



İLAÇLARDA SANAL BİYOEŞDEĞERLİK UYGULAMALARI

VIRTUAL BIOEQUIVALENCE APPLICATIONS IN DRUGS

Tuğba GÜLSÜN¹ , Huriye DEMİR^{2*} , Levent ÖNER^{1*} 

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 55000, Samsun, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları hem yeni ilaçların hem de jenerik ilaçların geliştirme süreçlerini kolaylaştırma ve optimize etmede kritik rol oynamaktadır. Bu yaklaşım, ilaçların insan vücudundaki davranışlarını taklit etmek ve kestirebilmek için matematiksel hesaplamalara dayanmaktadır. Sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları ile *in vitro*, *in silico* ve *in vivo* veriler kullanılarak, test ve referans formülasyonlar arasındaki farmakokinetik ve klinik performans değerlendirilebilir. Bu modeller, ilaçların vücutta nasıl dağıldığını, metabolize olduğunu ve atıldığını daha duyarlı bir şekilde tahmin edebilir. Bu sayede ilaçların etkilerinin kestirilebilmesi ve dozun optimize edilmesine olanak sağlar.

Sonuç ve Tartışma: Sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının yasal düzenlemelerdeki yeri henüz tam olarak belirlenmemiştir, bu nedenle ilaçla ilgili yasal otoriteler, ilaç endüstrisi, üniversiteler ve araştırma kuruluşlarının iş birliği yapması oldukça önemlidir. Özellikle ağız yolu ve diğer uygulama yolları ile kullanılan sistemik etki gösteren ilaçların, fizyolojik temelli farmakokinetik ve biyofarmasötik modelleme çalışmalarının çerçevesinin belirlenmesi, *in vivo* klinik çalışmalardan muafiyetin ve optimizasyonunun desteklenmesi için sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları önemlidir. Sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları, ilaç geliştirme süreçlerini iyileştirmek, süreyi kısaltmak ve maliyetleri düşürmek için önemli bir araç olabilir, ancak bu alandaki ilerlemelerin devam etmesi ve bu yöntemlerin ilaçla ilgili yasal düzenleme süreçlerine daha fazla entegre edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyomuafiyet, fizyolojik temelli farmakokinetik modelleme, güvenli alan, *in silico*, sanal biyoeşdeğerlik, simülasyon, yapay zekâ

ABSTRACT

Objective: Virtual bioequivalence studies play a critical role in facilitating and optimizing drug development processes of new drugs and generic drugs. This approach relies on mathematical calculations to mimic and predict the behavior of drugs in the human body. Virtual bioequivalence studies can assess the pharmacokinetic and clinical performance between test and reference formulations by utilizing *in vitro*, *in silico* and *in vivo* data. This enables the prediction of drug effects and optimization of dosage.

Result and Discussion: The regulatory position of virtual bioequivalence studies has not yet been fully determined, making collaboration among regulatory authorities, the pharmaceutical industry, universities, and research institutions crucial. Particularly for drugs administered orally or through

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Levent Öner
e-posta / e-mail: loner@hacettepe.edu.tr, Tel. / Phone: +903123101524

* İkinci Sorumlu Yazar / Second Corresponding Author: Huriye Demir
e-posta / e-mail: huriye.demirkabas@omu.edu.tr, Tel. / Phone: +903623121919-2085

Gönderilme / Submitted : 22.03.2024

Kabul / Accepted : 16.05.2024

Yayınlanma / Published : 10.09.2024

other systemic routes, determining the framework of physiologically-based pharmacokinetic and biopharmaceutical modeling studies through virtual bioequivalence is important to support exemptions and optimization from in vivo clinical trials. Virtual bioequivalence studies can be a significant tool in improving drug development processes, reducing time, and cutting costs. However, continued progress in this field and further integration of these methods into drug-related regulatory processes are necessary.

Keywords: Artificial intelligence, biowaiver, physiologically based pharmacokinetic modeling, in silico, safe space, simulation, virtual bioequivalence

GİRİŞ

Aynı etkin maddeyi, aynı molar dozda içeren, farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatif iki ilaç, biyoyararlanımları (emilme hız ve dereceleri) önceden belirlenmiş kabul sınırları içerisinde ise, biyoeşdeğer olarak kabul edilir [1-3]. Jenerik farmasötik ürünler, aynı etkin maddeyi, aynı molar dozda içeren referans ürüne terapötik olarak eşdeğer ise piyasaya sunulur [1]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) ve Amerika İlaç ve Gıda Ajansı'na (Food and Drug Administration, FDA) göre terapötik eşdeğerlik, referans ilacın piyasaya sunulmuş olması koşulu ile, ilaç etkin maddesi ve dozaj şeklinin özelliklerine göre, biyoeşdeğerlik, *in vitro* çözünme, farmakodinamik veya klinik çalışmalardan uygun olanın yapılması koşulu ile sağlanır [4]. Bu çalışmalar herhangi bir yeni ilaç geliştirilmesi sürecinde de (formülasyon değişikliği, klinik deneme formülasyonunda yapılan değişikliklerde, ölçek büyütme) uygulanır. İki formülasyon arasındaki biyoeşdeğerliği belirlemek için, klinik çalışmalar genellikle önceden belirlenen ölçütleri sağlayan sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilir [2]. Bu çalışmalar oldukça sıkı yasal düzenlemeler nedeniyle uzun zaman alır ve maliyeti de yüksektir. İlaç geliştirme ve üretiminde kalite, etkililik ve güvenilirlikten ödün vermemek koşulu ile maliyetlerin azaltılması ve zamandan tasarruf sağlanması, son yıllarda yapay zekanın da ilaç geliştirme süreçlerine dahil olması ile çok fazla önem kazanmıştır. Yeni etkin madde içeren yeni ilaç, bilinen etkin madde içeren yeni ilaç ve jenerik ilaç geliştirme süreçlerinde, terapötik eşdeğerliğin sağlanması için, bilimsel olarak gereklendirilerek uygulanan biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafiyet, 1995 yılından itibaren yoğun şekilde tartışılmakta ve uygulanmaktadır [3]. Uluslararası Uyum Konseyi (International Council for Harmonisation, ICH), 2020 yılında biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafiyet ölçütlerini, etkin madde ve bitmiş ürün özellikleri yönünden açıklayan oldukça kapsamlı bir rehber yayımlamıştır [5]. Bu rehberde göre biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçme kriterlerinin yerine getirilebilmesi için öncelikle etkin madde ve dozaj şekline ilişkin sağlanması gereken ölçütlerin yerine getirilmesi gerekir. Bu ölçütlerden farmasötik dozaj şekli için en önemlisi mide bağırsak kanalı pH'sını taklit eden ortamlarda yapılan çözünme yönteminden elde edilen sonuçlardır. Biyofarmasötik spesifikasyon için çözünme yönteminin uygulanması, ölçek büyütme ve onay sonrası değişikliklerde (Scale-Up and Post-Approval Changes, SUPAC) ilk kez FDA tarafından önerilmiştir [6]. Daha sonra bu öneri, ağız yolu ile uygulanan ve hemen salım sağlayan jenerik ürünleri içerecek şekilde genişletilmiştir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçme düşüncesi, özellikle ölçek büyütme ve onay sonrası değişikliklerde, düşük dozlarda ve bazı durumlarda yüksek dozlarda yenilikçi ve jenerik ilaç üreticileri tarafından benimsenmiş, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine (Biopharmaceutics Classification System, BCS) göre biyomuafiyet kriterlerini sağlayan ilaçlarda başarıyla uygulanmaktadır. Etik yönden insan çalışmalarına olan gereksinimi azaltmak, zaman ve maliyet tasarrufu sağlamak amacıyla biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçme önem kazanmaktadır.

Fizyolojik Temelli Farmakokinetik Modelleme

Son yıllarda *in vitro*, *in vivo* ve klinik yönden ilişkilendirilen modelleme ve simülasyon uygulamalarını içeren, *in vitro in vivo* korelasyon (*In Vitro-In Vivo* Correlations, IVIVC) [7], fizyolojik temelli emilim modellemesi (Physiologically Based Absorption Modeling, PBAM) [7], fizyolojik temelli farmakokinetik modelleme (Physiologically Based Pharmacokinetic Model, PBPK), fizyolojik temelli biyofarmasötik modelleme (Physiologically Based Biopharmaceutics Model, PBBM) [8,9] yöntemleri ilaç araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son 15 yılı kapsayacak şekilde yapılan bir literatür taraması, klinik yönden ilişkilendirilmiş çözünme spesifikasyonları, çözünme

spesifikasyonlarına bağlı PBPK veya PBBM uygulamaları ve formülasyon köprüleme ile bağlantılı PBPK veya PBBM uygulamaları ile ilgili yayınların 2011 yılında başladığını ve sayılarının katlanarak arttığını ortaya koymaktadır [10]. İlaç ürünlerinin farmakolojik veya biyofarmasötik yönden yapılandırılan mekanistik modellerinde, ilacın klinik öncesi çalışmaları, klinik çalışmaları ve *in vitro* testlerde geçirdiği süreçler, ilacın kimyasal, fiziksel ve biyolojik/fizyolojik özellikleriyle ilişkilendirilir. Bunlardan bazıları, etkin maddenin ilaç ürününden salımı, ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması, atılımı ve farmakodinamik özellikleridir. Mekanistik modeller, etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerine, ilaç ürününün formülasyon özelliklerine ve etkin madde ile formülasyonun fizyolojik sistemle etkileşimine dayalı olarak ürünün güvenliliği ve etkililiğiyle ilgili bilgi sağlamayı amaçlayan bütünleştirici sistemlerdir [11]. Bu sistemler, sistemik olarak kanda veya belirli bir dokuda ilaca maruziyetin kestirimini yapabilir. Bu tür bir mekanistik modelleme yaklaşımında, etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerini ve *in vitro* çözünme ve partikül büyüklüğü dağılımı gibi bilgilerini, fizyolojik faktörlerle bütünleştiren kompartman tabanlı bir modelleme yaklaşımı olan PBPK modellemesinin uygulanmasıyla, etkin maddenin sistemik ve farklı dokulardaki lokal maruziyetinin kestirimi yapılabilir. Biyoeşdeğerlikle ilgili uygulamalarda, modeldeki formülasyon farklılıklarını tanımlayabildikleri için, çoğunlukla modellerin mekanistik emilim bileşenlerine odaklanılmıştır [12]. Diğer mekanistik modelleme yaklaşımı da sıvı ve partikül taşınmasını izlemek için uygulanan, fizik tabanlı bir modelleme yaklaşımı olan hesaplamalı akışkanlar dinamiğidir (computational fluid dynamics). Bu modelleme yaklaşımı, inhalasyon yolu ile yapılan ilaç uygulamalarında aerosollerin birikim yerini izlemek veya ağız yolu ile uygulanan ilaçlarda mide bağırsak kanalı boyunca katı dozaj şeklinin hareketini ve değişimini belirlemek için kullanılabilir [13,14]. PBBM ise, *in vitro-in vivo* ilişkinin kurulması için biyofarmasötik modellemenin kullanımına odaklanmaktadır. Oral absorpsiyonu tahmin etmek, formülasyon geliştirmeyi desteklemek ve klinik öncesinden kliniğe geçişte PBAM uygulanması ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Daha sonraki aşamalarda PBAM modelleri, üretim prosesi veya formülasyon bileşimindeki değişiklik üzerine formülasyonların performansını değerlendirebilir. Onay sonrası değişiklikler de sanal klinik araştırmalarla ve biyofarmasötik güvenli alanın oluşturulmasıyla desteklenebilir [15,16]. Ayrıca bu modeller yasal otoritelerin inceleme ve karar alma süreçlerinde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır [17].

