

Türkiye'de İlaç Ruhsatlandırması Üzerinde Bir Çalışma

A STUDY ON AUTHORIZATION OF DRUGS IN TURKEY

Dr.Gübin ÖZÇELİKAY*. Prof.Dr.Eriş ASİL*

*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği ABD . ANKARA

ÖZET

Türkiye'de ilaç üretimi, ihracı ve ithali için Sağlık Bakanlığı'ndan izin almak gerekir, ilaç ruhsatı alınabilmesi için ilacın uluslararası normlar açısından değerlendirilmesi Sağlık Bakanı tarafından görevlendirilen bilimsel komisyonlarca yapılır. Bu komisyon ilaçları emniyet, kalite ve etkinlik açısından inceler. Ayrıca ruhsat başvurusunda bulunan herkes, eczacılık ve tıbbi preparatlarla ilgili 1262 sayılı kanuna uygun olarak ruhsat alabilir. Bu çalışmada ilaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu'nun işlevlerini genel boyutlarıyla ele aldık.

Anahtar Kelimeler: ilaç, Ruhsat, ilaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu, 1262 Sayılı Kanun

TARİHÇE

Ruhsat kelimesi; resmi makamlarca verilen "yazılı izin" anlamındadır, Latince "Registrare"dir. Yazarak kaydetmektir.

Ruhsat vermek için yapıları işlemlere Ruhsatlandırma, Ruhsat verme: Registration denir.

Bir ilaca ruhsat vermek demek ise; bir ülkenin bir ilacı halkının sağlığı için emin ve etkin bularak kullanılmasına yazılı resmi izin vermesi demektir.

Eski uygarlıklarda çeşitli doğal kaynaklı maddelerden yararlanıldığı ve ilaç kavramının MÖ. 4000 yıllarına kadar uzandığını Eczacılık ve Tıp araştırmaları ortaya koymaktadır. Sonraları ise çeşitli formlarının üretildiği görülmekte ve doğudaki bu bilimsel çalışmaların savaş, ticaret ve benzeri çok yönlü ilişkilerle batıya ulaştığı izlenmektedir.

Batı ülkeleri arasında ilaç hammaddelerini geliştiren ve bunlardan tıbbi ilaç yapan ve diğer ülkelere ilk satan ülke Almanya'dır, ilacın sadece eczanelerde üretilmesini öngören kararname 1240 yılında II.Frederich samanında yürürlüğe konmuştur. Yine Almanya'da

SUMMARY

In Turkey, it is necessary to get permit from the Ministry of Health for production, export and import of drugs. Before permission, the evaluation of drugs is carried out according to the international drug norms by the scientific committees appointed by the Minister of Health. These committees examine the drugs in terms of security, quality and efficacy. The validity of permits is limitless in Turkey. In addition, all applicants can take drug permit according to the Law Concerning Pharmaceuticals and Medical Preparations No 1262. In this study, we took Consultation of Drug Authorization Commission's function in general dimension.

Key Word*: Drug, Authorization, Consultation of Drug Authorization Commission, Law No: 1262

1788'de C.VV.Finkentsher adlı eczacı ilkel tekniklerle hammadde üretimine başlamıştır.

Çağımızda toplum sağlığı için büyük önem taşıyan ilaç, 19.yüzyıl başlarına kadar yeterince gelişme göstermemiş, ancak 1870'lerden sonra patlayan sanayi ihtilali ilacı havandan fabrikaya iten faktör olmuştur,

Başlangıçta basit yöntemlerle yapılan etken madde üretimi daha sonra sentez yoluyla genişlemiş ve bu yöntemi ilk kullanan İsviçre, ABD, Almanya, İngiltere ve Fransa gibi ülkelerde ilaç imalatında önemli yenilikler yaratmıştır

Türk ilaç sanayinin kuruluşu dünya ilaç sanayi ile paralel bir gelişme izleyerek bugünkü uluslararası düzeyine ulaşmıştır.

