

## İlaç Danışma Kurulu Eşdeğer İlaç Konusunu Kabul Etti

18. Temmuz günü Ankara'da toplanan İlaç Danışma Kurulu Eşdeğer İlaçlar konusunu görüştü ve uygulamaya geçilmesi için çalışmalara başlanılmasını kararlaştırdı. Bilindiği gibi eşdeğer ilaç uygulamasına Maliye Bakanlığının 1985 yılı **Bütçe Uygulama Talimatı** çerçevesinde resmi reçetelerde uygulanıyor. Ayrıca Silahlı Kuvvetlerde de eşdeğer ilaç uygulaması sürmekte.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığında yapılan toplantıya Bakanlık yetkilileri, İlaç Danışma Kurulu üyeleri, Hacettepe Üniversitesi Öğretim üyeleri, Gülhane Askeri Tıp Akademisi temsilcileri, Ordu İlaç temsilcileri, Türk Eczacıları Birliği Merkez Heyeti, İstanbul, Ankara, İzmir ve Samsun Eczacı Odaları temsilcileri katıldılar.

Toplantının açış konuşmasını yapan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanı Mehmet Aydın «Eşdeğer ilaç aynı maddeden yapılan, aktif şekli aynı olan bir maldır. Ekonomide bir birinin aynı olan mal, bir de farklılaşmış mal vardır. Hükümetin istediği rekabetin optimum olmasıdır. İlaçta tam re-

kabet söz konusu değildir. Aksak rekabet piyasası vardır. İlaçta rekabetçi ortamı istiyoruz. Bazı ilaçların bulunmaması bir ölçüde ilaçların eşdeğerlerinin bilinmemesinden kaynaklanıyor. Rekabeti artırmak amacı ile ruhsat komisyonu reorganize edilmiş 1983 sonu ile 1985'in ilk altı ayında 2010 müracaat dosyası incelenmiş ve bu tarihler arasında tek olan ilaçların tekeline son verilmiştir.

Biz eşdeğer ilaç listesini valilere dağıtacağız. Bu liste yayınlanınca eczacılar rahatlıkla bir ilacın eşdeğerini verebilecektir. Bundan sonraki hedefimiz ilaçta jenerik isim uygulamasına geçmek olacaktır» dedi.

Daha sonra söz alan temsilciler konuyla ilgili görüşlerini açıkladılar. Bu arada Sağlık Bakanı Mehmet Aydın'dan sonra ilk sözü alan TEB Genel Başkanı Prof. Dr. Mekin Tanker «ana sağlık sınıfı elemanlarından olan eczacının mesleki bilgi ve becerisi bu listeleme çalışmalarında kamuoyunda bir kez daha görülecek ve eczacının ilaç uzmanı olma sıfatı ve öneminin ekonomiye ve

insan hizmetlerine olan olumlu girdileri daha rahat izlenecektir. Bu ve bundan sonra listeleme yönünden yapılacak ülke sağlık hizmetlerine katkı sağlıyan her türlü girişim TEB'ce kesin desteklenecek ve Birliğimize verilecek her türlü

görev, yetki ve sorumluluk özveri ile yasal sınırlarımız içinde yerine getirilecektir» dedi.

Türk Eczacıları Birliği İlaç Danışma Kuruluna konu ile ilgili bir rapor sundu. Raporu dergimizin bu sayısında inceleme ve bilgilerinize sunuyoruz.

## İlaçlar ve Onların Farmasötik Şekilleri Arasındaki Eşdeğerlilik

### 1. Giriş

Bir ilacın doğru kullanımı ve en yararlı etkinin elde edilebilmesi organizmanın karakteristik özellikleri ile ilacın yapısal karakteristiklerinin birbirine bağımlı bir uyum göstermesine bağlıdır. Bu özellik o ilacın, gerçek ütilizasyonuna da kaynaklık edecek parametrelerin başında gelir.

Bir ilacın, organizmaya uygulandıktan sonra oluşturduğu etki temel iki kalıba bağlıdır. Bu kalıplardan birincisi ilacın farmakodinamik kalıbı olup ilacın vücuda ne yaptığını, ikincisi ise farmakokinetik kalıbı olup bu da vücudun ilaca ne yaptığını belirler.

Farmakoloji, genel bir tanımla ilaç-vücut etkileşmesini inceleyen bir bilim dalı olarak ifade edildiğine göre ilacın farmakodinamik etki kalıbı çok eski çağlardan beri bilinebiliyordu. Doğal kaynaklı bitkisel drogların ilk insandan bu yana şifa aracı olarak kullanılması ve semptomatik olarak hastalıkların tedavi edilebildiğinin görülmesi farmakodinamik etki kalıbının ilk örneklerini oluşturmuştu. Buna karşın, vücudun ilaca karşı ne

yaptığı yani farmakokinetik etki kalıbı ancak farmasötik bilimlerin çağdaş çizgisine oturmasından sonra anlaşılabilmiştir.

İlaç olarak kullanılan kimyasal maddelerin çoğu toz halindeki organik katı maddelerdir. İlaçlar insana genellikle, olduğu gibi (örneğin katı bir maddenin toz halinde verilmesi gibi) verilmezler. İnsana verilebilir hale gelmeleri için ilaçların, tek dozunu veya bir kaç dozunu bir arada içeren özel sunum şekillerine sokulmaları gerekir. Bunlara farmasötik şekiller veya dozlam şekilleri adı verilir. İlaçların dozlam şekilleri haline getirilmeleri ile eczacılık bilimleri (farmasötik bilimler) uğraşır. İlaçlar belirli dozlam şekilleri haline getirilirken bunların yanına genellikle inaktif olan bazı yardımcı kimyasal maddelerin katılması teknik zorunluluktur. Yakın zamana kadar, ilaçların farmasötik şekil haline getirilmeleri sırasında maruz kaldıkları işlemler ile bu şeklin insana uygulanması sonucu oluşan ilaç kan düzeyi ve etkisi arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmiyordu. Günümüzde farmasötik şekillerin

hazırlanması ve ilacın fiziko-kimyasal özellikleriyle, hazırlanan son ürünün vücuttaki farmakokinetiği ve etkis arasında genellikle bir ilişki bulunduğu anlaşılmış ve konuyu inceleyen biyofarmasötik adlı bir bilim dalı ortaya çıkmıştır.

