

**KANATLILARDA KULLANILAN SİPROFLOKSASİN İÇEREN İKİ FARKLI
SPEŞİYALİTENİN ETÇİ PİLİÇLERDE
BİYOŞEĞERLİLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI***
**The Comparison of Bioequivalence of two Different Specialites Including
Ciprofloxacin Used in Broiler Chickens**

Zeynep SOYER SARICA¹, BİLAL Cem LİMAN²

Özet : Bu çalışmada piyasada veteriner sağaltım amaçlı satılan iki farklı siprofloksasin preparatının biyoeşdeğerliğinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmada, 30 günlük 21 adet dişi etçi piliç kullanıldı. Hayvanlar 30 gün boyunca aynı yemle beslenip aynı ortamda tutularak fizyolojik denklik sağlanan yetiştirme çiftliğinden temin edildi. Daha sonra tesadüfi olarak biri kontrol (Grup 1), ikisi deneme (Grup 2 ve Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. 30. günün sonunda kontrol grubundaki piliçlere kanat altı venasından 5 mg/ kg dozunda siprofloksasin etken maddesi, diğer iki gruptaki hayvanlara ise iki farklı siprofloksasin preparatının her biri bir gruba olacak şekilde 5mg/ kg dozunda kursak içi yol ile verildi. İlaçların verilmesini takiben bütün gruplardaki hayvanlardan eş zamanlı olarak 0.08, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde, kan örnekleri alındı ve alınan örneklerin serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar, analizler gerçekleştirilinceye kadar -20°C derin dondurucuda saklandı. Daha sonra serum siprofloksasin konsantrasyonu agar jel difüzyon yöntemi kullanılarak tayin edildi. Farmakokinetik hesaplamalar, eşitlikleri esas alan farmakokinetik paket programda yapıldı. Elde edilen sonuçların istatistik analizleri SPSS 10. 0 istatistik paket programında gerçekleştirilerek verilere tek yönlü varyans analizi ve Duncan testi uygulandı. Damar içi uygulamayı takiben hızlı bir dağılım ve yavaş bir eliminasyon fazı gözlemlendi. Kursak içi uygulamayı takiben hızlı ve geniş ölçüde emilim gözlemlendi. Sonuç olarak; kursak içi uygulanan siprofloksasin müstahzarları, ortalama serum konsantrasyonları ve $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, ortalama etki süresi, egrinin altında kalan alan ,doruk konsantrasyon zamanı, doruk konsantrasyon ve mutlak biyoyararlanım olmak üzere farmakokinetik değişkenler değerlendirildiğinde ve aynı zamanda egrinin altında kalan alan ,doruk konsantrasyon zamanı, doruk konsantrasyon değerleri referans preparatla karşılaştırıldığında, mutlak biyoyararlanım değerinin belirtilen %80-%120 aralığında olduğu , doruk konsantrasyon zamanı ve doruk konsantrasyon değerlerinin ise belirtilen sınırlar altında kaldığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Siprofloksasin, biyoeşdeğerlilik, etçi piliç

Summary : Aim of this study is to analyze the bio equality comparisons of two different specialty of ciprofloxacin used with the birds and chickens. In this work it is aimed to search the bio equality of two different preparations of veterinary medication sold in the market. 21 30 day-old broiler chicken is used in the work. Chickens were fed on the same food and they were kept under the same physiological conditions for 30 days. Later they were randomly chosen as one control group (group 1) and two experimental groups (group 2-3). At the end of the 30th day, chickens in the control group were given ciprofloxacin under wing vein with the dose of 5 kg /mg, and the other animals in the other two groups were given a different ciprofloxacin preparations in crawl at the rate of 5 kg/mgr each . After the injection of medicine, blood samples of the animals in the all groups were taken on the 0.08 0.25 0.75 1 2 4 6 8 12 and 24 hours and the bloods were centrifuged for 5 minutes/at 3000 rpm and thus the serum was prepared. Obtained serums were kept under the -20 C deep freeze condition the analyzes were done. With the agar gel diffusion plasma ciprofloxacin concentration was determined. Pharmacokinetic calculations were done by the package application. Statistical analyzes of the obtained results are done by the SPSS 10. windows statistical application and single way variants analyzes and Duncan tests were applied to the data by this application. After application into the vine, fast distribution and slow elimination phase is seen. After the crawl application, fast and widel absorption is seen. As a result, in crawl application, when commercial preparations of ciprofloxacin are examined with average serum concentrations $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, AUC, t_{max} , C_{max} , F pharmacokinetic variables compared with AUC, t_{max} , C_{max} values of referance preparations, F values can be seen between %80-%120 range; t_{max} , C_{max} values are seen below the desired values.

