

## Veteriner İlaçlarda Biyo eşdeğerlilik Kavramı ve Türkiye' deki Yasal Bilimsel Düzenlemeler

Zeynep SOYER SARICA<sup>1</sup>, Bilal Cem LİMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan ÇETİNSAYA Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi, Kayseri-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

**Özet:** Biyo eşdeğerlilik; farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın aynı molar dozda verilişinden sonra hız ve derece bakımından biyoyararlanımlarını ve böylece oluşturdukları etkilerin, etkinlik ve güvenilirlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak ölçüde benzer olması şeklinde tanımlanabilir. Biyoyararlanımın iki temel ögesi vardır: a) İlacın absorpsiyon derecesi, b) İlacın absorpsiyon hızı. Biyoyararlanım incelemelerinde bu iki parametrenin plazma konsantrasyon- zaman eğrisine yansımalarını temsil eden 3 parametre üzerinden biyoyararlanım ve biyo eşdeğerlilik değerlendirilir. Bunlar; doruk konsantrasyon (Cmax), doruk konsantrasyon zamanı (tmax), eğrinin altında kalan alandır (EAA). Veteriner hekimlikte tedavide kullanılan ilaç müstahzarları için biyo eşdeğerlilik testlerinin uygulanmasının faydaları hasta, hekim, üretici firma, ve halk sağlığı yönünden değerlendirilebilir. Ülkemizde veteriner müstahzarlar için biyo eşdeğerlilik çalışmalarının yürütülmesi hakkında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından hazırlanmış bir yönetmelik mevcut değildir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi biyo eşdeğerlilik çalışmalarının bilimsel veri ve kurallara göre nasıl yürütüleceği konusunda firmalara yardımcı olacak ve rehberlik edecek uzmanlardan oluşmuş bir komisyonun bakanlık bünyesinde çalışması, testlerin sağlıklı yürütülmesi açısından zorunlu bir ihtiyaçtır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyo eşdeğerlilik, veteriner ilaçlar, yasal düzenleme

### Notion of Bioequivalence Veterinary Drugs and Legal Scientific Regulations in Turkey

**Summary:** Bio equivalence can be defined as, after administration in the same molar dose of two pharmaceutically equivalent commercial preparations. They are expected to be essentially same in their bioavailabilities (rate and extend of availability) and their effects, with respect to both efficacy and safety. Bioavailability has two main elements: a) the degree of drug absorption b) the speed of drug absorption. In bioavailability studies, these two main elements are reflected as 3 parameters, plasma concentration – time curve graphic. Moreover, bioavailability and bioequivalence can be evaluated via these three parameters which are; maximum concentration (Cmax), maximum concentration time (tmax), and Area Under Curve (AUC). Bioequivalence tests of drugs used in veterinary medicine can be benefitted by patients, veterinarians, manufacturers and public health. In Turkey, there are no bio equivalence regulations made by Ministry of Agriculture and Rural Affairs do not exist yet. As in developed countries, a committee consisted of people with knowledge of bioequivalence studies should be established in the Ministry of Agriculture and Rural Affairs, and this committee should come up with regulations which help and guide for the bioequivalence studies.

**Key Words:** Bioequivalence, veterinary drugs, regulation

### Giriş

Veteriner ilaçlarda biyo eşdeğerlilik düzenlemeleri AB ülkelerinde 1990 yıllarda başlamıştır. Son 20-30 yıllık süreçte ülkemizde endüstrileşmiş hayvancılığın gelişmesi ve yetiştiricilerin bilinçlenmesi ile birlikte veteriner ilaç ve yetiştiricilik ürünlerinin üretim ve ithalatında artışlar olmuş, binlerce müstahzar kullanıma sunulmuştur. Türkiye'de veteriner ilaçlarının üretimi, pazarlanması ve kontrolüne ilişkin olarak ilaçların ruhsatlandırılması, üretim, pazarlama ve tüketimini düzenleyen etkili bilimsel ve yasal bir denetimden söz etmek oldukça zordur. Özellikle biyo eşdeğerlilikle ilgili çalışmalara temel oluşturacak yasal ve bilimsel düzenlemeler henüz ülkemizde gerçekleştirilmemiştir. Bu derlemede

biyo eşdeğerlilikle ilgili yasal ve bilimsel düzenlemelere temel oluşturulacak konular hakkında bilgi verilecektir.

