

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi: Uluslararası Kılavuzlar ve Ülkeler Bazında Değerlendirmeler

Biopharmaceutics Classification System: Evaluation on International Guidelines and Countries

 Diren SARISALTIK YAŞIN,^{a,b}
 Zeynep Şafak TEKSİN^a

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

^bFarmasötik Teknoloji AD,
Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Diyarbakır

Received: 25.04.2018

Received in revised form: 23.05.2018

Accepted: 28.05.2018

Available online: 15.08.2018

Correspondence:

Zeynep Şafak TEKSİN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
zsteksın@gazi.edu.tr

ÖZET Günümüzde, etik kurallar ve insan sağlığı göz önünde bulundurularak yapılan güncel yasal düzenlemelerle, uygun koşullar sağlandığında in vitro biyofarmasötik değerlendirmeler, in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarının yerine kullanılabilir. Dolayısıyla, sağlıklı gönüllülerde yapılan ve maliyeti oldukça yüksek olan in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarını azaltmaya yönelik olarak etken maddelerin çözünürlüğü, permeabilitesi ve farmasötik dozaj şekliyle ilgili özelliklerinin incelenmesi söz konusudur. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS), temelde ilaçların çözünürlüğüne ve permeabilitesine dayanan bir sınıflandırma sistemidir. Bu kriterlere bağlı olarak etken maddeler dört ana sınıfa ayrılmaktadır: Bunlar; BCS Sınıf 1-yüksek çözünürlük/yüksek permeabilite, BCS Sınıf 2-düşük çözünürlük/yüksek permeabilite, BCS Sınıf 3-yüksek çözünürlük/düşük permeabilite, BCS Sınıf 4-düşük çözünürlük/düşük permeabilite özelliği gösteren ilaçları kapsamaktadır. BCS, çözünme hızı ile birlikte değerlendirildiğinde jenerik ilaçların in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafiyetinde önemli bir adımdır. Başlangıçta, BCS-temelli biyomuafiyette, farklı sağlık otoritelerinde farklı kriterler belirlenmiş olsa da güncel yönetmeliklerde otoriteler bu farklılıkları asgari düzeye indirerek ortak bir yaklaşıma yönelmiştir. Böylece, BCS, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı başta olmak üzere, birçok ülkenin sağlık otoriteleri tarafından kabul görek güncel kılavuzlarda yerini almıştır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu biyomuafiyet değerlendirmelerini göz önüne almaktadır. Bu çalışmada, çeşitli sağlık otoritelerinin biyomuafiyet kavramına yaklaşımları, ulusal ve uluslararası kılavuzlardaki BCS uygulamalarının kapsamlı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyoeşdeğerlik; biyoyararlanım; sınıflandırma

ABSTRACT Nowadays, under appropriate conditions, in vitro biopharmaceutical investigations can be used instead of in vivo bioequivalence studies by legislating the regulations considering the human health and the ethical rules. Therefore, it is important to examine the solubility, permeability, and drug release from the pharmaceutical dosage form to reduce the high cost in vivo bioequivalence studies in healthy volunteers. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) is basically a classification system based on the solubility and permeability criteria. Depending on these criteria, active pharmaceutical substances are categorized into four main classes: BCS Class 1-high soluble/high permeable drugs, BCS Class 2-low soluble/high permeable drugs, BCS Class 3-high soluble/low permeable drugs, BCS Class 4-low soluble/low permeable drugs. BCS, when evaluated with dissolution is an important step in the waiving from in vivo bioequivalence studies for generic drugs. In previous years, various health authorities have specified different criteria for waiving conditions, but in current regulations, authorities have adopted a common approach to minimize the differences. Thus, BCS has been accepted by the health authorities of many countries such as Food and Drug Administration and European Medicine Agency and has been included in current guidelines. In our country, the Ministry of Health Turkish Medicines and Medical Devices Agency takes into account the biowaiver applications. In this study, the approaches of various health authorities to the concept of biowaiver and the BCS applications in national and international guidelines have been extensively discussed.

Keywords: Bioequivalence; bioavailability; classification

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi [Biopharmaceutics Classification System (BCS)], 1995 yılında Amidon ve ark. tarafından oluşturulan; günümüzde ilaç keşfi, ilaç geliştirme, ruhsatlandırma ve biyomuafiyet alanlarında yaygın olarak kullanılan bir sistemdir.¹ BCS'ye göre hızlı salımlı [immediate-release (IR)] katı dozaj formundaki ilaçların emilim hızı ve oranı iki temel kriter ile ilişkilidir. Bunlar çözünürlük ve intestinal permeabilitedir. Bu kriterlere bağlı olarak ilaç molekülleri dört ana sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar; Sınıf 1-yüksek çözünürlük/yüksek permeabilite, Sınıf 2-düşük çözünürlük/yüksek permeabilite, Sınıf 3-yüksek çözünürlük/düşük permeabilite ve Sınıf 4-düşük çözünürlük/düşük permeabilite özelliği gösteren ilaçları içermektedir.

BCS, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] ve Avrupa İlaç Ajansı [European Medicine Agency (EMA)] başta olmak üzere birçok ülkenin sağlık otoritelerince kabul görerek, IR ilaçlar için çözünme hızı ile birlikte değerlendirilerek in vivo biyomuafiyetin bir aracı olarak yönetmeliklerde yerini almıştır.²⁻⁸ BCS-temelli biyomuafiyet, farklı sağlık otoritelerinde farklı kriterler ile kabul edilmiş olsa da güncel yönetmeliklerde otoriteler bu farklılıkları minimize ederek ortak bir yaklaşıma yönelmektedir.⁹

Bu çalışmada, BCS-temelli biyomuafiyetin gelişimi ile kılavuz ve yönetmeliklerde yer alan kriterlerin kapsamlı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

BCS'NİN ORTAYA ÇIKIŞI-1995

Amidon, 1970'li yıllarda ilaçlar için bir sınıflandırma sisteminin gerekli olduğunu fark ederek bu alana yönelmiş ve 1990'lı yılların başında FDA ile iş birliği içerisinde bu doğrultuda önemli çalışmalar yapmıştır.¹⁰ Lennernas, Shah ve Crison ile birlikte IR katı dozaj formundaki ilaçları çözünürlük ve permeabilite özelliklerine göre sınıflandırmıştır.¹ Bu sistemde ilaçlar dört sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar;

Sınıf 1-Yüksek çözünürlük/Yüksek permeabilite
Sınıf 2-Düşük çözünürlük/Yüksek permeabilite
Sınıf 3-Yüksek çözünürlük/Düşük permeabilite
Sınıf 4-Düşük çözünürlük/Düşük permeabilite-dir.

İlacın emilime oranı ve hızının değerlendirilmesinde temel iki özelliğin gastrointestinal permeabilite ve çözünme hızı olmasından hareketle Sınıf 1'deki ilaçları içeren IR dozaj şekillerinin hızlı çözünme özelliği göstermesi durumunda in vivo biyomuafiyetten faydalanabileceği öngörülmektedir. Bu amaçla, Amidon, emilimin tahmin edilmesi için çeşitli intestinal/jejunal permeabilite hesaplama yöntemleri geliştirmiş ve intestinal membran permeabilitesinin insanlardaki emilimin ölçülmesinde kilit rol oynadığını göstermiştir.¹⁰⁻¹⁵

Çözünürlük: Çözünürlüğün hesaplanmasında IR ilacın piyasadaki en yüksek dozu temel alınmıştır. Bu dozdaki etken madde 250 mL veya daha az miktardaki ortamda pH 1,0-7,5 aralığında tamamen çözünüyorsa ilacın yüksek çözünürlük gösterdiği düşünülmektedir. Aksi durumda ilacın düşük çözünürlük gösterdiği kabul edilmektedir.

Permeabilite: Permeabilitenin hesaplanması doğrudan insan barsağından emilim çalışmalarıyla veya Amidon'un geliştirdiği permeabilite ölçüm yöntemleriyle saptanabilmektedir. İlacın permeabilitesinin yüksek kabul edilmesi için emilimin %90'dan fazla olması gerekmektedir.

Çözünme hızı: Amerikan Farmakopesi [United States Pharmacopeia (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 hacimde, pH 1,2 (0,1 N HCl veya enzimsiz mide sıvısı), pH 4,5 asetat tamponu ve pH 6,8 fosfat tamponu (veya barsak sıvısı) ortamlarının her birinde, ortama herhangi bir yüzey etken madde eklenmeden etken maddenin en az %85'i 30 dk içerisinde çözünüyorsa ilaç hızlı çözünme özelliğine sahiptir.¹

FDA 2000-HIZLI-SALIMLI ORAL KATI DOZAJ FORMLARI İÇİN BİYOYARARLANIM VE BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARINDAN BCS TEMELLİ MUAFİYET

BCS temelli muafiyet ilk kez FDA kılavuz taslağı hâlinde 1999 yılında yayımlanarak 2000 yılında yürürlüğe girmiştir.²

2000 yılında yayımlanan FDA kılavuzuna göre çözünürlük, permeabilite ve çözünme hızı kriterleri aşağıdaki şekilde belirtilmiştir.