Key words: Ciprofloxacin, bioequivalence, broiler chicks

¹ Bilim Uz.Erciyes Ün.Vet.Farmakoloji Tok. AD, Kayseri

² Prof.Dr.Erciyes Ün.Vet.Fak.Farmakoloji Tok, Kayseri

Geliş Tarihi : 14.02.2008 Kabul Tarihi : 07.04.2008

***Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBY- 04- 03 nolu proje ile desteklenmiştir.**

İlaçlarda aranan en önemli özelliklerden biri kullandıkları süreler içinde uygulandıkları dozlarda tedavinin gerçekleşmesidir. Günümüzde aynı etken maddeyi içeren aynı formülasyonda pek çok ilaç piyasada bulunmaktadır. Etken maddelerinin aynı olması sebebiyle, bu ürünlerin sağaltıcı etkinliklerinin de birbirlerine eş olması gerekir. Eğer bu durumun aksi söz konusu ise, kullanılan ilaçtan beklenen sonuç alınmaz ve hastalıklar sağaltılamaz. Hatta terapötik cevabın oluşmaması sebebiyle ilacın dozunun artırılması bile gündeme gelebilir. Sonuçta, aşırı ilaç kullanımına bağlı ekonomik kayıplar, ilaç kalıntısı nedeniyle hayvansal ürün kalitesinde düşüş ve hastalık etkenlerinin antibiyotik ilaçlara direnç kazanması söz konusu olabilir. Her ne kadar veteriner ilaçları içinde yeni çıkan bir ürünün referans ürüne göre biyoeşdeğerlilik denemelerinin yapılması ve eş olduğu takdirde, piyasaya sürülmesi zorunlu olsa da, denetimler beşeri ilaçlarda olduğu gibi yapılamamaktadır. İlaç; piyasaya sürüldükten sonra da bazen piyasadan toplanarak kalite kontrolleri ve biyoeşdeğerlilik durumları ile ilgili denetimler yapılamamaktadır. Bu nedenle hem sağaltım indeksinin geniş olması, hem de dirençlilik mekanizması gereği antibiyotiklere karşı bakterilerde dirençlilik insidensinin düşüklüğü, bunların kullanımını her geçen gün artırmaktadır. Dünyada pek çok ülkede 1990 yılından itibaren beşeri ilaçların yanı sıra veteriner hekimlikte kullanılan ilaçlarda da biyoeşdeğerlilik çalışmalarına yasal düzenlemeler getirilmiştir. Biyoeşdeğerliliğin klinik olarak önemi hekimi aynı etken maddeyi aynı miktarda içeren iki farklı üründen birini diğerinin yerine belli endikasyonda kullanmak zorunda kaldığı zaman ortaya çıkar.

Biyoyararlanımın iki temel ögesi vardır:

- İlacın emilim derecesi
- İlacın emilim hızı

Biyoyararlanım incelemelerinde bu iki parametrenin plazma konsantrasyon- zaman eğrisine yansımalarını temsil eden 3 parametre üzerinden biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik değerlendirilir:

Doruk Konsantrasyon (Cmax): Sistemik dolaşımdaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu ifade eder. Farmakolojik etkinin maksimum şiddeti ile bağlan-

tı gösterir. Genellikle $\mu\text{g/ml}$ ya da birim/ml olarak ifade edilir.

Doruk Konsantrasyon Zamanı (tmax): İlacın verilişinden sistemik dolaşımdaki konsantrasyonun doruğa çıkmasına kadar geçen zamandır. Biyolojik cevabın yani farmakolojik etkinin başlama süresi doruk seviyeye erişme süresi ile genellikle ilişkilidir. Bu ilişki özellikle ağrı gibi akut durumların tedavisinde kullanılan ilaçlar için önemlidir.

Biyoeşdeğerliliğin belirlenmesinde öncelikle önerilen metot etken maddenin kan konsantrasyonuzaman 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; damar içi yol dışında diğer yollarla (ağız, kas içi ya da deri altı gibi) verildiği durumda, bir maddenin uygulama yerinden emilip dolaşıma geçen miktarını veya oranını tanımlar ve F değeri olarak bilinir.

