

İlaç ürünlerin ruhsatlandırılması için gereken belgelerin içerisinde biyoyararlanım ve/veya biyoeşdeğerlik çalışmaları bir gereklilik olarak yer almaktadır. Özellikle ilacı ilk keşfeden firmanın ilacı ile patent korumasında olmayan farmasötik eşdeğer olarak üretilen bir ilacın terapötik eşdeğer olduğunun kanıtlanması, bu ilacın klinik açıdan diğerinin yerine kullanılabileceğini gösteren en önemli unsur olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla ilaçların ruhsatlandırılmasında kalite, etkinlik ve emniyet kadar bunların birbiri yerine kullanılabilir olması hastanın sağlığı ve emniyeti açısından önemlidir.

Ülkemizde ilaç müstahzarlarının in vivo biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik açısından değerlendirilmesi gereğini ve bununla ilgili kriter ve uygulamaları belirleyen "Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" 27 Mayıs 1994 tarihinde Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmeliğin 15. maddesinde ilacın biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelenmelerinin gerekliliğinin ve önceliğinin saptanmasında göz önünde bulundurulması gereken farmakokinetik, farmakodinamik, farmasötik şekil ve veriliş yolu, ilacın indikasyonu ve dahil olduğu farmakolojik gruplarla ilgili kriterler yer almaktadır. Farmakokinetik açıdan,

- * İlacın terapötik doz aralığı içinde non-lineer (doza-bağımlı) kinetik göstermesi
- * Presistemik eliminasyonunun %70'den fazla olması
- * Absorpsiyonunun %70'den az olması
- * Elverişsiz fizikokimyasal özelliklerinin bulunması (çözünürlüğünün %0.1'den az olması, metastabil modifikasyonlar ve instabilite)



* Absorpsiyon veya eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi (metabolize edici enzimlerin genetik polimorfizmi) gibi durumlar ilaç ürününün biyoeşdeğerliğinin incelenme gerekliliği açısından önceliğini yükselten özelliklerdir (1, 2).

BIYOYARARLANIM

Biyoyararlanım, bir farmasötik şekil içinden etkin maddenin absorbe edilme ve vücuttaki etki yerine erişebilme hız ve derecesi olarak tanımlanır. Farmakokinetik açıdan, bir formülasyon için elde edilen biyoyararlanım verileri oral yolla verilen dozun sistemik dolaşıma geçen fraksiyonunun tayin edilmesini sağlar. İlave olarak, biyoyararlanım çalışmaları, dağılma, eliminasyon, ilacın absorpsiyonu üzerine besinlerin etkisi, doz orantısı, aktif bileşenin farmakokinetiğinde linearite gibi oldukça yararlı farmakokinetik bilgiler de sağlar. Ayrıca, biyoyararlanım verileri ilacın sistemik dolaşıma girmeden önceki per-

meabilitesi, presistemik enzimler ve/veya taşıyıcıların etkisi hakkında da dolaylı olarak bilgi sağlayabilir (3).

Mutlak biyoyararlanım

Absorpsiyonun gerçekleştiği herhangi bir yolla uygulanan bir ilacın biyoyararlılığının intravenöz yolla verilile karşılaştırılması esasına dayanır. Dozların aynı olması zorunluğu yoktur. Plazma verileri kullanıldığında total klerensin (CL), idrar verileri kullanıldığında ise idrarla değişmeden atılan ilaç fraksiyonunun (fe) değişmediği varsayılmaktadır (4, 5).

Plazma verilerinden:

$$\text{Mutlak Biyoyararlanım} = \frac{(AUC_{0-\infty})_{po}/Doz_{po}}{(AUC_{0-\infty})_{iv}/Doz_{iv}}$$

Eşitlikte;

$(AUC_{0-\infty})_{po}$: Absorpsiyonun gerçekleştiği herhangi bir yolla verilili takiben sıfırdan sonsuza kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan

$(AUC_{0-\infty})_{iv}$: Intravenöz yolla verilili takiben sıfırdan sonsuza kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan

Doz_{po} : Absorpsiyonun gerçekleştiği herhangi bir yolla verilen ilaç dozu

Doz_{iv} : Intravenöz yolla verilen ilaç dozu olarak tanımlanmaktadır.

İlacın aynı dozda uygulandığı durumlarda mutlak biyoyararlanım eğri altındaki alanların oranı olarak hesaplanır.

