

Biyoeşdeğerlik Çalışmalarından Vazgeçilmesinde Biyofarmasötik İlaç Sınıflandırma Sistemlerinin Değerlendirilmesi: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi ve Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi

Evaluation of the Biopharmaceutics Drug Classification Systems in Waiver of the Bioequivalence Study: Biopharmaceutics Classification System, Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System: Review

Diren SARISALTIK,^a
Doç.Dr. Zeynep Şafak TEKSİN^a

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.06.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 10.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Doç.Dr. Zeynep Şafak TEKSİN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
zsteksın@gazi.edu.tr

ÖZET Günümüzde modern ilaçla ilgili yasal düzenlemeler, etkin maddenin çözünürlüğü, permeabilitesi ve dozaj şekline göre *in vitro* biyofarmasötik değerlendirmelere önem vermektedir. İlaç etkin maddeleri, farmasötik değerlendirmeler göz önüne alınarak sağlık otoritelerinin de kabul ettiği "Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS)" ne göre sınıflandırılmıştır. Son zamanlarda, etik kurallar ve insan sağlığı göz önünde bulundurularak yapılan yasal düzenlemeler, *in vitro* biyofarmasötik değerlendirmelerin *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarının yerine geçmesine olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla, sağlıklı gönüllülerde yapılan ve maliyeti oldukça yüksek olan biyoeşdeğerlik çalışmalarını azaltmaya yönelik olarak etkin maddenin farmasötik dozaj şekline göre çözünürlüğü, permeabilitesi ve çözünme hızının incelenmesi önerilmektedir. BCS, ilaçların *in vivo* çalışmalardan muafiyetinde önemli bir adımdır. Güncel BCS'ye dayanan 'biyomuafiyet' kavramının doğrulanmasında yüksek çözünürlük, yüksek permeabilite, hızlı ve benzer çözünme hızı, geniş terapötik pencere ve bilinen yardımcı maddelerin kullanımı bilgileri gerekmektedir. Ancak BCS'nin kabul kriterleri halen tartışılmakta, bazı ilaçlar aynı anda birden fazla sınıfta yer almakta ve daha da önemlisi sınıflandırmada taşıyıcıların etkisi, yiyecek etkileşimi ve metabolizasyon gibi önemli noktalar göz ardı edilmektedir. Bu nedenle, etkin maddenin eliminasyon yoluyla, efluks ve influks taşıyıcı sistemleri ile olan etkileşimi, yiyeceklerin etkisi ve taşıyıcı-enzim ilişkisinin klinik olarak anlamlı farklılıklar yaratacağı durumlar (düşük biyoyararlanım ve ilaç-ilaç etkileşimi gibi) ve taşıyıcılar ile etkileşimi gibi ilaç emilimini etkileyen faktörler üzerindeki kapsamlı değerlendirilmesini içeren bir sınıflandırma sistemi oluşturulmasının yararlı olacağı düşünülmüştür. Yeni bir sınıflandırma sistemi olan "Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi (BDDCS)" adı verilen sınıflandırmada, permeabilite yerine etkin maddenin metabolizma özelliği temel alınmaktadır. Bu çalışmada, BCS ve BDDCS değerlendirilmiş ve biyomuafiyet konusundaki kritik yaklaşımlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Terapötik eşdeğerlik; biyolojik yararlanım

ABSTRACT Nowadays, legal regulations of modern drugs accentuate the *in vitro* biopharmaceutic evaluations such as drug permeability and dissolution rate. The drugs are classified considering these biopharmaceutic evaluations according to "Biopharmaceutics Classification System (BCS)" which is accepted by the health authorities. Recently, legal regulation studies considering ethical rules and human health offer the possibility of replacing *in vivo* bioequivalence tests by the *in vitro* biopharmaceutic evaluations. It is therefore recommended to investigate the solubility, permeability and dissolution of drugs from dosage forms for avoiding the human volunteers and reducing the relatively high cost of clinical bioequivalence studies. BCS is an important step in waiving of *in vivo* studies. For justifying a bioequivalence concept depending on the current BCS, knowledge on high solubility, high permeability, rapid and similar dissolution, wide therapeutic window and use of known excipients are required. However acceptance criteria of BCS are still being discussed; some drugs are classified in more than one class and more importantly transporter and food effects and metabolization characteristics of drugs are disregarded. Therefore it was suggested to form a classification system including overall evaluation of factors affecting drug absorption such as route of drug elimination, effects of efflux and absorptive transporters, clinically significant differences due to food effect and transporter-enzyme interplay (e.g., low bioavailability and drug-drug interactions). The new classification system, "Biopharmaceutical Drug Disposition System (BDDCS)" is based on metabolism characteristics of active agent rather than its permeability. In this manuscript, BCS and BDDCS were evaluated and the critical approaches to bioequivalence were discussed.

Key Words: Therapeutic equivalency; biological availability

Yeni bir kimyasal molekülün sentezlenip daha sonra ilaç şekli halinde piyasaya sunulması, yoğun araştırma-geliştirme (AR-GE) çalışmalarını beraberinde getiren 10-12 yıllık zorlu bir süreci içerir. Bu süreci başarıyla tamamlayarak ruhsatlandırılan ve patenti alınan ilaçlara “orijinal ilaç” denilmektedir. Orijinal ilaçlar, dünyanın birçok ülkesinde güçlü yasalarla, patent ve veri koruma hakları şemsiyesi altında belli bir süre boyunca korunurlar. Bu süre içinde, başka bir ilaç şirketinin, bu ilacın benzerini üretmesine izin verilmez.¹ Bu süre ülkemizde 20 yıl olarak belirlenmiştir. Ayrıca, firmalar bazı durumlarda ilacın başvuru sürecinde geçirdiği zaman kaybını gerekçe göstererek 5 yıla kadar ek koruma süresi talep edebilmektedir. Böylece orijinal ilaç üreticileri AR-GE yatırımlarını karşılayabilmekte ve yeni araştırmalar için kaynak yaratabilmektedirler.

Orijinal ilacın yasal koruma süresinin dolması ile birlikte, ilaç şirketleri orijinal ilacın benzerlerini piyasaya sürebilirler. Bu ilaçlar, “jenerik ilaç” olarak adlandırılır. Jenerik ilaç, orijinal ilaç ile dozaj şekli, dozu, uygulama yolu, kalitesi ve kullanım amacı (endikasyonu) açısından karşılaştırılabilen ilaçtır. “Amerikan İlaç ve Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)]’nden jenerik ilaç başvuruları “kısaltılmış yeni ilaç başvurusu [Abbreviated new drug application (ANDA)]” şeklinde gerçekleştirilir. Kısaltılmış başvuru olarak adlandırılmasının sebebi, başvuru sırasında genellikle ilacın etkinlik ve güvenilirliğini kanıtlamak amacıyla prelinik ve/veya klinik çalışmalara gerek duyulmamasıdır. Bunun yerine, başvuru ilacın orijinal ilaca biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Orijinal ürünle biyoeşdeğerliği kanıtlanmış jenerik ilaçlar, yüz milyonlarca dolarlık araştırma harcaması yapmak zorunda kalmadan, orijinal ilaçların kanıtlanmış etkinlik ve güvenilirliğine dayanılarak piyasaya sunulur.

Dünyada sağlık harcamalarını düşürmek isteyen ülkeler, eşdeğer ilaç kullanımıyla önemli oranda tasarruf sağlamaktadır, çünkü AR-GE maliyeti olmayan eşdeğer ilaçlar, orijinal ürünün fiyatından ortalama %20-80 daha ucuzdur.¹

Biyoeşdeğerlik (BE), “aynı etkin madde veya maddelerin, aynı miktarını içeren iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmesinden sonra biyoyararlanımlarının (absorbsiyon hız ve derecesi) ve böylece etkilerinin hem etkinlik hem güvenilirlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olması” olarak tanımlanmaktadır. BE, iki ilacın birbirine bağlı biyoyararlanımıdır ve ilaçların performansını karşılaştırmalı olarak tanımlar.²

BE dokümanları orijinal ilaç başvuruları için bazı durumlarda yararlı olabilir. Bu dokümanlar:

- Erken ve geç dönem klinik çalışma formülasyonlarının karşılaştırılmasında,
- Klinik ve kararlılık çalışmalarında kullanılan formülasyonların karşılaştırılmasında (eğer farklı ise),
- Klinik çalışma formülasyonu ve piyasaya sunulan formülasyonun karşılaştırılmasında fayda sağlayabilmektedir.²

