

## BİYOYARARLANIM TEDAVİDE NEDEN ÖNEMLİDİR ?

Betül DORTUNÇ

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İSTANBUL

### ÖZET

*Sistemik etkili ilaçlardan beklenen terapötik cevabın elde edilip edilemeyeceği biyoyararlanım çalışmaları ile saptanır. Gerek yeni, gerekse jenerik ilaçların geliştirilmesinde önemli olan biyoyararlanım, absolu 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 "biyoeşdeğer" olarak tanımlanırlar. Karşılaştırmada kullanılan başlıca parametreler, eğri altı alanı, maksimum kan konsantrasyonu, maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma süresi, idrarla atılan kümülatif miktar ve idrarla atılma hızlarıdır. Preparatların biyoyararlanımında başta etkin maddenin çözünürlük ve permeabilitesi olmak üzere birçok farmasötik faktör etkilidir.*

**Anahtar sözcükler:** biyoeşdeğerlik, biyoyararlanım, farmasötik faktörler

### SUMMARY

#### Why Is Bioavailability Important in Therapy ?

*Bioavailability studies help us to find out whether the systemically active drugs will show the therapeutic response due. Bioavailability is an important concept in developing new drugs as well as generic drugs and can be expressed as absolute bioavailability and relative bioavailability. These two expressions give us different informations about the active substance and the dosage form. Pharmaceutically equivalent drugs, which do have similar relative bioavailabilities are called "bioequivalent". The main parameters used for comparing are, "area under the curve, maximum blood concentration, time to reach maximum blood concentration, cumulative amount excreted in urine and rate of urinary excretion". Many pharmaceutical factors, primarily the solubility and permeability of the active substance affect bioavailability of the dosage forms.*

**Keywords:** bioavailability, bioequivalency, pharmaceutical factors

Biyofarmasi ve farmakokinetik bilimi açısından biyoyararlanım önemli bir kavramdır, çünkü biyofarmasi etkin maddelerin etkisinin preparat özelliklerine bağlı olarak gösterdiği değişimler ile ilgilenir ve bu kapsamda ilaç geliştirmede kullanılan her madde ve prosesin özellikleri ve bunların biyoyararlanım üzerindeki etkilerini inceler. Sistemik etkili ilaçlardan beklenen terapötik cevabın elde edilip edilemeyeceği bu parametre ile ölçülür, dolayısıyla ge-

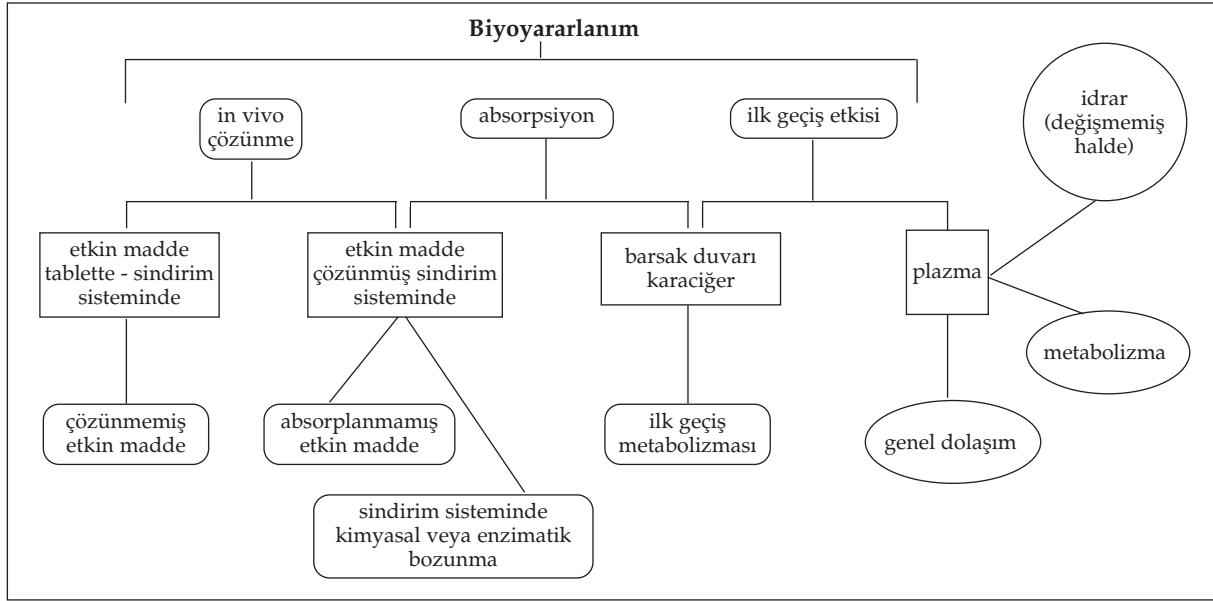
rek yeni ilaçların gerekse jenerik ilaçların geliştirilmesinde biyoyararlanım çalışmaları önemlidir<sup>(8)</sup>.

