konudaki araştırmalarda sınırlı kalmaktadır. En kısa zamanda veteriner ilaçlarına yönelik biyoeşdeğerlik çalışmalarına gereken önem verilmeli ve beşeri hekimliktekine benzer yasal düzenlemelerin çıkarılması ve uygulanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Altıntaş L. 2006. Ağızdan kullanılan bazı sülfonamid preparatlarının broilerlerde biyoeşdeğerliliği. Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
- Anonim. 2004. Conduct of bioequivalence studies in animals. Erişim: [http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralexlvol-7/A/7AE4a.pdf]. Erişim Tarihi: 06.02.2008.
- Anonim. 2008. Eşdeğer İlaç. Erişim Adresi: http://www.esdegerilac.com/asp_sayfalar/index.asp? menuk=17&sayfa=255. Erişim Tarihi: 01/02/2008.
- Bolton S. 1990. Pharmaceutical Statistics, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Canbolat O. 2002. İlaç ve İlaç Politikalarına Bakış. Sena Ltd. Şti. Ankara.
- Colwell PE, Jamali F., Dryden W., Friesen E., Koven S., Mohamed I., Osmond B., Severini A.S., Sheldon L., Sheldon R., Tam Y., Tsuyuki R., Zhanel G. (1998). Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian society for pharmaceutical sciences discussion. J Pharm Pharmaceut Sci. 1(1):2-7.
- EMA. 2001. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London, 26 July 2001. CPMP/EWP/QWP/ 1401/98.
- FDA. 2000. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. Erişim: [http://www.fda.gov/cder/guidance/3_61_5fnl.pdf]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- FDA. 2001. Guidance for industry, 'Statistical approaches to establishing bioequivalence.. Erişim: [http://www.fda.gov/cder/guidance]. Erişim Tarihi: 07.05.2003.
- FDA. 2002. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug product-general considerations. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October.
- Kayaalp O. 1998. Sülfonamidler, ko-trimoksazol ve trimetoprim. Alınmıştır: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara Hacettepe T.A.Ş. 1. Cilt. 8. Baskı. s: 277- 286.
- Labaune JP. 1989. Handbook of pharmacokinetics, Ellis Horwood Limited, Chichester.
- Or E., Dodurka T., Yılmaz C., Tan H. 1994. Biyoyararlanım ve veteriner hekimlik açısından önemi. İstanbul Üniv Vet Fak Derg. 20(2-3): 5-11.
- Öner L. 2003. Değiştirilebilir (interchangeable) ilaç ve biyoeşdeğerlik. Erişim: [http://www.recete.org/mised/mised_3/9.php]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- Posyniak A., Zmudski J., Niedzińska J., Biernacki, B. 2001. Bioequivalence study of two formulations of enrofloxacin following oral administration in chickens. Bull Vet Inst Pulawy. 45: 353-358.
- Resmi Gazete 1994. Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik. Resmi Gazete. Yayımlı Tarihi: 27 Mayıs 1994. Sayı: 21942. Erişim: [http://www.ikev.org/docs/tr/biyoyararlanim.pdf]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- Resmi Gazete. 2002. Veteriner ispençiyari ve tıbbi müstahzarlar ruhsat yönetmeliği. Resmi Gazete. Yayımlı Tarihi: 23 Ekim 2002. Sayı: 24915. Erişim: [http://www.kkgm.gov.tr/Mevzuat/32851_Vet_ispenciyari_yonetmeliği.htm]. Erişim Tarihi: 30.10.2005.

- Resmi Gazete. 2005. Tarım Sigortası Kanunu. 21.06.2005 tarih ve 25852 sayılı.
- Shargel L., Yu ABC. 1993. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Prentice-Hall International Editions, Third Edition.
- Steinijans VW., Sauter R., Diletti E. 1995. 'Shape analysis in single- and multiple-dose studies of modified-release products', in Bio-International 2: Bioavailability, Bioequivalence and pharmacokinetic studies (Blume, H.H., Midha K.K.) Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, pp. 193-206.
- Şahin S. 2003. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmalarında farmakokinetiğin önemi. Erişim:[http://www.recete.org/mised/mised_3/9.php]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- Traş B., Yazar E. 2002. Bioequivalence as quality, efficacy and safety test for drugs. Erişim:[<http://www.tvhb.org.tr/Dergi/ilackalite.htm>]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- Traş B., Yazar E., Elmas M. 2005. Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım. Selçuk Üniversitesi Basımevi. Konya.
- Welling PG., Tse LS., Digh SV. 1991. Pharmaceutical Bioequivalence. Marcel Dekker Inc.
- WHO. 1996. Technical Reprt Series, 863, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva.
- Williams RL., Patnaik RN., Chen ML. 2000. The basis for individual bioequivalence' Euro-pean Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 25, 13-17.

✉ **Yazışma adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Harun ALP
Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Kampüs/Diyarbakır, 21280. Tel: 05345817174
E-posta: alpharun@gmail.com