Günümüzde farklı laboratuvarlarda hazırlanan ve belirli bir ilacı eşit miktarda içeren aynı farmasötik şekillerin (örneğin tabletlerin) etkisinin kantitatif yönden farklı olduğuna ilişkin örnekler vardır. Burada, belirli bir dozlam şekli içinde insana uygulanan ilaçtan vücutun yararlanma derecesi söz konusudur. Ağızdan veya diğer yollardan uygulanan ilaç miktarının ne kadarlık bir kısmı dolaşıma girip etki yerine ulaşma olanağını bulursa, vücutun uygulanan dozdan o kadar yararlandığı kabul edilir. Basitçe ilacın uygulanma yerinden absorbe edilme oranı diye tanımlanan yararlanma oranı veya biyoyararlanım (bioavailibility) kavramı, tıp ve farmasötik bilimlerine son zamanlarda giren oldukça yeni bir kavramdır (1).

Konunun bilimsel tartışmasına kısaca değinmeden önce ilaçlar ve onların farmasötik şekilleri arasındaki eşdeğerlilik (ekivalas, muadelet) kavramının parametrik değişiklikleriyle ilgili çeşitli tanımla-

rın bilinmesi ve değerlendirilmesinde büyük yarar vardır.

## 2. Tanımlar

### 1— Biyofarmasötik:

**Tanım I)** İlaç şekilleri içindeki etken maddelerin fiziko-kimyasal özellikleriyle, ilaçtan beklenen iyileştirici (tedavi edici) etki arasındaki ilişkileri araştıran bilim alanına biyofarmasötik adı verilir (2).

**Tanım II)** İlacın veya ilaç şeklinin özellikleriyle biyolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştıran alandır. Daha açık bir ifade ile bir ilacın çeşitli ilaç şekillerinden salıverilmesi ile absorpsiyon hız ve derecesini etkileyen faktörlerin incelenmesidir (3).

**Tanım III)** Özellikle biyoyararlanım sorunu oluşturan ilaçların farmasötik şekillerinin absorpsiyonu ile ilgili etkenleri inceler (1).

### 2— Farmakokinetik:

**Tanım I)** Farmakokinetik, ilaçların absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon ve itrahlarmı kantitatif olarak inceler. Bu olayların kompleks bir fonksiyonu olan ve ilaç kan düzeyinin zamana göre seyirini gösteren kan konsantrasyonu-zaman eğrisi, ilacın farmakokinetik profilini ortaya koyar. Bu profil de ilacın farmakodinamik etki şiddeti ve et-

kisinin devam süresini belirler (1).

**Tanım II)** İlaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon kinetiklerinin incelendiği bilim alanıdır (3).

**Tanım III)** İlaç içindeki etken maddelerin, organizmaya girişini, organizmada dağılışını ve organizmada kalma müddetiyle atılma yol ve şekillerini inceleyen bilim dalıdır (2).

**3— Biyoyararlılık (Biyoyararlanım, Bioavailability, Fizyolojik yararlılık)**

**Tanım I)** Bir hazır ilacın etken maddesinin absorbe olarak etki yapacağı doku veya organa etken halde erişme hızı ve miktarı anlamına gelir (2).

**Tanım II)** Etken maddenin bir ilaç şeklinden absorbe olmasının hız ve derecesinin ölçüsüdür (3).

**Tanım III)** Tedavi bakımından, uygulanan ilacın absorpsiyonuyla ilgili iki önemli parametre vardır: i) absorpsiyon hızı, ii) absorpsiyon derecesi (verilen dozun yüzde kaçının absorbe edilip sistemik dolaşıma ulaştığı). Bu iki parametre o ilacın veya müstahzarın «biyoyararlanımını» belirler. Eğer iki ilacın verilen dozları **tamamen veya tam** olmamakla beraber aynı derecede absorbe ediliyor, fakat bunlardan birinin absorpsiyonu ya-

vaş diğerininki hızlı ise, absorpsiyonu yavaş olanı kan ve diğer vücut sıvılarında (en önemlisi, etki yerinde) etki için yeterli konsantrasyona erişemiyebilir. O halde bu sonucu ilacın biyoyararlanımı, absorpsiyon derecesi aynı olsa bile diğer ilacından düşük olacaktır. İlaçların çoğu ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından yüksek oranda absorbe edilirler; fakat bu oranın % 100 olması genellikle olağandışıdır. Oral uygulanan ilaçların biyoyararlanımını belirleyen absorbe edilmiş ilaç miktarı, gerçekte mide-barsak mukozasından portal kan dolaşımına geçen miktar değil, fakat karaciğeri aşmış ve vena cava inferior'a erişen ve böylece genel kan dolaşımına ulaşan ilaç miktarıdır. Bu son değere sistemik biyoyararlanım da denilir. İleride, presistemik eliminasyona örnek gösterilen propranolol'un absorpsiyon oranı yaklaşık % 100 olduğu halde, sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 10 dur (1).

**Tanım IV)** Bir ilaçtan biyoyararlanım onun absorpsiyon hız ve derecesi olarak tarif edilmektedir (4).

**Tanım V)** Bu konuda literatürde birçok başka tanıma da rastlamak olasıdır. Bunları şöylece sıralayabiliriz:

Biyoyararlılık kavramı ilk

kez 1945 yılında Oser ve çalışma grubu tarafından, dozaj şekillerinden vitaminlerin absorpsiyonu ile ilgili karşılaştırmalı bir çalışma sırasında ileri sürülmüştür. Biyoyararlılık, bir ilacın uygulama yerinden hem genel dolaşıma geçen (absorbe olan) miktarı hem de olayın oluşum hızını belirtmek için kullanılan bir terimdir. Ancak Food and Drug Administration (FDA) bir farmasötik şeklindeki etken maddenin biyoyararlılığını, etken maddenin hangi hızda ve ne hızda absorbe olabileceği ve etki bölgesine hangi hızda ve miktarda ulaşabileceği şekilde tanımlamaktadır «etken maddelerin reseptör bölgelerine ulaşma hızları ile miktarlarının saptanmasının biyoyararlılık deneylerinin temelini oluşturduğunu» ileri sürmektedir. Bu arada Wagner biyoyararlılık tanımının sadece genel dolaşıma geçen ilacı içermesini, reseptörler veya ilacın etki bölgesinin ise bu tanım kapsamının dışında bırakılması gerektiğini savunmaktadır. Çünkü Wagner'e göre, genel dolaşımdan ilacın reseptör bölgelerine taşınması, klinik farmakokinetik ile biyofarmasötiğin belirli bir alanını kapsayan biyoyararlılık ile değil, ancak farmakokinetik ile yeterli bir biçimde açıklanabilecek özellikle taşınmaktadır (5).

