

Konceptija bioraspoloživosti i bioekvivalencije; značenje u praksi

Damir Erceg

PLIVA d. d., Medicinski poslovi

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

U Brisbainu, Australija zabilježeni su godine 1968. brojni slučajevi intoksikacije fenitoinom u pacijenata koji su bolovali od epilepsije i bili tretirani tim lijekom.

Razlog je bila izmjena ekscipijensa (pomoćne tvari) u terapijskom pripravku. Proizvođač je umjesto kalcijeva sulfata u pripravku počeo rabiti laktozu. Rezultat te promjene bio je porast bioraspoloživosti fenitoina, što se očitovalo povećanjem serumske koncentracije fenitoina od 80 do 100%. Tipična klinička slika fenitoina intoksikacije koja uključuje ataksije, dvostruki vid i povraćanje javila se u 51 pacijenta. Kod 87% pacijenata serumske koncentracije fenitoina bile su iznad 20 mg/L, tj. iznad gornjega terapijskog limita. Nakon izmjene i vraćanja pripravka s originalnom pomoćnom tvari, kod svih je pacijenata nastupila kompletna remisija.

Navedeni slučaj bio je jedan od prvih koji su prethodili, najavili te pokrenuli razvoj konceptije bioraspoloživosti i bioekvivalencije.

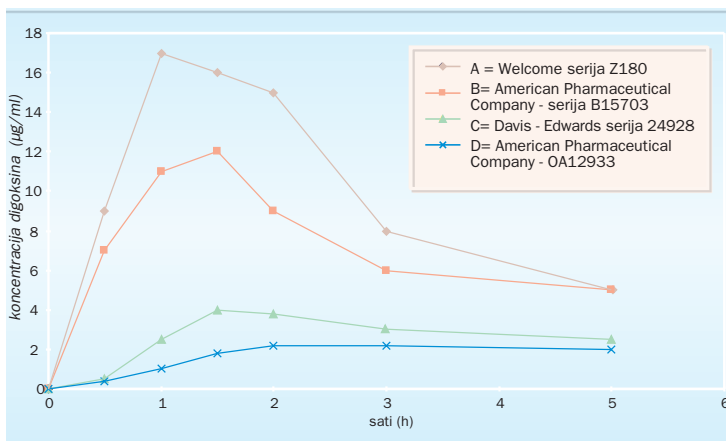
Bioraspoloživost

Bioraspoloživost je brzina i stupanj apsorpcije ljekovite tvari iz farmaceutskog oblika definirana krivuljom odnosa koncentracije i vremena u sistemskoj cirkulaciji ili izlučivanjem u urin. Razlikujemo apsolutnu bioraspoloživost kada određeni terapijski pripravak uspoređujemo u postotku s njegovim intravenskim davanjem (intravenski

predstavlja 100%) te relativnu bioraspoloživost kada uspoređujemo pripravke primijenjene na drugi način/načine izuzev intravenski (primjerice vs tablete, oralna solucija vs tableta i sl.), što bi u osnovi bile bioekvivalencijske studije.

Pojam bioraspoloživost uveden je 70-ih godina u znanstvenu literaturu. Kao jedan od temeljnih znanstvenih članaka vezanih za ovo područje ističe se rad Lindenbauma i sur. iz 1971. Taj je članak sa značajnim znanstvenim utjecajem imao za posljedicu promjene u regulatornom području te oblikovao razvoj farmaceutske industrije u godinama koje su slijedile. Autori su zabilježili da 4 različite formulacije 0,25 mg digoksina aplicirane na 4 ispitanika u križanom pokusu vode različitim plazmatskim koncentracijama u vremenu promatranja. Ta studija bioraspoloživosti ujedno je prva uopće objavljena bioekvivalencijska studija. Rezultati upućuju na razlike u bioraspoloživosti digoksina između različitih proizvođača, kao među različitim proizvodnim serijama istog proizvođača (slika 1).

