

Farmasötik Preparatlarda Kalitenin Sağlanması

Ömer ÜNAY(*)

Farmasötik Preparatlarda Kalite Kavramı Neyi İfade Eder?

Konu farmasötik preparatların kalitesi ile ilgili olduğuna göre önce bu kavramın açıklanması gerekir.

EFTA tarafından yapılan bir tarife göre bir farmasötik preparatın kalitesi o preparatın formülüne ve spesifikasyonlarına uygun olduğunun, ayrıca imalat ve kalite kontrolünün iyi imalat tekniği kurallarına uygun olarak yapıldığının ifadesidir.

Amerikan İlaç İmalatçıları Birliği tarafından yapılan bir başka tarife göre ise bir farmasötik preparatın kalitesi, o preparatın kendisinden beklenen fonksiyonları yerine getirebilmesi için gerekli özelliklere sahip olma derecesidir.

Ancak kanımca bu tariflerin her ikisi de yetersizdir. Bence bir farmasötik preparatın kaliteli olması demek o preparatın, tarifna-

mesine göre ve miadı içinde kullanılması şartıyla, kendisinden beklenen etkiye sahip, hasta için zararsız, hasta tarafından kullanılması kolay ve görünümüyle hastaya güven veren bir preparat olması demektir. Görüldüğü gibi, bu açıklamaya göre, bir farmasötik preparatın kaliteli olabilmesi için 4 unsurun varlığı gerekmektedir. Bunlar :

1 — Preparatın kendisinden beklenen etkiye sahip olması, yani :

1.1. — Preparatın her biri biriminin gerektiği kadar etken maddede içermesi,

1.2. — Etken maddenin preparat içinde o preparatın son kullanma tarihine kadar dayanıklı (stabil) olması.

1.3. — Preparat içindeki etken maddenin absorpsiyon hızı ve oranının (biyoyararlanım) gereken seviyede olması.

(*) Santa - Farma İlaç Sanayii A.Ş. Kalite Kontrol Müdürü

2 — Preparatın hasta için zararsız olması : Bir farmasötik preparatın, onu kullanan hastayı rahatsız edecek veya o kimsenin organizmasında zarara sebep olabilecek etkiler göstermemesi demektir. Bir preparatın sebep olabileceği zararlar şu şekilde gruplandırılabilir :

2.1. — Etken maddenin sebep olabileceği zararlar :

2.1.1. — Etken maddenin iyi saflaştırılmamış olması sebebiyle doğabilecek zararlar : Bu gibi zararlara örnek olarak hayvansal kaynaklı maddelerin (tiroid tozu, pankreas tozu gibi) mikrobik kirlilikler taşımaları sebebiyle enfeksiyonlara, çeşitli sentetik maddelerin sentez yan ürünleri taşımaları sebebiyle zehirlenmelere sebep olmaları gösterilebilir.

2.1.2. — Etken maddenin toksik etkileri : Maddenin teratojenik etkisi, kanserojen etkisi, böbrek veya karaciğer gibi çeşitli organlardaki toksik etkileri ifade eder. Bunlar genellikle bilinen fakat tedavi dozunda ortaya çıkmayan etkilidir. Preparatın zararsız olması için toksik dozun tedavi dozundan belirgin derecede yüksek olması gerekir.

2.1.3. — Etken maddenin yan etkileri : Bunlar maddenin tedavi dozunda da ortaya çıkan ancak antihistaminiklerin uyku vermesi, sitostatiklerin saç dökülmesine sebep olması gibi preparatın faydası ile karşılaştırıldığında göze alınabilecek derecedeki zararlı etkileridir.

2.1.4. — Etken maddenin sebep olabileceği aşırı hassasiyet reaksiyonları (İdyosenkrazi ve ilâç Allerjisi) : Sadece bazı kimselerde görülen ürtiker, eritem, başağrısı, kulak çınlaması gibi belirtilerdir.

2.1.5. — Etken maddenin kontrindikasyonları.

Ancak özellikle son iki durumda bahsedilen zararlı etkiler sebebiyle bir preparat, genel olarak zararsız olmasına mukabil belirli bir grup hasta için zararlı ve dolayısıyla kalitesiz olabilir. O takdirde bu gibi hastaların o preparatı kullanmamaları gerekir. Bunu sağlamak için de gerek doktoru gerekse hastayı uyarmak için o preparatın prospektüsünde ve broşür gibi diğer tanıtıcı yayınlarında lüzumlu bilgilerin bulunması gerekir.