1850 yıllarından itibaren İstanbul **eczanelerindeki** tıbbi müstahzar yapımı artmaya başlamıştır. Journal de Constantinople gazetesinin 1.Ocak.1848 tarihli nüshasında toplam olarak 15 adet tıbbi müstahzar ilanının bulunması, bu tip ilaçların kazandığı önemi gösterecek niteliktedir.

Bu dönemde İstanbul eczanelerinde iki tip müstahzar bulunuyordu.

1. Müstahzarat-ı tıbbiye-i ecnebiye
2. Müstahzarat ı tıbbiye-i Osmaniye

Yerli tıbbî müstahzarların yapımı ve ticarete çıkarılması için "Yapım izni" alınması zorunluluğunun hangi tarihten itibaren başlamış olduğu hakkında kesin bir bilgiye sahip değiliz. Osmanlı dönemine ait bulabildiğimiz tek tıbbi müstahzar ruhsatnamesi 12.Nisan.1913 tarihlidir. Bu belge, 20.yüzyılın başlarında ilaç yapım ruhsatı alınması ve verilmesi ile ilgili işlem ve yöntemler hakkında bize önemli bilgiler vermektedir. Bu belge 22,5x36.5 cm ebatında olup. iki yüzü, tıbbi müstahzar ruhsatı almak için gerekli yazı, mühür ve isimleri taşımaktadır. Bu belge, Yeni Türkiye Eczanesi sahibi eczacı Mehmet Muhittin beyin "Rusma Muhittin" ismini verdiği depulatuvar pudraya ruhsat almak için yazdığı dilekçeyi, ruhsat verilmesi sırasında yapılan işlemlerin kayıtlarını ve ruhsat iznini içerir.

Belge kısaca aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

1. Eczacı Mehmet Muhittin Bey, adı geçen pudra için ruhsat almak amacıyla 12.Nisan.1913 tarihinde Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi'ne başvurmuştur. Dilekçesine, yapmak istediği müstahzarın formülünü (Türkçe ve Fransızca), kullanım şeklini (yalnız Türkçe) yazmış ve analiz için gerekli numuneyi eklemiştir.

2 Sıhhiye Müdüriyesi Umumiyesi, tahlilin yapılması isteği ile numuneyi ve evrakı 14.Nisan.1913 gününü "Kımyahane"ye yollamıştır.

3. Kımyahane, gerekli tahlilleri yaparak hazırladığı raporu 28.Nisan.1913 tarihinde "Hıfz-ı Sıhha Şubesi"ne göndermiştir.

4. Hıfz-ı Sıhha Şubesi, Kımyahane raporuna dayanarak gerekli görüşü almak için evrakı "İspençiyar Şubesi"ne göndermiştir.

5. ispençiyar Şubesinden gelen yazıda, benzer tipte üç müstahzara daha önce ruhsat verildiği ve bu tip müstahzarların Avrupa ülkelerinde yapılmakta olduğunu bildirmektedir.

Bu görüşü aldıktan sonra Hıfz-ı Sıhha Şubesi 13.Mayıs.1913 tarihli yazısı ile Tahlil ve Ruhsat harcı ödendiğini gösterir belgeyi Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesine göndermiştir. Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi İstihbarat Şubesi'nin 3.Mayıs.1913 tarihli yazılarından Tahüi harcı olarak 95 kuruş, Ruhsat harcı için ise 1 liranın ödenmiş olduğu anlaşılmaktadır.

Bundan yaklaşık 80 yıl önce, Osmanlı İmparatorluğunda tıbbi müstahzar ruhsatı almak için uygulanan işlemleri gösteren bu belgeden öğrendiklerimizi bugün Türkiye'de uygulanan aşağıda verilen şema ile karşılaştırsak benzer olduğunu göreceğiz.

