

Klinik Biyodeşdeğerlik alışmalarının Klinik İlaç Metabolizması alışmalarına Katkısı

Contribution Review of Clinical Bioequivalence Studies Over Clinical Drug Metabolism Studies: Review

Yrd.Doç.Dr. Latif ZBAY^{a,b}

^aİyi Klinik Uygulamalar Kliniği,
Yeditepe niversitesi,

^bYeditepe niversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2011

*Bu derlemenin bir kısmı, 20. Ulusal
Farmakoloji Kongresi (4-7 Kasım 2009,
Antalya)'nde tebliğ olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Yrd.Doç.Dr. Latif ÖZBAY

Yeditepe Üniversitesi,

İyi Klinik Uygulamaları Kliniği, İstanbul,

TÜRKİYE/TURKEY

latifozbay06@hotmail.com

ÖZET İlaç metabolizması ile ilgili alışmalar, İlaçların ve organik bileşiklerin organizmadaki dönüşüm ürünlerinin kimyası, toksikolojisi, farmakolojisi, enzimolojisi ve bu alanda yapılan çalışmalara ait yöntemler hakkında yapılan çalışmaları kapsar. İlacın vücutta etkinliğinin belirlenmesinde, plazma düzeylerinin analizi ve etkin metabolitlerin gösterilmesi önemlidir. Biyodeşdeğerlik (BE), farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilifinden sonra biyoyararlanımlarının (hız ve derece) ve buna bağlı olarak; hem etkinlik, hem de güvenlilik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasıdır. Klinik BE çalışmalarında etken maddenin yanı sıra etkin metabolitler de değerlendirilmektedir. Etkin metabolitlerin birçoğunun plazma düzeyleri ana moleküle göre düşüktür. Birden çok etkin metaboliti olan İlaçlarda plazma düzeyi yüksek olan metabolit ölçülebilir. Klinik BE çalışmalarında, doğrusal olmayan farmakokinetik özellikleri olan İlaç, n İlaç ve metabolitleri olan bir İlaçla yapılan klinik BE çalışmalarında, etkin metabolitin plazma derifimleri mutlaka ölçülmelidir. Ayrıca n İlaç düşük plazma derifimine sahipse, hızlı atılıyorsa ve yüksek değifkenlik gösteriyorsa ana molekül ölçülmeden yalnızca etkin metabolit ölçülebilir. Klinik olarak yapılan İlaç metabolizasyonu çalışmalarından bazıları; metabolit oranlarının belirlenmesi, metabolizasyondaki genetik farklılıkların etkileri, dış etkenlerin (yiyecek, vre, efor gibi) farmakokinetik eğrilere ve metabolizasyona etkileri çalışmalarıdır. Bu derlemenin amacı, klinik BE çalışmalarının, çalışma tasarımı, gönüllü belirlleme ve çalışma protokolünün uygulanmasındaki standardizasyonları ile insanlardaki İlaç metabolizasyonu ile ilgili alışmaları etkileyebilen nedenleri en aza indirebilmesi nedeniyle, en doğru sonuçları verebilecek alışmalar olabileceğini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Teraptik eşdeğerlik; biyotransformasyon

ABSTRACT Studies concerning drug metabolism include chemistry of transition products of drugs and organic substances in organism, toxicology, pharmacology, enzymology and studies of techniques used in this area. Analysis of plasma levels and showing active metabolites are important in determination of efficiency of the drug substance in body. Bioequivalence (BE) can be defined as, two pharmaceutical products are bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent and their bioavailabilities (rate and extent of availability) after administration in the same molar dose are similar to such a degree that their effects, with respect to both efficacy and safety, can be expected to be essentially the same. In BE studies, active metabolites are being evaluated besides active ingredient. In most of the active metabolites, plasma levels are lower than main molecule. In drugs with more than one active metabolite, the metabolite with a high plasma level can be measured. In BE studies, when there are drug, pro- drug and metabolites with non linear pharmacokinetics, plasma concentrations of active metabolite should definitely be measured. Moreover, if the pro-drug has a low plasma concentration, rapidly excreted and shows high variation, active metabolite can be measured without measuring main molecule. Some of the studies about drug metabolism are determination of drug metabolite ratios, effects of genetic differences on metabolism, and effects of external factors (eg. food, smoking etc.) on pharmacokinetic curves and metabolization. The aim of this review is to emphasize that clinical BE studies are studies which can give the most accurate results, due to their minimizing the factors affecting the drug metabolism, by their standardizations in determination of volunteers and study protocol.

