

Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerlik[#]

Güliz ÇELİK^{1*}, Yavuz Osman BİRDANE²

¹*Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Farmakoloji Bölümü Pendik/ İSTANBUL*

²*Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyonkarabısar /TÜRKİYE*

Bu Derleme, Güliz ÇELİK'in Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Seminer Ödevinden Özetlenmiştir

ÖZET

Günümüzde teknolojik ilerlemelere paralel olarak ilaç endüstrisinde de gelişmeler artarak devam etmektedir. İlaç firmaları piyasada fazla satılan ilaç ürünlerini, farklı isimler altında üretip, ruhsatlandırıp, satışa sunmaktadır. Böylece piyasada, aynı etkin maddeyi aynı miktarlarda içeren benzer müstahzarların sayısı da hızla artmaktadır. Aynı etkin maddeleri aynı oranda içeren benzer müstahzarların birbirlerinin muadili olabilmeleri için farmasötik olarak biyodeşdeğer olmaları gerekir. İlaç tanımı gereği, etkin, güvenli, uygun ve kabul edilebilir maliyette olmalıdır. İlaçla yapılacak sağaltım uygulamalarında başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden biri de ilacın biyoyararlanımı yani, uygulama yerinden hedef bölgeye ulaşabilen miktardır. Sistemik etkili ilaçlardan beklenen terapötik cevabın elde edilip edilemeyeceği biyoyararlanım çalışmaları ile saptanır. Dolayısıyla da ilaçlara üretim ve satış iznini veren sağlık otoriteleri jenerik ilaçların orijinal ilaçlara biyodeşdeğer olduklarını ispatlamalarını istemektedirler. Daha kaliteli, daha ucuz ve en önemlisi daha güvenli ilaçlara olan ihtiyacın biyoyararlanım ve biyodeşdeğerlik çalışmaları yapabilmesi ile mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Biyodeşdeğerlik, Biyoyararlanım, İlaç

•••

Bioavailability and Bioequivalence

S U M M A R Y

At the present days, developments in the pharmaceutical industry and technological progression continues to increase. The Pharmaceutical products which are sold a lot, are marketed under different names by pharmaceutical companies. Thus, containing the same active ingredient in the same amount is increasing rapidly the number of similar preparations on the market. The similar products which are same active ingredient in the same amount must be equivalent to each other to be pharmaceutically bioequivalent. Drugs should be effective, safe, affordable and acceptable cost. The amount of drugs which reach from application area to target area, is important. This means is bioavailability. The bioavailability is the most important factor on the medication treatment applications. Whether obtain the therapeutic response of systemically active drugs is determined by bioavailability studies. Therefore, the health authorities which permit to production and sale of drugs, want to prove generic drugs to be bioequivalent to the original drug. To get better quality, cheaper and safer drugs will be possible with bioavailability and bioequivalence studies

Key Words: Bioequivalence, Bioavailability, Drug

*Corresponding author e-mail: gulizcelik@hotmail.com

GİRİŞ

Teknolojik ilerlemelere paralel olarak ilaç endüstrisinde de gelişmeler artarak devam etmektedir. İlaçlar günümüzde vazgeçilmez bir tüketim maddesi haline gelmiştir. İlaç firmaları pazar payını büyümek için, piyasada fazla satılan ilaç ürünlerini, farklı isimler altında üretip, ruhsatlandırıp, satışa sunmaktadır. Böylece piyasada, aynı etkin maddeyi aynı miktarlarda içeren benzer müstahzarların sayısı da hızla artmaktadır (Traş ve Yazar 2002).

İlaçla yapılacak sağaltım uygulamalarında başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden biri de ilacın biyoyararlanımı yani, uygulama yerinden hedef bölgeye ulaşabilen miktarıdır. Aynı etkin maddeyi aynı oranda içeren ilaçların tedavideki etkinliklerinin de birbirine yakın olması biyoyararlanımlarının eşit olduğunu gösterir.

Sistemik etkili ilaçlardan beklenen terapötik cevabın elde edilip edilemeyeceği biyoyararlanım çalışmaları ile saptanır. Gerek yeni, gerekse jenerik ilaçların geliştirilmesinde önemli olan biyoyararlanım mutlak ve relatif biyoyararlanım olmak üzere iki farklı şekilde araştırılabilir ve bu iki kavram bize etkin madde ve onu içeren preparat hakkında farklı bilgiler aktarır. Farmasötik eşdeğer preparatların relatif biyoyararlanımları farklılık göstermiyorsa “biyoşdeğer” olarak tanımlanırlar (Dortunç 2007).

Aynı etkin maddeleri aynı oranda içeren benzer müstahzarların birbirlerinin muadili olabilmeleri için farmasötik olarak biyoşdeğer olmaları gerekir. Biyoşdeğerliği kanıtlanmış eşdeğer ilaçların sayıca artması, insanlara ve hekimlere tedavide değişik ilaç seçme olanağı tanımaktadır, böylece eşdeğer ilaç kullanılarak tedavinin maliyetinde bir azalma sağlanabilmektedir.

İlaç tanımı gereği, etkin, güvenli, uygun ve kabul edilebilir maliyette olmalıdır. Günümüzde sağlık harcamalarının ülkelerin bütçelerinde önemli yer tutmaya başlamış olması başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm devletleri daha ucuz ilaçları kullanmaya teşvik etmektedir. Fikri mülkiyet haklarını zedelemeyen ve de güvenlik ile etkinlikten taviz vermeden daha ucuz ilacın onaylanabilmesi için biyoşdeğerlik çalışmalarının yapılması esastır (Güç 2008).

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı (EMA) tarafından yayınlanan biyoşdeğerlik kılavuzlarında; patent süresi dolan, üretim yeri değiştirilen, üretiminde biyoyararlanımı etkileyebilecek önemli formülasyon değişiklikleri olan jenerik ilaçların tekrar ruhsatlandırılabilmesi için orijinal ilaca biyoşdeğerliğinin kanıtlanması gerektiği belirtilmektedir (Anonymous 2001). Ülkemizde de

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 24 Mayıs 1994 tarih ve 21542 sayılı “Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoşdeğerliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik” ile yeni müstahzarlar için yapılan ruhsat başvurularında, orijinal ilaca biyoşdeğerliliğinin ispatlanması istenmektedir (Resmi Gazete 1994). Veteriner ilaçlarında, bu konu ile ilgili olarak Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından yayınlanmış bir yönetmelik bulunmaktadır. İthal edilen tüketime hazır spesiyalitelere ruhsat başvuru dosyasında o ilacın bağımsız kurumlar tarafından yapılmış biyoyararlanım çalışmaları istenmektedir (Yıldırım ve Şener 1999, Resmi gazete 2002).