İLAÇ RUHSATLANDIRMA DANIŞMA KOMİSYONU

Ülkemizde Cumhuriyetin ilanından sonra Sağlık Bakanlığının kurulması ile ilaç konusunda daha ciddi çalışmaların başladığı görülmektedir. Özellikle 26,5,1928 tarih ve 1262 sayılı ispençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar kanunu ile olumlu adımlar atılmıştır. Bu kanuna göre ilaç ithal, ihraç ve üretiminde olumlu adımlar atılmıştır. Bu kanuna

T Kiin Tıbbi Elik 1994, 2

göre ilaç ithal, ihraç ve üretiminde Sağlık Bakanlığından izin alma zorunluluğu vardır. İlaç ruhsatı alınabilmesi için ilacın uluslararası normlar açısından değerlendirilmesi 6.2.1990 tarih ve 20425 sayılı yönetmeliğe göre Sağlık Bakanı tarafından görevlendirilen bilimsel komisyonlarca yapılır. Yönetmelik Sağlık Bakanlığınca yapılan ilaç ruhsatlandırmanın bilimsel açıdan değerlendirilmesi ve mevcut ilaçlardan, tedavi değerini kaybedenlerin nasıl belirleneceği konularını kapsar. Komisyon doğrudan Bakan'a bağlıdır. Komisyon üyeleri Bakan tarafından 1 yıllık süre için seçilirler. Herhangi bir nedenle üyelere bir veya bir kaçının komisyondan ayrılması halinde kalan süre için Sağlık Bakanı tarafından tekrar üye seçimi yapılır. Sağlık Bakanı tarafından görevlendirilecek bir müsteşar yardımcısı, ilaç ve Eczacılık Genel Müdürü ve ilaç ve Kozmetik Araştırma Laboratuvarı Müdürü komisyonun daimi üyesidir, ilaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu bir başkan, bir başkan yardımcısı ile Üniversitelerin veya Bakanlık hastanelerinin bilimsel nitelikli, konusunda uzman 11 üyesinden oluşur.

Bu komisyon bakanlıkça ruhsatlandırılacak veya ruhsatı iptal edilecek ya da uyuşturucu ve psikoaktif ilaçlar ile ilgili olarak gönderilen dosyaları inceler. Bu dosyalar hakkında etkinlik, emniyet, farmasötik nitelikleri ve ülkemizdeki tedaviye olan katkısının değerlendirilmesini yapar ve gerekçeli biçimde görüş verir.

Uluslararası standartlarda hazırlanan ruhsat başvuru dosyasında bulunması gerekli asgari bilgileri günün koşullarına göre yeniler.

Tedavi değeri kaybolmuş veya tereddüt uyandıran ve diğer ülkelerde veya Dünya Sağlık Örgütü'nce piyasadan çekilen, kullanımına kısıtlama getirilen veya yasaklanan Haçları inceler ve görüş verir.

Madde bağımlılığına yol açan hususlarda Bakanlığa tavsiyelerde bulunur.

Komisyonlar her hafta belirli günlerde toplanmak zorundadır. Toplantı sonunda, komisyonun tüm görüşleri yazılı metin haline getirilir ve toplantıya katılan üyelerin imzası ile bakana sunulur.

ilaç ruhsatlandırma danışma komisyonuna bağlı olarak ön komisyon ve klinik danışma grupları kurulur. Komisyonlarda ve Danışma gruplarında görev alacak üyeler, üniversitelerden konusunda profesör veya doçent, hastanelerden şef ve şef yardımcılardan seçilir.

İlaç ruhsatlandırma Danışma komisyonunda Farmasötik Teknolog, Farmasötik Kimyacı, Klinisyen ve Farmakologlardan en az birer üye bulunur.

Ön komisyon: Bu komisyon 3 Farmasötik Teknolog ile 3 Farmakologtan oluşur.