Digoksin je potentan lijek s uskim terapijskim indeksom. Slabo je topljiv u vodi. Na američkome su tržištu 1972. godine bila 44 pripravka u prodaji. Pojavljivali su se slučajevi intoksikacije i nedjelotvornosti. Ovaj i slični slučajevi potaknuli su Američku upravu za hranu i lijekove (FDA, Food and Drug Administration) da pokuša unaprijediti i standardizirati kvalitetu pripravaka. Tako je razvijena disolucijska metoda s lopaticama. Pronađene su razlike



Slika 1. Srednje koncentracije digoksina u serumu nakon peroralnog oralnog uzimanja četiriju pripravaka

Tablica 1. Priješko potrebna terminologija u svezi s koncepcijom bioraspoloživosti/bioekvivalencije prema Pravilniku o bioraspoloživosti i bioekvivalenciji Republike Hrvatske

<p>Bioraspoloživost je brzina i stupanj apsorpcije ljekovite tvari iz farmaceutskog oblika definirana krivuljom odnosa koncentracije i vremena u sistemskoj cirkulaciji ili izlučivanjem u urinu.</p>
<p>Bioekvivalencija lijekova postoji u slučajevima u kojima su dva lijeka farmaceutski ekvivalentna i njihova bioraspoloživost (stupanj i širina apsorpcije) nakon primjene u istom molarnom iznosu slična je do tog stupnja da će njihov učinak, uzimajući u obzir djelotvornost i neškodljivost biti isti.</p>
<p>Farmaceutski ekvivalenti jesu gotovi lijekovi koji sadržavaju isti iznos iste djelatne tvari u istom farmaceutskom obliku koji odgovaraju istim ili usporedivim standardima i namijenjeni su za isti put primjene.</p> <p>Farmaceutska ekvivalencija ne znači nužno bioekvivalenciju budući da razlike u pomoćnim tvarima mogu voditi bržem ili sporijem oslobađanju odnosno bržoj ili sporijoj apsorpciji djelatnih tvari.</p>
<p>Generički je lijek farmaceutski proizvod u pravilu namijenjen kao zamjenski proizvod umjesto prvog originalnog lijeka, koji se obično proizvodi bez dozvole proizvođača prvog originalnog lijeka i stavlja se u promet nakon isteka patentnih prava.</p> <p>Generički proizvod može biti stavljen u promet pod nezaštićenim imenom ili pod novim zaštićenim imenom.</p> <p>Generički proizvod može katkad biti stavljen u promet i pod drugim oblicima odnosno jačinama različitim od prvog, originalnog lijeka.</p>
<p>Referentni lijek je gotov lijek prvog originalnog proizvođača u svijetu koji je registriran u Republici Hrvatskoj po cjelovitom postupku ili u nekoj drugoj zemlji s istovjetnim zakonodavstvom o lijekovima.</p> <p>Referentni lijek može biti i neki drugi gotov lijek tog sastava djelatne tvari i istog farmaceutskog oblika registriran u Republici Hrvatskoj.</p>
<p>Farmaceutske alternative jesu gotovi lijekovi koji sadržavaju istu ljekovitu tvar, ali u različitom kemijskom obliku (npr. soli, ester itd., primjerice diklofenak natrij (Voltaren forte® PLIVA) i diklofenak kalij (Voltaren Rapid® PLIVA)) ili su iste ljekovite tvari u različitim oblicima ili dozama (primjerice konvencionalni pripravci (Tegretol® PLIVA) i pripravci s produženim otpuštanjem (Tegretol CR® PLIVA).</p>
<p>Terapijski ekvivalenti jesu farmaceutski ekvivalenti ili alternative koji imaju istu djelotvornost i neškodljivost.</p>

u disolucijskim vrijednostima na 15, 30 i 60 minuta između različitih pripravaka. Ustanovljeno je da postotak otopljenog lijeka u prva 2 h dobro korelira s AUC (površinom ispod krivulje) i c_{max} (vršnom koncentracijom).