Yeni bir ilacın ülkemizde keşfine yönelik yatırımların yetersiz olduğu da göz önüne alınırsa, en azından jenerik ilaçlar üzerine belli bir dikkatin yoğunlaşması gerekir. Bu alanda Biyoyararlanım/biyoşdeğerlik (BY/BE) çalışmaları önemli yer alır. Sağlık Bakanlığı, ucuz ilaç uygulamasında temel olarak BY/BE belgelerinin göz önüne alınmasını ve “ucuz ilaç” değerlendirmenin BY/BE belgeleri olan ilaçlar arasında yapılmasının gerekliliğini bildirmiştir. İlaç pazarını dengeli bir hale getirebilmek için BY/BE çalışmalarının piyasadaki ilaçlar için tamamlanması gerekir (Canbolat 2002).

Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi biyoşdeğerlik çalışmalarının bilimsel veri ve kurallara göre nasıl yürütüleceği konusunda, uzmanlardan oluşmuş bir komisyonun bakanlık bünyesinde çalışması, testlerin sağlıklı yürütülmesi açısından zorunlu bir ihtiyaçtır. Ülkemizde Biyoşdeğerlik çalışmaları konusunda ilaç üreticisi firmalar bilgilendirilmeli ve işbirliğine gidilmelidir. Veteriner ilaçları hakkındaki mevcut yönetmelik gelişmiş ülkelerdeki biyoşdeğerlik çalışmalarında uygulanan kural ve düzenlemelerle uyumlu hale getirilmelidir (Traş ve Elmas 2005).

Biyoyararlanım Ve Biyoşdeğerliğin Klinik Önemi

Sağlık harcamalarında ilaca ayrılan payın artıyor olması daha ucuz ilaçlara olan gereksinimi artırmaktadır. Bu durumun gelişmiş ülkelerde bile ekonomiye önemli oranda yük getiriyor olması sağlık otoritelerini çeşitli düzenlemelere ve teşvikleri uygulamaya zorunlu kılmaktadır. İlaçları keşfedip onları geliştiren araştırmacı-yenilikçi (innovatör) ilaç firmalarının fikri mülkiyet haklarını korurken, orijinal ilaç molekülerinin daha ucuza üretilmelerini sağlayacak olan jenerik firmalardan istenilen ön şart; ürettikleri ilaçların orijinal ilaçlara “eşit etkin ve güvenli” olmasını sağlamalarıdır. Dolayısıyla 20 yıl civarında olan patent hakkı süresinin dolmasının ardından piyasada orijinal ilaç moleküllerinin jeneriklerinin bulunması artık alışılabilir bir uygulamadır. Dolayısıyla da ilaçlara üretim ve satış iznini veren sağlık otoriteleri jenerik ilaçların orijinal

ilaçlara biyoşdeğer olduklarını ispatlamalarını istemektedirler(Güç 2008).

Ülkemizde birçok ilaç firması, hem beşeri hem de veteriner alanda piyasaya bol miktarda müstahzar çıkarmakta ve bunların çoğu da aynı etkin maddeyi içermektedir. Dolayısıyla hekim, aynı etkin maddeyi içeren iki farklı üründen birini diğerinin yerine belli bir endikasyon için kullanmak zorunda kalmakta ve ilaçların birbirinin muadili olup olmadığına karar vermesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda başarıyı belirleyen faktörler, ilacın formülasyonu ve uygulama yerine göre hedef bölgeye ulaşabilen ilaç miktarıdır. Çünkü bu bilgiler; ilaçların terapötik yeterlilikleri, toksisiteyi, gıda güvenliği, halk sağlığı ve ülke ekonomisi gibi konular açısından son derece önemlidir. İlaçların etkinlik, güvenlik, kalite, kontrol ve denetlenmesi öncelikle biyoşdeğerlik ve biyoyararlanım çalışmaları ile yapılır(Or ve ark 1994).

İlaç ürünlerinin ruhsatlandırılması için biyoyararlanım ve/veya biyoşdeğerlik çalışmaları bir gereklilik olarak gerekli belgeler arasında yer alır. Özellikle ilacı ilk keşfeden firmanın ilacı ile patent korumasında olmayan farmasötik eşdeğer olarak üretilen bir ilacın terapötik eşdeğer olduğunun ispatlanması, bu ilacın klinik açıdan diğerinin yerine kullanılabilirliğini gösteren en önemli unsur olarak kabul edilir. Dolayısıyla ilaçların ruhsatlandırılmasında kalite, etkinlik ve emniyet kadar bunların birbirinin yerine kullanılabilir olup olmamasıda(eşdeğerlik) hastanın sağlığı ve emniyeti açısından önemlidir(Şahin 2003).

Benzer klinik ve farmakolojik etkileri ile benzer plazma ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi gösteren ilaç formülasyonlarının değerlendirilmesinde biyoşdeğerlik testleri önemli rol oynar(Toutain ve Koritz 1997). Özellikle ağız yoluyla kullanılan ve biyoyararlanım sorunu gösteren etkin madde ve/veya farmasötik dozaj şekillerinde terapötik eşdeğerliğin gösterilmesinde en önemli testler biyoşdeğerlik testleridir. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan farmasötik eşdeğerlik, ilacın etkinliğini göstermede yetersiz kalan bir kavramdır. Bir ilacın etkinliğinin belirlenebilmesinde farmasötik eşdeğerliğinin yanında terapötik eşdeğer olduğunda ispatlanması gerekir(Resmî Gazete 1994, FDA 2003). Terapötik eşdeğerliği ispatlanmış ilaç değiştirilebilir ilaçlardır. Yani birbirinin yerine kullanılabilirler(Öner 2003).

Biyoyararlanım

Biyoyararlanım, sistemik etki yapması için intravenöz(iv.) yol dışında diğer yollarla verilen bir ilaçtan vücudun ne kadar yararlandığını gösteren somut bir ölçüdür. Geniş anlamıyla biyoyararlanım, etkin maddenin farmasötik şeklinden (iv hariç) absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum ve plazma) var olma hızı

ve derecesidir(Federal Register 1998, Houin 1993). Bu tanıma göre iv yolla verilen enjeksiyonluk preparatların biyoyararlanımı %100'dür. Diğer uygulama yollarında, örneğin oral yoldan kullanımda değişik nedenlerle kayıplar olabilir. İv. yol dışında diğer yollarda vücuda verilen ilacın absorpsiyonuyla ilgili iki önemli parametre; absorpsiyon derecesi/oranı (verilen dozun % kaçının emilip sistemik dolaşıma ulaştığı) ve absorpsiyon hızıdır. Bu iki parametre o ilacın "biyoyararlanımını" belirler(Kayaalp 2001).