İdrar verilerinden:

$$\text{Mutlak Biyoyararlanım} = \frac{(Ae_{\infty})_{po}/Doz_{po}}{(Ae_{\infty})_{iv}/Doz_{iv}}$$

$(Ae_{\infty})_{po}$: Absorpsiyonun gerçekleştiği herhangi bir yolla verilili takiben idrarla itrah edilen kümülatif ilaç miktarı

$(Ae_{\infty})_{iv}$: İntravenöz yolla verilili takiben idrarla itrah edilen kümülatif ilaç miktarı olarak tanımlanmıştır.

Bağıl biyoyararlanım

İlacın biyoyararlılığının standart bir dozaj formülasyonundaki (genellikle sadece etkin maddenin çözeltisi) ilacın biyoyararlılığı ile karşılaştırılması esasına dayanır. Plazma ve/veya idrar verilerinden yapılan hesaplamalarda kullanılan varsayımlar mutlak biyoyararlanımın hesaplanmasında kullanılan varsayımlarla aynıdır (4, 5).

PLAZMA VERİLERİNDEN:

$$\text{Relatif Biyoyararlanım} = \frac{(AUC_{0-\infty})_A/Doz_A}{(AUC_{0-\infty})_B/Doz_B}$$

$(AUC_{0-\infty})_A$: Test formülasyonunun verilili takiben sıfırdan sonsuza kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan

$(AUC_{0-\infty})_B$: Referans formülasyonunun verilili takiben sıfırdan sonsuza kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan

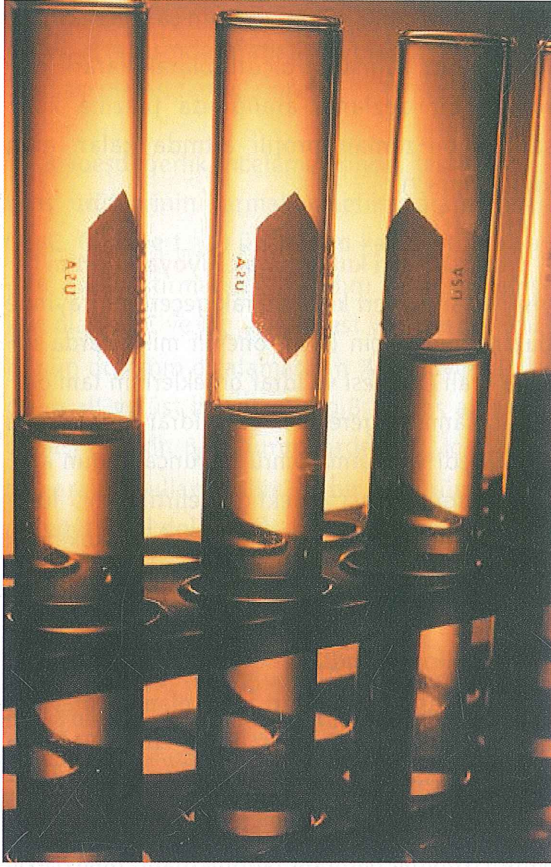
Doz_A : Test formülasyondaki ilaç dozu

Doz_B : Referans formülasyondaki ilaç dozu olarak tanımlanır

İDRAR VERİLERİNDEN:

$$\text{Relatif Biyoyararlanım} = \frac{(Ae_{\infty})_A/Doz_A}{(Ae_{\infty})_B/Doz_B}$$

$(Ae_{\infty})_A$: Test formülasyonunun verilili takiben idrarla itrah edilen kümülatif ilaç miktarı



($A_{e\infty}$)_B: Referans formülasyonun verililişini takiben idrarla itrah edilen kümülatif ilaç miktarı olarak verilmiştir.

BIYOTARARLANIM TESPİT YÖNTEMLERİ

İnsanlarda biyoyararlanımın tayin edilmesi amacıyla kullanılan doğrudan ve dolaylı yöntemler mevcuttur. Çalışmanın amacına, ilacın tayin edilmesinde kullanılan analitik yöntem ve ilaç ürününün yapısına bağlı olarak yöntem seçilir. Bir ilacın biyoyararlanımının tayin edilmesinde, plazma verileri, idrar verileri, akut farmakolojik etki ve klinik cevap kullanılabilir. Ancak biyoyararlanım konusundaki en objektif bilgi, plazma verileri kullanılarak elde edilir.