Key Words: Therapeutic equivalency; biotransformation

İlaçlar vücuda uygulandıkları yollardan emilir, dolaşıma katılır, etki yerine ulaşır, etkilerini gösterirler ve bazı kimyasal değişikliklere uğrayarak veya değişmeden vücuttan atılırlar.

İlaçların, vücutta bazı özel enzimlerin etkisi ile kimyasal değişikliklere uğramasına ilacın metabolize edilmesi (biyotransformasyon) denir. Biyotransformasyon sonucu ilaçlar daha az etkili veya etkisiz bileşikler biçimine gelebilirler, buna biyo-inaktivasyon denir. Bazen de ilaçlar biyotransformasyon sonucu daha etkili ve/veya daha toksik bileşiklere (örneğin; kodein ve kodeinin metaboliti olan morfin) dönüşürler.^{1,2} Buna biyoaktivasyon denir. Biyotransformasyon sonucu oluşan bileşiklere metabolit adı verilir. İlaçların bazı metabolitleri etkisiz, bazıları etkin maddelerdir. Bazı ilaçlar, ana ilaç ile aynı farmakolojik etkinliği gösteren ve etkin metabolit olarak adlandırılan, reaktif veya farmakolojik olarak etkin veya toksik metabolitlere dönüşebilirler. Etkin metabolit ana bileşiğe göre daha güçlü ve/veya daha uzun süren bir etki gösterebilir.¹⁻³

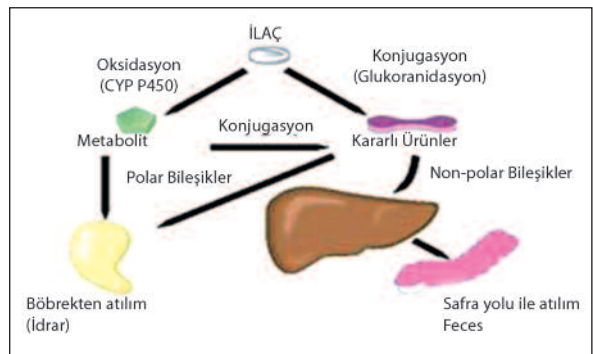
İlaçların, vücuttaki biyotransformasyonlarında emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksikolojik özellikleri önemli rol oynar. Metabolitler ilaç geliştirme çalışmaları sırasında saptanarak etkinlikleri belirlenir ve kan düzeyleri, terapötik etkiye katkıları açıklanır.

Bazen terapötik etkisi olmayan bir bileşik vücutta biyotransformasyon sonucu terapötik etkili biçime metabolizasyon sonucu gelir. Bu tür ilaçlara ön ilaç adı verilir [örneğin; kortizon (ön ilaç) – prednizolon (metabolit)].² Ön ilaç etkisiz biçimde vücuda verilir ve daha sonra vücutta etkin biçime dönüşür. Ön ilaç şekli, molekülün kendi özelliği olabileceği gibi bazen de gastrointestinal sistemden emiliminin artırılması, uygulama yerinden emiliminin yavaşlatılması, ilaç dayanıklılığının artırılması, tat vb. gibi bazı özelliklerinin maskelenmesi gibi birçok olumlu etkiyi sağlayabilmek için tasarlanabilirler.¹⁻³

İlaçların metabolize edilmesiyle yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar, vücuttan atılmalarını kolaylaştıracak [hidrofilik (suda çözünürlüğü yüksek)] biçimlere çevirilirler. Böbrekler hücre zarın-

dan geçen ve distal tübüllerden tekrar emilen yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçları etkili bir şekilde elimine edemez. Bu yüzden yağda çözünen ilaçlar önce karaciğerde metabolize edilirler (Şekil 1).

