

Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Yüksek Değişkenlik Gösteren İlaçlar

Esra DEMİRTÜRK^o, Levent ÖNER*

Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Yüksek Değişkenlik Gösteren İlaçlar

Özet : Bireyiçi varyasyon katsayısı % 30'dan fazla değişkenlik gösteren ilaç ve ilaç ürünleri yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar olarak tanımlanırlar. Biyoeşdeğerlik araştırmalarında, kişiye ait fizyolojik, etkin maddeye ait fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerin, bitmiş ürüne ait formülasyon değişkenleri gibi etkenlerin biyoyararlanıma etkisinin en aza indirilmesine çalışılır. Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarla çalışırken yinelenen doz, tekrarlı ve ardışık grup çalışma tasarımlarının kullanılması önerilir. Bazı durumlarda biyoeşdeğerlik çalışmalarındaki kabul kriteri kullanıldığında biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinde ortaya çıkan sorunlar yukarıda sayılan çalışma tasarımları ile giderilemezse, yinelenen doz çalışmaları ve ardışık grup yöntemlerine ek olarak güven sınırları düzeyinin azaltılması ve biyoeşdeğerlik kabul limitlerinin genişletilmesi gibi istatistiksel değerlendirmeler ilaç güvenilirliğini etkilememesi koşulu ile kullanılabilir.

Anahtar kelimeler : Biyoyararlanım, biyoeşdeğerlik, yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar, bireyiçi değişkenlik, bireylerarası değişkenlik

Received : 10.12.2001
Revised : 27.02.2002
Accepted : 04.10.2002

Highly Variable Drugs in Bioavailability and Bioequivalence Studies

Summary : Drugs and drug products which exhibit intra-subject variabilities of more than 30 % are classified as highly variable. In bioequivalence studies the effects of physiological factors of subject, physico-chemical and pharmacokinetic properties of the drug substance, formulation variabilities of the final product on bioavailability are tried to be lowered as much as possible. Multiple-dose, replicate and group sequential (add-on subject design) study designs are recommended while studying the highly variable drugs. In some cases where the acceptance criterion in bioequivalence studies is used the problems in evaluation of bioequivalence may not be solved with the above study designs, statistical evaluations such as reducing the level of the confidence interval and widening the bioequivalence interval as well as multiple dose studies and add-on subject designs can be used providing that they do not undermine the safety of the drug.

Key Words: Bioavailability, bioequivalence, highly variable drugs, intra subject variability, inter subject variability

GİRİŞ

Bireyiçi değişkenliği yüksek olan ilaçlar, biyoyararlanım (BY) ve biyoeşdeğerlik (BE) çalışmalarında en önemli sorunlardan biridir. Genellikle BY/BE çalışmalarındaki sınırlı gönüllü sayısı, bireyiçi varyasyon katsayısı %25-%30 arasında olan ilaçlar için önemli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Bireyiçi varyasyon katsayısı, yüksek değişkenlik gös-

teren ilaçların saptanmasında kullanılan önemli bir ölçüt olup, bireyiçi varyasyon katsayısı, %30'dan fazla olan ilaç ve ilaç ürünleri yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar (YDGI) olarak tanımlanmaktadır^{1,2}.

Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlara örnek olarak; asetilsalisilik asit, gliserol trinitrat, isosorbit dinitrat, loratadin, nifedipin, prednison, propafenon, propranolol, verapamil, siklosporin, klorpromazin, me-

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye/ANKARA

^o Yazışma Adresi

toprolol, fenitoin, karbamazepin ve eritromisin gösterilebilir³.

Bu derlemede YDGİ'da değişkenliğin ölçütü olarak kullanılan bireyiçi varyasyon katsayısı, değişkenlik üzerine-etkin faktörler ve bu ilaçlarda kullanılması gereken çalışma düzenleri ve istatistiksel değerlendirilmelere ilişkin bilgiler verilecektir.

Bireyiçi Değişkenlik Katsayısı

BY/BE çalışmalarında kullanılan deney düzenleme yöntemi olan çapraz deneme sonucunda, eğri altında kalan alan (EAA), doruk konsantrasyonu (C_{max}) ve doruk konsantrasyonuna ulaşma zamanı (t_{max}) gibi BY parametrelerinin,

- * Formülasyon etkisi
- * Dönem etkisi
- * Sıra etkisi
- * Gönüllü etkisi

yönlerinden araştırıldığı varyans analizi sonucunda, elde edilen kalıntı kareler ortalaması ($KO_{kalıntı}$), bireyiçi varyasyon katsayısını hesaplamada kullanılır.