BE başvurularının zorunlu olduğu başvurular ise kısaltılmış başvurulardır. Test ve referans ürünün biyoeşdeğerliği karşılaştırılırken en sık kullanılan biyolojik gösterge ilaç-plazma profilleridir. BE karşılaştırması için başvuru *in vivo* çalışmalar genellikle ‘altın standart’ olarak görülmektedir; ancak bu genel varsayım değerlendirildiğinde, *in vitro* çalışmaların bazen *in vivo* çalışmaların yerine geçebileceği gösterilmiştir.³ Bu durum birkaç yönden ele alınabilmektedir:

- İnsan çalışmaları yerine *in vitro* çalışmalar maliyeti önemli ölçüde azaltmaktadır,
- *In vivo* çalışmalar ile ürünün performansının vücuttan bağımsız olarak değerlendirilemeyeceği açıktır. Özellikle birey-içi ve bireyler-arası varyasyonlar nedeni ile ürünün kalitesi ve performansından çok net sonuç alınamayabilir. Özellikle birey-içi varyasyon katsayısı %30’dan yüksek olan [yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar (HVD)] ilaçlar için, gerçekte biyoeşdeğer olan iki ürünün *in vivo* BE test sonucunda biyoeşdeğer çıkmama riski bulunmaktadır. İstatistikte Tip II hata olarak adlandırılan bu durum, *in vivo* BE testlerinde çalışılan insan sayısını artırarak aşılabilir.³ Davit ve

ark., 2003-2005 yılları arasında FDA'da kayıtlı 180 farklı ilaç üzerinde yapılan 1000'in üzerindeki *in vivo* BE çalışmasını incelemiştir. Bu ilaçların %31'i olan HVD'lerin %51'i, %10'u ve %39'u, sırasıyla, sürekli, belirsiz olarak ve tutarsız şekilde yüksek değişkenlik göstermiştir. Yüksek değişkenlik nedeni olarak etkin maddenin farmakokinetik özellikleri ve bitmiş ürünün çözünme özellikleri incelenmiştir. Bu ilaçların %60'ının etkin maddenin farmakokinetik özelliğine bağlı olarak yüksek değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Formülasyona bağlı değişkenliğin yalnızca %20 olduğu belirlenmiştir.⁴ Bu nedenle HVD ilaçlar için formülasyon performansının daha net incelenebilmesi açısından *in vitro* BE çalışmaları önerilmiştir.³

■ Hayvan Sağlığı ve Kullanımı Komitesi Enstitüsü (IACUC) hayvan çalışmaları yerine canlıların kullanılmadığı çalışmaların yapılmasını desteklemektedir. Etik açıdan canlılarla çalışmanın minimize edilmesi savunulmaktadır. Bu nedenle *in vivo* koşullara alternatif yöntemler önem kazanmıştır.³

■ *İn vitro* çalışmalar gerçekleştirildiğinde daha hızlı sonuç alınmaktadır.³

İn vitro çalışmaların geliştirilmesinde, ilaçların biyofarmasötik özelliklerine göre sınıflandırılması yol gösterici olmaktadır.⁵

BİYOFARMASÖTİK İLAÇ SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

BİYOFARMASÖTİK SINIFLANDIRMA SİSTEMİ (BIOPHARMACEUTIC CLASSIFICATION SYSTEM)

İlaçların spesifik özellikleri temel alınarak gruplandırılması, geliştirilecek olan *in vitro* yöntemin standardize edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla 1995 yılında Amidon ve ark. tarafından özel bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir.⁵ Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi [Biopharmaceutic Classification System (BCS)] olarak adlandırılan bu sistem, ilaçların çözünme özellikleri ile etkin maddenin çözünürlük ve permeabilite özelliklerine dayanan bilimsel bir yaklaşımdır.⁵ Hızlı salımlı [immediate release (IR)] katı oral dozaj

şekillerini kapsar. Salım özelliği değiştirilmiş ilaçlar için uygun bir sınıflandırma sistemi değildir. Sistemin amacı, çözünürlük ve permeabilite ölçümlerinden hareketle ilacın *in vivo* performansını tahmin etmek, *in vitro* çalışmaları artırıp, *in vivo* çalışmaları en aza indirmek, *in vitro-in vivo* korelasyonu (IVIVK) sağlamak ve biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmalarından vazgeçme kriterlerini belirlemektir.

BCS'ye göre ilaçlar çözünürlük ve permeabilite özelliklerine göre dört grup altında toplanmaktadır (Tablo 1).

Sınıf 1 ilaçlar, yüksek çözünürlük, hızlı çözünme ve yüksek permeabiliteye sahip ilaçlardır. Bu sınıftaki ilaçların emiliminde hız sınırlayıcı basamak çözünmedir veya ilaç çok hızlı çözünme gösteriyorsa hız sınırlayıcı basamak mide boşalmasıdır. Bu durumda çözünme profilleri iyi tanımlanmalı ve tekrarlanabilir olmalıdır.⁵ Bu gruptaki ilaçlar bazı gereklilikleri sağladığı takdirde *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf tutulabilmektedir.⁶ Buna göre;

- İlaç gastrointestinal kanalda dayanıklı olmalı,
- Formülasyonda kullanılan diğer yardımcı maddeler ilacın emilim hızı ve miktarını etkilememeli,
- İlacın terapötik indeksi dar olmamalı,
- İlacın emilimi ağızda gerçekleşmemelidir.

Tüm bu koşulların sağlanması durumunda ilaç, katı dozaj şekli gibi değil, daha çok oral çözelti gibi davranmaktadır. İki ilacın biyoeşdeğerliğinin saptanması için *in vivo* çalışmaya gerek duyulmadan *in vitro* çözünme hızı profilleri karşılaştırılır. Elde edilen çözünme hızı profilleri kandaki konsantrasyon-zaman profillerinin yerini tutar ve böylece test ve referans ilacın biyoeşdeğerlik durumu *in vitro* testlerle belirlenir.

TABLO 1: İlaçların BCS'ye göre sınıflandırılması.⁵

	Yüksek çözünürlük	Düşük çözünürlük
Yüksek permeabilite	Sınıf 1 (Hızlı çözünme)	Sınıf 2
Düşük permeabilite	Sınıf 3	Sınıf 4

BCS: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi.

Sınıf 2 ilaçlar, düşük çözünürlük ve yüksek permeabiliteye sahip ilaçlardır. Bu sınıftaki ilaçların emiliminde hız sınırlayıcı basamak ilacın çözünmesidir. Çözünme profilleri farklı pH'larda ve en az 4-6 nokta ile tanımlanmalıdır. İyi tasarlanmış *in vitro* koşullar sağlanarak IVIVK kurulabilir.

Sınıf 3 ilaçlar, yüksek çözünürlük gösterir ve emilimleri genellikle formülasyondan bağımsızdır. Eğer Sınıf 3 ilaçlar için çözünme tüm fizyolojik pH'larda çok hızlıysa (15 dakika içinde %85 veya daha fazla çözünme), *in vivo* ortamda adeta oral çözelti gibi davranırlar. Oral çözeltiler ise genellikle *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafırlar. Formülasyonda etkin maddenin gastrointestinal geçişini (şeker alkoller gibi) veya emilimini (yüzey etkin maddeler gibi) etkileyen yardımcı maddeler bulunabilir. Sınıf 3 ilaçlar, formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler ile etkileşme özelliklerine göre iki gruba ayrılabilir:⁷

1. Sınıf 3a: Yüksek çözünürlük/Düşük permeabilite/Hızlı çözünme/Yardımcı maddelerden etkilenmeme

2. Sınıf 3b: Yüksek çözünürlük/Düşük permeabilite/Hızlı çözünme/Yardımcı maddelerden etkilenme

Buna göre Sınıf 3a ilaçlar *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf tutulabilir.⁸

Birçok yardımcı maddenin permeabilite üzerinde etkili olmadığı belirlenmiş olmasına rağmen az sayıda da olsa permeabiliteyi etkileyebilecek yardımcı madde bulunmaktadır. Örneğin; sodyum lauril sülfat ilaçların permeabilitesini etkilemez iken, Tween® 80, furosemit, simetidin ve hidroklorotiyazid gibi maddelerin permeabilitesini apikalden bazolaterale doğru artırmaktadır. Bu durumda, biyoeşdeğerlik çalışmalarında referans ürün ile aynı veya permeabilite üzerine etkisi bulunmadığı bilinen yardımcı maddelerin kullanılması ile Sınıf 3 ilaçlar için biyomuafiyetten rahatlıkla söz edilebilir.⁹

Sınıf 4 ilaçlar, düşük çözünürlük ve düşük permeabiliteye sahip ilaçlardır. Bu grupta yer alan ilaç-

ların hem çözünmesinde hem de emilmesinde belirgin problemler bulunmaktadır.

