



Veteriner İlaçlarında Biyoeşdeğerlik

Levent ALTINTAŞ¹ Dinç EŞSİZ²

Özet: Biyoeşdeğerlik testleri, aynı etkin maddeyi ihtiva eden benzer formülasyonlardaki müstahzarların karşılaştırılmasında kullanılan bilimsel yöntemlerden biridir; bu testlerin amacı iki ürünün sistemik etkilerinin etkinlik ve güvenlik yönünden aynı olup olmadığını tespit etmektir. Bu testler gelişmiş ülkelerde beşeri ilaçlar yanında veteriner hekimliği ilaçlarında da kalite kontrol testi olarak mutlaka aranan bir kriterdir. Ayrıca, biyoeşdeğerlik sertifikasını almış ürünler uluslararası standartlarda ürün özelliği de taşırlar.

Hastalıkların tedavisi ve önlenmesi amacıyla ilaç kullanımında başarılı sonuçların alınabilmesi için canlıya ve ilaca ait özelliklerin ve değişikliklerin bilinmesi gerekir. Bu tip uygulamalarda başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi ilacın formülasyonu ve uygulama yerine göre hedef bölgeye ulaşabilen ilaç miktarıdır. Bununla birlikte ilacın farmasötik şekli de önemli role sahiptir. Bu nedenle biyoeşdeğerlik testleri ilaçların kalite kontrolleri ve etkinlikleri açısından önemli sonuçlar verir.

Avrupa Birliği'ne uyum sürecini yaşadığımız bugünlerde gelişmiş ülkelerinde veteriner hekimliği ilaç endüstrisinde rutin olarak biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapıldığını göz önüne alırsak, ülkemizde de bu alana yönelik çalışmalar uygulamaya konulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Biyoeşdeğerlik, jenerik ilaç.

Bioequivalence in Veterinary Drugs

Abstract: Bioequivalence is one of the procedures used for comparison of drugs in a similar formulation and containing the same active substance. Aim of this test is to determine whether systematic effects of two drugs for activity and safety are the same or not. The present tests are definite criterion needed as quality control test for veterinarian drugs as used in human medicine in developed countries. Moreover, drugs with bioavailability certificate have properties for international standards.

Properties and changes belonging to animal and drug have been known for successful results from use of drug causing therapy and prevention of diseases. The most important factors affecting the success in such applications are drug formulation and amount of drug reaching the target region relevant to drug application area. However pharmacological type has also important role. In this respect bioavailability tests give important results for quality-control and activity of drugs.

In the periods we are trying to join Europe Union, due to bioavailability studies in veterinary medicine sector in developed countries studies in this field should be carried out in our country.

Keywords: Bioequivalence, generic drug.

¹ Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

² Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars



GİRİŞ

Tüketime sunulan gıda maddelerinin kalite ve güvenliğinin değerlendirilmesi halk sağlığı ve gıda güvenliği yönünden son derece önemlidir. Rekabetin hızla arttığı günümüz ticari hayatında üretici firmalar pazar paylarını büyütme ve rekabet edilebilecek kalitede ürün elde etmek için araştırma-geliştirme çalışmalarını artırmışlardır. Uluslararası ticaretin hızla artması ve ürünlerde kalite ve güvenliğin öne çıkması resmi kurumların bu alandaki kontrol ve denetleme çalışmalarının artmasını da teşvik etmiştir. Sağlık gibi çok önemli bir alanda yoğun şekilde kullanılan ilaçlar için güvenlik ve kalite, diğer ürün gruplarına göre çok daha büyük önem arz eder. İlaçların etkinlik, güvenlik ve kalitesinin kontrol ve denetlenmesi ise öncelikle biyoeşdeğerlik çalışmaları ile yapılır (Traş ve Yazar, 2002).

Veteriner müstahzarlar için ise ülkemizde, 23.10.2002 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan "Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği" bulunmaktadır. Bu Yönetmeliğin amacı, veteriner hekimlikte kullanılmaya mahsus veteriner ispençiyari ve/veya tıbbi müstahzarların ruhsatlandırılma esaslarını, insan ve hayvan sağlığı açısından güvenli ve doğru kullanımını sağlamak için müstahzarların prospektüs ve etiketlerinde bulunması gereken bilgileri ve ruhsat alınacak müstahzarların ruhsatla ilgili işlemlerini belirlemektir (Canbolat, 2002; Resmi Gazete, 2002; Şahin, 2003).