Bu çalışmada, kanatlılar için kullanıma sunulan ve iki farklı firmanın aynı formülasyondaki siprofloksasin preparatı (Siprofloksasin A ve Siprofloksasin B), serum konsantrasyonları ve bazı farmakokinetik parametre değerlerine göre biyoeşdeğerlilik yönünden araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma "Etik Kurul" ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Deneylerde kullanılan hayvanlar özel bir tavuk yetiştirme çiftliğinden temin edildi. Çiftlikteki hayvanlar günlük halde alınıp aynı ortamda ve aynı ısıda 30 gün boyunca aynı yemle beslenerek yetiştirildi. Böylece fizyolojik denklik sağlandı. Bu süre boyunca kontrol ve deneme gruplarına antibiyotik içermeyen bazal rasyon verildi. İçme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. 30. günde 21 adet dişi etçi piliç alınıp, biri kontrol grubu olmak üzere her grupta 7 hayvan olacak şekilde rastgele 3 grup oluşturuldu. Hayvanların 24 saatlik örnek alma periyodu boyunca birbirleriyle temasları, oluşturulan özel barındırma sisteminde engellendi. Hayvanların isimlendirilmesi; ayak bileklerine takılan bileklere, hayvanın ait olduğu grup ve hay-

vana verilen harflerle isimlendirme şeklinde yapıldı. Birinci gruptaki hayvanlara kanat altı venasından 5 mg/kg dozunda siprofloksasin etken maddesi verildi. İkinci ve üçüncü gruptaki hayvanlara ise sırasıyla sonda yoluyla kursak içi olarak siprofloksasin A ve siprofloksasin B uygulandı. İlacın verilmesini takiben bütün gruplardaki hayvanlardan 0.08, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24. saatlerde her seferde ortalama 2 ml kan alındı. Alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar - 20 ° C derin dondurucuda muhafaza edildi. Analizler Bennet ve arkadaşlarının (1) bildirdikleri mikrobiyolojik metoda göre yapıldı. Bu metoda göre; daha önceden hazırlanıp sterilize edilen cam petrilere önce 10 ml base agar döküldü. Soğuduktan sonra üzerlerine eşit aralıklarla, 100 µl hacme sahip kuyucuklar oluşturacak şekilde steril porselen boncuklar yerleştirildi. Boncuklar base agarın üzerinde iken, aynı petrinin içerisine; içinde 10 µl/ 100 ml oranında E. coli (ATCC 25922) suşu eklenmiş seed agar 15 ml miktarında döküldü ve soğumaya bırakıldı. Soğuduktan sonra yine steril ortamda boncuklar petrilere çıkarıldı. Boncukların steril ortamda agardan çıkarılmasıyla oluşan kuyucuklara, alınan kanlardan elde edilen serumlar 100 µl miktarda eklendi. Petrilere üzerine, ekilen her serumun elde edildiği denek, serumun elde edildiği kanın alındığı saat, ait olduğu grup ve denek, önceden yapılan numaralandırma sistemine göre cam kalemi ile yazıldı. Daha sonra ekim yapılan petrilere 37° C' lik etüvde 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda agarda oluşturulan kuyucukların etrafında serumdaki antibiyotige bağlı bakteriyel üremede inhibisyon oluştuğu gözlemlendi. Oluşan alanlar, dijital kumpasla ölçüldü. Çıkan değerlerden miktar tayinleri yapılarak farmakokinetik hesaplamalara geçildi. Farmakokinetik hesaplamalarda temel alınan parametreler; $t_{1/2\alpha}$ uygulanan ilacın dağılım yarı ömrü, $t_{1/2\beta}$ uygulanan ilacın atılım yarı ömrü, ortalama etki süresi (MRT) ilacın ortalama etki gösterdiği süre, eğrinin altında kalan alan (EAA), emilime uğrayan ilaç miktarının serum konsantrasyon- zaman eğrisinin altında kalan alanı, t_{max} ilacın verilmesinden sistemik dolaşımdaki konsantrasyonun doruk değere çıkmasına kadar geçen zaman, C_{max} sistemik dola-

şımdaki doruk ilaç konsantrasyonu ve biyoyararlanım (F) damar içi yol dışında diğer yollarla (ağız, kas içi ya da deri altı gibi) verildiği durumda, bir maddenin uygulama yerinden emilip dolaşıma geçen miktarını veya oranı olarak tanımlanabilir. Farmakokinetik hesaplamalar Schumaker'in (2) bildirdiği eşitlikleri esas alan farmakokinetik paket programda yapıldı. Elde edilen sonuçların istatistik analizleri SPSS 10.0 istatistik paket programda gerçekleştirildi. Bu programda verilere tek yönlü varyans analizi ve Duncan testi uygulandı.