Plazma verileri kullanılarak biyoyararlanım tayini: Klinik çalışmalardan elde edilen plazma konsantrasyon-zaman profillerinden tayin edilen farmakokinetik parametreler incelenen her

formülasyonun absorpsiyon hız ve derecesi hakkında bilgi verir. Absorpsiyon hızını tayin etmek için kompartman modelleri, grafiksel ve gözlemsel yöntemler kullanılabilir. Bunlardan kompartman modelleri absorpsiyon hızının spesifik bir hız işlemine (örneğin; 0.derece, 1.derece gibi) göre gerçekleştiğini varsayar. Grafiksel yöntemler ise (tek kompartman modeli için Wagner-Nelson yöntemi, iki kompartman modeli için Loo-Riegelman yöntemi) zamanın fonksiyonu olarak absorplanan ilaç yüzdesinin tayin edilmesi esasına dayanır. Uygulama kolaylığı nedeniyle en sık olarak kullanılan yöntem gözlemsel yöntemdir. Bu yöntem ilaç ürününün verilmesinden sonra ilacın plazma doruk konsantrasyonunun (C_{maks}) ve doruk zamanının (t_{maks}) tayin edilmesi esasına dayanmaktadır (6).

Absorpsiyon derecesini tayin etmek için sıfırdan sonsuza kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan ($AUC_{0\rightarrow\infty}$) kullanılır. Pek çok ilaç için AUC verilen dozla doğru orantılı olarak değişir. Eğer dozla AUC arasında böyle bir orantı yoksa ilacın biyoyararlanımının değerlendirilmesi güçtür. Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanı tayin etmek için bir sayısal integrasyon yöntemi (örneğin lineer veya log-lineer trapezoidal kuralı) kullanılabilir. Bu yöntemlerle sıfırdan son ölçüm noktasına kadar olan alan (AUC_{0-t_n}) tayin edilebildiği için son ölçüm noktasından sonsuza kadar olan alanı ($AUC_{t_n-\infty}$) tayin etmek için bir ekstrapolasyon işleminin yapılması gerekmektedir. Ekstrapolasyon işleminin güvenilirliği açısından terminal fazda en az 3-4 nokta bulunmalıdır. Ekstrapole edilen alanın toplam alana olan katkısının %20'den fazla olmaması istenir. Bunun için kan örneklerinin en az üç yarılanma ömrüne eşit bir süre boyunca alınması gerektiği belirtilmiştir (2, 4, 6).

Doğrudan (örneğin hız sabiti, hız profili) ve dolaylı (ör. C_{maks} , t_{maks} , ortalama absorpsiyon

zamanı, ortalama geçiş zamanı, AUC'ye göre normalize edilmiş C_{maks}) farmakokinetik ölçütlerin absorpsiyon hızını değerlendirme yetenekleri sınırlı olduğu için FDA (3) sistemik maruz kalma ölçütlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Maruz kalma ölçütleri olarak plazma konsantrasyon-zaman profilinin erken (kısmi AUC), doruk (C_{maks}) ve total (AUC_{0-t} ve $AUC_{0-\infty}$) kısmı tanımlanmıştır. İlacın terminal yarı ömrünün ($t_{1/2}$)'de sunulması gerekmektedir. Kısmi alan referans formülasyon için t_{maks} değerlerinin popülasyon medyanında kesilmelidir ve beklenen doruk zamanından önce en az iki örnek toplanmalıdır.

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

* Ölçümlerde duyarlık sorunları tek dozdan sonra yeterince doğru bir plazma konsantrasyonu ölçümünü olanaksız kılıyorsa,

* Plazma konsantrasyonlarındaki ve eliminasyon hızındaki birey içi değişkenlik doğal olarak büyükse,

* Doza ve zamana bağlı farmakokinetik geçerli ise,

* Uzatılmış salın ürünler söz konusu ise kararlı durum incelemeleri istenebilir (1, 7).

Kararlı durum çalışmalarında, plazma konsantrasyon-zaman eğrisinde kararlı duruma (plato) ulaştıktan sonra biyoyararlanım değerlendirilir. Elde edilen eğrinin platodaki tek bir dozla ilgili eğri altındaki alan dilimi (AUC_T), C_{maks} , dozlama aralığı (τ) sonundaki konsantrasyonu (C_{min}) ve t_{maks} ölçülür. Ayrıca bir dozlama aralığındaki ortalama konsantrasyon ($C_{av} = AUC_T / \tau$), dalgalanma derecesi [$= (C_{maks} - C_{min}) / C_{av}$] ve sallanma [$= (C_{maks} - C_{min}) /$

C_{min}] tayin edilir. Kararlı durum çalışmalarında, total maruz kalmanın ölçütü olarak kararlı durumda bir dozlama aralığında plazma konsantrasyon-zaman profili altında kalan alan kullanılır (3,7).