Aynı etken maddeyi eşit miktarda içeren farklı iki ilaç müstahzarının aynı farmasötik şeklinden (tablet) etken madde aynı derecede absorbe ediliyor, fakat birinde absorpsiyon yavaş, diğerinde hızlı gerçekleşiyorsa, absorpsiyonu yavaş olan olanın, etki etmesi gereken bölgede yeterli konsantrasyona erişemeyebilir. Sonuç olarak bu müstahzardaki ilacın biyoyararlanımı ve klinik etkinliği absorpsiyon dereceleri aynı olsa bile diğer müstahzardan düşük olur. Bu nedenle farmasötik bakımdan eşdeğer olan müstahzarların klinik etkililik ve güvenlilik bakımından eşdeğer olmaları için absorpsiyon derece ve hızlarının da benzer olması gerekir.

Biyoyararlanım ve biyoşdeğerlik karşılaştırmalarında ve değerlendirmelerinde kullanılacak farmakokinetik parametreler; emilim hız ve derecesini yansıtan C_{max} (Sistemik dolaşımdaki en yüksek ilaç konsantrasyon), t_{max} (İlacın verilisinden sistemik dolaşımdaki konsantrasyonunun doruğa çıkmasına kadar geçen zaman) ve **EAA**(Sıfır momente göre plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki total alan)dır. C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)değeri, ilacın eliminasyon hızından, absorpsiyon derecesinden, absorpsiyon hızından ve infüzyon süresinden etkilenir. t_{max} (Saat), Çabuk etki göstermesi istenen durumda kullanılacak ilaçlar için önemlidir ve eliminasyon hızından etkilenir. EAA ($\mu\text{g}/\text{ml}.\text{saat}$), absorbe edilen ilaç miktarının kaba bir ölçüsüdür(Chereson ve Banakar 1999, Traş ve Elmas 2005).

Biyoyararlanımın doğru hesaplanması için; Çalışmada kullanılacak deneklerin yaş, cinsiyet, sağlık, beslenme vb. yönden homojen olması, denek sayısının uygun olması, çapraz denemelerde ikinci ilaç uygulaması için yeterli bekleme süresi (en az iki hafta), örnekleme zamanı ve aralıkları; C_{max} , t_{max} , emilim ve eliminasyon hız sabitelerinin doğru bir şekilde belirlenebilmesi için uygun olarak yapılmalı (ilacın biyolojik yarı ömrünün 4 katı bir sürede 13 örnekleme) ve duyarlı analiz metodu kullanılmalı(Traş ve Elmas 2005).

Bıyoyararlanım mutlak ve (relatif) bağlı olmak üzere ikiye ayrılır

Mutlak Bıyoyararlanım; Aynı miktardaki ilacın İv. ve diğer bir yolla verilmesi ile elde edilen plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin EAA'nın karşılaştırılması ile hesaplanır. Hem plazma hem de idrar verileri kullanılarak tayin edilebilir. Bir ilacın iv ve oral dozları aynı ise bıyoyararlanımı $F_{MB} = EAA_{oral} / EAA_{IV}$ denkleminden hesaplanır. Farklı ise mutlak bıyoyararlanımı $F_{MB} = EAA_{oral} \times Doz_{IV} / EAA_{IV} \times Doz_{oral}$ denkleminden hesaplanır. Birimi; ağırlık x zaman/hacim (mg.zaman/L veya µg.zaman/L)'dir(Traş ve Elmas 2005, Kaya ve ark 2006, Houin 1993).

Relatif (Bağlı,Nispi) Bıyoyararlanım; İlacın iv uygulanması mümkün değilse bu durumda ilacın en yüksek bıyoyararlanım göstermesi beklenen diğer parenteral yollardan biri ile verilmesi gerekir, bu da mümkün değilse ilacın emilimi en iyi olan formu referans olarak kabul edilir. Bu şekilde ilacın iv dışında uygulanan iki formülasyonunun EAA değerlerinin karşılaştırılması $F_{BB} = EAA_{test} \times Doz_{referans} / EAA_{referans} \times Doz_{test}$ ile hesaplanır(Kayaalp 2001,Traş ve Elmas 2005). Test edilecek preparat aynı yolla verilen standart bir preparat ile karşılaştırılır. Bu durumda optimal bir standart, örneğin çözelti kullanılır. Test edilen preparat ile referans preparat aynı yoldan uygulandıkları için ilk geçiş etkisi vb. etkilerin sonucu oluőan kayıplar her iki preparat için benzer oranda olur. Eğer bu iki preparatın bıyoyararlanımları farklı bulunursa bu farmasötik teknolojik nedenlerle ortaya çıkmıő demektir. Sonuç olarak test preparatının formülasyonunun tedavi açısından uygun olup olmadığı anlaşılır(Oosterhuis ve Jonkman 1993).

Eğer test ve referans preparatlar aynı molar dozda verilen farmasötik eşdeğer preparatlar ise, yani aynı etkin madde veya maddeleri aynı miktarlarda içeren, aynı yolla uygulanan, aynı farmasötik dozaj şeklindeki preparatlar ise ve elde edilen verilere göre bıyoyararlanımları farklılık göstermiyorsa bu preparatlar "bıyoöşdeğer" olarak tanımlanırlar

Bıyoyararlanımı Etkileyen Faktörler

İlaçla İlgili Faktörler

Veriliş Yolu ve Farmasötik Şekil; İv. yolla uygulanan bir maddenin bıyoyararlanımı %100'dür. Doğrudan kana verilmediği durumlarda İlaç, gastrointestinal sistemden ve karaciğerden ilk defa geçerken kayba uğruyorsa ilacın oral bıyoyararlanım oranı düşüktür. Mesala ağızdan verilen ilaçların, gastrointestinal kanaldan emildikten sonra portal dolaşıma (vena porta) girmeleri ve sistemik dolaşıma geçmeden önce, karaciğer ve barsak duvarında BT

(biyotransformasyon) tepkimelerine maruz kalıp etki kaybına(ilk geçiş etkisi/first-pass effect) uğrarlar. Bazı ilaçların (örneğin; eritromisin, aspirin, penisilin G, progesteron, morfin gibi) ilk geçiőte eliminasyonu çok fazla olduğu için bunlar ağızdan hemen hemen hiç kullanılmazlar. İlk geçiş etkisine maruz kalma durumu bir maddenin İV ve ağızdan verilmesini takiben bulunan EAA (eğri altında kalan alan)'larının karşılaştırılması ile değerlendirilir(Rowland ve Tozer 1995).

Sıvı bir ilacın katı farmasötik şekline göre, gastrointestinal kanaldan daha hızlı ve bazen daha fazla absorbe edilir. İlaç etkisi daha erken başlar. Tablet gibi katı formdaki ilaçlar; oral yoldan verildikten sonra gastrointestinal sıvılarda disintegrasyon ve dissolüsyona uğrar ve absorbe edilir. Dağılmayan veya yavaş dağılan bir tablet yetersiz absorbsiyona veya en iyi durumda klinik cevabın görölmesinde ileri bir gecikmeye sebep olabilir. İlacın farmasötik şekline bağlı olarak bıyoyararlanımı; çözelti > kapsül > tablet > kaplanmış tablet sırasına göre olur(Kayaalp 2001).

