

10 Aralık 1986 tarihinde Birliğimiz Konferans Salonunda Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu'nun yaptığı konuşmayı yayınlıyoruz.

TEB HABERLER

İLAÇLARDA EŞDEĞERLİK (MÜADİLLİK) SORUNU

*Prof. Dr. İlbeyi AĞABEYOĞLU**

Bugün piyasada bulunan 3500-4000 müstahzar, yaklaşık 1000 civarında etken maddeye aittir. Dolayısıyla aynı etken maddeyi içeren farklı markalar değişik ticari isimlerle piyasada bulunmaktadır. İlk bakışta, bunlar arasında tedavi açısından bir farklılığın olmadığı düşünülebilir. Konu, bu açıdan oldukça önemli ve hassas bir konudur. Aranılan bir marka ilaç bulunmadığı zaman, o müstahzarın eşdeğeri başka bir markayı verebilmek eczacı açısından büyük önem arzeder. En azından, bulunmama sorunu ortadan kalabilir. Bu yararları yadsınamaz. Ancak, konunun önemi dolayısıyla herkes birşeyler söyleme eğiliminde olmakta ve bilimsel gerçeklerden ziyade kişisel kanaatler ortaya konmakta ve önceden verilmiş kararlara varılmaya çalışılmaktadır. Bu konuda biz, tam ters bir yöntem uygulayarak, önce bilimsel bir takım bulgulara göz atıp, sonra bazı sonuçlara varmaya çalışacağız.

Konuya tam girmeden önce bazı temel kavramları açıklığa kavuşturmakta yarar var (Wagner, 1976):

Biyoyararlılık: Oral veya emilmenin sözkonusu olduğu diğer bir yolla vücuda etken madde verildiğinde, preparatta yer alan etken maddenin emilme oranı ve emilme hızıdır. Biyoyararlılığın değerlendirilmesinde ilacın kan konsantrasyonu zaman eğrisinin altında kalan (AUC): idrarla değişmeden atılan ilacın yığılmalı miktarı (Au): kan doruk derişimi (C_{max}) veya doruğa erişme

süresi (t_{max}) gibi parametreler esas alınır.

Eğri Altında Kalan Alan (AUC): Bir biyoyararlılık çalışmasında elde edilen kan konsantrasyonları zamana karşı grafiğe geçirildiğinde, elde edilen eğrinin sıfırdan sonsuza kadar altında kalan alan hesaplanarak elde edilir. En sık başvuru alan biyoyararlılık ölçütüdür.

İdrarla Atılan Yığılmalı Miktar (Au): İlacın deneklere verilmesinden sonra idrarla atılan toplam miktarı (metabolize olmamış veya değişmiş miktar).

Kan Doruk Derişimi (C_{max}): İlaç verildikten sonra elde edilen azami kan konsantrasyonu.

Kan Doruk Süresi (t_{max}): İlaç alındıktan sonra kan seviyesinin doruğa ulaşması için geçen süre.

Mutlak Biyoyararlılık: İlacın, tamamen kana geçen bir yolla verildiğinde (örneğin intravenöz yolla), elde edilen kan derişimi-zaman eğrisinin altında kalan toplam alan. Bu değer, % 100 olarak kabul edilir.

Bağıl Biyoyararlılık: Biyoyararlılığın, iyi veya tam emildiği kabul edilen bir preparata kıyasla değerlendirilmesi. Bu durumda, elde edilen kan derişimi-zaman profilinin referans kabul edilen preparatın gösterdiği aynı eğri altındaki alana bölünüp, 100 ile çarpılmasıyla elde edilir.

Kimyasal Eşdeğerlik: Aynı etken maddeyi aynı miktarlarda içeren, fakat değişik imalatçıları tarafından farklı yardımcı madde ve farklı

* GÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



teknolojilerle hazırlanmış, ticari isimleri de farklı olan müstahzarlar. Bu preparatların, geçerli ve yasal olan farmakopenin öngördüğü koşulları yerine getirmesi yeterlidir. Ancak, geçerli olan farmakopenin son baskısının yayınlanmış tarihi veya farmakope standartlarının hala güncel olup olmadığı sorusu boşluktadır. Örneğin yasal Türk Farmakopisi 12 yıllıktır.

