

PREDGOVOR

Ljekarnik je stručna osoba od koje društvo očekuje da je preuzeo svoj dio odgovornost za lijekove. On je tu da, s jedne strane, proizvodi lijek, a s druge strane da ga izdaje.¹ Zakonska, etička i stručna obveza ljekarnika je da može izdati samo provjeren i ispravan lijek. Da bi mogao udovoljiti tom zahtjevu dužan je da, uz ostalo, potvrđuje identitet djelatnih i pomoćnih tvari te da na stanovitoj razini kontrolira kakvoću pripremljenih lijekova, tj. ljekovitih pripravaka.

Načelno, tri su temeljna farmakopejska zahtjeva – identitet, čistoća i sadržaj – u ispitivanju svake farmaceutske tvari i svakog farmaceutskog proizvoda, od kojih je u pravilu prvi posebno značajan za rad u javnoj i bolničkoj ljekarni. Kod toga se misli na provedbu jednostavnih postupaka identifikacije gdje identifikacija ima za cilj zaštitu bolesnika a ne znanstveno istraživanje i dokazivanje kemijske strukture tvari.

U interesu ljekarničke struke valjalo je osigurati da postupci namijenjeni potvrdi identiteta budu istodobno i najbolje mogući i jednostavni. Od mjernih uređaja potrebni su samo analitička vaga, naprava za određivanje tališta i piknometar. U provedbi potvrde identiteta ljekarnik će se osloniti na stanovite *službene postupke po kojoj prikladnoj farmakopeji te katkada i na prilagodbe i zamjene službenih postupaka*, sve sa svrhom da se osigura ispravna kontrola u pripremi lijekova.

S pomoću izabраниh farmakopejskih i/ili nefarmakopejskih postupaka ispitivanja identiteta nastoji se postići sigurnost da je ispitivani uzorak kvalitativno identičan tvari koja je deklarirana, a time da je valjan i krajnji proizvod lijeka načinjen iz upotrijebljenih farmaceutskih tvari. Naime, u ovom priručniku uvršteni su u dobroj vjeri kemijski, fizičko-kemijski i drugi analitički postupci pomoću kojih se, kada su uporabljeni, može za svaku tvar doći do njena dokaza van svake razumne sumnje.

Uporaba nefarmakopejskih, alternativnih, kvalitativnih postupaka uvjetovana je u prvome redu neprovedivosti pojedinog službeno preporučenog farmakopejskog postupka u uvjetima rada ljekarne.

Pojednostavljena ispitivanja potvrde identiteta za farmaceutske tvari i ljekovite pripravke, koji su opisani u ovom priručniku, jedan su od elemenata osiguranja kakvoće farmaceutskog sustava, odnosno osiguranja kakvoće ljekarničke prakse dijelom i u duhu *Rezolucije CM/ResAP(2011)1 o zahtjevima za osiguranje kakvoće i sigurnosti za lijekove pripravljene u ljekarni za posebne potrebe bolesnika*.

Sustav jednostavnih postupaka identifikacije zasnovan je s ciljem:

- da osigura jednostavnu i lako primjenjivu metodu potvrde identiteta farmaceutskih tvari i ljekovitih pripravaka, posebice (1) kad opisane oznake i fizička svojstva tvari izazivaju stanovitu dvojbu (tj. daju razlog dvojbi) i (2) kad opisana opća svojstva tvari ne mogu sama po sebi pružiti primjerenu potvrdu, a sve uz uporabu što je moguće manjeg broja potrebnih kemijskih reakcija/reagencija

¹ A. Artiges, *Pharmacien et officines en France*, u: *Pharmacopoeias and quality control of drugs*, Editrice compositori, Bologna, 1987, str. 135-144.