İlaç eşdeğerlilikleri farklı şekillerde incelenebilir: Farmakolojik eşdeğerlilik; bu iki ayrı farmasötik şeklin içinde kimyasal olarak farklı ancak vücutta aynı etkin molekülleri ortaya çıkaran ve aynı farmakolojik etkiye yol açan moleküllerin katıldığı durumdur. Kimyasal eşdeğerlilik ise iki müstahzarın aynı etken maddeyi içermesidir. Kimyasal bakımdan eşdeğer olan farklı ilaçların ve aynı ilacın farklı zamanlarda üretilen örneklerinin biyoyararlanımları farklı olabilir. Terapötik eşdeğerlilik; bir müstahzarın, etkililiği ve güvenliği daha önceden saptanmış başka bir müstahzarla aynı etkin maddeyi içermesi ve aynı etkililik ile güvenliliği klinik olarak göstermesi halidir. Klinik açıdan önemli olan terapötik eşdeğerlilikdir. Pratik önemi

yoktur, saptanması zordur, gösterge olarak genellikle biyoeşdeğerlik esas alınır. Farmasötik eşdeğerlilik ise iki farklı müstahzarın, aynı etkin maddenin veya maddelerin aynı molar miktarını, aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller (tablet, kapsül, ampul gibi) içinde içermesidir; biyoeşdeğerlilik için gereklidir ancak yeterli değildir. Bu durumda aynı türden farmasötik şekle aynı maddenin aynı miktarda katılması söz konusudur. Bu farmasötik şekillerde taşıyıcı maddelerin miktarı eşit olmasa bile etken madde miktarının aynı olup olmadığına bakılır. Biyoeşdeğerlilik ise; farmasötik eşdeğer iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmesinden sonra biyoyararlanımlarının (absorpsiyon hız ve derecesi boyutlarıyla) ve böylece terapötik etkilerinin hem etkililik (efikasite) hem de güvenlik bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasıdır. Biyoeşdeğerlilikde incelenen ilaçların plazma yoğunluk- zaman eğrisi birbiriyle çakışmalıdır. Kimyasal eşdeğerlilik, aynı etken maddeyi aynı miktarda içeren ve aynı dozda kullanılan, değişik farmasötik şekillerdeki bir ilacın resmi kaynaklarda bahsedilen fiziko-kimyasal özellikleri taşımasıdır. Ancak farmasötik şeklin endüstriyel düzeyde yapımı sırasında rol oynayan çeşitli teknik faktörlerden dolayı, yapımcı firmanın aynı anda ürettiği farmasötik şekillerin her biri içindeki ilaç miktarı tam olarak aynı olmayabilir. Bu nedenle müstahzarların ambalajı üzerinde belirli miktarlardan % 10' u geçmeyen bir oranda eksik ya da fazla oranda etken madde olabileceği uyarısı vardır. Ancak bu hoşgörü aralığı güçlü etkili ve terapötik indeksi düşük ilaçlarda %10 dan daha düşük oranda olmalıdır. Klinik eşdeğerlilik: Aynı canlıya aynı dozda veya doz aralığında verildiğinde aynı tedavi edici etkinliği gösteren, ayrıca farmakolojik, kimyasal ya da farmasötik eşdeğer ilaçları veya ilaç şekillerini ifade eder (4, 5, 10, 13, 14, 16).

Görüldüğü gibi kimyasal eşdeğerlilik farmasötik eşdeğerlilik için ve farmasötik eşdeğerlilik de biyoeşdeğerlilik için gerekli ön koşul durumundadır. Bir de müstahzarlar arasında terapötik eşdeğerlilik vardır. Terapötik eşdeğerlilik; bir müstahzarın etkinliği ve güvenilirliği saptanmış başka bir müstahzar ile aynı etken maddeyi veya terapötik molekül kısmını içermesi ve aynı etkinlik ve güvenilirliği klinik olarak göstermesi şeklinde tanımlanır. Burada sözü edilen terapötik molekül terimi, ön ilaçlara veya ilaçların farklı tuz veya vücutta parçalanmış ester şekillerine uygulanabilen bir kavramdır. Terapötik eşdeğerlilik ile klinik eşdeğerlilik aynı anlamda kullanılmaktadır. İlaçların üretimi koşullarına bağlı değişiklikler nedeniyle farklı firmalara ait iki ürünün ve bir firmanın aynı anda veya farklı zamanlarda ürettiği farmasötik şekillerin farmasötik

eşdeğerliliği farklı olabilir. Bunun sonucu o preparatlarla yapılan tedavilerde farklı plazma – zaman eğrileri oluşur ve hekimler böyle durumlarda tercihlerini söz konusu ilaçlar için biyoeşdeğerlilik testlerine göre belirlerler. Bu nedenle yapılan çalışmalar konu ile ilgili yasal otoritenin düzenlemeleri çerçevesinde hekimler ve toplumla paylaşılmalıdır (2, 5, 10, 13, 14, 16).