2.2. — Yardımcı maddenin sebep olabileceği zararlar : Etken maddelerin sebep olabileceği zararların bir kısmı yardımcı maddeler için de geçerlidir. Örneğin mısır nişastası gibi bitkisel, jelatin gibi hayvansal kaynaklı maddelerin mikrobik kirlilikler taşıyabilmesi; bazı boya maddelerinin kanserojen olması; draje veya şurupların diyabetiklerde kontrendike olması v.b.

2.3. — Formülasyon hatasından doğabilecek zararlar : Örneğin çok dozlu bir enjektabl flakon formülünde uygun bir antiseptik koruyucu bulunmaması sebebiyle ilk 1-2 kullanımdan sonra preparatın enfekte olma ihtimalinin bulunması.

2.4. — İmalat hatasından doğabilecek zararlar : Örneğin enjektabl preparatların steril olmamaları; bir mamulün, aynı anda ve aynı mekânda imal edilen başka bir mamul (Özellikle uyuşturucular, penisilinler, hormonlar ve sitostatikler) tarafından kirletilmesi (cross contamination) v.b.

2.5. — Ambalaj hatalarından doğabilecek zararlar.

2.6. — Preparatın uygulama hatasından doğabilecek zararlar : Preparatın kutusu veya prospektüsünde gerekli bilgilerin bulunması gerekir. Bu bilgilerin bulunmasına rağmen hasta yüksek dozda ilaç almış veya preparatı, kontrendike olduğu bir sahada kullandığı için bir zarara uğramışsa burada üreticinin bir sorumluluğu yoktur ve böyle bir durum konumuz dışında kalır.

3 — Preparatın kullanımının kolay olması :

Bir göz damlasının takdim edildiği ambalaj içinde damlalık bulunmaması, bir şurubun çok acı, bir tabletin çok büyük olması, rektal veya vaginal bir pomadın ambalajı içinde gerekli kanül'ün bulunmaması gibi durumlarda hastanın o preparatı kullanması zorlaşır. Bu durumda hastanın o preparatı gerektiği gibi kullanamaması veya kullanmaktan tamamen kaçınması sebebiyle beklenen faydanın sağlanamaması ihtimali ortaya çıkabilir.

4 — Preparatın hastaya güven vermesi:

Bilindiği gibi hastanın doktoruna ve kullandığı ilâca güvenmesi tedaviyi büyük oranda kolaylaştıran bir unsurdur. Bir pomadın tam homojen olmayan bir görünümde olması; bir tablette zimbalara yapışma sebebiyle meydana gelmiş deformasyonların bulunması; kaplanmış tabletlerdeki deformasyon, çatlak, renk farklılığı gibi kusurlar sadece estetik yönden değil hasta üzerinde sebep olacağı güvensizlik duygusu yönünden de ele alınmalı ve kesinlikle giderilmelidir.

Burada preparatın ambalajının bile büyük önemi vardır. Eğer hasta bir preparatı devamlı olarak kullanıyor ise o preparatın devamlı olarak aynı görünümde olmasını ister. 1960'lı yıllarda ülkemizde böyle bir tecrübe yaşanmış ve o yıllarda bir çok firmanın preparatlarının kutu şekillerini değiştirmeleri sebebiyle pek çok hasta tedirgin olmuştur.

Farmasötik preparatlarda kalitenin sağlanması ne demektir?

Bir farmasötik preparatın kullanılış gayesine uygun bir kaliteye sahip olabilmesi için, o preparatın araştırma - geliştirme safhasından onu kullanacak hastaya ulaşmasına kadar, o preparatın üreticisi olan kuruluş tarafından yapılması gereken faaliyetlerin ve alınması gereken önlemlerin tamamına Anglo-Amerikan terminolojisinde

QUALITY ASSURANCE (kısaca QA) denilmektedir.

QUALITY ASSURANCE deyimi son 10-15 yıldan beri kullanılmaya başlanmış bir deyimdir ve henüz bu deyim yerleşmiş bir Türkçe karşılığı mevcut değildir. Bu yazıda QUALITY ASSURANCE karşılığı olarak KALİTE SAĞLAMA FAALİYETLERİ deyimi kullanılmıştır(*).