Slična je situacija bila i u drugim zemljama. Tako je tih godina jedan liječnik u Izraelu zabilježio 15 slučajeva intoksikacije digoksinom u razdoblju od dva mjeseca. Razlog je bila promjena pomoćne tvari u pripravku od strane lokalnog proizvođača. Koncentracije u serumu bile su dvostruko više.

Na osnovi navedenih i sličnih primjera FDA i druge agencije zatražile su da farmaceutske kompanije nanovo formuliraju pripravke digoksina. Počelo se više pažnje posvećivati bioraspoloživosti lijekova te su se pojavili i specifični pravilnici, smjernice, a pojam bioraspoloživosti počeo je doživljavati ekspanziju u znanstvenoj literaturi.

Definicije

Na tablici 1. navedene su definicije termina iz pravilnika o bioraspoloživosti i bioekvivalenciji lijekova koje su važne za razumijevanje ove koncepcije.

Bioekvivalencija

Prema definiciji bioekvivalencija lijekova postoji u slučajevima u kojima su dva lijeka farmaceutski ekvivalentna i njihova bioraspoloživost (stupanj i širina apsorpcije) nakon primjene u istom molarnom iznosu slična je do tog stupnja da će njihov učinak, uzimajući u obzir djelotvornost i neškodljivost biti isti.

U postupku registracije lijeka potrebno je dokazati tri važne osobine lijeka: djelotvornost, neškodljivost i kvalitetu.

Bioekvivalencijom se na temelju sličnih koncentracija lijeka - pojednostavnjeno opći dopušteni omjer između testnog i referentnog (0,8-1,2) (više o tome u članku C. Dohoczog) posredno zaključuje o djelotvornosti i neškodljivosti, budući da se smatra da te razlike nisu klinički značajne. Bioekvivalencija je ujedno i jedan od nadomjestaka provjere kvalitete pripravka. Nakon isteka patentne zaštite, brojni proizvođači generičkih lijekova nastoje napraviti svoje kopije i konkurirati proizvođačima originalnih etičkih lijekova. Tako nije potrebno provoditi brojna pretklinička i klinička ispitivanja koja u prosjeku traju 10-12 godina i stoje prema nekim procjenama i do milijardu dolara. Imajući u vidu da je razvoj generika vremenski puno kraći i jeftiniji, cijena generika često je i nekoliko puta jeftinija od originalnog lijeka.

Svrha primjene koncepcije jest rezanje troškova koji su namijenjeni zdravstvenoj zaštiti, jer potrebe nadmašuju sredstva koja se izdvajaju. Za razvoj ove koncepcije važna je godina 1984. kada je donesen zakonski akt u SAD-u tzv. Waxman-Hatch amandman kojim se generičkim kompanijama dopušta da rade na razvoju lijeka i prije isteka patenta.

U posljednje vrijeme raste interes u svijetu za propisivanje generičkih lijekova. To je posebno izraženo na nacionalnom nivou gdje su vlade zadužene za zaštitu zdravlja i sredstva koja se odvajaju za tu namjenu. Tako recimo od godine 1993. Europska je komisija donijela nekoliko rezolucija kojim potiče kompeticiju na farmaceutskom tržištu s naznakom da se to načini transparentno te da se dopusti generičkim lijekovima natjecanje u području cijena.

Procjena bioekvivalencije (metode)

Procjena bioekvivalencije može se raditi na više načina (tablica 2).

Tablica 2. Metode za procjenu bioekvivalencije

- *in vivo*
- *in vitro*
- drugi tip studija

Što se tiče *in vivo* metoda preferiraju se farmakokinetičke studije, zatim farmakodinamske te komparativne kliničke studije.

Za ustanovljavanje bioekvivalencije između dva produkta, farmakodinamske studije mogu biti potrebne ako je kvantitativna analiza lijeka u plazmi ili urinu nedovoljno precizna i specifična. U takvim se slučajevima iskorištava farmakološki ili terapijski učinak relevantan za potvrđivanje djelotvornosti i/ili neškodljivosti.