İdrar verileri kullanılarak biyoyararlanım tayini: İdrar verileri kullanılarak geçerli bir tayinde bulunabilmek için ilacın önemli miktarlarda idrarla itrah edilmesi ve idrar örneklerinin tam olarak toplanması gerekmektedir. İdrar örneklerinin en az yedi yarılanma ömrü boyunca uygun aralıklarla toplanması gerektiği belirtilmiştir. İdrar verileri kullanılarak tayin edilen farmakokinetik parametreler, itrah edilen kümülatif ilaç miktarı (Ae_{∞}), idrarla itrah hızı (dAe/dt) ve tümüyle absorbe edilip itrah edilme süresi (t_{∞})'dir. İtrah edilen kümülatif ilaç miktarı absorplanan total ilaç miktarı ile doğru orantılıdır. İdrarla itrah hızı 1. derece kinetiğine göre gerçekleştiği için 1. derece eliminasyon hız sabitine ve plazmadaki ilaç konsantrasyonuna bağlı bir parametredir. Dolayısıyla bir ilaç için çizilen itrah hızı-zaman grafiği aynı ilacın plazma konsantrasyon-zaman grafiğine şekil olarak benzer (1, 2, 4, 8).

Akut farmakolojik etki kullanılarak biyoyararlanım tayini: İlacın kantitatif olarak ölçülememesi ya da doğru ve/veya güvenli olarak tayin edilemediği durumlarda bir akut farmakolojik etki (kan basıncı, kalp hızı gibi) ilacın biyoyararlanımını tayin etmede kullanılabilir. Farmakolojik etki en az 3 yarılanma ömrü boyunca ölçülerek farmakolojik etki-zaman eğrisi çizilir. Bu eğri altında kalan alandan biyoyararlanım tayin edilebilir. Ayrıca doz-cevap eğrisi altında kalan alan da biyoyararlanım tayini için kullanılabilir (2, 4).

BIYOEŞDERLİK

Aynı koşullarda aynı molar dozlarda verilen farmasötik eşdeğer ya da farmasötik alternatif-

lerde bulunan aktif bileşenin etki yerine ulaşma hız ve derecesinde istatistiksel olarak bir fark olmaması olarak tanımlanır.

Biyoeşdeğerlik incelemelerinde, test ve referans ürünlerinin farmakokinetik parametreleri (AUC, C_{maks} ve t_{maks}) üzerinden karşılaştırma yapılır. Karşılaştırmanın dayandığı iki temel değişken olan AUC ve C_{maks} ilgili test ve referans ürününün oranının ortalamasının %90 güven aralığının alt ve üst limitlerinin 0.8 ve 1.25 arasında olması gerekir. Bazı durumlarda C_{maks} için 0.75-1.33 aralığı kullanılabilir. İyi bir ilaç ürünü biyoeşdeğerliğini dolayısıyla biyoyararlanım ölçümlerindeki performansını raf ömrü boyunca korumalıdır (1,3,7).

Biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre oral yolla verilen bir ilacın biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf olabilmesi için etkin maddenin yüksek çözünürlüğe ve permeabiliteye, ilaç ürününün ise yüksek çözünme hızına sahip olması gerekmektedir. Bir etkin maddenin çözünürlüğünün yüksek olması en yüksek dozunun 37°C de pH 1-8 aralığındaki üç tamponun (tercihen pH 1.0, 4.6, 6.8) herbirinin 250 ml'sinde çözünmesi demektir. Bir etkin madde yüksek çözünürlüğe sahip ise biyoeşdeğerlik çalışmalarından genellikle muaf olur. Ancak polimorfizm ve partikül büyüklüğü gibi faktörler çözünme hızını etkileyeceği için bu gibi durumlarda özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir. İntravenöz referans doza oranla absorpsiyon derecesinin

%90'dan fazla olması durumunda etkin maddenin permeabilitesinin yüksek olduğu kabul edilir. Yüksek permeabilitenin bir göstergesi olarak kabul edilen lineer ve tam absorpsiyon durumlarında biyoyararlanımın etkilenme olasılığının az olduğu belirtilmiştir. Ayrıca test ve referans ürünlerin çözünme hızı profillerinin benzerliğinin 37°C'de pH 1-8 aralığındaki üç tamponda (tercihen pH 1.0, 4.6, 6.8) gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaçla benzerlik faktörü tayin edilebildiği gibi uygun bir model veya modelden bağımsız yöntemler de kullanılabilir. Eğer etkin maddenin %85'inden fazlası ilk 15 (veya 30) dakika içinde çözünürse herhangi bir matematiksel işlem yapmadan profiller benzer kabul edilir (7,9).