Büyük Britanya Krallığı Sağlık Teşkilatı tarafından yayınlanmış olan İyi Farmasötik İmalat Teknikleri Kılavuzu adlı kitapçıkta(**) kalite kontrol, iyi imalat tekniklerinin bir parçası; iyi imalat teknikleri ise kalite sağlama faaliyetlerinin bir parçası olarak ifade edilmekte; kalite sağlama faaliyetlerinin diğer bir parçasının ise araştırma- geliştirme faaliyetleri olduğu belirtilmektedir.

Aslında, kalite sağlama faaliyetleri farmasötik preparatların üretimi ile uğraşan bir kuruluşun çeşitli bölümlerinin koordineli bir şekilde çalışmaları, birlikte görev ve sorumluluk almaları suretiyle ortaya çıkan bir faaliyetler zinciridir.

Bu zincir içerisinde görev alacak bölümler ve bu bölümlerin sorumlulukları şu şekildedir :

1 — Araştırma - Geliştirme Bölümü : Kaliteli bir preparat geliştirmek.

2 — Mühendislik Bölümü : Preparatın üretiminin hatasız ve verimli bir şekilde yapılmasını sağlayabilecek makinaları temin etmek.

3 — Satınalma Bölümü : Güvenilir kaynaklardan ve belirli spesifikasyonlara uygun madde ve malzeme almak.

4 — Medikal Bölüm : Preparatın kutusu, etiketi, prospektüsü ve broşür gibi diğer tanıtıcı yayınlarında preparatın tedavi dozu, toksik dozu, toksik tesirleri, yan tesirleri, kontrendikasyonları, o preparatla zehirlenme halinde alınması gereken önlemler gibi gerekli bilgilerin bulunmasını sağlamak.

5 — İmalat Bölümü : İyi imalat tekniği kurallarına uygun olarak imalat yapmak.

6 — Depolar : Gerek etken ve yardımcı maddelerle ambalaj malzemelerinin, gerekse yarımamul ve mamullerin uygun şartlarda depolanmasını sağlamak.

7 — Satış Bölümü : Mamullerin, kalitelerinde bir bozulma ol-

(*) İngilizce - Türkçe Redhouse Lügatine göre To Assure : Temin etmek, Sigorta etmek; Assurance : İtimat, Teminat, Sigorta, Emniyet anlamına gelmektedir. Burada, ilaçlarda zararsızlığı ve ilâcın tedavi dozunda toksik olmadığını ifade etmek için kullanılan EMNİYET kelimesinden özellikle kaçınılmış ve «Kaliteyi Temin Edici Faaliyetler» anlamında olmak üzere KALİTE SAĞLAMA FAALİYETLERİ deyimi kullanılmıştır.

(**) Kitapçığın kapağının rengi sebebiyle «Orange Guide» veya «Orange Booklet» de denilmektedir.

mayacak (örneğin şişelerin kırılmayacağı, ısıya hassas mamullerin ısıya maruz kalmayacakları) şekilde sevk edilmelerini sağlamak; piyasadan gelen bir şikâyet varsa bunu ilgili bölümlere bildirmek.

8 — Kalite Kontrol Bölümü : İşletme içinde etkin bir kalite kontrol düzeni sağlamak.

Farmasötik Preparatlarda Kalite Nasıl Sağlanır?

Yukarıdaki incelemelerimizin ışığı altında düşünülecek olursa, bir farmasötik preparatta istenen kalitenin sağlanabilmesi için şu unsurların bir araya gelmesinin gerektiği ortaya çıkmaktadır :

1 — Preparat, dikkatli ve geniş bir araştırmanın ürünü olmalıdır :

1.1. — Etken maddenin tesir mekanizması incelenmiş ve açıklanabilmiş olmalıdır.

1.2. — Etken maddenin toksik tesirleri, yan tesirleri ve etken maddeye ait aşırı hassasiyet reaksiyonları gibi zararlı tesirleri incelenmiş ve bu gibi tesirlerin maddenin faydası ile karşılaştırıldığında mümkün olduğu kadar düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiş; kontrendikasyonları belirlenmiş olmalıdır.

1.3. — Etken maddenin bir plasebo etkiye değil bariz bir farmakolojik etkiye sahip olduğu tespit edilmiş olmalıdır (Klinik çalışmalar ve çift kör denemelerle).