Ülkemizde, yeni bir ilacın keşfine yönelik yatırımların yetersiz olduğu göz önüne alınırsa, en azından jenerik ilaçlar (referans ilaç ile aynı farmasötik formda ve aktif maddeleri nitelik ve nicelik olarak aynı bileşimde olan ve referans ilaç ile uygunluğu biyoeşdeğerlik çalışmalarıyla ispatlanmış ilaç) üzerine belirli bir dikkatin yoğunlaşması gerekir. Bu alanda BY/BE çalışmaları önemli bir yer alır. Orijinal ilaç üreticileri için problem arz etmeyen bu çalışmalar özellikle jenerik üreticiler için büyük önem taşır. Beşeri müstahzarlar için 2000 yılı başından itibaren BY/BE çalışmaları gerektiren ilaçlar için bu belgeler olmadan halka satış izni verilmemektedir. Bu durum, özellikle Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin sekizinci maddesinde açıkça belirtilmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın BY/BE çalışmalarına verdiği önem geri ödeme kurumlarını da bu yönde teşvik etmiştir. Sağlık Bakanlığı, ucuz ilaç uygulamasında temel olarak BY/BE belgelerinin göz önüne alınmasını, "ucuz ilaç" değerlendirmenin BY/BE belgeleri olan

ilaçlar arasında yapılmasının gerekliliğini öne sürmektedir (Canbolat, 2002; Anon, 2007d).

Biyoeşdeğerlik

Biyoeşdeğerlik testleri, aynı etkin maddeyi ihtiva eden benzer formülasyonlardaki farklı müstahzarların karşılaştırılmasında kullanılan bilimsel yöntemlerden biridir; bu testlerin amacı iki ürünün sistemik etkilerinin etkinlik ve güvenlik yönünden aynı olup olmadığını tespit etmek ve buna koşut olarak söz konusu ürünlerin uygun plazma yoğunluklarını göstermektir. Ayrıca, bir ilacın aynı kullanım alanındaki diğer müstahzarlar arasında güvenle tercih edilebilmesi (muadil ilaç) de yine bu testlerle ortaya konabilmektedir (EMEA, 2001; Posyniak ve ark., 2001; Traş ve Yazar, 2002; Şahin, 2003; Altıntaş, 2006; Anon, 2007a; Anon, 2007c).

İlaçlarda eşdeğerlik kavramı ile ilgili aşağıdaki tanımlamalar yapılabilir (Kaya, 2006; Traş ve ark., 2005).

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.

Farmasötik eşdeğerlik: Aynı türden farmasötik şekle aynı maddenin eş miktarının katılması durumunu ifade eder; bu farmasötik şekiller, katı veya dolgu maddeleri farklı olsa da, resmi öngörülerin tüm gereklerine de cevap vermelidir.

Kimyasal eşdeğerlik: Aynı etkin maddeyi yine aynı miktarda içeren ve aynı dozda kullanılan, değişik farmasötik şekillerdeki (tablet, draje gibi) bir ilacın resmi öngörülerde mevcut fiziko-kimyasal özellikleri taşımasını ifade eder.

Klinik eşdeğerlik: Aynı canlıda aynı doz ve doz aralığında verildiğinde aynı sağaltıcı etkiye yol açan ve farmakolojik, kimyasal veya farmasötik olarak eşdeğer ilaçları veya ilaç şekillerini karşılayan bir terimdir.

Biyoeşdeğerlik denemeleri aynı etkin maddeyi içeren benzer formülasyonların karşılaştırılması için yapılan ve biyolojik esasa dayanan kalite-kontrol testleridir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarındaki amaç, farmasötik teknoloji ile benzer farmakolojik etkiyi elde etmek için aynı etkin maddeyi içeren çeşitli ilaç formülasyonları arasındaki farklılıkları-benzerlikleri belirlemektir. Diğer bir ifadeyle biyoeşdeğerlik, aynı etkin maddeyi, aynı farmasötik şekilde ve aynı miktar veya oranda içeren iki veya daha fazla farmasötik ürünün aynı



