

Prof.Dr.Levent ÖNER



Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1980 yılında mezun oldu. Aynı Fakültenin Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'ndan 1983 yılında Bilim Uzmanlığı, 1987 yılında Doktora (Ph.D.) derecesini aldı. 1989 yılında Doçent, 1995 yılında Profesör oldu. 1989 yılında İngiltere'de Wellcome Foundation PDL ve Londra Eczacılık Fakültesi'nde az çözünen ilaçların çözünürlük ve çözünme bızı çalışmalarında bulundu. 1991 yılında bir yıl süre ile Amerika Birleşik Devletleri'nde Illinois Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi'nde yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerine araştırmalarda bulundu. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde birçok yönetmeliğin hazırlanmasında görev aldı. Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Komisyonu'nun kurucu üyesi olarak çalıştı. Halen kurucusu olduğu Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Bilim Dalı'nın Başkanlığı görevini sürdürmektedir. Matematiksel modelleme ile formülasyon geliştirme, biyofarmasötik ve farmakokinetik alanında çalışmalarına devam etmektedir.

DEĞİŞTİRİLEBİLİR İLAÇ ve EŞDEĞERLİLİK

Değiştirilebilir (interchangeable) ilaç kavramını açıklamadan önce 'İlaç nasıl olmalıdır?' sorusunun yanıtlanmasında yarar vardır.

'İlaç nasıl olmalıdır?' sorusu bilimsel olarak üç kelime ile yanıtlanabilir.

- Kaliteli
- Etkili
- Güvenilir

İlaçla ilgili gerek ulusal gerekse uluslararası yasa, yönetmelik ve rehberlerde ilacın kalitesi, etkili ve güvenilir olması istenmektedir. Bu makede daha çok terapötik eşdeğerlikten dolayı ile etkililikten söz edilecektir, ancak ilaçta kalite ve güvenilirliğin de anımsanmasında da yarar vardır.

İlaçta kalite (quality); GMP (Good Manufacturing Practice = İyi Üretim Uygulamaları) kurallarına uygun üretimle sağlanır. GMP kurallarına göre üretimde laboratuvar uygulamalarının GLP (Good Laboratory Practice = İyi laboratuvar Uy-

gulamaları) esaslarına göre gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ülkemizde GMP kuralları 1984 yılından itibaren uygulanmaktadır.

İlaçta güvenilirlik (safety); Faz 0'dan başlayan, Faz I, II, III ve IV ile devam eden ilaç geliştirme sürecinde, ayrıca ilaç ruhsatlandırılıp piyasaya sunulduktan sonraki izleme aşamalarında ilacın güvenilir olup olmadığı hakkında bilgi edinilir.

Örneğin, fenilpropanolamin soğuk algınlığı ve gribe karşı kullanılan kombine müstahzarların çoğunun bileşiminde yıllar boyunca kullanılan bir etkin madde olduğu halde, bazı hasta gruplarında güvenilir olmadığından formüllerden çıkarılmıştır. Trovafloksasin ve nimesulid ruhsat aşamasından sonra oluşturdukları yan etkiler nedeniyle piyasadan toplatılan ilaçlara diğer örneklerdir. İlacın güvenilir olup olmadığı ruhsat aşamasına kadar ve ruhsat aşamasından sonra çeşitli araştırma ve izleme çalışmaları ile ortaya çıkar.

İlaçta etkililik;**İlacı ilk keşfeden firmanın ilacında etkililik ve bu etkililiğin sürdürülmesi**

İlacı ilk keşfeden veya molekülün lisans haklarını elinde bulunduran firma Faz I aşamasında sağlıklı gönüllülere uygulanabilen ilaçta mutlak (ilaç iv yoldan uygulanabiliyorsa) ve bağıl biyoyararlanımını kanıtlamak zorundadır (sağlıklı gönüllülere uygulabilen ilaçlarda), yine bu aşamada ilacın farmakokinetik ölçütleri belirlenir. Dozu, farmakokinetik ve biyoyararlanım ölçütleri belirlenmiş olan ilaçta yapılan ölçek büyütme (scale-up) ve formülasyon değişiklikleri biyoyararlanımı belirlenmiş ilk formüle göre yapılmaktadır. Bu çalışmalar ilaç geliştirme sürecinde yer alan biyoeşdeğerlik çalışmalarıdır. Başka bir ifadeyle, innovatör ilaçta yapılan ölçek büyütme çalışmalarında ve formülasyon değişikliklerinde de (nitelik ve/veya nicelik) biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılmaktadır.