Çözünürlük: Piyasada bulunan en yüksek miktarda etken madde içeren IR ilacın içerdiği birim etken madde miktarı, 250 mL veya daha az miktardaki ortamda pH 1,0-7,5 aralığında tamamen çözünüyorsa ilacın yüksek çözünürlük gösterdiği düşünülmektedir. İlacın pH-çözünürlük profilini tanımlayacak sayıda farklı pH koşullarında çözünürlük çalışması yapılması gerekmektedir. Bu amaçla ilacın iyonizasyon sabiti (pK_a) temel alınmaktadır. Örneğin; pK_a değeri 3-5 arasında olan bir ilaç için çözünürlük çalışmaları $pH=pK_a$, $pH=pK_a+1$, $pH=pK_a-1$ ve $pH=1$ ve $7,5$ 'te yapılmaktadır.

Çözünürlüğün saptanmasında genellikle şişe çalkalama (shake flask) yöntemi kullanılmaktadır. Ancak, asit-baz titrasyonu gibi ilacın denge-çözünürlüğünün hesaplanmasında kullanıldığı ispatlanan farklı yöntemler de bulunmaktadır.

Permeabilite: Permeabilite insanlarda emilim oranının doğrudan ölçümü (burada kastedilen sistemik biyoyararlanım değil, emilen doz kesridir) ve insan barsak membranından kütle transfer geçiş hızının ölçümü ile hesaplanmaktadır. Alternatif olarak insan barsağından ilaç emilimini tahmin etmek için kullanılan (in vitro epitel hücre kültürü yöntemleri gibi) insan kaynaklı olmayan sistemler de kullanılabilir. Eğer ilacın gastrointestinal kanalda stabil olmadığını gösteren kanıt yoksa ve ilacın insanda emilim oranının %90'dan fazla olduğu kütle denge çalışmalarıyla veya intravenöz referans dozla kıyaslanarak gösterilmişse ilacın yüksek permeabilite gösterdiği düşünülmektedir.

Genellikle permeabilite hesaplanmasında tek yöntem kullanılması yeterli olmaktadır. Eğer permeabilite hesaplanmasında kullanılan yöntem ilacın sınıflandırılması için kesin bir sonuç vermiyorsa sınıflandırmanın kanıtlanması için ikinci bir yöntem kullanılması istenebilmektedir.

Çözünme hızı: Sepet yöntemi ile 100 rpm dönme hızında veya palet yöntemi ile 50 rpm dönme hızında, 900 mL hacimde, 1) 0,1 N HCl veya

USP'de belirtilen enzimsiz yapay mide sıvısı, 2) pH 4,5 asetat tamponu ve 3) pH 6,8 fosfat tamponu veya USP'de belirtilen enzimsiz yapay barsak sıvısı ortamlarının her birinde en az %85'i 30 dk içerisinde çözünüyorsa ilaç hızlı çözünme özelliğine sahiptir.

Çözünme hızı hesaplanmasında enzim içermeyen çözünme ortamları kullanılmaktadır. Ancak, kapsül veya jelatinle kaplı tabletler için enzim içeren farmakope ortamları kullanılabilir.

Çözünme hızı testinde kapsül için genellikle sepet yöntemi tercih edilirken, tabletler için genellikle palet yöntemi kullanılmaktadır. Ancak tabletin çözünme hücresinin dibine yapışıp çözünmeyi in vivo karşılamayacak ölçüde yavaşlatması gibi özel durumlarda tabletler için de sepet yöntemi kullanılabilir.

Biyomuafiyet için en az 12 dozaj formu ile çalışma yapılmış olmalı ve numune alma süresi belirli aralıklarda (10, 15, 20 ve 30 dk gibi) gerçekleştirilmiş olmalıdır. Benzerliğin tanımlanmasında test ve referans ürün oranında f_2 benzerlik faktörü kullanılmaktadır (Eşitlik 1).

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

n: Örnek alınan noktaların sayısı

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

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

Benzerlik faktörünün kullanılması için test ve referans arasındaki varyasyon katsayısı erken zaman noktalarında %20'den fazla olmamalı, diğer zaman noktalarında ise %10'dan fazla olmamalıdır. İki çözünme hızı profilinin benzer kabul edilebilmesi için f_2 değerinin en az 50 olması gerekmektedir. Ancak, ilaç dozaj formundan 15 dk içerisinde %85 oranında çözünüyorsa f_2 değerinin hesaplanmasına gerek duyulmadan profiller benzer kabul edilmektedir.

BIYOMUAFİYET İÇİN DİĞER GEREKLİLİKLER

Yardımcı maddeler: Formülasyonda ilacın emilim hızı veya oranını etkileyecek yardımcı maddeler bulunmamalıdır. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler FDA'nın IR katı dozaj formları için onaylanmış yardımcı maddeler listesinde yer almalıdır. Ayrıca, kullanılan yardımcı maddelerin miktarları kullanım amaçlarına uygun aralıkta olmalıdır. Eğer formülasyonda FDA'nın listesinde yer almayan yardımcı maddeler kullanıldıysa otorite tarafından bu yardımcı maddenin ilacın emilimini etkilemediğine ilişkin ilave veri (örneğin; referans ilacın basit çözeltisiyle biyoyararlanım çalışması gibi) istenebilmektedir. Bazı yüzey etken maddelerin (polisorbitat 80 gibi) ve bazı tatlandırıcıların (mannitol, sorbitol gibi) biyoyararlanımı etkilediği bilindiğinden, formülasyonda bu yardımcı maddelerin kullanılması biyomuafiyette sorun oluşturabilmektedir.

Ön ilaç: Ön ilaçlar, bazen ana metabolite dönüştükten sonra barsaktan permeasyona uğrayabilmektedir. Eğer ön ilaç barsaktan geçtikten sonra ana metabolite dönüşüyorsa ön ilacın permeabilitesi ölçülmelidir. Ancak, eğer ön ilacın ilaca dönüşümü permeabilite öncesinde gerçekleşiyorsa ana metabolitin permeabilitesi ölçülmelidir. Her iki formun da çözünme ve pH-çözünürlük verileri gerekli olabilmektedir. Bu noktada, başvuru sahiplerinin başvuru öncesi FDA'ya danışması önerilmektedir.

BIYOMUAFİYETİN GEÇERLİ OLMADIĞI DURUMLAR

Dar terapötik indekse sahip ilaçlar ve ağız boşluğunda emilen ilaçlar için diğer kriterler sağlansa bile BCS-temelli biyomuafiyet söz konusu değildir.

FDA'nın 2000 yılında yayımlanan bu kılavuzunda, BCS-temelli muafiyet yalnızca BCS Sınıf 1 ilaçları kapsamaktadır. Yönetmelikte belirtilen şartlar, etkinlik ve güvenlik çalışmaları yapılmış yeni ilaç başvurularının biyoyararlanım çalışmalarından muafiyetini, jenerik ilaçların biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafiyetini ve başvuru sonrası bazı değişiklikleri kapsamaktadır. Biyomuafiyet kriterlerine uyan ilaçların başvuru dosyasında ilacın yüksek çözünürlük gösterdiğine ilişkin veriler, yüksek permeabilite gösterdiğine ilişkin veriler, referansa benzer çözünme hızı profili verileri ve üre-

tim yöntemi ile formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin miktarı ve kullanım amaçları yer almamalıdır.

EMA 2001-BİYOYARARLANIM VE BİYOESDEĞERLİĞİN ARAŞTIRILMASI HAKKINDA YÖNETMELİK

EMA'nın BCS'ye yaklaşımı bu kılavuzda son derece katı ve temkinlidir. İn vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf tutulması için bir ilacın risk analizi iyice yapılmış olmalıdır.¹⁶ Buna göre etken madde aşağıdaki konularla ilgili olarak detaylı şekilde gerekçelendirilmelidir:

- Terapötik hata veya advers reaksiyon riski: Burada kritik plazma konsantrasyonu riski gibi özel uyarılar ve önlemlerden söz edilmektedir.

- Biyoeşdeğer çıkmama riski: Maddenin biyoyararlanım problemi veya biyoeşdeğer çıkmadığına dair kanıt bulunması.

