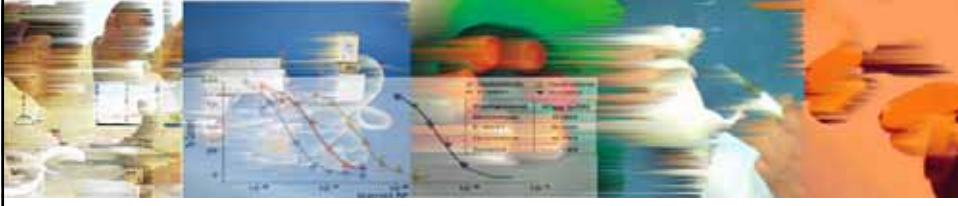


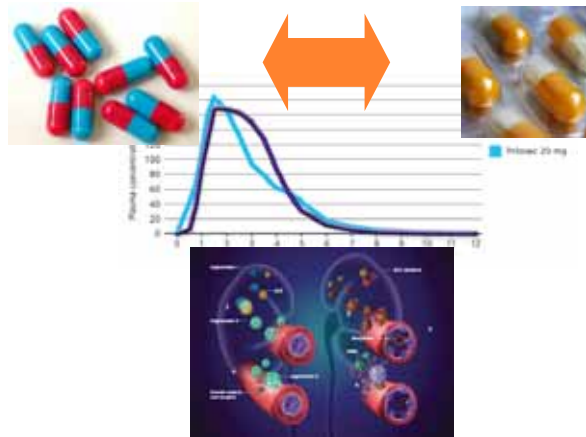
# Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Farmakokinetik ve Farmakodinamik Kavramların İrdelenmesi



Dr. Tambay Taşkın  
24 Ekim 2007

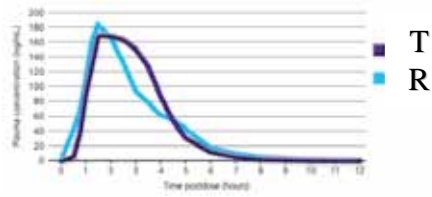
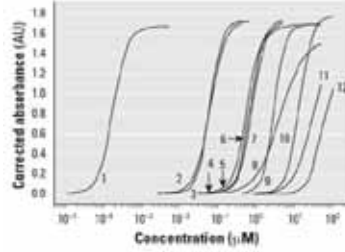
## Biyoeşdeğerlik

“Farmasötik olarak eşdeğer olan iki müstahzarın aynı molar dozda verilışinden sonra biyoyararlanımlarının (hız ve derece) ve böylece etkilerinin hem etkinlik ve hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olması”



## Farmakodinamik Bulgular Biyoeşdeğerlik Çalışma Tasarımı

- Farmakokinetik ve Farmakodinamik çıkış noktaları - çalışma tasarımı
- Aktif metabolit
- Yitilik seçimi
- Toksikokinetik- Toksikodinamik

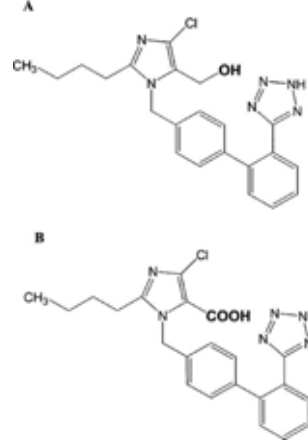


## Metabolit - Ana Bileşik

- Ana molekül veya metabolitinin tedavi edici etkilerden sorumlu hedef moleküllere bağlanma afinitesi, metabolit ölçümüne dayalı bir biyoeşdeğerlik değerlendirilmesinin yapılabilmeyeceğine karar verdirici bir unsur olarak görülür - örn. Losartan
- a priori bir *Biyoeşdeğerlik-Terapötik Eşdeğerlik* çıkış noktasından (biyoeşdeğerse terapötik olarak da eşdeğerdir), farmakodinamik kanıtlarla güçlendirilerek doğrusanmış bir tasarıma götürmesi açısından büyük önem taşır.

## Ana Bileşik - Metabolit? Veya her İkisi?

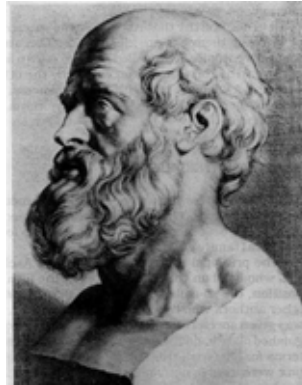
- A ilacının B metaboliti ana bileşiğe kıyasla hedef reseptöre 10- ile 40-kat daha yüksek bir potensle bağlanır
- Terapötik etkiden A ve B birlikte sorumlu olmakla birlikte B' nin etkinlikteki rolü çok daha yüksektir
- O halde, metabolite ait primer farmakokinetik parametreler, BE değerlendirmesinde çok daha ağırlıklı karar verdirici bir unsur sayılabilir



## Emniyet

### Primum non nocere!

- Gönüllü Emniyeti Örneğinin reseptörler, iyon kanalları, enzimler v.b. hedef proteinler üzerinde antagonist etki yapan herhangi bir ilacın IC50 değerlerinden yola çıkarak en uygun yitiliğin tespitinden, sağlıklı gönüllülerde olası risklerin belirlenmesine kadar daha birçok problem farmakologları ve biyoşeydeğerlik deney tasarımcılarının çözümüne ihtiyaç duyabilir