Ayrıca bu ilaçlarda üretim yeri değişikliğine bağlı olarak, genellikle in vitro çözünme hızı testleri olmak üzere bazı durumlarda biyoeşdeğerlik çalışmaları gerçekleştirilerek ilaçta etkililik sağlanır. Absorpsiyonun gerçekleştiği herhangi bir yolla uygulanan farmasötik dozaj şekillerinin (genellikle oral yolla kullanılan tablet, kapsül vb.) her serisinde çözünme hızı testi yapılarak, biyoeşdeğerlik çalışması yapılan seriyle çözünme profilleri karşılaştırılır. Bu uygulama ile her seride etkililiğin garanti altına alınmasını sağlanır.

Jenerik İlaçlarda etkililik ve bu etkililiğin sürdürülmesi

İlacı ilk keşfeden firmanın ilacı ile etkililik, güvenilirlik ve kalite yönünden aynı olan, patent koruması altında olmayan ilaçlardır. İlaçla ilgili yönetmelik ve rehberlerde Farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatif ilaçların birbirlerinin yerine kullanılabilmesi başka bir ifadeyle

değiştirilebilmesi (interchangeable) için, **terapötik eşdeğerliğin** sağlanmış olması gerekir. Terapötik eşdeğerlik için gerekli testlerden en önemlisi biyoeşdeğerlik testidir (18, 4). Jenerik ilaçlarda da katı farmasötik dozaj şekillerinin her serisinde çözünme hızı testi yapılır, biyoeşdeğerlik çalışması yapılan seriyle çözünme profilleri karşılaştırılır, bu şekilde her seride etkililik garanti altına alınır.

Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için **Tera-
pötik eşdeğerlik ve Biyoeşdeğerlik** tanımları aşağıda verilmiştir.

Biyoeşdeğer ilaç: Biyoeşdeğer ilaçlar, aynı etkin maddeleri içeren, aynı deneysel koşullarda ve aynı molar dozda uygulandığında biyoyararlanımları önceden saptanmış sınırlar içinde farklılık göstermeyen farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatif ürünlerdir.

Terapötik eşdeğer: Dünya Sağlık Örgütü'nün 1996 yılında yayımlanan teknik raporuna göre etkin madde ve/veya farmasötik dozaj şeklinin fizikokimyasal, farmakokinetik, farmasötik vb. özelliklerine göre aşağıdaki çalışmalardan geçerli olan birisinin yapılması ile terapötik eşdeğer ürün elde edilir (18).

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

**TERAPÖTİK EŞDEĞERLİK ve
BİYOESDEĞERLİK ÇALIŞMALARI**

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında üç temel aşama vardır (10, 11).

- ▶ Klinik Bölüm
- ▶ Laboratuvar Bölümü
- ▶ Deney Tasarımı, İstatistiksel ve Farmakokinetik Değerlendirme

Klinik Bölüm

İnsanlar üzerinde yapılan ilaç araştırmalarının tümünde olduğu gibi biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının klinik bölümü de iyi klinik uygulamalarına (Good Clinical Practice) göre yapılmalıdır.

İyi klinik uygulamalarının amacı; gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması, araştırıcı, destekleyici ve izleyicinin sorumlulukları, araştırmanın tasarımı, verilerin işlenmesi, istatistiksel analizi ve kalite güvencesi ile ilgili esasları belirlemek; böylece araştırmaların verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasını sağlamaktır (International Conference on Harmonisation (ICH, 1996). Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekli klinik araştırma etiği için kabul edilen temel bir ilke olup, insanlar üzerinde araştırma yapan herkes tarafından tümüyle bilinmeli ve bunlara uyulmalıdır.