Klinik Danışma Grupları: Günün ihtiyaçlarına göre ilaçların klinik özellikleri ve kullanılışları dikkate alınarak konunun uzmanlarından oluşur. Bu grup 3 üyeden az olamaz. Bakanlık, İlaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu'nun ilaç ruhsatlarının kabul veya reddinde veya iptalinde vermiş olduğu gerekçeli bilimsel görüşleri değerlendirilir. Bu komisyonlar ruhsat başvurularını aşağıdaki açılardan incelemektedirler.

- a. insan sağlığını koruma,
- b. insan hastalıklarım iyileştirme
- c. insan hastalıklarını tanıma ve fizyolojik durumu tespıte yarama,
- d. Kontraseptiv özelikte olma,
- e. Anestezi oluşturma,
- i. Tıbbi malzeme,
- g. Bakanlığın insan sağlığı yönünden danışmayı uygun gördüğü ilaç, tıbbi malzeme ve bunlarla ilgili konular.

Müstahzarlar ilaç ruhsatı almak için müracaat ilaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğüne yapılır.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Ruhsatlandırma Daire Başkanlığının İlaç Ruhsat Başvurularında İzlediği Yol;

Ruhsat başvuruları, 17,12.1979 gün ve 3535 sayılı onay ile oluşturulan Bilimsel Komisyonu saptadığı aşadıda verilen esaslar çerçevesinde incelenir.

Ülkemize evvelce hiç girmemiş ilaçlar için firmanın vereceği bilgiler,

1. **PREPARATİN ADI,**
2. **TEDAVİ GRUBU VE KODU,
ALT KOD NUMARASI**
3. **MÜRACAATÇI(LAR)IN ADI ADRESİ,**
4. **İTHALATÇI(LAR)IN, İMALATÇILARIN
ADI VE ADRESİ,**
5. **ETKEN MADDE(LER)İN;**
 - a. İsimleri (international non-proprietary names, yoksa generik isimleri),
 - b. Kısa sentez yöntemi ve yan ürün limitleri,
 - c. Kimyasal ismi,
 - d. Yapısal formülü (açık ve kapalı),
 - e. Fiziksel ve Kimyasal özellikleri (gereğinde kristal şekli, partikül büyüklüğü, dağılımı ve benzer özellikleri),
 - f. Analiz ve kontrol yöntemleri,
 - g. Dayanıklılığı
6. **FARMASÖTİK şEKİL**
 - a. Birim Formül (Türkçe İmla ve Türk Farmakopesi birimleri ile),
 - b. Kontrol metodları (spesifikasyonları ve her ilaç şeklinin özelliğine göre belirli kontrol testleri),
 - c. Kullanılan yardımcı maddelerin generik isimleri ve sečilş nedenleri (özel hallerde),
 - d. Kısa imalat metodu,
 - e. Farmasötik şeklin ve ambalajlanmış birimin stabilité bilgileri,
 - f. Ana kabın (ilaçla direkt temas eden kabın) özellikleri ve kontrol yöntemleri,