U nekim slučajevima profil plazmatskih koncentracija u vremenu nije pogodan za procjenu ekvivalencije između dvije formulacije, kao ni farmakodinamske studije. Tada se provode komparativne kliničke studije u svrhu dokazivanja bioekvivalencije.

Testovi *in vitro* (disolucijski testovi) također mogu poslužiti kao metoda za procjenu bioekvivalencije. Prema biofarmaceutskoj klasifikaciji lijekova (BCS - Biopharmaceutics Classification System) lijekovi iz kategorije I (dobra topljivost, dobra permeabilnost) kandidati su za dobivanje marketinškog odobrenja na temelju studije *in vitro* prema FDA i Europskom pravilniku. Drugi tipovi studija kao primjerice životinjske studije navode se u Hrvatskom pravilniku.

Inače treba napomenuti da disolucijski testovi služe za kontrolu kvalitete konzistentnosti proizvodnih serija u proizvodnji lijekova, a mogu poslužiti u potvrđivanju nepromijenjene farmaceutске kvalitete ako se radi o malim promjenama u formulaciji ili proizvodnom procesu poslije dobivanja marketinškog odobrenja.

Prema regulatornim zahtjevima bioekvivalencija je potrebna u situacijama koje su navedene na tablici 3.

Tablica 3. Bioekvivalencija (regulativa)

- usporedba generičke formulacije s inovativnim referentnim produktom
- formulacija koja ide na tržište različita od formulacije upotrebljene u kliničkim pokusima
- kada su načinjene promjene u proizvodnji formulacije koja je na tržištu.

Da bi se produkt proglasio bioekvivalentnim, potrebno je zadovoljiti statističke zahtjeve za glavne parametre (površina ispod krivulje, maksimalna koncentracija, vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije) ako se radi o farmakokinetičkim studijama koje predstavljaju većinu bioekvivalencijskih studija.

Procjena bioekvivalencije (statistika)

Procjena bioekvivalencijskih parametara kao što su površina ispod krivulje (AUC), vršna koncentracija (c_{\max}) i vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (t_{\max}) obično se uspoređuju poslije primjene testnog i referentnog lijeka u križanom pokusu gdje ispitanici (uglavnom zdravi volonteri) u jednom periodu dobiju test ili referentni lijek, da bi poslije perioda ispiranja u kojem se izluči lijek, u sljedećem periodu primijenili drugi lijek (testni ili referentni).

Procjene bioekvivalencije rade se na osnovi kriterija uobičajene bioekvivalencije (average) (tablica 4). To su sadašnji kriteriji na temelju kojih regulatorne agencije donose prosudbu. Oko ovih kriterija povelio se pitanje 90-ih godina u Americi kada se dogodio generički skandal. Tih su godina u SAD-u otkriveni mnogi slučajevi obmana, nepoštivanja procedura od farmaceutskih tvrtki.

Tablica 4. Procjena bioekvivalencije (statistika)

- (average) uobičajena bioekvivalencija- (sadašnji kriteriji)
- populacijska bioekvivalencija
- individualna bioekvivalencija

Inspektori FDA krenuli su u akciju ponovne evaluacije podataka u stotinama generičkih registracijskih dosjea. Više od 2 550 uzoraka je skupljeno i ispitano, dakle oko 30% svih generičkih lijekova na tržištu. Inspektori su posjetili 36 najvećih generičkih tvrtki i 12 najamnih laboratorija. U tom ispitivanju pronađeno je da samo 27 uzoraka nije u skladu s bioekvivalencijskim propisima. FDA je također testirao 24 lijeka s uskim terapijskim prozorom proizvedena od 73 farmaceutske tvrtke. Samo u 5 slučajeva proizvodi nisu bili u skladu s procedurom (aminofilin tablete).

Sadašnji kriteriji su prikladni za većinu lijekova. Međutim postoje i iznimke koje su potencijalni problemi za liječnike u praksi.