#### 4— Farmasötik Eşdeğerlilik:

Aynı etken maddeyi, aynı ilaç şeklinde, eşit miktarda ve şekilde içeren, farklı imalatçılardan kaynaklanan ilaç şekilleri eşdeğerdir (3).

#### 5— Kimyasal Eşdeğerlilik:

Aynı aktif maddeyi belirli bir farmasötik şekil içinde aynı miktarda içeren iki müstahzar kimyasal bakımdan eşdeğerdir (1).

#### 6— Farmasötik Alternatif:

Aynı etken maddeyi farklı ilaç şekillerinde eşit olmayan miktar ve şekilde içeren preparatlarıdır (3).

#### 7— Biyolojik Eşdeğerlik:

**Tanım I)** Benzer molar dozlarda, benzer deney koşullarında tek veya tekrarlanan dozlarda verildiklerinde, etken maddenin basorpsiyon hız ve derecesi yönünden önemli farklar göstermeyen farmasötik olarak eşdeğer veya farmasötik olarak alternatif preparatlarıdır (3).

**Tanım II)** Aynı ilacı aynı miktarda içeren ve biyoyararlanımları aynı olan iki müstahzar veya farmasötik şekil biyolojik olarak eşdeğerdir (1).

8— Diğer Bazı Tanımlar (4):  
**Biyoeşdeğerlik (biyoekivalans):** Karşılaştırılabilir biyoyararlanım.

**Terapötik eşdeğerlik (Terapötik ekivalans):** Karşılaştırılabilir klinik etkinlik ve emniyet.

**Diyeşdeğer olmamak (Biyoinekivalan):** Biyoyararlanım yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

**Terapötik eşdeğerli olmamak (terapötik inekivalans):** Biyoyararlanım yönünden klinik olarak önemli farklılık.

### 3. Eşdeğerlilik:

Eşdeğerlik, muadelet veya ekivalans anlamlarında kullanılan bir terimdir. Doğal olarak, ilaçta eşdeğerlik bu genel anlam dışında değerlendirilmektedir.

İlaçların içerdikleri aktif etken grup, farmasötik şekil biyoyararlanım yönünden eşdeğer olmaları, diğer bir ifadeyle biyolojik (terapötik) eşdeğer olmaları iki ilaç arasında gerçek bir eşdeğerlik tanımlar.

Eşdeğerliğe ilişkin kavramları daha önceki bölümde verilmiş olan tanımlar çerçevesinde biraz daha genişleterek incelemekte yarar vardır.

### 4. Kimyasal (Farmasötik) Eşdeğerlik:

Aynı aktif maddeyi belirli bir farmasötik şekil içinde aynı miktarda içeren iki müstahzar kimyasal bakımdan eşdeğerdir. Ancak farmasötik şeklin

endüstriyel düzeyde yapımı sırasında rol oynayan çeşitli teknik faktörlerden dolayı bir yapımçı firmanın aynı anda ürettiği farmasötik şekillerin (örneğin tabletlerin) içinde tamı tamına aynı miktarda ilaç bulunmaz. Bundan dolayı müstahzarların, üzerinde yazılı ilaç miktarının biraz fazla veya eksikliği içermesi onların kimyasal eşdeğerliğini pratik bakımdan bozamaz. Bu eksiklik veya fazlalık belirtilen miktarın % 10'unu geçmemelidir. Bazı fazla etkin ve terapötik indeksi düşük ilaçlarda (örneğin digoksin tabletleri) bu hoşgörü sınırı daha ufaktır.

### 5. Biyolojik (Terapötik) Eşdeğerlik (6):

Kimyasal bakımdan eşdeğer olan farklı müstahzarların veya aynı müstahzarın farmasötik şekillerinin farklı zamanlarda üretilen örneklerinin biyoyararlanımları farklı olabilir. Tedavi veya diğer tıbbi amaçlarla hastada ilacı kullanan hekimin üzerinde durduğu esas nokta, o ilacı içeren müstahzarların insandaki etkilerinin aynı olması, diğer bir deyimle biyolojik (veya terapötik) eşdeğerliktir. Biyolojik eşdeğerliğin birinci koşulu kimyasal eşdeğerliktir. Kimyasal eşdeğerlik, biyolojik eşdeğerlik için gereklidir, ama tek başına yeterli değildir. Aynı ilacı

aynı miktarda içeren ve biyoyararlanımları aynı olan iki müstahzar veya farmasötik şekil biyolojik olarak eşdeğerdir.

Biyoyararlanımı belirleyen iki parametre vardır:

i) İlacın absorpsiyon derecesi

ii) İlacın absorpsiyon hızı

### **BİYOLOJİK EŞDEĞERLİĞİN SAPTANMASI**

İlaçların biyoyararlanımları, dolayısıyla biyolojik eşdeğerlik gösterip göstermedikleri in vitro ve klinik denemelerle saptanır.

#### **İn Vitro Denemeler**

In vitro deneylerin kısıtlı bir öngörüşel değeri vardır. Bu deneylerde aynı sonuç veren iki ilacın klinik denemede her zaman benzer sonuç vermesi gerekmez. Ancak, fazla sayıda gönüllü veya hasta denekler üzerinde yapılan, uzun ve masraflı incelemeleri gerektiren klinik denemeler yanında, çok daha az masraf gerektiren, kısa zamanda ve basit tekniklerle yapılan in vitro testlerin pratik ve ekonomik önemi vardır. İn vitro testler gerçekte biyoyararlanımın bir göstergesini oluşturabilirler. Bu testler katı farmasötik şekillere uygulanırlar.