yolla uygulandıklarındaki biyoyararlanımlarının benzerliğidir. Biyoyararlanım kavramı, ağız veya damar içi yol dışında diğer yollarla uygulandığında ilacın dozaj şekli sistemik dolaşıma geçme hızı ve oranını ifade eder. Biyoeşdeğerlik, hayvan sağlığı, tüketici, hekim, halk sağlığı, üretici ve uluslararası ticaret yönüyle büyük önem taşır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve AB'de, beşeri ilaçlarda olduğu gibi, veteriner hekimliği ilaçlarında da biyoeşdeğerlik çalışmaları titizlikle uygulanmaktadır. Günümüzde birçok ilaç firması hem beşeri hem de veteriner ilaçları alanında aynı etkin maddeyi içeren fazla sayıda müstahzar çıkarmaktadırlar. Aynı etkin maddeyi aynı miktarda içeren bu ilaçlar arasında karşılaştırma yapıldığında farmasötik eşdeğerlik kavramı öne çıkmaktadır. Bunu da belirleyen ilacın biyoyararlanımıdır. Örneğin, biyoyararlanımı %60 olan ve 0,24 mg digoksin içeren bir preparatla kalp yetmezliği kontrol altına alınabilirken, aynı dozda fakat biyoyararlanımı %30-40 olan başka bir müstahzarla kalp yetmezliği şiddetlenebilir ve hatta biyoyararlanımı %80 olan bir başka preparatla ise digital zehirlenmesi oluşabilir (Or ve ark., 1994; Posyniak ve ark., 2001; Traş ve Yazar, 2002; Mutlu ve Erkan, 2003; Altıntaş, 2006; Anon, 2007c).

Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarında üç temel aşama vardır:

- Klinik aşaması,
- Laboratuvar aşaması,
- Deney tasarımı, istatistiksel ve farmakokinetik değerlendirme aşaması.

Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarının klinik bölümü iyi düzenlenmelidir. Bunun amacı araştırmacı, destekleyicinin sorumlulukları, araştırmacının tasarımı, verilerin işlenmesi, istatistiksel analiz ve kalite güvencesi ile ilgili esasları belirlemek, böylece araştırmaların verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasını sağlamaktır (EMEA, 1997; Öner, 2003).

Biyoeşdeğerliğin belirlenmesinde birinci sırada önerilen metod kanda etkin maddenin yoğunluk-zaman eğrisinin belirlenmesi esasına dayanır. Aynı ve uygun deney şartları altında iki ürünün biyoyararlanımlarının kabul edilebilir sınırlar arasında olması durumunda iki ürün biyoeşdeğer kabul edilebilir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında temel olarak ilacın doruk yoğunluğu (Y_{dorum}), doruk yoğunluğa ulaşma süresi (t_{dorum}) ve ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değerlendirmeye alınır (Resmi Gazete, 1994; Colwell ve

ark., 1998; EMEA, 2001; Posyniak ve ark., 2001; Traş ve Yazar, 2002; Şahin, 2003; Traş ve ark., 2005; Altıntaş, 2006; Anon, 2007b).

Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarında önemli bir kriter olan EAA'yı hesaplamak için üç yarılama ömrü boyunca uygun aralıklarla kan örnekleri alınmalıdır. Üç yarılama ömrü toplam EAA'nın %87,5'ini temsil eder; kan örnekleri, plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin inen ve çıkan kısımlarını tam olarak karakterize edebilecek yeterli sıklıkta alınmalıdır. Bu da yaklaşık 10-15 kan örneği alınmasını gerektirir (Öner, 2003).

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Ölçütleri

Biyoyararlanımın tayin edilmesi amacıyla kullanılan doğrudan (hız sabiti ve hız profili gibi değerlerin kullanılmasıyla) ve dolaylı (Y_{dorum} , t_{dorum} ortalama kalış süresi gibi değerlerin kullanılmasıyla) yöntemler mevcuttur. Bu amaçla FDA (Food and Drug Administration) sistemik maruz kalma ölçütlerinin (EAA, Y_{dorum} , t_{dorum}) kullanılmasını önerir. 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 (Şahin, 2003; Anonim, 2004; Traş ve ark., 2005; Altıntaş, 2006).