Terapijski prozor i varijabilnost

Kada se promišlja o potencijalnim opasnostima koje se mogu pojaviti u praksi u svezi s bioekvivalentnim lijekovima, važno je istaknuti da važnu ulogu ima već spomenuti terapijski prozor i varijabilnost (tablica 5). Lijekovi s uskim terapijskim prozorom imaju manje od dvostruke razlike između medijana letalne i efektivne doze. Razlika između minimalne toksične i minimalne efektivne koncentracije u krvi također je manja od dvostruke. Neškodljivost i djelotvornost lijeka zahtijeva pažljivo doziranje i motrenje pacijenta.

Ako se radi o širokom terapijskom prozoru, potencijalna opasnost u praksi nije toliko značajna. Međutim, ako se radi o lijekovima s uskim terapijskim prozorom, praksa je

Tablica 5. Terapijski prozor i varijabilnost

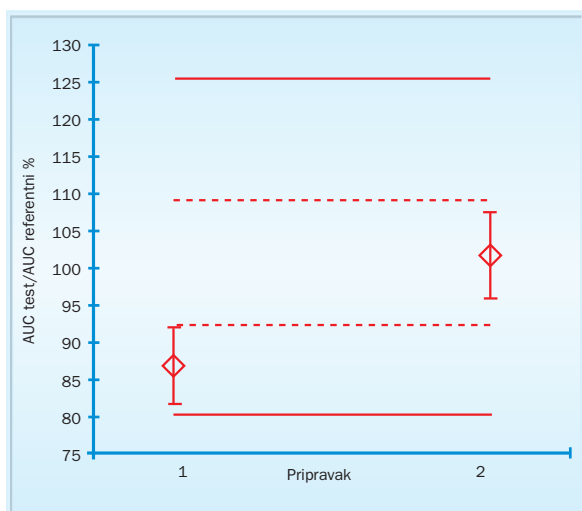
- uski terapijski prozor/visoka varijabilnost (npr. ciklosporin)
- uski terapijski prozor/mala varijabilnost (npr. teofilin, fenitoin)
- široki terapijski prozor/mala varijabilnost (većina lijekova)
- široki terapijski prozor/visoka varijabilnost (topički kortikosteroidi, farmakodinamski odgovor)

pokazala da postoje realne opasnosti o kojima bi trebalo voditi računa.

Na slici 2. vidimo dva pripravka fenitoina koji su prema općim valjanim kriterijima procjene bioekvivalentni. Kako se radi o lijeku s uskim terapijskim prozorom, potencijalna opasnost je vidljiva iz simulacije na bazi farmakokinetičkih parametara.

- 10% smanjena bioraspoloživost može imati kao rezultat koncentracije ispod terapijskog limita u 14-44% pacijenata,
- 10% povećanje bioraspoloživosti može rezultirati povišenim koncentracijama (iznad gornjeg limita terapijske koncentracije u 61-90% pacijenata). Za konkretni lijek FDA je izdao posebne smjernice i kriterij procjene suzio.

Isto tako treba napomenuti mogući problem u praksi kada su u pitanju pripravci s modificiranim otpuštanjem lijeka. U takve pripravke ugrađuju se sustavi za oslobađanje lijekova koji su izrazito sofisticirani i doživjeli su ekspanziju u proteklih desetak godina. Slijede primjeri iz



Slika 2. Rezultati bioekvivalencijskih studija za lijek s uskim terapijskim prozorom (primjer fenitoina): prikazane su srednje vrijednosti i error barovi koji predstavljaju 90% interval povjerenja za dva različita pripravka fenitoina u odnosu na referentni; pune linije označuju opći dopušteni omjer; isprekidana linija predstavlja prikladniji dopušteni omjer

prakse koji upućuju na problem.

Ispitivane su tri različite formulacije diltiazema. Upotrijebljena su tri različita sustava za otpuštanje lijeka: jednostruka mikropeleta, dvostruka mikropeleta i Geomatrix sustav. Jednostruka mikropeleta otpušta diltiazem u jednoj fazi tijekom 24 h. Dvostruka mikropeleta otpušta oko 40% lijeka u prvih 12 sati, a ostatak u preostalim 12 h. S Geomatrixom, otpuštanje diltiazema je kontrolirano s različitim stupnjem ovlaživanja (hidratacije), gdje se unutrašnji sloj brzo ovlažuje, a vanjski sporo. U komparativnoj kinetskoj studiji sustav s jednostrukom peletom omogućava oko 24% diltiazema više nego sustav s dvostrukom peletom (slika 3) i 29% diltiazema više nego Geomatrix sistem kada se lijek dâ normotenzivnim pacijentima.