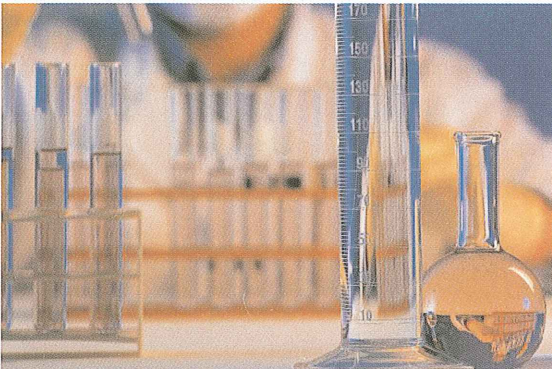
BIYOYARARLANIM/BIYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

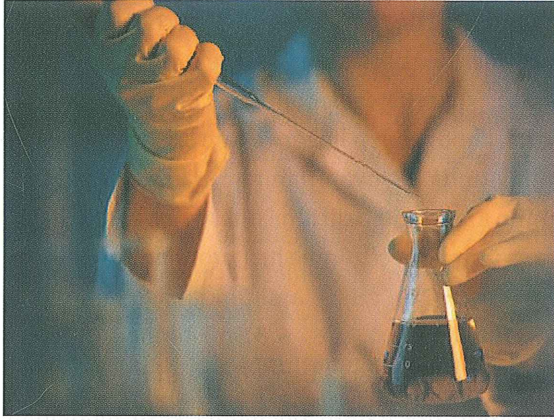
FDA (3), biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan yöntemleri öncelik sırasına göre;

- * Farmakokinetik çalışmalar
- * Farmakodinamik çalışmalar
- * Klinik çalışmalar
- * İn vitro çalışmalar şeklinde sıralamıştır.

Farmakokinetik çalışmalar

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik tanımları bir ilaç ürünündeki aktif maddenin sistemik dolaşımına salımını göstermek için kan, plazma ve/veya serum gibi ulaşılabilir bir biyolojik matristeki farmakokinetik ölçütlerin kullanılmasını vurgulamaktadır. Etki yerindeki aktif ilacın tayin edilmesi genellikle mümkün olmadığı için etkin maddenin ve/veya önemli metabolit veya metabolitlerinin sistemik dolaşımdaki konsantrasyonu ile etkisi/güvenliği arasında bir ilişki olduğu kabul edilir. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliğin tayini için, farmakokinetik ölçümler bir ilaç





ürününden ilacın sistemik dolaşıma salımını tayin eden bir biyotayin olarak değerlendirilebilir. Tipik bir çalışma çapraz olarak tasarlanmış olan çalışmadır. Oral yolla verilen pek çok hemen salan dozaj şekillerinin biyoeşdeğerlik çalışmaları için tekrarsız çalışma planları tavsiye edilmektedir. Tekrarlı çalışmalar ise değiştirilmiş salım yapan dozaj şekilleri ve yüksek değişkenlik gösteren ilaç ürünleri için önerilmektedir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılan denekler 18 yaş ya da üzeri olmalı ve bilgilendirme onayı verebilecek durumda olmalıdır. Hemen salan ve değiştirilmiş salım yapan ürünlerin biyoeşdeğerliklerinin gösterilmesinde genellikle tek doz çalışmaları tavsiye edilmektedir.

In vivo farmakokinetik biyoeşdeğerlik çalışmalarında önerilen genel yaklaşımlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (3):

* Test yada referans ürünler uygun sayıda aç deneklere yaklaşık 240 ml su ile birlikte verilmelidir.

* Genel olarak pazarlanan en yüksek doz tek birim olarak uygulanmalıdır. Analitik nedenlerden dolayı gerekirse en yüksek doz çok birimli olarak uygulanabilir.

* Uygulamalar arasında yeterli bir temizlenme periyodu olmalıdır (örneğin; tayin edilecek aktif bileşenin 5 yarılanma ömründen daha fazla).

* Test ve referans ürünlerin lot numaraları ve referans ürünün bitiş tarihi belirtilmelidir. Test ürününün ilaç içeriği referans ürünün ilaç içeriğinin %5'inden fazla olmamalıdır.