### **Biyoeşdeğerliliğin Deneysel Olarak Saptanması**

Biyoeşdeğerliliğin belirlenmesinde öncelikle önerilen metod, etken maddenin kan konsantrasyonu- zaman eğrisinin belirlenmesi esasına dayanır. Aynı ve uygun deney şartları altında iki ürünün biyoyararlanımları kabul edilebilir sınırlar arasında olduğu takdirde iki ürün biyoeşdeğer kabul edilir. Biyoyararlanım verilen ilacın sistemik dolaşıma geçen kısmı olarak özetlenebilir. Müstahzarların biyoeşdeğerliliğinin deneysel olarak belirlenmesi, onların biyoyararlanımlarının ve biyoyararlanım esasını teşkil eden absorpsiyonla ilişkili olan in vitro ve in vivo parametrelerin ölçülme ve karşılaştırılması suretiyle yapılır (1, 5, 11,15).

**İn Vitro Denemeler:** İn vitro deneylerin kısıtlı ölçüde öngörülmesi vardır. Bu deneylerde aynı sonuç veren iki ilacın klinik deneylerde her zaman aynı sonucu vermeleri gerekmez. Bunun yanında klinik deneylerin fazla sayıda gönüllü veya hasta denekler üzerinde yapıldığı, uzun ve masraflı incelemeler gerektirdiği göz önüne alınırsa, in vitro deneylerin kısa zamanda ve basit tekniklerle yapılması nedeniyle pratik ve ekonomik değeri vardır. Yani in vitro testler gerçekte biyoyararlanımın bir göstergesini oluşturabilir. Ancak bu testler katı farmasötik formlar için uygundur (11).

Çeşitli ülkelerin farmakopelerinde veya yarı resmi formüllerinde kabul edilen başlıca iki önemli in vitro test vardır:

**Dissolüsyon Hızı Testi:** Katı farmasötik şekildeki ilacın yapay mide ya da barsak suyu gibi belli ortamlarda, 37° C gibi belli koşullarda çözünme hızı saptanır. Bu testin sonucu genellikle ilacın farmasötik şeklinin mevcut miktarlarının % 50' ninin çözünmesi için geçen süre olarak değerlendirilir. Eğer ilaç uygulama yerinden (örneğin gastrointestinal kanaldan) gerçekte çabuk absorbe edilen ancak absorpsiyon hızı farmasötik şeklinin dissolüsyonu tarafından kısıtlanan bir ilaçsa bu durumda in vitro testlerin ilacın verileceği canlıdaki absorpsiyon hızının öngörülmesi bakımından değeri genellikle yüksektir. Bunun aksi durumda ise; yani ilacın dissolüsyonu hızlı fakat absorpsiyonu yavaş ise bu durumda dissolüsyon hızı testinin öngörülmesi değeri düşüktür (11).

Dissolusyon hızı testi ilaç araştırmalarında başlıca dört amaçla kullanılır (12):

- Yeni ilacın farmasötik geliştirme programı çerçevesinde, klinik denemelerde kullanılacak formülasyonlarını karşılaştırmak ve bunlardan en uygun gözükene bu dönemdeki in vitro biyoyararlanım veya biyoedeğerlilik denemelerinde kullanmak için seçmek (12)
- Farmasötik üretim sırasında serilerin süreç kontrollerinin ve kalite güvencesinin öğelerinden biri olarak kullanmak ve özellikle seriler arası kalite doğrulamak amacıyla yapılır. Aynı şekilde, klinik deneme döneminde kullanılan ilaç ürünü ile üretim döneminde yapılan ürünün biyoyararlanımını dolaylı olarak karşılaştırmak (12)
- Seçilmiş jenerik ürünlerin referans ürünle biyoedeğerliliğini kanıtlamak için in vitro dissolüsyon testini in vivo biyoedeğerlilik denemelerinin yerine kullanmak; bu seçilmiş ilaçlar genellikle biyoyararlanım sorunu oluşturmayan ilaçlar ve in vivo/ in vitro biyoyararlanım ilişkisi açık seçik gösterilmiş ilaçlardır (12)
- İn vivo biyoedeğerlilik denemelerinden önce test ve referans ürünün karşılaştırmalı in vitro dissolüsyonunun benzerliğini araştırmak suretiyle bu ürünlerin karşılaştırmalı biyoyararlanım bakımından ön incelemesini yapmak, diğer bir değişle in vitro dissolüsyon testini in vivo biyoedeğerliliğin tamamlayıcısı olarak kullanmak (12).