Çözünürlük: IR preparattaki en yüksek etken madde miktarı pH 1-8 aralığındaki (pH 1,0, 4,6, 6,8 önerilmektedir) 250 mL tamponda tamamen çözünmelidir.

Farmakokinetik özellikler (permeabilite): Yüksek permeabilite, doğrusal ve tam emilimin gerçekleştiğinin gösterilmesi ile sağlanmaktadır.

Dozaj formu için ise yine çözünme hızı deneyleri kullanılmaktadır.

Hızlı çözünme: Test ve referans ürün 1-8 aralığındaki üç farklı tamponda (pH 1,0-6,8 aralığında olması tercih edilmektedir) benzer çözünme özelliği göstermelidir. Ancak, ürünlerin %85'i 15 dk içerisinde çözünüyorsa benzerlik herhangi bir matematiksel değerlendirme yapılmadan kabul edilebilmektedir.

Yardımcı maddeler: Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler iyi tanımlanmış ve yaygın kullanılan maddeler olmalıdır. Etken maddenin emilimi üzerine etki etmesi istenmemektedir.

Üretim: Üretim yöntemi ayrıntılı bir şekilde belirtilmeli ve etken maddenin kritik fizikokimyasal özellikleri (polimorfizm, partikül boyutu gibi) iyice tanımlanmış olmalıdır.⁴

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 2006/ EK 8-FARMASÖTİK PREPARATLARIN SPESİFİKASYONLARI İÇİN UZMAN KOMİTE RAPORU/IR KATI DOZAJ FORMLARI İÇİN İN VİVO BİYOEŞDEĞERLİKTEN MUAFİYET KRİTERLERİ İÇİN ÖNERİLER

Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO)]'nün 2006 yılında yayımladığı öneri niteliğindeki raporda, FDA kılavuzundaki biyomuafiyet kriterlerinin çok katı olduğu vurgulanmış ve kriterlere birtakım esneklikler getirilmesi önerilmiştir.⁶

Yüksek çözünürlük kriteri: İlacın orta-jejunuma ulaşana kadar çözünmesi gerektiği belirtilerek FDA'da pH 1-7,5 arasında gerçekleştirilmesi istenen çözünürlük çalışmaları yerine pH 1,2-6,8 aralığı önerilmektedir. WHO'ya göre etken maddenin en yüksek tedavi dozu 250 mL veya daha az miktardaki pH 1,2-6,8 tamponlarında çözünebiliyorsa ilaç yüksek çözünürlük göstermektedir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta; FDA'da en yüksek piyasa preparatındaki miktar (highest strength) ele alınır iken; WHO'da en yüksek tedavi dozu (highest dose) dikkate alınmaktadır.

Hızlı çözünme kriteri: Çözünme hızı kriteri FDA'da önerilene benzer olmakla beraber, çözünme hızı aleti olarak kullanılan sepet yönteminde 100 rpm, palet yönteminde ise 75 rpm dönüş hızı önerilmektedir.

Yüksek permeabilite kriteri: FDA kılavuzunda %90 olması gereken yüksek permeabilite kriterinin %85'e düşürülmesi önerilmiştir. Bu sayede Sınıf 3'te yer alan bazı ilaçların (parasetamol, asetilsalisilik asit, allopürinol, lamivudin ve prometazin gibi) Sınıf 1'e geçmesi söz konusu olabilecektir.

WHO'nun öneri niteliğindeki bu raporunda FDA'nın kılavuzu temel alınarak onun üzerinden öneriler getirilmiştir. Bu nedenle permeabilite ölçümü için FDA'nın kabul ettiği tüm yöntemler WHO tarafından da kabul edilmektedir.

Sınıf 3 ilaçlar: WHO, Sınıf 3 ilaçların daha sıkı bir çözünme hızı kriterini sağlaması durumunda biyomuafiyetten yararlanabilmesini önermiştir.

Buna göre, çözünme hızı kriteri 15 dk'da en az %85 çözünmenin sağlanmasıdır. Çözünme testi için yine pH 1,2, 4,5 ve 6,8 ortamları geçerlidir.

Sınıf 2 ilaçlar: WHO, bu raporunda ayrıca, zayıf asit özellikli Sınıf 2 ilaçlar için de biyomuafiyetten söz edilebileceği belirtilmiştir. Sınıf 2'de yer alan zayıf asitler için pH 6,8 ortamında doz çözünürlük oranının 250 mL veya daha az olması ve pH 1,2 ve 4,5 ortamlarında referans ilaçla benzerlik göstermesi durumunda biyomuafiyetten yararlanması önerilmektedir.

WHO'nun önerdiği BCS şeması Şekil 1'de görülmektedir.

Yardımcı maddeler: Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler iyi tanımlanmış ve yaygın kullanılan maddeler olmalıdır. Eğer formülasyonda kullanılan maddeler yaygın kullanılan maddelerden değilse veya kullanılan miktarları genelde kullanılan miktardan farklı ise ulusal otorite biyomuafiyet kararını desteklemeyi tercih etmeyebilmektedir.

EMA 2010/EK 3-BİYOEŞDEĞERLİĞİN ARAŞTIRILMASI HAKKINDA YÖNETMELİK

BCS temelli biyomuafiyet, EMA'nın 2010 yılında yayımladığı genel biyoeşdeğerlik çalışmalarının anlatıldığı kılavuzun Ek 3'ünde yer almaktadır. EMA bu kılavuzda 2001 yılındaki kılavuzuna göre BCS'ye daha ayrıntılı olarak değinmiş ve kriterlerini FDA'dan daha esnek hâle getirmiştir.

D:S 250 mL					
%85 Absorpsiyon	<table border="1"> <tr> <td> SINIF 1 Yüksek permeabilite Yüksek çözünürlük Muafiyete uygun </td> <td> SINIF 2 Yüksek permeabilite Düşük çözünürlük Eğer pH 6.8'de D:S 250 ml ve altında ise muafiyete uygun </td> </tr> <tr> <td> SINIF 3 Düşük permeabilite Yüksek çözünürlük Eğer çok hızlı çözünme varsa muafiyete uygun </td> <td> SINIF 4 Düşük permeabilite Düşük çözünürlük Muafiyete uygun değil </td> </tr> </table>	SINIF 1 Yüksek permeabilite Yüksek çözünürlük Muafiyete uygun	SINIF 2 Yüksek permeabilite Düşük çözünürlük Eğer pH 6.8'de D:S 250 ml ve altında ise muafiyete uygun	SINIF 3 Düşük permeabilite Yüksek çözünürlük Eğer çok hızlı çözünme varsa muafiyete uygun	SINIF 4 Düşük permeabilite Düşük çözünürlük Muafiyete uygun değil
	SINIF 1 Yüksek permeabilite Yüksek çözünürlük Muafiyete uygun	SINIF 2 Yüksek permeabilite Düşük çözünürlük Eğer pH 6.8'de D:S 250 ml ve altında ise muafiyete uygun			
	SINIF 3 Düşük permeabilite Yüksek çözünürlük Eğer çok hızlı çözünme varsa muafiyete uygun	SINIF 4 Düşük permeabilite Düşük çözünürlük Muafiyete uygun değil			

ŞEKİL 1: WHO'nun önerdiği BCS. D:S, doz:çözünürlük oranı.

Çözünürlük: İlacın en yüksek tek dozu (en yüksek tedavi dozunun) 250 mL veya daha az miktardaki ortamda pH 1,0-6,8 aralığında tamamen çözünüyorsa ilacın yüksek çözünürlük gösterdiği düşünülmektedir. Görüldüğü üzere EMA'da kabul edilen pH aralığı WHO'dan daha geniş ancak FDA'nın önerisinden daha dardır. Ayrıca, EMA bu kılavuzunda WHO'nun önerisi üzerine "ilacın en yüksek tedavi dozunu" temel alarak çözünürlük kriterini güncellemiştir.

Emilim: EMA'ya göre BCS-temelli biyomuafiyetten yararlanabilmek için ilacın insanda tamamen emildiğinin gösterilmesi gerekmektedir. Permeabilite ifadesi yerine tamamen emilim veya sınırlı emilim ifadeleri kullanılmaktadır. Tamamen emilim genellikle yüksek permeabiliteyle ilişkilidir. EMA'da ilacın yüksek permeabilite göstermesi için %85 veya fazla oranda emilim göstermesi şartı bulunmaktadır. Bu değer FDA'dan daha esnek ve WHO'nun önerisi ile örtüşmektedir. Ancak, emilimin ölçülmesi için kullanılması önerilen yöntemler FDA kadar geniş değildir. EMA, emilimin ölçülmesi yöntemlerinden yalnızca "mutlak biyoyararlanım" veya "kütle-denge çalışmaları"ni kabul etmektedir. İn vitro hücre kültürü ve in situ hayvan çalışmalarını kabul etmemektedir.