- i. Plastik ambalaj maddeleri için polimer maddenin fiziksel özellikleri ve mümkünse katkı maddelerinin adları ve oranları,
 - ii. Cam malzemenin cinsi ve alkalilik tayin sonuçları hangi yöntemle yapıldığı, fı, Metal ambalaj materyalinin fiziksel özellikleri, içine konulan ilaçlar ile etkileşip etkileşmediği ve iç laktamanın durumu,
7. **FARMAKOLOJİK BİLGİ;**
 - a. İnvitro (Dissolution) ve invivo deneysel farmakolojik bulguların özeti,
 - b. Klinik farmakolojik çalışmaların özeti,
 - c. Diğer ilaçlarla farmakolojik etkileşme ve geçimsizlikler,
 - d. Bildirilen kullanma yerlerine göre literatür özeti,
 8. **FARMAKOKİNETİK BİLGİ;**
 - a. Hayvan deneyleri (emilme, dağılma, atılma, yan ömür ve biyotransformasyonu),
 - b. Klinik araştırmalar (emilme, dağılma, atılma, yarı ömür ve blyotransformasyonu),
 - c. Vücut sıvılarında tayin metodları (kan, idrar, vs.)
 9. **TOKSİKOLOJİ;**
 - a. Tek doz çalışmalar (akut toksisite),
 - b. Mükerrer doz çalışmalar (kronik toksisite).
 - c. Histopatolojik çalışmalar,
 - d. Bağımlılık yapıp yapmadığı, teratojenik etkisi, fertilité etkisi, karsinogenitesi,
 10. **BİYOYÂRARLILIK BULGULARI;**
 - a. İn vivo-biyoyararlılık bulguları,
 - b. in vitro yararlılık deneyleri,
 11. **KULLANMA YERLERİ (endikasyonları),**
 12. **KULLANILMASI SAKİNCALİ OLAN YERLER (kontrendikasyonları),**
 13. **YAN ETKİ, İSTENMEYEN ETKİ.
TOKSİK ETKİ VE GEREKLİ UYARILAR.**
 14. **KULLANIş YOLLARI, DOZLARI VE
şEKİLLERİ,**
 15. **ZEHİRLENME BELİRTİLERİ VE
TEDAVİSİ,**
 - a. Yerli benzer veya eşitleri bulunup bulunmadığı varsa isimleri,
 - b. Varsa başka ruhsat aldığı ülkeler ve o ülkelerdeki adı ve şekil,
 - c. Ruhsat aldığı ülkelerde eczanelerden sağ lanma yöntemi (reçeteli, reçetesiz, özel reçetesi),
- EKLER**
1. Literatür

2. 5 adet formül (formüllerin Türkçe imla ile bilimsel, doğru deyimlerle, birimlerin milimetre-mi, gram-g, gibi Türk Farmakopesi 1974 esaslarına göre yazılması),

3. 8 adet prospektüs (prospektüslerin açık, doğru ve anlaşılabilir bir Türkçe ile yazılması, özellikle tercümelemlerin bilimsel ve doğru bir Türkçe ile yazılması),

4. Dış ambalaj formu,

5. İç ambalaj formu.

TARTIŞMA

Ambalajlar ve prospektüslerin 24.4.1991 tarih ve 20851 sayılı resmi gazetede yayınlanan Ambalaj ve Etiketleme yönetmeliğinde yer alan hususlar da dikkate alınarak düzenlenmesi gerekmektedir.

Ruhsatlandırma bilgilerinde standardizasyona gitmenin modern ilaçların daha çok ülkede ve daha kısa zamanda tedaviye verilmesini mümkün kıldığı bir gerçektir.

Talebi yapan firma ilaç aktif maddesinin fiziksel, kimyasal ve dayanıklılık bilgileri ile farmakolojik, farmakokinetik, mikrobiyolojik, toksikolojik ve klinik dokümanları tetkik etmek, arşivlemek ve iyice araştırmak mecburiyetindedir.

Yeni bir ilacın araştırma çalışmalarının ilk safhasından, hastaya ulaşıncaya kadar geçen ortalama 10-12 yıllık süre içinde klinik öncesi araştırma safhalarında in-vitro ve in-vivo olarak (hayvanlarda ve insanlarda) sayısız deneyler yapılmakta, ancak ilacın kalite, etkinlik ve güvenilirliğinin bu deneylerle kanıtlanmasından sonra ilacın ruhsatlandırılması aşamasına geçilebilmektedir.

Ülkemizde, alt yapısı organize edilmiş bir kimya sanayii ve buna bağlı yeni moleküller geliştirme imkanı, geliştirilmiş moleküller üzerinde uzun süreli hayvan deneyleri yapabilmek, bunlardan seçilmiş ve olumlu sonuçlar vermiş moleküllerde klinik çalışmalara gidebilecek organizasyon regülasyonlarının tümü anlamına gelebilecek temel araştırma sistemi mevcut olmadığından, fir-

maların elindeki en değerli kaynak, dünya tıp ve eczacılık dalında yapılan yayınlardır.