Biyoyararlanım bir etkin maddenin farmasötik dozaj şeklinden (iv dışında) kan dolaşımına geçiş hız ve oranıdır. Bu tanıma göre iv yolla verilen enjeksiyonluk preparatların biyoyararlanımı % 100'dür. Diğer uygulama yollarında, örneğin p.o. yolda değişik nedenlerle kayıplar ortaya çıkabilir (Şekil 1).

**Yazışma adresi:** Betül Dortunç, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İSTANBUL  
Tel.: (0212) 454 76 00  
e-posta: bdortunc@hotmail.com

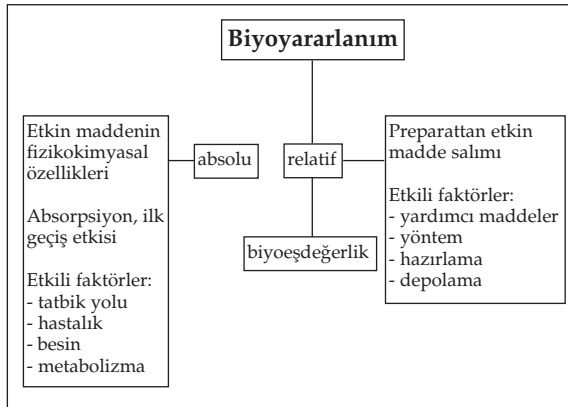
Alındığı tarih: 09.07.2007, revizyon kabulü: 12.07.2007

\* 22. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde Kahvaltılı İnteraktif Oturum 8 sunularından (29 Nisan-03 Mayıs 2007, Antalya)



Şekil 1: Oral yolla ilaç uygulanmasında biyoyararlanımın olası düşme nedenleri<sup>(6)</sup>.

Biyoyararlanım absolu biyoyararlanım ve relatif biyoyararlanım olmak üzere iki farklı şekilde araştırılabilir ve bu iki kavram bize etkin madde ve onu içeren preparat hakkında farklı bilgiler aktarır (Şekil 2).



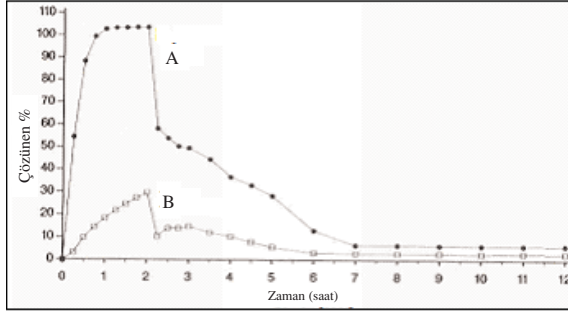
Şekil 2: Absolu ve relatif biyoyararlanım<sup>(6)</sup>.

**Absolu biyoyararlanım:** Absolu biyoyararlanım çalışmasında test edilecek preparatın iv yolla verilen, yani tanıma göre absorpsiyonu % 100 olan referans preparata göre ne oranda absorplandığı ifade edilir; hız karşılaştırması çok önemli değildir. Preparattaki etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri belirleyici olur. Prepa-

ratın verildiği yolda etkin maddenin absorplanma özelliği, ilk geçiş etkisine uğrayıp uğramaması, metabolizması, ayrıca hastalık ve p.o. yolda besin etkileri absolu biyoyararlanım oranına yansır.