Biyolojik Eşdeğerlik: Aynı biyoyararlılığı gösteren kimyasal eşdeğerlere denir.

Klinik Eşdeğerlik: Benzer klinik yanıtı oluşturan kimyasal eşdeğerlerdir. Değerlendirilmesi çok kesin olmayan bir kavramdır.

Farmasötik Alternatif: Müstahzardaki etken maddenin, kimyasal olarak aynı çekirdek olmakla beraber, değişik türevler veya tuzlar veya değişik miktarlarda olmasıdır.

Farmasötik Eşdeğerlik: Aynı dozaj şekli içinde tamamen aynı etken maddeyi içeren ve biyolojik etkenliğinin mevcut en iyi teknolojiyle saptandığı kimyasal eşdeğer müstahzarlardır. Bu preparatlar farmakopenin istek ve denetimlerini karşılamaktan başka, bir de biyoyararlılıkları benzer ve en iyi olanlardır. Bu son husus, ancak kontrollü biyoyararlılık çalışmalarıyla saptanabilir.

Piyasa müstahzarları arasında gerçek bir eşdeğerlilikten bahsedebilmek için onların yukarıda açıklandığı şekilde farmasötik eşdeğer olmaları gereklidir. Ayrıca, kimyasal eşdeğerlikle farmasötik eşdeğerlik birbirlerinden tamamen farklı şeylerdir.

Şimdi, müstahzarlar arasında farmasötik eşdeğerliği önleyebilecek fizikokimyasal etkenlere bir göz atalım:

1. Etken maddenin kristal şekli. İlaç olarak kullanılan birçok kimyasal maddenin farklı kristal yapıları olmaktadır. Buna, polimorfi denmektedir. Aynı maddenin değişik polimorflarının sudaki çözünürlükleri farklı olduğundan, mide veya barsak sıvılarındaki çözünürlükleri ve dolayısıyla emilmeleri farklı olacaktır. Bu da, biyoyararlılıklarının farklı olması şeklinde sonuçlanacaktır. Buna karşılık değişik polimorflar, kimyasal açıdan eşdeğerdirler.

Yapılan bir araştırmada (Haleblian ve McCrone, 1969) novobiosinin amorf şeklinin etkili, kristal şeklinin ise etkisiz olduğu bulunmuştur. Keza ampisilinin susuz şeklinin % 20 daha yüksek kan düzeyi verdiği saptanmıştır (Poole ve

ark., 1968).

2. Etken maddenin parçacık büyüklüğü. Katı maddelerin çözünmesi yüzeysel olmaktadır. Dolayısıyla ilaç olarak kullanılan etken maddelerin yüzeyleri arttıkça çözünme yetenekleri de artmaktadır. Demek ki, bir müstahzarın içine konulan ilacın parçacık büyüklüğü küçüldükçe, artan yüzeysel dolayısıyla çözünme miktarı ve çözünme hızı artacaktır. Bu husus ise, biyoyararlılığını doğrudan etkileyecektir. Örneğin griseofulvin sadece mikronize şekliyle etkili olup, makrokristal şekli emilmemektedir (Marvel ve ark., 1964; Kraml ve ark., 1962). Halbuki yapılan bir kimyasal analizde, her iki şekil de aynı sonucu verecektir.

Bu şekilde biyoyararlılığı üzerinde parçacık büyüklüğünün etkili olduğu ilaçlara aspirin, tetrasiklin, sülfadiyazin ve sülfatidolü verebiliriz.

3. Etken maddenin asit, baz veya tuz olması. Etken madde olarak kullanılan ilaçlar genellikle zayıf asit veya zayıf baz şeklinde olmaktadır. Bu şekillerin sudaki çözünürlükleri genelde düşük olup, ayrıca pH'ya da bağlıdır. Bu tarz maddelerin çözünmesini, dolayısıyla emilmelerini artırabilmek amacıyla bunların kuvvetli asit veya bazlarla tuzları oluşturularak müstahzar formülasyonları hazırlanmaktadır. Örneğin sülfonamidlerin ve barbitüratların tuzları asit şekillerine göre yaklaşık 500 kat fazla çözünmektedir. Yani bu ilaçlar için bu tarz farmasötik alternatifler daha yararlı olmaktadır.