Sanal (Virtual) Biyoeşdeğerlik

Son yıllarda, ilaç sektöründeki hızlı gelişim ve verimlilik arayışı, araştırmacıları ilaç geliştirme sürecinde yenilikçi ve geliştirilebilir yaklaşımlara yönlendirmiştir. Bu yaklaşımlardan birisi de ilaçların insan vücudundaki davranışlarının taklit edilmesi ve kestiriminin yapılmasında çeşitli matematiksel hesaplamalara dayanan bir uygulama olan sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarıdır. Jenerik ve yenilikçi ilaç üreticilerinin ilaç geliştirme sürecinde karşılaştıkları süreci hem zaman hem de ekonomik yönden etkileyen kritik aşamalardan birisi de biyoeşdeğerliğin kanıtlanmasıdır. Bu nedenle, klinik çalışmaların sayısını azaltmak için sanal biyoeşdeğerlik, modelleme ve simülasyon kullanımına ilişkin çalışmalar, son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan konulardandır. Sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları; *in vitro*, *in siliko* ve *in vivo* arasındaki translasyonel ilişkilere dayanarak test ve referans formülasyonlar arasındaki farmakokinetik ve klinik performanstaki benzerlik ve potansiyel farklılıkları değerlendirebilir. Sanal biyoeşdeğerlik, ilaçların biyoeşdeğerliğinin kestiriminde hesaplama yöntemlerinden yararlanan alternatif bir yaklaşım sunmaktadır, böylece klinik deneylere olan gereksinimi azaltır. İlaç emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) süreçlerini taklit eden matematiksel modellerin geliştirilmesi ve uygulanması sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının temelini oluşturur. Özellikle *in vitro* verilere dayanan fizyolojik temelli farmakokinetik (PBPK) çalışmaları, *in vivo* karşılaştırmalı klinik sonlanım noktalı biyoeşdeğerlik çalışmalarının yerine geçen uygun maliyetli bir seçenektir [18]. Ayrıca, sanal biyoeşdeğerlik, belirli durumlarda BCS Sınıf 1 ve 3 ilaçlara uygulanan BCS tabanlı biyomuafiyeti, daha fazla etkin maddeye uygulama (genişletme) kabiliyetine sahiptir [18]. Fizyolojik tabanlı popülasyon farmakokinetik modellemesi, *in vitro* biyofarmasötik araçlarla birleştiğinde, sanal biyoeşdeğerlik oluşturmak ve klinik olarak ilgili spesifikasyonları belirlemek için güçlü bir araçtır. Sanal biyoeşdeğerlik uygulaması, geleneksel biyoeşdeğerlik yöntemlerine kıyasla hem zaman hem de ekonomik yönden tasarruf sağlayarak hastalara daha hızlı ve güvenli ilaçlar ulaştırmayı amaçlamaktadır.

Yenilikçi ve jenerik ilaçların hızlı bir şekilde geliştirilmesine katkı sağlayacak önemli ölçüde klinik araştırmalar verisi sanal biyoeşdeğerlik araştırmaları ile elde edilebilir. Dolayısıyla, sanal biyoeşdeğerlik, klinik olarak ilgili spesifikasyonları belirlemek ve sağlıklı veya hasta popülasyonlarda, ayrıca çocuk hastalar, proton pompası inhibitörlerinin birlikte uygulandığı ilaçlar ile yapılan çalışmalar gibi özel durumlarda da beklenen klinik sonuçları tahmin etmek için güçlü bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır.

PBPK Modeli ve Sanal Biyoeşdeğerlik Modeli Arasındaki İlişki

Sanal biyoeşdeğerlik modeli, *in vitro* çözünme verileri ile bütünleştirilen, PBPK modelinin genişletilmiş bir uygulaması olarak düşünülebilir. Ağız yolu ile uygulanan ilaçlar için sanal biyoeşdeğerlik modeline özgül durumlar aşağıda belirtilmiştir [19]:

i) Emilim modeli, yani bir ilaç etkin maddesinin formülasyondan salımını ve ardından sistemik dolaşıma geçişini tanımlayan modeldir. Referans ve test ürünleri arasında atılım süreçlerinde bir fark olmaması bu modelde önemlidir [20];

ii) Sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarında, ürünler arasındaki *in vivo* farmakokinetik davranışın benzerliklerini ve farklılıklarını değerlendirmek için, *in vitro* çözünme yaklaşımı PBPK modeli ile bütünleştirilmiştir [21,22]. *In vitro* çözünme ölçütü, mide bağırsak kanalında *in vivo* çözünme ölçütü ile ilişkilendirilir ve formülasyonlar arasındaki farklılıkları değerlendirmeye yardımcı olur [21,23].

iii) Popülasyonun değişkenliği, biyoeşdeğerlik değerlendirmesinde kritik rol oynadığından, test ve referans ürünler arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde oldukça önemlidir [20,24].

PBPK modellemesi bir ilacın tüm *in vivo* emilim, dağılım, metabolizma ve atılım davranışını taklit etmek için uygulanır, sanal biyoeşdeğerlik modeli ise, özellikle ağız yolu ile kullanılan ilaçlar için emilim modellemesine odaklanır ve test ile referans ürünler arasındaki farkları değerlendirmeyi amaçlar.

IVIVC ve Sanal Biyoeşdeğerlik Çalışması Arasındaki İlişki

IVIVC kavramı, *in vitro* salım (çözünme profili) ile *in vivo* yanıt (plazma ilaç konsantrasyonu veya emilen ilaç miktarı) arasındaki nicel bağlantıyı ifade eder. Bu terim, öncelikle çözünme spesifikasyonlarını belirlemek ve ağız yolu ile uygulanan uzatılmış salım sağlayan ilaçlar için *in vivo* biyoeşdeğerlik değerlendirmelerine aracılık etmek amacıyla ortaya atılmıştır. İlk yıllarda IVIVC, *in vitro* çözünme verileri kullanılarak *in vivo* çözünme davranışını taklit etmek için uygulanmıştır [19,23,25]. Bir ilacın emiliminin ilk adımı, formülasyondan salımı ve *in vivo* çözünmesidir. Bu nedenle, ilacın emilimi bir ilacın *in vivo* farmakokinetiğini tahmin etmek için önemli bir gösterge olarak kabul edilebilir. Ancak, farmakokinetik davranış, sitokrom P450 enzimleri, taşıyıcılar ve diğer birçok faktörlerden de etkilenir. Bu faktörler, özellikle *in vivo* çözünme davranışı dikkate alınarak geliştirilen IVIVC'lerde yer almamaktadır [19,26]. Son zamanlarda, çözünme, emilim, metabolizma ve ileri kompartmantal emilim geçişi gibi PBPK emilim modelleri, bir ilacın mide bağırsak kanalındaki çözünme, permeasyon ve translyon süreçlerini kantitatif olarak tanımlayan fizyolojik temelli IVIVC oluşturmak için kullanılmaktadır [19,27,28]. Bu modeller, fizyolojik koşulları taklit edebildikleri gibi *in vivo* farmakokinetiği tahmin etmek üzere sanal biyoeşdeğerliğin temelini oluştururken sürece çözünme bilgilerini de dahil edebilir [19].

Sanal Biyoeşdeğerlik ve Yasal Yönü

Fizyolojik temelli farmakokinetik modelleme, mükemmelle yakın tahmin yetenekleri nedeniyle giderek artan bir ilgi görmektedir. Web of Science Core Collection veri tabanında PBPK modelleme ile ilgili makalelerin tarandığı çalışmada 1999'dan 2023'e kadar toplam 4.649 kayıt tespit edilmiş ve en fazla sayıda makalenin 2018-2023 yılları arasında yayımlandığı bildirilmiştir [29]. FDA'ya 2008-2013 yılları arasında 112 adet PBPK başvurusu yapılmıştır. 2014 yılında yapılan PBPK başvuru sayısı ise 45'tir [30]. 2008-2017 yılları arasında ise, PBPK analizler içeren 130 adet araştırma amaçlı yeni ilaç başvurusu ve 94 adet yeni ilaç başvurusu yapılmıştır [31]. Bu başvurularda genellikle klinik sorunları ele almak, intrinsik veya ekstrinsik etkenlerin ilaç farmakokinetiği üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çeşitli modeller uygulanmıştır. PBPK modellerinin ruhsat dosyalarına dahil edilmesi ve resmi otoritelere başvuru sayısının artması ile, akademi ve endüstri arasında bilgi ve uygulamalara ait paylaşımı artırmak için çeşitli çalıştaylar düzenlenmeye başlanmıştır. Devam eden süreç içerisinde