**Relatif biyoyararlanım:** Relatif biyoyararlanımda ise test edilecek preparat aynı yolla verilen bir standart 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 oluşan kayıplar her iki preparat için benzer oranlarda olur. Eğer bu iki preparatın biyoyararlanımları farklı bulunursa bu farmasötik teknolojik nedenlerle ortaya çıkmış demektir, örneğin etkin maddenin preparattan serbestleşmesi, yardımcı maddeler, yöntem, kısacası farmasötik “know how” tarafından belirlenmiş demektir. Sonuç olarak test preparatının formülasyonunun tedavi açısından uygun olup olmadığı anlaşılır (Şekil 3)<sup>(7)</sup>.

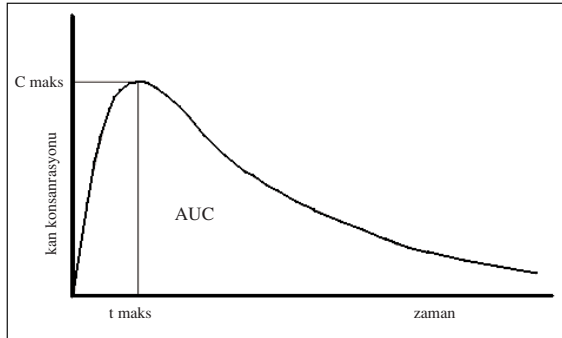
Eğer test ve referans preparatları aynı molar dozda verilen farmasötik eşdeğer preparatlar ise, yani aynı veya kıyaslanabilir standartlara uyan, aynı etkin madde veya maddeleri aynı miktarlarda içeren, aynı yolla uygulanan, aynı farmasötik dozaj şeklindeki preparatlar ise ve elde edilen verilere göre biyoyararlanımları



Şekil 3: Aynı antihistaminik etkin maddeyi içeren 2 ticari ürünün in-vitro çözünme hızı profilleri<sup>(7)</sup>.

farklılık göstermiyorsa bu preparatlar “biyoeşdeğer” olarak tanımlanırlar.

Biyoyararlanım çalışmalarında preparatların benzer veya farklı oldukları absorpsiyon hız ve dereceleri karşılaştırılarak değerlendirilir. İlacın uygulanmasından sonra belli zaman aralıklarında alınan kan numunelerinde etkin madde konsantrasyonu saptanır ve zamana karşı grafiğe geçirilir veya zamana karşı idrarla atılan kümülatif miktarlar tayin edilir ve grafiğe geçirilir (Şekil 4).



Şekil 4: Kan konsantrasyonu-zaman eğrisi ve başlıca parametreler.

Elde edilen bu profillerden karşılaştırılma ve değerlendirmede kullanılacak farmakokinetik parametreler bulunur:

- Eğri altı alanı ( $AUC_{0-\tau}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ )
- Maksimum kan konsantrasyonu ( $C_{maks}$ )
- Maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma süresi ( $t_{maks}$ )
- İdrarla atılan kümülatif miktar ( $Ae_t$ ,  $Ae_{\infty}$ )
- İdrarla atılma hızları ( $\Delta Ae/\Delta t$ )

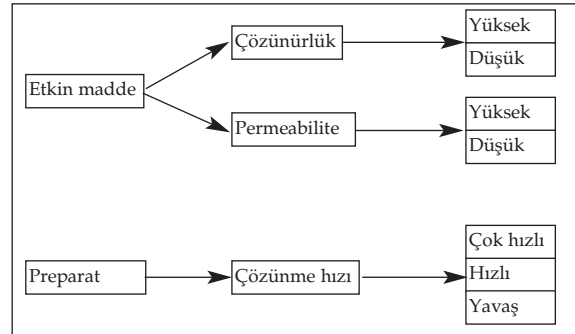
başlıca parametrelerdir, ancak farklı yaklaşımlar da olabilir ve

- Plazma ilaç konsantrasyonu yarılanma süresi ( $t_{1/2}$ )
  - Ortalama kalış süresi (MRT)
- gibi ilave parametreler de kullanılabilir.