Ham Maddenin Kaynağı; Gerek etkin maddenin, gerekse müstahzarın bileőiminde bulunan yardımcı maddelerin farklı kaynaklardan sağlanması nedeniyle ortaya çıkabilecek saflık ve kalite farklılıkları, önemli bıyoyararlanım ve bıyoöşdeğerlilik sorunlarına yol açabilmektedir(Cherson ve Banakar 1999, Kayaalp 2001).

Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü; İlaç molekölü ne kadar küçükse o kadar hızlı emilir (Kayaalp 1994). Partiküller küçüldükçe yüzey alanı artacağı için çözünme hızı da artar. Yapılan çalışmalarda griseofulvin'in partikül büyüklüğü küçüldükçe çözünme hızının ve absorbsiyonunun arttığı gözlemlenmiőtir(Duncan ve ark 1962).

Etkin Maddenin Kristal Şekli; Polimorf yapıya sahip bir ilacın sudaki, dolayısıyla gastrointestinal sistemdeki çözünürlüğü, kristal şekline göre değişir. Amorf şekiller kristalize şekillerden daha iyi çözünürler. Etkin maddenin değişik bir kristal şeklinin kullanılması, stabil olmayan bir kristal şeklinin müstahzar içinde başka bir şekle dönüőmesi ya da etkin maddenin amorf şeklinin kullanılması sonucu bıyoyararlanımda farklılıklar görülebilir(Cherson ve Banakar 1999, Kayaalp 2001). Novobiosin'in amorf şekli, kristal şekle göre en az 10 defa daha fazla çözünürlüğe sahiptir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda oral verilmesinde amorf şekil süratle absorbe edilirken, kristal şekli absorbe edilememiőtir(Mullins ve Macek 1960).

Etkin Madde ile Kompleks Oluőması; Bir ilacın gastrointestinal(GIS)da kompleks oluşturması absorpsiyon hızını ve miktarını azaltır. Örneğin Barsaktaki Musin adlı polisakkarit, streptomisin ve

dihidrostreptomisini ileri derecede bağlayabilir. Bu bağlanma antibiyotiklerin zayıf absorbe edilmelerine neden olabilir. Benzer şekilde, İnce barsaktaki safra tuzları neomisin, kanamisin dahil bazı ilaçlarla çözünmeyen, kompleksler oluşturabilir(Faloon ve ark 1966).

Bazen de suda yavaş ve az çözünmesi nedeniyle biyoyararlanım sorunu oluşturan ilaçlar, başka ilaç veya maddelerle kompleks haline getirilmek suretiyle biyoyararlanımları artırılabilir. Örneğın Kafeyn ile kompleks yapılan ergotamin tartaratın biyoyararlanımının artırılabilir(Oosterhuis ve Jonkman 1993).

Tetrasiklin ve Florokinolonların türevlerinin polivalan katyonlarla (alüminyum, kalsiyum, magnezyum içeren antasidler, süt ve süt ürünleri, demir içeren preparatlar) suda çözünmeyen kompleksler oluşturması gibi etkin maddenin besinler veya diğer ilaçlarla etkileşimi sonucu, absorpsiyonu ve biyoyararlanım azalabilir. Bu tür değişiklikler ise antibakteriyel etkinliğin zayıflamasıyla sonuçlanır(Hart ve ark 1991).

Etkin Maddenin İyonizasyon Derecesi; İyonizasyon derecesi, ilaçların yağdaki veya sudaki çözünürlüğünü etkiler. İlacın uygulandığı ve absorbe edildiği ortamın pH'ı tarafından belirlendiği için, sindirim sisteminin pH'sında meydana gelen ufak değişiklikler bile bazı ilaçların ilaçların biyoyararlanımını etkiler(Ritschel ve Denson 1991, Chereson ve Banakar 1999). Ortam asitleştiği ölçüde zayıf asidik maddelerin iyonize olmayan kısımlarının oranı artar absorpsiyonları kolaylaştır. Zayıf bazik maddelerin ise iyonlaşmaları artar ve absorpsiyon hızları düşer. Ortam alkalileştiğinde ise, zayıf asidik maddelerin iyonlaşmaları teşvik edilir ve emilme hızları düşerken, zayıf bazik maddelerin iyonize olmayan kısımlarının oranı artıp, emilmeleri kolaylaştır(Kaya ve ark 2006).

Yemlerin Biyoyararlanıma Etkisi; Yemler; mide boşalmasını ve barsak motilitesini etkileyerek ilaçların absorpsiyon oranını ve hızını değiştirebilirler. Yemler, hem karaciğer kan akımını artırarak, hemde aynı enzimler tarafından metabolize edilmesinden dolayı enzimlerin doğunluğa ulaşması yüzünden ilacın daha az metabolize edilmesine yol açarak propranolol gibi bazı ilaçların biyoyararlanımını yükseltebilirler (Chereson ve Banakar 1999, Toothaker ve Welling 1980). Ayrıca kanatlılara yemlerle birlikte sürekli verilen mangan, demir, kalsiyum ve çınko içeren mineral karışımlarıyla kullanılan enrofloksasin ve danofloksasin'in, sindirim kanalında şelat oluşturmak suretiyle, bu ilaçların emilmelerinin düşük oranda engellendiği anlaşılmıştır(Filazi 1995).

Formülasyondaki Yardımcı Maddelerle Etkileşme; İlaçlar üretimleri sırasında katı farmasötik şekiller oluşturulurken yardımcı maddeler (dolgu maddeleri, boyalar, bağlayıcılar, kaydırıcılar, yüzey aktifleştiriciler) ile karıştırılırlar. Bu maddeler etkin maddenin disintegrasyon ve dissolüsyon hızını değiştirebilirler(Kayaalp 1994, Chereson ve Banakar 1999).

Hastayla İlgili Faktörler

Midenin Boşalma Hızı; Midenin hızla boşalması, ince barsaktan emilen ilaçların absorpsiyon hız ve oranını artırır. Birçok ilacın absorpsiyon hızı yiyecek mevcudiyetinde azalır. Digoksin, sefalekssin ve çeşitli sülfonamidler buna örnek verilebilir(Or ve ark 1994, Şahin 2003). Midede asit hidroliz sonucu parçalanan ilaçlar ise daha yüksek oranda emilirler(Heading 1973). Genel olarak mide boşken absorpsiyon daha iyidir. Fakat Bazı ilaçların absorpsiyonu ise yemekten sonra alındıklarında artar. Örneğın, riboflavinin absorpsiyonu standart bir kahvaltudan sonra alındığında normale göre daha fazladır. Genelde zayıf asidik ilaçlar, barsağa kıyasla mideden daha iyi absorbe edilirler. İnce barsakta; geçme süresinin uzunluğu ve ince barsakta absorpsiyona elverişli yüzeyin midedekine göre çok geniş olması sebebiyle absorpsiyon artar (Kayaalp 1994).