BCS 2000 yılında FDA ve 2002 yılında Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı [European Medicines Evaluation Agency (EMA)] tarafından kabul edilerek kılavuz halinde yayımlanmıştır.^{10,11} Biyoeşdeğerlik araştırmaları için 2010 yılında EMEA tarafından ek kılavuz hazırlanmıştır.⁸

BİYOFARMASÖTİK SINIFLANDIRMA SİSTEMİNDE TEMEL ALINAN PARAMETRELER

Etkin Maddenin Çözünürlüğü

BCS kapsamında sağlık otoritelerince kabul gören çözünürlük kriteri oluşturulurken mide-bağırsak kanalının fizyolojik pH değerleri dikkate alınmıştır (Tablo 2).

Fizyolojik değerler göz önüne alınarak FDA ve EMEA kılavuzlarında kullanılacak çözünme hızı ortamları pH 1,0-7,5 olarak belirlenmiştir. Bu sayede kullanılan *in vitro* ortamlar tüm fizyolojik pH'ları yansıtabilmektedir. Ancak, ilacın kalın bağırsağa ulaşması yaklaşık 85 dakika sürdüğünden, BCS'ye göre ilacın hızlı çözünmesi için 30 dakikada %85 veya daha fazlasının çözünmesi gerekmektedir. Bu durumda ilacın kalın bağırsağa ulaşmasından önce neredeyse tamamı çözünmüş olacaktır. Bu nedenle çalışmalarda genellikle pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8 tamponları tercih edilmektedir.¹²

BCS kapsamında FDA'da kabul gören çözünürlük kriterine göre, ilacın piyasadaki en yüksek dozu 37 °C'de, pH 1,0-7,5 aralığında, 250 mL veya daha az miktardaki ortamda çözünebiliyorsa ilaç yüksek çözünürlük gösterir.⁶ EMEA 2010 yılında güncellediği kılavuzda pH aralığını 1,0-6,8 olarak belirtmiştir.⁸

TABLO 2: Açlık durumunda fizyolojik pH'lar.¹³⁻¹⁶

Organ	pH
Mide	1,4-2,1
Duodenum	4,9-6,4
Jejunum	4,4-6,6
İleum	6,5-7,4

İlacın çözünürlük ve çözünme özellikleri incelenirken sıklıkla yararlanılan parametre doz numarasıdır. Bu parametrenin eşitliği aşağıda verilmiştir. Doz numarası (D_0) değerinin 1'den küçük olduğu bileşikler yüksek çözünürlük göstermektedir.⁵

$$D_0 = \frac{Doz/V_0}{C_s}$$

D_0 : Doz numarası

Doz: En yüksek doz (mg)

C_s : Çözünürlük ($mg \cdot mL^{-1}$)

V_0 : 250 mL (ABD, İngiltere ve İspanya kılavuzlarına göre)

V_0 : 150 mL (Japonya kılavuzlarına göre)

ETKİN MADDENİN PERMEABİLİTESİ

Etkin maddenin permeabilitesi dolaylı olarak emilme oranına bağlıdır. BCS'ye göre ilacın mide-bağırsak kanalında dayanıklı olması koşulu ile ölçülen emilim oranının FDA'ya göre %90'a eşit veya daha büyük olması gerekmektedir iken EMEA'da bu değer %85'e eşit veya daha büyük olarak belirtilmektedir.^{6,8}

Emilimin ölçümü:

- İnsanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalar,
- Hayvan deneyleri (*in vivo* veya *in situ* intestinal perfüzyon) ile sağlanabilir.
- Emilim *in vitro* hücre kültürü modelleri (epitelyal hücre kültüründe yapılan *in vitro* geçiş deneyleri gibi) kullanımı ile de hesaplanabilmektedir.^{5,17}

Permeabilite ve ilacın emilen oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sonucu bir etkin maddenin permeabilite değerinin 2'nin üzerinde olması durumunda tam bir emilimin beklenebileceği belirtilmiştir.¹⁸

DOZAJ ŞEKLİNİN ÇÖZÜNME HIZI

Fizyolojik değerler göz önüne alınarak FDA'da *in vitro* çözünme hızı ortamı için pH 1,0-7,5 aralığı tercih edilmiştir.⁶ EMEA 2010 yılında güncellediği

kılavuzda çözünme ortamları için pH aralığını 1,0-6,8 olarak önermiştir.⁸

BCS'ye göre, Amerikan Farmakopesi (USP)'nde belirtilen çözünme hızında kullanılan aletlerden USP cihaz I (döner sepet yöntemi) ile 100 rpm hızda veya USP cihaz II (döner palet yöntemi) ile 50 rpm hızda, 900 mL pH 1.2 (0.1 N HCl veya enzimsiz mide sıvısı), pH 4,5 ve pH 6,8 tamponu (veya bağırsak sıvısı) ortamlarının her birinde, ortama herhangi bir yüzey etkin madde eklenmeden etkin maddenin en az %85'i 30 dakika içerisinde çözünüyorsa ilaç hızlı çözünme özelliğine sahiptir. Eğer %85'i 15 dakika içerisinde çözünüyorsa ilacın çok hızlı çözünme gösterdiği belirtilir.⁵ Örnek alma aralıkları için 10, 15, 20, 30 ve 45. dakikalar önerilmektedir.⁸

BCS'ye göre etkin maddelerin sınıflandırılması Tablo 3'te görülmektedir.

Kasım ve ark. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 123 adet oral hızlı salımlı ilaç şeklini BCS'ye göre sınıflandırdığında, %23,6'sının Sınıf 1, %17,1'inin Sınıf 2, %31,7'sinin Sınıf 3 ve %10,6'sının Sınıf 4'te yer aldığını belirlemiştir.¹⁸ Lindenber ve ark. ise 130 adet hızlı salımlı katı ilaç şeklini incelemiş ve 61 tanesini kesin olarak sınıflandırabilmiştir.¹⁹ Geri kalan ilaçların BCS sınıfı yaklaşık olarak belirlenmiş veya veri eksikliğinden kaynaklı olarak belirlenememiştir. Kesin olarak sınıflandırılan 61 etkin maddenin 21 (%84)'i Sınıf 1, 10 (%17)'u Sınıf 2, 24 (%39)'ü Sınıf 3 ve 6 (%10)'sı Sınıf 4'te yer almaktadır.¹⁹

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine

Dayalı Biyomuafiyet

Bir etkin maddenin çözünürlüğünün yüksek olduğu biliniyorsa, ürünün vücuda alınması sonrasında karşılaşacağı pH aralığında dozaj sisteminin dağılmasının ardından hızla çözünmesi ve permeabilitesinin de yüksek olması koşuluyla ilacın herhangi bir biyoyararlanım sorunu oluşturmayacağı beklenmektedir. Bu durumda çözünme hızı profillerinin benzerliğine dayanarak *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışması zorunluluğu kaldırılabilir.⁶