Plazma verileri kullanılarak biyoyararlanımın belirlenmesinde, klinik çalışmalardan elde edilen farmakokinetik parametreler (plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden yararlanılır) incelenen her formülasyonun emilim hız ve derecesi hakkında bilgi verir. Emilim hızını tayin etmek için bölmesel modeller, grafiksel ve gözlemsel yöntemler kullanılır. Uygulama kolaylığı nedeniyle en sık olarak kullanılan yöntem gözlemsel yöntemdir. Bu yöntem ilacın verilmesinden sonra, Y_{dorum} ve t_{dorum} düzeylerinin tespit edilmesi esasına dayanır. Genellikle tek doz çalışmaları biyoeşdeğerlik çalışmaları için yeterlidir (Resmi Gazete, 1994; FDA, 2000; EMEA, 2001; FDA, 2002; Öner, 2003; Şahin, 2003; Altıntaş, 2006).

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler

Amerika Birleşik Devletlerinde FDA, BY/BE çalışmaları



rında kullanılan yöntemleri öncelik sırasına göre, farmakokinetik çalışmalar, farmakodinamik çalışmalar, klinik çalışmalar ve *in vitro* çalışmalar şeklinde sıralamıştır.

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliğin tayini için, önerilen yöntem farmakokinetik çalışmalardır. Farmakokinetik ölçümler bir ilaç şeklinden ilacın sistemik dolaşımına salınımını tayin eden bir biyotayin olarak da değerlendirilebilir. Ağız yoluyla verilen pek çok hızlı salıveren dozaj şekillerinin biyoeşdeğerlik çalışmaları için tekrarsız çalışma planları tavsiye edilir. Tekrarlı çalışmalar ise değiştirilmiş salınım yapan dozaj şekilleri ve yüksek değişkenlik gösteren ilaç ürünleri için önerilir. Hemen salıveren ve değiştirilmiş salınım yapan ürünlerin biyoeşdeğerliklerinin gösterilmesinde genellikle tek doz çalışmaları tavsiye edilir (Resmi Gazete, 1994; FDA, 2000; EMEA, 2001; FDA, 2002; Öner, 2003; Şahin, 2003; Altıntaş, 2006).

Farmakokinetik çalışmaların kullanılmadığı durumlarda geçerliliği olan farmakodinamik yöntemlerin kullanılması önerilir. 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, emilimi ve çözünme hızı yüksek olan ağız yoluyla verilen ilaçların biyoeşdeğerliğinin gösterilmesinde bir *in vitro* yaklaşımın (çözünme hızı) kullanılması uygundur (Şahin, 2003).

Biyoeşdeğerliğin Değerlendirilmesi

Bir BY/BE çalışmasının değerlendirilmesinde üç temel kriter esas alınır (FDA, 2002; Öner, 2003);

- BY/BE çalışmasında kullanılan ölçüt,
- Bu ölçüt için belirlenen güven aralığı ve
- Önceden saptanmış biyoeşdeğerlik sınırları.

Bu temel esaslara göre biyoeşdeğerlik çalışmalarının tasarımında üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; ortalama biyoeşdeğerliği, popülasyon biyoeşdeğerliği ve bireysel biyoeşdeğerliktir.

Ortalama biyoeşdeğerlik, bugüne kadar birçok biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılmış ve hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Çift tek-yönlü test esasına dayanan, %90 güven aralığında, test ve referans ürünün ortalama ölçütleri-

nin %80-125 sınırlarında değerlendirildiği yöntemdir (Toutain ve Koritz, 1997; FDA, 2002; Öner, 2003).

Popülasyon biyoeşdeğerliği ve bireysel biyoeşdeğerlik de ise ortalamaların yanı sıra ölçüm değişkenleri de karşılaştırılabilir. Popülasyon biyoeşdeğerlik yaklaşımı, popülasyondaki ölçümün toplam değişkenliğini değerlendirir. Bireysel biyoeşdeğerlik ise test ve referans ürünler için birey içi değişkenliği olduğu kadar birey-formülasyon etkileşimini de değerlendiren bir yöntemdir (FDA, 2002; Öner, 2003).