Bireyiçi varyasyon katsayısı aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanır⁴.

$$\text{Bireyiçi Varyasyon Katsayısı} = 100 \cdot (KO_{kalıntı})^{0.5}$$

Değişkenlik Kaynakları

BY/BE çalışmalarının değerlendirilmesinde kullanılan BY parametrelerinden EAA ve C_{max} 'daki yüksek değişkenlik nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- * Bireye ait fizyolojik faktörler
- * Etkin maddenin fizyolojik özellikleri
- * Etkin maddenin farmakokinetik özellikleri
- * Farmasötik dozaj şekli

- * Farmasötik bitmiş ürünün standardizasyonu
- * Çevresel etkenler

Yukarıda sayılan bu iç ve dış etkenler ilacın emilme hız ve derecesini (BY'ını) etkiler. BY/BE çalışmalarında kullanılan deney düzenleme yöntemi bu etkileri en aza indirirken, bireyiçi değişkenlik birçok ilaç için hala sorun oluşturmaya devam etmektedir⁵⁻⁹.

Kişiyeye Ait Fizyolojik Faktörler

Bölgesel pH, pankreatik sekresyon, luminal ve mukozal enzimler, bağırsak hareketi, gastrik boşalma, ince bağırsak geçiş zamanı gibi mide-bağırsak kanalı fizyolojisinin bazı değişkenleri bireyiçi ilaç emilimini ve dolayısıyla BY'ını geniş ölçüde değiştirir¹⁰. Bu değişkenlerin çoğunu yiyecekler etkilediğinden, bireylerin beslenme durumu, BY/BE çalışmalarının değerlendirilmesini etkiler¹¹.

Mide bağırsak kanalının pH'sı yiyecekler, hastanın yaşı ve tampon kapasitesinden etkilenir. Yiyecek varlığı lesitin salınımı uyardığından emülsifikasyon ve çözünürlüğe bağlı olarak suda güç çözünen ilaçların emiliminin artmasına neden olabilir. Ancak yine yiyecekler mide boşalmasını da büyük ölçüde etkilediğinden dozaj şeklinin ince bağırsaklardan geçiş süresini azaltabilirler. Toplam geçiş ve bölgesel koşullardaki bu değişiklikler, emilme hız ve miktarındaki değişikliklerle sonuçlanabilir. Ayrıca emilme boyunca özellikle $3A_4$ sitokrom P_{450} enzimlerinin aktivitesi geniş ölçüde değişkenlik gösterdiğinden, bu enzimler emilen miktar üzerinde ve ilaç metabolizmasında önemli rol oynarlar. İlk geçiş metabolizması gözönüne alındığında YDGİ içeren farmasötik dozaj şekillerinin BE sonuçlarında emilme hızı değişimi ve sistemik dolaşıma ulaşan ilaç miktarında değişim gözlenir. Sitokrom P_{450} enzim sistemleri yaş, hastalık, diurnal ritim ve besin etkileşimi gibi pek çok sayıda dış etkenin etkisi altındadır. P_{450} etkinliğinde dış ve iç etkenler biyoyararlanımı de-

ğiştirebilir. Bu nedenle sistemik ilaç metabolizmasında önce ve sonra salgılanan enzim sistemlerinin tipi ve yeri hakkında bilgi sahibi olmak akılcı BE çalışmaları için esastır. Ancak tüm bu faktörler bireyiçi değişkenlikten çok bireylerarası değişkenliği etkiler^{12,13}.

Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarda bireyiçi ve bireylerarası değişkenliğin kaynağı, metabolik faktörler de olabilir. İlaç dağılımı ve klerens cinsiyet, yaş, hastalık durumu ve devam etmekte olan ilaç tedavisinden etkilenebilir. Verilen ilacın bireyiçi ve bireylerarası değişkenliği ilk geçiş etkisinin mekanizmasına ve yerine bağlı olarak da farklılık göstermektedir. Eğer metabolizma barsak lümeni veya mukozasında gerçekleşiyorsa ilaç, formülasyon parametrelerinden gelebilecek etkilere daha duyarlıdır. İlk geçiş etkisi sonucu oluşacak metabolitler de ilacın BE'in önemli bir göstergesi olarak kabul edilirler^{10,14}.