PBPK doz seçimleri, model tahmin performansları, *in vitro-in vivo* bağlantı kurmaya yönelik çözünme ve translasyonel modelleme stratejileri, hasta merkezli ürün geliştirme ve olgu çalışmaları kullanılarak PBPK modelleme uygulamaları, düzenleyici karar verme, ürün etiketleme, biyokestirimsel çözünme yöntemleri (*in vitro* çözünme test koşulları ile farmakokinetik profilleri tahmin etme yeteneği), model bilgilendirmeli formülasyon seçimi, klinik performansın tahmin edilmesi, jenerikler için biyoeşdeğerlik güvenli alanının oluşturulması gibi konular zaman zaman ilaç otoritelerinden temsilcilerin katıldığı platformlarda tartışılmıştır [28,32-35]. Bu çalıştaylardan elde edilen raporlarda otoriteler tarafından modellerin reddedilme nedenleri "modelin amaca uygun olmaması", "test edilen uyarlamaların sorunları yansıtamaması", "klinik verilere karşı yeterli model doğrulamasının sağlanamaması" olarak belirtilmiştir. FDA, EMA (European Medicines Agency) ve diğer düzenleyici otoriteler sanal biyoeşdeğerliğin potansiyelini fark etmiş ve uygulanmasına yol göstermek için çeşitli girişimler ve rehberler oluşturmaya başlamıştır. EMA tarafından "Fizyolojik Temelli Farmakokinetik (PBPK) Modelleme ve Simülasyonun Raporlanmasına İlişkin Rehber" yayımlanırken, FDA tarafından ise endüstri için, "Fizyolojik Temelli Farmakokinetik Analizler-Format ve İçerik" ve "Fizyolojik Temelli Farmakokinetik Analizlerin Kullanımı-Ağız Yolu ile Uygulanan İlaç Ürünü Geliştirme İçin Biyofarmasötik Uygulamalar, Üretim Değişiklikleri ve Kontrolleri" rehberleri yayımlanmıştır [8,36,37]. Her bir otorite tarafından hazırlanan rehberler, modelleme ve simülasyon yaklaşımları ve bunların başarılı bir şekilde uygulanabileceği durumlar hakkında genel bir bakış sunmaktadır. Bu rehberlerde modeller geliştirilirken göz önünde bulundurulması gereken etkenler, geliştirme stratejileri, veri gereksinimleri, doğrulama ve geçirme yaklaşımları ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu rehberlerin en önemli özelliği, çözünme yönteminin geliştirilmesi, klinik olarak ilgili çözünme spesifikasyonlarının belirlenmesi, kalite risk değerlendirmesi, onay sonrası değişikliklerin desteklenmesi, klinik çalışma sayısının azaltılması, kalite spesifikasyonlarının ve biyomuafiyet oluşturulmasına yardımcı olan PBPK model geliştirme uygulaması ile bu modellerin dosyada sunulmasıdır [8,36-38]. FDA ilk kez, klinik *in vivo* farmakodinamik sonlanım noktalı çalışma yerine fizyolojik temelli farmakokinetik ile sanal biyoeşdeğerlik kullanan diklofenak sodyum içeren jel preparatını dermal kullanım için 2019 yılında, kısaltılmış yeni ilaç başvurusu olarak onaylamıştır. Bu onayda, tipik klinik biyoeşdeğerlik çalışmasına alternatif olarak deri yoluyla diklofenak emiliminin nicel açıklaması için Simcyp™ Simulator (Sürüm 17; Certara, Princeton, NJ, ABD) içinde uygulanan çok fazlı çok katmanlı (Multi-Phase Multi-Layer, MPML) MechDerma (Mechanistic Dermal Absorption) modeli kullanılmıştır.

Ayrıca Japonya'da yasal otorite, PBPK model analizi ve analiz raporları için çalışmalar yapmış, bu çalışmaları konuyla ilgili paydaşların görüşüne sunmuştur [35]. PBPK'nın yenilikçi ve jenerik ilaç geliştirmedeki uygulamalarına FDA'nın bakış açısı 2019 yılında jenerik ilaç çalıştayında tartışılmıştır. Yeni geliştirilen ilaçlar için klinik öncesi aşamada aday seçimi, hayvandan insana ekstrapolasyon çalışmaları, ön formülasyon seçimi, hastalıkların etkisinin değerlendirilmesi, özel popülasyon için doz ayarlaması (organ yetmezliği, çocuk popülasyonu) gibi uygulamalar, jenerik ilaçlar için ise ürüne özgül rehberler (ilaç salım mekanizmasındaki değişiklik için risk değerlendirmesi), biyoeşdeğerliğin kanıtlanması için alternatif yaklaşımlar (biyoeşdeğerlik yerine *in vitro* testler, lokal etkili ilaçlar), alt popülasyonlarda biyoeşdeğerlik değerlendirmesini ekstrapole etme (hastalık, yaş), ilaçların klinik özellikleri için "Safe Space (güvenli alan)" oluşturulması (*in vitro* çözünme özellikleri) gibi uygulamalar, PBPK'nın yenilikçi ve jenerik ilaç geliştirme sürecinde, FDA'nın yaklaşımını ortaya koymaktadır.

Türkiye'de sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları ve PBPK için herhangi bir rehber henüz yayımlanmamıştır. Sanal biyoeşdeğerlik, modelleme ve simülasyon tekniklerini kullanarak ilaç eşdeğerliğinin verimli bir şekilde değerlendirilmesini sağlar, dolayısı ile kaynak gereksinimlerini en aza indirir. Kapsamlı ve yüksek maliyetli klinik çalışmalara olan gereksinimi azaltarak maliyetin düşmesine, insan deneylerine olan bağımlılığın azalmasına, bu üstünlüklerden dolayı ilaçların ruhsat başvuru süresinin kısaltılmasına olanak sağlar [39].

Sanal Biyoeşdeğerlik Uygulamaları

PBPK modellemenin biyofarmasötik uygulamalar için *in vivo* kestirim yeteneği, ilaç endüstrisinde formülasyon geliştirme de dahil olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu uygulamalar, biyokestirimsel çözünme yönteminin geliştirilmesini, klinik olarak ilgili ürün

spesifikasyonlarının belirlenmesini, kalite risk değerlendirmesini ve ilacın yaşam döngüsü yönetimini içerir. FDA'nın ilgili rehberinde, biyofarmasötik uygulamalar için PBPK modellemesinin, ilk onay sürecinde formülasyon ve/veya üretim süreci değişikliklerine bağlı olarak yapılması gereken *in vivo* biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarının sayısını azaltabileceği, ayrıca ürün ölçek büyütme ve onay sonrası değişiklikleri de destekleyebileceği belirtilmiştir [8]. Sanal biyoeşdeğerlik uygulamalarının yapıldığı çalışmalar aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir.

İnsan Farmakokinetiğinin/Dozunun Kestirimi

Matematiksel modeller ve simülasyonlar, farmakokinetik ölçütlerin ve farklı dozlara yanıtların kestiriminde de kullanılır. Bu yaklaşım sayesinde, klinik çalışmalar başlamadan önce en uygun dozaj şekli, en güvenli ve etkili doz belirlenebilir. Az çözünen aripiprazol için, oral çözeltiye karşı tablet, enzalutamid için, sıvı kapsüle karşı amorf katı dispersiyon içeren tablet formülasyonlarında sanal biyoeşdeğerlik değerlendirmeleri yapılmıştır. Mide bağırsak kanalının fizyolojik parametrelerindeki değişkenlikler, *in vitro* biyoyumlu çözünme testlerinde, *in siliko* modelleme ve PBBM simülasyonlarında dikkate alınmıştır. Dozaj şekilleri arasındaki biyoeşdeğerliği kestirebilmek için, sanal insan gönüllülerin performanslarındaki bireylerarası değişkenlikler *in vitro* çalışmalardan kestirilmiş, mide boşalması ve midedeki sıvı hacmindeki değişkenlikler dikkate alınmıştır. Her iki model de ilacın çözelti ve tablet formülasyonlarının *in vivo* performansını yeterli düzeyde kestirebilmiş ve daha duyarlı kestirimler yapabilmek için, mide bağırsak kanalının fizyolojik parametrelerinin değişkenliklerinin, birey içi ve bireylerarası değişkenliklerin ve farklı zamanlardaki durum değişikliklerinin betimlenmesinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır [40]. Diğer yandan, imatinib için uygulanan PBPK modeli, kronik faz ve akselere faz hastalarda tek başına ve altı modülatörle birlikte uygulanan, karaciğer yetmezliği olan kronik faz hastalarda, imatinibin minimum plazma konsantrasyonunu başarılı bir şekilde kestirmiş ve doz ayarlamalarına yönelik öneriler sunmuştur [41].

Formülasyon/Üretim Yöntemi Farklılıklarında Biyoeşdeğerliğin Kestirimi

İlaçla ilgili tüm süreçlerde oldukça katı yasal düzenlemeler söz konusudur, özellikle üretim yeri değişiklikleri gibi üretim sürecinde yapılan değişiklikler genellikle karmaşık ve maliyeti yüksek işlemlerdir. Sanal biyoeşdeğerlik, ilaç araştırma ve geliştirme çalışmaları sırasında formülasyonda ve/veya üretim yönteminde yapılan değişikliklerin ürünün biyoeşdeğerliği üzerindeki potansiyel etkilerini incelemek amacıyla uygulanabilir. Özellikle, sanal biyoeşdeğerlik değerlendirmesi, yeni üretim yöntemlerinin ve/veya yeni formülasyonların referans ilaçla aynı terapötik eşdeğerliğe sahip olup olmadığını belirlemek için yapılabilir. BCS sınıf 2 bir etkin madde olan piroksikam ile yapılan bir çalışmada PBPK modellemesi, köpeklerde farmakokinetiği kantitatif olarak kestirmek ve türler arası ekstrapolasyon yapmak için bir araç olarak kullanılmıştır. Öncelikle, köpeklerde açlık ve tokluk durumlarında PBPK modelleri oluşturulmuş, daha sonra, *in vitro* çözünme oranlarının *in vivo* farmakokinetik performans üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir Z-faktörü modeli entegre edilmiş, piroksikamın hemen salım sağlayan dozaj şekillerinin biyoeşdeğerlik açısından beklenenden çok daha geniş bir çözünme alanına sahip olduğu gösterilmiştir. Parametre duyarlılık analizi (Parameter Sensitivity Analysis, PSA) testine göre, partikül büyüklüğü 150 µm'nin altında yüksek oral emilim elde edilmiştir. Son olarak, birleştirilmiş PBPK modelleri insanlara ekstrapole edilerek kalite kontrol stratejisi belirlenmiştir. Bu ekstrapolasyon, piroksikamın hemen salım sağlayan formülasyonları için biyomuafiyetin söz konusu olabileceğini, ayrıca geliştirilen yöntemle insan farmakokinetiğinin kantitatif olarak kestiriminin yapılabileceğini ve elde edilen bulguların ölçek büyütme veya onay sonrası değişiklikler için anlamlı olabileceğini göstermiştir [42].

Optimum Klinik Çalışmalar Tasarlamak

Modelleme ve simülasyon teknikleri kullanılarak klinik çalışma tasarımı optimize etmek amacıyla sanal biyoeşdeğerlik kullanılabilir. Bir başka deyişle, klinik çalışmaya başlamadan önce, sanal biyoeşdeğerlik, hangi dozaj şeklinin, hangi yitilikte, hangi popülasyona, hangi koşullarda uygulanacağı hakkında bilgi sağlayabilir.