Molekül büyüklüğü ne kadar küçük ise ve yağda çözünürlüğü ne kadar çok ise, emilim o kadar hızlı olur. Bu olay yağ/su dağılım katsayısı ile ifade edilir. İki fazlı bir sistemde ilacın yağ fazında çözünen miktarının su fazında çözünen miktarına oranıdır. İlacın farmasötik şekli de emilimi etkiler. Tablet, draje gibi katı farmasötik şekillerde verilen ilaç emiliminden önce, bu farmasötik şeklin dağılması ve ilacın çözünmesi gerekir. Bu olayın hızı, emilim hızını etkiler. Süspansiyon ve emülsiyonların emilimi de ilacın tek başına çözünmüş olarak bulunduğu solüsyonlardan daha yavaş olur. Ayrıca ilacın derişimi de emilim hızını etkiler. İlacın uygulandığı yerdeki derişimi yüksek olursa emilim daha hızlı olur. Oral yoldan uygulamayı takiben ilaç ince bağırsaktan emilir ve portal sistem ile metabolize edileceği karaciğere geçerler. Bu duruma ilk geçiş etkisi denir. İlk geçiş etkisi ilacın biyoyararlanımını azaltabilir veya ön ilaç gibi etkin bir metabolitin ortaya çıktığı durumlarda biyoyararlanımını arttırabilir. Karaciğer, ksenobiyotiklerin (ilaçlar ve ekzojen bileşikler) ve endojen bileşiklerin metabolizmasındaki temel bölgedir, fakat bazı ilaçlar böbrekler, deri, akciğerler ve bağırsaklarda metabolize edilebilirler. İlaçlar gastrik asit, sindirim enzimleri veya bağırsak duvarındaki bazı enzimlerle metabolize olabilirler.¹⁻³ Bazı oral uygulanan ilaçlar karaciğerden çok bağırsaklarda metabolize olabilirler. İlk geçiş etkisinin oral



ŞEKİL 1: İlaç metabolizması şeması.

(Renkli hali için Bkz. <http://eczacilikbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

alınan ilacın biyoyararlanımını kısıtladığı durumlarda, etkin terapötik kan düzeylerine ulaşmak için alternatif uygulama yollarına geçilebilir (örneğin; parenteral uygulamalar). İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimler subelüler düzeyde endoplazmik retikulum, mitokondri, sitozol, lizozom, plazma zarı ve nükleer zarfta bulunur. Granüllü endoplazmik retikulum protein sentezinde rol oynarken düz endoplazmik retikulum oksidatif ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerden zengindir. İlaç metabolizasyonundaki birçok enzim karaciğer ve diğer dokulardaki endoplazmik retikulumun yağda çözünürlüğü yüksek olan zarında yerleşmiştir.

İlaç metabolizması en komplike farmakokinetik özelliklerden biridir. Genetik, çevresel ve fizyolojik etkenler ilaç metabolizmasını etkileyebilirler. Metabolize edilen ilaçların oranı serbest ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu durum, birim zamanda sabit miktarda ilacın metabolize olduğunu gösterir.

İlaçların vücutta maruz kaldıkları enzimatik etkileşimler ve kimyasal değişimler dört ana grupta toplanır. Bunlar; yükseltgenme, indirgenme, kopma ve birleşmedir.² Karaciğerde metabolizasyon Faz I ve Faz II tepkimeleri ile olur.¹⁻³

Faz I tepkimeleri; yükseltgenme, indirgenme, kopma, asetillenme vb.

Faz II tepkimeleri; birleşme

Faz I tepkimeleri, sitokrom P (CYP) 450 enzim sistemini kullanarak tepkimeleri gerçekleştirir.