1.4. — Etken madde ile hazırlanacak olan preparatın hasta ta-

rafından kolayca alınabilecek bir preparat olmasına (çok acı bir tabletin kaplanması gibi), rutin imalatında problemler çıkmamasına (bu maksatla ön imalat denemeleri yapılmalıdır) ve formülünde kullanılan yardımcı maddelerin de zararsız olmasına dikkat edilmelidir.

1.5. — Preparattaki etken maddeden biyoyararlanımın yeterli oranda olduğu tespit edilmiş olmalıdır.

1.6. — Preparatın yeterli bir süre dayanıklı (stabil) olduğu tespit edilmiş olmalıdır. Burada anlatılmak istenen sadece etken maddenin stabilitesi değil preparatın total stabilitesidir. Örneğin bir şurup, terkibindeki boyanın stabil olmaması sebebiyle rengini kaybedip bulanıklaşabilir, bu sırada şurup içindeki etken maddede herhangi bir bozunma olmadığı halde böyle bir preparat hastanın güvenini sarsacağı için kaliteli sayılamaz.

2 — Preparat iyi imalat tekniklerine uygun olarak imal edilmiş olmalıdır :

2.1. — İmalat sahaları :

2.1.1. — İyi ışıklandırılmış olmalıdır.

2.1.2. — Kolayca temizlenebilecek şekilde inşa edilmiş olmalı ve devamlı olarak temiz tutulmalıdır.

2.1.3. — Yeterli genişlikte, karışıklıkları ve iki imalatın birbirini etkilemesini (cross contaminati-

on) önleyecek şekilde planlanmış olmalıdır.

2.1.4. — Her imalat sahası, orada yapılacak imalatın özelliklerine uygun bir havalandırma sistemine sahip olmalı, gerekli ısı, rutubet, tozsuzluk ve mikropsuzluk şartları temin edilebilmelidir.

2.1.5. — Her imalat sahasında, orada yapılacak imalatın özelliklerine uygun tesisat (su, buhar, taziyikli hava, vakum, azot v.b.), cihaz ve makinaların bulunması temin edilmelidir.

2.1.6. — İmalat sahaslarının iyi durumda bulunmaları, tamir ve bakımlarının zamanında yapılması için gerekli özen gösterilmelidir.

2.1.7. — Hayvan deneylerinin ve mikrobiyolojik deneylerin yapıldığı yerler imalat sahaslarının yakınında olmamalıdır.

2.1.8. — İmalat sahasları depo veya geçit yeri olarak kullanılmamalıdır.

2.2. — Cihaz ve Makineler :

2.2.1. — Kolay temizlenebilecek şekilde yapılmış olmalı, her imalat-tan sonra temizlenmeli ve temiz olarak saklanmalıdır.

2.2.2. — Kullanım gayesine uygun hassasiyet ve performansta olmalıdır.

2.2.3. — Performans ve hassasiyet sıklık kontrol edilmelidir.

2.2.4. — Kapasitesinin üstünde kullanılmamalıdır.

2.2.5. — İyi durumda bulunmaları, tamir ve bakımlarının zamanında yapılması için gerekli özen gösterilmelidir.

2.2.6. — Mamulü kirletmemeli veya mamul ile herhangi bir reaksiyon vermemelidir.

2.3. — Personel :

2.3.1. — Gerekli sayıda personel çalıştırılmalı ve herhangi bir ameliye tek kişinin eline bırakılmayıp başka bir işle görevli bir personel o ameliyeyi de yapacak şekilde eğitilmiş olmalıdır.

2.3.2. — Personel; yapacakları iş, bu işin önemi, varsa tehlikeleri ve bu iş için gerekli hijyen kuralları bakımından eğitilmiş olmalıdır.

2.3.3. — Personele gerekli işbaşı elbiseleri, duş - tuvalet ve soyunma - giyinme yerleri temin edilmiş olmalıdır.

2.3.4. — Personelin, yaptığı iş sebebiyle bir zarara uğramaması için gerekli tedbirleri alabilme olanakları (örneğin hormon tabletleri imalatında çalışan bir işçinin maske takması) sağlanmış olmalıdır.