Farmakodinamske implikacije farmakokinetičkih razlika između peleta s jednostrukim i dvostrukim sustavom ispitivane su u 2 križane kliničke studije. U ovim studijama hipertenzivni pacijenti primali su 240 ili 420 mg diltiazema u jednostrukoj ili dvostrukoj peleti u periodu od 4 tjedna. U obje studije sustav s jednostrukom peletom rezultirao je signifikantno boljom bioraspoloživošću.

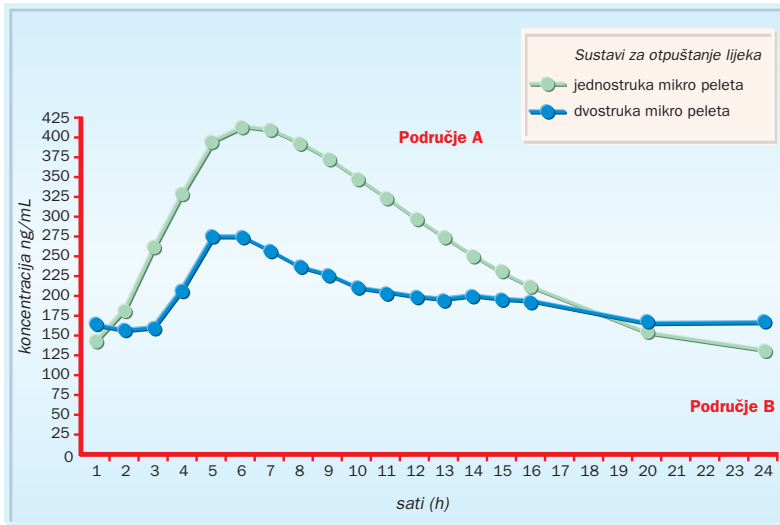
Objе formulacije diltiazema povezane su sa značajnim sniženjem sistoličkog i dijastoličkoga krvnog tlaka (kao što je vidljivo na slici 4). Nadalje značajno više plazmatske koncentracije diltiazema odgovaraju nižim sistoličkim i dijastoličkim vrijednostima krvnog tlaka. Primijećeno je da se značajne razlike u krvnom tlaku mogu vidjeti ako se plazmatske koncentracije razlikuju za najmanje 100 ng/ml. U periodima kad sustav s dvostrukom peletom postiže više plazmatske koncentracije (prosječno 21.6 ng/ml) nisu zabilježene značajne razlike u vrijednostima krvnog tlaka.

Novi pristupi

U svrhu rješavanja problema u praksi koji su naznačeni navedenim primjerima, pojavljuju se dva nova pristupa procjene bioekvivalencije, a to su populacijska i individualna (tablica 4). Činjenica je da prema uobičajenoj bioekvivalenciji sličnost referentne i testne formulacije ne znači da će bioekvivalencijski parametri biti slični u svih ili čak većine pojedinaca. Populacijska bioekvivalencija uzima u obzir usporedbu ukupne varijabilnosti, kao i usporedbu prosjeka u krvnom tlaku kriterija bioraspoloživosti. Populacijska bioekvivalencija se dakle fokusira na procjenu parametara između jedinki populacija. Za razliku od populacijske individualna bioekvivalencija se fokusira na usporedbu metrike bioraspoloživosti intraindividualno. Dakle ona odgovara na pitanja razlika u samom individuumu na ponovnu primjenu istog lijeka te istražuje interakciju formulacije i pojedinca.

Za liječnike u praksi važno je pitanje jednakih lijekova (interchangeable products). Uz to pitanje važno je spomenuti pojmove propisivanja lijeka (prescribability) i prevođenje na jednak lijek (switchability).