Biyoeşdeğerlik için kabul edilebilir sınır % 80-125 relatif biyoyararlanım olmasıdır. Limitlerin bu şekilde seçilmesinin üç sebebi vardır:

- Etkin madde miktarının  $\pm$  % 20 sapması, çok dik doz-etki eğrileri dışında, terapötik açıdan önemli bir rol oynamaz.
- Kan seviyeleri ve idrarla atılan miktarlarda görülen biyolojik sapmalar yüksek olduğundan % 20'den düşük biyoyararlanım farkları istatistiksel olarak anlamlı sayılmaz.
- Hastalarda ağırlık ve dağılım hacmi açısından yaklaşık  $\pm$  % 20 fark görülür.

Biyoyararlanım sorunu olmayacağı düşünülen ilaçlar için bu çalışmalardan vazgeçilebilir. Vazgeçme biyofarmasötik sınıflandırma sistemi (BCS) esasına dayandırılır, bu sisteme göre ilaçlar 4 gruba ayrılır (Şekil 5)<sup>(2,3)</sup>.



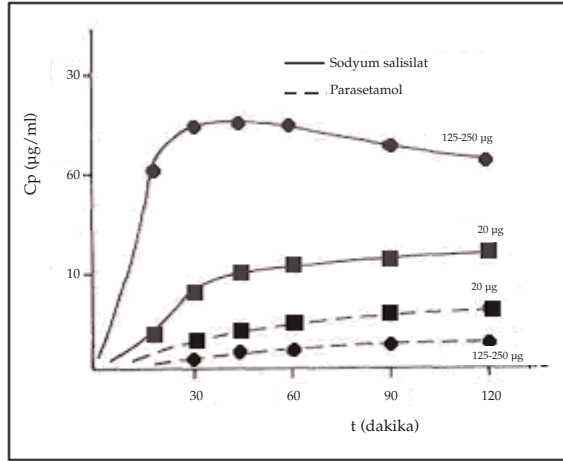
Şekil 5: Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi (FDA)<sup>(2)</sup>.

Şekil 5'den de anlaşıldığı gibi etkin madde nin çözünürlük ve permeabilite özellikleri bir preparatın biyoyararlanımında belirleyici olabilmektedir, aynı şekilde etkili başka farmasötik faktörler de söz konusudur:

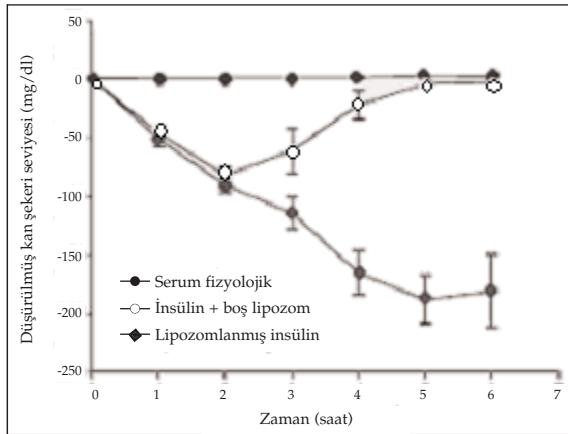
- Etkin madde özellikleri
  - Çözünürlük ve çözünme hızı
    - partikül büyüklüğü
    - kristal/amorf şekil
    - polimorfizm
    - hidrate / anhidr şekil
    - Y/S dağılım katsayısı
    - iyonlaşma derecesi / pKa değeri

- tuz / ester / kompleks / önilaç / katı dispersiyon / ötektik karışım şekilleri
- geçimsizlik / stabilite
- Preparat özellikleri
  - Preparat şekli
  - Yardımcı madde özellikleri
  - Formülasyon
  - Üretim prosesleri
  - Ambalaj
  - Depolama