2.3.5. — Personel sistemli bir şekilde sağlık kontrollerinden geçirilmelidir. Buradaki amaçlardan biri sağlığı bozuk bir işçinin mamulün kalitesini bozmasını (Örneğin enfekte etmesini), diğeri ise yaptığı iş sebebiyle işçinin sağlığının bozulmasını önlemektedir.

24. — Dökümanlar :

24.1. — Bir ameliyenin nasıl yapılmasının gerektiğini gösteren dökümanlar : Bir imalatın herhangi bir kademesinde yapılacak bir hata mamulün kalitesini etkilediği gibi başka zararlara da sebep olabilir. Bu bakımdan her ameliyenin o işi yapan personelin bilgisine bırakılmayıp yazılı bir döküman haline getirilmesi gerekir. Örneğin,... Tablet İmalat Metodu,... Ampul Kalite Kontrol Metodu, Aseptik Saha Temizleme Talimatı,... Markalı Rotary Tablet Baskı Makinesi Sökme - Temizleme ve Montaj Talimatı gibi.

24.2. — Herhangi bir imalat partisi ile ilgili dökümanlar : Bunlar, herhangi bir mamulde bir hata olmaması, eğer olmuşsa düzeltilmesi (mümkünse), hatanın sebebinin anlaşılabilmesi ve bir daha böyle bir hatanın meydana gelmemesi için incelenmesi gereken dökümanlardır. Ham Madde Kontrol Raporları, İmalat İşleme Raporları (bu raporda o partinin kaç Kg. veya Lt olarak planlandığı, hangi maddelerden ne kadar tartıldığı, hangi makinalarda işlendiği, karışırtirmaların kaç derece sıcaklıkta ve ne kadar süre yapıldığı gibi bilgiler bulunur), Mamul ve Yarımamul Kontrol Raporları, Ambalaj İşleme Raporları gibi.

2.5. — Hammaddeler ve Ambalaj Malzemeleri :

2.5.1. — Kalite Kontrol kısmı tarafından kontrol edilip kabul e-

dilmedikçe imalatta veya ambalajlamada kullanılmamalıdır.

2.5.2. — Her madde veya malzeme için bir kart açılmalı ve nereden geldiği, ne kadar geldiği, hangi tarihte geldiği, hangi tarihte ve hangi imalat partisi için ne kadar kullanıldığı bu karta işlenmelidir.

2.5.3. — Giren her parti hammadde veya ambalaj malzemesi için bir giriş numarası verilmeli ve bütün imalat dökümanlarına madde veya malzemenin adı ile beraber bu numara da yazılmalıdır.

2.6. — Ameliyeler :

2.6.1. — Herhangi bir ameliyeye başlamadan önce o ameliyenin yapılacağı alan daha önce yapılmış olan ameliyenin artıklarından temizlenmiş olmalıdır.

2.6.2. — Bütün ameliyeler daha önce hazırlanmış olan dökümanlara tamamen uygun olarak yapılmalıdır.

2.6.3. — Bütün ameliyeler boyunca, içinde herhangi bir madde, yarımamul veya mamul bulunan kaplar, cihazlar ve makineler (kazan, toz karıştırıcısı, granüle kurutma fırını, otoklav v.s.) içinde ne olduğunu açık olarak belirtecek şekilde etiketlenmiş olmalıdır.

2.6.4. — Tartım, pH ölçme gibi önemli ameliyeler iki personel tarafından müştereken yapılmalıdır.

2.6.5. — Her ameliye hakkındaki bilgiler İmalat İşleme Raporlarına o ameliyeyi yapan kişi veya

kişiler tarafından yazılıp imzalanmalıdır.

2.6.6. — Bir mamulün imalatındaki bir kademe bitip diğer kademeye başlamadan önce (mesela draje çekirdeklerinin basılması bitip kaplamaya geçmeden önce) kalite kontrol kısmının onayı alınmalıdır.

2.6.7. — Mamulün kirlenmesini (contamination) önleyici önlemler alınmalıdır. Bunun için dışarda giyilen elbiselerle çalışılmamalı; başta kep, elde eldiven bulunmalı; hasarat mücadelesi yapılmalı; her ameliyeden önce kullanılacak aletler ve makineler çok iyi temizlenmeli; iki imalatın bir arada yapılmasından (aynı odada 2 ayrı granüle yapmak gibi) kaçınılmalıdır.