Axelson ve ark.¹⁵ yaptıkları bir çalışmada, besinlerin, yüksek değişkenlik gösteren ilaçlardan olan propafenonun biyoyararlanımı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Burada çapraz tasarım, tek doz, rasgele, test ve standart preparatların eşit dozda kullanıldığı bir çalışma tasarlanmıştır. Çalışmada, sigara içmeyen, yaşları 19-38, kiloları 62 - 82 kg arasında olan 24 sağlıklı erkek gönüllü seçilmiştir. Gönüllülerin 2 hafta öncesinden diğer tüm ilaçları kullanmalarını önlenirken, 24 saat öncesinden alkol ve kafeinli içecekler kesilmiştir. Çalışma boyunca gönüllüler, ilaç almından 8 saat öncesi ile 3 saat sonrasına kadar aç bırakılmışlardır ve ilacın uygulanmasından 60 dak öncesi ile 90 dak sonrası arasındaki sürede oturmaları önerilmiştir. Ayrıca gönüllülere standart kahvaltı uygulanarak ilaç uygulaması kahvaltının yarısı bittikten sonra yapılmıştır. Gönüllülerden 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ve 24. saatlerde kan alınmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilen bilgilere göre C_{max} önemli ölçüde artarken t_{max} 'in kısalacağı ve yavaş metabolize edicilerin verileri hariç tu-

tulduğunda standart kahvaltı ile EAA' da ortalama % 147'lik bir artış olduğu gözlenmiştir. EAA'da ise besin etkisi ile görülen denek içi artış (en fazla % 683) herhangi bir madde için bugüne kadar bildirilmiş en yüksek değerdir. Besinlerin, propafenon'un klerensi üzerindeki etkisinde hepatik perfüzyondaki değişikliklerin önemli rol oynadığı, ancak başka etkilerin de araştırılması gerektiği ortaya konmuştur.

Etkin Maddeye Ait Özellikler

Etkin maddenin ilacın yüksek değişkenlik göstermesine neden olan bazı özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir¹⁶⁻²⁰.

- * Zayıf çözünürlük ve/veya pH'ya bağlı çözünürlük
- * Mide bağırsak kanalında düşük stabilite
- * Mide bağırsak kanalında az emilim
- * Yiyecek etkilerine duyarlılık
- * Yüksek ilk geçiş metabolizması
- * Doğrusal olmayan farmakokinetik

Farmasötik Dozaj Şekline İlişkin Etkenler

Yüksek değişkenliğe eğilimli oldukları bilinen dozaj şekilleri şunlardır:

- * Enterik kaplı formülasyonlar
- * Kontrollü salım sağlayan formülasyonlar
- * Diğer değiştirilmiş salım sağlayan formülasyonlar (Osmotik tablet formülasyonları gibi)

Yapılan bir çalışmada, kontrollü salım ve hemen salım sağlayan formülasyonlardan elde edilen C_{max} değerleri üzerindeki klerens ve dağılım hacmindeki değişimlerin etkisi incelendiğinde, kontrollü salım sağlayan formülasyonların değişime daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kontrollü salım sağlayan preparatların formülasyonunda dikkat edilmesi gereken parametrelerden herhangi birisinin gözden kaçırılması formülasyonların biyofarmasötik özellikleri arasında oldukça büyük farklılıklarla so-

nuçlanacaktır. Bu farklılık ise, biyoeşdeğerlik çalışmalarındaki referans ürün seçimini zorlaştırmaktadır²¹. Değişkenliğin ana kaynağının ilaç etkin maddesi olabileceği unutulmamalı ve öncelikle etkin maddenin çözelti veya süspansiyon şeklinde geliştirilecek olan dozaj şekilleriyle değişen farmakokinetik özellikler incelenerek sonuçların değerlendirilmesi yerinde olacaktır.

Bitmiş Ürün Formülasyonundaki Etkenler

Bireyiçi değişkenliği sınırlandırmak için, seri-içi tekdüzeligi sağlamak farmasötik bitmiş ürünlerde oldukça önemlidir. İlaç formülasyonuna bağlı değişkenliği en aza indirmek için seriden seriye tekdüzelik ve üreticiler arasında ürünlerin tutarlılığının (referans ve test ürünleri gibi) sağlanması gerekir. Değişkenliğin bu kaynağı farklı pH değerlerinde ve/veya farklı ortamlardaki in vitro çözünme profili testleriyle ortaya çıkarılır. İn vitro çözünme testleri pH 1-7.5 arasındaki farklı pH'larda çalışılmalı ve eğer mümkünse in vivo salım sonuçları ile korelasyon ortaya konmalıdır^{22,23}.