Kod propisivanja lijeka (prescribability) liječnik se nalazi pred izborom između dva ili više produkata za novog



Slika 3. Srednje plazmatske koncentracije diltiazema (dinamička ravnoteža) nakon primjene jednostruke ili dvostruke mikro pelete od 420 mg;

područje A vrijeme kada su plazmatske koncentracije diltiazema veće nakon primjene jednostruke pelete

područje B vrijeme kada su plazmatske koncentracije diltiazema veće nakon primjene dvostruke pelete

pacijenta koji su bioekvivalentni u odnosu na referentni lijek. Liječnik u tom slučaju nema informacije o kliničkom odgovoru pojedinog pripravka za individualnog pacijenta.

Kod prevođenja na jednaki lijek (switchability) - kada se pacijent koji uzima jednu formulaciju lijeka prevodi na drugu, liječnik treba informaciju o sličnoj djelotvornosti i neškodljivosti nove formulacije. Problem se javlja jer lijekovi koji su bioekvivalentni s referentim ne moraju biti bioekvivalentni međusobno. Zanimljivo je da FDA u svojoj godišnjoj publikaciji popularno zvanj „Orange Book“, za svaki lijek gdje ima više pripravaka, navodi oznake za referentni lijek, kao i koji pripravci pripadaju pod kategoriju prevođenja na jednaki lijek (tablica 6).

Značenje konceptije bioekvivalencije

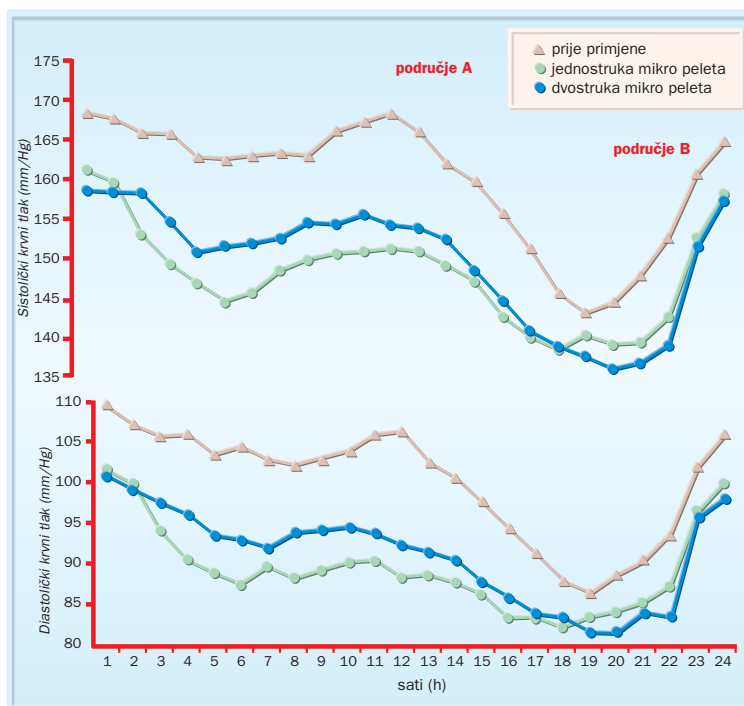
Na tablici 7. vidimo prodaju lijekova u svijetu podijeljenu na područja. Generički business iznosi oko 10% prodaje, dok je po broju propisanih recepata taj postotak puno veći zbog nižih cijena generičkih lijekova.