Herşeyden önce yeni ilaç ruhsat talebi olan müesseseler çok iyi organize edilmiş bir kütüphane ve buradan sağlanacak bilgileri takip ederek süzgeçten geçirebilecek ve yönlendirebilecek tıp, eczacılık, kimya, mikrobiyoloji, farmakoloji gibi ana dallarda kariyer yapmış ekiplere sahip olmak mecburiyetindedir.

Bunun yanında seçilen moleküller üzerinde formülasyon bazında çalışmaları sağlayabilecek alet ve ekipmandan oluşan iabcratuvarlar, pilot makineler, oluşturulan formülasyonların dayanıklılığını, fiziksel ve kimyasal özelliklerini araştırabilecek deneyimli grupların olması şarttır.

Bu çalışmaların sonucu olarak;

- AT ülkelerinde ruhsat başvuruları standart bir başvuru dosyasına göre yapılmaktadır.
- AT standart başvuru dosyası EFTA ülkeleri ve Avustralya tarafından da kabul edilmiştir.

Avrupa ülkeleri mevzuatında gerçekleşen bu uyumun, son yıllarda diğer ülkeleri de kapsayacak şekilde genişletilmesi için çalışmalar yoğunlaşmıştır.

SONUÇ

Ülkemizde ruhsat ömrü yönünden bir sınırlama yoktur. Birçok ülke Avrupa Birliği Yönetmeliğine göre (83/570/EEC) 5 sene için ruhsat verirler ve sonunda tekrar gözden geçirip yenileyebilirler. 1262 sayılı ispençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar kanununun 5.maddesine göre; Hekim, Eczacı, Kimyager ve kendi alanlarındaki ilaçlar için Veteriner ve Dış Hekimleri ilaç ruhsatı alabilirler. Bunun yanında, bu sayılan meslek gruplarından mesul müdürü olan müesseseler de ilaç ruhsatı alabilirler.

Türkiye de bir ilaca ruhsat verilmesi için Sağlık Bakanlığınca yapılan işlemler aşağıda şematik olarak verilmiştir.

İlaç Ruhsatlandırma Şeması



Ayrıca araştırmalar, ilacın piyasaya çıkışından sonra da sürdürülmekte, advers etkiler ve diğer özellikler **izlenmekte**, hatta **yaygın kullanım** sonucunda **ilacın yeni bazı endikasyonları** da **bulunabilmektedir**.

Ancak geçmişte ilaçların piyasaya çıkışından sonra ortaya çıkan bazı trajik olaylar (Talidornit vakası gibi) ruhsatlandırma aşamasında yetkilileri daha titiz davranmaya sevk etmiş; ilaçların kalite, etkinlik ve emniyetine ilişkin mevzuatın giderek genişletilmesi sonucunda, ilacın ruhsat alabilmesi için yapılması gereken test sayısı ve bu testlerin maliyeti önemli boyutlara ulaşmıştır. Örneğin 3 farklı dozajda (15 mg, 30 mg, 80 mg) piyasaya çıkarılması düşünülen tablet şeklinde bir ilacın sadece stabilite çalışmaları için 5 yıl içinde 5400 adet test yapılması gerekmektedir. Bu testlerin maliyeti ise 1 milyon 250 bin dolardır. Ayrıca ilaçların ruhsatlandırma prosedürleri ve istenen dokümanlar ülkeden ülkeye de büyük farklılıklar göstermektedirler. Bazen deneylerin bir çok ülkede yeniden yapılması zorunluluğu, mevzuat farklılıklarının gerektirdiği ilave testlerin zaman alması veya karşılaşılan farklı bürokratik engeller yüzünden ilaçların piyasaya çıkış tarihleri de çok farklı olabilmektedir.