Çeşitli ülkelerin farmakopelerinde veya yarı-resmi ilaç for-

müllerlerinde kabul edilmiş bulunan başlıca iki önemli in vitro test vardır:

**1) Dissolüsyon hızı testi:** Katı farmasötik şekil içindeki ilacın belirli bir ortamda (örneğin sun'i mide veya barsak suyu), belirli deney koşulları altında (örneğin 37°C'de) çözünme hızı saptanır. Bu testin sonucu, genellikle, ilacın farmasötik şekil içinde mevcut miktarının % 50 sinin çözünmesi için geçen süre şeklinde değerlendirilir.

Eğer ilaç, uygulanda yerinden (örneğin gastrointestinal kanaldan) gerçekte çabuk absorbe edilen, fakat absorpsiyon hızı farmasötik şeklin dissolüsyonu tarafından kısıtlanan bir ilaçsa, bu durumda in vitro testin ilacın insandaki absorpsiyon hızını öngörme bakımında değeri genellikle yüksektir. Bunun aksi geçerli ise yani ilacın dissolüsyonu hızlı, fakat absorbe eden membrandan geçişi yavaş ise bu durumda dissolüsyon hızı testinin öngörüşel değeri düşüktür.

Katı farmasötik şekillere uygulanan diğer bir test olan **disintegrasyon testinin**, biyoyararlanımı öngörme bakımından önemi dissolüsyon testininki kadar değildir.

**2) X Işını difraksiyon testi:** Bazı ilaçların çeşitli kristal şekilleri (polimorf tipleri) var-



dır ve her bir şeklin dissolüsyon hızı farklıdır. Söz konusu test, ilacın kristal yapısını ortaya çıkarmak suretiyle onun dissolüsyon karakteristiğinin dolaylı olarak saptanmasını sağlar.

**İn vitro testlerle klinik testlerin korrelasyonu:** Belirli bir yöntemle före yapılan dissolüsyon hızı testinin sonuçları, aynı ilaçla klinik biyoyararlanım testi yapılarak elde edilen sonuçlarla karşılaştırılır. Eğer bu iki tür denemenin sonuçları arasında yakın bir korrelasyon saptanmış ise dissolüsyon hızı testinin öngörüşel değeri fazladır. Aynı müstahzarı aynı formüle ve yapım tekniğine göre yapan ilaç yapımcısı, formülünü ve tekniğini değiştirmedeği sürece çeşitli zamanlarda üreteceği şarjlar\* için uygulayacağı in vitro deneme testinin sonuçlarına, yukarıda belirtilen korrelasyonun saptanması koşuluyla, güvenebilir. Eğer bu korrelasyon saptanmamışsa in vitro dissolüsyon hızı testinin öngörüşel değeri şüphelidir.

### **Klinik Denemeler**

Bu tür denemelerde denenecek ilaç, gönüllüler üzerinde ya daha önce biyoyararlanımı ayrıntılı olarak saptanmış

standart bir müstahzarla karşılaştırılır ya da aynı ilacın katı farmasötik şekli ile solüsyonu karşılaştırılır. Bu karşılaştırmanın rastgele çapraz (random crossover) inceleme yöntemine göre yapılması tercih edilir. Bu yöntemde belirli sayıdaki deneğin rastgele (örneğin yazı-tura ile) seçilen yarısına incelenecek ilaç ve geri kalanlara standart ilaç (ya da solüsyon) günün aynı zamanda verilir. Deneklere aynı anda ilaç verilmesinde, özellikle açlık ve tokluk durumları göz önüne alınmalıdır. Deneklerin yatar veya ayakta dolaşır durumda olması da biyoyararlanım incelemelerini sonuçlarını bazen etkileyebilir.

Bir hafta veya, ilacın eliminasyon yarılanma ömrü uzun ise, daha uzun bir süre sonra, her bir deneğe günün aynı zamanda, daha önceki veriliste almadığı ilaç verilir. Bu tür incelemelerde biyoyararlanım, aşağıdaki yazılı iki parametreye göre değerlendirilir:

1) **Kan düzeyi profilinin belirlenmesi:** İlaç sağlam veya hasta gönüllülere uygulanır, sonra belirli aralıklarla kan numunesi alınarak bu numunelerdeki ilaç konsantrasyonu ölçülür ve kandaki (veya plazma ya da serumdaki) ilaç

\* İlaç fabrikalarında veya diğer yapım yerlerinde bir seferde yapılan farmasötik şekillerin tümü şarj (İngilizcesi lot) diye adlandırılır.

konsantrasyonu - zaman eğrisi» çizilir. Tek dozdan sonra kan düzeyini izlemek üzere toplam nümune alma süresi, kural olarak ,ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün en az 3 katı kadar olmalıdır. Bu eğrilerin ilaçların biyolojik eşdeğerlerini saptama yönünden önemli olan üç karakteristiği şunlardır:

- i) Doruk ilaç konsantrasyonu,
- ii) Doruk konsantrasyon süresi (konsantrasyonun doruğa ulaşması için geçen süre),
- iii) Eğrinin altında kalan alan (bu alan absorbe edilen total ilaç miktarının ölçüsüdür)

Eğer incelenen iki müstahzarın doruk konsantrasyonları ve doruk konsantrasyon süreleri eşitse bu iki ilaç absorpsiyon hızları bakımından eşdeğer sayılır. Bu bakımdan eşdeğer olmak bazı müstahzarlarda (örneğin uyku ilaçları ve analjezik ilaçlar gibi) özellikle önemlidir. Fakat uzun süren bir tedavi için kullanılan ve etkili ilaç konsantrasyonuna (plato konsantrasyonu) ancak yinelenen verilışten sonra erişen ilaçlar için, bu nokta fazla önemli değildir. Eğer iki müstahzarın ilk iki özelliği aynı değil, fakat üçüncü özelliği aynı ise yani eğrilerin şekli farklı olmakla beraber eğriler altın-

da kalan eşit ise bunların biyoyararlanımları sadece absorpsiyon derecesi bakımından eşdeğerdir. Uzun süren tedavi için yinelenerek verilen ilaç müstahzarlarının sadece bu yönden eşdeğer olması yeterli olarak kabul edilebilir. Bu müstahzarların absorpsiyon derecesindeki farklılık bazen tehlikeli zehirlenmelere yol açabilir; halbuki absorpsiyon hızındaki farklılık bir önem arzetmez. İdeal durum, karşılaştırılan müstahzarların üç özelliğinin de birbirine aşağı yukarı eşit olmasıdır. Bu durumda her iki müstahzarın konsantrasyon-zaman eğrisi birbiri üzerine biner (süperimpozisyon).