BULGULAR

Kursak içi uygulamayı takiben siprofloksasin preparatları ve damar içi siprofloksasin standardının serum konsantrasyon- zaman eğrisi ile farmakokinetik değişkenleri sırası ile tablo I ve tablo II'de verildi.

İlacın damar içi verilmesini takiben serum konsantrasyon- zaman eğrisi incelendiğinde, dağılımın iki kompartmanlı modele uygunluk gösterdiği anlaşıldı ve farmakokinetik hesaplamalar buna göre yapıldı.

Kursak içi emilim yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$) grup 2' de $0,386 \pm 0,346$ saat, grup 3' de $1,609 \pm 1,368$ saat bulundu. Biyoyararlanım değerleri ise; grup 2 için % 47,96 grup 3 için % 55,13 bulundu.

Damar içi uygulamadan sonra ise siprofloksasin standardında hızlı bir dağılım ve yavaş bir eliminasyon seyri gözlemlendi. $t_{1/2\alpha}$ tanımlı yarılanma ömründe 0,183 saat, $t_{1/2\beta}$ tanımlı yarılanma ömründe ($t_{1/2\beta}$) 4,4 saat olduğu saptandı.

Özellikle $t_{1/2\alpha}$ değişkeni bakımından gruplar arası farklılıklar önemli bulundu ($p < 0,05$). Aynı durum EAA değişkeni içinde geçerliydi. MRT ve $t_{1/2\alpha}$ içinde gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulundu. Kursak içi uygulamayı takiben oluşan serum konsantrasyon değerlerinin zamana göre bifazik bir değişim gösterdiği belirlendi.

Zamana göre serum konsantrasyon değerleri Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo I. Siprofloksasin standardının damar içi (grup 1) ve siprofloksasin A ve B içeren iki farklı spesiyalitenin kursak içi (grup 2- 3) verilmesi durumundaki farmakokinetik değişkenler

Parametre	Grup 1 (i.v)	Grup 2 (referans Preparat, kursak içi)	Grup 3 (test Preparat, kursak içi)
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	0,183±0,130 ^a	0,386±0,346 ^a	1,609±1368b
$t_{1/2\beta}$ (saat)	4,473±0,995	7,208±2,711	6,926±3,569
MRT(saat)	7,451±3,635 ^a	10,558±3,880b	12,757±3,191b
EAA($0 \rightarrow \infty$)(mg/saat/L)	13,530±4,005 ^a	6,497±1,613b	7,465±1,902b
t _{max} (saat)	–	0,5	2
C _{max} (µg/ml)	–	0,71	0,5
F(%)	–	47,96	55,13

a, b : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir. (p< 0,05)

$t_{1/2\alpha}$ ve $t_{1/2\beta}$; dağılım ve atılım yarı ömrü

MRT; ortalama etki süresi

EAA; Eğrinin Altında Kalan Alan

t_{max}; kandaki en yüksek konsantrasyona erişme süresi

c_{max}; en yüksek konsantrasyon

F; oral biyoyararlanım

Tablo II. Kursak içi uygulamayı takiben iki farklı siprofloksasin preparatı ve damar içi uygulamayı takiben siprofloksasin standardının serum konsantrasyon değerleri (µg/ml)

Saat	Grup 2 (µg/ ml)	Grup 3 (µg/ ml)	Grup1(Dİ) (µg/ ml)
0,083	0,37	0,29	5,56
0,25	0,53	0,33	3,39
0,5	0,71	0,39	3
0,75	0,64	0,47	2,56
1	0,62	0,48	2,12
2	0,51	0,5	1,7
4	0,43	0,48	0,98
6	-	0,39	0,62
8	-	-	0,52
12	-	-	0,41

TARTIŞMA

Literatürde siprofloksasinin insanlarda yaygın olarak kullanılmasıyla ilişkili farmakokinetik değerlendirmelere dayalı bir çok çalışma bulunmaktadır (3-8). Bunun yanında Hayakawa ve ark. (9) rat, köpek ve maymunlarda oral ve damar içi yollardan verilen garenoksasin etken maddesinin çeşitli farmakokinetik parametrelerini eş zamanlı olarak incelemiştir. Keza çeşitli hayvan türlerinde siprofloksasin ya da deneklere verildiğinde metabolit olarak siprofloksasin oluşturan bir kısım florokinolonların farmakokinetiğine ilişkin yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur (10-29).