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında her gönüllüden yazılı kabul belgesi alınması koşulu ile sağlıklı gönüllüler yer alır. Her farmakokinetik çalışmada olduğu gibi bu çalışmalarda da gerek bireyiçi, gerekse bireylerarası değişkenliği azaltmak için gönüllüler olabildiğince standardize edilmelidir. Gönüllülerin araştırmaya alınma ve araştırma dışında kalma ölçütleri çalışma protokolünde yer almalıdır, gönüllüler kadın veya erkek olabilir; kadın ise gebelik olasılığının olmaması istenir. Genel olarak gönüllüler 18-55 yaş aralığında ve kabul edilebilir normal ağırlıkta olmalıdır. Fizik muayene ve uygun klinik laboratuvar testleri çalışma öncesi yapılmalıdır. İlacın terapötik sınıfına ve güvenilirlik profiline bağlı olarak özel tıbbi araştırmalar gerekiyorsa çalışmadan önce ve sonra yapılmalıdır. Gönüllüler mümkünse sigara içmemelidir, yiyecek, içecek ve hareketler standardize edilmelidir, ilaç uygulamadan önceki gece

gönüllüler aç kalmalıdır, çalışmadan önce ve çalışma sırasında gönüllüler kesinlikle başka herhangi bir ilacı kullanmamalıdır. Gönüllülerin genetik fenotipi ve/veya genotipi biyoyararlanım çalışmalarında ve tüm paralel grup tasarımlarında dikkate alınmalıdır. Çapraz çalışmalarda ise, güvenilirlik ve farmakokinetik nedenlerle dikkatli olunmalıdır (2, 4).

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında gönüllü sayısının en az 12 olması istenir; ancak çalışmanın tam, kusursuz ve ilaçla ilgili rehberlere uyum sağlaması için ilacın değişkenliğine bağlı olarak gönüllü sayısı belirlenir. İlacın değişkenliği ise, bireyiçi varyasyon katsayısından daha önceden yapılan pilot çalışmalara veya o ilaçla ilgili yayınlanmış araştırmalara göre saptanır (4).

Plazma ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı hesaplamak için üç yarılanma ömrü boyunca uygun aralıklarla kan örnekleri alınmalıdır. Üç yarılanma ömrü toplam eğri altında kalan alanın %87.5'ini temsil eder, kan örnekleri, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin inen ve çıkan kısımlarını tam olarak karakterize edebilecek yeterli sıklıkta alınmalıdır. Bu da yaklaşık olarak 10-15 kan örneği arasındadır.

Analitik Bölüm

- Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının biyoanalitik bölümü iyi laboratuvar uygulamaları ilkelerine göre yapılmalıdır.

- Bu çalışmalarda etkin madde ve/veya onun plazma, serum, kan veya idrardaki biyotransformasyon ürün(ler)inin miktar tayinleri tam olarak tanımlanmalı, valide ve dökümanite edilmiş yöntemlerle yapılmalıdır (19).

- Stok çözelti ve örneklerin dayanıklı olarak saklanması garanti altına alınmalı, özgüllük, ke-

sinlik, özgünlük, seçicilik, tekrarlanabilirlik ve tayin limiti gibi analitik validasyon ölçütleri karşılanmalıdır.

- İşlemlerde iyi laboratuvar uygulamalarının koşullarından birisi olan standart çalışma yöntemleri uygulanmalıdır (2).

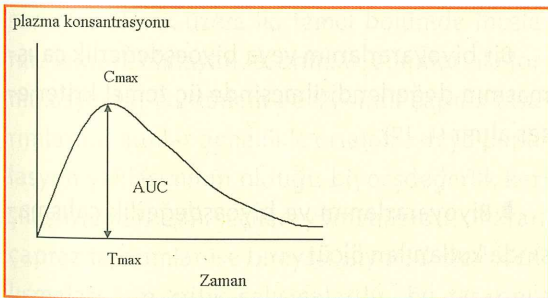
BİYOYARARLANIM ve BİYOESDEĞERLİK ÖLÇÜTLERİ

Tek Doz ve Yinelenen Doz (Kararlı Durum) Çalışmaları

Genellikle tek doz çalışmaları biyoeşdeğerlik çalışmaları için yeterli ve istenen çalışmalardır. Ancak bazı değiştirilmiş salım sağlayan ürünler ile doza- ve zamana-bağımlı farmakokinetik gösteren ilaçlarda kararlı durum veya yinelenen doz çalışmalarına gereksinim duyulur (2, 3).