Yeni İlaç Formülasyonlarını Değerlendirmek

Sanal biyoeşdeğerlik, yeni geliştirilen ilaç formülasyonlarının geliştirme sürecini hızlandırmak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, daha az klinik çalışmayla ürünün etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirilmesine dolayısı ile daha güvenli ve etkili formülasyonların kısa sürede piyasaya çıkmasına olanak sağlar. Bu bağlamda, tasarımda kalite (Quality by Design, QbD) paradigması altında bir ilacın akılcı tasarımında emilim modellemesinin potansiyel uygulamasını göstermek için bir dizi olgu çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda ilk olarak yüksek mide pH'sına karşı en az duyarlılığa sahip bir formülasyon geliştirilmesi için emilim modellemesinin insan çalışmalarından önce uygulanması örneklenmiştir. Bu yaklaşımda öncelikle proton pompası inhibitörleri ve/veya H2 reseptör antagonistleri ile birlikte kullanıldığında etkileşimi azaltan bir formülasyonun geliştirilmesi planlanmıştır. İkinci olarak, minimum plazma konsantrasyonunu sağlamak ve günde bir dozlamayı mümkün kılmak için optimum salım hızına sahip kontrollü salım formülasyonunun tasarımı hakkında çalışmalar yapılmıştır. Üçüncü olarak etkin maddenin partikül büyüklüğü dağılımının tablet biyoyararlanımı üzerindeki etkisini anlamak ve geç faz formülasyon tasarımını yönlendirmek için emilim modellemesi kullanılmıştır. Dördüncü olarak etkin maddenin kolay çözünen tuz şekli veya katı dispersiyon halinde stabilize edilen amorf şekli ile daha güç çözünen serbest şeklinin (baz şekli) oranlarının değiştirilmesi sonucu, ürün performansı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve spesifikasyonlarının yönlendirilmesi amacıyla çalışma tasarlanmıştır. Son olarak, çözünme hızı değişikliklerinin formülasyonun biyoperformansı üzerindeki etkisini araştırmak ve uygun spesifikasyonları sağlamak için çalışma planlanmıştır. Bu olgu çalışmaları, hastalara optimum yarar sağlayacak stabil bir ilacın tasarımını yönlendirmek için, ürün performansını etkileyen kritik etkenlerin anlaşılmasında, fizyolojik temelli emilim modellemesi kullanımının önemini vurgulamaktadır [43].

İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Kestirimi

Sanal biyoeşdeğerlik, kombine ilaçların daha güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Özellikle, farklı etkin maddelerin birbirleriyle etkileşimlerini kestirebilmek, bu etkileşimlerin farmakokinetik parametreler üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla sanal biyoeşdeğerlik yöntemleri kullanılabilir. Sanal biyoeşdeğerlik sayesinde ilaç kombinasyonlarının olası etkileşimleri önceden tahmin edilebilir, bu da klinik çalışmalara geçmeden önce ilaç kombinasyonlarının güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlar. Ayrıca, sanal biyoeşdeğerlik, ilaç kombinasyonlarının dozlarının belirlenmesinde de kullanılabilir. Etkileşimlerin kestirimi sayesinde, her bir ilacın etkisini en üst düzeye çıkarmak ve yan etkileri en aza indirmek için uygun dozlar belirlenebilir. Bu da hastaların tedaviye daha iyi yanıt vermesini sağlayabilir [44].

İlaç-Besin Etkileşimlerinin Kestirimi

Sanal biyoeşdeğerlik, ilaçların besinlerle etkileşimini, bu etkileşimin biyoeşdeğerlik üzerine etkilerini önceden kestirebilir. Özellikle PBPK modellemesi kullanılarak besin etkilerinin kestirimi ile endüstri ve ilaçla ilgili yetkili otoriteler için destekleyici veriler sağlanır. Bu modellemeler tokluk biyoeşdeğerlik çalışmalarının temelini oluşturabilir [19,45]. Örnek bir uygulamada BCS sınıf 2 etkin madde içeren amorf ve kristal yapıda iki farklı formülasyon için tokluk koşullarında yapılan araştırmada, besin etkisi ve biyoeşdeğerlik riski değerlendirilmiştir. Mide bağırsak parametrelerinin değişkenliği göz önünde bulundurularak yiyecek etkisinin GastroPlus™'ta simülasyonu için tokluk durumu fizyolojisi seçilmiştir. Bu durumda mide hacmi, pH değeri ve gastrointestinal geçiş süresi de değişmektedir. Oluşturulan model, ilaçların besin alımıyla nasıl etkileşime gireceğini ve bu etkileşimlerin biyoeşdeğerlik üzerindeki potansiyel etkilerini kestirebilmiştir [46]. Başka bir çalışmada ise, BCS sınıf 1, 2 ve 3 etkin maddeleri içeren altı farklı hemen salım sağlayan ilacın açlık ve tokluk biyoeşdeğerliklerinin kestirimi yapılmıştır. Bu çalışmada, sanal biyoeşdeğerlik çalışmasına olan güveni artıracak ilaç özellikleri, modelleme ve doğrulama verileriyle ilgili bazı kısıtlamalar vurgulanmıştır. Örneğin, BCS sınıf 3 etkin madde içeren ilaç için biyoeşdeğerlik tahminlerinin karmaşık olabileceği ve bu durumun ilacın besin bileşenlerine bağlanması nedeniyle daha fazla araştırma gerektirdiği belirtilmiş ve bu etkin maddeyi içeren formülasyon için biyoeşdeğerlik sağlanamamıştır. Besin etki mekanizmaları bilinen BCS sınıf 1 ve 2 etkin maddelerde model doğrulaması için açlık koşullarında *in vivo* verilerin

elde edilmesi durumunda ve farmakokinetik parametrelerin güvenilir kestirimi sonucu sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları kullanılarak tokluk biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçilebilir. Ancak, daha fazla örnek üzerinde çalışma yapılması ve daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir [47].

Farklı Klinik Popülasyonlardaki Farmakokinetik Sonuçların Kestirimi

Sanal biyoeşdeğerlik, bir ilacın farklı klinik popülasyonlardaki (pediyatri, geriyatri, organ bozukluğu, hastalık durumları, etnik farklılıklar gibi) farmakokinetik sonuçlarını kestirmek için kullanılabilir. Bu yaklaşım, ilacın geniş bir hasta kitlesi üzerindeki etkililiğini ve güvenliliğini önceden kestirmeyi amaçlar. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklar ve ergenlerde guaifenesin uzatılmış salım sağlayan tabletin doz ayarlaması için potansiyel gereklilikleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, sanal biyoeşdeğerlik kullanılmıştır. Bu çalışmada, ilacın CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ile birlikte kullanılması durumunda oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin kestiriminin gerekliliği üzerinde durulmuştur. Simcyp™ Simulator PBPK modeli, klinik farmakokinetik veriler kullanılarak geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Bu model, ilacın farklı popülasyonlardaki farmakokinetik özelliklerini öngörmek, özellikle, CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında ilaç etkileşimlerini önceden kestirebilmek ve bu etkileşimlerin doz ayarlaması gerektirip gerektirmediğini belirlemek için uygulanmıştır [48].

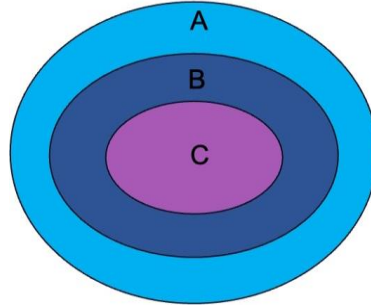
Formülasyonun İn Vivo Performans Üzerindeki Etkisinin İn Vitro Çözünme Davranışı İle Kestirimi

Formülasyonun *in vitro* çözünme hızının *in vivo* davranışı üzerindeki etkilerini anlamak ve formülasyonu bu doğrultuda optimize etmek için sanal biyoeşdeğerlik kullanılabilir. BCS sınıf 2 ilaç özelliklerinin incelendiği, emilim bölgesinde zayıf asidik ve iyonize olabilen ilaçlarla yapılan bir çalışmada, yapay sinir ağları kullanılmıştır. Mide bağırsak kanalının farklı bölgelerindeki çözünürlük ve çözünmeyi kestirmek için pH ve yüzey etkin madde varlığı gibi değişkenler dikkate alınmıştır. Kestirimi yapılan *in vitro* çözünme bulguları deneysel olarak test edilerek doğrulanmış, bu verilerin biyoeşdeğerlik kriterlerine uygunluğu değerlendirilmiş ve *in vivo* çözünmenin kestiriminin yapılabileceği belirtilmiştir [49].

Referans ve Jenerik İlaçlar İçin Güvenli Alanın Belirlenmesi

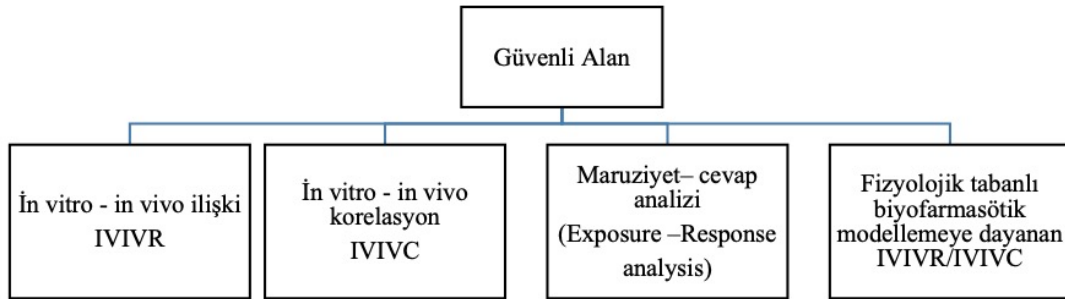
Başarılı bir ilaç geliştirme için ağız yolu ile uygulanacak ilaçların geliştirilmesinde kritik öneme sahip olan etkenlerden birisi de biyoeşdeğerlik güvenli alanının tanımlanmasıdır. Bu süreçte, yeni biyoeşdeğer formülasyonların belirlenmesi veya ilaç ürünü kalitesinin sağlanması için klinik olarak ilgili *in vitro* spesifikasyonların belirlenmesi gerekmektedir. Güvenli alan, ilaç ürünü uyarlamalarının biyoeşdeğer olmasının beklendiği çözünme profili sınırlarını veya ilaç ürünü uyarlamalarının diğer kalite özelliklerini tanımlamaktadır. PBBM ile bu güvenli alanın oluşturulması, emilim mekanizmasının ve kritik biyoyararlanım özelliklerinin (Critical Bioavailability Attributes, CBA) daha iyi anlaşılması için mekanistik *in vitro* ve *in vivo* ilişkilerin (*In Vitro-In Vivo* Relationship, IVIVR) kurulmasını sağlar. Yeni olgu çalışmalarında ve literatür örneklerinde, *in vitro* çözünme/partikül büyüklüğü dağılımı spesifikasyonlarının belirlenmesi, f_2 testlerinin yerini alacak şekilde, çözünme spesifikasyonunun genişletilmesi veya ölçek büyütme ve onay sonrası değişikliklere yönelik uygulama gibi, biyoeşdeğerlik güvenli alan uygulamalarına yer verilmiştir [50]. Biyoeşdeğerlik güvenli alanı "*in vitro* spesifikasyonların (çözünme veya diğer ilgili ilaç ürünü kalite özellikleri) sınırlarını tanımlar ve bu sınırlar içinde ilaç ürünü uyarlamalarının birbirlerine biyoeşdeğer olması beklenir" [8] (Şekil 1). Güvenli bir alanın oluşturulması, *in vitro* ilaç ürünü özelliklerinin, *in vivo* farmakokinetik performans üzerindeki etkisinin mekanik olarak anlaşılmasını sağlar ve beklenmedik veya standartın altındaki *in vivo* farmakokinetik sonuçların eksiltmesine yardımcı olabilir [50]. Jenerik ve referans ürün geliştirmede güvenli alanın oluşturulması, ürün geliştirme kararlarından ruhsatlandırma gerekçelerine kadar uzanan bir dizi üstünlük ve uygulama sunmaktadır. Ürün geliştirmenin erken aşamalarındaki başarılı PBBM uygulamaları, kritik biyoyararlanım özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olur. Kritik biyoyararlanım özellikleri, partikül büyüklüğü, çözünme hızı, tablet basım kuvveti gibi "bir ilaç ürününün biyoyararlanımını kritik ölçüde etkilemesi" beklenen formülasyon özellikleridir [50]. Kritik biyoyararlanım özellikleri; kritik işlem parametreleri, kritik madde özellikleri, kritik kalite özellikleri ve