Faz I ile ilacın farmakolojik etkinliği azalabilir, artabilir veya değişmeden kalabilir. Yükseltgenme tepkimelerinin büyük kısmı hepatositlerdeki mikrozomal CYP enzimleri tarafından yapılır.¹⁻³ CYP enzimleri, çok sayıda enzimden ve onların izoenzimlerinden oluşan geniş bir ailedir. Bu enzimler, 300'den çok amino asit rezidüsü içeren hem içerikli peptidlerdir. Etkin noktaları demir (Fe) iyonudur. Çoğunun sentezini kontrol eden bireysel genlerin yapıları, kromozomal ve subkromozomal yerleşimleri belirlenmiştir. CYP enzimleri karaciğerde değişik miktarlarda bul-

nurlar. Bu durum, farklı enzimlerle yıkılan ilaçların metabolizma hızlarının farklı olmasına yol açan etkenlerden biridir. CYP enzimlerinin karaciğerdeki miktarı, kişinin beslenmesine, çevresel etkenlere, cinsiyetine göre bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Ayrıca bireylerarası enzim miktarı ve etkinliği bakımından genetik polimorfizme bağlı değişkenlikler de vardır.^{4,5} Faz I'de oluşan diğer bir tepkime indirgenmedir. NADPH, FAD veya diğer flavinlerin yardımıyla oluşur (ketonların primer veya sekonder alkollere dönüşmesi, aldehitlerin alkole dönüşümü ve çift bağların doyurulması vb.). Bir diğer faz I tepkimesi kopmadır. Bu tepkime ilaç molekülünden bir grubun kopması veya molekülün iki ayrı moleküle ayrılması ile oluşur (hidroliz, dekarboksillenme, dealkillenme vb.). Faz I tepkimesi yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçları suda çözünen işlevsel gruplardan (örneğin; -OH, -COOH, -SH, -O-, NH₂) birinin süstitüsyonu ile suda çözünürlüğün artmasını sağlar. Oluşan metabolit Faz I'de yeteri kadar suda çözünen duruma dönüşmüş ise böbrekten atılabilir.

Faz I'in hemen sonrasında oluşan Faz II, birleşme tepkimelerini içerir. Faz II tepkimeleri ile, yağda çözünürlüğü yüksek olan metabolit, glukuronik asit, sülfirik asit, asetik asit veya bir amino asit gibi endojen bir substrat ile birleştirilerek, daha çok suda çözünebilen ve terapötik olarak etkisiz bileşiklere dönüştürülür. Glukuronidasyon en sık oluşan ve en önemli birleşme tepkimesidir.¹⁻³

Yeni ilaç sentezi ve geliştirme; metabolik profile, toksisiteye, stero-selektif metabolizmaya ve yeni ilaç adaylarının farmakokinetik özelliklerine odaklanmıştır. İnsandaki toksikolojik çalışmalarda, ilaçları metabolize eden enzimlerin ilaç metabolizmasındaki yerinin araştırılması, önemli bir araştırma alanıdır.^{4,5}

İlacın dozu ve uygulama sıklığı, ilacın kan ve doku düzeylerini değiştirir. Ayrıca ilacın dağılımı, metabolizasyonu ve eliminasyonundaki kişisel farklılıklar genetik ve genetik olmayanlar olarak ayrılabilir. Genetik olmayan farklılıklar arasında; yaş, cinsiyet (örneğin; etanol, propranolol, bazı