Penisilinlerin sodyum veya potasyum tuzları emilme açısından daha olumlu in vivo tablolar sergilenirken, bu durum tolbutamitte tam tersidir. Bu ilacın sodyum tuzu çabuk, fakat kısa süren bir etki yapmakta; ancak asit şekli daha yavaş emilerek daha uzun etki gösterdiğinden, tedaviye daha yakın olmaktadır.

4. Formüldeki yardımcı maddelerin etkisi. Bir farmasötik müstahzar hazırlarken, etken maddenin yanında birçok yardımcı madde kullanılmaktadır. Örneğin tablet hazırlarken, etken maddeden başka dolgu maddeleri (laktöz, nişasta, magnezyum oksit, talk, vb.): bağlayıcılar (arap zıncığı, jelatin, polivinil piroidon, vb.): dağıtıcılar (nişasta, kalsiyum karbonat, mikrokristal selüloz, sodyum klorür, vb.) kaydırıcılar (magnezyum stearat, talk, kolloidal silika, vb.) ve daha, değişik birçok madde formüle konmaktadır. Bu madde-

ler, iyi bir müstahzar elde etmeye yöneliktir, ancak bazen de umulmadık sorunlara sebep olmaktadır. Örneğin, bir kapsül imalatında, toz kütlenin kapsül makinesinde kolay akmasını temin etmek için magnezyum stearat ilave edilmektedir. Bunun eklenecek miktarı kritik olup, fazla kaçırıldığında, etken madde parçacıklarının etrafını hidrofob bir tabaka şeklinde sarar ve çözünmeyi azaltır. Bu da düşük biyoyararlılık oluşmasına sebep olur. Bu sorunla sık sık karşılaşmaktadır. Buna karşılık bazı maddeler de, çözünmeyi artırarak toksik belirtilere sebep olmuşlardır.

5. Kompleks Oluşması. Bazı ilaçlar, başka bir takım maddelerle etkileşerek kompleks oluştururlar. Bu etkileşim, ilacın biyoyararlılığını büyük ölçüde değiştirebilir. Örneğin tetrasiklinler, alüminyum ve kalsiyum tuzlarıyla çözünmeyen kompleksler oluşturarak emilmeleri azalır. Bu durum, ilaçla beraber antiasit verildiğinde veya süt, peynir gibi yiyeceklerle beraber alındığında vukubulur.

Aynı olumsuz kompleksleşme, fenobarbital ve PEG 4000 arasında da izlenmiştir (Singh ve ark., 1966).

Bazı hallerde, kompleks oluşmasıyla emilme artmaktadır. Bu durum bilhassa etken maddenin çok az çözünüp, kompleksin çözünebilir olduğu hallerde görülmektedir. Örneğin digoksin, hidrokinonla etkileştiğinde emilme hızı iki katına çıkmakta ve biyoyararlılığı artmaktadır (Higuchi ve Ikeda, 1974).

6. Yüzeysel Etkinlik. Çözünme ortamında yüzeysel etkinlik, çözünme ve emilme olayını önemli ölçüde değiştirebilir. Ortamdaki yüzeysel aktif maddeler, kritik misel konsantrasyonunun üstündeyse, çözünürlük artabilir. Potasyum benzil penisilin, amfetamin sülfat ve katerner amonyum tuzları kendiliklerinden yüzeysel aktivite göstererek misel teşkil ederler. Ayrıca mide barsak kanalında bulunan safra tuzları da iyi birer emülgatördürler.

Önay-Başaran, 1982'de yaptığı bir çalışmada, parasetamolün yüzeysel etken maddelerin ortamdaki varlığında daha fazla emildiğini göstermiştir.

A vitamini, B-12 vitamini, spironolakton, salisilat ve sefaloridin gibi ilaçlar, yüzeysel aktif maddelerin varlığında daha yüksek biyoyararlılık göstermişlerdir (Niazi, 1979).