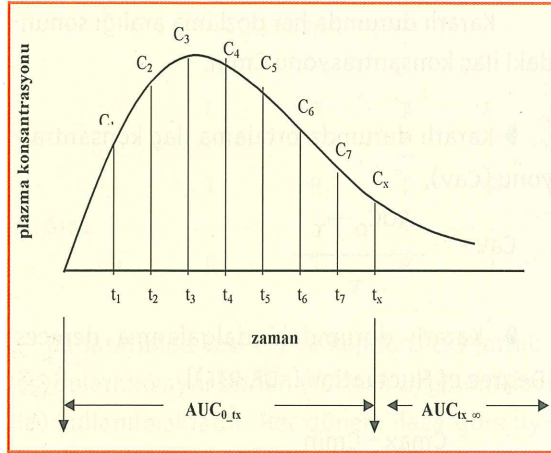
Tek Doz Çalışmaları

İlaçla ilgili yasal düzenlemeler ve rehberler, tek doz biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında, aşağıda belirtilen farmakokinetik ölçütlerin belirlenmesini önermektedir (Şekil 1,2).



Şekil 1. Tek doz biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında en fazla kullanılan biyoyararlanım ölçütleri

► Sıfırdan t_x zamanına kadar plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan ($AUC_{0 \rightarrow t_x}$), burada t_x ; ölçülen son konsantrasyon olan C_x 'e karşılık gelen zamandır.



Şekil 2. Sıfırdan t_x zamanına ve t_x 'den sonsuza kadar eğri altında kalan alan

► Sıfırdan sonsuza kadar plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$), burada;

$$(AUC_{0 \rightarrow \infty}) = (AUC_{0 \rightarrow t_x}) + C_x / \lambda_z$$

λ_z ; terminal eliminasyon hız değişmezi

► Maksimum ilaç konsantrasyonu C_{max} ve maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşılabilmesi için gerekli süre (t_{max}), doğrudan gözlem değerinden elde edilmeli, interpolate edilmemelidir.

Yinelenen Doz (Kararlı Durum) Çalışmaları

İlaçla ilgili yasal düzenlemeler ve rehberler, yinelenen doz biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında aşağıda belirtilen farmakokinetik ölçütlerin belirlenmesini önermektedir (Şekil 3) (9, 15).

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

► Son doz uygulamasından sonra doğrudan gözlem değerinden elde edilen maksimum ilaç konsantrasyonu (C_{max}) ve maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşılabilmesi için gerekli süre (t_{max}).

Kararlı durumda her dozlama aralığı sonundaki ilaç konsantrasyonu C_{min} .

• Kararlı durumda ortalama ilaç konsantrasyonu (C_{av}),

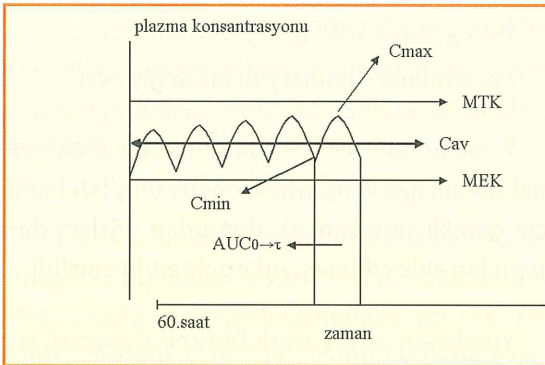
$$C_{av} = \frac{AUC_{0 \rightarrow \tau}}{\tau}$$

• Kararlı durumdaki dalgalanma derecesi [Degree of Fluctuation (=DF, PTF)]

$$DF = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{av}}$$

• Kararlı durumdaki salınım (swing) derecesi

$$\text{Salınım} = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{min}}$$



Şekil 3. Yinelenen doz uygulamada en fazla kullanılan biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik ölçütleri

Gerek tek doz gerekse yinelenen doz çalışmalarında kullanılan tüm farmakokinetik ölçütler ve bilgiler toplu olarak aşağıda verilmiştir (2, 3, 4).