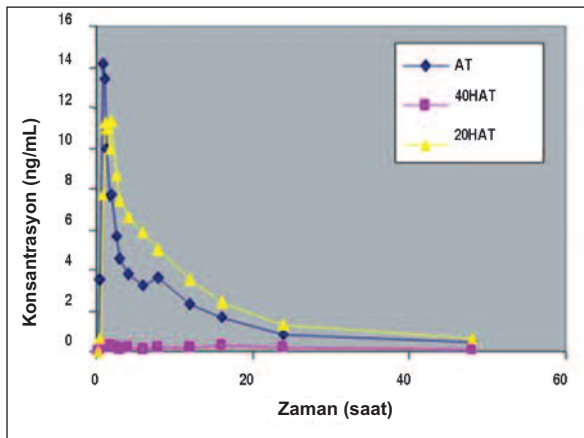
benzodiazepinler, östrojen ve salisilatlar), karaciğer fonksiyonu, sirkadiyen ritmi, vücut sıcaklığı, beslenme [örneğin; tütülenmiş gıdalar, turpgillerden olan sebzeler (lahana, brokoli, karnabahar, brüksel lahanası vb.)] ve çevresel etkiler olarak değişebilir. Bu etkenler ilaç metabolizmasının inhibitörleri veya uyarıcıları olabilirler. CYP 1A enzimini indüklerken; greylift suyu, CYP 3A enzimini inhibe ederek, birlikte uygulandıklarında aynı enzimlerle metabolize olan diğer ilaçların metabolizmalarını engellemektedir. Sigara içenler, bazı ilaçları sigara içmeyenlere göre daha hızlı metabolize ederler. Bu farklılıklar özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda etkili ve güvenli ilaç dozunu belirlemeyi zorlaştırırlar.^{4,5} Metabolizasyon oranındaki kişisel farklılıklar ilacın kendi yapısına da bağlı olabilmektedir. İlaçların şüpheli farmakolojik veya toksik etkinlikleri, genç erişkinlere oranla yaşlı ve çok genç toplumda daha çok görülmektedir. Yavaş ilaç metabolizması, metabolik enzimlerin düşük etkinliğine veya gerekli endojen kofaktörlerin düşük yararlanımına bağlı olabilir.

BE, farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmişinden sonra biyoyararlanımlarının ve böylece etkilerinin hem etkinlik, hem de güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasıdır.^{1,4} Klinik BE'de, test ilaç ve referans ilaç için karşılaştırılan farmakokinetik parametreler [etken

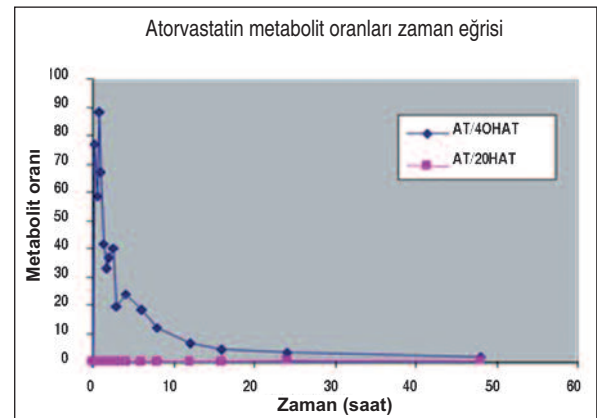
maddenin kandaki en yüksek derişimi (C_{maks}), eğri altı alan (EAA), C_{maks} 'a ulaşılabilmesi için geçen süre (T_{maks})] terapötik eşdeğerliği göstermekte ve farmasötik kalite için in vivo kanıt özelliği taşımaktadır. BE'nin genel amacı; jenerik formülasyonun referans ilaçla benzer etki ve güvenilirlik özelliklerini taşıdığını göstermektir. BE çalışmaları, orijinal ilaç yerine jenerik ilacın güvenli bir biçimde kullanılabilceğinin göstergesidir (Şekil 2).

Klinik BE çalışmalarında ilacın plazmadaki doz-yanıt eğrisi, ilacın emilim ve eliminasyon oranını değerlendirmek için kullanılır. Bu çalışmalarda değerlendirme, genellikle etken madde derişiminin ölçülmesi üzerinden yapılmaktadır. Bunun nedeni C_{maks} ve EAA değerlerinin, formülasyonlar arasındaki farkı değerlendirmede metabolitlerden daha duyarlı olmasıdır. Ancak bazı durumlarda etken madde ve metabolitleri veya yalnızca metabolitler ile eşdeğerlik değerlendirilmektedir.