TABLO 3: BCS'ye göre sınıflandırılmış ilaçlar.¹⁹

TABLO 3: BCS'ye göre sınıflandırılmış ilaçlar. ¹⁹						
Yüksek çözünürlük			Düşük çözünürlük			
Sınıf 1			Sınıf 2			
Yüksek permeabilite	Abakavir	Doksisilin	Midazolam ^{S,1}	Amiodaron ¹	İbuprofen	Spirinolakton ¹
	Asetaminofen	Enalapril	Minosiklin	Atorvastatin ^{S,1}	İndinavir ^S	Takrolimus ^{S,1}
	Asiklovir	Efedrin	Misoprostol	Azitromisin ¹	İndometazin	Talinolol ^S
	Amilorit ^{S,1}	Ergonovin	Nifedipin ^S	Karbamazepin ^{S,1}	İtrakonazol ^{S,1}	Tamoksifen ¹
	Amitriptilin ^{S,1}	Etambutol	Fenobarbital	Karvedilol	Ketokonazol ¹	Terfenadin ¹
	Antipirin	Etinil estradiol	Fenilalanin	Klorpromazin ¹	Lansoprazol ¹	Varfarin
	Atropin	Fluksetin ¹	Prednisolon	Sisaprit ^S	Lovastatin	
	Buspiron	Glukoz	Primakin ^S	Siprofloksasin ^S	Mebendazol	
	Kafein	İmipramin ¹	Promazin	Siklosporin ^{S,1}	Naproksen	
	Kaptopril	Ketorolak	Propranolol	Danazol	Nelfinavir ^{S,1}	
	Klorokin ^{S,1}	Ketoprofen	Kinidin ^{S,1}	Dapson	Ofloksasin	
	Klorfeniramin	Labetolol	Rosiglitazon	Diklofenak	Oksapozin	
	Siklofosamid	Levodopa ^S	Salisilik asit	Diffunisal	Fenazopiridin	
	Desipramin	Levofloksasin ^S	Teofilin	Digoksin ^S	Fenitoin ^S	
	Diazepam	Lidokain ¹	Valproik asit	Eritromisin ^{S,1}	Piroksikam	
	Diltiazem ^{S,1}	Lomefloksasin	Verapamil	Flurbiprofen	Raloksifen ^S	
	Difenhidramin	Meperidin	Zidovudin	Glipizit	Ritonavir ^{S,1}	
Disopiramid	Metoprolol		Gliburit ^{S,1}	Sakinovir ^{S,1}		
Doksepin	Metronidazol		Griseofulvin	Sirolimus ^S		
Düşük permeabilite	Sınıf 3			Sınıf 4		
	Asiklovir	Sefazolin	Pravastatin ^S	Amfoterisin B		
	Amilorid ^{S,1}	Setirizin	Penisilinler	Klortalidon		
	Amoksisilin ^{S,1}	Simetidin ^S	Ranitidin ^S	Klorotiyazid		
	Atenolol	Siprofloksasin ^S	Tetrasiklin	Kolitsin		
	Atropin	Feksofenadin ^S	Trimetoprim ^S	Siprofloksasin ^S		
	Bifosfonatlar	Folinik asit	Valsartan	Furosemid		
	Bidisomit	Furosemid	Zalkitabin	Hidroklortiyazid		
	Kaptopril	Gansiklovir		Mebendazol		
	Kloksasilin	Hidroklortiyazid		Metotreksat		
	Dikloksasilin ^S	Lisiniprol		Neomisin		
	Eritromisin ^{S,1}	Metformin				
	Famotidin	Metotreksat				
	Nadolol					

BCS: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi.

^S Pgp substratı, ¹ Pgp inhibitörü.

BCS'ye dayanan biyomuafiyet kavramı *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarını azaltmak amacıyla geliştirilmiş bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım terapötik indeksi dar olmayan, yüksek çözünürlük gösteren ve emilimi bilinen ilaçları kapsamakta-

dır.⁸ Oral yoldan alınan hemen salım gösteren katı dozaj şekillerini içermektedir. Otoriteler, sadece Sınıf 1 ve Sınıf 3 ilaçlar için gerekli koşullar sağlandığında biyomuafiyeti kabul etmektedirler.

BCS'ye dayalı Sınıf 1 ilaçlar için biyomuafiyette:

- Etkin madde yüksek çözünürlük ve tam emilim gösteriyorsa (BCS Sınıf 1),
- Test ve referans ürün *in vitro* çözünme hızı testlerinde çok hızlı çözünme ($\geq 85/15$ dakika) veya hızlı çözünme ($\geq 85/30$ dakika) gösteriyorsa,
- Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler biyoyararlanımı kalitatif veya kantitatif olarak etkileyebileceğinden her iki formülasyonda genellikle aynı veya benzer yardımcı maddeler kullanılıyorsa sağlanabilir.

BCS'ye dayalı Sınıf 3 ilaçlar için biyomuafiyet:

- Etkin madde yüksek çözünürlük ve sınırlı emilim gösteriyorsa (BCS Sınıf 3),
- Test ve referans ürün *in vitro* çözünme hızı testlerinde çok hızlı çözünme ($\geq 85/15$ dakika) veya hızlı çözünme ($\geq 85/30$ dakika) gösteriyorsa,
- Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler biyoyararlanımı kalitatif veya kantitatif olarak etkileyebileceğinden her iki formülasyonda genellikle aynı veya benzer yardımcı maddeler kullanılıyorsa sağlanabilir.

Biyomuafiyet kararının uygunluk riski Sınıf 3 ilaçlarda spesifik bölgeden emilim, taşıyıcı-protein etkileşimi, yardımcı madde kompozisyonu ve terapötik risk gibi nedenlerle Sınıf 1'den daha kritik olmaktadır.⁸

Biyomuafiyet için yapılan *in vitro* çözünme hızı profillerinin karşılaştırılmasında benzerlik etkeni yani f_2 değerinin hesaplanması önerilmektedir. f_2 değeri 50-100 arasında ise iki ilacın benzer olduğu yorumu yapılmaktadır. f_2 değeri aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilmektedir:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=\tau} [\bar{R}_{(t)} + \bar{T}_{(t)}]^2}{n}} \right]$$

Eşitlikte,

n : Örnek alınan noktaların sayısı

$R_{(t)}$: Çözünen referans yüzdesinin ortalaması

$T_{(t)}$: Çözünen test yüzdesinin ortalaması

Benzerlik faktörü değerlendirmelerinde varyasyon katsayısının (%VK) ilk zamanlarda %20'den fazla olabileceği, ancak daha sonraki zamanlarda %10'u geçmemesi gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca ardı ardına gelen iki zaman noktasının ortalamasının standart sapması %10'u geçmemelidir. İlacın %85'ten fazlasının çözünme hızı testinin ilk 15 dakikası içerisinde çözünmesi durumunda çözünme profilleri f_2 hesaplaması yapılmaksızın benzer kabul edilmektedir.⁶

In Vitro Çözünme Hızı Çalışmalarında

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine Göre Ortam Seçimi

Sınıf 1 bileşiklerin çözünürlüğü yüksek ve mide-bağırsak kanalından geçişleri kolaydır. Bu nedenle bu bileşiklerin oral biyoyararlanımı %100'e yakındır. Çözünme özellikleri çözünme ortamına bakılmaksızın hızla %100'e yakın bir değere ulaşır. Çözünme hızı ortamı olarak tampon ortamlarının kullanılması önerilir ve FDA'ya göre Sınıf 1 ilaçlar çözünme ortamında 30 dakika içerisinde %85 salım göstermelidir. Oral uygulama sonrası bu ilaçlar mideden hızla geçer ve hatta genellikle orada dağılır, bu nedenle enzimsiz yapay mide ortamı (SGF) kullanımı uygundur.

Buna alternatif olarak ince bağırsak pH'sını taklit eden enzimsiz yapay bağırsak sıvısı (SIF) çözünme ortamı olarak kullanılabilir. Bu ortam genellikle zayıf asit özellikte maddeler içeren ilaçlar için uygun olmaktadır.

Çözünme ortamı olarak genellikle su kullanılması önerilmemektedir; çünkü suyun tampon kapasitesi sıfırdır ve pH'sı test sırasında ilacın bileşimindeki asit/baz özellikteki maddelere bağlıdır. Dressman tarafından geliştirilen ve daha sonra birçok araştırmacının ilgisini çeken, safra tuzları ve leşitin içeren ve biyolojik ortamı daha iyi taklit ettiği bilinen biyoyumlu ortamların hazırlanmasının uzun sürmesi ve pahalı olması nedeni ile Sınıf 1 ilaçlar için kullanılmasına gerek duyulmamaktadır.²⁰

Sınıf 2 bileşikler az çözünürler, ancak bağırsak mukozasından kolayca geçebilirler. Biyoyararlanımlarında sınırlayıcı faktör çözünme hızıdır. Çözünürlük değeri $100 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ 'den düşük olan ilaçların *in vivo* ortamda da problemlili çözünme özellikleri taşıyacağı düşünülmektedir.²⁰

Sınıf 2 bileşikler için çözünme hızı çalışmalarında kullanılacak çözünme ortamları aşağıda verilmiştir:

■ **Yapay mide ortamı + yüzey etkin madde:** Yüzey etkin madde içeren yapay mide ortamı daha çok asidik koşullarda çözünen zayıf bazik özellikteki bileşikler (ketokonazol ve dipiridamol gibi) için uygundur. Ortama eklenen yüzey etkin maddeler etkin maddenin ıslanabilirliğini ve çözünürlüğünü sağlayacak/artıracaktır.