X- Işını Disfraksiyon Testi: Bazı ilaçların çeşitli kristal şekilleri (polimorf tipleri) vardır ve her bir şeklin dissolusyon hızı farklıdır. Söz konusu test, ilacın kristal yapısını ortaya çıkarmak suretiyle onun dissolüsyon özelliğinin dolaylı olarak tespitini sağlar (11).

İn Vivo Testler: Klinik denemeler olarak da adlandırılan bu testlerde biyoyararlanımı belirlenmiş referans ürün seçilerek, klinik ve toksikolojik deneylerde uygulanan yol ile biyoedeğerlilik değerlendirilmeli, referans ürün ile test ürün etken madde bakımından  $\pm$ % 5 den fazla fark göstermemelidir. Denemelerde ilacın kullanılacağı hedef türler seçilmeli, ağırlık, yaş, cinsiyet beslenme gibi yönlerden homojen yeterli sayıda gruplar oluşturulmalıdır. Denemelerde genelde önerilen dozlar tercih edilir (16).

İn vivo biyoedeğerlilik çalışmalarının iki farklı dönemi vardır: a) Klinik Dönem: Kan örneklerinin alındığı dönemdir. b) Biyoanaliz Dönemi: Kan örnekleri alınıp santrifüj edildikten sonra çıkarılan

plazma ya da serum gibi örneklerin içindeki ilaç konsantrasyonunun ölçüldüğü dönemdir (8, 12). Kan düzeyi profilinin belirlenmesinde;1) Doruk Konsantrasyon (Cmax): Sistemik dolaşımdaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu ifade eder. Farmakolojik etkinin maksimum şiddeti ile bağlantı gösterir. Genellikle ug/ml ya da birim/ ml olarak ifade edilir. 2) Doruk Konsantrasyon Zamanı (tmax): İlacın verilisinden sistemik dolaşımdaki konsantrasyonun doruğa çıkmasına kadar geçen zamandır. Biyolojik cevabın yani farmakolojik etkinin başlama süresi ile doruk seviyeye erişme süresi genellikle ilişkilidir. Özellikle ağı gibi akut durumların tedavisinde kullanılan ilaçlar için önemlidir. 3) Eğrinin Altında Kalan Alan (EAA): Absorbe edilen ilaç miktarının kaba bir ölçüsüdür. Genellikle  $\mu$ g/ml x saat olarak ifade edilir. Bir müstahzarın yukarıda sayılan üç değerin biyoedeğerlilik bakımından karşılaştırma tabanını teşkil eden müstahzarların, yani referans müstahzarın değerlerine göre %80-%125 arasında olması halinde iki ürünün biyoedeğer olduğu kabul edilir. Ayrıca EAA, tmax ve Cmax gibi farmakokinetik parametrelerde uygulama modellerine göre tercih edilir (2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 14, 16).

Veteriner hekimlikte tedavide kullanılan ilaç müstahzarları için biyoedeğerlilik testlerinin uygulanmasının faydaları hasta, hekim, üretici firma, ve halk sağlığı yönünden değerlendirilebilir. Bir hastalığın başarılı şekilde sağaltılması teşhisin doğru yapılmasına ve uygun ilaç kullanımına bağlıdır. İlacın arzu edilen farmakolojik etkisinin tam olarak ortaya çıkması ilacın sadece ihtiva ettiği etken madde miktarı ile değil, aynı zamanda kalite ve güvenliğine de bağlıdır. Aynı etken maddeyi ihtiva eden aynı kullanım alanı, aynı tür ve aynı yoldan kullanım için sunulmuş değişik firmalara ait çok sayıda ilaç müstahzarı bulunmaktadır. Hekimin kullandığı veya reçetesi doğrultusunda tüketicinin doğru şekilde kullanıp da ilaçtan beklenen etkinin tam olarak ortaya çıkmaması durumunda tüketicinin hakkı korunmamış olur. Tüketici riskini kontrol altına almak ve hekim ile tüketicinin aklında ilacın güvenilirliği hakkında oluşabilecek sorulardan korumak için biyoedeğerlilik testlerinin yapılması yararlı olur (14, 17).