Bunun yanında EMA, tam biyoyararlanım göstermeyen (Sınıf 3) ilaçlar için de biyomuafiyet kriterleri belirlemektedir. Bu konu "Sınıf 3 ilaçların biyomuafiyet kriterleri" kısmında tartışılacaktır.

Çözünme hızı: EMA'da belirtilen çözünme hızı koşulları FDA'ya benzerdir. Palet dönüş hızı FDA'daki gibi 50 rpm iken, sepet dönüş hızı WHO'da önerildiği gibi 100 rpm'dir. Çözünme ortamları olarak da Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen pH 1-1,2 (veya enzimsiz yapay mide sıvısı), pH 4,5 ve pH 6,8 (veya enzimsiz yapay barsak sıvısı) kullanılması önerilmektedir. Eğer tablet/kapsül jelatin içeriyorsa enzim içeren ortamlar kullanılabilir. Hızlı çözünme (30 dk'da en az %85) ve çok hızlı çözünme (15 dk'da en az %85) kriterleri de FDA ile aynıdır.

Sınıf 3 ilaçlar: EMA, Sınıf 3 ilaçların in vitro çözünme hızı testinde çok hızlı çözünme göstermesi durumunda biyomuafiyetten yararlanabilece-

ğini belirtmiştir. Ancak, uygun olmayan biyomuafiyet kararının verilmemesi için daha sıkı bir risk değerlendirmesi (bölgeye özgü emilim, taşıyıcı proteinlerle emilim bölgesinde etkileşim riski, yardımcı madde bileşimi ve terapötik riskler gibi) yapılması gerekmektedir.

Yardımcı maddeler: FDA kılavuzunda Sınıf 1 ilaçlarda kullanılan yardımcı maddelerin emilimi etkilememesi gerektiği belirtilirken, EMA kılavuzunda emilimi etkileme potansiyeli olan yardımcı maddelerin kullanımı engellenmiş değildir; ancak bu yardımcı maddelerin gastrointestinal motilite, etken madde ile kompleks oluşturma, ilaç permeabilitesi ve membran taşıyıcıları ile etkileşme özellikleri çok iyi tanımlanmış olmalıdır.

Biyomuafiyetin sağlanması için formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerden emilimi etkileme potansiyeli olan yüzey etken maddeler; mannitol, sorbitol gibi kritik yardımcı maddelerin test ve referansta kalitatif ve kantitatif olarak aynı olması gerekmektedir. Bu sayede permeabilite üzerindeki etkileri minimize edilmiş olmaktadır.

FDA 2017-IR KATI ORAL DOZAJ FORMLARI İÇİN BCS TEMELLİ İN VİVO BİYOEŞDEĞERLİK VE BİYOYARARLANIM ÇALIŞMALARINDAN MUAFİYET (ENDÜSTRİ İÇİN KILAVUZ)

FDA, 2002 yılındaki yönetmeliğinde yer alan katı kriterlerini esnetmek amacıyla Aralık 2017 tarihinde bir kılavuz yayımlamıştır.³

Çözünürlük: İlacın en yüksek tek dozu, 250 mL veya daha az miktardaki ortamda pH 1,0-6,8 aralığında tamamen çözünüyorsa yüksek çözünürlük gösterdiği düşünülmektedir. FDA güncel kılavuzunda, EMA ile aynı çözünürlük kriterini kabul etmiştir.

Permeabilite: FDA bu kılavuzunda yüksek permeabilite kriterini EMA'da olduğu gibi minimum %85 olarak belirtmiştir. Ancak, EMA'dan farklı olarak permeabilite ölçümlerinde sistemik biyoyararlanım çalışmasını değil, dolaylı emilim oranının hesaplanmasını önermiştir. Dolaylı emilim oranının hesaplanması, kütle transfer oranı ölçümünün yanında, in situ hayvan ve in vitro epitelyal

hücre kültürü yöntemlerini de içermektedir. Bu durumda EMA'nın permeabilite ölçüm yöntemleri FDA'ya göre hâlen daha katı olmaktadır.

Çözünme hızı: Bu kılavuzda çözünme hızı koşulları da revize edilmiştir. Buna göre, çözünme hızı testinde sepet yöntemi 100 rpm, palet yöntemi 50 rpm veya 75 rpm dönme hızlarında olmalı ve ortam hacmi olarak da 500 mL veya daha az hacim önerilmektedir. Ortam hacmi ilk kez bu kılavuzda 500 mL olarak önerilmiştir. Çözünme ortamlarının içeriği ise FDA'nın önceki kılavuzu ve EMA'da belirtildiği gibidir.

FDA 2017 kılavuzunda biyomuafiyet Sınıf 1'in yanında Sınıf 3'ü de kapsamaktadır. Buna göre Sınıf 3 ilaçlar çok hızlı çözünüyorsa (15 dk'da en az %85) ve aşağıdaki yardımcı madde koşullarını sağlıyorsa biyomuafiyetten yararlanabilmesi söz konusudur.

Yardımcı madde: Sınıf 1 ilaçların biyomuafiyeti için formülasyonda emilimi etkileyebilecek bir yardımcı madde kullanılmamalıdır. Sınıf 3 ilaçlarda ise test ve referansta kullanılan yardımcı maddeler kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak ise çok benzer olmalıdır. Kantitatif olarak çok benzer olması aşağıdaki farklılıklara izin vermektedir:

- Yardımcı maddenin teknik kalitesindeki değişiklikler,

- Toplam formülasyonun aşağıda belirtilen yüzdesine (a/a) eşit veya daha az orandaki değişiklikler,

- Dolgu maddesi (\pm %10),
- Dağıtıcı, nişasta (\pm %6),
- Dağıtıcı, diğer (\pm %2),
- Bağlayıcı (\pm %1),
- Lubrikan, kalsiyum veya magnezyum stearat (\pm %0,5),
- Lubrikan, diğer (\pm %2),
- Glidan, talk (\pm %2),
- Glidan, diğer (\pm %0,2),
- Film kaplama (\pm %2),
- Tüm yardımcı maddelerdeki toplam değişiklik %10'u aşmamalıdır.

ÜLKELER BAZINDA BCS DEĞERLENDİRMELERİ

Bu çalışmada FDA, EMA ve WHO'nun BCS ile ilgili kılavuzlarına ayrıntılı olarak yer verilmiştir. Birçok ülke bu kılavuzları kendi ülkelerinde olduğu gibi uygulamaktadır. Bazı ülkeler de bu kılavuzlar üzerinde değişiklikler yaparak kendi kılavuzlarını hazırlamakta ve bazı ülkeler ise BCS'yi reddetmektedir. Türkiye, Rusya, Kanada ve Japonya'nın BCS'ye yaklaşımı aşağıda özetlenmiştir:

TÜRKİYE

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda, uygulamada temel olarak EMA referans alınmakla birlikte, gerekli görüldüğünde Biyoyararlanım-Biyoeşdeğerlik Komisyonlarınca ek kararlar alınabilmektedir.¹⁷

RUSYA

Rusya, kendi kılavuzunu WHO'nun önerilerini dikkate alarak hazırlamıştır. Çözünürlük, permeabilite, çözünme hızı kriterleri ve bunların ölçümlerinde kullanılacak yöntemler WHO kılavuzunda belirtildiği şekildedir. Buna göre Rusya'da BCS Sınıf 1, Sınıf 2 (zayıf asitler için) ve Sınıf 3 ilaçlar için WHO tarafından belirlenen kararlar dâhilinde biyomuafiyet söz konusu olabilmektedir.⁸

KANADA

Kanada kendi BCS kılavuzunu uygulamaktadır. Bu kılavuz FDA, EMA ve WHO'dan yararlanılarak hazırlanmıştır. Buna göre çözünürlük testinin pH 1,2-6,8 aralığında gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu aralıkta ilacın en yüksek dozunun 250 mL veya daha az ortamda çözünmesi gerekmektedir. Permeabilite ölçümü için EMA'nın önerdiği kütle denge veya mutlak biyoyararlanım çalışmaları önerilmiştir. Ancak yeterli gerekçelendirme ile desteklenen durumlarda in vitro emilim ölçme yöntemlerinin de kabul edilebileceği belirtilmiştir. Kanada'nın BCS temelli muafiyet kriterleri arasında farklı olarak test ve referansın aynı dozaj formunda olması (tablete karşı tablet gibi) gerekliliğinden bahsedilmiştir. İn vitro çözünme hızı deneyinde pH 1,0-1,2, 4,5 ve 6,8 ortamları öneril-

mektedir. Çözünme hızı cihazı olarak sepet (50 rpm) veya palet (100 rpm), ortam hacmi olarak da 900 mL veya daha az ortam önerilmektedir. Çözünme hızında biyomuafiyet kriteri diğer yönetmeliklerde belirtildiği gibi BCS Sınıf 1 için 30 dk'da en az %85 çözünme iken, BCS Sınıf 3 ilaçlar için 15 dk'da en az %85 çözünme olarak belirtilmiştir.⁷