2) İdrarda kümülatif ilaç miktarının ölçülmesi: Hastaya ilaç verildikten sonra belirli bir süre (genellikle ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün 5-10 katına eşit bir süre) boyunca, deneğin idrarı belirli aralıklarla toplanır ve idrarla atılan ilacın kümülatif miktarının zamana göre eğrisi çizilir. Bu eğriler, eriştikleri maksimum miktar ve eğimleri (başka bir deyimle maksimum erişme hızları) bakımından değerlendirilirler. Her iki müstahzara ait eğri de aynı maksimum değere erişiyorsa bu iki müstahzar içindeki ilaç aynı derecede absorbe ediliyor demektir. Eğimlerindeki fark

absorpsiyon hızlarındaki fark ile ilgili olabilir.

İdrarda kümülatif ilaç miktarının saptanması esasına göre yapılan incelemede, sadece değişmeden atılan ilacın miktarı değil, fakat metabolitlerinin miktarı da ölçümlere dahil edilmelidir. Gerek kan ve gerekse idrar nünunelerinin kimyasal analizi için kullanılan yöntemin, hem ilaç ve hem de metabolitlerinde bulunan bir kimyasal gruba özgü bir yöntem olmasına dikkat edilir. Böylece tek bir kantitatif analiz işlemiyle biyolojik materyalde ilaç ve metabolitlerinin toplam miktarı saptanabilir.

İdrarla itrah edilen kümülatif ilaç miktarının maksimum değeri, «kandaki konsantrasyon-zaman» eğrisinin altında kalan alan üzerinden hesaplanan absorpsiyona uğramış ilaç miktarı değerine her zaman eşit olmayabilir; çünkü ilaçlar böbrek dışında kalan yollardan da itrah edilebilirler.

Yukarıdaki yöntemlere göre biyolojik eşdeğerliğin saptanmasında geçerli olduğu kabul edile nvarsayım, ilacın kandaki konsantrasyonunun etki yerindeki konsantrasyonunu yansıttığı varsayımdır. Bu varsayım çoğu zaman doğrudur. Ancak plazma ve ilaçların çok hızlı nüfuz edebildiği sıvı kompartmanı (santral kom-

partman) ile etki yerinin oluşturduğu periferik (derin) kompartman arasındaki ilişki ve dengelenme bazen yeterli hızda ve boyutlarda olmayabilir. Seyrek rastlanan bu durumlarda biyoyararlanımın yukarıdaki denemelerin gösterdiği şekilde aynı olması, iki müstahzarın biyolojik bakımdan eşdeğer olduğu anlamına gelmeyebilir. Plazma konsantrasyonu ile etki şiddetinin uyumsuzluğu son zamanlarda propranolol için gösterilmiştir. Bu ilacı çabuk metabolize eden ve yavaş metabolize eden iki insan grubunda ilacın plazma konsantrasyonu ile, yaptığı beta-reseptör bloke edici etkinin şiddeti arasındaki ilişki incelendiği zaman sürpriz oluşturan bir durum ortaya çıkmıştır; hızlı metabolize edenlerdeki etki, yavaş metabolize edenlerdekine göre daha düşük plazma konsantrasyonunda meydana gelmektedir.

### **BİYOYARARLANIM BAKIMINDAN VAROLAN FARKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Müstahzarların kimyasal eşdeğerlik bakımından gösterdiği farklılıkların belirli bir ölçüye kadar hoşgörü ile karşılanabileceği yukarıda belirtilmişti. Aynı hoşgörü, biyoyararlanım farkı bakımından da söz konusudur. Doğaldır ki ide-

al olan durum, kimyasal bakımdan eşdeğer olan müstahzarların biyoyararlanım bakımından da eşdeğer olmalarıdır. Biyoyararlanım bakımından müstahzarlar arasında varolan farklılıklar hangi orana kadar olurlarsa hoşgörülebilirler? Bu konuda kapsamlı bir kesin değer vermek pratik bakımdan mümkün görünmemektedir.

Bazı faktörler bu hoşgörü sınırını kısıtlar:

i) İlacın etki gücü ve terapötik indeksi: Doz-cevap eğrisi dik yani bu anlamda etkisi güçlü, ve terapötik indeksi küçük olan ilaçların müstahzarlarının biyoyararlanımlarındaki ufak farklar bile önem kazanabilir.

b) Hastalığın ağırlık derecesi: Tedavi edilmediği takdirde kısa zamanda ölüme götüren bir hastalığın tedavisinde kullanılacak müstahzarların biyoyararlanımındaki farkın hoşgörü sınırı dardır. Bu durumda biyoyararlanımı düşük bir müstahzar, hastanın yeterli tedavi görmemesi sonucu ölümüne neden olabilir.

c) Kullanılan dozda erişilen konsantrasyonun ilacın «log kan konsantrasyonu-etki» eğrisindeki yeri: Eğer ilacın kandaki konsantrasyonunun logaritmasını yatay eksende ve etki şiddetini dikey eksende göstererek çeşitli konsantrasyon-

larda elde edilen etkinin, konsantrasyona göre eğrisini çizersek sigmoid şeklinde bir eğri elde ederiz. Bu eğrinin şeklini nbir gereği olarak konsantrasyonun belirli bir oranda (örneğin, yarı yarıya) azalması etki şiddetinde her zaman aynı derecede azalma yapmaz. Genellikle ilaçların tedavide kullanılan dozları ile elde edilen kan konsantrasyonları bu eğrinin alt ve orta kısımlarına uyar. Bu durumda biyoyararlanımın azalması nedeniyle konsantrasyonun düşmesi etkide nisbeten fazla bir azalmaya neden olur. Halbuki eğrinin maksimum veya maksimuma yakın kısımlarına uyan konsantrasyonun azalması etkide önemli bir azalmaya neden olmaz.

d) İlacın dozu bağımlı kinetik göstermesi: Bu özelliği olan ilaçların plazmadaki konsantrasyonu ve dolayısıyla etki şiddeti, belirli bir dozdan sonra dozun artma oranına göre çok daha yüksek bir oranda artar. Böyle ilaçların müstahzarlarında biyoyararlanım farkı, tedavi ve toksisite bakımından özellikle önem kazanır. Bunu bir örnekle açıklayabiliriz: romatik ateş tedavisinde uzun süre kullanılması gereken aspirinin günlük idame dozu 65 mg/kg'dan 100 mg/kg'a çıkarılırsa doza bağımlı kinetik nedeniyle, plazmadaki plato sa-

Üsilat düzeyi 3 misli artar. Bu durumda, kullanılan aspirin müstahzarının biyoyararlanımı % 65 ise, bu müstahzarın oluşturacağı plazma düzeyi, tamamiyle agsorbe edilen aspirin müstahzarının sağlayacağı düzeyin 1/3'ü kadar olacaktır.

Sonuç olarak, belirli bir ilacın müstahzarlarının biyoyararlanım farkının hoşgörü sınırının saptanması, kimyasal eşdeğerlik farkındaki hoşgörü sınırının saptanması kadar basit değildir. Bu işlemi yaparken her bir ilaç türünün ayrı bir konu olarak ele alınması gerekir. Ancak, denenen müstahzarın biyoyararlanımının standart bir müstahzarinkine göre yarı yarıya veya buna yakın oranda düşük olması elbette tasvip edilmesi asla mümkün olmayan bir durumdur.

### **BIYOYARARLANIMIN FARKLI OLMASINA YOL AÇAN MÜSTAHZARLARLA İLGİLİ FAKTÖRLER**

Farmasötik müstahzarlar arasındaki biyoyararlanım farkları, özellikle katı farmasötik şeklindeki müstahzarlar için söz konusudur. Osüsyon halindeki müstahzarlarda, eğer bunlar kimyasal bakımdan eşdeğer iseler, biyoyararlanım bakımından fazla bir fark görülmez. Görülse bile bu fark-

lar müstahzardan ziyade kullanılan kişilerin biyolojik bakımından gösterdikleri farka bağlı olabilirler.

Katı farmasötik şekillerin içine aktif madde (ilaç) yanında farmasötik şekil yapım tekniği bakımından gerekli yardımcı maddeler (dolgu maddeleri, bağlayıcı maddeler, lubrikan maddeler ve diğer ekipmanlar) da konulur. Bu biçim müstahzarların biyoyararlanımındaki farklılık, kısmen ilacın fizikokimyasal özelliği ve yardımcı maddelerden ve kısmen de yapım tekniğine ilişkin mekanik işlemlerden ileri gelir.

Biyoyararlanım bakımından farklılığa yol açan, müstahzarlarla ilgili faktörler aşağıdaki şekilde özetlenebilirler:

1) **Dozaj şekli:** Katı farmasötik şekil halindeki müstahzarlar arasında biyoyararlanım bakımından farklılığın solüsyon halindekilerden daha fazla olduğu yukarıda belirtilmiştir. Katı şekiller, biyoyararlanım değişkenliği bakımından sorun oluşturma derecelerine göre, kendi aralarında büyükten küçüğe doğru kabaca şu şekilde sıralanabilirler: i) Yavaş salıveren farmasötik şekiller, ii) Barsak kaplamalı tabletler, iii) Film kaplamalı tabletler, iv) Drajeler, v) Normal tabletler, vi) Kapsüller, vii) Çiğneme tabletleri.

Süspansiyonlar, solüsyonlara göre nisbeten fazla değişkenlik gösterirler.

2) İlacın iyonizasyon derecesi ve lipid/su partiyon kat-sayısı.

3) Katı şeklin dissolüsyon hızı.

4) Tuz şekli: İlacın tuz şeklinin dissolüsyon hızı, baz veya asid şeklindeki ana bileşiminden genellikle farklıdır. Zayıf asidik ilaçların (örneğin barbitüratlar, fenitoin, varfarin, penisilinler gibi) sodyum tuzları, bunların asid şekline göre daha çabuk dissolüsyona uğrar ve daha çabuk absorbe edilir. Tuz halinde verilen bu ilaçları ndoruk konsantrasyonu, aynı miktar ilacın asidik durumda verilmesi halinde elde edilen değerlere göre genellikle daha yüksek ve doruk konsantrasyon süresi daha kısadır. Aynı şekilde zayıf bazik ilaçların kuvvetli inorganik asidlerle yaptıkları tuzların (amfetaminlerin ve çeşitli alkaloidlerin sülfat, hidroklorür veya fosfat tuzları gibi), dissolüsyon ve absorpsiyon hızları baz şeklindeki ana bileşimine göre daha yüksektir. Bu, bazik ilaçların neden daha ziyade tuz şekillerinin ilaç yapımında kullanıldığını da açıklar.

5) Partikül büyüklüğü: İlaçların belirli bir miktarının sıvı

faza karşı arzettiği yüzey, partikül çapının azalması oranında artar. Bu nedenle, partikül çapının azalması dissolüsyon ve dolayısıyla absorpsiyon hızını artırır. Ancak midenin asid ortamında parçalanıp inaktive edilen ilaçlar için durum değişik olabilir. Bu ilaçlar ufak partikül çaplı şekilleri halinde verildikleri zaman midedeki parçalanma artacağından biyoyararlanım daha az olabilir.

6) Kristal şekli ve solvasyon durumu: İlaçlar amorf şekilde veya kristal şeklinde olabilirler. Kristal şeklindeki ilaçların da birkaç kristal tipi bulunabilir. Bu tiplerin kimyasal özellikleri aynı olmakla beraber fiziksel özellikleri, bu arada dissolüsyon hızları, farklıdır.