■ **Ensure® ve süt:** Amerikan kahvaltısına eşdeğer kabul edilen bir karışım olan Ensure® ve inek sütü ilaç geliştirme aşamalarında tokluk durumunu taklit etmek amacıyla kullanılabilir. İlaçların çözünürlüğünün Ensure® ve inek sütü ortamlarının yağlı kısımlarında ve kazein misellerinde artış göstermesi olasıdır. Bu iki ortam yalnızca IVIVK için uygundur. Süzme aşamasının ve ilacın bu ortamlardan uzaklaştırılmasında karşılaşılan zorluklar bu ortamların rutin *in vitro* kalite güvence testlerinde kullanımını sınırlar.²⁰

■ **Açlık durumu yapay bağırsak sıvısı (FaSSIF) ve tokluk durumu yapay bağırsak sıvısı (FeSSIF):** Bu iki biyoyumlu ortam *in vivo* koşulları açlık ve tokluk durumunda taklit etmek için en uygun ortamlar olarak belirtilmiştir.²¹ Biyoyumlu ortamların bileşiminde bulunan safra tuzu ve lesitin miktarları, osmolalite ve yüzey gerilim değerleri fizyolojik koşullara çok yakın olduğundan, bu ortamlar IVIVK'de kullanılacak en uygun ortamlar olarak kabul edilmekle birlikte maliyetinin yüksekliği ve analiz amacıyla bileşiğin ortamdaki uzaklaştırılmasındaki zorluklar dolayısıyla rutin kalite kontrol testlerinde çok yaygın olarak kullanılmamaktadır.²⁰

■ Biyoyumlu ortamlar hazırlanırken karşılaşılan zorluklar nedeni ile FaSSIF ve FeSSIF'in hızla ve kolayca hazırlanması için Phares firması

tarafından hazırlanan ticari bir karışım olan SIF Powder® geliştirilmiştir. SIF Powder® hazırlanışı ve kullanımı kolay, içerik kalitesi yüksek ve her hazırlanışta aynı standartları sağlayan bir karışımıdır.

■ **Sentetik yüzey etkin maddeler içeren ortamlar:** Biyoyumlu ortamların pahalı ve hazırlanmalarının daha zor olması nedeni ile sodyum lauril sülfat veya triton gibi sentetik yüzey etkin maddeleri içeren çözünme ortamları kullanılabilir. Ancak bu yüzey etkin maddelerin neden olduğu yüzey gerilim, biyoyumlu ortamların oluşturduğundan daha düşük olup, gerçeği tam olarak yansıtmamaktadır. Yüzey etkin maddenin cinsi ve derişiminin seçimi yüksek önem taşımaktadır.

Sınıf 3 bileşiklerin çözünürlükleri yüksek olsa da, bağırsak membranından permeabilitelerinin düşük olması nedeni ile biyoyararlanımları çok iyi olamamaktadır. Çözünme hızı testlerinde Sınıf 1 bileşiklerde olduğu gibi klasik çözünme ortamlarının kullanılması yeterli olacaktır. Emilimlerinde hız sınırlayıcı basamak membran permeabilitesi olduğundan ve salım hızları mide boşalma hızından yüksek olduğu için Sınıf 3 bileşikler IVIVK'de uygun bileşikler değildir.

Sınıf 4 bileşiklerin hem çözünürlük hem de permeabilite problemleri bulunmaktadır. Bu ne-

TABLO 4: BCS'ye göre ilaçların eliminasyon yolları.¹⁹

	Yüksek çözünürlük	Düşük çözünürlük
Yüksek permeabilite	Sınıf 1 Metabolizma	Sınıf 2 Metabolizma
Düşük permeabilite	Sınıf 3 İdrar/safra ile değişmeden	Sınıf 4 İdrar/safra ile değişmeden

BCS: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi.

TABLO 5: İlaçların BDDCS'ye göre sınıflandırması.¹⁹

	Yüksek çözünürlük	Düşük çözünürlük
Yüksek metabolizma	Sınıf 1 (Hızlı çözünme)	Sınıf 2
Zayıf metabolizma	Sınıf 3	Sınıf 4

BDDCS: Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi.

denle Sınıf 3 bileşikler gibi oral biyoyararlanım sorunları vardır. Çözünme hızı testleri için SGF ve SIF ve bunların yüzey etkin maddeler eklenmesi ile kullanımı mümkündür.²⁰

Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi

BCS, ruhsatlandırma aşamasında ilaçların *in vivo* çalışmalardan muafiyetinde önemli bir adımdır. Ancak kabul kriterlerinin halen tartışılmakta olması, bazı ilaçların aynı anda birden fazla sınıfta yer alması ve daha da önemlisi sınıflandırmada taşıyıcıların etkisi, yiyecek etkileşimi ve metabolizasyon gibi önemli noktaların göz ardı edilmesi yeni sınıflandırma sistemlerini kaçınılmaz kılmaktadır.

Wu ve Benet BCS Sınıfı önceki çalışmalarla belirlenmiş olan ilaçları biraraya topladığında, Sınıf 1 ve 2'deki bileşiklerin vücutta metabolize olduklarını, Sınıf 3 ve 4'teki bileşiklerin ise vücuttan değişmeden safra ve idrar yoluyla atıldıklarını saptamıştır (Tablo 4).²² Buradan hareketle BCS'nin eksik yönlerini göz önünde bulundurarak alternatif sınıflandırma sistemi geliştirilmiş ve bu sisteme Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi [Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System (BDDCS)] adı verilmiştir.

BDDCS'ye göre permeabilite yerine ilacın metabolizma özelliği temel alınmaktadır. Buna göre, başlıca eliminasyon yolağı metabolizma ise etkin madde yüksek permeabilite göstermektedir; ancak esas eliminasyon böbreklerden veya safra yoluyla gerçekleşiyorsa düşük permeabilite gösterdiği söylenir (Tablo 5).

Biyomuafiyet için yüksek oranda metabolizasyon, yüksek çözünürlük ve hızlı çözünme koşulları önerilmiştir. Buna göre, ilaçlar %70 veya daha fazla

metabolize olursa yüksek metabolizma özelliğini taşır. Bu sınıflandırma ile BCS'de gözlenen aynı ilacın birden fazla sınıfta yer alması durumu ortadan kalkmıştır. Ayrıca ilaçların metabolizmasının saptanmasının, permeabilite ölçümüne göre daha kolay ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle daha fazla sayıda ilaç sınıflandırılabilir.²⁰

2008 yılında Benet ve Amidon'un ortak çalışması sonucunda, Sınıf 1 ilaçların *in vivo* BY/BE çalışmalarından muaf olabilmesi için ≥ 90 emilme özelliği yerine ≥ 90 metabolize olması alternatif olarak önerilmektedir.²³

Sınıflandırma Sistemlerinde Taşıyıcıların Etkisi

İlaçların bağırsak lümeninden geçişleri farklı şekillerde olmaktadır. Taşıyıcı yardımı ile lümeninden geçiş de bu yollardan biridir. Taşıyıcılar bağırsakta, böbrekte, karaciğerde ve santral sinir sistemi (SSS)'nde yer almaktadır.²⁴ Birçok ilacın emilim yeri bağırsak olduğundan, özellikle bağırsakta yer alan taşıyıcılar ilacın biyoyararlanımı açısından önem taşımaktadır. Bağırsakta ilacın emilimini sağlayan birincil taşıyıcı PEPT1, emilimi engelleyerek ilacı geri püskürten taşıyıcılar ise P-glikoprotein (p-gp) ve OATP3 taşıyıcılarıdır. Tablo 3'te, S ve I olarak belirtilen bileşikler konsantrasyonlarına bağlı olarak p-gp substratı ve/veya inhibitör olarak etki edebilmektedir. Bu da, taşıyıcı etkisinin belirlenmesinin sınıflandırma açısından önemli olacağını göstermektedir.