Etkin metabolitlerin çoğunun plazma düzeyleri ana moleküle göre düşüktür. Birden çok etkin metaboliti olan ilaçlarda, plazma düzeyi yüksek olan metabolit ölçülebilir.⁶⁻⁸ Doğrusal olmayan farmakokinetik özellikleri olan ön ilaç ve metabolitlerin varlığında, kendisi etkin olmadığı durumda metaboliti etkin olan ön ilaçlarla yapılan BE çalışmalarında, ana molekül ve etkin metaboliti analiz



ŞEKİL 2a: Atorvastatin ve atorvastatin metabolitlerinin farmakokinetik eğrileri. (Renkli hali için Bkz. <http://eczacilikbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 2b: Atorvastatin/atorvastatin metabolitleri oranlarının zamana göre karşılaştırılması.

(Renkli hali için Bkz. <http://eczacilikbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

edilerek, farmakokinetik parametreler değerlendirilmelidir.⁹ Ön ilaçlarda, ana molekül ve etkin metabolit/metabolitlerin farmakokinetiği doğrusal ise ana molekülün biyoeşdeğerliğinin gösterilmesi tercih edilmektedir. Bu durumda etkin metabolitlerin ölçülmesi gerekli değildir. Bu durumda ana molekül, etki ve güvenlik açısından etkisiz olduğundan, ölçülmesi gerekmez. Düşük plazma derişimine sahip, hızlı elimine olan ve yüksek değişkenlik gösteren bazı ön ilaçlarda ana molekülün biyoeşdeğerliğini sonuçlandırmakta güçlükler vardır. Bu durumda ana molekül ölçülmeden, ana etkin metabolit ölçümü yeterlidir.⁸⁻¹¹ Metabolit, ilacın etki ve güvenliğine anlamlı bir katkıda bulunuyorsa hem ana molekül hem de metabolit ölçülmelidir. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), metabolitler içinde ana molekülde belirlenen C_{maks} , $AUC_{0-tlast}$ (ilacın ilk uygulanmasından başlayıp son örnekleme zamanına kadar elde edilen plazma derişim-zaman eğrisinin altında kalan alan) ve $AUC_{0-∞}$ (sonsuz ekstrapole edilen plazma derişim-zaman eğrisinin altında kalan alan) ölçümleri önermektedir. Ana molekül ve metabolitlerinin plazma derişimleri, hem terapötik etki hem de biyoeşdeğerlik için çok büyük önem taşımaktadır.^{1,4}

Klinik BE çalışmaları, ilacın farmakokinetik özelliklerinin doğru şekilde belirlenmesi için tasarlanan en uygun çalışmalardır. BE çalışmaları iki aşamalıdır. Birinci aşamada, standardize edilmiş koşullarda sağlıklı gönüllülere test (BE'i araştırılan ilaç) ve orjinal (referans) ilaç verilir. İkinci aşamada, ilaç için uygun arınma (washout) sürecinin ardından aynı gönüllülere çalışma protokolünde belirlenen ve birinci aşamada da uygulanan standart koşullarda, birinci aşamada test ilacı alan gönüllüye referans ilaç, referans ilacı alan gönüllüye test ilaç verilir. Bu yolla ilacın farmakokinetiğini etkileyecek her türlü etken minimuma indirgenecek şekilde çalışmalar tasarlanmaktadır. Bu etkenler; ilacın metabolizasyonunu etkileyen yiyecekler, fiziksel aktivite, sigara, alkol, heyecan vb.dir. Çalışmalar, sağlıklı gönüllülerle (fizik muayene sonucunda herhangi bir patoloji saptanmayanlar, rutin laboratuvar test sonuçları klinik çalışma açısından uygun olanlar, araştırmacı ile iletişim kurabilecek olanlar, beden kitle indeksi