Tablica 7. Područja farmaceutskog poslovanja

- etički lijekovi
- generici
- OTC

Tablica 6. „Orange book” - odobreni lijekovi s evaluacijom terapijske ekvivalencije od Američke uprave za branu i lijekove (FDA)

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
074852	AB2	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	120MG	DILTIAZEM HCL	ANDRX
074852	AB2	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	180MG	DILTIAZEM HCL	ANDRX
074852	AB2	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	240MG	DILTIAZEM HCL	ANDRX
074752	AB3	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	120MG	CARTIA XT	ANDRX PHARMS
074752	AB3	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	180MG	CARTIA XT	ANDRX PHARMS
074752	AB3	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	240MG	CARTIA XT	ANDRX PHARMS
074752	AB3	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	300MG	CARTIA XT	ANDRX PHARMS
019471	AB1	Yes	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	120MG	CARDIZEM SR	AVENTIS PHARMS
019471	AB1	Yes	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	60MG	CARDIZEM SR	AVENTIS PHARMS
019471	AB1	Yes	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	90MG	CARDIZEM SR	AVENTIS PHARMS
020401	BC	Yes	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	120MG	TIAZAC	BIOVAİL
020939	AB3	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	120MG	DILTIAZEM HCL	BIOVAİL
074845	AB1	No	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	Capsule, Extended Release; Oral	120MG	DILTIAZEM HCL	BIOVAİL



Slika 4. Prosječni profili krvnog tlaka prije primjene i nakon primjene 420 mg diltiazema (u obliku sustava za oslobađanje s jednostrukom ili dvostrukom peletom);

područje A vrijeme kada su plazmatske koncentracije diltiazema veće nakon primjene jednostruke pelete

područje B vrijeme kada su plazmatske koncentracije diltiazema veće nakon primjene dvostruke pelete

Premda se bioekvalencija veže uglavnom uz termin generika, ona je vezana i uz ostale segmente u farmaceutskoj industriji. OTC lijekovi su generici koji mijenjaju status (od lijekova propisanih na recept do lijekova koji idu u ručnu prodaju) te je i za to područje važna koncepcija bioekvalencije. Koncepcija je prisutna i u području tzv. etičkih lijekova (novih kemijskih entiteta). Na tablici 3. je napomenuto da je bioekvalencija potrebna u slučaju mijenjanja formulacije koja se rabila u kliničkim ispitivanjima u odnosu na formulaciju koja ide na tržište, što nije rijedak slučaj u praksi. Tako je prema podacima Benet i Gojana između 1981. i 1990. čak u 58,9% slučajeva odobrenih novih kemijskih entiteta formulacija iz kliničkih pokusa promijenjena u odnosu na

onu koja se našla na tržištu. Tu treba nadodati da farmaceutske tvrtke koje proizvode nove kemijske entitete često u razvoju novog lijeka kopiraju konkurentne lijekove na području za koje je lijek namijenjen, da bi mogli zadovoljiti zahtjeve dvostruko slijepog ispitivanja u III. fazi razvoja novog lijeka (ista boja, veličina, oblik tablete i sl.).

Isto tako studije ispitivanja interakcija s hranom rade se po obrascu bioekvalencijskih studija.

Sve navedeno upućuje na raširenost i važnost koncepcije biorasploživosti i bioekvalencije u praksi.

Literatura

- LINDENBAUM J, MELLOW MH, Blackstone MO, Butler VP Jr. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *N Engl J of Med* 1971; 285(24): 1344-7.
- <http://gaps.cpb.uokhsc.edu/gaps/pkbio/Ch10/Ch1003.html>
- GIBALDI M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 3rd ed., Lea & Febiger, 1984: 143-52.
- http://www.fda.gov/fdac/special/new_drug/generic.html York J. FDA Ensures Equivalence of Generic Drugs.
- Pravilnik o ispitivanju biorasploživosti i bioekvalencije lijekova, Ministarstvo zdravstva RH, Zagreb: Narodne novine, 1999, br. 124.
- BENET LZ, GOJAN JE. Bioequivalence and "narrow therapeutic index" drugs. *Pharmacotherapy* 1995; 15:433-40.
- FDA. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 21st edition Cumulative Supplement 1 December 2001.
- SMITH DH, NEUTEL JM, WEBER MA. Comparison of the pharmacodynamic profiles of two different long-acting diltiazem delivery systems. Presented at the American Society of Hypertension, Fifteenth Scientific Meeting Exposition; May 16-20, 2000; New York, NY.