Wu ve Benet yaptıkları çalışmada BCS'de yer alan ilaçları taşıyıcılar ile olan etkileşimlerine göre gruplandırmıştır (Tablo 6).¹⁹ Sınıf 1 ilaçların yüksek permeabilite ve yüksek çözünürlük özelliği göstermeleri, bu ilaçların bağırsakta yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ve bu sayede hem *eflüks* hem de *inflüks* taşıyıcıların doyurulması ile bağırsak membranından kolayca geçmelerine olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla Sınıf 1 ilaçların biyoyararlanımında taşıyıcı etkisi minimumdur.²²

Sınıf 2 bileşiklerin yüksek permeabiliteleri bağırsak membranından geçmeleri için yeterlidir. Bu ilaçlar genellikle pasif olarak ve lipofilitelerinin sonucu olarak emildikleri için enterositlere

TABLO 6: İlaçların taşıyıcı etkileşimleri.¹⁹

	Sınıf 1	Sınıf 2
Yüksek permeabilite	Transporter etkisi minimum	<i>Eflüks</i> transporter etkisi baskın
Düşük permeabilite	Absorptif transporter etkisi baskın	<i>Eflüks</i> ve absorptif etki baskın olabilir
	Sınıf 3	Sınıf 4

TABLO 7: BDDCS'ye göre sınıflandırılmış bileşikler.¹⁹

		Yüksek çözünürlük			Düşük çözünürlük		
		Sınıf 1			Sınıf 2		
Yüksek metabolizma	Abakavir	Doksisilin	Metronidazol	<i>Albendazol</i>	Gliburid	Piroksikam	
	Asetaminofen	<i>Ergotamin</i>	Midazolam	Amiodaron	Griseofulvin	<i>Prazikuantel</i>	
	Amitriptilin	Enalapril	Minosiklin	Atorvastatin	<i>Haloperidol</i>	Raloksifen	
	<i>Albuterol</i>	Efedrin	Misoprostol	<i>Azatiyopirin</i>	İbuprofen	<i>Rifampin</i>	
	<i>Allopurinol</i>	Ergonovin	<i>Morfin</i>	Azitromisin	İndinavir	Ritonavir	
	Antipirin	Etambutol	Nifedipin	Karbamazepin	İndometazin	Sakinovir	
	Buspiron	Etinil Estradiol	Fenobarbital	Karvedilol	İtrakonazol	Sirolimus	
	Kafein	Fluoksetin	Fenilalanin	<i>Klofazamin</i>	<i>İvermektin</i>	Spirinolaktan	
	<i>Kloramfenikol</i>	Glikoz	Prednisolon	Klorpromazin	Ketokonazol	<i>Sülfametoksazol</i>	
	<i>Kodein</i>	<i>Hidralazin</i>	Primakin	Sisaprid	Lansoprazol	Takrolimus	
	<i>Kolşisin</i>	İmipramin	Promazin	Siprofloksasin	<i>Lopinavir</i>	Tamoksifen	
	<i>Deksametazon</i>	<i>İzoniyazid</i>	Propranolol	Siklosporin	Lovastatin	Terfenadin	
	Klorokin	<i>İzosorbit dinitrat</i>	<i>Prometazin</i>	Danazol	Mebendazol	Varfarin	
	Klorfeniramin	Ketorolak	Kinidin	Dapson	<i>Meflokin</i>		
	Siklofosamid	Ketoprofen	<i>Kinin</i>	Diklofenak	<i>Nalidiksik asit</i>		
	Desipramin	Labetolol	Rosiglitazon	Diflunisal	Naproksen		
	Diazepam	<i>Levamisol</i>	Salisilik asit	Digoksin	Nelfinavir		
	Diltiazem	Levodopa	Teofilin	<i>Efavirenz</i>	<i>Nevirapin</i>		
	Difenhidramin	Lidokain	Valproik asit	Eritromisin	<i>Nifedipin</i>		
Disopiramid	Meperidin	Verapamil	Flurbiprofen	Oksaprozin			
Doksepin	Metoprolol	Zidovudin	Glipizid	Fenitoin			
		Sınıf 3			Sınıf 4		
Düşük permeabilite	Asiklovir	<i>Etambutol*</i>	Metotreksat	<i>Asetazolamid</i>	<i>Talinolol**</i>		
	Amilorid	Sefazolin	<i>Metoklopramid</i>	<i>Alüminyum hidroksit</i>			
	Amoksisilin	Setirizin	Pravastatin	Amfoterisin B			
	Atenolol	Simetidin	Penisilinler	Klortalidon			
	Atropin*	Siprofloksasin	Ranitidin	Klorotiyazid			
	Bifosfonatlar	Feksofenadin	Riboflavin	Kolitsin			
	Bidisomid	<i>Flukonazol</i>	Adolol	Siprofloksasin**			
	<i>Kaptopril*</i>	Folinik asit	<i>Neostigmin</i>	Digoksin**			
	<i>Klorokin*</i>	Furosemid	<i>Pridostigmin</i>	Furosemid			
	<i>Doksisilin*</i>	Gansiklovir	Tetrasiklin	Hidroklortiyazid			
	Kloksasilin	Hidroklortiyazid	Trimetoprim	Mebendazol			
	Dikloksasilin	<i>Lamivudin</i>	Valsartan	Metotreksat			
	Eritromisin	Lisiniprol	Zalkitabin	Neomisin			
	Famotidin	<i>Lityum</i>		<i>Nistatin</i>			
	<i>Efedrin*</i>	<i>Lomefloksasin*</i>		<i>Ofloksasin**</i>			
		Metformin		<i>Fenazopiridin**</i>			

BDDCS: Biyofarmasötik İlaç Dağılımı, Sınıflandırma Sistemi, BCS: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi.

İtalik yazılan bileşikler BCS'te sınıflandırılmamıştır.

* BCS Sınıf 1'de yer alan bileşikler, ** BCS Sınıf 2'de yer alan bileşikler.

geçişlerinde permeabilite hızları çok önemli olmayacaktır. Ancak bu bileşiklerin düşük çözünürlük göstermesi enterositler içerisine giren

konsantrasyonu sınırlar; böylece *eflüks* taşıyıcıların doyurulması önlenir.²² Sınıf 2 bileşiklerin CYP3A4 ve Faz 2 bağırsak enzimleri için substrat

TABLO 8: BCS'deki ilaçların yiyecek etkileşimlerinin tahmini.²⁵

	Yüksek çözünürlük	Düşük çözünürlük
Yüksek permeabilite	SINIF 1 F ext. ↔ Tmaks. ↑	SINIF 2 F ext. ↑ Tmaks. ↓↕↔
Düşük permeabilite	SINIF 3 F ext. ↓ Tmaks. ↑	SINIF 4 F ext. ↓↕↔ Tmaks. ↓↕↔

F_{ekst}: Yararlanım miktarı.T_{maks}: Kanda maksimum ilaç konsantrasyonu oluşması için geçen süre.

olması nedeni ile taşıyıcı-enzim etkileşimi önemlidir. Sınıf 2 bileşiklerde *eflüks* taşıyıcıların etkisi baskındır.²²

Sınıf 3 bileşiklerin iyi çözünürlük özelliklerine bağlı olarak bağırsak lümeninde yeterli ilaç bulunur, ancak permeabiliteleri düşük olduğundan geçişlerinin sağlanması için *inflüks* taşıyıcıya gerek duyulmaktadır. Sınıf 3 bileşikler için absorptif taşıyıcı etkisi baskındır.²²

Sınıf 4 bileşiklerin hem çözünürlük hem de permeabilite özelliklerinin düşük olmasına bağlı olarak ilk bakışta hem *inflüks* hem de *eflüks* taşıyıcılardan etkilenmeleri beklenir. Taşıyıcıların bu ilaçların biyoyararlanımını ne şekilde etkilediği henüz bilinmemektedir.

BDDCS'ye göre etkin maddelerin sınıflandırılması Tablo 7'de görülmektedir.

Sınıflandırma Sistemlerinde Yiyecek Etkisi

Yağlı yiyecekler;

- Mide boşalmasını geciktirebilmektedir,
- Safra akışını uyarabilmektedir,
- Mide-bağırsak pH'sını değiştirebilmektedir,
- Splanknik kan akışını artırabilmektedir,
- Etkin maddenin lümenal metabolizmasını değiştirebilmektedir,
- Etkin madde veya dozaj formu ile fiziksel veya kimyasal olarak etkileşerek ilaçların biyoyararlanımlarını etkileyebilmektedir.⁶

Fleisher ve ark. yaptıkları çalışmada, BCS'de yer alan ilaçları yiyeceklerle olan etkileşimlerine

göre gruplandırmıştır (Tablo 8).²⁵ Sınıf 1 bileşiklerinin tamamen emilmesi nedeni ile bu grupta ilaç-yiyecek etkileşiminin olmadığı düşünülmektedir. Genellikle pasif emilim özelliğine sahip olmaları sonucu aşırı yağlı yiyeceklerin Sınıf 1 bileşiklerin biyoyararlanımı üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır. Ancak, aşırı yağlı yiyeceklerin mide boşalmasını geciktirmesinden dolayı maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma zamanında (t_{maks}) artış gözlemlenir.¹⁸

Aşırı yağlı yiyeceklerin bağırsaktaki *eflüks* taşıyıcıları inhibe etmesine ve bağırsak lümenindeki ilacın çözünürlüğünü artırmasına bağlı olarak Sınıf 2 bileşiklerinin biyoyararlanımı artar. İlaçların formülasyonlarında değişiklik yapılarak Sınıf 2 bileşiklerin çözünürlüklerinin artırılması yoluyla aşırı yağlı yiyeceklerin etkisinin azaltılması mümkündür. İlaç formülasyonunda kullanılan yardımcı maddeler Sınıf 2 ilaçların Sınıf 1 ilaçlar gibi davranmasına olanak sağlar.²²

Sınıf 3 bileşiklerinin biyoyararlanımı aşırı yağlı yiyeceklerin *inflüks* taşıyıcıları inhibe etmesiyle artar. Gecikmiş mide boşalması ve emilimin yavaşlaması nedeni ile Sınıf 3 ilaçlar için t_{maks} 'ın artması beklenir.