- Plazma konsantrasyon ve zaman değerleri
- Gönüllü, dönem, sıra ve deneme (formülasyon) etkisi
- Bireyiçi, bireylerarası ve/veya toplam değişkenlik (mümkünse)
- Bireysel biyoeşdeğerlik yönteminde gönüllü-formülasyon etkileşiminin değişkenlik bileşeni

- C_{max} ,
- C_{min}
- C_{av}
- T_{max}
- $AUC_{0 \rightarrow t_x}$
- $AUC_{0 \rightarrow \infty}$
- $AUC_{0 \rightarrow \tau}$
- MRT; ortalama kalış süresi
- $Ae_{0 \rightarrow t_x}$; Sıfırdan son örnek alma zamanı t_x 'e kadar idrarla atılan yığılmalı miktar
- $Ae_{0 \rightarrow \infty}$; Sıfırdan sonsuza kadar idrarla atılan yığılmalı miktar
- λ_z veya $t_{1/2}$; terminal yarılanma ömrü
- Dalgalanma (Fluctuation) = $C_{max} - C_{min} / C_{av}$
- Salınım (Swing) = $C_{max} - C_{min} / C_{min}$

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının değerlendirilmesinde; deneyin düzenleme aşaması oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Her araştırmada olduğu gibi biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında da araştırmanın düzeni teknik yönden hatalı ise, hiçbir istatistik teknik ve yöntemi, bu çalışmalardan da geçerli ve güvenilir sonuçlar çıkaramaz, başı ve sonu belirsiz verileri anlamlı hale getiremez.

Bir biyoyararlanım veya biyoeşdeğerlik çalışmasının değerlendirilmesinde üç temel kriter esas alınır (4, 17).

• Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan ölçüt

• Bu ölçüt için belirlenen güven aralığı

• Önceden saptanmış biyoeşdeğerlik sınırları

Bu temel esaslara göre biyoeşdeğerlik çalışmalarının tasarımında üç yöntem kullanılmaktadır:

► Ortalama (Average) biyoeşdeğerlik

► Popülasyon biyoeşdeğerlik

► Bireysel (Individual) biyoeşdeğerlik

Ortalama biyoeşdeğerlik, bugüne kadar birçok biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılmıştır ve hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Çift yönlü test esasına dayanan, %90 güven aralığında, test ve referans ürünün ortalama ölçütlerinin genellikle %80–125 sınırlarında değerlendirildiği yöntemdir. Ortalama biyoeşdeğerlik yöntemi ile gönüllü-formülasyon etkileşiminin varyansı değerlendirilemez (1).

Popülasyon biyoeşdeğerlik ve bireysel biyoeşdeğerlik’de ise ortalamaların yanısıra ölçüm değişkenleri de karşılaştırılabilir. Popülasyon biyoeşdeğerlik yaklaşımı, popülasyondaki ölçümün toplam değişkenliğini değerlendirir, bireysel biyoeşdeğerlik yaklaşımı ise test ve referans ürünler için gönüllü-içi değişkenliği olduğu kadar gönüllü-formülasyon etkileşimini de değerlendiren bir yöntemdir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında deney düzeni tekrarlı olmayan tasarımlar ve tekrarlı çapraz tasarımlar olmak üzere iki temel bölümde incelenir. Tekrarlı olmayan tasarımlar, standart iki formülasyonlu, iki dönem ve iki sıralı çapraz tasarımlardır. Bunlar genellikle ortalama veya popülasyon yaklaşımının olduğu biyoeşdeğerlik karşılaştırmaları için seçilen yöntemlerdir. Tekrarlı çapraz tasarımlar ise bireysel biyoeşdeğerlik çalışmaları için kritik çalışmalardır, bu tasarımla test ve referans ürüne ait biyoyararlanım ölçütlerinin gönüllü-içi varyans ile gönüllü-formülasyon varyansının kestirimine olanak verir.

Aşağıda verilen dört dönemli, iki sıralı, iki formülasyonlu tasarım tekrarlı biyoeşdeğerlik için önerilmektedir (4).

Dönem

	1	2	3	4	
Sıra	1	T	R	T	R
	2	R	T	R	T

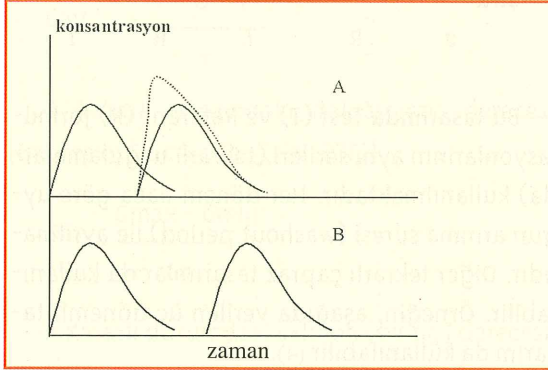
Bu tasarımda Test (T) ve Referans (R) formülasyonlarının aynı serileri (tekrarlı uygulamalarda) kullanılmaktadır. Her dönem ilaca göre uygun arınma süresi (washout period) ile ayrılmalıdır. Diğer tekrarlı çapraz tasarımlar da kullanılabilir. Örneğin, aşağıda verilen üç dönemli tasarım da kullanılabilir (4).