- da ljekarničkoj praksi omogući ispitivanje kakvoće tvari s pomoću lako dostupnih laboratorijskih sredstava za potvrdu identiteta, budući da ljekarna u svom sastavu nema potpuno opremljen laboratorij za farmakopejska ispitivanja

- da se može ukazati kada je kod tvari došlo do značajne razgradnje, posebice kod tvari za koje je već iz iskustva poznato da se brzo razgrađuju pod nepovoljnim uvjetima prijevoza, a posebice kod čuvanja.

Ljekarnici se uvijek mogu zalagati za očuvanje visokog standarda pakovanja ljekovitih tvari i ljekovitih pripravaka. Iz tog se razloga posebna važnost pridaje vizualnom pregledu farmaceutskih tvari i oblika jer već i samo takav pregled može dati prvi uvid u kakvoću ljekovitih tvari i lijeka povezanu s njihovom razgradnjom. Također, taj i takav se pregled uspješno primjenjuje i za otkrivanje slučajeva kada su razlozi sumnjivih manjkavosti kvalitete uzrokovane lošom proizvodnjom ili krivotvorenjem.

Postupci potvrde identiteta tvari nisu ni pod kojim uvjetima zamišljeni kao nadomjestak za cjelovite zahtjeve koje traže farmakopejske monografije. *Farmakopejska ispitivanja* osiguravaju, dakako, pouzdanost kakvoće u cijelosti dok *osnovna ispitivanja* navedena u ovom priručniku potvrđuju isključivo identitet i to samo onih tvari s popisa za koje se vjeruje da se rabe u ljekarničkoj praksi. Ostaje, međutim, pitanje cjelovitosti takva izbora tvari budući da službeni izbor i popis takvih tvari za sada ne postoji.

Ovaj se izbor tvari, stoga, ne smije sam po sebi smatrati službenim, već okvirnim po kojem je autor priručnika prilagodio analitiku potvrde identiteta. Dakle, autor priručnika stoji svojim znanjem i iskustvom iza analitike, a ne stoji iza odabira tvari koje se u priručniku nalaze. Odabir tvari nastao je kao rezultat višegodišnjeg povremenog prikupljanjem podataka o tvarima koje su se rabile i koje se rabe u ljekarni, dakle, kao kompilacija dijelova više jediničnih popisa iz farmaceutske struke. Tom i takvom popisu pridodane su i tvari što se navode u priručniku *Formulae magistrales Croatiae* (HLJK, 2010.).

Na razini su rada ljekarne *osnovna ispitivanja*, tj. potvrde identiteta, posebno dobrodošla kad postoji ozbiljna mogućnost zabune, a ponekad i u cilju isključivanja značajne razgradnje tvari i/ili patvorenja. Naime, razgradnja farmaceutskih tvari prigodom prijevoza i/ili tijekom dugotrajnijeg skladištenja od naročite je važnosti kod nedovoljno opremljenih skladišta pod kojim uvjetima datum isteka roka uporabe može biti neodgovarajući čak i ako se rabe odgovarajući spremnici. Također, kontrola je razgradnje nekih tvari čuvanih i pod kontroliranim uvjetima dobrodošla u slučajevima kada one stoje u ljekarni više od godine dana iz razloga što ih ljekarnik tek povremeno rabi u pripremi lijekova.

Zbog tog i takva razloga kod nekih su farmaceutskih tvari, na koje se ovaj priručnik odnosi, uvrštena *ispitivanja razgrađenosti* kojima se utvrđuju stanovite značajke postojanosti, a koja ukazuju na slabu postojanost takve tvari, odnosno na možebitnu nepoželjnu razgradnju. Osim kvalitativnih ispitivanja razgrađenosti jedno se u knjizi provodi kvantitativnom metodom (*vidjeti: FT 073*). Načelno, popis manje postojanih tvari nalazi se u priručniku *Ljekarnička praksa: ljekarnička djelatnost, lijekovi i rukovanje lijekovima* (HLJK, 2010, str. 452-454).