Sınıf 4 bileşikler hem çözünürlük hem de permeabilite problemi olan ilaçlar olduğundan, Sınıf 2 ve Sınıf 3'te gözlenen tüm durumlardan etkilenmektedir. Bu ilaçların biyoyararlanımını yiyeceklerin ne şekilde etkilediği bilinmemektedir.

BY/BE çalışmalarında sistemik ilaç yararlanımını artırabilmek için aşırı yağlı yiyeceklerin kullanılması bazı durumlarda önerilmektedir. Yapılan son çalışmalarda, yağlı yiyeceklerin içindeki monogliseridlerin taşıyıcıları inhibe ederek biyoyararlanımı artırdığı saptanmıştır.²⁶

Sınıflandırma Sistemlerinde İlaç-Enzim Etkileşimi

İlaçların oral biyoyararlanımı ve bağırsaktan emilimi, metabolizma enzimleri ve bağırsaktaki taşıyıcılar ile sınırlanabilmektedir. Bağırsaktaki en yaygın oksidatif ilaç-metabolizma enzimi CYP3A4'tür. Piyasadaki ilaçların yarısından fazlası bu enzim ile metabolize olmaktadır.²⁷

Oral alımın ardından emilim CYP3A4 substratlarının çoklu ilaç direnç taşıyıcısı olan p-gp ile de sınırlanabilmektedir. P-gp, ATP-bağımlı bir taşıyıcı olup enterositlerin apikal plazma membranında yer alır; ilaçların hücre içine girişini engeller.²⁷ CYP3A4 ve p-gp arasında dikkate değer örtüşme vardır. Bağırsakta CYP3A4 ve p-gp arasındaki etkileşim nedeni ile ilaç metabolizması artabilir ve buna bağlı olarak ilacın bağırsaktan emilimi azalabilir.²⁸

In vitro mikrozomal çalışmalar genellikle ilaçların metabolizma değişikliklerini gösterir; ancak *in vitro* çalışmalar sonucu metabolik etkileşim olmaması *in vivo* ortamda da olmayacağını göstermez. Özellikle taşıyıcı-enzim etkileşiminin belirgin metabolizma değişikliklerine neden olduğu Sınıf 2 bileşiklerde bu durum dikkate alınmalıdır. Oral dozun ardından hem bağırsak enzimlerinin (CYP3A4, UGT gibi) hem de bağırsak apikal *eflüks* taşıyıcılarının (p-gp, MRP2, BCRP gibi) substratı olan Sınıf 2 bileşikler için belirgin etkileşimler ortaya çıkar.

Bağırsakta enzim-*eflüks* taşıyıcı etkileşimi karaciğerde (veya böbrekte) olduğu kadar belirgin değildir, çünkü bağırsakta emilen ilaç önce apikal *eflüks* taşıyıcılarla, daha sonra enzimle karşılaşır. Bu nedenle, *eflüks* taşıyıcıların inhibisyonu ilaç girişini azaltır. Aksine, karaciğerde (veya böbrekte) ilaç molekülü önce enzimle daha sonra apikal *eflüks* taşıyıcılar ile karşılaşır. Dolayısıyla apikal *eflüks* taşıyıcıların inhibisyonu enzim girişini artırır ve aktif enzimler ile metabolizma oranını artırır.

Hepatik “*uptake*” taşıyıcıların inhibisyonu Sınıf 2 bileşikler için *in vitro* mikrozomal metabolik çalışmalar ile belirlenemeyen sistemik ilaç konsantrasyonunu belirgin olarak artırabilir. Hepatik enzimlerin ve bazolateral *inflüks* taşıyıcıların inhibisyonu sistemik konsantrasyonlarda sinerjik artış sağlar.

Hepatik ve renal “*uptake*” taşıyıcıların inhibisyonu Sınıf 3 ve 4 bileşikler için de sistemik konsantrasyonlarda belirgin artışa neden olabilir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Türkiye’deki ilaç araştırmaları yeni bir molekül olarak yeni bir ilaç geliştirmek yönünde değil, bulunmuş moleküllerin 2-3’lü kombinasyonlarını, farklı dozaj şekillerini veya jenerik ürünlerini geliştirmek şeklinde yapılmaktadır. Türkiye, gelişmiş jenerik ilaç endüstrisine sahip olması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çerçevede, jenerik ilaç üretimi ve kullanımının desteklenmesiyle Türkiye’nin önde gelen jenerik ilaç üreticisi ülke konumuna gelerek bu yöndeki ihracat potansiyelini geliştirmesi doğru bir yaklaşım olarak görünmektedir. Jenerik ilaç kullanımıyla Türkiye’de 2009 yılında 944 milyon TL tasarruf sağlanmıştır.

Ülkemizde *in vivo* ve *in vitro* biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları, yürürlükte olan 27 Mayıs 1994 tarih ve 21942 sayılı “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” ilkelere uygun olarak yapılmaktadır.²⁹ Bunun dışında, BCS, ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından da kabul görmüş ve uygulanmakta olan bir sistemdir. Sınıf 1’de olan hızlı salımlı katı oral dozaj şekilleri Sağlık Bakanlığının onayı ile *in vivo* çalışmalardan muaf tutulmaktadır. EMEA’nın 2010 yılında yayımladığı BE kılavuzunda, Sınıf 3 bileşiklerinin çok hızlı çözünme göstermesi durumunda (%85/15 dakika) biyomuafiyet kapsamında değerlendirilebileceği belirtildiğinden, yakın zamanda bu uygulamanın Türkiye’de de kabul göreceği düşünülmektedir. Bu sayede *in vivo* çalışmalardan sağlanan tasarruf yüksek oranda artmış olacaktır. Ülkemizde 24 sağlıklı gönüllü içeren biyoeşdeğerlik çalışmasının ortalama maliyeti 40-60 avro civarında ve tüm bürokratik işlemler dâhil olmak üzere toplam çalışma süresi ise ortalama altı-sekiz ayı bulmaktadır. Oysa biyoeşdeğerliğin yalnızca *in vitro* çalışmayla kanıtlanması, maliyeti 2.000-2.500 avro civarına ve süreyi de en fazla üç haftaya indirmektedir.

Cook ve Bockbrader Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yaptıkları çalışmada, Sınıf 1 ilaçlar tüm ilaçların %25’i olarak kabul edildiğinde, BCS’ye dayalı muafiyetin Sınıf 1 ilaçlara uygulan-

ması ile yılda 22-38 milyon dolar maliyet düşüşü olduğunu hesaplamıştır.³⁰ Aynı uygulamanın Sınıf 3 ilaçlar için yapılması ve Sınıf 3 ilaçların da %25 oranında olduğu varsayımına dayanarak yılda 22-38 milyon dolar ek düşüş elde edileceği belirtilmektedir. Böylelikle *in vivo* çalışmalar için harcanan bütçe 44-76 milyon dolar kadar azalmış olacaktır. Bu sonuç ilaçların %50'sinin Sınıf 1 ve 3 olarak kabul edildiğinde karşılaşılan senaryodur.

Takagi ve ark., ABD, Büyük Britanya, İspanya ve Japonya'da 200 ilacı BCS'ye göre sınıflandırmış ve sonuç olarak Sınıf 1, 2, 3 ve 4 sırasıyla %30-36, %30-34, %19-28 ve %3-7 olarak belirlenmiştir.³¹ Bu çalışma, ilaçların %50'sinden fazlasının (%55-59) çözünürlüğü yüksek olan ilaçlardan (Sınıf 1 ve 3) oluştuğunu göstermektedir. Böylece, ilaçların daha az masrafla ve daha kısa sürede piyasaya sürülmesi mümkün olmakta ve sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan BY/BE çalışmalarının da etik nedenlerle en aza indirilmesi sağlanmaktadır. Bu durum, hem etik hem de maliyet ve süre açısından *in vitro* çözünme hızı testlerinin ilaç araştırmalarındaki önemini açık şekilde vurgulamaktadır. Böylece, *in vitro* verilere dayanarak ilacın emilmesi veya biyoyararlanımı açısından tutarlı kestirimler yapılabilmesi ülke ekonomisi açısından da önemli olmaktadır.