7) Yardımcı maddelerle etkileşme: a) Tablet yapımında kullanılan lubrikan maddeler fazla miktarda ilave edilirse tableti su geçirmez hale getirebilirler. Sonuçta disintegrasyon ve dissolüsyon hızını azaltabilirler. b) Misel oluşumu. Müstahzar yapımında kullanılan çeşitli noniyonik veya anyonik deterjanlar ufak miktarlarıyla bazı ilaçların absorpsiyonunu artırırlar. Eğer deterjan farmasötik şekle fazla miktarda katılmışsa mide-barsak kanalının sıvı ortamında deterjan moleküllerinin küme-lenmesi sonucu misel adı verilen partiküller oluşur. Bunlar

ilaç moleküllerinin bir kısmını kendilerine bağlayarak onların absorpsiyonunu azaltırlar.

c) Kompleks oluşumu. Katı farmasötik şekil yapımında kullanılan selüloz türevleri, gomlar ve bazı non-iyonik deterjanlar (örneğin polietilen glikol 4000) gibi makromoleküller, ilaç molekülleri ile kompleks oluştururlar ve onları adsorbe ederler. Böylece bu tür yardımcı maddeler ilacın absorpsiyonunu azaltabilirler. Bu durumun çeşitli örneklerinden bazıları şunlardır:

i) Sodyum karboksimetilselülözün amfetamin ile kompleks yaptığı gösterilmiştir.

ii) Tetrasiklinlerin tabletlerinin yapılmasında dikalsiyum fosfat kullanılması, bu iki madde birbiri ile kompleks oluşturduğu için, biyoyararlanımı azaltmış ve tetrasiklin tabletlerinin yapımında kalsiyum tuzlarının kullanılmasından vazgeçilmiştir.

iii) Fenitoin tabletlerinin yapımında kalsiyum sülfat kullanıldığında bu maddenin ilacı adsorbe etmesi sonucu biyoyararlanımı azalttığı görülmüştür. Dolgu maddesi olarak onun yerine laktoz kullanıldığında fenitoin'in biyoyararlanımında artma olmuştur.

**TABLO 1.**

**Biyoyararlanım bakımından sorun oluşturan bazı ilaçlar**

|                     |                 |                   |
|---------------------|-----------------|-------------------|
| Digoksin            | Prednizolon     | Nitrofumatoin     |
| Varfarin sodyum     | Spirolakton     | Eritromisinler    |
| Bishidreksikumarin  | Tetrasiklinler  | Aminofilin        |
| İndometasin         | Kloramfenikol   | Dietilstilbestero |
| Tolbutamid          | Ampilisin       | Hidroklorotiazid  |
| Asetoheksamid       | Sulfametoksazol | Memrobamat        |
| Fenitoin            | İzoniazid       | Kinidin sülfat    |
| Hidrokortizon       | Griseofulvin    | Fenilbutazon      |
| Asetilsalistik asid |                 | Tiroid tozu       |

Müstahzarları arasında biyoyararlanım bakımından fazla farklılık bulunan ve bu nedenle müstahzar yapımında sorun oluşturan ilaçlardan bazıları Tablo 1'de gösterilmiştir. Bunlar, müstahzarlarının biyoyararlanım bakımından

kontrole tabi tutulması gereken ilaçlardır.

**6— Eşdeğer İlaçlar Listesi ve Kimyasal Eşdeğerlik:**

Türkiye'de ilaçta eşdeğerlik konusuna yaklaşımın temelleri öncelikle Eczacılık Fakülte-

lerinde atılmıştır.

Eczacılık Fakültelerinin yaklaşık 10 yıldan daha önceye ait müfredat programları incelendiğinde bu konu bazı bilim dalları içerisinde anlatılmaya başlanmış ve yakın yıllarda bazı araştırma faaliyetlerine de başlanılmıştır.

Diğer yandan özellikle konunun kamuoyuna mal olması özellikle 1984 ve 1985 yılları itibariyle yoğunlaşmıştır.

1 Kasım 1984 tarihinde çıkarılmış olan 1262 sayılı yasağa bağlı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri Yönetmeliği ile ilaç firmaları için getirilen yeni üretim ve kontrol kuralları, yeni kurulan ruhsatlandırma daire başkanlığının, ilaç ruhsat başvurularında izlenecek yol olarak yaptığı tespit ve talepler; 2.1.1985 tarih, 18623 sayılı Resmi Gazetede çıkan Bütçe talimatı çerçevesinde eczacının «muadli ilaç» verme yetkisini yasallaştıran hüküm, Türk Eczacıları Birliği Merkez Heyetinin hazırlayıp S.S.Y. Bakanlığına daha önce takdim etmiş olduğu Kimyasal eşdeğerlilik bazında hazırlanmış eşdeğer ilaçlar listesi ve benzer bir listenin son olarak S.S.Y. Bakanlığınca hazırlanıp şu andaki İlaç Danışma Kuruluna getirilmiş olması son dönemin belirgin dönemlerini teşkil etmiştir.

Genelde dünyada eşdeğer

ilaç listelerine olan gereksinim ülkemiz koşullarında da aynen geçerlidir. Bu genel ve özel nedenleri şöylece sıralamak olasıdır:

\* İlaçların jenerik adlarla yazıldığı reçetelerin sayısının giderek artması (Türk Silahlı Kuvvetleri iç hizmet ve yönetmeliğinin 304. maddesinde kanunu bu tedbire yönelik hüküm bulunmaktadır.)

\* İleri batı ülkelerinde hekimlerin reçetelerinde yazdıkları ilaçların yerine benzerlerinin verilmesini engelleyen yasaların kaldırılması veya kaldırılması yönündeki çalışmaların yoğunluk kazanması.

\* İlaç seçiminde eczacıların rolünü ve yetkisini artıran yasa veya benzeri hukuki düzenlemelerin gündeme gelmesi.

\* Yönetmeliklerin ilaç fiyatları üzerinde dolaylı veya dolaysız kontrol yöntemleri uygulamaları.