Kullanılan Çalışma Düzenleri ve İstatistiksel Değerlendirmeler

Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar ile çalışırken karşılaşılan sorunları azaltmak ve BY/BE çalışmalarını sağlıklı değerlendirebilmek için aşağıdaki çalışma düzenlerinin ve istatistiksel yöntemlerin kullanılması önerilmiştir.

Standart BE çalışması, test ve referans ürünü ile 2 yönlü çapraz çalışma düzenine dayanır. BE çalışmalarının değerlendirilmesinde EAA ve C_{max} 'in logaritmaya dönüştürülmüş ortalama değerleri kritik ölçütlerdir. Test ürününün, referans üründen %20'lik bir sapma göstermesi BE'de güvenilirlik ve etkinlik yönünden uygun olarak düşünülür. Genellikle C_{max} ve t_{max} değerleri emilme hızında kısıtlı bilgi verir. Emilme hız ve derecesini değerlendirmek için EAA_{0-t}'ye

kadar olan alanın (EAA₀₋₈'nin %80'ine eşit veya daha büyük olan kısmı) kullanımı önerilir. Bu çalışma düzenlerini kullanarak belirli sayıda denek ile BE çalışmalarının değerlendirilmesi mümkündür^{24,25}. Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarda kullanılan denek sayısını değiştirmeden çalışma düzenlerinde yapılacak birkaç değişiklikle BE'in değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Sunulan bir yaklaşım, kararlı durumda BE'in değerlendirilmesi iken, diğer bir yaklaşım, bireylararası değişkenliği değerlendirebilmek için yinelenen doz çalışma düzenlerinin kullanımudur²⁶.

Yinelenen Doz Çalışma Düzeni

Bu tür çalışmalar bireyiçi değişkenliği azaltmak için genellikle doğrusal olmayan kinetik gösteren ilaçlar için önerilmektedir. Kararlı durum çalışmalarında tek doz çalışmalara göre bireyiçi değişkenliğin azaldığı görülmüştür. Propafenonun hemen salım sağlayan ürünlerinde EAA değerleri için bireyiçi varyasyon katsayısının %34'den %15'e düşüşü veya verapamil hemen salım sağlayan tablet formülasyonlarında C_{max} değerleri için bireyiçi varyasyon katsayısının %49'dan %23'e düşüşü yinelenen doz çalışmalarının üstünlüğünü kanıtlamaktadır^{27,28}. Bununla beraber sağlıklı deneklerde yapılan yinelenen doz çalışmalarının da belli sınırlarının olduğu dikkate alınmalı ve toplamda verilen yinelenen dozdan dolayı istenmeyen yan etki riskinin çok olduğu bilinmelidir²⁹.

Blume ve ark.¹, propafenonun çok doz ve tek doz çalışma sonuçlarını karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. İlk çalışmada, 300 mg hemen salım sağlayan propafenon preparatı tek doz olarak uygulanmıştır. Çapraz tasarım kullanılarak 12 sağlıklı gönüllü ile çalışılmıştır ve ilaç uygulaması aç karına yapılmıştır. Çalışma sonucunda bireyiçi varyasyon katsayısı EAA için % 34 olarak bulunmuş ve % 30 sınırını aşmıştır. Ayrıca test ve referans için ortalama plazma konsantrasyonları hemen hemen çar-

kışırken tek tek bireylerin plazma konsantrasyonu- zaman eğrileri emilim hız ve derecesi yönünden gönüllüler arasında önemli farklılıklar göstermiştir. İkinci çalışmada, propafenon preparatı 2x300 mg dozda 7 gün süreyle yinelenen doz olarak uygulanmıştır. Çapraz tasarım kullanılarak 20 sağlıklı gönüllü ile çalışılmıştır ve ilaç uygulaması aç karına yapılmıştır. Çalışma sonucunda bireyiçi varyasyon katsayısı EAA için %15, C_{max} için %16 bulunurken, değişkenliğin tek doz uygulamadaki kadar yüksek olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca test ve referans için ortalama plazma eğrileri hemen hemen çakışırken, tek tek değerler ele alındığında bireylerarası farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Genellikle, kararlı durumda YDGI'nin farmakokinetik parametreleri, doğrusal olmayan farmakokinetik gösteren ilaçlarla yinelenen doz çalışmaları ile karşılaştırıldığında bireyiçi değişkenlikte azalma gözlenir. YDGI'nin BE'ini değerlendirmek için etik olarak uygun olduğu takdirde sağlıklı gönüllülerde yinelenen doz çalışmalarının kullanılması önerilmiştir. Her ne kadar tek doz çalışmalarında propafenon YDGI olarak değerlendirilseye de, kararlı durum koşullarında bireyiçi değişkenlik çok daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle hemen salım sağlayan propafenon preparatlarının BE'ini değerlendirmede yinelenen doz tasarımının daha uygun olduğu ortaya konmuştur.