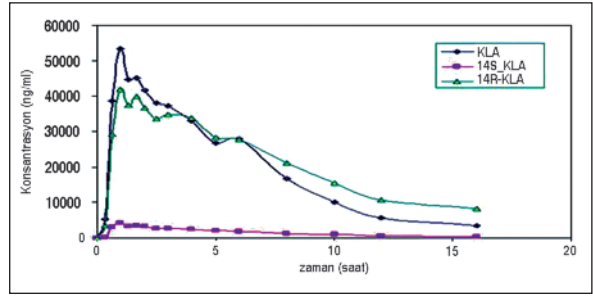
17,1-29 kg/m² olanlar) yapılmaktadır.^{9,12} Katılması uygun olan gönüllüler bir gece önce kliniğe yatırılırlar. Kliniğe giriş yapılan gece kalorisi ve miktarı belirlenmiş standart bir öğün alırlar. İlaç uygulamasından önce 10-12 saatlik bir açlık dönemi geçirirler. Tok alınması gereken ilaçlarda bu açlık periyodundan sonra sabah standart bir kahvaltı (~650 kcal) verilir, daha sonra ilaç uygulanır. Katılımcıların klinikte kalış süreleri boyunca aldıkları sıvı miktarı ve yedikleri besinler belirlidir. İlaç metabolizmasını bozacak uygulamalarda bulunmazlar. Belirlenen sayı ve hacimdeki kan örneklerini, belirlenen saatlerde aksatmadan verirler.^{9,12} Ana molekül ve gerekiyorsa etkin metabolitinin kan düzeyleri, ilacın farmakokinetik parametreleri [C_{maks} , T_{maks} , eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$)] göz önüne alınarak belirlenen kan alma saatlerinde toplanan kan örneklerinde saptanan ilacın plazma derişimleri ile belirlenen ilacın farmakokinetik eğrisi oluşturulur. Bu kan örneklerinde orjinal ve test ilacın farmakokinetik parametreleri karşılaştırılarak biyoeşdeğerliğine karar verilir.^{1,4,9,12} Bu çalışmalarda ilaç metabolizasyonunu etkileyen birçok etken büyük ölçüde standardize edildiğinden, kişiler arasında farklı bulunan plazma ilaç konsantrasyonu düzeylerinin genetik metabolizasyon farklarından ileri geldiği düşünülmektedir.

Farmakokinetik parametrelerin araştırıldığı bazı klinik ilaç çalışmalarında ve klinik BY/BE çalışmalarında farmakokinetik eğrinin belirlenmesi zorunludur. Metabolit sentezi, metabolit profilinin belirlenmesi için yapılan farmakokinetik çalışmalarda, etkin metabolitler için tasarlanan farmakolojik etkinlik testlerinde, metabolit miktarlarının belirlenmesinde, CYP etkinliklerinin ve polimorfizmlerinin belirlenmesinde ve toksikolojik testlerde önemli aşamalardır.

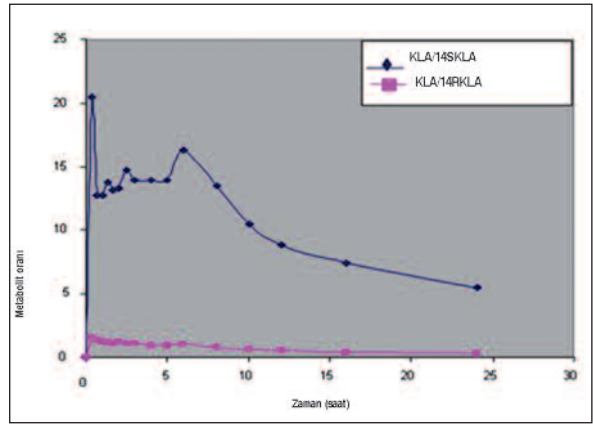
Duyarlı ve özgül analitik yöntemlerden, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, kütle spektrometrisi (HPLC-MS/MS) ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-ultraviyole spektrofotometrisi (HPLC-UV) yöntemleri, ilacın vücut sıvılarındaki analizlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden HPLC-MS/MS sistemleri nanogram