Çalışmamızda $t_{1/2\alpha}$ parametresi; grup 1 için $0,183\pm 0,130$ grup 2 için $0,386\pm 0,346$ grup 3 için $1,609\pm 1,368$ saat bulundu ve damar içi uygulamayı takiben hızlı bir dağılım ve yavaş bir eliminasyon fazı gözlemlendi. Elde ettiğimiz $t_{1/2\alpha}$ parametresinin damar içi uygulama yönünden, yapılan diğer çalışmalarda (18-20) bildirilen değerlere yakın olduğu belirlendi.

Kursak içi uygulamalarda ise dağılım hızlı ve geniş ölçüde tespit edildi. Anadon ve arkadaşlarının (20) yaptığı uygulamada dağılım hızını $0,63\pm 0,90$ saat olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda grup 2' ye uygulanan preparat için belirlenen dağılım hızının Anadon ve arkadaşlarının (20) çalışmalarında belirlediği değerden daha yüksek, grup 3' e uygulanan test preparatın dağılım hızının daha yavaş olduğu tespit edildi.

$t_{1/2\beta}$ parametresi; grup 1 için $4,473\pm 0,995$ saat, grup 2 için $7,208\pm 2,711$ saat, grup 3 için $6,926\pm 3,569$ saat bulundu. Damar içi uygulama için Atta ve Sharif (18) $t_{1/2\beta}$ parametresini $540,63\pm 47,67$ dakika olarak bildirmiştir. Anadon ve arkadaşları (20) $6,30\pm 11,55$ saat olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda damar içi uygulamada elde ettiğimiz $t_{1/2\beta}$ değerleri literatürde verilen değerler ile kıyaslandığında, bizim uygulamamızda ilacın atılım süresinin daha kısa olduğu anlaşıldı. Elde ettiğimiz değerler tavşan, buzağı ve domuzlarda yapılan çalışmalardan elde edilen $t_{1/2\beta}$ değerlerinden daha uzundur (13, 14, 16, 25).

Kursak içi uygulama için $t_{1/2\beta}$ parametresi değerlendirildiğinde çalışmamızda belirlenen $t_{1/2\beta}$ değeri Anadon ve arkadaşlarının bildirdiği (20) $9,62\pm 14,44$ değerine göre daha düşüktür.

MRT değerleri, grup 1 için $7,451\pm 3,635$ saat, grup 2 için $10,558\pm 3,880$ saat, grup 3 için $12,757\pm 3,191$ saat olarak tespit edildi. Damar içi siprofloksasin uygulamasından sonra MRT için literatürde verilen değerler $24,55\pm 2,7$ saat (18), $4,44\pm 0,46$ saat (19), $6,52\pm 10,76$ saat (20) şeklindedir. Çalışmada elde ettiğimiz değerler belirtilen değerlerle paralellik göstermektedir. Kursak içi uygulamadan sonra bildirilen MRT değerleri ise Atta ve Sharif' in çalışmasında (18) $31,53\pm 3,5$ saat, Anadon ve arkadaşlarının çalışmasında ise (20) $10,73\pm 17,09$ saattir. Oral uygulamadan sonra elde ettiğimiz MRT değerleri ile yapılan çalışmalarda bildirilen MRT değerleri de birbirine yakındır.