JAPONYA

Dünyadaki önemli sağlık otoritelerinden biri olan Japonya Sağlık Otoritesi tarafından BCS-temelli biyomuafiyet kabul edilmemektedir. Jenerik ilaçlar için bile mutlaka insan çalışması istenmektedir. Çözünme hızına dayalı biyomuafiyet, Japonya'da sadece formülasyon değişikliği, ek doz ve başvuru sonrası değişikliklerde dikkate alınmaktadır.¹⁸

Bu ülkelerin dışında Avustralya, Kolombiya, Yeni Zelanda, Güney Afrika, İsviçre ve Tayvan hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul ederken; Brezilya, Singapur ve Güney Kore yalnızca Sınıf 1 için biyomuafiyeti kabul etmektedir.¹⁹

TARTIŞMA VE SONUÇ

BCS, ilaç geliştirme ve kalite kontrol alanlarında kolaylıklar sağlasa da bu sistemin en büyük avantajı, Sınıf 1 ve daha sıkı koşullarda Sınıf 3 ilaçlar için sağladığı biyomuafiyet olanağıdır.²⁰ Sınıf 1 ve 3 için istenen biyomuafiyet koşulları özet olarak aşağıdaki şekildedir:

Sınıf 1

- Etken maddenin çözünürlüğü yüksek olmalı,
- Etken maddenin permeabilitesi yüksek olmalı,
- Dozaj formu (test ve referans) hızlı çözünmeli,
- Formülasyonda emilimi etkileyecek yardımcı madde bulunmamalı (FDA) veya bu yardımcı maddeler test ve referansta kalitatif ve kantitatif olarak aynı olmalı (EMA).

Sınıf 3

- Etken maddenin çözünürlüğü yüksek olmalı,
- Dozaj formu (test ve referans) çok hızlı çözünmeli,

- Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler test ve referansta kalitatif olarak aynı; kantitatif olarak da çok benzer olmalı.

Ancak, biyomuafiyet her ilaç için uygun değildir. Dar terapötik indeksli ilaçlar veya ağız boşluğunda emilen ilaçlar biyomuafiyetten faydalanamazlar. Yalnızca kullanımı riskli olmayan IR katı dozaj formları BCS'den faydalanabilmektedir.

Bu çalışmada görüldüğü üzere, her kılavuzda küçük farklılıklar olsa da zaman geçtikçe ülkelerin biyomuafiyet kriterleri birbirine yaklaşmaktadır.^{21,22} EMA (2010), WHO (2006) ve FDA (2017) karşılaştırıldığında gözlenen benzerlik ve farklılıklar Tablo 1'de görülmektedir.^{6,22,23} Dünyanın en büyük sağlık otoriteleri, son kılavuzlarında biyomuafiyet konusunda birbirine oldukça benzer kararlar alsalar da hâlen, "piyasadaki en yüksek doz" ve "en yüksek terapötik doz" kavramları, Sınıf 1 ilaçların formülasyonlarında kullanılan yardımcı maddelere ait kriterler, çözünme çalışmalarında önerilen ortam hacmi gibi bazı ayrıntılarda ortak görüşe varamamışlardır. Ancak, bu konular düzenli olarak uluslararası toplantılarda tartışılmaktadır. Yakın bir tarihte ortak bir karara varılacağı düşünülmektedir.²⁴

Sınıf 1 ve 3'ün yanında WHO, 2006 yılında yayımladığı raporda, Sınıf 2 ilaçların zayıf asidik özellikli olanları için (Sınıf 2a) biyomuafiyetin mümkün olabileceği konusunda da öneride bulunmuştur.^{6,25} Buna göre bu ilaçların pH 6,8'de yüksek çözünürlük/hızlı çözünme özellikleri göstermesi yeterli olabilmektedir, zira ilacın emilimi büyük oranda ince barsakta gerçekleşmektedir ve pH 6,8 tamponu ince barsağı temsil etmektedir. Diğer pH'lerde ise (pH 1,2 ve 4,5) test ve referansın benzer çözünmesi istenmektedir.⁶ BCS kavramını ortaya koyan Amidon'da ilaçların emilim gösterdiği bölgenin biyoeşdeğerlik çalışmaları için önemini belirtmektedir.²⁶ Bu sayede büyük oranda barsakta emilen Sınıf 2a ilaçlar için de ileride BCS-temelli muafiyetin hayata geçirilebileceği düşünülmektedir.

Bugüne kadar BCS sınıflandırması temelinde değerlendirilerek biyomuafiyeti araştırılan 49 ilaç bulunmaktadır. Biyomuafiyet değerlendirme ra-

TABLO 1: BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması.

Özellik/Kriter		FDA	EMA	WHO
Biyomuafiyetin uygulanabileceği BCS sınıfları		1 ve 3	1 ve 3	1, 2a ve 3
Formülasyon karşılaştırması	Tip	- IR katı dozaj formları - Farmasötik eş değerlere uygulanabilir - Gerekçelendirme ile farmasötik alternatiflere uygulanabilir	- IR katı dozaj formları - Farmasötik eş değerlere ve alternatiflere uygulanabilir	IR katı dozaj formları - Farmasötik eş değerlere ve alternatiflere uygulanabilir
	Hariç tutulan	- Ağız boşluğunda emilmek üzere tasarlanmış ilaçlar (Örneğin; bukkal ve sublingual tabletler) - Dar terapötik indeksli ilaçlar	- Ağız boşluğunda emilen bukkal, sublingual ve ODT'ler - Dar terapötik indeksli ilaçlar	- Sublingual veya bukkal emilimi olmayan ODT'ler için uygundur - Dar terapötik indeksli ilaçlar
	Kabul edilen yardımcı maddeler	Sınıf 1: Yaygın kullanılan yardımcı maddeleri amaca uygun miktarlarda içermeli (Örneğin; lubrikanlar), emilim hız ve oranını etkileyebilecek yardımcı madde (Örneğin; surfaktanlar ve şeker alkoller) içermemeli Sınıf 3: Kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak çok benzer olmalı	Sınıf 1: İyi tanımlanmış yardımcı maddeleri yaygın kullanılan miktarlarda içermeli, biyoyararlanımı etkileyebilecek kritik yardımcı maddeler (Örneğin; surfaktanlar, sorbitol, mannitol) Sınıf 3: Kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak çok benzer olmalı	Sınıf 1: İyi bilinen yardımcı maddeleri yaygın kullanılan miktarlarda içermeli, kritik yardımcı maddeler (Örn. surfaktanlar, mannitol, sorbitol) kalitatif ve kantitatif olarak farklı olmamalı Sınıf 2a: Yardımcı maddelerin tipi ve miktarı kritik şekilde değerlendirilmeli (Örneğin; surfaktanlar) Sınıf 3: Kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak çok benzer olmalı
Çözünürlük/Yüksek çözünürlük şartları	pH	1 ila 6,8. İlacın iyonizasyon özelliği dikkate alınarak: $pH=pK_a$, $pH=pK_a+1$, $pH=pK_a-1$, $pH=1$ ve $pH=6,8$ dâhil edilmeli	1 ila 6,8. pH 1,2, 4,5 ve 6,8 tercih edilir Ayrıca pKa 1-6,8 arasında ise pKa değeri de tercih edilir	1,2 ila 6,8.
	Yöntem	Çalkalama yöntemi veya gerekçelendirilmiş diğer yöntemler	Çalkalama yöntemi veya gerekçelendirilmiş diğer yöntemler	Çalkalama yöntemi veya gerekçelendirilmiş diğer yöntemler
	Hacim	≤ 250 mL	≤ 250 mL	≤ 250 mL
	Sıcaklık	37°C±1°C	37°C±1°C	37°C±1°C
	Doz*	Piyasada bulunan en yüksek miktarda etken madde içeren IR ilacın içerdiği birim etken madde miktarı	En yüksek tek tedavi dozu	En yüksek tek tedavi dozu
	pH ölçüm zamanı	İlaç eklenmeden önce	İlaç eklenmeden önce ve eklendikten sonra	Belirtilmemiş İnsan Fa ≥ 85% ise yüksek
İntestinal permeabilite/ yüksek permeabilite veya emilim/ tamamen emilim kriteri	Birinci seçenek	- İnsan Fa ≥ 85% ise yüksek permeabilite - İnsan Fa verisi için mutlak BY veya kütle denge çalışmaları - İnsanlarda in vivo intestinal perfüzyon çalışmaları - Hayvanlarda in vivo veya in situ intestinal perfüzyon çalışmaları - Sadece pasif emilen ilaçlar için Caco-2 gibi tek tabakalı epitel in vitro hücre kültürü - Caco-2'de doz bağımlılığı olmadığı gösterilmeli	- İnsan Fa ≥ 85% ise tamamen emilim - İnsan Fa verisi için mutlak BY veya kütle denge çalışmaları - Şayet BY verileri radyoşaretli kütle denge çalışmaları ile gösterilmiş ise GIK'de metabolizma ve degradasyon olmadığı gösterilmelidir	permeabilite - İnsan Fa verisi için mutlak BY veya kütle denge çalışmaları - İnsanlarda in vivo intestinal perfüzyon çalışmaları da kabul edilebilir

devami...→

TABLO 1: BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması (devamı).