kritik formülasyon değişkenleri ile birlikte kullanılan daha yeni bir terimdir. Kritik biyoyararlanım özellikleri bu özelliklerden herhangi biri olabilir ve jenerik ürün geliştirme sırasında tanımlanırsa, *in vivo* özelliklerin ürün geliştirmeye dahil edilmesine yardımcı olur. Çözünme ve kritik biyoyararlanım özellikleri için güvenli alanın tanımlanması, kalite kontrol ortamında çözünme spesifikasyonlarının doğrulanmasına, biyoeşdeğer olmayan serilerin reddedilmesine ve çözünme sınırlarının belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca güvenli alan, çözünme farklılığı veya IVIVC eksikliği nedeniyle daha düşük veya daha yüksek dozlarda biyoeşdeğerliğe ulaşamadığı durumlarda, biyoeşdeğerliği göstermek için etkili bir araç olabilir. Bu uygulamaların yanı sıra güvenli alanın tanımlanması, üretim işlemindeki değişiklikler, içerik değişiklikleri ve üretim yeri değişikliği ile ilgili biyomuafiyet durumlarını desteklemeye de yardımcı olabilir [50-52].



Şekil 1. Güvenli Alan (Biyoeşdeğerlik alanı). A: Bilgi Alanı: Ürün geliştirme sürecinde elde edilen tüm bilgiler, B: Tasarım Alanı: Kaliteyi sağlamak için çok boyutlu kritik madde özellikleri ve kritik işlem özelliklerinin etkileşimi ve çok boyutlu kombinasyonu, C: Güvenli Alan: Güvenli alandaki tüm seriler biyoeşdeğerdir [52,53]

Güvenli alanı belirlemek için dört farklı yaklaşımdan söz etmek mümkündür (Şekil 2) [52,54].



Şekil 2. Güvenli Alan (Biyoeşdeğerlik alanı) belirlemede kullanılan yaklaşımlar [52]

- ***In vitro* - *in vivo* ilişki (IVIVR):** Kritik madde özellikleri, kritik işlem özellikleri ve kritik fizyolojik değişkenler ile *in vitro* çözünme verileri arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik işlemlerdir. Bu süreçte, ilgili bir *in vivo* yanıt ile *in vitro* salım profilleri arasında niteliksel bir sıralama ilişkisi kurulur.
- ***In vitro* - *in vivo* korelasyon (IVIVC):** Geleneksel modelleme yaklaşımlarını kullanarak, uzatılmış dozaj şeklinin *in vitro* özelliği (genellikle ilacın çözünme veya salım hızı ve miktarı) ile ilgili *in vivo* yanıt (emilen ilacın plazma ilaç konsantrasyonu veya miktarı) arasındaki korelasyonu kestirime yönelik matematiksel işlemlerdir.
- **Maruziyet - cevap analizi:** Bu çalışmalar maruziyet-cevap verilerine dayanan, çözünmenin güvenli alanı dışındaki kestirimlerindeki risk analizi işlemleridir. Maruziyet-cevap analizleri, klinikte daha önce iyi çalışılmamış yeni dozaj şekilleri ve dozaj rejimleri için önceki klinik sonuçların interpolasyonu, yeni dozaj şekillerinin ve formülasyonların piyasaya sunulması, farklı uygulama yollarına izin verilmesi ve farmakokinetik farklılıklara yol açan bileşen ve

üretim yöntemi değişiklikleri olması durumunda kabul edilebilir ürün performansı sağlanması amacıyla uygulanmaktadır [55]. Güvenli alanın sınırları, etkililik ve güvenliliği sağlamak için maruziyet-cevap analizine dayanılarak daha fazla desteklenmelidir [56].

- **Fizyolojik tabanlı biyofarmasötik modellemeye dayanan IVIVR/IVIVC:** Kritik madde özellikleri, kritik işlem özellikleri ve kritik fizyolojik değişkenler ile *in vitro* çözünme verileri arasındaki ilişkiyi, fizyolojik tabanlı biyofarmasötik modeller kullanarak belirlemeye yönelik işlemlerdir. Bu süreçte, *in vivo* etki (*in vivo* çözünme veya *in vivo* salım) dikkate alınır.

BCS sınıf 1 bir ilaç olan zolpidem için, Simcyp® Simulator'de yapılan bir PBPK/PD (Pharmacodynamic) modeli çalışmasında, ticari hemen salım sağlayan formülasyondan zolpidemin çözünmesi için güvenli alan oluşturulması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, zolpidemin olumsuz besin etkisine sahip olması nedeniyle, dozlama zamanının PK/PD sonuçları üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Simülasyonlara göre, ilacın %85'i 45 dakika veya daha kısa sürede çözüldüğünden, zolpidemin farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri üzerindeki etkisi minimum olacaktır. FDA'ya göre, BCS-biyomuafiyet işlemi uygulanarak biyoeşdeğerlikten vazgeçmek için ilacın, test ve referans ürünlerden 30 dakikada %85'den fazlasının çözünmesi gerekmektedir. Ancak, PBPK/PD modeli, mevcut BCS-biyomuafiyet kriterlerinin hemen salım sağlayan zolpidem tabletleri için gereğinden daha kısıtlayıcı olduğunu göstermektedir. Bu durumda, farmakokinetik ve farmakodinamik ilişki göz önünde bulundurulduğunda, zolpidem tabletlerinin ürün etiketinde yazdığı gibi, yemekle birlikte veya yemekten hemen sonra alınmasının uygun olamayacağı sonucuna varılmıştır [57]. Değiştirilmiş salım sağlayan formülasyon geliştirme, ağız yolu ile uygulanan dozaj şekillerinde besin etkisi değerlendirmesi, biyoyumlu ortamlardaki çözünme koşulları ve spesifikasyonlarının belirlenmesi, biyoeşdeğerlik ve biyomuafiyete partikül büyüklüğünün etkisi gibi konularda PBPK çalışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir [38].

İN Siliko Modellemede Yazılımlar

İN siliko modelleme ve yazılımların kullanımı, insanlarda ilaç maruziyetinin tahmin edilmesinde büyük öneme sahiptir. Bu *in siliko* platformlar arasında, sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarında PBPK modelleme ve simülasyon yeteneklerini kullanan SimCyp® (Certara, Sheffield, İngiltere), doğrusal olmayan karışık etkiler modellemesi için NONMEM® (ICON Plc., Dublin, İrlanda) ve mekanistik oral emilim modelleme ve simülasyonu PK-Sim® (Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen, Almanya), GastroPlus™ gibi özel yazılımlar öne çıkmaktadır. SimCyp®, NONMEM®, PK-Sim® ve GastroPlus™ platformlarının, *in vitro* verilerden, plazma konsantrasyonunu kestirim yetenekleri birçok çalışmada gösterilmiştir [58]. Bu platformlar, sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının yürütülmesinde, özellikle biyomuafiyet genişletme ve ilaç ürünlerinin geliştirilmesinde zaman ve maliyetten tasarruf sağlayabilir. *İN siliko* biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan bazı platformlar Tablo 1'de listelenmiştir [58,59].

İlaçla ilgili yetkili otoriteler, simülasyonların yer aldığı ruhsat dosyası başvurularında platformların güvenilirliğini sorgulamakta, süreci daha iyi anlama konusunda ise artan bir ilgi göstermektedir [60]. Avrupa Birliği (AB), formülasyon değişikliklerini esas alan, ağız yolu ile uygulanan ilaçlarda emilimle ilgili kestirim araçlarını geliştirmek için, oral biyofarmasötik araçlar (OrBiTo) projesi kapsamında yeni iş paketi uygulamalarını başlatmıştır [61]. FDA iç araştırma girişimleri ise, popülasyon farmakokinetik modelleme algoritmalarını PBPK modellerine entegre eden, sanal biyoeşdeğerlik deneme simülasyon platformunun geliştirilmesini desteklemektedir [58,62].

Tablo 1. Biyoeşdeğerlik çalışmaları için simülasyon ve modellemede kullanılan bilgisayar yazılımları [58,59]

Bilgisayar Yazılımı/ <i>In Vitro</i>	Uygulama Örnekleri
GastroPlus™	<ul style="list-style-type: none"> Araştırma alanına bağlı olarak farklı modüller ile kullanılabilen çok yönlü bir uygulama yazılımı Yerleşik modülleri kullanarak popülasyonun sanal gönüllüleri için plazma konsantrasyonunun taklit edilmesi, İlaç veri tabanının girdilerinin dikkate alınmasıyla fizyolojik ve farmakokinetik değişkenliğin birleştirilmesi Biyomuafiyetin değerlendirilmesi İlaç çözünmesi ve partikül büyüklüğü spesifikasyonuna dayalı olarak hemen salım sağlayan tabletler için kontrol stratejisinin oluşturulması
SimCyp®	<ul style="list-style-type: none"> Mekanik bir gastrointestinal simülasyonun geliştirilmesi ile emilim modelinin tahmin edilmesi IVIVC'lerin kurulması için IVIVC modülünün iki aşamalı yaklaşımının kullanılması İlacın çözünmesini ve emilimini modellemek için gelişmiş çözünme, emilim ve metabolizma (Advanced Dissolution, Absorption, and Metabolism, ADAM) modelinin kullanılması Deri yoluyla ilaç emilimini ölçmek için MPML MechDermA modelinin kullanılması Sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının simülasyonunun gerçekleştirilmesi
NONMEM®	<ul style="list-style-type: none"> Biyoeşdeğerlik çalışmalarının Monte Carlo simülasyonlarının gerçekleştirilmesi Popülasyon farmakokinetik/farmakodinamik analizinin gerçekleştirilmesi Sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının gerçekleştirilmesi Doğrusal olmayan karışık etkilerin modellenmesi
MATLAB®	<ul style="list-style-type: none"> Biyoeşdeğerlik çalışmasının sonuçlarının kestirimi için <i>in vitro in vivo</i> simülasyon (<i>In Vitro-In Vivo Simulation</i>, IVIVS) yaklaşımının geliştirilmesi Plazmadaki ilaç konsantrasyonlarını simüle eden modelin, kompartmantal emilim ve geçişin (Compartmental Absorption and Transport, CAT) oluşturulması NONMEM® çıktılarının, model simülasyonlarının ve istatistiksel ve grafiksel analizlerin ek olarak incelenmesi
Stella® Professional	<ul style="list-style-type: none"> <i>İn siliko</i> ilaç emilim modelinin geliştirilmesi PBBM'nin oluşturulması
B ² O simulator	<ul style="list-style-type: none"> Klinik ve klinik olmayan verilerin entegrasyonu ile PBPK modelinin oluşturulması Farklı çözünme profilleri verileri kullanılarak biyoeşdeğerliğin tahmin edilmesi
PK-Sim®	<ul style="list-style-type: none"> Ağız yolu ile uygulanan ilaçların biyoeşdeğerliğinin kestirimi için PBPK modellemesi ile, biyoyumlu ortamlardaki <i>in vitro</i> çözünme testinin (USP-4 aygıtı, akış hücresi) birlikte kullanılması İnsanlar ve çeşitli laboratuvar hayvanları üzerinde PBPK modelinin gerçekleştirilmesi Hemen salım ve uzatılmış salım sağlayan dozaj şekillerinin gastrointestinal geçiş, dağılım ve çözünme süreçlerinin dozaj şekline bağlı olarak dikkate alınması