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında deney düzeni tekrarlı olmayan tasarımlar ve tekrarlı çapraz tasarımlar olmak üzere iki temel bölümde incelenir. Tekrarlı olmayan tasarımlar, standart iki formülasyonlu, iki dönem ve iki sıralı çapraz tasarımlardır. Bunlar genellikle ortalama ve popülasyon yaklaşımının olduğu biyoeşdeğerlik karşılaştırmaları için seçilen yöntemlerdir. Tekrarlı çapraz tasarımlar ise bireysel biyoeşdeğerlik çalışmaları için kritik çalışmalardır; bu tasarımla test ve referans ürüne ait biyoyararlanım ölçütlerinin birey içi varyans ile birey-formülasyon varyansının kestirimine olanak verir. Gerek çapraz tasarımın, gerekse tekrarlı uygulamaların en büyük yararlarından birisi her bireyin kendisini kontrol olarak kullanmasıdır (Colwell ve ark., 1998; FDA, 2002; Öner, 2003; Anonim, 2004).

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Ölçütlerinin Kabul Sınırları

Genel bir kural olarak iki ilacın biyoeşdeğer olması için EAA ve Y_{doruk} oranlarının %90 güven aralığında ve %80-125 sınırlarında olması gerekir. 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 bir fark bile kabul edilmeyebilir. Y_{doruk} değeri örnekleme zamanına bağlı olarak geniş değişkenlik gösterdiğinden, güvenlik aralığı %70-143 sınırları arasında kabul edilebilir. t_{doruk} değeri kullanılacağı zaman değişkenliğinin mutlak güven aralığı kabul edilebilir olarak seçilmelidir; 10 dakikalık t_{doruk} için %20 değişkenlik ile 120 dakikalık t_{doruk} için %20 değişkenlik aynı anlama gelmez. Bu nedenle t_{doruk} için biyoeşdeğerlik genişliği dikkatli seçilmelidir. İyi bir ilaç ürünü biyoeşdeğerliğini dolayısıyla biyoyararlanım ölçümlerindeki performansını raf ömrü boyunca korumalıdır (Resmi Gazete, 1994; Toutain ve Koritz, 1997; Colwell ve ark., 1998; FDA, 2000; EMEA, 2001; FDA, 2002; Traş ve Yazar, 2002; Şa-



hin, 2003; Anonim, 2004; Traş ve ark., 2005; Altıntaş, 2006; Anon,2007b; Anon, 2007c).

Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarındaki farmakokinetik ölçütlerden EAA ve Y_{doruk} uygun istatistik metodlar kullanılarak analiz edilmelidir ve verilere analiz için logaritmik dönüşüm uygulanabilir. t_{doruk} için ise dönüştürülmemiş veriler üzerinde uygun bir parametrik olmayan değerlendirme yapılmalıdır. Önceden de belirtildiği gibi farmakokinetik ölçütler için %90 güven aralığında iki formülasyon karşılaştırılmalı, özet istatistiksel bulgular hesaplanmalıdır.

Özellikle ağız yoluyla kullanılan ve biyoyararlanım sorunu gösteren etkin madde ve/veya farmasötik dozaj şekillerinde terapötik eşdeğerliliğin gösterilmesinde en önemli test biyoeşdeğerlik testidir. Bir ilacın etkinliğinin kanıtlanabilmesi için farmasötik eşdeğerliliğinin yanında terapötik eşdeğer olduğunun da kanıtlanması gereklidir. Terapötik eşdeğerliliği kanıtlanmış ilaçlar değiştirilebilir ilaçlardır (muadil ilaç); yani, birbirlerinin yerine kullanılabilirler. Yine bu amaçla 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 çalışmalar tercih edilmelidir (Resmi Gazete, 1994; WHO, 1996; FDA, 2000; Öner, 2003; Şahin, 2003; Altıntaş, 2006).

SONUÇ

Veteriner ilaç formülasyonlarının biyoeşdeğerliklerinin belirlenmesi AB ve diğer ülkelerde gittikçe artan öneme sahip bir kalite kontrolüdür. Antibakteriyel ilaçların farmakokinetik hareketlerini değiştiren faktörlerin anlaşılması, bu ilaçların etkinliklerinin en üst düzeye çıkarılması için oldukça önemlidir. İn vivo biyoeşdeğerlik çalışmaları *in vitro* çalışmalarla da desteklenebilen değerlendirme testleridir. Biyoeşdeğerlik sertifikasını almış ürünler uluslararası standartlarda ürün özelliği taşır.