		- Pasif mekanizmalarla geçen etken maddeler için hayvan veya in vitro permeabilite test yöntemleri sınırlanmalı		
		- Permeabilite için total radyoaktivite kullanılarak gerçekleştirilen kütle denge çalışmalarında, GIK stabilitesi in vitro olarak gösterilmeli ve presistemik degradasyon ile ilişkisi tartışılmalı		
Destekleyici	Bilimsel literatürde yayımlanan in vivo ve in vitro permeabilite çalışmaları	- İyi tasarlanmış in vitro permeabilite araştırmaları - Oral yoldan alınan çeşitli formülasyonlar (sulu ve katı formülasyonlar) arasındaki benzer Fa değerleri	- Hayvan modellerinde in vitro veya in situ perfüzyon çalışmaları - Tek tabakalı intestinal hücrelerden in vitro permeabilite çalışmaları	
Çözünme/ Hızlı çözünme kriteri	Çözünme hızı	Benzer hızlı/ çok hızlı	Benzer hızlı/ çok hızlı	Benzer hızlı/ çok hızlı
	Çözünme oranı	Sınıf 1: \geq %85 / 30 dk Sınıf 3: \geq %85 / 15 dk	Sınıf 1: \geq %85 / 30 dk Sınıf 3: \geq %85 / 15 dk	Sınıf 1: \geq %85 / 30 dk Sınıf 2: \geq %85 / 30 dk Sınıf 3: \geq %85 / 15 dk
	Yöntem	Sepet, 100 rpm Palet, 50 rpm veya gerekçelendirme ile 75 rpm	Sepet, 100 rpm Palet, 50 rpm	Sepet, 100 rpm Palet, 75 rpm
	Hacim	\leq 500 mL	\leq 900 mL	\leq 900 mL
	Ortam	0,1 N HCl veya enzimsiz SGF, pH 4,5 pH 6,8 veya enzimsiz SIF Jelatin kapsül veya jelatin kaplı tabletler için enzim kullanılabilir	0,1 N HCl veya enzimsiz SGF, pH 4,5 pH 6,8 veya enzimsiz SIF Jelatin kapsül veya jelatin kaplı tabletler için enzim kullanılabilir	Sınıf 1 ve 3 için: pH 1,2, pH 4,5 pH 6,8 Sınıf 2a için: pH 6,8'de hızlı çözünme; pH 1,2, 4,5 ve 6,8'de test ve referansın benzerliği Jelatin kapsül veya jelatin kaplı tabletler için enzim kullanılabilir
	Benzerlik	f_2 benzerlik faktörü veya diğer istatistik testleri %85/15 dk ise f_2 hesabı gerekmez f_2 benzerlik faktörü veya diğer uygun testler %85/15 dk ise f_2 hesabı gerekmez f_2 benzerlik faktörü veya eş değer istatistik kriteri %85/15 dk ise f_2 hesabı gerekmez		
	Birim sayısı	12	12	12
	Önerilen numune alma zamanları	5, 10, 15, 20, 30 dak	10, 15, 20, 30, 45 dk	10, 15, 20, 30 dk
	Seri sayısı	Belirtilmemiş	Test ve referans için birden fazla önerilir	Belirtilmemiş
	Sabit dozlu kombinasyonlar	İki etken madde de uymalı	İki etken madde de uymalı	Tek etken madde uysa da kabul edilebilir
	Biyomuafiyet bir doz için alındığında diğer dozların durumu	Belirtilmemiş	Biyomuafiyet tüm dozlar için istenmeli	Belirtilmemiş

ODT: Ağızda dağılan tablet; **BY:** Biyoyararlanım; **GİK:** Gastrointestinal kanal; **SGF:** Yapay barsak sıvısı; **SIF:** yapay mide sıvısı * Örneğin, bir ilacın bir ülkede piyasada en fazla 40 mg/tablet olarak yer aldığını, ancak bu ilacın en yüksek tedavi dozunun 120 mg olduğunu düşünürsek, FDA çözünürlük hesaplarını 40 mg üzerinden; EMA ve WHO ise 120 mg üzerinden yapmaktadır.²²

TABLO 2: FIP'deki biyomuafiyet değerlendirme raporlarının özeti.⁴³

Etken Madde	BCS Sınıfı	Risk	Biyomuafiyet Önerisi	Araştırmacıların Yorumu
Asetaminofen	3	Düşük	Evet	Ön koşul olarak "hızlı çözünme" ve üç pH'de test ve referans arasında benzerlik tavsiye edilir
Asetazolamid	Belirsiz	Olası DTI*	Hayır	Yetersiz çözünürlük ve permeabilite verisi, DTI sınırında
Asetilsalisilik asit	1	Düşük	Evet	ICH ve ilgili ülkelerin onayladığı asetilsalisilik asit içeren IR oral katı dozaj şekillerinde yer alan yardımcı maddeler ile formüle edilmesi şartıyla kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Asiklovir	3 4 (800 mg dozda)	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Amitriptilin hidroklorür	1 (WHO, EMA); 2 (FDA)	Düşük	Evet	Uygulanabilir olduğu yerlerde kılavuzda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Amodiakın hidroklorür	3 (WHO, EMA); 4 (FDA)	Düşük	Evet	Uygulanabilir olduğu yerlerde kılavuzda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde, aşırı yağlı yiyecekler ile birlikte tüketilmediği durumlarda
Amoksisilin trihidrat	1 (875 mg'a kadar) 2 (875-1000 mg) 4 (> 1000 mg)	Düşük	Evet (875 mg'a kadar)	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Atenolol	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Bisoprolol fumarat	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve çok iyi bilinen yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Klorokin fosfat	1 (Gerekli tüm pH'lerde çözünürlük verisi yok)	Bazı toksisite endişeleri	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Klorokin sülfat	1 (Gerekli tüm pH'lerde çözünürlük verisi yok)	Bazı toksisite endişeleri	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Klorokin hidroklorür	1 (Gerekli tüm pH'lerde çözünürlük verisi yok)	Bazı toksisite endişeleri	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Simetidin	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde ve raporda belirtilen yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Siprofloksasin hidroklorür	4	Uygulanabilir değil	Hayır	Çözünürlük ve permeabilite problemi
Kodein fosfat	1-3	Biyoeşdeğerlikten bağımsız olarak, hızlı metabolize edicilerde kodeinin morfine dönüşme riski	Evet	Toksosite riskinin biyoeşdeğerliği etkilemediği düşünülüyor WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Diklofenak potasyum	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
Diklofenak sodyum	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
Doksisiklin hiklat	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Efavirenz	2 - 4	Hatalı biyoeşdeğerliğe dair çok sayıda rapor	Hayır	Yetersiz permeabilite verisi, piyasadaki ürünlerin pH 6.8'de az çözünmesi
Enalapril maleat	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde

devamı...→

TABLO 2: FIP'deki biyomuafiyet değerlendirme raporlarının özeti (devamı).

