

Przypadki *off label use* i *orphan drugs* w recepturze aptecznej.

Część 2. Stałe postaci leku

Artur Redliński

Zakład Farmacji Aptecznej, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Artur Redliński, Zakład Farmacji Aptecznej, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: artur.redlinski@umed.lodz.pl

Wstęp

Prezentowana praca jest kontynuacją analizy występowania przypadków *off label use* i *orphan drugs* w recepturze aptecznej. W pierwszej części opracowania zdefiniowano pojęcie leków stosowanych poza wskazaniami i leków sierocych oraz omówiono przypadki ich występowania w płynnych postaciach leków recepturowych [1].

Analiza preparatów recepturowych sporządzanych obecnie w aptekach pokazuje, że terminy, takie jak *off label use* czy *orphan drugs*, zarezerwowane zwykle dla leków gotowych i farmakoterapii konwencjonalnej, dotyczą coraz częściej również preparatów magistralnych i receptury aptecznej. Lek recepturowy jest coraz częściej odpowiedzią na rosnące oczekiwania i wymagania zarówno lekarzy, jak i pacjentów, związane z efektywną i skuteczną terapią określonych, często bardzo rzadkich schorzeń. Pozwala on na swobodne zestawienie składu, indywidualizację dawki, wybór postaci leku i dopasowanie ich do potrzeb indywidualnego pacjenta. Coraz więcej leków magistralnych łączy w swym składzie substancje *pro receptura* i preparaty gotowe. Włączenie określonych preparatów gotowych do składu recepty narusza niejednokrotnie obowiązujące przepisy, a lek stosowany jest *off label*. Nie znaczy to jednak, że podaje się go poza oficjalnie zarejestrowanymi wskazaniami terapeutycznymi. Każde odstępstwo od zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), takie jak np. zmiana dawki, drogi podania czy grupy wiekowej, należy traktować jako użycie leku *off label* [2-3]. W pracy recepturowej zdarzają się również i takie recepty, które sporządza się jedynie raz, dwa razy w roku. Leki wykorzystywane w chorobach

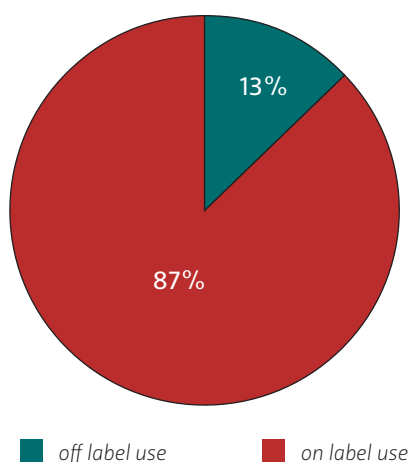
Off label use cases and orphan drugs in pharmaceutical practice.

Part 2. Solid drug forms · Nowadays prescription drugs produced in pharmacies often consist of many different ingredients, both those *pro receptura* and ready-made medicines. In such cases ready-made medicines are usually used for indications not included in Public Assessment Reports (PAR). Such situations are called off-label use. Off-label use is usually connected with changes of dose, drug form or an age group for which a drug is designed. All of those parameters are precisely defined in Public Assessment Reports (PAR). Prescription solid drug forms with ready-made medicine are mainly divided powders and vaginal suppositories. The list of ready-made medicines applied off-label is very long and contains almost thirty preparations. In prescription powders prepared generally for kids, off-label use concerns: respiratory system drugs, cardiovascular system drugs, digestive system drugs and sometimes hormones, central nervous system drugs or anti-infectious drugs. In prescription vaginal suppositories the off-label use cases apply to antibiotics, chemotherapeutics and antiviral drugs. Among prescription drugs produced in pharmacies there are medicines that are produced only once or twice a year. These drug forms are produced in pharmacies so rarely, that they can be treated as particular cases of orphan drugs.

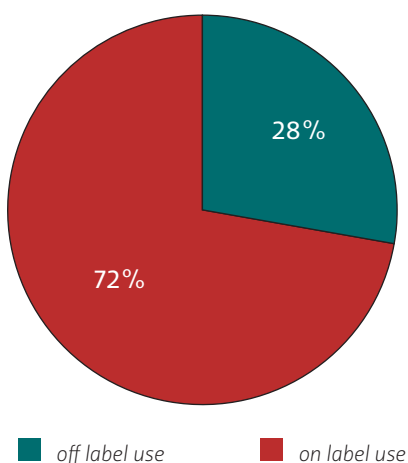
Keywords: pharmaceutical practice, prescription drugs, off label drugs, orphan drugs, pediatric formulations.

© Farm Pol, 2013, 69(1): 3-18

rzadkich określa się jako tzw. leki sierocze – *orphan drugs* [4-5]. Wskazaniem do stosowania leków recepturowych nie jest z całą pewnością żadna z chorób sierocych wymienionych na oficjalnej liście, bo ich leczenie wymaga wysoce specjalistycznej terapii, lecz określona jednostka chorobowa występująca na tyle rzadko, by wdrożyć leczenie niestandardowe. Wybrane preparaty recepturowe można uznać za „używane bardzo rzadko” lub „stosowane



Rycina 1. Udział przypadków *off label use* w recepturze



Rycina 2. Udział przypadków *off label use* w recepturowych lekach stałych

w sposób nietypowy” i określić jako szczególne przypadki „recepturowych *orphan drugs*”.