* Her çalışmadan önce ve çalışma sırasında denekler, ilaç uygulanmasından bir saat öncesi ve bir saat sonrası haricinde istedikleri kadar su içebilirler. Deneklere ilaç verilmesinden en az 4 saat sonra standart yemek verilmelidir. Denekler her uygulamadan 24 saat önce ve her periyodun son örneği toplanıncaya kadar alkol kullanmamalıdır.

* Normal şartlar altında kan kullanılmalıdır. İlaç ya da metabolitleri genellikle plazma veya serumdan ölçülmektedir. Ancak bazı durumlarda tam kan daha uygun olabilir. İlacın absorpsiyon, dağılma ve eliminasyon fazlarını tanımlamak için kan örnekleri uygun zamanlarda alınmalıdır. Pek çok ilaç için, uygulanan her doz için her denekten uygulama öncesi örnekte dahil olmak üzere 12-18 örnek alınır. Örneklemeye ilacın en az üç yarılanma ömrü kadar olmalıdır. Örneklemeye kandaki maksimum ilaç konsantrasyonunun (C_{maks}) ve terminal eliminasyon hız sabitinin doğru olarak tayin edilmesine olanak verecek aralıklarda olmalıdır. Terminal eliminasyon hız sabitinin doğrusal regresyon analizi ile doğru olarak tayin edilebilmesi için terminal log-lineer fazda en az 3-4 örnek bulunmalıdır.

* Uygulamadan önce alınan kan örneklerindeki ilaç konsantrasyonu denekteki C_{maks} değerinin %5'ine eşit veya daha az ise, bu veriler bütün farmakokinetik ölçümlerde ve hesaplamalarda kullanılabilir. Eğer bu değer C_{maks} değerinin %5'inden daha fazla ise bu denek bütün biyoeşdeğerlik çalışması değerlendirilmelerinden çıkarılmalıdır.

* AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} , t_{maks} , (Z ve $t_{1/2}$), eğer kararlı durum çalışmaları uygulanmışsa, C_{min} ,

C_{av} , dalgalanma derecesi ve sallanma değerleri verilmelidir. Ayrıca AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} değerleri için geometrik ortalama, aritmetik ortalama, ortalamaların oranı ve güven aralıkları verilmelidir. Güven aralıkları 80.00-125.00 aralığında olmalıdır. Biyoeşdeğerliğin gösterilmesinde kullanılan ölçütler için logaritmik transformasyon sağlanmalıdır.

Farmakokinetik çalışmaların kullanılmadığı durumlarda uygun şekilde valide edilmiş farmakodinamik yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliği desteklemek amacıyla iyi kontrol edilmiş klinik çalışmaların kullanılabileceği, ancak biyoeşdeğerliğin gösterilmesi amacıyla karşılaştırmalı klinik çalışmaların genellikle duyarsız olduğu ve mümkün olduğunca kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre çözünürlüğü, permeabilitesi ve çözünme hızı yüksek olan oral yolla verilen ilaç-

ların biyoeşdeğerliğinin gösterilmesinde bir in vitro yaklaşımın (çözünme hızı) kullanılması uygundur (3).

Sonuç olarak, yukarıda verilen bilgiler bir etkin maddenin bir formülasyondan sistemik dolaşıma geçme hız ve derecesini tayin etmek amacıyla yapılan biyoyararlanım çalışmalarında ve aynı maddeyi içeren test ve referans ürünlerinin klinik açıdan birbirlerinin yerine kullanılıp kullanılmayacağını göstermek amacıyla gerçekleştirilen biyoeşdeğerlik çalışmalarında öncelikli olarak farmakokinetik çalışmaların tercih edildiğini açıkça göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete, sayı 21942 (27 Mayıs 1994).
2. Kayaalp, S.O., Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. Hacettepe-Taş, 2. Baskı (2001).
3. Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations (FDA Draft Guidance 2002).
4. Shargel, L., Yu, A.B.C., Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Prentice-Hall International Editions, Third Edition (1993).
5. Rowland, M., Tozer, T. Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications, Williams and Wilkins, Third Edition (1995).
6. Welling, P.G., Tse, F.L.S., Dighe, S.V. Pharmaceutical Bioequivalence. Marcel Dekker Inc.(1991).
7. 7. Note For Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. (EMA, 2001).
8. Öner, L., Şumnu, M., Hincal, A.A. Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik: Genel İlkeler. Şafak Matbaacılık (1995).
9. Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioava-