Dönem

	1	2	3	
Sıra	1	T	R	T
	2	R	T	R

Gerek çapraz tasarımın, gerekse tekrarlı uygulamaların en büyük yararlarından birisi de her gönüllünün kendisini kontrol olarak kullanmasıdır. Bu tasarımlarda kayıp bilgi olması bazı sorunlara neden olabilir. Gönüllüler her iki ilacı da aldığı için ilaçlardan birinin değerinin kaybolması (yanlış okuma, örnekte sorun çıkması gibi) diğer ilacın da değerlendirilmesini etkileyecektir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarındaki çapraz tasarımlarda ortaya çıkabilecek en yaygın etki-leşim, ilacın vücuttan uzaklaşmadan ikinci dönem uygulamanın yapılmasıdır. Uygulamalar arası uygun vücuttan arınma süresi yukarıda da belirtildiği gibi saptanmalıdır. Pratikte bunun en az yedi yarılanma olması istenen bir durumdur, USP XXIV’de arınma süresi bazı protokoller için 10 yarılanma ömrü olarak, Japonya’da yayınlanan jenerik ürün rehberinde ise 5 yarılanma

ömrü olarak verilmiştir. **Şekil-4'**de birinci dönem uygulamadan sonra, arınma süresi beklenmeden ikinci dönem uygulama yapılmıştır. **Şekil 4B'**de ise uygun arınma süresinden sonra ikinci dönem uygulama yapılmıştır (Bolton 1990).



Şekil 4. Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alana ilaçtan arınma süresinin etkisi

A. Uygun arınma süresi beklenmeden ikinci uygulama yapılmış,

B. Uygun arınma süresinden sonra ikinci uygulama yapılmış

Biyoyararlanım ve biyodeşdeğerlik ölçütlerinin kabul sınırları

Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan için %90 güven aralığında kabul sınırları 0.80-1.25'dir, Cmax için bu durumun geçerli olmasının yanı sıra etkililik ve güvenilirliğin gözönünde bulundurulması koşulu ile bu aralığın genişlemesinin mümkün olabileceği belirtilmektedir.

Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerlik çalışmalarındaki farmakokinetik ölçütlerden eğri altında kalan alan ve Cmax ANOVA kullanılarak analiz edilmeli, verilere analiz için logaritmik dönüşüm uygulanmalıdır. T_{max} için ise dönüştürülmemiş veriler üzerinde uygun bir parametrik olmayan değerlendirme yapılmalıdır. Yukarıda da bahsedildiği gibi, farmakokinetik ölçütler için %90 güven aralığında iki formülasyon karşılaştırılmalı, özet istatistiksel bulgular hesaplanmalıdır.

TERAPÖTİK EŞDEĞERLİK ve İN VİTRO ÇÖZÜNME HIZI

FDA, ilaçları Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine göre 4 grupta incelemektedir. Bu gruplar:

- I. Yüksek Çözünürlük, Yüksek Geçirgenlik
- II. Düşük Çözünürlük, Yüksek Geçirgenlik
- III. Yüksek Çözünürlük, Düşük Geçirgenlik
- IV. Düşük Çözünürlük, Düşük Geçirgenlik

Bu sınıflandırmaya göre, I. Grupta yer alan ilaçlarda terapötik eşdeğerliği kanıtlamak için in vitro çözünme hızı saptanarak, referans ürünle karşılaştırılır. Diğer üç grupta yer alan ilaçlarda ise, biyodeşdeğerlik çalışması yapılmalıdır.

Yüksek çözünürlük; ilacın en yüksek dozunun bir bardak suya karşılık gelen 250 ml suda çözünmesi, Çözünme hızı deneylerinde ise, Avrupa Birliği'ne göre 15 dakikada, FDA'ya göre 30 dakikada %85'den fazlasının fizyolojik pH aralığında çözünmesidir. Yüksek geçirgenlik ise, ilacın en az %80-90'ının absorbe olmasıdır.