Tekrarlı Çalışma Düzenleri

Bu çalışma düzeni, araştırılan etkin madde veya farmasötik bitmiş ürünün farmakokinetik özelliklerinin bireyiçi değişkenliğini değerlendirmede kullanılır. Tekrarlı olmayan tasarımlar, standart iki formülasyon, 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. Bunun yanında test ve referans ürüne ait biyoyararlanım ölçütlerinin bireyiçi varyans ile gönüllü-formülasyon varyansının

kestirimine olanak verir. Ortalama biyoeşdeğerlik yöntemi ile gönüllü- formülasyon etkileşiminin varyansı değerlendirilemez. Popülasyon biyoeşdeğerlik ve bireysel biyoeşdeğerlikte ise ortalamaların yanısıra ölçüm değişkenleri de karşılaştırılabilir. Popülasyon biyoeşdeğerlik yaklaşımı, popülasyondaki ölçümün toplam değişkenliğini değerlendirir, bireysel biyoeşdeğerlik yaklaşımı ise test ve referans ürünler için bireyiçi değişkenliği olduğu kadar gönüllü-formülasyon etkileşimini de değerlendiren yöntemlerdir. Test ve referans ürünlerinin her ikisinin de tekrarına izin veren tekrarlı çalışma düzenleri test ve referans ürünlerinin değişkenliğini kanıtlamayı sağlar. YDGI ile çalışırken 2 sıralı 2 formülasyonlu ve 4 dönemli düzen TRTR ve RTRT gibi veya 2 sıralı 2 uygulamalı ve 3 dönemli düzen TRT ve RTR gibi kullanılabilir. Bu çalışma şekli gereksinim duyulan denek sayısını azaltır ancak dozlama sayısını azaltmaz. Bu tür çalışma düzenlerinin tek pratik yararı aynı sayıda denek için daha fazla ayrıntılı bilgiye ulaşılabilmesi ve her gönüllünün kendisini kontrol olarak kullanabilmesidir³⁰⁻³². Tam bir tekrarlı çalışma düzeni YDGI'nin büyük kısmı için kesinlikle isteniyor olsa da yan etkiler, çalışma serisi, alınan kan miktarı gibi etik veya pratik nedenlerle her zaman mümkün olmayabilir. Tekrarlı çalışma düzeninin istenmeyen yönleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- * Ekonomik yönden uygun olmaması
- * Daha uzun çalışma süresi gerektirmesi

Ardışık Grup Çalışma Düzenleri

Ardışık grup çalışmaları istatistiksel gücü artırarak ikinci bir grup deneğin katılımına olanak veren iyi tasarlanmış çalışmaların bir parçası olduklarında geçerlidir. Glukokortikoidler gibi YDGI ile ilgili olarak, inhalasyon ve topikal yolun karşılaştırıldığı farmakodinamik çalışmalarda bu deney düzeni kullanılmıştır. Örneğin 20 kişiden oluşan bir grup ile çalışma tamamlandıktan sonra sonuçlar incelenerek ürünün terapötik eşdeğer olup olmadığına veya ikin-

ci bir grup ile çalışmaya devam edip etmemeye karar verilebilir³³.

Bazı durumlarda kullanılan kabul kriteri ile BE'in değerlendirilmesi için ihtiyaç duyulan denek sayısı yukarıda sayılan yaklaşımlarla azaltılmayabilir. Bu durumda yinelenen doz çalışmaları ve ardışık grup yöntemlerine ek olarak aşağıdaki öneriler test edilebilir³⁴.