## Gönüllü Emniyeti ve Etik

- hERG çalışmaları olası bir potasyum kanal blokajı gösteriyorsa molekülün IC50 değeri uygun yitiliğinin seçilmesinde önemli rol oynayabilir
- FDA "Orange Book" RLD, tespit edilmiş yitilikler açısından kanun gibi gözüküyor olsa da, bilimsel veriler ve etik kaygıların yoğunluğuna bağlı olarak değişim gösterebilir.
- Örneğin karvedilol için belirlenen 25mg'lık RLD, FDA kararı ile 12.5mg'a; 200 mg olan lamotrijin ise 25 mg'a düşürülmüştür.
- Bunda farmakodinamik bulgular ve farmakovijilans verileri göz önüne alınmıştır



Members Only  
Animation Factory.com

## RLD - Referans İlaç Listesi

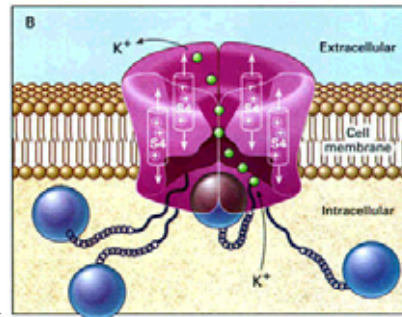
- AB **No** LAMOTRIGINE TABLET; ORAL 100MG LAMICTAL GLAXOSMITHKLINE
- AB **No** LAMOTRIGINE TABLET; ORAL 150MG LAMICTAL GLAXOSMITHKLINE
- AB **No** LAMOTRIGINE TABLET; ORAL 200MG LAMICTAL GLAXOSMITHKLINE
- AB **Yes** LAMOTRIGINE TABLET; ORAL 25MG LAMICTAL GLAXOSMITHKLINE

## RLD

- Avrupa Birliđi ise FDA-RLD bağlamında bir adım geri gözükmekte ve yayınlanmış benzer bir listeye sahip gözükmemektedir.
- RLD Bazı durumlar, yalnızca bir test preparatının inovatör referansı ile plazma düzeylerinin karşılaştırılması ile sınırlı olmayabilir.
- Farmakodinamik ve klinik parametrelere dayalı bir karşılaştırmaya gereksinim duyulabilir. Bu gereksinim bir preparatın bazen sistemik dolaşıma geçmeden doğrudan hedef organa verilmesi, bazen de analitik problemlerin yaşatacağı zorluklar sonrası ortaya çıkmaktadır.
- RLD Yalnızca klinik farmakologlar değil, deneysel farmakologların da bu tasarım aşamasında yönetmeliklerle çizilen ana çerçeve içindeki bilimsel ve incelikli duvarları belirlemek adına daha çok işleri vardır.

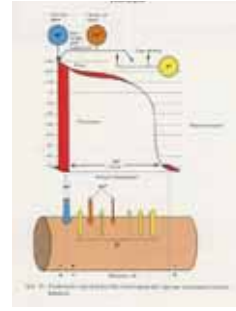
## BE Çalışmaları

- Biri diđerinin yerine geçebilme Zarar vermemek gönüllü insan deneylerinde birincil prensip Helsinki Bildirgesi
- Doz orantısal preparatlarda "PK doğrusallık var ise en yüksek doz referans yitilik olarak seçilir" eğilimi bu tip ilaçlar için geçerliliğini yitirmiştir
- Sağlıklı deneklerde hERG sonuçları lamotrijinin I(Kr) blok potansiyeli ile olası riskleri değerlendirmemizi gerekli kılar



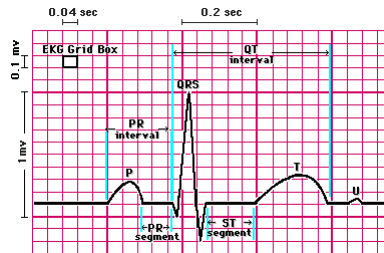
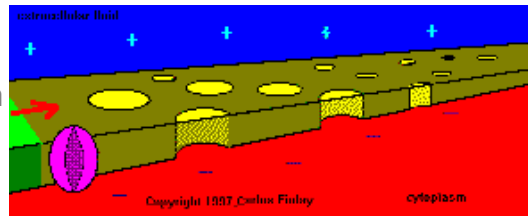
## Emniyet Faktörü- Farmakodinamik Yaklaşımlar

- IC50 ve IC20 229 ve 21 microM
- hERG IC50/terapötik serbest ilaç fraksiyonu oranı <30
- Aritmojenik potansiyeli yordamak zor değildir



## BE Dökümanlarında Farmakodinamik Veriler ve KÜB

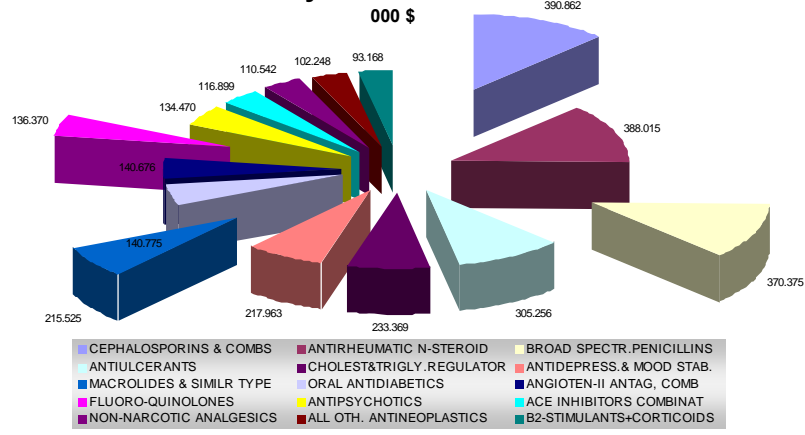
- Gönüllü açısından risk değerlendirmesinin sağlıklı yapılması
- Farmakodinamik verilerin yeterince verilmesi



# Türkiye' nin Tedavi Haritası

## Türkiye'de İlk 15 - ATC3

000 \$



Toplam Pazar: 6.943.279 \$

Teşekkürler!