Barsak Motilitesi; Barsak motilitesinin yavaşlaması, barsaktan geçiş süresini uzatır. Barsakta zor çözündükleri için zor emilen bazı ilaçların barsakta uzun süre kalmaları, çözünürlüklerini artırarak yüksek oranda emilmelerini sağlar. Örneğın; nitrofuratoin, barsak motilitesini yavaşlatan propantelin ile birlikte verildiğinde daha fazla absorbe edilirler(Welling 1977). Metoklopramid ise ince barsaktan geçiş hızlandırır. İshal durumunda da barsaktan geçiş hızlandığı için absorpsiyon azalır. Permeabilitesi yüksek olan ilaçların ince barsaktan absorpsiyonu hızlı ve muhtemelen tamdır. Ancak intestinal permeabilitesi düşük olan ve genellikle polar yapıdaki ilaçların (gentamisin, neomisin, karbenisilin) absorpsiyonu için bu süre yetersiz olacaktır(Rowland ve Tozer 1995).

Gastrointestinal Kanalın Perfüzyonu; Sindirim sistemindeki kan akımı genellikle basit difüzyonla emilen lipofilik ilaçlar için önemlidir. Buradaki kan akımının hızlanması absorpsiyon hızını özellikle presistemik eliminasyonu yüksek ilaçlarda klerens için önem taşır(Chereson ve Banakar 1999).

Vazokonstriktör ilaçlar uygulandıkları yerden geçen kan akımını azaltarak emilimi yavaşlatırlar. Bu şekilde ilacın etki süresi uzar ve istenmeyen etkileri de ortadan kalkar.Vazodilatatör ilaçlar ise aksine hızlı emilir ve diğer ilaçların emilimini de hızlandırır.

Mide-barsak sistemi pH'sı; İlacın absorbe edildiği ortamın pH'sında meydana gelen değişiklikler,

iyonizasyon oranını ve dolayısıyla lipofilikliğini değiştirerek absorpsiyonu etkileyebilir. Örneğin, Penisilin G'nin yıkılma yarı ömrü pH 1'de 2 dakikadan az, pH 2'de ise 9 dakika kadardır(Gibaldi M 1981).

Bireysel Farklılıklar; İlaçların BT sinde görev yapan her bir enzimatik basamaktaki küçük bir genetik varyasyon ilacın etkisinde birey-içi veya bireyler arası farklılaşmalara neden olabilir. Biyoyararlanım açısından önemli olan karaciğer enzimlerinin gösterdiği genetik polimorfizmdir(Gibaldi M 1981).

Biyoyararlanımın Belirlenmesinde invitro ve invivo(klinik) denemeler

In Vitro Denemeler

Daha az masraf gerektiren, kısa zamanda ve basit tekniklerle yapılan in vitro testlerin pratik ve ekonomik önemi vardır. In vitro testler gerçekte biyoyararlanımın bir göstergesini oluşturabilirler. Bu testler katı farmasötik şekillere uygulanır(Kayaalp 2001)..

Disintegrasyon (Dağılma) Testi; Çiğneme ve yavaş salıveren tabletler dışında kalan tabletlere uygulanan bir testtir. Asılı sepet sistemi ve diskler yardımıyla yapılmaktadır. Testin amacı, tabletlerin uygun sıvıda dağılma düzeyinin monograflarda belirlenen disintegrasyon sınırları ile uygunluğunu karşılaştırmaktır. Genellikle 18 tablettten en az 16'sı tamamen dağılmalıdır(Gibaldi M 1981).

Dissolüsyon (Çözünme) Testi; Katı farmasötik şekil içindeki ilacın belirli bir ortamda örneğin, yapay mide veya barsak suyu gibi, belirli deney koşulları altında (37°C) çözünme hızı saptanır. Bu testin sonunda ilacın farmasötik şekil içindeki miktarının %50'sinin çözünmesi için gereken süre değerlendirilir.

X-ışını Difraksiyon Testi; Bazı ilaçların çeşitli kristal şekilleri vardır ve her bir şeklin dissolüsyon hızı farklıdır. Söz konusu test, ilacın kristal yapısını ortaya çıkarmak suretiyle onun dissolüsyon karakteristiğinin dolaylı olarak saptanmasını sağlar(Kayaalp 2001).

In Vivo Denemeler (Klinik Denemeler)

Bu tür denemelerde denenecek ilaç, gönüllüler üzerinde ya da daha önce biyoyararlanımı ayrıntılı olarak saptanmış standart bir müstahzarla veya aynı ilacın katı farmasötik şekli ile solüsyonu karşılaştırılır. Bu karşılaştırmanın rasgele çapraz (random crossover) inceleme yöntemine göre yapılması tercih edilir. Bu yöntemde belli sayıdaki deneyin rasgele seçilen yarısına incelenecek ilaç, geri kalanına ise standart ilaç ya da solüsyon günün aynı zamanında verilir. Bu tür incelemelerde biyoyararlanım, iki parametreye göre değerlendirilir(Kayaalp 2001)

Plazma Konsantrasyon Profiline Belirlenmesi; İlaç hasta veya gönüllülere uygulanarak belirli aralıklarla kan numunelerindeki ilaç konsantrasyonu ölçülür ve ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi çizilir. Toplam numune alma süresi kural olarak o ilacın yarılanma ömrünün 5-10 katı kadar olmalıdır(Kayaalp 1994).

Eğer incelenen iki müstahzarın C_{max} ve t_{max} 'ları eşit ise, bunlar absorpsiyon hızları bakımından eşdeğer sayılır. Eğer C_{max} ve t_{max} 'ları eşit değilse EAA ları aynı ise bunların biyoyararlanımları sadece absorpsiyon derecesi bakımından eşdeğerdir. Fakat ideal olan müstahzarların üç özelliğinin de birbirine aşağı yukarı eşit olmasıdır(Kayaalp 2001).

İdrarda Kümülatif İlaç Miktarının Ölçülmesi;

Hastaya ilaç verildikten sonra belirli bir süre (yarılanma ömrünün 5-10 katı kadar süre) boyunca, deneyin idrarı belirli aralıklarla toplanır ve idrarla atılan ilacın kümülatif miktarının zamana göre değişim eğrisi çizilir. Bu eğriler, eriştikleri maksimum miktar ve eğimleri yani maksimuma erişme hızları bakımından değerlendirilir. Her iki müstahzara ait eğri de aynı maksimum değere erişiyorsa bu iki müstahzar içindeki ilaç aynı derecede absorbe ediyor demektir(Kayaalp 1994, Cherson ve Banakar 1999).

Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Ölçütlerinin Kabul Sınırları

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında dikkete alınan parametrelerde (C_{max} , t_{max} ve EAA) %20'lik bir tolerans ile, jenerik ilaçların orijinal olanlara biyoeşdeğer oldukları varsayılmaktadır (FDA 2003, Colwell ve ark 1998). Plazma yoğunluğu-zaman eğrisinin EAA'nı için %90 güven aralığında kabul sınırları 0,80-1,25 (%80-125)'dir. C_{max} için yukarıdaki değer geçerli olmakla beraber, C_{max} değeri örnekleme zamanına bağlı olarak geniş değişkenlik gösterdiğinden, güvenlik aralığı %70-143 sınırları arasında kabul edilebilir. t_{max} için değer kullanılacağı zaman değişkenliğin mutlak güven aralığı kabul edilebilir olarak seçilmelidir; 10 dakikalık t_{max} için %20 değişkenlik ile 120 dakikalık t_{max} için %20 değişkenlik aynı anlama gelmez. Bu nedenle t_{max} için biyoeşdeğerlik genişliği dikkatli seçilmelidir. Geniş güvenlik aralığına sahip ilaçlar için daha geniş sınırlar kabul edilebilir; ancak, dar güvenlik aralığına ya da dik doz-cevap eğrisine sahip ilaçlar için %20'lik fark bile kabul edilmeyebilir(EMEA 2001, FDA 2002). İyi bir ilaç ürünü, biyoeşdeğerliğini dolayısıyla biyoyararlanım ölçümlerindeki performansını raf ömrü boyunca korumalıdır (Öner 2003, Traş ve ark 2007).

Biyoeşdeğerlik

Biyoeşdeğerlik, farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın (biri test, diğeri referans) aynı molar dozda verilmişinden sonra biyoyararlanımlarının

(farmasötik alternatiflerde bulunan aktif bileşenin etki yerine ulaşma hız ve derecesi) kabul edilen sınırlar içerisinde ($\pm\%20$) birbirinden farksız olması ve böylece terapötik etkilerinin, hem etkinlik hem de güvenlik bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede birbirine benzer olması şeklinde tanımlanabilir(Toutain PL, Koritz 1997, Houin 1993).

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan "Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoçeşneğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında" Yönetmelik'te yer alan bazı tanımlamalar;

Kimyasal Eşdeğerlik; Müstahzarların içerdiği etkin maddenin aynı kimyasal yapıda olmasıdır(Yıldırım ve Şener 1999, Kayaalp 2001).

Farmasötik Eşdeğerlik; Kimyasal eşdeğerliğe ek olarak, müstahzarların etkin madde miktarının ve dozaj şekillerinin de aynı olmasıdır(Federal Register.(1998).

Terapötik Eşdeğerlik; Bir müstahzar; etkinliği ve güvenilirliği daha önce tesbit edilmiş başka bir müstahzar ile, aynı etkin maddeyi veya terapötik etkili molekül kısmını içeriyorsa ve o ürünle klinik bakımdan aynı etkinliği ve güvenilirliği gösteriyorsa iki müstahzar terapötik bakımdan eşdeğerdir(Yıldırım ve Şener 1999).

Farmakolojik Eşdeğerlik; İki ayrı farmasötik şeklin içine, kimyasal olarak farklı ama vücutta aynı etkin molekülleri ortaya çıkaran ve aynı farmakolojik etkiye yol açan moleküllerin katılması durumudur(Cheresson ve Banakar 1999).

Jenerik Ürün; Orjinal ürünün biyoçeşneğerliği tamamlanmış farmasötik eşdeğeridir.

Orjinal(Innovatör) Ürün; Tam dosya (kimyasal, biyolojik, farmasötik, farmakoloji-toksikoloji ve klinik verileri içeren dosya) ile onaylanmış ve pazarlanmış ilaç ürünüdür(Kayaalp 2001).

Farmasötik Alternatifler; İlaç ürünleri aynı etkin molekül kısmını içeriyor, fakat kimyasal şekli(tuz, ester vb.), dozaj şekli veya miktar bakımından farklı ise farmasötik alternatiflerdir(Cheresson ve Banakar 1999).

Biyoyararlanım ve Biyoçeşneğerlik Çalışmalarının Gerekliliğinde Öncelik Kriterleri

Müstahzarın Farmasötik Şekli ve Veriliş Yolu; Oral yoldan verilen ürünlere öncelik verilir, bunu sırasıyla sistemik etki için rektal yolla verilen ve lokal uygulanan ürünler izler.

Etkin Maddenin Terapötik Genişliği; Digital glikozidler, antikoagulanlar, antiepileptikler, aminoglikozidler, antidiabetikler gibi terapötik indeksi dar olan ilaçlara öncelik verilir.

Doz-Yanıt Eğrisinin Dikliği; Çalışmalarda genellikle doz-cevap eğrisi dik olanlara öncelik verilir.

Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri; İlaçın terapötik doz aralığı içinde non-lineer (doza bağımlı) kinetik göstermesi, presistemik eliminasyonun $\%70$ 'den fazla olması, absorpsiyonun $\%70$ 'den az olması, absorpsiyon ve eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik gösteren müstahzarda(Resmi Gazete 1994, Kayaalp 2001).

Biyoçeşneğerlik Çalışmaları

Biyoçeşneğerlik testleri, aynı etkin maddeyi ihtiva eden farklı veteriner müstahzarların veya aynı veteriner ilaçların farklı seri üretimlerinin ve farklı veriliş yollarının karşılaştırılmasında kullanılan bilimsel ve biyolojik esaslı kalite kontrol testleridir. İki ürünün sistemik etkilerinin etkinlik ve güvenlik yönünden aynı olup olmadığını tespit etmektir. Ayrıca, bir ilacın aynı kullanım alanındaki diğer müstahzarlar arasında güvenle tercih edilebilmesi de yine bu testlerle ortaya konabilmektedir(Traş ve Yazar 2002, EMEA 2001). Biyoçeşneğerlik çalışmalarının esası referans ürüne karşı test edilecek ilacın biyoçeşneğerliğini karşılaştırmaktır. Referans ürün ise genellikle ilk ruhsat almış ve tam doz olarak kabul edilen üründür(Traş ve ark 2007).

Aynı deneysel şartlar altında ve etkin maddenin biyoyararlanımları arasındaki farklar kabul edilebilir limitler içinde ise, farklı iki verilme yolu veya iki ilaç arasında biyoçeşneğerlik mevcuttur. Biyoçeşneğerlik çalışması temelde test ve referans ürünler arasında eşdeğerliliği saptamak için tasarlanmış bir karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasıdır(Anonymous 2001).