- * Güven sınırları seviyesinin azaltılması
- * Bıyodeşdeğerlik kabul limitlerinin genişletilmesi

Güven sınırları seviyesinin azaltılması yöntemi TİP I hata denilen tüketici riskinin artmasıdır. Tüketici riskini arttıran herhangi bir yöntem ise bu çalışmalarda doğal olarak tercih edilmez. İkinci yaklaşım olan BE kabul sınırlarının genişletilmesi ise YDĞİ için ortalama BE'nin tanımlanmasını dengelediği için daha uygundur. Örneğin emilme hızında YDĞİ için %90 güven aralığında % 80-125 olan BE kriteri %5 tüketici riskini koruyarak, %70-143'e genişletilebilir. Bu durum Avrupa Birliği'nin BY ve BE rehberinde C_{max} için güvenilirlik problemi yoksa uygulamaya konmuştur. Ancak böyle bir yaklaşım referans ürünün bireyiçi değişkenliği daha önceden ölçülmüşse mümkündür. BE kabul aralığının genişletilmesi artırılmış tüketici riski ve düşürülmüş üretici riski ile sonuçlanacağından böyle bir ilkenin keyfi olarak uygulanması da kabul edilemez^{35,36}.

Godbillon ve ark.³⁷ yaptıkları bir çalışmada, yeni bir antihipertansif ajan olan valsartan ile antidiabetik ilaçlardan olan glibenklamid arasındaki farmakokinetik etkileşime dikkat çekerek, BE kabul aralığının genişletilmesi gereken durumlara iyi bir örnek oluşturmaları açısından değerlendirmişlerdir. Valsartan bireyiçi değişkenliği oldukça büyük olan bir ilaçtır. İki ilacın etkileşiminin incelendiği bir çalışmada %80-125 olan normal BE kabul limitleri kullanıldığında ihtiyaç duyulan denek sayısı 40 kişi olarak belirlenmiştir. Çalışma etik açıdan değerlendirildiğinde denek sayısının

fazlalığı hemen göze çarpmış, bu nedenle BE kabul limitleri %67-150 olarak genişletilmiştir. Bu kabul limitleri gözönüne alınarak EAA oranlarının değerlendirildiği çalışma sonucu 12 kişilik bir deney grubunun yeterli olduğu gösterilmiştir. Valsartanın tek başına kullanımı glibenklamid ile kombinasyonu şeklindeki kullanımı ile karşılaştırıldığında ortalama EAA değerlerinde yaklaşık %16'lık bir azalmaya neden olmuştur. Bu durum valsartanın yüksek değişkenliğine bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Aynı durum glibenklamid açısından incelendiğinde değerlendirilen farmakokinetik parametrelerin %67-150 sınırları içinde olduğu gösterilmiştir. Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarla çalışırken kullanılan denek sayısı ve etik kurallar gözönüne alınarak, BE kabul aralığının genişletilmesi yerinde bir karar olarak değerlendirilmiştir.

Tsang ve ark yaptıkları bir çalışmada, yüksek değişkenlik gösteren ilaçlardan olan verapamilin bıyodeşdeğerliğinin saptanmasında bugün kullanılan parametrelerin yeterli olup olmadığını araştırmışlardır. Test ürünü olarak jenerik VERAPAMIL SR tabletleri (240mg) ve referans ürün olarak İSOP-TİN SR tabletleri (240mg) kullanılmıştır. Çalışma 2 formüllü ve 3 dönemli çapraz tasarıma göre düzenlenmiş olup, ilaç tek doz uygulanmıştır. Ağırlık ortalaması 77 kg olan sigara içmeyen, 20 sağlıklı erkek gönüllü deneyde yer almıştır. Gönüllülerin 2 hafta öncesinden diğer tüm ilaçları kullanmaları önlenmiştir. Gönüllülere standart yemek verilerek ilaç uygulaması yapılmış, ilaç alımından 10 saat öncesi ile 4 saat sonrasına kadar aç bırakılmışlardır. Deney sonucunda EAA_{0-t} , EAA_{0-8} , k_{el} , C_{max} , t_{max} gibi farmakokinetik parametreler hesaplanarak veriler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, iki ürünün t_{max} , k_{el} , $t_{1/2}$, EAA değerleri arasındaki fark önemli bulunmazken, C_{max} %90 güven limitlerinin dışında kaldığı için farklılık önemli bulunmuştur. Bireyiçi varyasyon katsayısı ise EAA_{0-8} için %33, EAA_{0-t} için %44 ve C_{max} için %58 olarak bulunmuştur. Verapamil SR tabletlerde olduğu gibi YDĞİ için günler arası sabit

bir ilaç farmakokinetiği yakalanamayabilir^{38,39}. Yüksek bireyiçi değişkenlik ilacın günden güne biyoyararlanımının değişmesine neden olur. Kabul edilmiş biyoeşdeğerlik kriterinin kullanılması ilaçların biyoeşdeğerliğinin değerlendirilmesini karışık hale getirir ve yanlış bir sonuç olan biyoeşdeğersizlik sonucuna neden olur.