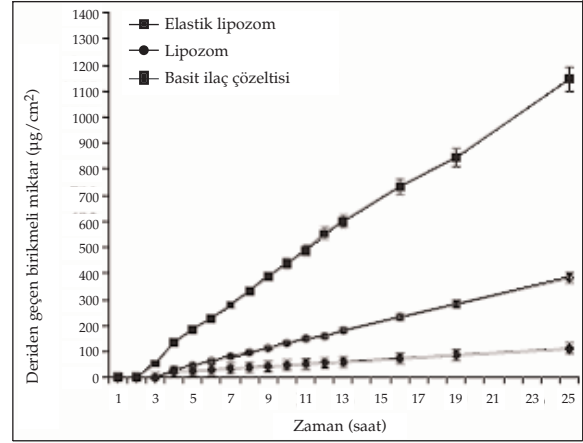
Tüm bu faktörlerin biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik üzerindeki etkilerinin önemi ve boyutlarına ait literatürde kayıtlı olan çok sayıda çalışmalardan bazı örnekler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6-9).



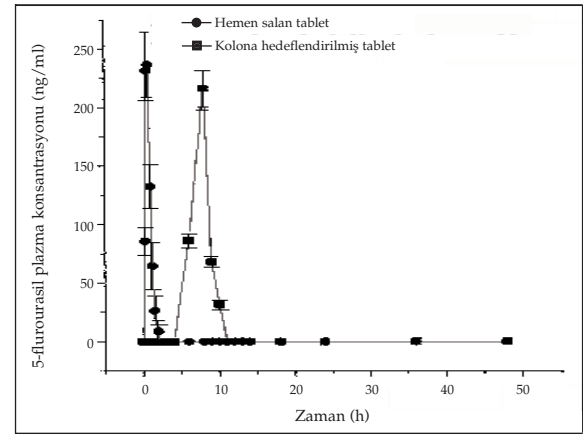
Şekil 6: Suda kolay çözünen sodyum salisilat ve suda zor çözünen parasetamolün farklı partikül boyutlarının kullanıldığı rektal uygulamalara ait plazma profilleri<sup>(8)</sup>.



Şekil 7: Diabetik sıçanlarda insülinin dozaj şekline bağlı olarak farklı düşüş seyri gösteren kan şekeri seviyesi profilleri<sup>(4)</sup>.



Şekil 8: Elastik lipozom, lipozom ve çözelti içindeki melatoninin transdermal uygulanması sonucunda deriden geçen melatonin miktarlarındaki fark<sup>(1)</sup>.



Şekil 9: Hemen salan tabletler (doz 50 mg) ve guar zamkı ile hazırlanmış kolona hedeflendirilmiş tabletlerin (doz 50 mg) insanlara oral yolla verilmesi sonucu 5-fluorourasil plazma profilleri<sup>(5)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Dubey V, Mishra D, Asthana A, Jain NK: Transdermal delivery of a pineal hormone: Melatonin via elastic liposomes, Biomaterials 2006;27(18):3491-6.
2. FDA (U.S. Food and Drug Administration): The Biopharmaceutics Classification System Guidance, [http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS\\_guidance.htm](http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance.htm)
3. Gupta E, Barends DM, Yamashita E et al: Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms, Eur J Pharm Sci 2006;29(3-4):315-24.
4. Huang YY, Wang CH: Pulmonary delivery of in-

- sulin by liposomal carriers, J Control Release 2006;113(1):9-14 .
5. Krishnaiah YS, Satyanarayana V, Dinesh Kumar B, Karthikeyan RS, Bhaskar P: In vivo pharmacokinetics in human volunteers: oral administered guar gum-based colon-targeted 5-fluorouracil tablets, Eur J Pharm Sci 2003;19(5):355-62.
  6. Meier J, Rettig H, Hess H: Biopharmazie – Theorie und Praxis der Pharmakokinetik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1981).
  7. Oosterhuis O, Jonkman JH: Significance of the reference product in bioequivalence evaluations with highly variable drugs: Pharmaceutical quality, variability, biopharmaceutical characteristics, “Midha KK, Blume HH (Eds.): Bio-International: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics” kitabında s.109, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart (1993).
  8. Pfeifer S, Pfflegel P, Borchert HH: Biopharmazie - Pharmakokinetik/ Bioverfügbarkeit/Biotransformation, Ullstein/Mosby GmbH, Wiesbaden (1995).