Biyoeşdeğerlik denemeleri ilaç endüstrisinde önemli kalite kontrol kriterlerindedir. Bu tür değerlendirmeler hayvan sağlığı, tüketici, hekim, halk sağlığı, üretici ve uluslararası ticaret yönüyle büyük önem taşır. Amerika Birleşik Devletleri ve AB'de, beşeri ilaçlarda olduğu gibi, veteriner hekimliği ilaçlarında da biyoeşdeğerlik çalışmaları titizlikle

uygulanmaktadır. Biyoeşdeğerlik testleri, aynı etkin maddeyi ihtiva eden benzer formülasyonlardaki müstahzarların karşılaştırılmasında kullanılan bilimsel yöntemlerden biridir; bu testlerin amacı iki 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.

Ülkemizde üretilen veteriner müstahzarların etkinliğini, güvenilirliğini ve kalitesini artırmak, tüketici ve üretici haklarını korumak, bu alanda faaliyet gösteren firmaların kaliteli ürün üretimini teşvik etmek ve ayrıca AB'ye uyum için sürdürülen çalışmalara katkıda bulunmak amacı ile veteriner hekimlikte kullanılan ilaçlarda biyoeşdeğerlik çalışmalarına gereken önem verilmelidir.

Gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte hastalıkların tedavisi ve önlenmesi amacıyla ilaç kullanımında başarılı sonuçların alınabilmesi için canlıya ve ilaca ait özelliklerin ve değişikliklerin tam anlamıyla bilinmesi gerekir. Bu tip uygulamalarda başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi de ilacın formülasyonu ve uygulama yerine göre hedef bölgeye ulaşabilen ilaç miktarıdır (biyoyararlanım). Bununla birlikte ilacın farmasötik şekli de önemli bir role sahiptir. Bu nedenle biyoeşdeğerlik testleri ilaçların kalite kontrolleri ve etkinlikleri açısından önemli sonuçlar verir.

Avrupa Birliği'ne uyum sürecini yaşadığımız bugünlerde ABD ve AB ülkelerinde veteriner hekimliği ilaç endüstrisinde rutin olarak biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapıldığını göz önüne alırsak, ülkemizde bu alana yönelik çalışmalar bir an önce uygulamaya konulmalıdır. Bununla birlikte ülkemizde henüz beşeri müstahzarlarda bile tam anlamıyla biyoeşdeğerlik çalışmaları bir düzene konulamamıştır. İlaç endüstrisinin gelişmesine paralel olarak aynı etkin maddeyi aynı miktarlarda içeren benzer müstahzarların sayısı her geçen gün gittikçe artmakta ve yeni müstahzarlar uygulama alanına girmektedir. Aynı etken maddeleri aynı oranlarda içeren benzer müstahzarların birbirlerinin alternatifi olabilmeleri için farmasötik olarak biyoeşdeğer olmaları gerekir. Gerek ilaçların kalite kontrol testleri için gerekse bu yönde alternatif ilaç uygulamalarının gerçekleştirilebilmesi için ilaçların biyoeşdeğerlik denemeleri önemli bir yere sahiptir.

Ülkemizde referans laboratuvar olarak kabul edilebilecek bir merkez bulunmamaktadır; dolayısıyla bu durum ilaç



endüstrisini dışarıya bağımlı bir hale getirmektedir. Sonuç olarak, en kısa zamanda veteriner ilaçlarına yönelik biyoeşdeğerlik çalışmaları için, gerek referans laboratuvarın kurulması gerekse araştırma geliştirme çalışmaları yönünden beşeri hekimliktekinе benzer yasal düzenlemelerin çıkarılması ve uygulamaya geçirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