Zorluklar ve Gelecekteki Fırsatlar

Günümüzde sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının, ağız yolu ile uygulanan ilaçlar için uygulanması diğer uygulama yollarına göre daha yaygındır, ancak pratikte hala üstesinden gelinmesi gereken birçok zorluk bulunmaktadır. Sanal biyoeşdeğerlik uygulamalarında; uygun girdi parametrelerinin seçimi, çözünme profili modelinin seçimi, model kabul kriterlerinin belirlenmesi ve güvenli alanın genişletilmesi gibi zorluklar bulunmaktadır [50]. Başarılı sanal biyoeşdeğerlik uygulamaları genellikle BCS sınıf 1, 2 ve 3 ilaçlarda uygulanmış, BCS sınıf 4 ilaçlar için çok daha az uygulama yapılmıştır. BCS sınıf 4 ilaçlar, düşük çözünürlük ve düşük geçirgenlik nedeniyle mide bağırsak kanalı fizyolojisine daha duyarlı olduğundan, model simülasyonunun zorluğunu artırır. Sanal çalışmalar nadiren özel

popülasyonlara (rneğin, pediatrik ve geriyatrik) ve hastalara uygulanmaktadır. Ayrıca, bazı koşullarda model simülasyonu, insanlarda yapılan klinik çalışma sonuçları ile desteklenememektedir [19]. İnsanlarda ibuprofenle yapılan bir çalışmada, test ürününün eğri altında kalan alan (Area Under the Curve, AUC) açısından referans ürüne biyoeşdeğer olmadığı sonucuna varılmış ancak model simülasyonu tarafından sonuçlar doğrulanamamıştır. AUC için taklit edilen ve gözlemlenen sonuçlar arasındaki uyumsuzluğun nedeni olarak, klerensle ilgili değişkenliğin simülasyona yansıtılamaması gösterilmiştir [63]. Sanal biyoeşdeğerlik sonuçlarına güven oluşturmak için, yalnızca formülasyona bağlı sistemik maruziyetin değil, aynı zamanda beklenen popülasyon değişkenliği derecesini kestirme yeteneğinin de gösterilmesi gerekir. Biyoeşdeğerliği etkileyen değişkenlik kavramı, bağlı biyoyararlanımda %90 güven aralığını dikkate alan kabul kriterleri ile daha belirgin hale gelir. Dolayısıyla, bir referans ürünü kendisiyle karşılaştıran klinik çalışmalar, bireyin aynı formülasyonu aldığı iki durumla ilişkili birey içi değişkenlikler nedeniyle başarısız olabilir. Bu çalışmalarda, farmakokinetik parametrelerdeki gerçekçi güven aralıklarını yakalamak için fizyolojik değişkenlikler PBPK modellemede yer almalıdır [64]. Sanal biyoeşdeğerlik çalışmaları için sınırlı *in vivo* bilgi, güvenilir biyokestirimsel *in vitro* araçlarını ve modelleme yaklaşımlarını sınırlandırır [19]. Ancak her geçen gün teknolojilerin gelişmesi ile ilaç-vücut etkileşim mekanizmalarını anlama konusunda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ayrıca, yapay zekâ uygulamalarının artması ve model algoritmalarının iyileştirilmesi (Monte Carlo simülasyonu, Bootstrap, Bayesian gibi), *in vitro* biyokestirimsel araçlarının geliştirilmesine büyük ölçüde yardımcı olmaktadır [65].

PBPK/PBBM'ler sadece ağız yolu ile uygulamalar için değil, aynı zamanda diğer önemli ilaç uygulama yolları için de geliştirilmelidir. Pulmoner, oftalmik, topikal ve transdermal olarak uygulanan ilaçlar için PBPK modellerinin geliştirilmesine yönelik řu anda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Öncelikle ağız yolu ile uygulanmayan dozaj Şekilleri ile test ve referans formülasyonlar arasındaki tutarsızlıkları tespit edebilen biyokestirimsel *in vitro* tekniklerin oluşturulması, güvenilir verilerle daha mekanistik PBPK modellerinin modellenmesi, *in vivo* ilaç davranışı ile *in vitro* veriler arasında iyi bir ilişki kurulması gibi konular üzerinde çalışılmalıdır. Peptitler, antikor-ilaç konjugatları veya anti-sens oligonukleotitler gibi yeni ilaçlar için, deri altı ve inhaler ilaç uygulaması, son yıllarda yaygın olarak kullanılan uygulama yolları arasındadır. PBBM'ler gelecekte bu ürünlerin ve ilaç formülasyonlarının kalite yönlerini desteklemek amacıyla yardımcı maddelerin, ilaç konsantrasyonunun, uygulama aracının veya cihazın etkisini değerlendirmek için kullanılabilir [10].

Ayrıca, yapay zekâ algoritmalarının kullanımı, sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının verimliliğini arttırabilir. Doğal dil işleme (Natural Language Processing, NLP) gibi yapay zekâ teknikleri, bilimsel literatürden, klinik araştırma verilerinden ve düzenleyici belgelerden bilgi çıkararak kapsamlı veri sentezine olanak sağlayabilir. Bu da sanal biyoeşdeğerlikte kullanılan hesaplama modellerinin doğruluğunu ve güvenliliğini arttırmaya yardımcı olur. Makine ğrenimi ve derin öğrenme, ilaç davranışını, emilimini ve dağılımını taklit eden kestirim modelleri geliştirmek için kullanılabilir. Yapay zekâ, büyük veri kümelerini analiz ederek farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin daha doğru kestirimini sağlar. Yapay zekâ ayrıca, yardımcı maddeler, dozaj Şekilleri ve salım oranları gibi çeşitli formülasyon parametrelerini dikkate alarak biyoeşdeğerlik kriterlerini karşılayan optimize edilmiş formülasyonlar önerebilir. Bu durum da formülasyon geliştirme sürecini kolaylaştırır ve sanal eşdeğerlik değerlendirmelerinin verimliliğini arttırır. Yapay zekâ, sanal biyoeşdeğerliğin gerçek zamanlı izlenmesini kolaylaştırabilir ve ilgili sorunların zamanında ele alınmasına yardımcı olabilir. Yapay zekâ algoritmaları, elektronik sağlık kayıtları, advers olay veri tabanları ve pazarlama sonrası gözetim dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan gelen verileri analiz ederek, jenerik ilaçlarla ilgili potansiyel sinyalleri ve güvenlik sorunlarını belirleyebilir, bu da zamanında müdahalelere, risk azaltmaya ve sanal biyoeşdeğerliğin sürekli değerlendirilmesine olanak sağlar [39,66]. Ribosislib ile ilgili bir çalışmada, permeasyon kontrollü emilime sahip ilaçlar için PBBM'nin formülasyon değişikliklerinden sonra benzer *in vivo* performansları göstermek için yeni fırsatlar sunulmuş, BCS veya IVIVC tabanlı biyomuafiyet kapsamında olmayan veya f_2 benzerliği açısından karşılaştırmalı çözünme çalışmasında başarısız olan ilaç ürünleri için bu konudaki eksiklik giderilmiştir. Bazı durumlarda PBBM ile kanıtlanmış biyoeşdeğerlik güvenli alanı, f_2 çözünme profili benzerliğini değersiz hale getirebilir. Ribosislib içeren ve çözünme profilleri benzerlik göstermeyen kapsül ve tablet formülasyonlarının PBBM ile biyoeşdeğer olduğu tahmin edilmiştir. nemli olan nokta, insan midesindeki tahmin edilen hızlı çözünmenin,

çözünme hızından daha yavaş permeasyon hızıyla birlikte, her iki formülasyon için de benzer emilim kinetiği ve farmakokinetiğe yol açmasıdır. Bu tahminler, klinik geliştirme sırasında mevcut olan tablet serisini (Biyoeşdeğerlik serisi) kullanarak bir biyoeşdeğerlik çalışması yürütme ve tablet serilerinin daha fazla geliştirilmesine yatırım yapmama kararını destekleyerek zaman ve maliyet tasarrufu sağlayacaktır. Böyle bir durumda, formülasyon çalışmalarında çözünmenin ötesinde üretim yöntemine ve üretilebilirliğine odaklanılmalıdır, çünkü bir IVVC olası değildir. Geçirgenlik kontrollü emilim için biyoeşdeğer güvenli alanı, bağırsak geçirgenliğinin formülasyonlar arasında değişmediği dikkate alınarak oluşturulur. Formülasyonların geçirgenliği genellikle formülasyon yardımcı maddeleri tarafından değiştirilmez. Burada önemli olan, formülasyonların geçirgenliği ve geçiş süresini etkilediği bilinen yardımcı maddeleri (örneğin yüksek düzeyde mannitol) içermemesini sağlamaktır. Klinik çalışmanın sonuçları, kapsül ile tablet (Biyoeşdeğerlik serisi) arasındaki biyoeşdeğerliği doğrulayarak PBBM'nin sağlamlığını ayrıca ortaya koymuştur. BCS biyomuafiyet kriterlerini karşılamayan ilaçlar için (yani BCS 2 ve 4): bazı pH değerlerinde çözünürlük düşüktür, çözünme benzerliği yoktur ve IVVC söz konusu değildir, bu durumda PBBM destekli güvenli alanın f_2 çözünme benzerliğinin yerini aldığı uygun bir formülasyon stratejisi geliştirmek mümkündür. PBBM, bir biyoeşdeğerlik çalışmasının başarı oranını tahmin etmek ve bir biyoeşdeğerlik çalışmasına başlama veya yeni formülasyonu daha da geliştirme konusunda bilinçli bir karar vermek için uygundur. Genel olarak, PBBM'nin birçok zayıf baz ve asit için 'geçirgenlik kontrollü' emilimi göstermek için kullanılabilmesi ve biyoeşdeğerlik güvenli alanını yalnızca karar vermeyi geliştirmek için değil, aynı zamanda model bazlı biyomuafiyet fırsatını sunabileceğine de dikkat çekilmektedir [67].