Biyoçeşneğerlik çalışmalarında kullanılacak hayvanlar; klinik bakımdan sağlıklı ve homojen bir yapıda olmalı, İlaç ürünü ile cinsiyet arasında açık bir etkileşim yoksa, çalışmanın bir tek cinsiyetle sınırlandırılması uygun olabilir. Geçerli gerekçe bulunmadıkça biyoçeşneğerlik çalışmalarında kullanılan deney hayvanı sayısı genellikle 12'den az olmamalıdır(Houin 1993, Kayaalp 2001).

Çalışmada eğer karşılaştırılacak formülasyonların sayısı iki ise, iki-periyotlu, iki-ardışıklı çapraz geçişli tasarımın, çoğu zaman en tercih edilen tasarım olduğu kabul edilir. Bu çalışmada kullanılan denekler rasgeleleme yoluyla iki gruba eşit sayıda olacak şekilde dağıtılırlar. Hangi grubun hangi ilacı alacağı yine rasgeleleme yoluyla belirlenir. Buna göre; 1. grup 1. periyotta A (referans ürün) ilacını, 2. periyotta B (test ürün) ilacını alır. 2. grup ise 1. ve 2. periyotta 1. grubun almadığı ilaçları alır. İki periyot arasında 1. periyotta alınan ürünün vücuttan tamamen elimine edilmiş olmasını sağlamak için bir arındırma (washout) süresi bırakılır. Bu süre, ürünlerdeki etkin

maddenin eliminasyon yarılanma ömrünün 5-10 katı kadar olmalıdır(Cheresson ve Banakar 1999).

Genellikle tek doz çalışmaları biyoşdeğerlik çalışmaları için yeterli ve istenen çalışmalardır. Ancak bazı değiştirilmiş salım sağlayan ilaçlar ile doza ve zamana bağımlı farmakokinetik gösteren ilaçlarda kararlı durum (yinelenebilir doz çalışmaları) çalışmalarına gerek duyulur(FDA 2003, EMEA 2001).

BY ve BE çalışmalarının değerlendirilmesinde; deneyin düzenleme aşaması oldukça önemli bir yer tutar. Yapılan çalışmalardan örnek verilecek olursa; Lee ve ark (2008) tarafından, 24 sağlıklı Koreli kadına tek tek oral doz roksatidin asetat hidroklorür 75 mg dozda uygulanmış ve plazma örnekleri toplanmıştır. Analiz sonunda elde edilen bulgulara göre referans ilaca ait C_{max} $0,26 \pm 0,07$ µg/ml, t_{max} $3,25 \pm 0,88$ h, $EAA_{(0-\infty)}$ $2,06 \pm 0,67$ µg.h/ml, test ilaca ait C_{max} $0,27 \pm 0,06$ µg/ml, t_{max} $3,64 \pm 0,96$ h, $EAA_{(0-\infty)}$ $2,29 \pm 0,68$ µg.h/ml değerleri elde edilmiştir. Test ve referans ilaca ait EAA ve C_{max} ortalamaları arasındaki farkın %90 güven aralığının, kabul edilebilir olan % 80-125 aralığında olduğu ve biyoşdeğer oldukları belirlenmiştir.

Feng ve ark(2008) tarafından, 20 sağlıklı Çinli erkek gönüllüde yapılan biyoşdeğerlik çalışmasında, tek oral doz 16 mg bromheksin hidroklorid tabletleri uygulamasının ardından referans ilaca ait C_{max} $35,06 \pm 8,39$ ng/ml, t_{max} $1,0 \pm 0,5$ h, $EAA_{(0-\infty)}$ $125,8 \pm 16,6$ ng.h/ml, test ilaca ait C_{max} $34,30 \pm 7,02$ µg/ml, t_{max} $1,4 \pm 0,6$ h, $EAA_{(0-\infty)}$ $130,8 \pm 15,7$ ng.h/ml değerleri elde edilmiştir. Test ve referans formülasyonlarının biyoşdeğer olduğunu göstermiştir.

Armando ve ark (2009) tarafından Brezilya'da 23 sağlıklı gönüllüye uygulanan tek 8 mg'lık dozu takiben Vonau flash® (test) ve Zofran® (referans) değerlendirilmiştir. C_{max} , $EAA_{(0-tz)}$ ve $EAA_{(0-\infty)}$ değerlerinin oranları için %90 güven aralığının hesaplanması yoluyla belirlenmiştir. Test ve referans ürünlerine dair C_{max} (% 87.5–103), $EAA_{(0-tz)}$ (% 89.3–107.2) ve $EAA_{(0-\infty)}$ (% 89.7–106) değerlerinin oranları için %90'lık güvenilirlik aralığı, FDA, EMEA tarafından önerilen, %80-125 aralığı dahilinde bulunmuş ve İki ondansetron biyoşdeğer oldukları belirlenmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada oksitetrasiklin hidroklorür içeren iki farklı firma tarafından üretilen Primamycin/LA ve Terralent 20% LA biyoyararlanım ve biyoşdeğerlik yönünden incelenmiştir. Analiz sonucunda t_{max} , C_{max} , $EAA_{(0-tz)}$ ve $EAA_{(0-\infty)}$ değerlerine göre her iki ilaca ait ortalama değerlerin %90 güven aralığı içinde kaldığı tesbit edilmiş ve biyoşdeğer oldukları sonucuna varılmıştır(Özdemir 2003).

SONUÇ

Klinik uygulamalarda hekimlere düşen sorumluluk, en azından biyoşdeğerliği ispatlanmış ilaçları öğrenmektir. Bir hekim, akılcı ilaç seçimi ve kullanımı ilkeleri çerçevesinde, tedavide kullanmaya karar verdiği bir etkin maddeyi reçeteye yazarken, tedavi maliyetinin yanı sıra, biyoşdeğerliği de bir parametre olarak dikkate almalıdır. Unutulmamalıdır ki, biyoyararlanım ve biyoşdeğerlik sorunu olan bir ilacı kullanmak, tedavinin başarısını doğrudan olumsuz yönde etkileyecektir. Hekimlerin göstereceği bu duyarlılık ve haklı tavrın biyoşdeğerlik konusunda bir talep oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Tüm bu verilerin ışığında, ülkemizin daha kaliteli, daha ucuz ve en önemlisi daha güvenli ilaçlara olan ihtiyacının kaliteli biyoyararlanım ve biyoşdeğerlik çalışmaları yapabildiği ile mümkün olabileceğinin önemini vurgulamak gerekir.