EAA değerlerine bakıldığında; yaptığımız çalışmada bu değer grup 1 için $13,530\pm 4,005$ mg saat/L, grup 2 için $6,497\pm 1,613$ mg saat/L, grup 3 için $7,465\pm 1,902$ mg saat/L olarak tespit edildi. Atta ve Sharif' in çalışmasında (18) bu değer damar içi uygulama için $78,04\pm 9,45$ mg saat/L, Garcia Ovando ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (19) $5,67\pm 0,52$ mg saat/L, Anadon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (20) $11,34\pm 26,06$ mg saat/L olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen değerlerin, belirtilen değerlerin oluşturduğu aralıkta kaldığı saptandı. Kursak içi uygulamayı takiben elde edilen EAA değerleri ise Atta ve Sharif' in çalışmasında (18) $55,51\pm 7,3$ mg saat/L, Anadon ve arkadaşlarının çalışmasında (20) $10,34\pm 14,14$ mg saat/L olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen EAA değerlerinin Atta ve Sharif' in (18) rapor ettiği değerlere yakın Anadon ve arkadaşlarının (20) rapor ettiği değerlerin altında olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda t_{max} değerleri grup 2 için $0,5$ saat, grup 3 için 2 saat olarak gözlemlendi. Bu değer Atta ve Sharif' in çalışmasında (18) $42,5\pm 8,14$ dakika olarak, Anadon ve arkadaşlarının çalışmasında (20) ise $0,17\pm 0,41$ saat olarak rapor edilmiştir. Bu verilere göre çalışmamızda grup 3 için kullandığımız

test siprofloksasin preparatının tmax değeri diğer çalışmalarda kullanılan siprofloksasin preparatları için bildirilen tmax değerine göre daha uzundur.

Çalışmada Cmax değerleri grup 2 için 0,71 µg/ml, grup 3 için 0,50 µg/ml olarak belirlenmiştir. Bu değer; Atta ve Sharif'in çalışmasında (18) 4,67±0,33 µg/ml, Anadon ve arkadaşlarının çalışmasında (20) 2,40±2,83 µg/ml olarak rapor edilmiştir. Rapor edilen verilere göre çalışmamızda kullanılan hem test hem de referans preparatların Cmax sürelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Bir müstahzar ilaç; Cmax, tmax ve EAA gibi farmakokinetik değişkenler açısından değerlendirildiğinde ve elde edilen bu değişkenler referans preparatinkiler ile karşılaştırıldığında biyoyararlanım oranının %80- %120 arasında olması halinde iki ürünün biyoeşdeğer olduğu kabul edilir (30).

Sonuç olarak; kursak içi uygulanan siprofloksasin müstahzarları, serum konsantrasyonları ve t½α, t½β, MRT, EAA, tmax, Cmax, F olmak üzere farmakokinetik değişkenleri yönünden değerlendirildiğinde ve aynı zamanda EAA, Cmax, tmax değerleri referans preparatın değerleri ile karşılaştırıldığında, 21942 sayılı resmi gazetede yayımlanan "Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" de (31) belirtildiği gibi F değerinin belirtilen %80-%120 aralığında olduğu, Cmax, tmax değerlerinin ise belirtilen sınırın altında kaldığı gözlemlendi. Bu sonuca göre çalışmada test edilen siprofloksasin A ve siprofloksasin B preparatlarının EAA ve Cmax değerlerine göre biyoeşdeğer olmadığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Bennet JV, Brodie JL, Benner EJ, Kirby WMM. *Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl Microbiol* 1966,14: 170-177.
2. Shumaker RC. *PKCALC: A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. Drug Metab Rev* 1986, 17: 331- 348.
3. Gonzalez MA, Uribe F, Duran Moisen S, et al. *Multiple-dose pharmacokinetics and safety of ciprofloxacin in normal volunteers. Antimicrob Agent and Chemother* 1984, 26: 741- 744.
4. Dursano GL, Plaisance KI, Forrest A, Standiford HC. *Dose ranging study and constant infusion evaluation of ciprofloxacin. Antimicrob Agent and Chemother* 1986, 30: 440- 443.
5. Tartaglione PL, Raffalovich AC, Poynor WJ, et al. *Pharmacokinetics and tolerance of ciprofloxacin after sequential increasing oral doses. Antimicrob Agent and Chemother* 1986, 29: 62- 66.
6. Dudley MN, Mandler HD, Gilbert D, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin. Studies in vivo and in an in vitro dynamic model. Am J Med* 1987, 82(4A): 363- 68 .
7. Cuadrado A, Gascon AR, Solinis MA, et al. *Bioequivalence of two oral ciprofloxacin tablet formulation Int J Clinic Pharm and Therap* 2004, 42(6): 336- 341.
8. Beovic B, Mrhar A, Karba R, et al. *Influence of fever on the pharmacokinetics of ciprofloxacin. Int J Antimicrob Agent* 1999, 11: 81- 85.

