

# İLAÇ ENDÜSTRİSİ İÇİN POPÜLASYON FARMAKOKİNETİĞİ REHBERİ

Doç. Dr. M. Zafer GÖREN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Abd

Son yıllarda, ilaç geliştirme ve araştırma süreci içinde, ilaçların etkililik ve güvenliliklerinin farklı hasta gruplarında değerlendirmesi için yapılan “popülasyon farmakokinetiği” çalışmaları önem kazanmaktadır. Popülasyon farmakokinetiği çalışmaları, belirli bir ilacın klinikte kullanılan uygun dozlarıyla tedavi edilen hedef hasta popülasyonundaki ilaç düzeyleri ve değişkenlerinin korelasyonunu araştıran çalışmalardır. Vücut ağırlığı, ilacın atılımı ve/veya metabolizmasındaki değişiklikler, beraberinde devam eden diğer tedaviler gibi farklı hasta gruplarına bağlı demografik, patofizyolojik, terapötik etkenler, doz ve serum konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değiştirir.

Popülasyon farmakokinetiği çalışmaları, doz-konsantrasyon ilişkisinde değişiklik yapan ölçülebilir patofizyolojik faktörleri belirlemeye ve ne ölçüde etkili olduklarını göstermeye yarar. Bu çalışmaların sonucunda eğer terapötik indekste bir değişiklik bulunursa, yeni doz ayarlamaları yoluna gidilir.

Bir başka değişle, popülasyon farmakokinetiği çalışmaları ilaçların farmakokinetiklerinin

daha integratif değerlendirildiği çalışmalardır. Genellikle geleneksel farmakokinetik çalışmalar, sağlıklı gönüllülerde veya çok ince detaylarla seçilmiş hastalarda yapılır. Bu çalışma tasarımlarında en çok “plazma konsantrasyonu-zaman” profili değerlendirilmektedir. Unutulmamalıdır ki, kompleks çalışma tasarımları, bir şekilde kısıtlayıcı olabilen “çalışmaya dahil edilme” ve “çalışmadan çıkarılma kriterleri” bireyler arası değişkenliği minimize ettiği için ilaçların klinik kullanımı sırasında “etkililik” ve “güvenliliklerine” ilişkin problemler yaratır. Yani geleneksel farmakokinetik çalışma tasarımları, tek bir değişken üzerinde yoğunlaşarak, ilacın klinik kullanımda kritik olan diğer değişkenlerle etkileşimlerini ortaya koymayı zor hale getirmektedir.

## Popülasyon Farmakokinetiği Çalışmaları

- Belirli bir ilaçla tedavi edilen hedef hasta popülasyonunda önemli farmakokinetik bilgilerin sağlanmasında,
- İlaç geliştirme ve değerlendirme süreci içinde değişkenlerin belirlenmesi ve ölçülmesinde,
- İlacın farmakokinetik karakteri üzerinde etkili olan demografik, patofizyolojik, çevresel



- faktörlerin veya eş-zamanlı kullanılan diğer ilaçların katkısının belirlenerek değişkenliğin açıklanmasında,
- Hasta popülasyonunda açıklanamayan değişkenliğin nicel tahmininin yapılmasında çok değerlidir.
  - Özellikle açıklanamayan değişkenliğin boyutunun belirlenmesi ilaçların etkililiği ve güvenliliği bakımından önemlidir, çünkü bir ilaç için bu değişkenlik ne kadar büyürse, o ilacın güvenliliğinden şüphe etmemiz kolaylaşır. Kararlı durum plazma konsantrasyonu günden güne veya haftadan haftaya açıklanamaz nedenlerden veya laboratuvar ölçümlerindeki hatalardan dolayı değişebilir. Bu değişkenliğin veya bireyler arası değişkenliğin uzun dönemde ne oranda değiştiği de önemlidir.

Popülasyon farmakokinetiği çalışmaları ilaçların klinik kullanımında önemli olan “Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi”nde de kritik olmakta ve elde edilen verilerle, bu değişkenliğin değerlendirmesi yapılabilmektedir. Belirli bir popülasyonda, bir hasta grubu veya altgrubunda veya tek bir bireyde optimum doz stratejisinin belirlenmesi ancak değişkenlerin belirlenmesi ve çözümlenmesi ile mümkün olabilir.