Başka bir deyişle, aynı ilaç için yapılan ruhsat başvuruları çok farklı zamanlarda sonuçlandırdığından, bir ülkenin insanlarına yeni bir ilaçla tedavi olma imkanı tanınırken, diğer ülkelerde hastalar bu tedaviden uzun bir süre mahrum kalabilmektedirler.

Bilindiği gibi günümüzde yeni buluşlara yönelik araştırmaların maliyeti çok yüksektir. Yeni bir molekülün keşfedilip, tedavi hizmetine sunulabilmesi için 1976da ortalama 54 milyon gerekirken, 1990da bu rakam 231 milyona ulaşmıştır. Araştırma giderlerinin yaklaşık %30'unu klinik deneyler için yapılan harcamalar teşkil etmektedir. Sağlık otoritelerinin ilacın etkinlik ve güvenliğine yönelik mevzuatı giderek sıkıştırması, araştırma harcamalarını da arttırıcı bir faktör olmaktadır.

Bu nedenle ilacın emniyet, etkinlik ve kalitesinden hiçbir ödün vermeden, gereksiz kaynak kullanımına neden olabilecek deney tekrarlarının önlenmesi ve yeni ilaçların A.T.'ye üye ülkelerde bir an önce tıbbın hizmetine sunulabilmesi amacıyla Avrupa Topluluğu'nda mevzuatın harmonizasyonuna gidilmiş ve Topluluk ilaç

Mevzuatı "Rules Governing Medicinal Products in the European Community" başlığı altında 6 bölüm halinde yayınlanmıştır.

KAYNAXLAR

1. Akalın K. "ilaç ve Eczacılık, Uluslararası Anlaşmalar, Kanunlar, Yönetmelikler, Genelgeler". Sağlık Bakanlığı, ilaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Yayınları, Ankara 1991.
2. Aylık Rapor. T.I.E.İ.S. Yayınları. Sayı:1, 1988,
3. Aylık Rapor T.İ.E.İ.S. Yayınları. Sayı:19, 1990,
4. Aylık Rapor. T.I.E.İ.S. Yayınları. Sayı:44, 1992.
5. Baytop T, Günergun F, "Osmanlı imparatorluğu dönemine ait bir tıbbi müstahzar ruhsatı hakkında". Marmara Üniversitesi Eczacılık Dergisi, 1990: 6(2).
6. "Beşeri-ilaç*. DPT-2255-Ö.İ.K.-378 raporu. Ankara 1991,
7. Drews J. "Bir İlacın Araştırması 231 Milyon Dolar", Aylık Rapor, T.İ.E.İ.S. Yayınları. Sayı:31, 1991.
8. İzgü E. "ilaç Sanayiinde Milli ve Milletlerarası Kanunlar, Antlaşmalar, Yönetmelikler Yönünden iyi İmalat (GMP) ve Kontrol (GLP) Uygulama Kuralları", Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ant'ara 1988.
9. May O. "Strategies for the Drug İnsdusıry", Drugs Made in Germany, Voi:32, 1989.
10. Manisalı E, "Türkiye İlaç Sanayiinin Avrupa Ekonomik Topluluğu Karşısındaki Durumunun İncelenmesi". T.I.E.İ.S. Yayınları, No:14,1977.
11. "New Technologies", European Trends, No:1, 1989.
12. "Pharmaceutical in Europe: The Commission has adopted the last package of proposais for Consumers". Information, P-81, Commission of European Communities, Brussels, 1989.
13. "Türkiye'de İlaç Konusunda Yapılan Çalışmalar "Sağlık Bakanlığı, ilaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Yayınları, 1990.
14. "Türkiye'de ilaç Sanayiinin Bugünü ve AT ile ilişkiler Çerce vesinde Gelişimi". DPT Uzmanlık Tezleri, DPT-2323-KGM-569, 1993.
15. Yalçın M, Bardak M. "Sağlık istatistikleri". Sağlık Bakanlığı, Araştırma, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı Yayınları, No:558,1993,