Şimdi, müstahzarlar arasındaki eşdeğerlik ko-

nusunda yapılmış bilimsel çalışmaların bir kısmına göz atalım:

1. Riboflavin: (Morrison ve ark., 1959). Bu araştırmacılar, normal ve enterik kaplı polivitamin veya polivitamin + mineral drajelerindeki riboflavinin biyoyararlılığını 6 ila 9 gönüllü üzerinde incelemişler. Bu amaçla, idrarla atılan toplam miktarı değerlendirilmiş (Tablo 1). Elde edilen sonuçlara göre biyoyararlılık, % 14 ila 81 arasında değişmekte. Bu preparatlar arasında bu durumda biyoyararlılıktan bahsetmek mümkün değildir.

Tablo 1. RİBOFLAVİN - Morrison ve ark. (1959)

Müstahzar	Dozu	Cinsi	Bağlı Biyoyararlılık
A	6 mg	Polivitamin	% 72
B	5 mg	Polivit+Min.	% 44
C	5 mg	Polivit+Min.	% 24
D	4 mg	Polivitamin	% 14
E	2.5 mg	Polivit+Min.	% 51
F	2 mg	Polivit+Min.	% 81
G	2 mg	Polivitamin	% 45
H	3 mg	Polivit+Min.	% 69

2. Salisilatlar. (Morrison ve Campbell, 1960). Enterik kaplı değişik müstahzarlar 6 ila 8 gönüllüye verilmiş ve idrarla atılan toplam salisilat miktarı çabuk dağılan bir aspirin preparatıyla elde edilen sonuçlarla kıyaslanmış (Tablo 2). Bulgulara göre, bir preparat çok düşük değer verirken, diğerleri genelde olumlu ve benzer sonuçlar göstermiş. Ayrıca iki preparatın, referans preparattan daha fazla biyoyararlılık gösterdiği izlenmiştir.

3. PAS. (Middleton ve ark., 1968). Yapılmış olan bu çalışmada, PAS, Na PAS ve Ca PAS'ın tablet, enterik tablet ve sürekli etkili şekilleri 8 denek üzerinde denenmiş. Bu amaçla, idrarla atılan toplam ilaç miktarı saptanmış. Referans olarak, laktoz-ilac karışımı içeren kapsüller kullanılmış. Sonuçta, % 42 ila 99 arasında değişen biyoyararlılık değerleri bulunmuş.

Schirmer ve ark.'nın 1973'de yaptıkları bir çalışmada, piyasadan temin ettikleri on değişik PAS tableti ile toz PAS'ı in vitro ve in vivo denetime sokmuşlardır. Yapılan biyoyararlılık çalış-



Tablo 2. SALİSİLAT - Morrison ve Campbell (1960)

Müstah- Seri	Cinsi	Bağıl Biyo- yararlılık
A	A1	Aspirin % 87
A	A2	% 95
A	A3	% 101
B	Aspirin	% 23
C	Na salisilat	% 116
D	Na sal.+PABA +Vit. C	% 107
E	Aspirin+Vit.C	% 116

masında, müstahzarlar arasında % 0.8 ila % 96 arasında değerler bulunmuşlar. Görülüyor ki, müstahzarlar arasında çok büyük eşitsizlik söz konusu. Bu preparatların kimyasal eşdeğer olduğunu hemen vurgulayalım.

Aynı çalışmada, in vitro çözünme hızı sonuçlarıyla, biyoyararlılık arasında yüksek bir korelasyon bulunmuş. Bu husus, pratikte son derece önemlidir. Bu in vitro-in vivo korelasyon sayesinde günlük farmasötik imalat, in vivo deneylere başvurmaksızın doğrudan denetlenebilir.

4. Kloramfenikol. (Glazko ve ark., 1968). Dört ayrı kloramfenikol müstahzarı 10 denek üzerinde araştırılmış (Tablo 3). Eğri altında kalan alanlara göre bağıl biyoyararlılık % 34 ila 61 arasında değişmekte. Bu preparatların hepsi kimyasal eşdeğer olmasına rağmen arada farmasötik eşdeğerlik yok.