Ayrıca ürün-hasta etkileşimlerinin ve bireysel insan fizyolojisindeki değişkenlik düzeyinin mekanik olarak anlaşılması, PBBM'lerin insan fizyolojisinin ve proteomunun ilgili biyobelirteçlerine dayalı olarak her bir hasta için kişiselleştirilmiş dozu, uygulama programını veya salım hızı gereksinimlerini hesaplamak üzere sanal ikizler oluşturularak hassas dozlamayı bulmaya da olanak sağlayabilir [10].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Son yıllarda, *in siliko* simülasyon programları, insanlarda ilaç maruziyetinin tahmini için mekanistik bir çerçeve sağlayan fizyolojik temelli farmakokinetik modellere dayalı olarak yeni ilaç ve jenerik ilaç ruhsat başvurularında önemli bir rol oynamaktadır. Tartışmalarda odak noktası genellikle ağız yolu ile uygulanan jenerik ilaçlar olmuştur, ancak kestirime dayalı bu modellemeler oküler, pulmoner, transdermal ve parenteral uygulama yolları için de geçerlidir, bu alandaki çalışmaların artması beklenmektedir.

Sanal biyoeşdeğerlik çalışmalarının önemli ölçüde gelişeceği, klinik çalışma tasarımlarının optimize edilmesinden, *in vivo* klinik çalışmalardan muafiyete kadar ilaç endüstrisi ve ilaçla ilgili yasal otoritelere birçok konuda destek olması beklenmektedir. PBPK/PBBM modellerinin giderek daha fazla ürün için kullanılacağı ve mevcut kısıtlamaların üstesinden gelmek için daha fazla gelişeceği öngörülmektedir. Bu bağlamda, ilaç araştırma merkezlerinin, referans ve jenerik ilaç endüstrilerinin, ilaçla ilgili yetkili otoritelerin ve akademi dünyasının, bilgiyi yaymak ve kısıtlamaları ele almak için iş birliği yapmaları, rehberlerin oluşturulması, konu ile ilgili tüm paydaşların görüşlerine sunulması oldukça önem taşımaktadır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: T.G., H.D., L.Ö.; Tasarım: T.G., H.D., L.Ö.; Denetim: T.G., H.D., L.Ö.; Kaynaklar: T.G., H.D., L.Ö.; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: - ; Literatür Taraması: T.G., H.D.; Makalenin Yazılması: T.G., H.D.; Kritik İnceleme: L.Ö.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Davit, B., Braddy, A.C., Conner, D.P., Yu, L.X. (2013). International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: A survey of similarities and differences. *The AAPS Journal*, 15(4), 974-990. [CrossRef]
2. Doki, K., Darwich, A.S., Patel, N., Rostami-Hodjegan, A. (2017). Virtual bioequivalence for achlorhydric subjects: The use of PBPK modelling to assess the formulation-dependent effect of achlorhydria. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109, 111-120. [CrossRef]
3. Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413-420. [CrossRef]
4. WHO Technical Report Series, Annex 6: Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. (2017). Erişim adresi: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1003-annex6-who-multisource-pharmaceutical-products-interchangeability.pdf>. Erişim tarihi: 15.03.2024.
5. ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers (EMA). (2024). Erişim adresi: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5en.pdf>. Erişim tarihi: 15.03.2024.
6. FDA, CDER. (1995). SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, *In Vitro* Dissolution Testing, and *In Vivo* Bioequivalence Documentation. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ir-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-scale-and-post-approval-changes-chemistry>. Erişim tarihi: 15.03.2024.
7. Abend, A., Heimbach, T., Cohen, M., Kesisoglou, F., Pepin, X., Suarez-Sharp, S. (2018). Dissolution and translational modeling strategies enabling patient-centric drug product development: The M-CERSI workshop summary report. *The AAPS Journal*, 20(3), 60. [CrossRef]
8. FDA, CDER. (2020). Guidance for industry, the use of physiologically based pharmacokinetic analyses-biopharmaceutics applications for oral drug product development, Manufacturing changes and controls. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-biopharmaceutics-applications-oral-drug-product>. Erişim tarihi: 15.03.2024.
9. Pepin, X.J.H., Parrott, N., Dressman, J., Delvadia, P., Mitra, A., Zhang, X., Babiskin, A., Kolhatkar, V., Suarez-Sharp, S. (2021). Current state and future expectations of Translational modeling strategies to support drug product development, manufacturing changes and controls: A workshop summary report. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(2), 555-566. [CrossRef]
10. Anand, O., Pepin, X.J.H., Kolhatkar, V., Seo, P. (2022). The Use of physiologically based pharmacokinetic analyses-in biopharmaceutics applications-regulatory and industry perspectives. *Pharmaceutical Research*, 39(8), 1681-1700. [CrossRef]
11. Babiskin, A., Wu, F., Mousa, Y., Tan, M.L., Tsakalozou, E., Walenga, R.L., Yoon, M., Raney, S.G., Polli, J.E., Schwendeman, A., Krishnan, V., Fang, L., Zhao, L. (2023). Regulatory utility of mechanistic modeling to support alternative bioequivalence approaches: A workshop overview. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 12(5), 619-623. [CrossRef]
12. Zhao, P., Zhang, L., Grillo, J., Liu, Q., Bullock, J., Moon, Y., Song, P., Brar, S., Madabushi, R., Wu, T., Booth, B., Rahman, N., Reynolds, K., Gil Berglund, E., Lesko, L., Huang, S.M. (2011). Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(2), 259-267. [CrossRef]
13. Walenga, R.L., Babiskin, A.H., Zhao, L. (2019). *In silico* methods for development of generic drug-device combination orally inhaled drug products. *CPT Pharmacometrics System Pharmacology*, 8(6), 359-370. [CrossRef]
14. Hens, B., Sinko, P.D., Job, N., Dean, M., Al-Gousous, J., Salehi, N., Ziff, R.M., Tsume, Y., Bermejo, M., Paixão, P., Brasseur, J.G., Yu, A., Talattof, A., Benninghoff, G., Langguth, P., Lennernäs, H., Hasler, W. L., Marciani, L., Dickens, J., Shedden K., Sun D., Amidon G.E. Amidon, G.L. (2018). Formulation predictive dissolution (fPD) testing to advance oral drug product development: An introduction to the US FDA funded '21st Century BA/BE' project. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 120-127. [CrossRef]
15. Thakore, S.D., Sirvi, A., Joshi, V.C., Panigrahi, S.S., Manna, A., Singh, R., Sangamwar, A.T., Bansal, A.K. (2021). Biorelevant dissolution testing and physiologically based absorption modeling to predict *in vivo* performance of supersaturating drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 607,

120958. [CrossRef]
16. Parrott, N., Lavé, T. (2008). Applications of physiologically based absorption models in drug discovery and development. *Molecular Pharmaceutics*, 5, 760-775. [CrossRef]
 17. FDA. (2017). FY2015 Regulatory Science Research Report: Physiologically-Based Absorption and Pharmacokinetic Models. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fy2015-regulatory-science-research-report-physiologically-based-absorption-and-pharmacokinetic>. Erişim tarihi:07.05.2024.
 18. Polak, S., (2021). Demonstrating Virtual Bioequivalence (VBE) using the Simcyp Simulator™ Erişim adresi: <https://www.certara.com/white-paper/demonstrating-virtual-bioequivalence-vbe-using-the-simulator/>. Erişim tarihi:05.03.2024.
 19. Zhang, F., Jia, R., Gao, H., Wu, X., Liu, B., Wang, H. (2021). *In silico* modeling and simulation to guide bioequivalence testing for oral drugs in a virtual population. *Clinical Pharmacokinetics*, 60(11), 1373-1385. [CrossRef]
 20. FDA, CDER. (2021). Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA guidance for industry. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/87219/download>. Erişim tarihi:15.03.2024.
 21. Jamei, M., Abrahamsson, B., Brown, J., Bevernage, J., Bolger, M.B., Heimbach, T., Karlsson, E., Kotzagiorgis, E., Lindahl, A., McAllister, M., Mullin, J.M., Pepin, X., Tistaert, C., Turner, D.B., Kesisoglou, F. (2020). Current status and future opportunities for incorporation of dissolution data in PBPK modeling for pharmaceutical development and regulatory applications: OrBiTo consortium commentary. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 155, 55-68. [CrossRef]
 22. Ni, Z., Talattof, A., Fan, J., Tsakalozou, E., Sharan, S., Sun, D., Wen, H., Zhao, L., Zhang, X. (2017). Physiologically based pharmacokinetic and absorption modeling for osmotic pump products. *The AAPS Journal*, 19(4), 1045-1053. [CrossRef]
 23. FDA, CDER. (1997). Guidance for industry extended release oral dosage forms: Development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/70939/download>. Erişim tarihi:15.03.2024.
 24. FDA, CDER. (2022). Bioavailability studies submitted in NDAs or INDs-General considerations guidance for industry. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/121311/download>. Erişim tarihi:15.03.2024.
 25. González-García, I., Mangas-Sanjuán, V., Merino-Sanjuán, M., Bermejo, M. (2015). *In vitro-in vivo* correlations: general concepts, methodologies and regulatory applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 41(12), 1935-1947. [CrossRef]
 26. Kato, T., Nakagawa, H., Mikkaichi, T., Miyano, T., Matsumoto, Y., Ando, S. (2020). Establishment of a clinically relevant specification for dissolution testing using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approaches. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 151, 45-52. [CrossRef]
 27. Kostewicz, E.S., Aarons, L., Bergstrand, M., Bolger, M B., Galetin, A., Hatley, O., Jamei, M., Lloyd, R., Pepin, X., Rostami-Hodjegan, A., Sjögren, E., Tannergren, C., Turner, D.B., Wagner, C., Weitschies, W., Dressman, J. (2014). PBPK models for the prediction of *in vivo* performance of oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 300-321. [CrossRef]
 28. Heimbach, T., Suarez-Sharp, S., Kakhi, M., Holmstock, N., Olivares-Morales, A., Pepin, X., Sjögren, E., Tsakalozou, E., Seo, P., Li, M., Zhang, X., Lin, H.P., Montague, T., Mitra, A., Morris, D., Patel, N., Kesisoglou, F. (2019). Dissolution and translational modeling strategies toward establishing an *in vitro-in vivo* link-a workshop summary report. *The AAPS Journal*, 21(2), 29. [CrossRef]
 29. Wang, X., Wu, J., Ye, H., Zhao, X., Zhu, S. (2024). Research landscape of physiologically based pharmacokinetic model utilization in different fields: A bibliometric analysis (1999-2023). *Pharmaceutical Research*, 41, 609-622. [CrossRef]
 30. Zhuang, X., Lu, C. (2016). PBPK modeling and simulation in drug research and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(5), 430-440. [CrossRef]
 31. Grimstein, M., Yang, Y., Zhang, X., Grillo, J., Huang, S.M., Zineh, I., Wang, Y. (2019). Physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory science: An update from the U.S. food and drug administration's office of clinical pharmacology. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(1), 21-25. [CrossRef]
 32. Wagner, C., Zhao, P., Pan, Y., Hsu, V., Grillo, J., Huang, S., Sinha, V. (2015). Application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to support dose Selection: Report of an FDA public workshop on PBPK. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 4(4), 226-230. [CrossRef]
 33. Zhao, P. (2017). Report from the EMA workshop on qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 6(2),