9. Hayakawa H, Fukushima Y, Kato H, et al. Metabolism and disposition of novel des-floroquinolone garenoxacin in experimental animals and interspecies scaling of pharmacokinetic parameters. *Drug Metab Dispos* 2003, 31(11): 1409- 1418.
10. Siefert HM, Maruhn D, Maul W, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin. 1. communication: absorption, concentration in plasma, metabolism and excretion after a single administration of [¹⁴C] ciprofloxacin in albino rats and rhesus Monkeys. *Fortschr Arzneimittelforsch/ Drug Research* 1986, 36: 1496- 1502.
11. Nouaille-Degorce B, Veau C, Dautrey S, et al. Influence of renal failure on ciprofloxacin pharmacokinetics in rats. *Antimicrob Agent Chemother* 1998, 42(2): 289- 292.
12. Tsai T, Wu J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the rat and its interaction with cyclosporin A: a microdialysis study. *Analytica Chimica Acta* 2001, 448:195- 199.
13. Barriere SL, Kaatz GW, Schaberg DR, Fekety R. Altered pharmacokinetic disposition of ciprofloxacin and vancomycin after single and multiple doses in rabbits. *Antimicrob Agent Chemother* 1987, 31: 1075- 1078.
14. Nouws JFM, Mevius DJ, Vree TB, et al. Pharmacokinetic, renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs. *Vet Q* 1988, 10: 156- 163.
15. Sharma PK, Ahmad AH, Sharma LD, Rachna Varma. Pharmacokinetics of enrofloxacin and the rate of formation of its metabolite ciprofloxacin following intravenous and intramuscular single dose administration to male buffalo calves. *The Veterinary Journal* 2003, 166: 101- 104.
16. Dowling PM, Wilson RC, Tayler JW, Duran SH. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ponies. *J Vet Pharmacol and Therap* 1995,18: 7- 12.
17. Yun HI, Park SC, Yun MH, Hur W, Oh TK. Ciprofloxacin in horses: antimicrobial activity, protein binding, and pharmacokinetics. In *Proceeding of 6th EAVPT Congress. Oxford 1997*, pp 28- 29 (Blackwell Science).
18. Atta AH, Sharif L. Pharmacokinetics of ciprofloxacin following intravenous and oral administration in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Therap* 1997, 20: 326- 329.
19. Garcia Ovando H, Gorla N, Luders C, et al. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in chickens. *J Vet Pharmacol Therap* 1999, 22: 209- 212.
20. Anadon A, Martinez- Larranaga MR, Iturbe J, et al. Pharmacokinetics and residues of ciprofloxacin and its metabolites in broiler chickens. *Res Vet Sci* 2001, 71: 101- 109.
21. Munoz MJ, Lloveria P, Santos MP, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in sheep after single intravenous or intramuscular administration. *Vet Q* 1996, 18(2): 45- 48.
22. Garcia Ovando H, Gorla N, Poloni G, et al. Intravenous pharmacokinetics of ciprofloxacin in goats. *Int J Antimicrob Agent* 2000, 15: 77- 79.
23. Rao GS, Ramesh S, Ahmad AH, et al. Disposition kinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin following intravenous administration of enrofloxacin in goats. *Small Ruminant Research* 2002, 44: 9- 15.
24. Rao GS, Ramesh S, Ahmad AH, et al. Effects of endotoxin- induced fever and probenecid on disposition of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravascular administration of enrofloxacin in goats. *J Vet Pharmacol Therap* 2000, 23: 365- 372.

25. Walker RD, Stein GE, Hauptman JG, et al. Serum and tissue cage fluid concentration of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs. *Am J Vet Res* 1990, 51: 896- 900.
26. Lefebvre HP, Schneider M, Dupouy V, et al. Effect of experimental renal impairment on disposition of marbofloxacin and its metabolites in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 1998, 21: 453- 461.
27. Abadia AR, Aramanoya JJ, Munoz MJ, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in dogs following oral administration. *Zentralbl Veterinarmed A* 1995, 42(8): 505- 11.
28. Albarellos GA, Kreil VE, Landoni MF. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *J Vet Pharmacol Therap* 2004, 27: 155- 162.
29. Sumano LH, Gutierrez OL, Zamora MA,. Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *J Vet Pharmacol Therap* 2001, 24: 309- 313.
30. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji Gözden Geçirme Kitabı. Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara 1995, ss 67- 68.
31. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete 1994, Sayı 21942