Popülasyon farmakokinetiği analizlerinde “İki Basamaklı Yaklaşım” veya “Doğrusal Olmayan Çoklu Etki Modelleme Yaklaşımı (*Non-linear mixed effects modelling= NON-MEM*)”

kullanılır. Özellikle NON-MEM yaklaşımı, pek çok matematiksel ve istatistiksel analizi içerdiği için ve az sayıda örnekleme ile modelleme yapılabilmemesinden dolayı, iki basamaklı yaklaşıma tercih edilir.

NON-MEM yaklaşımında tek basamak vardır. İki basamaklı yaklaşımda birinci basamakta her hastanın farmakokinetik parametreleri hesaplandıktan sonra ikinci basamağa geçilir ve bu parametrelerin ortalamaları, varyansı v.s. hesaplanır. Bundan dolayı, iki basamaklı yaklaşım daha çok veri gerektirir. Amerika Birleşik Devletleri, Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı, İlaç ve Gıda Ruhsatlandırma (FDA), İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) ve Biyolojik Madde Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CBER) Şubat 1999’da “Popülasyon Farmakokinetiği” isimli bir rehber hazırlamıştır.

Bu rehberde popülasyon farmakokinetiği tanımları, ne zaman uygulanabileceği, çalışma tasarımları, örneklerin toplanması, analizler, verilerin işlenmesi, değerlendirilmesi ve modelleme prensipleri ve sonuçların nasıl raporlanması gerektiği anlatılmıştır. Bu rehber bir bakıma “İyi Klinik Uygulama”nın özel bir çalışma tasarımı için uygulamasıdır.

### Popülasyon farmakokinetiği çalışmalarının ilaç geliştirme araştırmalarında kullanılmasına ilişkin örnekler:

Yanda verilen örnekler, “Endüstri için Popülasyon Farmakokinetiği Rehberi”nden alınmıştır.

### Örnek 1.

#### Farmakokinetik değişkenliğin belirlenmesi ve açıklanması:

X ilacının popülasyon farmakokinetiği incelemelerinde, cinsiyet ve vücut ağırlığının etkisi araştırılmıştır. Denekler arası değişkenliğin nedeni olarak cinsiyet ve vücut ağırlığı bulunmuştur. İlaç klerensi (CL) ve dağılım hacmi (Vd) ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki şöyle bulunmuştur:

Erkekler için;  $CL(mL/min) = 19,3 X (Vücut\ ağırlığı/75)^{2,55}$

Kadınlar için;  $CL(ml/min) = 12,1 X (Vücut\ ağırlığı/65)^{2,75}$

$Vd (L) = 12 + 0,5 X Vücut\ ağırlığı (kg)$  Her iki cinsiyet için

hastadan sadece 1-2 örnek alınarak kinetik bir modelleme yapılırsa, sadece 1-2 örnekten bile “konsantrasyon-zaman” grafiği çizilerek ilacın yarılanma ömrü hesaplanabilir. Daha sonra hangi zamanda minimum inhibitör konsantrasyonun altına düşeceği kestirilebilir.

### Örnek 3.

#### Doz ayarlama için öneriler:

Z ilacına ait Faz 3 verilerine popülasyon farmakokinetiği incelemesi yapıldığı zaman, sigara içme, cinsiyet, vücut ağırlığı ve kreatin klerensine göre önerilen doz aşağıda gösterildiği gibi çıkmaktadır.

### Örnek 2.

#### İlacın dokudaki farmakokinetik özelliklerinin birkaç örnek yaparak belirlenmesi:

Pediyatrik hasta popülasyonunda bir Y antibiyotiginin orta kulak sıvısındaki düzeyi her

Erkek Hasta

Sigara içme Vücut ağırlığı (kg)	Kreatin klerens			
	>60 ml/min		<60 ml/min	
	Evet	Hayır	Evet	Hayır
<50	600 mg	650 mg	300 mg	350 mg
50-60	600 mg	650 mg	350 mg	350 mg
60-80	750 mg	800 mg	450 mg	400 mg
>80	800 mg	850 mg	500 mg	400 mg

Kadın Hasta

Sigara içme Vücut ağırlığı (kg)	Kreatin klerens			
	>60 ml/min		<60 ml/min	
	Evet	Hayır	Evet	Hayır
<50	500 mg	550 mg	300 mg	250 mg
50-60	500 mg	550 mg	350 mg	250 mg
60-80	650 mg	700 mg	350 mg	300 mg
>80	700 mg	750 mg	500 mg	300 mg

### KAYNAK

Guidance for Industry “Population pharmacokinetics-US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics evaluation and Research, February 1999, CP1.