(10^{-9} g), pikogram (10^{12} g) düzeylerinde ilaçları analiz edebilecek duyarlılığa sahiptir. Örneğin; Yeditepe Üniversitesi İyi Klinik Uygulamaları İyi Laboratuvar Uygulamaları Merkezi'nde yapılan bir çalışmada atorvastatin ve atorvastatinin 4-hidroksiatorvastatin, 2-hidroksiatorvastatin metabolitleri 36 kişi ile yapılan çalışmada birlikte değerlendirilmiştir (Şekil 2a). Bir diğer çalışmada klaritromisin metabolitleri 14-(R)hidroksiklaritromisin (etkin metabolit) ve 14-(S)hidroksiklaritromisin (BE çalışmalarında analizine gerek yoktur) 36 sağlıklı gönüllüde plazma düzeyleri HPLC-MSMS yöntemi ile ölçülmüştür (Şekil 3a).¹³ Ölçülen değerler ana molekül ile karşılaştırılarak farmakokinetik parametreler (C_{maks} , EAA) değerlendirilmiştir. Aynı kişide test ve referans ilaca ait farmakokinetik değerler uyumlu çıkarken, kişiler arasında bu değerlerde farklılıklar olduğu görülmüştür. Ana molekül ile metabolitlerin oranları grafiğe geçirildiğinde, farmakokinetik eğriye benzer bir eğri gözlenmekle beraber sapsmalar da göze çarpmaktadır (Şekil 2b-3b). Bu sapsmalar, absorpsiyon fazındaki değişikliklerden ve ilacın farklı hızlarda metabolizasyonundan kaynaklanmaktadır. Diğer dış etkenler klinik BE çalışmalarında standardize edildiğinden, bu durum bahsedilen ilaçların metabolizasyonunda rol alan CYP 3A4 polimorfizimi ile açıklanabilir.¹³ CYP 3A4 polimorfizimleri, enzimin etkinliğini değiştirdiğinden metabolizasyon hızı da değişmektedir.

Sonuç olarak, klinik BE çalışmaları; çalışma tasarımı, katılımcı belirleme ve çalışma protoko-



ŞEKİL 3a: Klaritromisin ve klaritromisin metabolitlerinin farmakokinetik eğrileri. (Renkli hali için Bkz. <http://eczacilikbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 3b: Klaritromisin/klaritromisin metabolitleri oranlarının zamana göre karşılaştırılması. (Renkli hali için Bkz. <http://eczacilikbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

lünün uygulanmasındaki standardizasyonlarıyla ilaç metabolizasyonu ile ilgili klinik çalışmalarda, metabolit oranlarının belirlenmesinde, metabolizasyondaki değişkenleri en aza indirebilmesi nedeniyle en doğru sonuçları verebilecek çalışmalardır.

KAYNAKLAR

- Gonzalez FJ, Tukey RH. Drug metabolism. In: Brunton L, Lazo JS, Parker K, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2006. p.71-91.
- Kayaalp SO, Yaşar Ü. [Drug biotransformation]. Kayaalp SO editor. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2009. p.40-52.
- Rollas S. In vivo metabolism in preclinical drug development. In: Gad SC, ed. Preclinical Development Handbook. 1st ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2008. p.829-51.
- Kelling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. Houston: Mc Graw-Hill; 2006. p.93-115.
- Bozkurt A, Babaoğlu M. [Pharmacogenetics]. Kayaalp SO, editör, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2009. p.117-26.
- Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The role of metabolites in bioequivalence. Pharm Res 2004;21(8):1331-44.
- Jackson AJ, Robbie G, Marroum P. Metabolites and bioequivalence: past and present. Clin Pharmacokinet 2004;43(10): 655-72.
- Jackson AJ. The role of metabolites in bioequivalency assessment. III. Highly variable drugs with linear kinetics and first-pass effect. Pharm Res 2000;17(11):1432-6.

9. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Guideline On Investigation of Bioequivalence. London: EMA; 2008. p.9-10.
10. Chen ML, Jackson AJ. The role of metabolites in bioequivalency assessment. II. Drugs with linear pharmacokinetics and first-pass effect. Pharm Res 1995;12(5): 700-8.
11. Chen ML, Jackson AJ. The role of metabolites in bioequivalency assessment. I. Linear pharmacokinetics without first-pass effect. Pharm Res 1991;8(1):25-32.
12. 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.
13. Unal D, Fenercioglu A, Ozbay L, Ozkirim B, Erol D. The effect of hydroxy metabolites of clarithromycin to the pharmacokinetic parameters, and determination of hydroxy metabolites ratio of clarithromycin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2008;33(4):243-6.