- 71-72. [\[CrossRef\]](#)
34. Luzon, E., Blake, K., Cole, S., Nordmark, A., Versantvoort, C., Berglund, E.G. (2017). Physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory decision-making at the European Medicines Agency. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(1), 98-105. [\[CrossRef\]](#)
 35. Mitra, A., Suarez-Sharp, S., Pepin, X.J.H., Flanagan, T., Zhao, Y., Kotzagiorgis, E., Parrott, N., Sharan, S., Tistaert, C., Heimbach, T., Zolnik, B., Sjögren, E., Wu, F., Anand, O., Kakar, S., Li, M., Veerasingham, S., Kijima, S., Lima Santos, G.M., Ning, B., Raines, K., Rullo, G., Mandula, H., Delvadia, P., Dressman, J., Dickinson, P.A., Babiskin, A. (2021). Applications of physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM) to support drug product quality: A workshop summary report. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(2), 594-609. [\[CrossRef\]](#)
 36. EMA. (2019). Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-modelling-and-simulation_en.pdf. Erişim tarihi: 15.03.2024.
 37. FDA, CDER. (2018). Guidance for industry, physiologically based pharmacokinetic analyses-format and content. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/101469/download>. Erişim tarihi: 15.03.2024.
 38. Yuvaneshwari K., Kollipara, S., Ahmed, T., Chachad, S. (2022). Applications of PBPK/PBBM modeling in generic product development: An industry perspective. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 69, 103152. [\[CrossRef\]](#)
 39. Sowmay, C., Ahmed, A., Kannan, S.P. (2023). Virtual bioequivalence in Pharmaceuticals: Current status and future prospects. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(5), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
 40. Kambayashi, A., Dressman, J.B. (2022). Towards virtual bioequivalence studies for oral dosage forms containing poorly water-soluble drugs: A physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM) approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(1), 135-145. [\[CrossRef\]](#)
 41. Gao, D., Wang, G., Wu, H., Wu, J., Zhao, X. (2023). Prediction for plasma trough concentration and optimal dosing of imatinib under multiple clinical situations using physiologically based pharmacokinetic modeling. *ACS Omega*, 8(15), 13741-13753. [\[CrossRef\]](#)
 42. Li, X., Yang, Y., Zhang, Y., Wu, C., Jiang, Q., Wang, W., Li, H., Li, J., Luo, C., Wu, W., Wang, Y., Zhang, T. (2019). Justification of biowaiver and dissolution rate specifications for piroxicam immediate release products based on physiologically based pharmacokinetic modeling: An in-depth analysis. *Molecular Pharmaceutics*, 16(9), 3780-3790. [\[CrossRef\]](#)
 43. Kesisoglou, F., Mitra, A. (2015). Application of absorption modeling in rational design of drug product under quality-by-design paradigm. *The AAPS Journal*, 17(5), 1224-1236. [\[CrossRef\]](#)
 44. Tsakalozou, E., Alam, K., Babiskin, A., Zhao, L. (2022). Physiologically-based pharmacokinetic modeling to support determination of bioequivalence for Dermatological drug products: Scientific and regulatory considerations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 111(5), 1036-1049. [\[CrossRef\]](#)
 45. Tistaert, C., Heimbach, T., Xia, B., Parrott, N., Samant, T S., Kesisoglou, F. (2019). Food effect projections via physiologically based pharmacokinetic modeling: Predictive case studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(1), 592-602. [\[CrossRef\]](#)
 46. Rebeka, J., Jerneja, O., Igor, L., Boštjan, P., Aleksander, B., Simon, Ž., Albin, K. (2019). PBPK absorption modeling of food effect and bioequivalence in fed state for two formulations with crystalline and amorphous forms of BCS 2 class drug in generic drug development. *AAPS PharmSciTech*, 20(2), 59. [\[CrossRef\]](#)
 47. Jereb, R., Kristl, A., Mitra, A. (2020). Prediction of fasted and fed bioequivalence for immediate release drug products using physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 155, 105554. [\[CrossRef\]](#)
 48. Li, A., Yeo, K., Welty, D., Rong, H. (2018). Development of guanfacine extended-release dosing strategies in children and adolescents with ADHD using a physiologically based pharmacokinetic model to predict drug-drug interactions with moderate CYP3A4 inhibitors or inducers. *Pediatric Drugs*, 20(2), 181-194. [\[CrossRef\]](#)
 49. Demir, H., Arica-Yegin, B., Oner, L. (2018). Application of an artificial neural network to predict dissolution data and determine the combined effect of pH and surfactant addition on the solubility and dissolution of the weak acid drug etodolac. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 215-222. [\[CrossRef\]](#)
 50. Wu, D., Sanghavi, M., Kollipara, S., Ahmed, T., Saini, A.K., Heimbach, T. (2023). Physiologically based pharmacokinetics modeling in biopharmaceutics: Case studies for establishing the bioequivalence safe space for innovator and generic drugs. *Pharmaceutical Research*, 40(2), 337-357. [\[CrossRef\]](#)
 51. Wu, F., Shah, H., Li, M., Duan, P., Zhao, P., Suarez, S., Raines, K., Zhao, Y., Wang, M., Lin, H.P., Duan,

- J., Yu, L., Seo, P. (2021). Biopharmaceutics applications of physiologically based pharmacokinetic absorption modeling and simulation in regulatory submissions to the U.S. Food and Drug Administration for new drugs. *The AAPS Journal*, 23(2), 31. [CrossRef]
52. Anand, O. (2021). Clinically relevant dissolution specifications: A biopharmaceutics' risk based approach: an FDA perspective. The academy of pharmaceutical sciences webinar series. Erişim adresi: https://www.apsgb.co.uk/wp-content/uploads/2021/05/Clinically-Relevant-Dissolution-Specifications-an-FDA-Perspective_-_Om-Anand.pdf. Erişim tarihi:15.03.2024.
53. Yang, Z., Sandra, S. (2019). FDA expectations in building a safe space to gain regulatory flexibility based on physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM). 2019 current state and future expectations of translational modeling strategies to support drug product development, manufacturing changes and controls workshop. Erişim adresi: <https://cersi.umd.edu/sites/cersi.umd.edu/files/Day%203-1%20Zhao%20Suarez%20LM.pdf>. Erişim tarihi:15.03.2024.
54. Suarez-Sharp, S. (2020). Utilization of PBBM/PBPK models for building a safe space and regulatory applications in support of drug product quality. Erişim adresi: https://www.simulations-plus.com/wp-content/uploads/Safe-space_GP-User-group_Suarez_final.pdf. Erişim tarihi:15.03.2024.
55. FDA, CDER. (2003). Guidance for industry- Exposure-response relationships-Study design, data analysis, and regulatory applications. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/71277/download>. Erişim tarihi:15.03.2024.
56. Suarez-Sharp, S., Lindahl, A., Heimbach, T., Rostami-Hodjegan, A., Bolger, M.B., Ray Chaudhuri, S., Hens, B. (2020). Translational modeling strategies for orally administered drug products: Academic, industrial and regulatory perspectives. *Pharmaceutical Research* 37(6), 95. [CrossRef]
57. Paraiso, R.L.M., Rose, R.H., Fotaki, N., McAllister, M., Dressman, J.B. (2020). The use of PBPK/PD to establish clinically relevant dissolution specifications for zolpidem immediate release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 155, 105534. [CrossRef]
58. Al-Tabakha, M.M., Alomar, M.J. (2020). *In vitro* dissolution and *in silico* modeling shortcuts in bioequivalence testing. *Pharmaceutics*, 12(1), 45. [CrossRef]
59. Pawestri, S. (2023). Application *in silico* modeling simulation in bioequivalence studies: A review. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 763-769. [CrossRef]
60. Zhao, L., Seo, P., Lionberger, R. (2019). Current scientific considerations to verify physiologically-based pharmacokinetic models and their implications for locally acting products. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 8(6), 347-351. [CrossRef]
61. Andreas, C.J., Rosenberger, J., Butler, J., Augustijns, P., McAllister, M., Abrahamsson, B., Dressman, J. (2018). Introduction to the OrBiTo decision tree to select the most appropriate *in vitro* methodology for release testing of solid oral dosage forms during development. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 130, 207-213. [CrossRef]
62. Lei, Z. (2018). FDA research update on the FY18 initiatives FY2018 generic drug regulatory science initiatives public workshop. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/113597/download>. Erişim tarihi:15.03.2024.
63. Loiosos-Konstantinidis, I., Hens, B., Mitra, A., Kim, S., Chiann, C., Cristofolletti, R. (2020). Using physiologically based pharmacokinetic modeling to assess the risks of failing bioequivalence criteria: a tale of two ibuprofen products. *The AAPS Journal*, 22(5), 113. [CrossRef]
64. Bego, M., Patel, N., Cristofolletti, R. (2022). Proof of concept in assignment of within-subject variability during virtual bioequivalence studies: Propagation of intra-subject variation in gastrointestinal physiology using physiologically based pharmacokinetic modeling. *The AAPS Journal*, 24, 21. [CrossRef]
65. Wendling, T., Tsamandouras, N., Dumitras, S., Pigeolet, E., Ogungbenro, K., Aarons, L. (2016). Reduction of a whole-body physiologically based pharmacokinetic model to stabilise the bayesian analysis of clinical data. *The AAPS Journal*, 18(1), 196-209. [CrossRef]
66. Yoon, M., Babiskin, A., Hu, M., Wu, F., Raney, S.G., Fang, L., Zhao, L. (2023). Increasing impact of quantitative methods and modeling in establishment of bioequivalence and characterization of drug delivery. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 12(5), 552-555. [CrossRef]
67. Laisney, M., Heimbach, T., Mueller-Zsigmondy, M., Blumenstein, L., Costa, R., Ji, Y. (2022). Physiologically based biopharmaceutics modeling to demonstrate virtual bioequivalence and bioequivalence safe-space for ribociclib which has permeation rate-controlled absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(1), 274-284. [CrossRef]