Bunun yanında fazla para ve emek harcayarak kaliteli ve güvenli bir müstahzar sunan üreticinin hakkını korumak için de biyoedeğerlilik testlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu testlerin resmi kurumlarca yapılmasının zorunlu kılınması ilaç firmalarının AR- GE' ye önem vermesini ve ticarete rekabet edilebilecek kalitede ürün üretmesini teşvik edecektir (17).

Halk sağlığı açısından da biyoeşdeğerlilik çalışmaları, hayvansal gıdalarda kalıntı problemlerinin azaltılması ve gıda güvenliği yönünden önemlidir. Biyoeşdeğerlilik çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilip, sonuçta verilen kararların doğru olması üretici, tüketici ve ülke ekonomisi açısından oldukça önemlidir (17).

### **Biyoyararlanımı Etkileyen Müstahzarla İlgili Unsurlar**

Farmasötik müstahzarlar arasındaki biyoyararlanım farkları özellikle katı farmasötik şeklindeki ilaçlar için söz konusudur. Solüsyon halindeki müstahzarlarda eğer kimyasal bakımdan eşdeğer ise, biyoyararlanım açısından fazla bir fark görülmez. Görülse bile bu farklar müstahzarlardan daha çok kullanan kişilerin biyolojik bakımdan gösterdikleri farka bağlı olabilir (12).

Katı farmasötik şekillerin içeriğinde aktif madde yanında farmasötik şekil yapım tekniği bakımından gerekli dolgu maddeleri, bağlayıcı maddeler, lubrikan maddeler gibi yardımcı maddeler bulunur. Bu şekildeki müstahzarların biyoyararlanımlarındaki farklılık kısmen ilacın fizikokimyasal özelliği ve yardımcı maddelerden ve kısmen de yapım tekniğine ait mekanik işlemlerden kaynaklanır.

Biyoyararlanım bakımından farklılığa yol açan müstahzarlarla ilgili faktörler aşağıdaki gibi özetlenebilir (12):

1- Dozaj Şekli: Katı şekiller biyoyararlanım değişkenliği bakımından büyükten küçüğe doğru şu şekilde sıralanabilir:

- a) Yavaş salınımlı farmasötik şekiller
- b) Barsak kaplamalı tabletler
- c) Film kaplı tabletler
- d) Drajeler
- e) Normal tabletler
- f) Kapsüller
- g) Çiğneme tabletleri

Süspansiyonlar solüsyonlara göre nispeten daha fazla değişkenlik gösterir (3).

2- İlacın İyonizasyon Derecesi ve Lipid/ Su Partisyon Katsayısı

3- Katı Şeklin Dissolüsyon Hızı

4- Tuz Şekli

5- Partikül Büyüklüğü

6- Kristal Şekil ve Solvasyon Durumu

7- Yardımcı Maddelerle Etkileşme

8- Kompleks Oluşumu

### **Türkiye' de Durum**

Ülkemizde veteriner ilaçlarının ruhsatlandırılması, üretim, pazarlama ve tüketim düzenlemeleri 'Tıbbi Ve İspençiyari Müstahzarlar Kanunu' isimli 26.05.1928 yılında kabul edilen 1262 sayılı yasa ile düzenlenmeye başlanmıştır. Bugün de geçerli olan bu kanuna göre, veteriner ilaçlarının kimyasal analizleri, akut, subakut ve kronik toksisite testleri, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı aracılığıyla Sağlık Bakanlığına bağlı Refik Saydam Hıfzısıhha kurumuna verilmiştir. Bu kurumda biyoeşdeğerlilik çalışmaları ise 'Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik' kapsamında değerlendirilmektedir. Veteriner ilaçları için biyoeşdeğerlilik çalışmalarının yürütülmesi hakkında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından hazırlanmış bir yönetmelik mevcut değildir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi biyoeşdeğerlilik çalışmalarının bilimsel veri ve kurallara göre nasıl yürütüleceği konusunda firmalara yardımcı olacak ve rehberlik edecek uzmanlardan oluşmuş bir komisyonun bakanlık bünyesinde çalışması, testlerin sağlıklı yürütülmesi açısından zorunlu bir ihtiyaçtır (4, 6, 9,17).