- ALTINTAŞ, L. (2006). Ağızdan Kullanılan Bazı Sülfonamid Preparatlarının Broilerlerde Biyoeşdeğerliği. *Türkiye Cumhuriyeti, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi.*
- ANONİM. (2007a). Rekabet Kurulu Kararı. Erişim: [<http://www.rekabet.gov.tr/pdf/01-41-412-106.pdf>]. Erişim Tarihi: 16.04.2007.
- ANONİM. (2007b). Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. Erişim: [[http://www.nihs.go.jp/drug/behavior\(e\)/Generic/be97E.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/behavior(e)/Generic/be97E.pdf)]. Erişim Tarihi: 16.04.2007.
- ANONİM. (2007c). Genel Farmakoloji. Erişim: [<http://www.ctf.edu.tr/farma/genelfarma.pdf>]. Erişim Tarihi: 16.04.2007.
- ANONİM. (2007d). İlaçlarda Test ve Deney Verilerinin Korunması: Avrupa Birliği'nde Yeni Sistem. Erişim: [<http://ekutup.dpt.gov.tr/hukuk/saglik/isiklih/veri.pdf>]. Erişim Tarihi: 16.04.2007.
- ANONİM. (2004). Conduct of bioequivalence studies in animals. Erişim: [<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-7/A/7AE4a.pdf>]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- CANBOLAT, O. (2002). İlaç ve İlaç Politikalarına Bakış. Sena Ltd. Şti. Ankara.
- COLWELL, P. E., JAMALI, F., DRYDEN, W., FRIESEN, E., KOVEN, S., MOHAMED, I., OSMOND, B., SEVERINI, A. S., SHELDON, L., SHELDON, R., TAM, Y., TSUYUKI, R., ZHANEL, G. (1998). Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian society for pharmaceutical sciences discussion. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 1(1): 2-7.
- EMEA. (1997). Committee for veterinary medicinal products. Trimethoprim. Summary Report (2). Erişim: [<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/025597en.pdf>]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- EMEA. (2001). 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.
- FDA. (2000). Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. Erişim: [<http://www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.pdf>]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- FDA. (2002). Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October.
- KAYA, S. (2006). Farmakokinetik. Alınmıştır: *Veteriner Farmakoloji*. Editörler: S. Kaya. 4. Baskı. 1. Cilt. Medisan Yayınevi. Ankara. s: 21-88.
- MUTLU, O., ERKAN, A. (2003). Ulusal ilaç sanayi ve temel gerçekler. *Sanovizyon.* 1(3): 5-9.
- OR, E., DODURKA, T., YILGIN, C., TAN, H. (1994). Biyoyararlanım ve veteriner hekimlik açısından önemi. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg.* 20(2-3): 5-11.
- ÖNER, L. (2003). Değiştirilebilir (interchangeable) ilaç ve biyoeşdeğerlik. Erişim: [http://www.recete.org/mised/mised_3/9.php]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- POSYNIK, A., ZMUDSKI, J., NIEDZIELSKA, J., BIERNACKI, B. (2001). Bioequivalence study of two formulations of enrofloxacin following oral administration in chickens. *Bull Vet Inst Pulawy.* 45: 353-358.
- RESMİ GAZETE (1994). Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik. *Resmi Gazete*. Yayımlı Tarihi: 27 Mayıs 1994. Sayı: 21942. Erişim: [<http://www.ikev.org/docs/tr/biyoyararlanım.pdf>]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- RESMİ GAZETE (2002). Veteriner ispençiyari ve tıbbi müstahzarlar ruhsat yönetmeliği. *Resmi Gazete*. Yayımlı Tarihi: 23 Ekim 2002. Sayı: 24915. Erişim: [http://www.kkgm.gov.tr/Mevzuat/3285/Vet_ispenciari_yonetmeliği.htm]. Erişim Tarihi: 30.10.2005.
- ŞAHİN, S. (2003). Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında farmakokinetiğin önemi. Erişim: [http://www.recete.org/mised/mised_3/9.php]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- TOUTAIN, P. L., KORITZ, G. D. (1997). Veterinary drug bioequivalence determination. *J Vet Pharmacol Ther.* 20 (2): 79-90.
- TRAŞ, B., YAZAR, E. (2002). Bioequivalence as quality, efficacy and safety test for drugs. Erişim: [<http://www.tvhb.org.tr/Dergi/ilackalite.htm>]. Erişim Tarihi: 06.05.2003.
- TRAŞ, B., YAZAR, E., ELMAS, M. (2005). Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım. Selçuk Üniversitesi Basımevi. Konya.
- WHO. (1996). Technical Reprt Series, 863, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva.