

Ağızdan Kullanılan Bazı Sülfonamid Preparatlarının Broilerlerde Biyodeşdeğerliği ^{[1][2]}

Levent ALTINTAS *  Ender YARSAN *

[1] Aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir

[2] Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak yürütülmüştür (Onay no: 2003/20)

* Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
06110, Dışkapı - Ankara, TÜRKİYE

Yayın Kodu (Article Code): 2008/103-A

Özet

Bu çalışma, etlik piliçlerde ağızdan kullanılan iki farklı sülfametoksazol-trimetoprim (SMZ-TMP) kombinasyonunun biyodeşdeğerliğini belirlemek amacı ile yapıldı. Çalışmada 28 günlük, ilaç uygulanmamış, 40 adet (Ross 308 ırkı) etçi piliç kullanıldı. Hayvanlar her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 deneme grubuna ayrıldı. Grup I'dekilere damar içi, Grup II, Grup III ve Grup IV'deki hayvanlara kursak içi yoluyla (100 mg/kg c.a dozunda sülfametoksazol ve 20 mg/kg c.a dozunda trimetoprim) ilaç verildi; ilaç verildikten sonra 5, 15, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 24 ve 36. saatlerde steril tüplere kan örnekleri alındı. Plazma SMZ ve TMP yoğunlukları etilasetat ile özütleme işleminden sonra HPLC kullanılarak belirlendi. Özütleme aşamasında internal standart olarak sülfakinoksalin standardı (İS) kullanıldı. Her iki etkin maddenin damar içi verilmesini takiben belirlenen plazma yoğunluğu-zaman eğrisinden iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldıkları anlaşıldı. Yöntemin duyarlılığı SMZ için 0.021 µg/ml, TMP için ise 0.016 µg/ml; geriye kazanç SMZ için %93.97±7.57 ve TMP için %95.33±5.58 olarak tespit edildi. Trimetoprimin ortalama 3.3 dakika; SMZ 4.8 dakika; İS ise 13.7 dakikada pik verdikleri belirlendi. Biyodeşdeğerliğin değerlendirilmesinde Grup III (referans, A ilacı) ve Grup IV (test, B ilacı) ilaçları karşılaştırıldığında SMZ ve TMP için EAA ve Ydoruk ortalama değerlerinde bir azalma görüldükten, t doruk değerlerinin değişmediği görüldü. Sülfametoksazol ve TMP için A ve B ilacında EAA ve Ydoruk değerlerinin alt, üst sınırların ve ortalamalarının karşılaştırılmasında üç değerin de kabul edilebilir sınırlar içerisinde (%80-125) olduğu görüldü. Çalışmadan elde edilen veriler iki ilacın birbirleriyle eşdeğer olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak bu iki ilacın birbirinin yerine, yani "değiştirilebilir ilaç" olarak kullanılabilereceği söylenebilir.

Anahtar sözcükler: Sülfametoksazol, Trimetoprim, Biyodeşdeęerlik, Farmakokinetik, Etçi Piliç

Bioequivalence of Some Sulphonamide Formulations Following Oral Administration in Broilers

Summary

In the present study, 40 unmedicated 28 daily-old chicks (Ross 308) were used. Animals were divided into 4 experimental groups each containing 10 chicks. The combination (100 mg/kg BW SMZ plus 20 mg/kg BW TMP) was given to Group I via intravenous route and Group II, III and IV via intracrop route. Blood samples were taken into sterilized tubes at 5, 15, 30 and 45th minutes and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 24 and 36th hours following drug administration. Plasma SMZ and TMP concentrations were measured by HPLC following ethylacetate extraction process. Sulphaquinoxaline standart (IS) was used as internal standart for extraction. The plasma concentration-time curve, determined following the administration of both drug samples intravenously, showed that both drugs distributed according to two-compartment open model. The sensitivity of the extraction method was detected with a lower limit of 0.021 µg/ml, for SMZ and 0.016 µg/ml for TMP; the mean recovery value of the extraction procedure was about 93.97% for SMZ and 95.33% for TMP. The mean retention time for TMP, SMZ and IS were obtained at 3.3, 4.8 and 13.7 min, respectively. When compared the drugs of Group III (reference; A) and Group IV (test; B) for SMZ and TMP bioequivalence mean AUC and Cmax values were decreased versus unchanged tmax values. Minimum, maximum and mean AUC and Cmax values for SMZ and TMP were found to be in acceptable ranges (80-125%). Data obtained by the present study showed that both drugs had similar bioequivalence. As a result it was concluded that both drugs could be used instead of each other as an "inter-changeable drug".

Keywords: Sulphamethoxazole, Trimethoprim, Bioequivalence, Pharmacokinetic, Broiler



İletişim (Correspondence)



+90-312-3170315



laltin@veterinary.ankara.edu.tr

GİRİŞ

Biyoeşdeğerlik testleri, aynı etkin maddeyi içeren benzer formülasyonlardaki farklı müstahzarların karşılaştırılmasında kullanılan bilimsel yöntemlerden biridir; bu testlerin amacı iki ürünün sistemik etkilerinin etkinlik ve güvenlik yönünden aynı olup olmadığını tespit etmek ve buna koşut olarak söz konusu ürünlerin uygun plazma yoğunluklarını göstermektir. Ayrıca, bir ilacın aynı kullanım alanındaki diğer müstahzarlar arasında güvenle tercih edilebilmesi de yine bu testlerle ortaya konabilmektedir¹⁻⁴. Genel bir kural olarak iki ilacın biyoeşdeğer olması için EAA ve Ydoruk oranlarının %90 güven aralığında ve %80-125 sınırlarında olması gerekir^{1,3-10}.

Veteriner hekimlikte sülfonamid-trimetoprim karışımları geniş şekilde kullanılırlar. Bunlar hayvanlarda çeşitli bakterilerden ileri gelen solunum ve sindirim sistemi, idrar yolları, üreme kanalı ve yumuşak dokuların özel ve özel olmayan hastalıklarında başarıyla kullanılırlar. Sülfonamid-trimetoprim karışımlarında kullanılacak dozun hesaplanmasında genellikle sülfonamid kısmı esas alınır^{11,12}.

Bu çalışmada, son yıllarda antibakteriyel amaçla kullanılmaya elverişli birçok yeni antibiyotik keşfedilmesine rağmen, halen başta tavuklarda olmak üzere kanatlılarda geniş şekilde kullanılan ilaçlardan birisi olan sülfametoksazol+trimetoprim kombinasyonu ve bu kombinasyonu 5:1 oranında içeren müstahzarların (A ve B ilaçları) çeşitli farmakokinetik değişkenlerin incelenmesi; bu parametreler esas alınarak in vivo şartlarda ilaçların biyoeşdeğerliklerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Kullanılan İlaçlar ve Analitik Çözeltiler

A ilacı (Referans): 400 mg SMZ+80 mg TMP içeren 200 ml'lik oral süspansiyon. *B ilacı (Test):* 400 mg SMZ+80 mg TMP içeren 200 ml'lik oral süspansiyon. *1 M Fosfat tampon;* 1 M Na₂HPO₄ + 1 M KH₂PO₄ (1:4, V/V, pH 6.3).

Deneme Hayvanları ve Bakım-Beslenmeleri

Çalışmada, Öz-Ak Tarım Ürünleri Gıda Turizm ve San. Tic. A.Ş.'den temin edilen 40 adet Ross 308 ırkı ilaç uygulanmamış etçi erkek piliç kullanıldı. Hayvanlar çalışmanın ilk haftasında 30°C,

diğer haftalarında 24-29°C'ye sahip kümese konuldu ve sürekli ışık alacakları bir ortam sağlandı. Hayvanlara deneme süresi boyunca hiçbir ilaç içermeyen yem verildi. Hayvanlar ham proteini %23, ham selüloz %6, ham kül %8, metabolik enerjisi 3100 kcal/kg olan yem ile beslendi.

Hayvanların Gruplandırılması ve İlaçların Verilmesi

Yirmi sekizinci günün sonunda hayvanlar her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı ve *Tablo 1*'de belirtilen miktarlardaki ilaçlar hayvanlara uygulandı.

Tablo 1. Plazma ilaç yoğunluğunu belirlemek için kullanılan gruplar

Table 1. Groups used to determine plasma drug concentration

Gruplar	Sülfametoksazol Dozu	Trimetoprim Dozu	Uygulama Yolu	Verilen Madde
Grup I (n: 10)	100 mg/kg, c.a.	20 mg/kg, c.a.	Damar içi	Standart
Grup II (n: 10)	100 mg/kg, c.a.	20 mg/kg, c.a.	Kursak	Standart
Grup III (n: 10)	100 mg/kg, c.a.	20 mg/kg, c.a.	Kursak	A (Referans)
Grup IV (n: 10)	100 mg/kg, c.a.	20 mg/kg, c.a.	Kursak	B (Test)

Kan Örneklerinin Toplanması ve Plazma Analizleri

Grup I'deki hayvanlardan ilaç verildikten sonra 5, 15, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 24 ve 36. saatlerde heparinli tüplere (1 ml kan için 100 ünite heparin) kan örnekleri alındı. Grup II, Grup III ve Grup IV'deki hayvanlardan ise ilaç verildikten sonra 15, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ve 48. saatlerde heparinli tüplere (1 ml kan için 100 ünite heparin) kan örnekleri alındı. Plazma örnekleri analiz edilmeye kadar derin dondurucuda -18°C'de muhafaza edildi.

Plazma örneklerinden ilaçların özütlenmesi aşaması Ascalone¹³ tarafından bildirilen yöntemine göre yapıldı. Bu yöntemine göre 0.5 ml örnek üzerine 0.2 ml 1 M fosfat tampon (pH 6.3) ve 5 ml etilasetat ilave edildi, 15 dakika vorteks yardımıyla iyice karıştırıldı. Üstteki kısım başka bir tüpe aktararak, 50°C'de tamamen kuruyuncaya kadar uçuruldu. Elde edilen kalıntılar 400 µl metanol + distile su (1+1) karışımında çözdürüldü ve 20 µl'si HPLC cihazına uygulandı. Özütlenme aşamasına

geçilmeden önce örnekler 100 ng/500 µl plazma olacak şekilde İS çözeltisi eklendi. Plazma örneklerinden elde edilen verilerden hareketle önceden hazırlanan standart eğriler yardımı ile plazmadaki sülfametoksazol ve trimetoprim miktarları µg/ml olarak her bir örnek için hesaplandı.

Farmakokinetik ve İstatistiksel Hesaplamalar

Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden iki ilacın da vücuttaki hareketinin iki-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu belirlendi ve hesaplamalar buna göre Shumaker ¹⁴ ve Wagner ¹⁵ tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan PKCALC farmakokinetik programıyla yapıldı.

İstatistiksel hesaplamalarda veriler, aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Farmakokinetik veriler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulandı ve gruplar arasındaki farklılıkların önemliliği Duncan testi ile tespit edildi ¹⁶. Biyo eşdeğerlik çalışmaları için gerekli olan plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi altındaki alanlar (EAA), doruk plazma yoğunlukları (Y_{doruk}) ve doruk plazma yoğunluğuna ulaşma süreleri (t_{doruk}) hesaplandı ve ilaçlar arasındaki biyo eşdeğerlik durumu EquivTest istatistik programı kullanılarak değerlendirildi ¹⁷.

HPLC Parametreleri

Dedektör: Foto diode-array dedektör

Kolon : Luna C18 5 µm, 150 mm x 4.6 mm

Kolon Koruyucu: Nucleosil C18 4 µm, 4 mm x 2 mm guard kolon

Dalga Boyu: Sülfametoksazol için 270 nm, Trimetoprim için 225 nm

Mobil Faz: Metanol: 0.065 M fosfat tampon (35:65; V/V; pH 3.5)

Akış Hızı: 1 ml/dakika

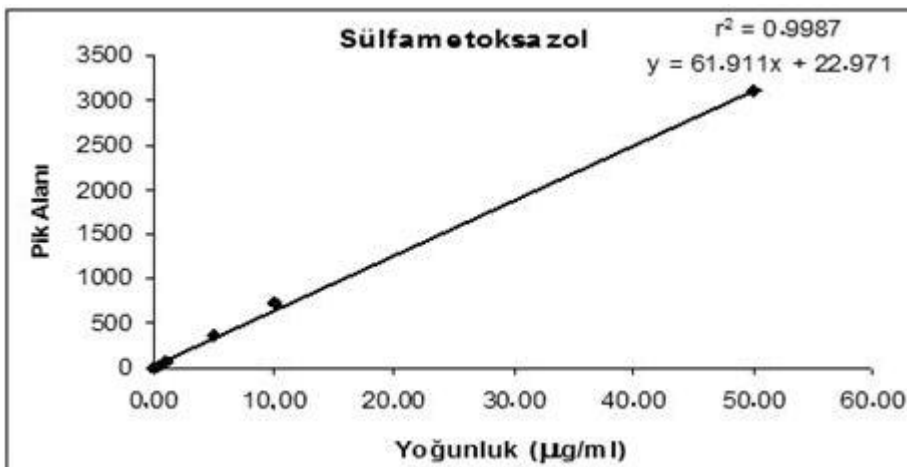
BULGULAR

Plazmalardan etilasetat ile özütleme işlemi yapıldıktan sonra, etilasetat tamamen uçuruldu ve kalıntı üzerine 400 µl HPLC saflığında metanol + su (1+1) eklenerek örnekler çözdürüldü ve otomatik örnekleyiciye yerleştirildi. Otomatik örnekleyici bu özütten 20 µl kullandı. Uygulama sonrasında SMZ 4.8 dak; TMP ortalama 3.3 dak ve İS ise 13.7 dak'da pik verdiklerdi belirlendi. Elde edilen piklerin alanları kaydedildi. Standartlardan elde edilen pik alanları yardımı ile standart eğri çizildi ve doğrusal olarak elde edilen eğrinin denklemi hesaplandı (Şekil 1 ve Şekil 2). Plazmalardan elde edilen pik alanları standartlardan hesaplanan denklemde yerine konarak plazmaların içerdiği SMZ/TMP miktarları tespit edildi ve değerler µg/ml plazma olarak ifade edildi.

Yöntemin duyarlılığı SMZ için 0.021 µg/ml, TMP için ise 0.016 µg/ml olarak belirlendi. Yöntemin geriye kazanç oranları SMZ için %93.97±7.57 ve TMP için %95.33±5.58 olarak tespit edildi.

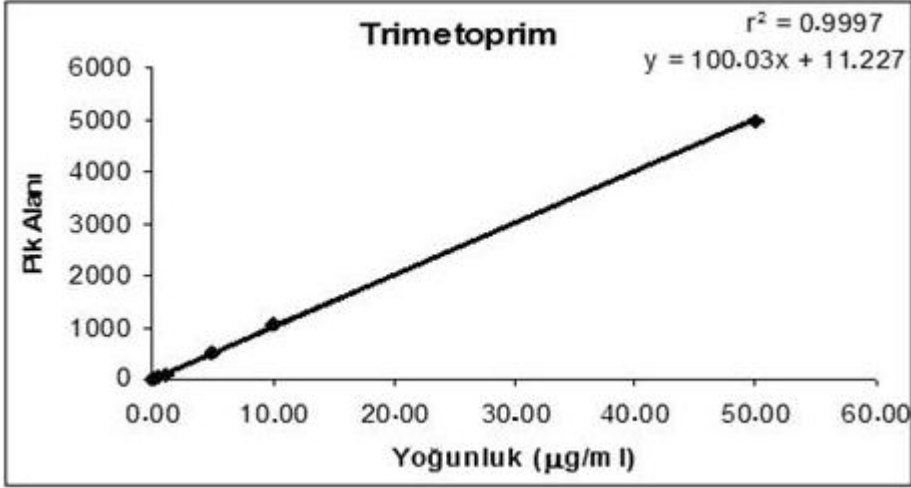
İlaç karışımının damar içi verilmesini takiben plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri (Şekil 3 ve Şekil 4) incelendiğinde ve eğrinin değişik bölme modellerine göre regresyon analizi yapıldığında, SMZ (r²: 0.96) ve TMP'in (r²: 0.98) vücuttaki dağılımının iki-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu tespit edildi ve farmakokinetik parametreleri buna göre hesaplandı.

A (referans) ve B (test) ilaçlarının biyo eşdeğerliğinin değerlendirilmesinde kullanılan EAA, t_{doruk} ve Y_{doruk} parametreleri ve oranları Tablo 2'de verilmiştir.



Şekil 1. Belirli yoğunluklardaki SMZ'nin HPLC'deki pik alanlarından yararlanılarak hazırlanan standart eğri

Fig 1. Standart curve of certain concentrations of SMZ prepared using peak areas obtained in HPLC

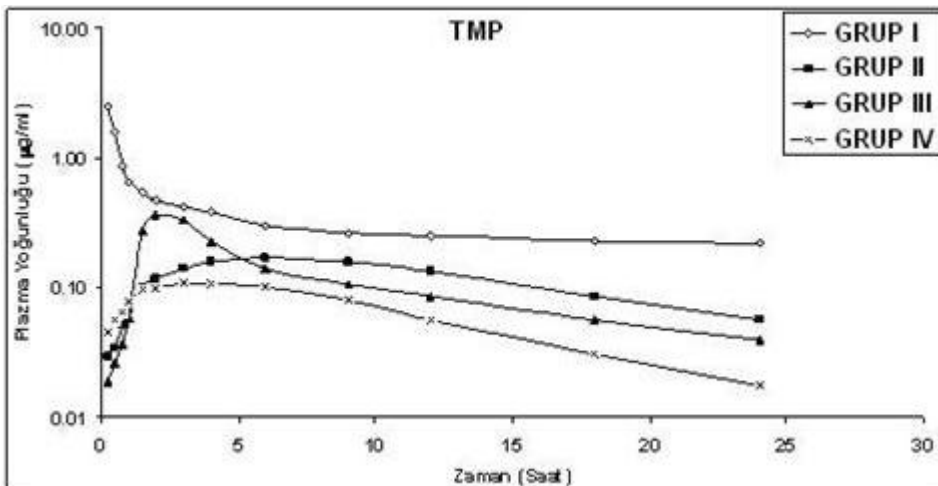
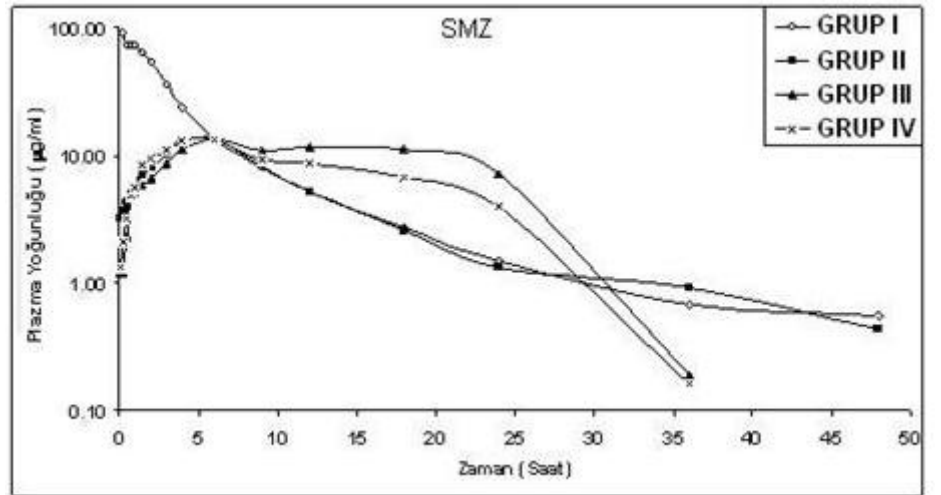


Şekil 2. Belirli yoğunluklardaki TMP'nin HPLC'deki pik alanlarından yararlanılarak hazırlanan standart eğri

Fig 2. Standart curve of certain concentrations of TMP prepared using peak areas obtained in HPLC

Şekil 3. Damar içi (Grup I) ve kursak içi (Grup II, III ve IV) verilme durumlarında SMZ yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrisi

Fig 3. SMZ semi logarithmic plasma concentration-time curve after intra-venosus (Group I) and intracrop (Group II, III and IV) administrations



Şekil 4. Damar içi (Grup I), kursak içi (Grup II, III ve IV) verilme durumlarında TMP yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrisi

Fig 4. TMP semi logarithmic plasma concentration-time curve after intravenous (Group I) and intracrop (Group II, III and IV) administrations

Tablo 2. A ve B ilacının biyoeşdeğerlik yönünden önemli farmakokinetik değişkenleri
Table 2. Bioequivalence between A and B drugs for important pharmacokinetic parameters

Etken Maddeler		EAA (mg/saat/L)	tdoruk (saat)	Ydoruk (µg/ml)
SMZ	A İlacı (Referans)	307.96	6	20.39
	B İlacı (Test)	272.52	6	18.45
TMP	A İlacı (Referans)	1.97	5	0.21
	B İlacı (Test)	1.62	5	0.20
Biyoeşdeğerlik	SMZ	0.88	1.00	0.90
	TMP	0.82	1.00	0.95
Kabul Edilebilir Sınırlar		0.80-1.25	0.80-1.25	0.80-1.25

Sülfametoksazol ve TMP için A ve B ilacında EAA ve Ydoruk değerlerinin alt, üst sınırların ve ortalamalarının karşılaştırılmasında üç değer de kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. B ilacının A ilacına göre SMZ ve TMP yönünden biyoeşdeğerliliği

Table 3. Bioequivalence between A and B drugs according to SMZ and TMP pharmacokinetic parameters

Etken Maddeler	Parametreler	Ortalama	En düşük	En yüksek	Kabul Edilebilir Limit
SMZ	EAA	0.88	0.86	0.90	0.80-1.25
	Ydoruk	0.90	0.94	0.95	
TMP	EAA	0.82	0.83	0.86	
	Ydoruk	0.95	0.88	0.89	

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, duyarlılık limiti SMZ için 0.021 μ g/ml, TMP içinde 0.016 μ g/ml olarak tespit edildi. Bu değerlerden SMZ, Varoquaux ve ark.¹⁸, Elmas ve ark.¹⁹ ve Snook ve ark.²⁰'nin bulduğu değerlere (0.020 μ g/ml) benzer bulunurken, Jaouen ve ark.²¹, De Angelis ve ark.²², Chakwenya ve ark.²³ ve Brown ve ark.²⁴'nin bulduğu değerlerden (sırasıyla 0.50; 0.21; 0.040 ve 0.050 μ g/ml) düşük bulundu. Trimetoprim ise Varoquaux ve ark.¹⁸'nin bulduğu değere (0.015 μ g/ml) benzer bulunurken, Jaouen ve ark.²¹, De Angelis ve ark.²², Elmas ve ark.¹⁹, Traş ve ark.²⁵, Snook ve ark.²⁰, Chakwenya ve ark.²³ ve Brown ve ark.²⁴'nin bulduğu değerlerden (sırasıyla 0.050; 0.020; 0.020; 0.020; 0.020; 0.040 ve 0.020 μ g/ml) düşük bulundu. Duyarlılık limitlerinde meydana gelen bu farklılıklar, örneklerin özütleme, analiz metodlarına ve bu metotlarda kullanılan taşıyıcı maddelerin farklı olmasına ve HPLC cihazının özelliklerine bağlanabilir.

Sülfametoksazol için hesaplanan geriye kazanç oranı %93.98 \pm 7.57 olarak bulundu. Bu değer Kenneth ve ark.²⁶, Essers ve Korte²⁷, Elmas ve ark.¹⁹ ve Snook ve ark.²⁰'nin bulduğu değerlere (sırasıyla %94.2 \pm 6.3; %93 \pm 5.4; %92 ve %92 μ g/ml) benzerken, Jaouen ve ark.²¹'nin bulduğu değerden (%104 μ g/ml) düşük, Chakwenya ve ark.²³'nin bulduğu değerden (%68 \pm 4 μ g/ml) yüksektir. Trimetoprim için hesaplanan geriye kazanç oranı %95.33 \pm 5.58 olarak bulundu. Bu değer Elmas¹¹, Elmas ve ark.¹⁹ ve Traş ve ark.²⁵'nin bulduğu değerlere (sırasıyla %95; %94 ve %94 μ g/ml) benzerken, Essers ve Korte²⁷'un bulduğu değerden (%102.7 \pm 6.1 μ g/ml) düşük, Jaouen ve ark.²¹, Kenneth ve ark.²⁶, Snook ve ark.²⁰ ve Chakwenya ve ark.²³'nin bulduğu değerlerden (sırasıyla %77; %88.9; %84 ve %68 \pm 4 μ g/ml) yüksektir. Literatür verileri de karşılaştırıldığında, çalışmada elde edilen geriye kazanç değerlerinin çalışma sonuçlarını güvenli kılacak şekilde uygun olduğu görülecektir.

Biyoeşdeğerliliğin değerlendirilmesinde genel bir kural olarak karşılaştırılan ilaçların EAA ve Ydoruk değerlerinin %90 güven aralığında ve %80-125 sınırlarında olması gerekir. Ydoruk değeri örnekleme zamanına bağlı olarak geniş değişkenlik gösterdiğinden, güvenlik aralığı %70-143 sınırları arasında kabul edilebilir.

B ilacının A ilacına göre, hem SMZ hem de TMP için EAA ve Ydoruk değerlerinin ortalamaları (SMZ: 272.52 mg/saat/L ve 18.45 μ g/ml; TMP: 1.62 mg/saat/L ve 0.20 μ g/ml) kabul edilebilir sınırlar (SMZ: 0.88 ve 0.90; TMP: 0.82 ve 0.95) içerisinde bulundu. Bu sonuçlar iki ilacın biyoeşdeğer olduğunu gösterir. Veteriner hekimliğinde SMZ-TMP kombinasyonu esasına dayanan ilaçlara yönelik biyoeşdeğerlik çalışmasına rastlanmadığı için çalışma sonuçları beşeri hekimlikte Murrieta

ve ark.²⁸ ve Pokrajac ve ark.²⁹ tarafından yapılan farklı SMZ-TMP müstahzarlarının biyoyararlanım ve biyo eşdeğerlik çalışmalarıyla karşılaştırıldı ve çalışma sonuçlarına paralel şekilde karşılaştırılan müstahzarların biyo eşdeğer oldukları tespit edildi. FDA³⁰ tarafından yapılan bir değerlendirilmede de atlarda sülfadiazin-trimetoprim içeren iki farklı müstahzarın biyo eşdeğer olduğu bildirilmiştir.

B ilacının A ilacına göre, EAA ve Ydoruk'a ait SMZ için alt ve üst değerleri ile ortalamalarının (sırasıyla EAA: 217.030; 319.55 ve 272.52 mg/saat/L; Ydoruk: 17.60; 20.65 ve 18.45 µg/ml), kabul edilebilir sınırlar (EAA: 0.86; 0.90 ve 0.88; Ydoruk: 0.94; 0.95 ve 0.90) içerisinde olduğu hesaplandı. Aynı şekilde trimetoprim için de alt, üst ve ortalama değerlerinin (sırasıyla EAA: 1.39; 1.88 ve 1.62 mg/saat/L; Ydoruk: 0.15; 0.25 ve 0.20 µg/ml) kabul edilebilir sınırlar (EAA: 0.83; 0.86 ve 0.82; Ydoruk: 0.88; 0.89 ve 0.95) içerisinde olduğu hesaplandı.

Bu çalışmada TMP, SMZ'e göre plazmada çok daha düşük seviyelerde tespit edildi. Bunun sebebini iki ana faktöre bağlamak mümkündür. Birincisi, verilen SMZ miktarı TMP miktarının 5 katı olmasıdır. İkincisinin ise, iyon tuzağı mekanizması olduğu düşünülmektedir. İyon tuzağı mekanizmasına göre, ilaçlar iyonize olmalarına elverişli tarafta daha fazla toplanırlar. Bu yüzden bazik bir ilaç olan trimetoprim (pKa 7.2) hücre içinde hücre dışına göre daha yüksek oranlarda bulunur^{11,31-33}. Bu sonuca benzer şekilde Snook ve ark.^{20'} nın yaptığı bir çalışmada da plazma TMP düzeyleri SMZ düzeylerinde nazaran çok daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, Nizamlıoğlu³³ yaptığı bir çalışmada TMP' i plazma örneklerinden tespit edemediğini ifade etmiştir.

Gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte hastalıkların tedavisi ve önlenmesi amacıyla ilaç kullanımında başarılı sonuçların alınabilmesi için canlıya ve ilaca ait özelliklerin ve değişikliklerin tam anlamıyla bilinmesi gerekir. Bu tip uygulamalarda başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi de ilacın formülasyonu ve uygulama yerine göre hedef bölgeye ulaşabilen ilaç miktarıdır (biyoyararlanım). Bununla birlikte ilacın farmasötik şekli de önemli bir role sahiptir. Bu nedenle biyo eşdeğerlik testleri ilaçların kalite kontrolleri ve etkinlikleri açısından önemli sonuçlar verir.

Avrupa Birliği'ne uyum sürecini yaşadığımız bugünlerde ABD ve AB ülkelerinde veteriner

hekimliği ilaç endüstrisinde rutin olarak biyo eşdeğerlik çalışmalarının yapıldığını göz önüne alırsak, ülkemizde bu alana yönelik çalışmalar bir an önce uygulamaya konulmalıdır. Bununla birlikte ülkemizde henüz beşeri müstahzarlarda bile tam anlamıyla biyo eşdeğerlik çalışmaları bir düzene konulamamıştır. İlaç endüstrisinin gelişmesine paralel olarak aynı etkin maddeyi aynı miktarlarda içeren benzer müstahzarların sayısı her geçen gün gittikçe artmakta ve yeni müstahzarlar uygulama alanına girmektedir. Aynı etken maddeleri aynı oranlarda içeren benzer müstahzarların birbirlerinin alternatifi olabilmeleri için farmasötik olarak biyo eşdeğer olmaları gerekir. Gerek ilaçların kalite kontrol testleri için gerekse bu yönde alternatif ilaç uygulamalarının gerçekleştirilebilmesi için ilaçların biyo eşdeğerlik denemeleri önemli bir yere sahiptir.

Bu çalışma ile veteriner hekimliği ilaçlarında biyo eşdeğerliliğe yönelik çalışmaların teşvik edilmesi ve elde edilecek sonuçlardan hareketle bu alandaki araştırma ve geliştirme çalışmalarına ışık tutulması planlanmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler iki ilacın birbirleriyle eşdeğer olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla bu iki ilacın birbirinin yerine, yani "değiştirilebilir ilaç" olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **EMEA:** Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London, 26 July 2001. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 2001.
2. **Posyniak A, Zmudski J, Niedzielska J, Biernacki B:** Bioequivalence study of two formulations of enrofloxacin following oral administration in chickens. *Bull Vet Inst Pulawy*, 45, 353-358, 2001.
3. **Traş B, Yazar E:** Bioequivalence as quality, efficacy and safety test for drugs. <http://www.tvhb.org.tr/Dergi/ilackalite.html>, 2002. Accessed: 06.05.2003.
4. **Şahin S:** Biyoyararlanım ve biyo eşdeğerlik çalışmalarında farmakokinetiğin önemi. http://www.recete.org/mised/mised_3/9.php, 2003. Accessed: 06.05.2003.
5. **Resmi Gazete:** Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyo eşdeğerliliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik. *Resmi Gazete*. Yayımlı Tarihi: 27 Mayıs 1994. Sayı: 21942. 1994.
6. **Colwell PE, Jamali F, Dryden W, Friesen E, Koven S, Mohamed I, Osmond B, Severini AS, Sheldon L, Sheldon R, Tam Y, Tsuyuki R, Zhanel G:** Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian society for pharmaceutical sciences discussion. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 1 (1): 2-7, 1998.

7. **FDA:** Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. <http://www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.pdf>, 2000. Accessed: 06.05.2003.
8. **FDA:** Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, October. 2002.
9. **Anonymus:** Conduct of bioequivalence studies in animals. <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-7/A/7AE4a.pdf>, 2004. Accessed: 06.11.2004.
10. **Traş B, Yazar E, Elmas M:** Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım. Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya. 2005.
11. **Elmas M:** Bazı antimikrobiyel ilaçların plazma ve lenf sıvısındaki farmakokinetik profillerinin karşılaştırılması. Selçuk Üniv Sağlık Bil Enst, *Doktora Tezi*.1997.
12. **Kaya S:** Kemoterapötikler. In, Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Eds): Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. 2. Baskı. 2. Cilt. A. Medisan Yayınevi. Ankara. s. 267-440. 2000.
13. **Ascalone V:** Assay of trimethoprim, sulphamethoxazole and its N4-acetyl metabolite in biological fluids by high-pressure liquid chromatography. *J High Resolut Chrom Chrom Comm*, 3, 261-264, 1980.
14. **Shumaker RC:** PKCALC. A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metabolism Reviews*, 17, 331-348, 1986.
15. **Wagner JG:** Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Illinois: The Hamilton Press, Inc, USA. 1979.
16. **Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V:** Biyoistatistik, 9. Baskı. Hatiboğlu Yayınları: 53. Şahin Matbaası, Ankara. 2000.
17. **EQUIVTESTTM:** EquivTest from Statistical Solutions. <http://www.statsol.ie/equivtest/eqdemo.htm>, 2005. Accessed: 20.10.2005.
18. **Varoquaux SO, Chapalain JP, Cordonnier P, Advenier C, Pays M, Lamine L:** Determination of trimethoprim, sulphamethoxazole and its N4-acetyl metabolite in biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*, 274, 187-199, 1983.
19. **Elmas M, Traş B, Baş AL, Yazar E, Ümitli S, Birdane YO:** The disposition and milk levels of sulphamethoxazole-trimethoprim combination after intrauterine administration in lactating cows during postpartum. *Indian Vet J*, 77, 862-866. 2000.
20. **Snook CS, Baird AN, Poppenga RH, Rudik I, Sweenwy RW:** Plasma concentrations of trimethoprim and sulphamethoxazole in llamas after orogastric administration. *J Vet Pharmacol Therap*, 25, 383-386, 2002.
21. **Jaouen C, Colin C, Colin JN, Fredj G, Thuillier A:** Comparative study of two analytical methods to measure the drug association sulphamethoxazole-trimethoprim: Clinical applications. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2 (2): 145-155, 1983.
22. **De Angelis DV, Woolley JL, Sigel CW:** High-performance liquid chromatographic assay for the simultaneous measurement of trimethoprim and sulfamethoxazole in plasma or urine. *Therapeutic Drug Monitoring*, 12 (4): 382-392, 1990.
23. **Chakwenya J, Lakritz J, Tyler J, Fales WH, Kracke JM, Smith K, Holle J:** Pharmacokinetics and bioavailability of trimethoprim-sulphamethoxazole in alpacas. *J Vet Pharmacol Therap*, 25, 321-327, 2002.
24. **Brown MP, McCartney JH, Gronwall, Houston AE:** Pharmacokinetics of trimethoprim-sulphamethoxazole in two-day-old foals after a single intravenous injection. *Equine Vet J*, 22 (1): 51-53, 1990.
25. **Traş B, Elmas M, Yazar E, Baş AL, Keskin E, Daşcı Z:** Concentrations of sulphadoxine and trimethoprim in plasma, lymph fluids and some tissues 24 h after intramuscular administration to angora goats. *Vet Quart*, 20 (2): 62-64, 1998.
26. **Kenneth EP, Nora SM, Tex ST, Katrina LM:** Pharmacokinetics of sulphamethoxazole and trimethoprim in donkeys, mules and horses. *AJVR*, 63 (3): 349-353, 2002.
27. **Essers L, Korte H:** Comparison of the conventional methods and high-performance liquid chromatography for the determination of trimethoprim, sulfamethoxazole and its metabolite in serum. *Chemotherapy*, 28 (4): 247-252, 1982.
28. **Murrieta FFJ, Hernandez CG, Menendez JC, Chavez F, Herrera JE, Hong E:** Pharmacokinetics of sulphamethoxazole and trimethoprim in mexicans: Bioequivalence of two oral formulations (URO-TS and Bactrim F). *Biopharm Drug Dispos*, 11 (9): 765-772, 1990.
29. **Pokrajac M, Miljkovic B, Simic D, Brzakovic B, Galetin A:** Comparative pharmacokinetics and bioavailability of two cotrimoxazole preparations. *Pharmazie*, 53 (7): 470-472, 1998.
30. **FDA:** Freedom of Information Summary. NADA 200-003. <http://www.fda.gov/cvm/FOI/3400.htm>, 1993. Accessed: 05.01.2006.
31. **Barnett M, Bushby SRM:** Trimethoprim and the sulphonamides. *Vet Rec*, 87, 39-42, 1970.
32. **Tu YH, Allen LV, Fiorica VM, Albers DD:** Pharmacokinetics of trimethoprim in the rat. *J Chromatogr*, 278, 337-345, 1989.
33. **Nizamloğlu F:** Sülfonamid-trimetoprim kombinasyonu uygulanan broyler piliçlerin plazma, kırmızı kas ve karaciğer ilaç düzeyleri ve atılma sürelerinin araştırılması. *Veterinarium*, 3 (2): 22-27, 1992.