3 — Preparat etkin bir kalite kontrolüne tabi tutulmalıdır : Preparatın etkin kalite kontrolüne tabi tutulması aslında tüm işletmenin denetimi ile mümkün olur. Durumu bu bakımdan inceleyecek olursak Kalite Kontrolünün 3 fonksiyonu olduğu ortaya çıkar.

3.1. — Kontrol Fonksiyonu : İmalattan önce, imalat esnasında ve imalatın sonunda ham madde, ambalaj malzemesi, yarımamul ve mamul numunelerini almak; bunların kimyasal biyolojik ve diğer kontrollerini yapmak; bu fonksiyonu yerine getirirken İyi Laboratuvar Tekniği kurallarına (Good Laboratory Practice - GLP) uygun olarak çalışmak. Yani :

3.1.1. — Gerekli sayıda eğitilmiş personele sahip olmak.

3.1.2. — Gerekli laboratuvar sahasına sahip olmak.

3.1.3. — Gerekli cihazlara (spektrofotometre, pHmetre v.b.) sahip olmak; bunların iyi durumda bulunmaları, tamir ve bakımlarının zamanında yapılması için gerekli özeni göstermek.

3.1.4. — Standart maddelerle reaktiflerin gerektiği şekilde saklanmasına dikkat etmek.

3.1.5. — Çözeltilerin hazırlandığı tarihi ve hazırlayanın ismini şişe üzerine yazmak.

3.1.6. — Numunelerin alınmasında belirli numune alma kurallarına uymak.

3.1.7. — Kontrolde kullanılan her türlü cihazın temiz ve ayarlarının doğru olmasına dikkat etmek.

3.1.8. — Kontrolleri, daha önce hazırlanmış olan kontrol metodlarına uygun olarak yapmak.

3.1.9. — Her imalat partisinden alınan mamul numunelerinin bir kısmını mamulün miadı süresince saklamak ve bu süre içinde zaman zaman mamulün analizini tekrarlamak suretiyle preparatın dayanıklılığını da kontrol etmek.

3.2. — Denetim Fonksiyonu :

3.2.1. — Zaman zaman imalat sahaları ile depoları gezmek, ilgiliileri ile görüşmek ve tespit edilen aksaklıkların giderilmesine çalışmak.

3.2.2. — İmalat şartlarını denetlemek ve bu maksatla imalat içi (In - Process) kontroller yapmak. Sonuçlara göre gereken önlemleri almak.

3.3. — Karar Verme Fonksiyonu : Burada asıl önemli olan mamulün satılabilir veya satılamaz olduğuna karar vermektedir. Bu maksatla o mamul ile ilgili tüm dökümanların incelenmesi gerekir.

Sonuç

Kalite sağlama faaliyetlerinin başlıca 3 faydası vardır.

Birinci faydası hastayı korumak, yani üretilen preparatın gereken kalitede olabilmesini temin etmektir. Belki bir preparatı çok daha kaliteli olarak üretmek mümkündür, ancak unutulmamalıdır ki kalite ile maliyet ve dolayısıyla ilâcın fiyatı birbiriyle doğru orantılıdır. Bu bakımdan kalite ve maliyet unsurlarını optimum bir şekilde dengelemek gerekir.

Kalite sağlama faaliyetlerinin diğer bir faydası üreticiyi korumaktır, zira bu faaliyetler sonucunda herhangi bir hatanın en kısa zamanda farkedilip maddi bir

zarara yol açmadan veya bir zarar meydana gelmiş olsa bile daha fazla büyümeden önlem alınabilmesini sağlar.

Üçüncü faydası ise işçiyi, yaptığı işin muhtemel zararlarından korumaya çalışmaktır.

KAYNAKLAR :

1. **Basic Standards of Good Manufacturing Practice**, Document 1/72, Geneva, EFTA Secreteriat, 1972.
2. **Remington's Pharmaceutical Sciences 16. Ed.**, Easton PA, Mack Publishing Co., s. 1434 - 37, 1980.
3. Gibaldi, M., **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**, Philadelphia, Lea and Febiger, 1977.
4. **U.S.P. XX**, Easton PA, Mack Publishing Co., 1980.
5. Sunam, G., **Genel Farmakoloji**, İstanbul, Kutulmuş Matbaası, 1971.
6. **Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice**, London, Her Majesty's Stationery Office, 1977.