SONUÇ

Çalışmanın en önemli sonucu, yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar için %90 güven aralığı ile oynanmadan biyoeşdeğerlik limitlerinin %70-143'e çıkarılmasıdır. Genellikle %80-125 olan biyoeşdeğerlik kabul limiti, hemen salım sağlayan ürünlerin değerlendirilmesinde %75-133, yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarla çalışırken %70-143 olarak değiştirilirken, dar terepötik indekse sahip ilaçlarla çalışırken ise daha dar olan %90-111 limitleri tercih edilmektedir. Yüksek klerense sahip etkin madde içeren ürünlerde yapılan bir çalışmada, %75-133 olan kabul limitinin kullanılması ile gerçeğe uygun olmayan sonuçların alınması, daha geniş kabul limitlerinin red edilme oranını değiştiremeyeceği ortaya konmuştur. Hızla aktif biotransformasyon ürünlerine dönüşen bazı maddelerle çalışırken, C_{max} ve AUC değerlerinde gözlenen yüksek değişkenliğe bağlı olarak ürünün biyofarmasötik kalitesinin değerlendirilmesi zorlaştığında C_{max}/AUC oranına başvurulması önerilmektedir^{40,41}. Kabul limitinin güvenilirlik ve etkinlik parametreleri gözönünde tutularak değerlendirilmesi her çalışmanın gerçeğe uygun sonuçlandırılmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, YDCİ'da BY/BE çalışmalarının harmonizasyonu sorun olarak devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Midha K. Bio-International '89, *Inter. Pharm. J.*, 3, 101-103, 1990.
2. Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 18, 259-273, 1990.

3. Blume HH, Midha KK. Bio-International '92, Conference on bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies, *Pharm. Res.*, 10, 1806-1811, 1996.
4. Blume HH, McGilveray IJ, Midha KK. Bio-International 94, Conference on bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies, *Pharm. Sci.*, 3, 113-124, 1995.
5. Brien JF, Peachey JE, Loomis CW. Intraindividual variability in the calcium carbimide-ethanol interaction, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 18, 199-205, 1980.
6. Pedersen KE, Madsen J, Kjaer K, Klitgaard NA, Hvidt S. Effects of physical activity and immobilization on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 34, 303-308, 1983.
7. Shaw TRD, Howard MR, Hamer J. Variation in the biological availability of digoxin, *Lancet*, 12, 303-307, 1972.
8. Blume HH, Midha KK. Bio-international '92, Conference on bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1, 165-171, 1993.
9. Aguiar AJ, Wheeler LM, Fusari S, Zelmer JE. Evaluation of physical and pharmaceutical factors involved in drug release and availability from chloramphenicol capsules, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1844-50, 1968.
10. Shah VP, Yacobi A, Barr WH, Benet LZ, Breimer D, Dobrinska MR, Endrenyi L, Fairweather W, Gillespie W, Gonzales MA, Hooper J, Jackson A, Lesko L J, Midha KK, Noonan PK, Patnaik R, Williams RL. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations, *Pharm. Res.*, 13, 1590-1594, 1996.
11. Mueller EA, Kovarik JM, Bree JB, Grevel J, Lucker PW, Kutz K. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation, *Pharm. Res.*, 11, 151-155, 1994.
12. Strömberg C, Vanakoski J, Olkkola KT, Lindqvist A, Seppälä T, Laitinen LA. Exercise alters the pharmacokinetics of midazolam, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51, 527-532, 1992.
13. Bois FY, Tozer TN, Hauck WW, Chen M, Patnaik R, Williams RL. Bioequivalence : Performance of several measures of rate of absorption, *Pharm. Res.*, 11, 966-974, 1994.
14. Jackson AJ. The role of metabolites in bioequivalency assessment.III. Highly variable drugs with linear kinetics and first pass effect, *Pharm. Res.*, 17, 1432-1436, 2000.
15. Axelson JE, Chan GLY, Kirsten EB, Mason WD, Lanman RC, Kerr CR. Food increases the bioavailability of propafenone, *Br. J. Clin. Pharm.*, 23, 735-741, 1987.
16. Morrison RA, Singhvi SM, Creasey WA, Willard DA. Dose proportionality of nadolol pharmacokinetics after intravenous administration to healthy subjects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 33, 625-628, 1988.
17. Ekbohm G, Melander H. The subject-by-formulation interaction as a criterion of interchangeability of drugs, *Biometrics*, 45, 1249-1254, 1989.
18. Yeung E, Hubbard JW, Korchinski ED, Midha KK.

- Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 45, 563-569, 1993.
19. Matsuo H, Watanabe S, Ishiguro M, Arai M, Sugiyama A, Matsuno Y, Hirano T, Arakawa M. The efficacy of additive use of etizolam in patients with essential hypertension and unspecified complaints, *Inter. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 30, 51-56, 1992.
 20. Demirtürk E, Öner L, Kaş H.S. Solubility and dissolution properties of gliclazide active ingredient, 10th IPTS, 11-13 September 2000, İstanbul-Turkey.
 21. Yuen KH, Chan KL, Toh WT, Peh KK, Ang HH, Ong BL. Pharmacokinetics and comparative bioavailability of two metoprolol tablet preparations, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22, 329-333, 1996.
 22. Sheiner LB. Bioequivalence Revisited, *Statistics in Medicine*, 11, 1777-1788, 1992.
 23. Shah VP, Midha KK, Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, Layloff T, Viswanathan CT, Cook CE, McDowall RD, Pittman KA, Spector S. Analytical methods validation : Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies, *Pharm. Res.*, 9, 588-594, 1992.
 24. Endrenyi L, Fritsch S, Yan W. C_{max}/AUC is a clearer measure than C_{max} for absorption rates in investigations of bioequivalence, *Inter. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 29, 394-399, 1991.
 25. Tothfalusi L, Endrenyi L. Without extrapolation, C_{max}/AUC is an effective metric in investigations of bioequivalence, *Pharm. Res.*, 12, 937-942, 1995.
 26. El-Tahtawy AA, Tozer TN, Harrison F, Lesko L, Williams R. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs using clinical trial simulations.II: Comparison of single and multiple-dose trials using AUC and C_{max} , *Pharm. Res.*, 13, 98-104, 1998.
 27. Eichelbaum M, Ende M, Remberg G, Schomerus M, Dengler HJ. The metabolism of DL- (¹⁴C) verapamil in man, *Drug Met. Dispos.*, 7, 145-148, 1979.
 28. Tsang YC, Pop R, Gordon P, Hems J, Spino M. High variability in drug pharmacokinetics complicates determination of bioequivalence: Experience with verapamil, *Pharm. Res.*, 13, 846-850, 1996.
 29. El-Tahtawy AA, Jackson AJ, Ludden TM, Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and monte carlo simulations, *Pharm. Res.*, 11, 1330-1336, 1994.
 30. Liu J, Chow S. Sample size determination for the two one-sided tests procedure in bioequivalence, *J. Pharm. Biopharm.*, 20, 101-104, 1992.
 31. Philips KF. Power of the two one-sided tests procedure in bioequivalence, *J. Pharm. Biopharm.*, 18, 137-144, 1990.
 32. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 15, 657-680, 1987.
 33. Geller NL, Pocock SJ. Interim analyses in randomized clinical trials: Ramifications and guidelines for practitioners, *Biometrics*, 43, 213-223, 1987.
 34. Boddy AW, Snikeris FC, Kringle RO, Wei GCG, Oppermann A, Midha KK. An approach for widening the bioequivalence acceptance limits in the case of highly variable drugs, *Pharm Res.*, 12, 1865-1868, 1995.
 35. Schall R, Luus H. On population and individual bioequivalence, *Stat. in Med.*, 12, 1109-1124, 1993.
 36. Buice RG, Subramanian VS, Duchin KL, Uko-Nne S. Bioequivalence of a highly variable drug : An experience with nadolol, *Pharm. Res.*, 13, 1109-1115, 1996.
 37. Godbillion J, Cardot JM, Lecaillon JB, Lefevre G, Sioufi A. Bioequivalence assessment: a pharmaceutical industry perspective, *Eur. J. Drug Met. Pharmacokin.*, 21, 153-158, 1996.
 38. Endrenyi L, Yan W, Variation of C_{max} and C_{max}/AUC in investigations of bioequivalence, *Inter. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 31, 184-189, 1993.
 39. Holder DJ, Hsuan F. Moment-based criteria for determining bioequivalence, *Biometrika*, 80, 835-846, 1993.
 40. El-Tahtawy AA, Jackson AJ, Ludden TM. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs using monte carlo simulations. I. Estimation of rate of absorption for single and multiple dose trials using C_{max} , *Pharm. Res.*, 12, 1634-1641, 1995.
 41. Hauck WW, Anderson S. Types of bioequivalence and related statistical considerations, *Inter. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 30, 181-187, 1992.