



II. HAFTA

BİYOEŞDEĞERLİK TAYİN YÖNTEMLERİ, ÖNEMİ

❖ **Müstahzarların biyoyararlanımları ve dolayısıyla biyoeşdeğerlik gösterip göstermemeleri *in vitro* ve *in vivo* (klinik) denemelerle saptanmaktadır.**

❖ ***In vitro* biyoeşdeğerlik testleri gerçekte biyoyararlanımın bir göstergesini oluşturabilmektedirler. Bu amaçla *in vitro* çözünme hızı testleri kullanılmaktadır.**

Ürünlerin Biyoeşdeğerliliğinin Gösterilmesi

- Farmakokinetik çalışma
- Farmakodinamik çalışma
- Klinik çalışma
 - *Farmakokinetik çalışma yapılamıyorsa
 - *Lokal etkili ürünlerde
- İn vitro çözünme hızı çalışması

Biyoeşdeğerlik Gösterilmesi

Farmakokinetik Çalışma

Klasik Dozaj Formları

- **Yüksek dozla tek doz açıklık**
- **Yüksek dozla tek doz besin etkisi (nonlineer farmakokinetiğe uyum, dar terapötik indeks, toksisite ve ürün KÜB'ünde besin etkileşimine ait özel durum olması halinde)**

Yüksek doz kullanımının güvenilirlik ve etik yönden sakıncasının olmaması koşuluyla

Biyoeşdeğerlik Gösterilmesi

Farmakokinetik Çalışma

Modifiye Salım

- **Yüksek dozla tek doz açıklık**
- **Yüksek dozla tek doz besin etkisi**
- **Yüksek dozla kararlı durum çalışması**

Yüksek doz kullanımının güvenilirlik ve etik yönden sakıncasının olmaması koşuluyla

Biyoeşdeğerlik Gösterilmesi

Farmakokinetik Çalışma

Denek seçimi

- **18-55 yaş arası (yaşlılarda kullanılacak ilaçlar hariç)**
- **Minimum 12, tercihen 24 denek (birey içi yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarda daha fazla denek gereklidir)**
- **Sağlıklı gönüllü**

Biyoeşdeğerlik Gösterilmesi

Farmakokinetik Çalışma

Parametreler

- Etkinliğin, absorpsiyon kapsamının göstergesi olan eğri altı alan AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\infty}$
- Emniyetin, absorpsiyon hızının göstergesi olan pik plazma konsantrasyonu C_{mx}
- Pik konsantrasyona ulaşma süresi t_{mx}
- MRT, $t_{1/2}$, k_{el} bilinmelidir.

Biyoeşdeğerlik Gösterilmesi

Farmakokinetik Çalışma

Değerlendirme

- **% 90 güven aralığında, test/referans geometrik ortalama verileri % 80-125 aralığında olmalıdır.**
- **Yüksek birey içi değişkenlik gösteren ürünler için lineer farmakokinetiğe uyum olması, toksisite probleminin bulunmaması koşuluyla bu aralık % 75-133'e genişletilebilmektedir.**