Veteriner müstahzarların ruhsatlandırılmasından sorumlu bakanlık; ilaçların etkinlik, güvenlik ve kalitesini değerlendiren birimi ve oluşturulması önerilen komisyonun özellikle oral yolla sistemik etki amaçlı kullanılan katı farmasötik formdaki antibakteriyel, antihelmentik ve damar içi yol dışında parenteral yolla kullanılan antibakteriyel ve yine parenteral yolla kullanılan anthelmentik ilaçlarda biyoeşdeğerlilik çalışmalarına önem vermelidir. Çünkü bu grupta yer alan ilaçlar veteriner hekimlikte kullanılan ilaçların arasında en büyük paya sahiptir. Biyoeşdeğerlilik çalışmaları konusunda ilaç üreticisi firmalar bilgilendirilmeli ve işbirliğine gidilmelidir. Veteriner ilaçları hakkındaki mevcut yönetmelik gelişmiş ülkelerdeki biyoeşdeğerlilik çalışmalarında uygulanan kural ve düzenlemelerle uyumlu hale getirilmelidir (17).

### **Kaynaklar**

1. Aiello S.E, eds., 1998. *Merck Veterinary Manual*. Eighth Edition. New Jersey: Merck&Co, p. 1653
2. Anadon A, M R Martinez- Larranaga, J Iturbe at all. 2001. Pharmacokinetics and residues of ciprofloksasin and its metabolits in broiler chickens. *Res in Vet Sci*, 71: 101-109.

3. Atta AH, Sharif L, 1997. Pharmacokinetics of ciprofloxacin following intravenous and oral administration in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Therap*, 20: 326-329.
4. Bökesoy T. A, Çakıcı İ, Melli M, 2000. *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı*. Ankara . Gazi Kitabevi, s. 26.
5. Dökmeci İ. 2000. *Farmakoloji Temel Kavramlar*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, s. 50-52.
6. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, 1999. *Resmi Gazete*, Sayı 21942.
7. Garcia Ovando H, Gorla N, Luders C at all. 1999. Comparative Pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in chickens. *J Vet Pharmacol Therap*, 22: 209-212.
8. Hardman G.J, Limbird L.E, Molinoff P.B, Ruddon R. W, Goodman Gilman A, 1996. *Goodman@ Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition. Newyork. The McGraw- Hill Comp, p.1065-1072.
9. İkinci Türk Veteriner Hekimliği Kurultayı, Komisyon Raporları.11-12 Ekim 2002, Ankara-Türkiye.
10. Kaya S, Piriñçi İ, Bilgili A. 2000. *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji* Birinci Cilt İkinci Baskı. Ankara. Medisan Yayınevi, s. 62.
11. Kayaalp O, 1987. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Birinci Cilt Dördüncü Baskı. Ankara: Toraman ve Ulucan Matbaası, s. 475- 482.
12. Kayaalp O, 2005. *Klinik Farmakoloji Temel Esasları ve Temel Düzenlemeler*. Üçüncü Baskı. Ankara: Hacettepe TAŞ, s. 408- 416.
13. Oktay Ş, Berkman K, Onat F, Gören Z, eds.,1998. *Farmakoloji "Lippincott's Illustrated Review Serisinden"*. İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s.6-7
14. Soyer Sarıca Z. 2006 Kanatlılarda kullanılan siprofloksasin içeren iki farklı spesiyalitenin etçi piliçlerde biyoeşdeğerliliklerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Erciyes Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji Toksikoloji Programı. Kayseri.
15. Soyer Sarıca Z, Liman B.C. 2008. Kanatlılarda kullanılan siprofloksasin içeren iki farklı spesiyalitenin etçi piliçlerde biyoeşdeğerliliklerinin karşılaştırılması. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*,17 (1):23-30
16. Sumano LH, Gutierrez OL, Zamora MA. 2001. Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *J Vet Pharmacol Therap*, 24: 309-3.
17. Traş B, Elmas M, 2005. Biyoeşdeğerlilik. *Birinci Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi Bildiri Kitabı*. Eylül 22, Ankara-Türkiye.

**Yazışma Adresi :**

Uzm. Veteriner Hekim Zeynep SOYER SARICA  
 Erciyes Üniversitesi  
 Tıp Fakültesi  
 Hakan ÇETİNSAYA Deneysel ve Klinik Araştırma  
 Merkezi TALAS/ KAYSERİ  
 0352 437 49 37/ 24414  
 zeynepsoyer\_94@hotmail.com