Za većinu farmaceutskih tvari opisano je nekoliko *osnovnih ispitivanja*. Za svaki ispitivani uzorak nije potrebno provesti sva *osnovna ispitivanja*. Ispitivanje koje se tiče ponašanja tvari pri taljenju uz dvije reakcije u epruveti (kušalici) biti će dovoljno u većini slučajeva. Ako, međutim, postoji bilo koji razlog za sumnju da je tvar krivo označena ili je ispod standarda kakvoće, trebaju se izvesti sva navedena *osnovna ispitivanja*.

Valja imati u vidu da jednostavna *osnovna ispitivanja* po svojoj prirodi ne mogu biti u potpunosti pouzdana. Izostanak potrebnog rezultata makar i u jednom osnovnom ispitivanju mora se uzeti kao upozorenje o mogućoj neprimjerenosti farmaceutske tvari ili ljekovitog pripravka. U takvim

okolnostima konačni zaključak ne treba donositi prije nego što se provede *potpuno analitičko ispitivanje* u kojem primjereno opremljenom analitičkom laboratoriju.

Osnovna ispitivanja ne moraju provoditi magistri farmacije, već ih mogu izvoditi pouzdani farmaceutski tehničari s dokazano primjerenim iskustvom u analitičkom radu.

Za *prethodna ispitivanja* rabe se prethodni postupci koji se svode na uporabu vidljivih i sličnih značajki tvari. Svojstva tvari kao što su boja ili svojstven miris uvijek se mogu bez poteškoća zapaziti. U predložena su laboratorijska ispitivanja uključena, dakle, i vizualna ispitivanja.

Neka od *osnovnih ispitivanja*, uključujući i određivanje tališta, zahtijevaju usporedbu s poredbenim ispitivanjem. Preporučljivo je stoga da svaki ljekarnički laboratorij, gdje se provode *osnovna ispitivanja*, ima zbirku vjerodostojnih (istinitih, izvornih, autentičnih) uzoraka tvari koje se mogu usporedno analizirati. Takav izbor tvari može biti sačinjen od manje količine prethodno ispitanih tvari u ljekarni, a za koje se našlo da zadovoljavaju kriterije potvrđivanja stanovitog identiteta. Takva zbirka tvari služi prvenstveno za korekcije tališta, a ostale tvari iz zbirke pružaju standard za usporedbu: (a) izgleda tvari, (b) mirisa tvari i (c) ponašanja kemijskih reakcija ponajviše u epruveti.

Potrebna oprema, laboratorijski pribor, laboratorijske radnje kao i reagencije/reagensi neophodni za ispitivanje farmaceutskih tvari i ljekovitih pripravaka popisani su u drugom dijelu priručnika. *Reagencije i oprema* koji su neophodni za provedbu *osnovnih ispitivanja* svedeni su na najmanju moguću mjeru. Pritom se nastojalo, koliko je to bilo moguće, isključiti nepostojane/nestabilne i nagrizajuće reagense te one koji su vrlo skupi ili ih je teško nabaviti. Izradbi je reagencija poklonjena posebna pozornost. Istaknute su i posebno za praksu važne obavijesti o vremenu pripremljanja, trajnosti i načinu čuvanja reagencija. Otapala su razvrstavana, obrađivana i obilježavana kao reagencije. To je naročito vidljivo u prikazu topljivosti farmaceutskih tvari.

Reagensi iz različitih izvora (farmakopeja i knjiga), različitih naziva (prema prijašnjim načinima i sadašnjem tvorbenom sustavu) i različitih oznaka trebali su biti svedeni u jedinstveni sustav reagencija. Sređivanje relativno golemog broja raznorodnih tvari, otopina i otapala vrlo vjerojatno nije moglo ostati bez pogriješaka u pisanju i računanju. Stoga autor moli kolege da mu jave uočene pogreške kako bi se one sustavno obradile i potom objavili ispravci.

Reagencije se provjeravaju kemijskim pokusom, dakle eksperimentalno. Da bi se na tom polju olakšao rad opisu je reagensa (*vidjeti: 6.2.1. Rječnik reagencija*) pridodana njihova primjena u pojedinim postupcima, zasebno za svaki reagens. Tako su za budućnost stvoreni jednostavni uvjeti njihova ispitivanja, a u smislu zamjene srodnih i po koncentraciji malo ili više različitih reagencija, s nakanom da bi se broj reagensa, što je poželjno, mogao eksperimentalnim putem umanjiti.

Neke analitičke postupke, posebice one ne validirane iz **DODATKA**, treba prije nego se uporabe eksperimentalno provjeriti. Vjerojatno će se naći pogodne okolnosti za taj zahtjevan i odgovoran stručni rad, uvjeti da se to sustavno učini na korist svih zainteresiranih ljekarnika.

Zbog potpune preglednosti u **KAZALU** su VERZALNIM PISMOM i modrom bojom istaknute farmaceutske tvari kojima su opisani postupci potvrde identiteta. Nazivi reagencija pisani su *kurzivnim pismom*.

Što se tiče mjesta i uloge **LJEKARNIČKOG PRIRUČNIKA 3, Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i ljekoviti pripravci**, valja navesti slijedeće. Preporuča se da priručnik *Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i ljekoviti pripravci* imaju na svojim radnim mjestima ljekarnici u vlasništvu ljekarne, ljekarnici koji obavljaju ljekarničku djelatnost u vlasništvu županija, odnosno grada Zagreba, drugi ljekarnici u ljekarničkim ustanovama u vlasništvu domaćih i stranih fizičkih i pravnih osoba, odgovorni

ljekarnici u bolničkoj ljekarni, ljekarnici u specijaliziranim laboratorijima za provjeru kakvoće lijekova, farmaceutske ustanove koje se bave proizvodnjom lijekova na malo, galenski laboratoriji, kao i oni koji se bave distribucijom lijekova na veliko.

Ljekarnički je priručnik *Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i lijekoviti pripravci* napisan po uzoru na *Europsku farmakopeju* u onim dijelovima gdje je to bilo moguće. To se prvenstveno odnosi na postupke identifikacije i dobrim dijelom na reagense. Ova je knjiga usklađena i s *Hrvatskom farmakopejom 2007 s komentarima* po nizu odredaba i u smislu mnogih preuzetih i prevedenih odlomaka pisanoga teksta, kako bi se dobilo na jasnoći i jednoznačnosti. Ljekarnički priručnik *Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i lijekoviti pripravci* podupire svojevrstan nacionalni način farmaceutskog izražavanja, element je farmakopejskog izraza, koji obuhvaća širok raspon ljekarničkih situacija i koji zahvaća niz stvarnih i u hrvatskoj farmaceutskoj praksi značajnih pojava. Ljekarnički priručnik *Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i lijekoviti pripravci* važna je karika sporazumijevanja. Ona dopunjuje izbor riječi i modele gradnje farmaceutskog izričaja, a utvrđuje, poput *Hrvatske farmakopeje*, i stanje pisanja koje dopušta skraćivanje u stručnom izražavanju. Tako priručnik *Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i lijekoviti pripravci* dopušta u svom glavnom dijelu *Materia medica* skraćivanje rečenica tzv. elipsama, tj. omogućava izostavljanje sviju riječi i dijelova koji se podrazumijevaju i ne štete izražavanju željenog značenja.

Jedan od glavnih ciljeva ljekarničkog priručnika *Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i lijekoviti pripravci* bio je da se u javnoj i bolničkoj ljekarničkoj praksi primijeni što je moguće više identitetnih reakcija koje donose *Europska farmakopeja* i *Hrvatska farmakopeja*, a zatim da se stvore takve mogućnosti kontrole kakvoće lijekova koje u provedbi zahtijevaju što manji broja drugih dodatnih identitetnih reakcija, odnosno da se sveukupno može provesti dostatni broj potrebnih jednostavnih a učinkovitih pokusa i k tome sa zbirkom laboratorijskog pribora koja se sastoji iz što manjeg broja komada, što jeftinijih i što jednostavnije izvedbe.

Vladimir Grdinić