KAYNAKLAR

- Anonymous.** Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies for Veterinary Medicinal Product. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Information Technology. Committee for Veterinary Medicinal Product. EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL.2001;
- Armando YP, Serra CH, Porta V, Koono EEM, Kano EK.** Bioequivalence assay between orally disintegrating and conventional tablet formulations in healthy volunteers. International Journal of Pharmaceutics. 2009; 366: 149–153.
- Canbolat O.** İlaç ve İlaç Politikalarına Bakış, Sena Ltd. Şti, Ankara. 2002; s.2-30.
- Cheresson R, Banakar U.** Chapter 8: Bioavailability, Bioequivalence and Drug Selection, In: Basic Pharmacokinetics, Ed; Makoid M, Vuchetich P, Banakar U. Creighton University. Omaha. 1999; 20-88.
- Colwell PE, Jamal F, Dryden W, Friesen E, Koven S, Mohamed I, Osmond B, Severini AS, Sheldon L, Sheldon R, Tam Y, Tsuyuki R, Zhanel G.** Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian society for pharmaceutical sciences discussion. J. Pharm Pharmaceut Sci. 1998; 1(1): 2-7.
- Dortunç B.** Biyoyararlanım Tedavide Neden Önemlidir. Ankem Dergisi, 2007; 21(3): 197-201.

- Duncan W, MacDonald G, Thornton MJ.** Some factors influencing the absorption of griseofulvin from the gastro-intestinal tract. *J. Pharm. Pharmacol.* 1962; 14: 217-224.
- EMA.** Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London, 26 July 2001. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 2001.
- Faloon WW, Paes IC, Woolfolk D.** Effect of neomycin and kanamycin on intestinal absorption. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1966; 132: 879.
- FDA.** Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. Erişim: [http://www.fda.gov/eder/guidance/3615fnl.pdf]. Erişim Tarihi; 06.05.2003.
- FDA.** Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October. 2002; 3-12.
- Federal Register.** Bioavailability and Bioequivalence Requirement. Abbreviated Applications. Proposed Revisions. 1998; 63: 64222-64228.
- Federal Register.** Bioavailability and Bioequivalence Requirement. Abbreviated Applications. Proposed Revisions. 1998; 63(223): 64222-64228.
- Feng F, Zhang W, Wang Y.** Bioequivalence study of bromhexine by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry after oral administration of bromhexine hydrochloride tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2008; 48: 1206-1210.
- Filazi A.** Kanatlılarda Bazı İki Değerli İz Minerallerin, Florokinolon Grubu Antibakteriyel İlaçların Ağızdan Biyoyararlanımı Üzerine Etkileri. Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 1995.
- Gibaldi M.** Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik, Ed; Ayanoğlu G Nazım Terzioğlu, Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi, Ankara. 1981; s. 2-30.
- Güç MO.** Biyoyararlanım, Biyoşdeğerlik ve Biyobenzerlik. *Ankem Dergisi.* 2008; 22(Ek 2): 24-25.
- Hart LL, Middleton RK, Wandres DL.** Significance of The Ciprofloxacin-Antacid Interaction. *DICP, Ann. Pharmacother.* 1991; 25: 473-475.
- Heading RC.** The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br. J. Pharmacol.* 1973; 47: 415.
- Houin G.** Analyse des essais de bioequivalence. *Therapie.* 1993; 48: 289-295.
- Kaya S, Pirinççi İ, Ünsal A, Traş B, Bilgili A, Akar F.** Veteriner Farmakoloji, Ed; Sezai Kaya1.Cilt, 4. Baskı, Medisan Yayın Serisi, Ankara. 2006; s.21-88.
- Kayaalp O.** Tıbbi Farmakoloji Gözden Geçirme Kitabı, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara. 1995; s: 67- 68.
- Kayaalp SO.** Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, Genişletilmiş 2.Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. Ankara., 2001; s. 305-347.
- Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. Cilt, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1994; s.2-90.
- Lee KT, Choi SK, Lee HW, Choi SJ, Ryu JH.** Quantification of raxatidine in human plasma by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry: Application to a bioequivalence study. *Journal of Chromatography B.* 2008; 876: 143-147.
- Mullins JD, Macek TJ.** Some pharmaceutical properties of novobiocin. *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* 1960; 49: 245.
- Oosterhuis O, Jonkman JH.** Significance of the reference product in bioequivalence evaluations with highly variable drugs: Pharmaceutical quality, variability, biopharmaceutical characteristics. In: *International: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics*, Ed; Midha KK, Blume HH, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart. 1993; pp: 109.
- Or E, Dodurka T, Yılmaz C, Tan H.** Biyoyararlanım ve Veteriner Hekimlik Açısından Önemi. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 1994; 20(2-3): 5-11.
- Öner L.** Değiştirilebilir (interchangeable) ilaç ve biyoşdeğerlik. Erişim: [http://www.reçete.org/mised/mised_3/9.php]. Erişim Tarihi; 06.05.2003.
- Özdemir N.** Kimi Uzun Etkili (LA) Veteriner Tetrasiklin Formülasyonlarının Biyoyararlanım

- ve Biyoedeğerlik Yönünden İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2003
- Resmi Gazete.** Sağlık Bakanlığında: 27 Mayıs 1994 tarih ve 21942 sayılı Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoedeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik.
- Resmi Gazete.** Tarım ve Köyişler Bakanlığında: 23 Ekim 2002 tarih ve 24915 sayılı Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği.
- Ritschel WA, Denson DD.** Influence of disease on bioavailability, Pharmaceutical Bioequivalence, Ed; Swarbrick J, Marcel Dekker, New York, USA. 1991; 67: 116.
- Rowland M, Tozer TN** Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications, Third Edition, Williams and Wilkins, Baltimore. 1995.
- Steinijans VW, 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. Ed; BlumeHH and Midha KK . Medharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995; pp:193-206.
- Şahin S.** Biyoyararlanım ve biyoedeğerlilik çalışmalarında farmakokinetiğin önemi. Erişim: [http://www.recete.org/mised/mised_3/9.php]. Erişim Tarihi; 06.05.2003.
- Toothaker RD, Welling PG.** The effect of food on drug bioavailability. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1980; 20:173-179.
- Toutain PL, Koritz GD.** Veterinary drug bioequivalence determination. J. Vet. Pharmacol Therap. 1997; 20: 79-80.
- Traş B, Elmas M.** Biyoedeğerlilik. Birinci Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi Bildiri Kitabı, Ankara Üniversitesi, Ankara, 22-24 Eylül 2005, s.25-32.
- Traş B, Elmas M.** Klinik Farmakokinetik, Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya. 2005; s. 23-40.
- Traş B, Yazar E, Elmas M.** Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımında Pratik ve Akılcı Yaklaşım, 2. baskı, Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya. 2007; s. 275-285.
- Traş B, Yazar E.** İlaçlarda Kalite, Etkinlik ve Güvenlik Testi Olarak Biyoedeğerlilik. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi. 2002; 2(3-4): 75-78.
- Welling PG.** Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: A Review. J. Pharmacokin Biopharm. 1977; 5(4): 291-334.
- Yıldırım M, Şener S.** Türkiye’de İlaç Eşdeğerliliği ve Etiket Dışı İlaç Kullanımı. Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması ve Güvenli Kullanımı Sempozyumu. Ankara. 1999; 84-91.