Tablo 3. KLORAMFENİKOL - Glazko ve ark. (1968)

Müstahzar	Eğri Altındaki Alan
A	100 (Referans)
B	53
C	61
D	34

5. Oksitetrasiklin. (Brice ve Hammer, 1968; Baner, 1968). Bir ticari müstahzar, 16 değişik piyasa preparatıyla 20 denek üzerinde biyoyararlılık açısından kıyaslanarak incelenmiş. Söz ko-

nusu preparat, diğerlerinin hepsinden üstün bulunmuş. Bu diğerleri arasında yedi tanesi, 0.6 mikrogram/ml kan seviyesi vermiş. Bu değer, tetrasiklinin minimum etkili konsantrasyonundan daha düşük. Bu müstahzarların hepsi de kimyasal eşdeğer.

Bu ilaçla yapılan diğer çalışmada, 12 değişik piyasa preparatı araştırılmış. Aralarında, % 100'e varan farklılıklar bulunmuş.

6. Fenilbutazon. (Searl ve Pernarowski, 1967) Bu çalışmada, 23 tane piyasa fenilbutazon preparatı, in vitro farmasötik kalite kontrollerine sokulduğunda, aralarında önemli farklılıklar bulunmuş. Bunlardan dört tanesinin biyoyararlılığı üç denek üzerinde araştırılınca, in vivo olarak da farklılık bulunmuş.

7. Penisilin. (Junscher ve Raaschou, 1957). Bu araştırmacılar, Penisilin V ve Na penisilin G türevlerini 400.000 ünite dozda hastalara oral yolla vermişler. Ortaya çok değişik kan profilleri çıkmış. Yaptıkları ikinci bir deneyde, dağılıma süreleri 1, 10, 30 ve 75 dakika olan dört değişik penisilin V tableti on gönüllüye verilerek, eğri altında kalan alanlar hesaplanmış. En büyük alanı, dolayısıyla da en büyük biyoyararlılığı, en çabuk dağılan tablet vermiş. Ancak aralarında % 100'e varan farklılıklar söz konusu. Bu preparatların hepsi kimyasal eşdeğer olmakla birlikte, görülüyor ki, biyolojik veya farmasötik eşdeğerlik söz konusu değil.

8. Dikumarol. Akers ve ark. 1973'de piyasadaki dikumarol müstahzarları üzerinde biyoyararlılık çalışması yapmışlardır. Yapılan miktar tayini sonucunda, piyasadan temin ettikleri üç dikumarol müstahzarının farmakope standardına göre kimyasal eşdeğer oldukları saptanmış. Ancak yapılan in vivo yararlılık sonucunda, müstahzarlar arasında üç katına varan farklılıklar bulunmuş. Bilindiği üzere dikumarol, antikoagülan olarak kullanılan önemli bir ilaçtır. Örneğin yukarıdaki preparatları eşdeğer diye kullanmak hasta açısından çok tehlikeli sonuçlar verebilir!

Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında (Akers ve ark., 1973b), dikumarol alınarak on değişik dolgu maddesiyle beraber köpeklere oral yoldan verilmiş. Katkı maddesi olarak magnezyum oksit veya hidroksit kullanıldığında, % 180 daha fazla kan seviyesi oluştuğu: talk, alümin-

yum hidroksit veya nişasta kullanıldığında ise, % 60 oranında daha düşük kan seviyesi olduğu bulunmuş.

Bu sonuçlar, dikumarol açısından katkı maddesinin son derece önemli olduğunu ortaya koymuştur.

9. Griseofulvin. (Aoyagi ve ark., 1982). Bu çalışmada, 11 ticari piyasa preparatı önce in vitro testlere (özellikle çözünme hızı) tabi tutulmuş. Bunlardan dört tanesi 12 gönüllüye verilerek, biyoyararlılığı incelenmiş. Çözünme hızı profillerinde farklılıklar olduğu ilk saptanan husus. In vivo değerlendirmede ise, kan doruk seviyesinde % 60'a varan farklılıklar bulunmuş. Ayrıca, kan seviyeleri ile çözünme verileri arasında korelasyon bulunmuş.

Buraya kadar aktardıklarımız yurt dışında yapılan çalışmalar. Şimdi de, memleketimizde yapılan bu tarz araştırmalara bakalım:

10. Sülfisoksazol. (Ağabeyoğlu ve Kaynar, 1981). Bu araştırmada, iki ayrı formülle bu ilacın tabletleri hazırlandı ve altı denek üzerinde idrar verilerinden biyoyararlılık saptanınca, iki formül arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

11. Salisilat. (Uma ve Ayanoğlu, 1981). Bu çalışmada, piyasadan alınan enterik kaplı salisilat tableti: tamponlu aspirin tableti ve normal aspirin tabletinin altı denekle kıyaslamalı biyoyararlılığı yapıldığında, enterik kaplı salisilatın aspirine göre düşük biyoyararlılık gösterdiği, buna karşılık tamponlu aspirinin eşdeğer olduğu görülmüş.

Gürsoy ise 1982'de yaptığı bir araştırmada, piyasadan topladığı altı aspirin ve bir enterik salisilat tabletini sekiz denekle biyoyararlılık açısından incelemiştir. Bulgularına göre, preparatlar arasında % 400'e varan farklılıklar söz konusudur. Bu müstahzarların altısının kimyasal eşdeğer olduğunu hatırlatalım. (Sonuçlar, doza göre tarafımızdan normalize edilerek yukarıdaki değer elde edilmiştir.)

12. Ampisilin. (Uma ve ark., 1982). Bu çalışmada, üç piyasa müstahzarı 15 denek üzerinde araştırılmış. Her üçü de, kimyasal eşdeğer. Maksimum kan düzeyi açısından aralarında farklılıklar bulunmuş.

Aynı etken madde üzerinde Tırnaksız ve Ağabeyoğlu'nun 1984'de yaptıkları bir araştırmada, dokuz piyasa müstahzarı önce in vitro farmasötik

kalite kontrolüne tabi tutularak hepsinin farmakope standartlarına uyduğu saptandı. Bunlardan üç tanesi altı denek üzerinde in vivo biyoyararlılık açısından incelendi. Toplanan idrar verileri bu üçü arasında önemli farklılık göstermediyse de, sonuçlar bağlayıcı olmayıp, kan verileriyle ve on iki denekle çalışıldığında daha kesin sonuçların alınacağı kanısına varılmıştır.

13. Kloramfenikol. (Akbuğa ve ark., 1983). Altı piyasa müstahzarı, in vitro farmasötik kalite kontrolüne tabi tutulduğunda aralarında önemli farklılıklar olduğu görülmüş.

14. Sülfadiazin. (Ermiş ve Ağabeyoğlu, 1984) Bu çalışmada iki piyasa müstahzarı, toz etken maddeyle kıyaslamalı biyoyararlılık deneylerine sokulmuş. Dört denegin kan ve diğer verileri değerlendirilmiş, ancak aralarında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

SONUÇ:

Yukarıda verdiğimiz örnekler, piyasada bulunan müstahzarlar arasında biyoyararlılık farklılıkları olabileceğini açıkça göstermektedir. Özellikle digoksin ve dikumarol gibi ilaçlar için bu husus, daha da büyük önem arz etmektedir.

Netice itibarıyla, kesin ve sağlam bilgi edinilmeden, müstahzarlar arasında eşdeğerliğin var olduğunu kabul etmek, bilimsel yönden yanlıştır.

Aynı etken maddeyi içeren müstahzarların eşdeğer veya muadil olduğunu söyleyebilmek için elde somut bulgular olmalıdır. Bu da ancak kontrollü biyoyararlılık deneyleriyle elde edilebilir.

Diğer taraftan, kimyasal eşdeğerlikle farmasötik eşdeğerlik aynı olmayıp, tamamen farklı şeylerdir. İki müstahzar, kimyasal yönden eşdeğer olup, biyoyararlılıkları tamamen birbirine ters olabilir. Hastanın tedavisi için gerekli olan kimyasal eşdeğerlik değil, farmasötik eşdeğerliktir.

Bir ilaç imalatçısı, etiketinde yazılı olan dozu müstahzarın içine koymazsa, bu yasal yönden bir suç teşkil eder ve ilaç da toplatılır. Ancak başka bir imalatçı, etikette yazılı dozu müstahzara koymakla birlikte, uyguladığı yetersiz veya yanlış teknolojiden dolayı etken madde preparattan açığa çıkmıyorsa, hasta açısından her iki durum da aynıdır. Yani hasta, ilaçtan umduğu faydayı bulamayacaktır.



ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), ciddi biyoyararlılık sorunu olan ilaçların listesini 1977'de

yayımladı (U.S.Government, 1977). Bu listeyi aynen aşağıya aktarıyoruz.

Tablo 4. CİDDİ EŞDEĞERLİK SORUNU OLAN İLAÇLAR

Asetazolamit	Asetildigitoksin	Alseroksilon
Aminofilin	Aminosalisilik asit	Bendroflumetiyazit
Benztiyazit	Betametason	Bishidroksikumarin
Klorambusil	Klordiazepoksit	Klorotiyazit
Klorpromazin	Kortison asetat	Deserpidin
Deksametazon	Diklorfenamit	Dienestrol
Dietilstilbestrol	Difilin	Etinilestradiol
Etosuksimit	Etotoin	Etoksazolamit
Fludrokortison	Flufenazin	Fluprednisolon
Hidralazin	Hidroklorotiyazit	Hidroflumetiyazit
İmipramin	İsopretoranol	Liyotironin
Menadion	Mefenitoin	Metazolamit
Metiklotiyazit	Metilprednisolon	Metiltestosteron
Nitrofurantoin	Okstrifilin	PAS
Parametadion	Perfenazin	Fenasemit
Fensuksimit	Fenilaminosalisilat	Difenilhidantoin
Fitonadion	Politiyazit	Prednisolon
Primidon	Probenesit	Prokainamit
Proklorperazin	Promazin	Prometazin
Propiltiyourasil	Primetamin	Kinetiyazit
Kinidin	Rauwolfia serpentina	Resinnamin
Reserpin	Salisilazosulfapiridin	Sülfoksan sodyum
Spiroolakton	Sülfadiyazin	Sülfadimetoksin
Sülfamerazin	Sülfagenazol	Sülfasomidin
Sülfisoksazol	Teofilin	Tiyoridazin
Tolbutamit	Triamsinolon	Triklormetiyazit
Trietilmelamin	Trifluoperazin	Triflupromazin
Trimeprazin	Trimetadion	Urasil mustard
Warfarin		

Görüldüğü üzere, önemli olan birçok ilaç, biyoyararlılık sorunu göstermektedir. Dolayısıyla hastaya, bulamadığı bir müstahzara karşın o ilacın muadilini verme durumunda olan eczacı, yukarıdaki hususları gözönüne almak zorundadır. Gerek meslek bilgisi ve gerekse hekimle olan ilişkileri açısından bu bilgileri iyi değerlendirmek durumundadır. Biyoeşdeğerliğin var olduğu kanıtlanmadan, o varmış gibi ilaç değiştirmek yanlış bir uygulama olacaktır.

KAYNAKLAR:

Ağabeyoğlu, I, Kaynar, N., Dissolution Rate and Bioavailability of Two Different Formulations of Sulfisoxazole, FIP/81, Viyana, 1981.

Akbuğa, J., Gülhan, S., Bayraktar-Alpmen, G., Studies on the Dissolution Rate of Chloramphenicol Capsules, Hacettepe Univ. Ecz. Fak. Dergisi, 3, 28-38 (1983).

Akers, M.J., Lach, J.L., Fischer, L.J., Alterations in Absorption of Dicoumarol by Various Excipient Materials, J.Pharm.Sci., 62, 391-395 (1973).

Akers, M.J., Lach, J.L., Fischer, L.J., Bioavailability of Dicoumarol From Different Commercial Tablets in Dogs, J.Pharm.Sci., 62, 1192-1193 (1973).