SONUÇ

- Özellikle oral yolla kullanılan ve biyoyararlanım sorunu gösteren etkin madde ve/veya farmasötik dozaj şekillerinde, terapötik eşdeğerliğin gösterilmesinde en önemli test biyodeşdeğerlik testidir.

- Ülkemizde yaygın olarak kullanılan farmasötik eşdeğerlik, ilacın etkililiğini göstermede yetersiz kalan bir kavramdır.

- Bir ilacın etkililiğinin kanıtlanabilmesi için farmasötik eşdeğerliğinin yanında terapötik eşdeğer olduğunun da kanıtlanması gereklidir. Terapötik eşdeğerliği kanıtlanmış olan ilaçlar değiştirilebilir (interchangeable) ilaçlardır.

KAYNAKLAR

- 1- Bolton, S.: Pharmaceutical Statistics, Marcel Dekker, Inc., New York, 1990.
- 2- EC-Note for Guidance, 'The investigation of bioavailability and bioequivalence', CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001.
- 3- FDA- Guidance for Industry, 'Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general consideration' (2000).
- 4- FDA-Guidance for Industry, 'Statistical approaches to establishing bioequivalence' (2001).
- 5- Gleiter, C.H., Klotz, U., Kuhlmann, J., ve ark.: 'When are bioavailability studies required? A German proposal', Journal of Clinical Pharmacology, 38, 904-911 (1998).
- 6- Hincal, A.A., Şumnu, M., Kaş, H.S., Öner, L.: 'Farmasötik müstahzarlarda yapılması gereken biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik araştırmaları rehberi', Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi, 13 (özel sayı 2A), 1-12 (1993).
- 7- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice (1996).
- 8- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Text on Validation of Analytical Procedures (1994).
- 9- Labaune, J.P.: Handbook of pharmacokinetics, Ellis Horwood Limited, Chichester, (1989).
- 10- Öner, L.: 'Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik tayininde çalışma tasarımı ve istatistiksel kriterler' Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik, Genel İlkeler (Öner, L., Şumnu, M., Hincal, A.A.), Şafak Matbaası, Ankara, pp. 137-152 (1994).
- 11- Öner, L.: 'Biyoeşdeğerlik çalışmalarının Türkiye'de uygulanabilirliği ve araştırma kuruluşlarının ve üniversitelerin yaklaşımı' Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik, Yasal Yönü (Öner, L., Şumnu, M., Hincal, A.A.), Şafak Matbaası, Ankara, pp. 175-179 (1995).
- 12- Öner, L.: 'Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında harmonizasyon' Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik, Yasal Yönü (Öner, L., Şumnu, M., Hincal, A.A.), Şafak Matbaası, Ankara, pp. 147-152 (1995).
- 13- Öner, L.: Bioavailability and bioequivalence of controlled release systems', Controlled Release Systems Second Symposium, İstanbul pp. 59-71 (2001).
- 14- Rauws, A.G.: 'A European Community regulatory perspective' in Pharmaceutical Bioequivalence (Welling, P.G., Tse, F.L.S., Dighe, S.V.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 419 - 441 (1991).
- 15- Steinijans, V.W., Sauter, R., Diletti E.: 'Shape analysis in single-and multiple-dose studies of modified release products', in Bio-International 2: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies (Blume, H.H., Midha K.K.) Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, pp. 193 - 206 (1995).
- 16- Tse, F.L.S., Robinson, W.T., Choc, M.G.: 'Study design for the assessment of bioavailability and bioequivalence' in Pharmaceutical Bioequivalence (Welling, P.G., Tse, F.L.S., Dighe, S.V.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 17-34 (1991).
- 17- Williams, R.L., Patnaik, R.N., Chen M.L.: 'The basis for individual bioequivalence' European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 25, 13 - 17 (2000).
- 18- WHO, Technical Report Series, 863, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, WHO, Geneva, pp 114-140, 1996.
- 19- Yeşilada, A.: 'Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan analitik yöntemler ve bu yöntemlerin validasyonu' Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik, Genel İlkeler (Öner, L., Şumnu, M., Hincal, A.A.), Şafak Matbaası, Ankara, pp. 171-183 (1994).