Etambutol dihidroklorür	3	Oküler toksisitede DTİ	Evet	Etikette oküler toksite uyarısı olması ön koşuluyla ve kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Flukonazol	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Folik asit	2 - 4	Düşük	Hayır	Düşük çözünürlük ve doza bağımlı permeabilite
Furosemid	4	Düşük	Hayır	Çok sayıda biyoeşdeğersizlik raporu
İbuprofen	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
İzoniiazid	1 - 3	Düşük	Evet	Laktöz izoniiazidin bozunmasını hızlandırdığından yardımcı madde olarak kullanımından kaçınılmalı Yetersiz permeabilite verisi Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Ketoprofen	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
Lamivudin	3	Düşük	Evet	Sınıf 1 permeabilite kriterinin sınırındadır. Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Levetirasetam	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Levofloksasin	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve formülasyonda polisorbata bulunması durumunda referans ilaç ile kalitatif ve kantitatif olarak aynı olması koşuluyla
Meflokin hidroklorür	2 - 4	Düşük	Hayır	Yetersiz permeabilite verisi ve literatürde biyoeşdeğer çıkmayan çalışmalar bulunması
Metoklopramid hidroklorür	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Metronidazol	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Nifedipin	2	Düşük	Hayır	pH'den bağımsız çözünürlük sorunu nedeni ile
Piroksikam	2	Düşük	Evet	ICH ve ilgili ülkelerin onayladığı piroksikam içeren IR oral katı dozaj şekillerinde yer alan yardımcı maddeler ile formüle edilmesi şartıyla ve WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
Prednizolon	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve raporda belirtilen yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Prednizon	1	Düşük	Evet	En yüksek dozda (50 mg) çözünürlük kriteri bozuluyor, ancak biyomuafiyeti etkileme riski düşük görülmüştür. Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Primakin difosfat	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Propranolol hidroklorür	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Pirazinamid	3	Bazı tanımlamalara göre DTİ	Evet	Etikette karaciğer toksite uyarısı bulunması ön koşuluyla, kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Proguanil hidroklorür	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Kininin sülfat	1-3	DTİ	Hayır	DTİ olması ve kritik endikasyonu nedeni ile
Kininin sülfat	1-2	Terapötik seviyelerden çok yüksek olmayan konsantrasyonlarda doza bağlı toksite	Hayır	En yüksek dozun (300 mg) çözünürlük değeri pH 6,8'de yüksek, ancak pH 7,5'te değil Piyasadaki ürünlerin pH 6,8'deki çözünme hızı değerleri düşük.
Ranitidin hidroklorür	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Ribavirin	1-3	DTİ	Evet	DTİ olmasına rağmen, yayımlanan biyoeşdeğerlik çalışmaları ile biyomuafiyeti tekrar değerlendirilmelidir
Rifampisin	2	Hatalı biyoeşdeğerliğe dair çok sayıda rapor	Hayır	Düşük çözünürlüklü etken madde, ürünlerde açıklanamayan biyoeşdeğersizlik
Stavudin	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Verapamil hidroklorür	1-2	Düşük	Evet	Yüksek çözünürlük kriteri pH 6,8'de sağlanıyor, ancak pH 7,5'te sağlanmıyor Uygulanabilir olduğu yerlerde kılavuzda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Zidovudin (Azidotimidin)	1	Düşük, bazı biyoeşdeğerlik çalışmaları hatalı sonuçlar	Evet	Güncel WHO gerekliliklerine göre dikkatli yardımcı madde seçimi

* DTİ: Dar terapötik indeks

porlarının tamamına Uluslararası İlaç Federasyonu web sitesinde ulaşılabilen bu bileşiklerin değerlendirme özetleri Tablo 2'de görülmektedir.

Bergström ve ark.nın çalışmasında, 242 bileşik incelenerek BCS'nin kullanım potansiyeli araştırılmış ve bu sistemin tam bir verimle uygulanamadığı belirtilmiştir.²⁷ Çalışmada araştırılan 29 Sınıf 2 bileşiğin 18'inin biyoyumlu ortamlarda yapılan çözünme hızı çalışmalarında %85'ten fazla emilim kesri göstermesinin beklendiği belirtilmiştir. Çalışmada kastedilen biyoyumlu ortamlar Dressman ve ark.nın geliştirdiği açlık durumu yapay barsak sıvısı, pH 6,5 (FaSSIF)'tir. Sınıf 2 ilaçlar için WHO'nun önerdiği "pH 6,8'de hızlı çözünmeli" kriterinin yerine "FaSSIF ortamında hızlı çözünmeli" kriterinin daha gerçekçi sonuçlar vereceği ve BCS-temelli muafiyet ile elde edilen hızlı ve düşük maliyetli dosya başvurularının önünü açacağı vurgulanmıştır. Biyomuafiyette asıl amaç, in vivoyu en iyi şekilde taklit etmek olduğundan yalnızca pH değişikliği ile değerlendirilen çözünme ortamlarının yerine gastrointestinal sistemin karmaşık yapısını daha iyi yansıtan çözünme ortamlarının (lesitin ve safra tuzları gibi yapıları içeren biyoyumlu çözünme ortamlarının) kullanılması birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir.^{28,29}

Gelecekte BCS'nin iki fazlı sistemler veya yapay mide-barsak sistemleri gibi çoklu deneysel sistemleri kullanarak in vivoyu daha iyi yansıtan gelişmiş çözünme hızı testlerini kapsayacağı düşünülmektedir.²⁶

Alternatif çözünme yöntemi ve koşullarının yanında, ilerleyen zamanlarda alternatif permeabilite kriterlerinin de önem teşkil edeceği düşünülmektedir. Son yıllarda birçok araştırmacı, ilaçların emilimlerinin tahmin edilmesinde çeşitli in silico yöntemlerden yararlanmaktadır.³⁰ GastroPlus, GI-Sim, Simcyp Simulator ve Stella gibi farklı bilgisayar programları/modellemeleri ve yapay sinir ağları aracılığıyla birçok ilacın emilim tahmini gerçeğe son derece yakın sonuçlar vermektedir.^{31,32} Ayrıca, bu modellemeler yardımıyla yardımcı maddelerin de emilim ve permeabilite üzerine etkisi incelenebilmektedir.^{33,34}

Bunun yanında güncel araştırmalar BCS'nin pediatrik ilaçlara da uygulanabilirliğini araştırmaktadır. Bu amaçla, WHO'nun "çocuklar için temel ilaçlar listesi"nde yer alan ilaçlar, yaş gruplarına göre sınıflandırılıp BCS kriterlerine göre değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu şekilde yakın zamanda pediatrik BCS adı altında yeni bir sistemin ortaya çıkması da olasıdır.^{35,36}

Ayrıca, BCS'den hareketle çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi, BCS'nin permeabilite kriteri yerine ilaçların metabolize olma özelliklerinden yola çıkılarak hazırlanmış bir sistemdir.^{9,37} Bu sistem teori yerine gözlem ile şekillenen ve ilaçların majör eliminasyon yolları gibi geniş farmakokinetik bilgi gerektiren ve ilaçların taşıyıcı proteinler ve metabolik enzimler ile etkileşimleri gibi birçok parametreyi içeren bir sistemdir.³⁸ Li ve ark., bu sınıflandırmayı kullanarak hayvansal, bitkisel veya mikroorganizma kökenli 109 doğal ilacı sınıflandırarak birincil ve ikincil metabolitlerini değerlendirmişlerdir.³⁹

Bunun yanında BCS, oral ilaçlar için geliştirilmiş ve terapötik indeksi dar olan ilaçlar için uygulanamaz olsa da sistemin topikal ilaçlara uyarlandığı ve onkolojik ilaçların BCS temelinde değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur.^{40,41}

Mehta ve ark.nın çalışmasında, Ocak 2004-Mart 2017 tarihleri arasında FDA'ya 25 jenerik ilaç (etken madde bazında) ve 48 yeni ilaç için biyomuafiyet başvurusunda bulunulmuş ve bunların sırasıyla %92'si ve %58'i biyomuafiyet için onay almıştır. Bu da BCS-temelli biyomuafiyetin büyük oranda kabul gördüğünü desteklemektedir.⁴²

Sonuç olarak, sağlık otoriteleri tarafından biyomuafiyeti kabul edilen ilaçların sayısı her geçen gün artmaktadır ve bu ilaçlar Uluslararası İlaç Federasyonu (FIP) tarafından düzenli olarak değerlendirilerek öneri şeklinde yayımlanmaktadır.⁴³ WHO ise biyomuafiyet başvurusu için çeşitli formlar yayımlayarak firmaların başvuru işlemlerinde yol gösterici olmaktadır.^{44,45} Ülkemizde biyoyararlanım biyoeşedeğerlik kılavuzu yayım aşamasında olup, biyomuafiyette EMA'daki kriterlerin uygulanması söz konusudur. Japonya gibi bazı otoriteler

BCS-temelli biyomuafiyeti kabul etmese de günümüzde bu sistem oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Hatta bazı araştırmacılar in vitro biyoeşdeğerlik çalışmalarında ürünün performansının in vivo çalışmalardaki performansına göre daha iyi değerlendirilebildiğini savunmaktadır.⁴⁴ BCS-temelli muafiyet için ileride daha esnek koşullar sağlanacağı, bu sistemin Sınıf 2a ilaçları da kapsayacağı ve in vitro testler için biyoyumlu çözünme ortamları gibi alternatif koşullar üzerinde tartışılabileceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileye-

bilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Diren Sarısaltık Yaşın, Zeynep Şafak Teksin; **Tasarım:** Diren Sarısaltık Yaşın, Zeynep Şafak Teksin; **Denetleme/Danışmanlık:** Diren Sarısaltık Yaşın, Zeynep Şafak Teksin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Diren Sarısaltık Yaşın, Zeynep Şafak Teksin; **Analiz ve/veya Yorum:** Diren Sarısaltık Yaşın, Zeynep Şafak Teksin; **Kaynak Taraması:** Diren Sarısaltık Yaşın, Zeynep Şafak Teksin; **Makalenin Yazımı:** Diren Sarısaltık Yaşın, Zeynep Şafak Teksin; **Eleştirel İnceleme:** Zeynep Şafak Teksin.