In vitro çözünme hızı testlerinin *in vivo* koşulları en iyi şekilde taklit edebilmesi için yapılan araştırmalar hızla devam etmektedir. Bunun için farmakopelerde ve kılavuzlarda belirtilen klasik çözünme ortamları dışında mide-bağırsak kanalını taklit etmek amacıyla çeşitli enzimler, yüzey etkin maddeler ve vücutta bulunan safra tuzu/lesitin gibi bileşenleri farklı oran ve çeşitlerde içeren ortamlar geliştirilmektedir.^{13,32-35} Birçok klinik çalışma ile bu ortamların *in vivo* koşullara olan benzerliği gösterilmiş olsa da, henüz bu ortamlar sağlık otorite kılavuzlarında yerini alamamıştır.³⁶

BCS'nin hem yeni ilaç geliştirme aşamalarında *in vitro* kestirimler yaparak deneme yanılma amacıyla yapılan *in vivo* deney sayısını azaltması bakımından hem de jenerik ilaç geliştirmek için Sınıf

1 ilaçlar için güvenilirlik problemi olmaması durumunda *in vivo* biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçmek açısından faydalı bir sistem olduğu açıkça görülmektedir.³⁷ Ancak, BCS yalnızca çözünürlük ve permeabilite değerlerinin göz önüne alınması nedeni ile nispeten yüzeysel düşünülmüş bir sistem olup, günümüzde farklı parametrelerin kombinasyonu ile geliştirilmesi araştırmacıların yoğun ilgi gösterdikleri bir alan olmaktadır. BCS, karmaşık olmayan bir sınıflandırma sistemidir; ilaç metabolizmasını, ilaç-yiyecek, ilaç-taşıyıcı etkileşimleri gibi önemli noktaları göz ardı eder. Aynı ilaç p-gp substratı/inhibitörü olma özelliğine bağlı olarak birden fazla sınıfta yer alabilmektedir. Tüm bu noktalar dikkate alındığında alternatif sınıflandırma sistemlerinin geliştirilme ihtiyacı kaçınılmazdır.

Bunun sonucu olarak geliştirilen BDDCS, ilacın permeabilite ölçümü yerine, metabolizma özellikleri temel alınarak geliştirilmiştir, çünkü permeabilite ölçümü çok uzun süren, kapsamlı ve kimi zaman kesin sonuç vermeyen deneyler ile saptanmakta iken, metabolizma ölçümü yeni molekül geliştirildiği sırada yapılması zorunlu olan ölçümlerden biri olduğu için ek çalışma yapmaya gerek duyulmadan maliyet ve zaman açısından kazanç sağlamaktadır. Ölçümünün kolaylığı yanında BCS'de ihmal edilen enzim etkileşimleri, taşıyıcı etkileşimleri, yiyecek etkisi gibi önemli kriterler de dikkate alınmıştır. Bu nedenle, BDDCS üzerinde durulan ve geliştirilmesi amaçlanan bir sistem haline almıştır. Dünya sağlık otoritelerince BDDCS henüz kabul görmemiş bir sistem olmakla beraber ilaç geliştirmede prelinik çalışmalar ve Faz I çalışmalarındaki önemi ihmal edilemeyecek kadar büyüktür. İlaç sınıflandırma sistemleri alanında yapılan tüm bu çalışmalar, yeni ilaç kılavuzlarının oluşturulmasına ve harmonizasyona rehberlik etmektedir.

BCS ve BDDCS alanındaki mevcut değerlendirmeleri içeren bu çalışmanın, ülkemizdeki ilaç araştırmalarına ve klinik çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Çetin M, Arıoğlu F. [Upon the original drug and generic drug discussions]. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009;19(3): 211-3.
- Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hus-sain A, Conner D, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res* 2001;18(12):1645-50.
- Polli JE. In vitro studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic in vivo studies in assessing bioequivalence of immediate-release solid oral dosage forms. *AAPS J* 2008;10(2):289-99.
- Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, Patel DT, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J* 2008; 10(1):148-56.
- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995;12(3):413-20.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2000. p.1-13.
- Blume HH, Schug BS. The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs - better candidates for BA/BE waiver? *Eur J Pharm Sci* 1999;9(2):117-21.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London: EMA; 2010. p.1-25.
- Stavchansky S. Scientific perspectives on extending the provision for waivers of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility-low permeability drugs (BCS-Class 3). *AAPS J* 2008;10(2):300-5.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Regulatory applications of the BCS. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2000. p. 9-12.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London: EMA; 2002. p.1-17.
- Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta MU, Conner DP, et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharm Res* 2002;19 (7):921-5.
- Kostewicz ES, Brauns U, Becker R, Dressman JB. Forecasting the oral absorption behavior of poorly soluble weak bases using solubility and dissolution studies in biorelevant media. *Pharm Res* 2002;19(3):345-9.
- Jones HM, Parrott N, Ohlenbusch G, Lavé T. Predicting pharmacokinetic food effects using biorelevant solubility media and physiologically based modelling. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(12):1213-26.
- Aburub A, Riskey DS, Mishra D. A critical evaluation of fasted state simulating gastric fluid (FaSSGF) that contains sodium lauryl sulfate and proposal of a modified recipe. *Int J Pharm* 2008;347(1-2):16-22.
- Lindahl A, Ungell AL, Knutson L, Lennernäs H. Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women. *Pharm Res* 1997;14(4):497-502.
- Teksin ZS, Seo PR, Polli JE. Comparison of drug permeabilities and BCS classification: three lipid-component PAMPA system method versus Caco-2 monolayers. *AAPS J* 2010; 12(2):238-41.
- Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernäs H, Hussain AS, et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol Pharm* 2004; 1(1): 85-96.
- Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res* 2005; 22(1):11-23.
- Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;58(2):265-78.
- Galia E, Nicolaidis E, Hörter D, Löbenberg R, Reppas C, Dressman JB. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. *Pharm Res* 1998;15(5):698-705.
- Dressman JB, Lennernäs H. Oral Drug Absorption. Prediction and Assessment. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2000. p.146-74.
- Benet LZ, Amidon GL, Barends DM, Lennernäs H, Polli JE, Shah VP, et al. The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs. *Pharm Res* 2008;25(3):483-8.
- Zhang L, Strong JM, Qiu W, Lesko LJ, Huang SM. Scientific perspectives on drug transporters and their role in drug interactions. *Mol Pharm* 2006;3(1):62-9.
- Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(3):233-54.
- Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(6): 717-33.
- Cummins CL, Jacobsen W, Christians U, Benet LZ. CYP3A4-transfected Caco-2 cells as a tool for understanding biochemical absorption barriers: studies with sirolimus and midazolam. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308 (1):143-55.
- Cummins CL, Salphati L, Reid MJ, Benet LZ. In vivo modulation of intestinal CYP3A metabolism by P-glycoprotein: studies using the rat single-pass intestinal perfusion model. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305(1):306-14.
- Resmi Gazete (27.05.1994 tarihli, 21942 sayılı). Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik; 1994. p.23-36.
- Cook JA, Bockbrader HN. An industrial implementation of biopharmaceutics classification system. *Dissolut Techn* 2002;9(1):6-9.
- Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu LX, Amidon GL. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol Pharm* 2006;3(6):631-43.

32. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm Res* 1998;15(1):11-22.
33. Galia E, Horton J, Dressman JB. Albendazole generics –a comparative in vitro study. *Pharm Res* 1999;16(12):1871-5.
34. Bates TR, Gibaldi M, Kanig JL. Solubilizing properties of bile salt solutions. II. Effect of inorganic electrolyte, lipids, and a mixed bile salt system on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol. *J Pharm Sci* 1966;55(9):901-6.
35. Nicolaides E, Galia E, Efthymiopoulos C, Dressman JB, Reppas C. Forecasting the in vivo performance of four low solubility drugs from their in vitro dissolution data. *Pharm Res* 1999;16(12):1876-82.
36. Löbenberg R, Krämer J, Shah VP, Amidon GL, Dressman JB. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. *Pharm Res* 2000;17(4):439-44.
37. Mishra V, Gupta U, Jain NK. Biowaiver: an alternative to in vivo pharmacokinetic bioequivalence studies. *Pharmazie* 2010;65(3):155-61.