- Aoyagi, N., Ogata, H., Kaniwa, N., Koibuchi, M., Shibasaki, T., Ejima, A., Bioavailability of Griseofulvin From Tablets in Humans and the Correlation With Its Dissolution Rate, *J.Pharm.Sci.*, 71, 1165-1169 (1982).
- Brice, G.W., Hammer, H.F., Therapeutic Nonequivalence of Oxytetracycline Capsules, *J.Am.Med.Assoc.*, 208, 1189-1190 (1969).
- Ermış, D., Ağabeyoğlu, İ., Le Controle Pharmaceutique des Preparations de Sulfadiazine Utilisees en Therapeutique Leur Biodisponibilite, 10. Balkan Eczacılık Kongresi, İstanbul, Eylül (1984).
- Glazko, A.J., Kinkel, A.W., Alegnani, W.C., Holmes, E.L., An Evaluation of the Absorption Characteristics of Different Chloramphenicol Preparations in Normal Human Subjects, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 9, 472-483 (1968).
- Gürsoy, A., Hacettepe Üniv. Ecz.Fak. Dergisi 2 (1982).
- Haleblian, J., McCrone, W., *J.Pharm.Sci.*, 58, 911 (1969).
- Higuchi, T., Ikeda, M., Rapidly Dissolving Forms of Digoxin: Hydroquinone Complex, *J.Pharm.Sci.*, 63, 809-811 (1974).
- Junscher, H., Raaschou, F., The Solubility of Oral Preparations of Penicillin V, *Antibiot. Med. Clin. Therapy.*, 4, 497-507 (1957).
- Kraml, M., et al., *Antibiot. Chemother.*, 12, 239 (1962) ve *Arch. Dermat.*, 87, 89 (1963).
- Marvel, J.R., Schlichting, D.A., Denton, C., Levy, E., J., Cahn, M.M., The Effect of a Surfactant and of Particle Size on Griseofulvin Plasma levels, *J.Invest. Dermatol.*, 42, 197-203 (1963).
- Middleton, E.J., Chang, H.S., Cook, D., The Physiological Availability and In Vitro Dissolution Characteristics of Some Solid Formulations of Para-Aminosalicylic acid and its Salts, *Can.J.Pharm.Sci.*, 3, 97-101 (1968).
- Morrison, A.B., Chapman, D.G., Campbell, J.A., Further Studies on the Relation Between in Vitro Disintegration Time and the Urinary Excretion Rates of Riboflavin, *J.Am.Pharm.Assoc.*, 48, 634-637 (1959).
- Morrison, A.B., Campbell, J.A., The Relationship Between Physiological Availability of Salicylates and Riboflavin and in Vitro Disintegration Time of Enteric Coated Tablets, *J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed.*, 49, 473-478 (1960).
- Niazi, S., Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, Appleton-Century-Crofts, New York, (1979).
- Önay-Başaran, S., Parasetamolün Absorpsiyonu Üzerine bazı YüzeY Aktif Maddelerin Etkisi, *Hacettepe Üniv.Ecz.Fak. Dergisi*, 2, 65-79 (1982).
- Poole, J.W., et al., *Current Therap.Res.*, 10, 299 (1968).
- Schirmer, R.E., Kleber, J.W., Black, H.R., Correlation of Dissolution, Disintegration and Bioavailability of Aminosalicilyc Acid Tablets, *J.Pharm.Sci.*, 62, 1270-1274 (1973).
- Searl, R.D., Pernarowski, M., The Biopharmaceutical Properties of Solid Oral Dosage Forms, *Can.Med.Assoc. J.*, 96, 1513-1520 (1967).
- Singh, P., Guillory, J.K., Sokoloski, T.D., Benet, L. Z., Bhatia, V.N., Effect of Inert Tablet Ingredients on Drug Absorption I: Effect of PEG 4000 on Intestinal Absorption of Four Barbiturates, *J.Pharm.Sci.*, 55, 63 (1966).
- Uma, S., Ayanoğlu, G., Üç Değişik Tipte Salisilat Müstahzarından Biyoyararlanım, *FABAD Dergisi*, 6, 36-42 (1981).
- Uma, S., Ayanoğlu, G., Tuncer, M., Türkiye'de Sentez Edilen Ampisilinlerden Hazırlanan Bazı Müstahzarların Biyoyararlanım Yönünden İncelenmesi, *FABAD Dergisi*, 7, 136-145 (1982).
- U.S.Government, Bioavailability and Bioequivalency Requirements, *Fed.Reg.*, 42, 1624 (1977).
- Tirnakşız, F., Ağabeyoğlu, İ., Le Controle Pharmaceutique des Preparations d'Ampicilline Utilisees en Therapeutique la Biodisponibilite Certains d'entre Eux, 10. Balkan Eczacılık Kongresi, İstanbul, Eylül 1984.
- Wagner, J.G., Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub.Inc., Hamilton, (1979).