KAYNAKLAR

- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical 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.10.
- 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; 2017. p.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; 2001. p.17.
- 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.27.
- World Health Organization (WHO). Technical Report Series. Proposal to Waive In Vivo Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms. (Annex 8 & Annex 7). No: 937. Geneva: WHO; 2006. p.45.
- Health Canada. Guidance Document: Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver. Canada: Health Canada Biopharmaceutics Guidance Document; 2014. p.17.
- Russian Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development. Methodological Recommendations for Drug Manufacturers on In Vitro Equivalence Test for Generic Drug Products according to Biowaiver Procedure. Moscow: 2010. p.19.
- Sarısaltık D, Teksin ZS. [Evaluation of the biopharmaceutics drug classification systems in waiver of the bioequivalence study: biopharmaceutics classification system, biopharmaceutical drug disposition classification system]. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci* 2012;(1):16-30.
- Shah VP, Amidon GL. 1995-backstory of BCS. *AAPS J* 2014;16(5):894-8.
- Amidon GL, Kou J, Elliott RL, Lightfoot EN. Analysis of models for determining intestinal wall permeabilities. *J Pharm Sci* 1980;69(12):1269-73.
- Amidon GL, Sinko PJ, Fleischer D. Estimating human oral fraction dose absorbed: a correlation using rat intestinal membrane permeability for passive and carrier-mediated compounds. *Pharm Res* 1988;5(10):651-4.
- Oh DM, Curl RL, Amidon GL. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model. *Pharm Res* 1993;10(2):264-70.
- Elliott RL, Amidon GL, Lightfoot EN. A convective mass transfer model for determining intestinal wall permeabilities: laminar flow in a circular tube. *J Theor Biol* 1980;87(4):757-71.
- Sinko PJ, Leesman GD, Amidon GL. Predicting fraction dose absorbed in humans using a macroscopic mass balance approach. *Pharm Res* 1991;8(8):979-88.
- Verbeeck RK, Musuamba FT. The revised 2010 EMA guideline for the investigation of bioequivalence for immediate-release oral formulations with systemic action. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15(3):376-88.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 1994. p.3.
- Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. Pharmaceutical and Food Safety Bureau; 2012. p.29.

19. Van Oudtshoorn JE, Garcia-Arieta A, Santos GML, Crane C, Rodrigues C, Simon C, et al. A survey of the regulatory requirements for BCS-based biowaivers for solid oral dosage forms by participating regulators and organisations of the international generic drug regulators programme. *J Pharm Pharm Sci* 2018;21(1):27-37.
20. Garcia-Arieta A, Gordon J. Bioequivalence requirements in the European Union: critical discussion. *AAPS J* 2012;14(4):738-48.
21. Benet LZ. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *J Pharm Sci* 2013;102(1):34-42.
22. Cardot JM, Garcia Arieta A, Paixao P, Tasevska I, Davit B. Implementing the biopharmaceutics classification system in drug development: reconciling similarities, differences, and shared challenges in the EMA and us-FDA-recommended approaches. *AAPS J* 2016;18(4):1039-46.
23. Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot JM. BCS biowaivers: similarities and differences among EMA, FDA and WHO requirements. *AAPS J* 2016;18(3):612-8.
24. Chen ML, Blume H, Beuerle G, Davit B, Mehta M, Potthast H, et al. The global bioequivalence harmonization initiative: summary report for EUFEPS International Conference. *Eur J Pharm Sci* 2018;111:153-7.
25. Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. The biopharmaceutics classification system: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *Eur J Pharm Sci* 2014;57:152-63.
26. Donovan MD, Polli JE, Langguth P, Tamai I, Vig B, Yu LX, Gordon L. Amidon: very sustained drug absorption. *J Pharm Sci* 2015;104(9):2650-63.
27. Bergström CA, Andersson SB, Fagerberg JH, Ragnarsson G, Lindahl A. Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? *Eur J Pharm Sci* 2013;57:224-31.
28. Yılmaz D, Teksin ZŞ. [New approaches to in vitro dissolution rate studies]. *FABAD J Pharm Sci* 2015;40(1):33-40.
29. Bou-Chacra N, Melo KJC, Morales IAC, Stippler ES, Kesisoglou F, Yazdaniyan M, et al. Evolution of choice of solubility and dissolution media after two decades of biopharmaceutical classification system. *AAPS J* 2017;19(4):989-1001.
30. Lennernäs H, Lindahl A, Van Peer A, Ollier C, Flanagan T, Lionberger R, et al. In vivo predictive dissolution (IPD) biopharmaceutical modelling and simulation: future use of modern approaches and methodologies in a regulatory context. *Mol Pharm* 2017;14(4):1307-14.
31. Hansmann S, Darwich A, Margolskee A, Aarons L, Dressman J. Forecasting oral absorption across biopharmaceutics classification system classes with physiologically based pharmacokinetic models. *J Pharm Pharmacol* 2016;68(12):1501-15.
32. Ewa KS, Paweł MA, Monika G, Katarzyna BK. A new computational approach to the classification of fluoroquinolones according to the biopharmaceutical classification system. *Curr Comput Aided Drug Des* 2016 Oct 14. [Epub ahead of print].
33. Chow EC, Talattof A, Tsakalozou E, Fan J, Zhao L, Zhang X. Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling to evaluate the impact of pharmaceutical excipients on oral drug absorption: sensitivity analyses. *AAPS J* 2016;18(6):1500-11.
34. Chakraborty S, Yadav L, Aggarwal D. Prediction of in vivo drug performance using in vitro dissolution coupled with STELLA: a study with selected drug products. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;41(10):1667-73.
35. Shawahna R. Pediatric biopharmaceutical classification system: using age-appropriate initial gastric volume. *AAPS J* 2016;18(3):728-36.
36. Batchelor H, Ernest T, Flanagan T, Klein S, Turner R, Fotaki N, et al. Towards the development of a pediatric biopharmaceutics classification system: results of a survey of experts. *Int J Pharm* 2016;511(12):1151-7.
37. 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.
38. Hosey CM, Chan R, Benet LZ. BDDCS predictions, self-correcting aspects of BDDCS assignments, BDDCS assignment corrections, and classification for more than 175 additional drugs. *AAPS J* 2016;18(1):251-60.
39. Li J, Larregieu CA, Benet LZ. Classification of natural products as sources of drugs according to the biopharmaceutics drug disposition classification system (BDDCS). *Chin J Nat Med* 2016;14(12):888-97.
40. Shah VP, Rădulescu FŞ, Miron DS, Yacobi A. Commonality between BCS and TCS. *Int J Pharm* 2016;509(1-2):35-40.
41. Tampal N, Mandula H, Zhang H, Li BV, Nguyen H, Conner DP. Biopharmaceutics classification system-based biowaivers for generic oncology drug products: case studies. *AAPS Pharm Sci Tech* 2015;16(1):5-9.
42. Mehta MU, Uppoor RS, Conner DP, Seo P, Vaidyanathan J, Volpe DA, et al. Impact of the US FDA biopharmaceutics classification system (BCS) guidance on global drug development. *Mol Pharm* 2017;14(12):4334-8.
43. International Pharmaceutical Federation (FIP). Biowaiver monographs. Available at: https://www.fip.org/bcs_monographs.
44. World Health Organization/Prequalification Team. General Notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-Based Biowaiver Application. WHO: Guidance Document; 2014. p.6.
45. World Health Organization/Prequalification Team. Application for a Biowaiver: Biopharmaceutics Classification System (BCS). Application Form; 2014. p.13.