Gereksinim koşulları irdelendikten sonra durum saptaması yapmak gereği gündeme gelmektedir. Türkiye'de yaklaşık 800 jenerik grup, bu jenerik gruplar içerisinde 1300 civarında ilaç ve 3500 kadarda farmasötik şekil bulunmaktadır. Cumhuriyetin başlangıcından bu yana alınan ruhsat sayısı 20.000'i aşkındır. İlaç üretimini ve kontrolünü düzenleyen yasa 1928 tarihli olup



buna ilişkin yönetmelik 1954 tarihini taşıyordu ve ancak ila çüretim ve kontrolünde çağdaş hizmetleri olanaklı kılabilecek G.M.P. kurallarını temel alan yönetmelik değişikliği 1984 yılı sonunda gerçekleştirilebilmiştir. Diğer yandan S.S.Y. Bakanlığı İlaç ve

**Madde 304 (Değişik 2.8.1962 gün ve 11170 sayılı R.G. ile) Kimyevi formülleri aynı olan (paraamino salisilik asit, izoniyazit, penisilin, stetptomisin, vitaminler, kalsiyum ampul ve grupları kloranfenikol vs. gibi) ilaçlar mümkün oldukça patent olarak gösterilmeyerek isimleri yazılacak, ünite ve miligramlar açık olarak belirtilecektir. Bunlardan eczanelerde hangisi mevcut ise, ünite ve miligramı uygun olmak şartıyla o verilecektir.**

Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün yeniden organizasyonu geçtiğimiz sene düzenlenmiş, ilaç ruhsatlandırma şubesi tekrardan örgütlenerek ilaç ruhsatlarının alınması konusundaki esaslar bir komisyon nezinde yeni şekillerine oturtulmuştur. Bu düzenleme ile ilaçlar çeşitli kategoriler içerisinde ruhsatlandırılabilen ve özellikle ruhsat talebinde bulunandan, ilacı ve formülasyonu için biyoyararlanım test raporları istenmektedir. Türki-

ye'de piyasada bulunan ilaçların biyoyararlanım testleri yoktur. Var olan bir-iki çalışmada akademik ölçekli olmaksızın ileri gitmemektedir.

Bu nedenle ülkemiz koşulları terapötik eşdeğerliliği esas alabilecek bir listeleme çalışmasına olanak vermemektedir. Yapılabilecek, ancak kimyasal eşdeğerlik bazında bir liste oluşturabilmek temeline dayanmaktadır. Bu koşullarda da azami olarak bu faktör değerlendirilmeli ve terapötik eşdeğerliliğe baz oluşturacak listeleme çalışmaları için gereken tüm önlemler şimdiden alınarak yapılacak girişimler teşvik edilmelidir.

#### 7— Sonuç ve Öneriler:

Kimyasal eşdeğerliğe sahip ilaç listeleri hazırlamak Türkiye koşullarında yapılacak ve yapılması gerekli ilk basamak hizmettir.

Bu ilk basamak hizmet ilaçların gerçek etkinliğinin birbiri ile karşılaştırılabilirliğini kanıtlayacak daha ileri çalışmaları teşvik edecektir.

Sadece kimyasal eşdeğerlilik bazına sahip bir ilaç listesi bile Türkiye'de uzun yıllardır tartışması yapılmakta olan ilaç yokluklarının ciddi ve resmi önlemini oluşturabilecektir.

İlaç bu vesile ile tüketiciye daha ucuz koşullarla da iletilebilecektir.

İlaçların yarar/zarar risk oranının daha sıkı takip edilebilmesinde ve özellikle kontrendikasyon, advers reaksiyon ve ilaç etkileşmelerinin kontrolünde eczacı daha sağlıklı mesleki hizmet üretebilecektir.

Elbette sadece bu türden bir listeleme çalışması yeterli görülmemektedir.

Bu listeler esnek, yaygın ve örgün bir düzenleme yöntemi-ne sahip olmalıdır.

Kimyasal eşdeğerlik bazının ötesinde biyolojik eşdeğerlik testlerini geçirmiş ülkemiz ilaçları yeni listeleme çalışmalarında özel cetveller içine alınarak ayrıca belirtilmelidir.

Listeler en az 6 aylık periyotlarla gözden geçirilmeli eklemeler veya çıkarmalar yapılarak yeniden düzenlenebilmelidir.

Bu türden yapılacak listeleme çalışmalarının yurt ekonomisine olan katkıları tartışmalıdır.

Meta olarak üretilmiş ilacın üretim girdileri yönünden yurt ekonomisinden ayrılmış yatırım giderleri salt reçeteler de isim farklılaşmasına bağlı olarak atıl pozisyona sokulmalıdır.

Diğer yandan sağlık hizmeti ana sağlık sınıfı elemanlarından olan eczacının mesleki bilgi ve becerisi bu listeleme çalışmalarında kamuoyunda bir kez daha görülecek ve eczacının «ilaç uzmanı» olma sıfat ve öneminin ekonomiye ve insan hizmetlerine olan olumlu girdileri daha rahat izlenecektir.

Bu ve bundan sonra listeleme yönünde yapılacak ülke sağlık hizmetlerine katkı sağlayan her türlü girişim Türk Eczacıları Birliği'nce kesin desteklenecek ve Birliği'mize verilecek her türlü görev, yetki ve sorumluluk özveri ile yasal sınırlarımız içinde yerine getirilecektir.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı ilgilileri ile İlaç Danışma Kurulu'nun yüksek taktirlerine saygı ile sunulur.

#### TÜRK ECZACILAR BİRLİĞİ MERKEZ HEYETİ

Raporun Hazırlanmasında ve Bazı Bölümlerinin Derlenmesinde Yararlanılan Kaynaklar:

#### 1. Farmakolojiye Giriş

Kayaalp, S.O.

Rasyonel Tedavi Yönünden  
Tıbbi Farmakoloji

Cilt 1, 3. Baskı, Syf. 1-11,  
Ulucan Mat. Ank. (1984)

2. **Biyoyararlık (Biofarmasötiks)**  
İzğü, E.  
Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji  
Cilt 1, A.Ü. Ecz. Fak. yay.:  
57, Syf. 366-382 (1984)
3. **Biyoyararlanım Dosyası: Asetaminofen (Parasetamol)**  
Hıncal, A.A., Hikimoğlu, S.  
FARAB J. Pharm. Sci 10,  
143-150, (1985)
4. **Gastrointestinal Absorpsiyon-Dozaj Şeklinin Rolü**  
Gibaldi, M.  
Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik  
(Ed. Ayanoğlu, G.) Syf. 43-68, Nazım Terzioğlu, Mat. Araş. Enst. Baskı Atölyesi, İst. (1981)
5. **Biyoyararlılık: Yöntem ve Uygulanabilirlik**  
Kanzık, İ.  
AEOB (Ank. Ecz. Od. Bül):  
7 (2) : 130-137 (1985)
6. **Müstahzarlar Arasında Biyolojik Eşdeğerlik (Biyoequivalans)**  
Kayaalp, S.O.  
Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji  
Cilt 1, 3. Baskı, Syf. 445-453, Ulucan Mat. Ank. 1984