Celem podjętej pracy była ilościowa i jakościowa analiza leków magistralnych, ze szczególnym uwzględnieniem rzadkich i bardzo rzadkich zastosowań preparatów gotowych w recepturze aptecznej, oraz określenie udziału *orphan drug* i przypadków stosowania leków *off label* w recepturze stałych postaci leku.

Materiały i metody

Materiał do badań stanowiły recepty magistralne oraz zbiorcze zestawienia składów i liczby recept zrealizowanych w jednej z łódzkich aptek ogólnodostępnych. Analizie ilościowej oraz ilościowo-jakościowej poddano recepty zrealizowane od stycznia do grudnia 2010 r., ogółem 37 929 recept, w tym 1169 recept na leki recepturowe. Dodatkowy materiał poglądowy stanowiły recepty zawierające przykłady preparatów

recepturowych sygnalizowanych jako rzadkie i bardzo rzadkie, wykonane w różnych aptekach ogólnodostępnych na terenie Łodzi [1].

Wyniki

W 2010 r. w badanej aptece zrealizowano łącznie 37 929 recept, w tym 1169 na leki recepturowe. W analizowanym okresie udział recept magistralnych w ogólnej liczbie recept wyniósł 3,1%. Analiza recept pod kątem przepisanej postaci leku wykazała, że najczęściej sporządza się półstałe i płynne postaci leku – odpowiednio 40,4 i 39,3% ogółu zrealizowanych recept. Stałe postaci leku to zaledwie 20,3% wszystkich leków magistralnych. Od stycznia do grudnia 2010 r. w badanej aptece sporządzono 151 recept magistralnych z preparatami gotowymi. Lista preparatów gotowych wchodzących w skład leków recepturowych jest długa i obejmuje blisko trzydzieści specyfików. Udział przypadków *off label use* w lekach recepturowych w badanej aptece wynosił 13% (rycina 1).

Omówienie wyników

Udział stałych postaci leku w ogólnej liczbie preparatów recepturowych wykonanych w badanej aptece od stycznia do grudnia 2010 r. wynosił 20,3%. Najczęściej sporządzanymi postaciami leku były globulki i proszki dzielone. Stanowiły one odpowiednio około 62 i 37% wszystkich preparatów stałych. Najrzadziej wykonywano czopki, zaledwie 1% wszystkich preparatów stałych.

Recepty na globulki ordynują głównie ginekolodzy i specjaliści medycyny rodzinnej. Preparaty przeznaczone są dla pacjentek w bardzo różnym wieku, najczęściej między 31 a 65 rokiem życia. W recepturze powszechnie sporządzanych globulek wykorzystuje się głównie substancje o działaniu przeciwzapalnym, przeciwwgrzybiczym i przeciwbakteryjnym. Większość preparatów zawiera w swym składzie jedynie substancje *pro receptura*. Większość sporządzanych w recepturze proszków dzielonych to preparaty dla dzieci, głównie dzieci bardzo małych, od 1 do 6 roku życia. Ordynują je lekarze różnych specjalności, lecz najczęściej pediatrzy, specjaliści medycyny rodzinnej, chorób wewnętrznych, dermatolodzy i laryngolodzy. Klasyczne składy recepturowe zawierające substancje działające przeciwbólowo, rozkurczowo, uspokajająco bądź składniki mineralne, najczęściej sole wapnia, sporządza się głównie dla pacjentów dorosłych w wieku średnim (31–45 lat) oraz ludzi starszych (45–60 lat).

Analiza stałych postaci leków recepturowych wykazała, że podobnie jak w przypadku form płynnych, praktycznie każde użycie preparatu gotowego

Tabela 1. Preparaty gotowe stosowane *off label* w recepturowych proszkach dzielonych

Preparat	Substancja lecznicza	Postać i dawka leku	Odpowiednik *
Diphergan®	Promethazinum	tabletki drażowane 10, 25 mg	-
Propranolol WZF®	Propranololi hydrochloridum	tabletki 10, 40 mg	-
Captopril	Captoprilum	tabletki 12,5, 25, 50 mg	Captopril Jelfa, Captopril Polfarmex
Metocard®	Metoprololi tartras	tabletki 50, 100 mg	-
Furosemidum	Furosemidum	tabletki 40 mg	Furosemidum Polpharma
Bemecor®	Metildigoxinum	tabletki 100 µg	-
Gasprid®	Cisapridum	tabletki 5, 10 mg	-
Omeprazol	Omeprazolom	kapsułki 10, 20 mg	Agastin, Bioprazol®, Gasec®, Gasec®-20 Gastrocaps, Exter, Helicid®, Losec®, Loseprazol®, Notis, Omeprazol Teva, Omeprazol-Egis, Omar, Ortanol, Ortanol 20 Plus, Ortanol 40 Plus, Polprazol®, Polprazol PPH, Prazol®, Progestim, Tulzol, Ulzol
Metoclopramidum	Metoclopramidum hydrochloridum	tabletki 10 mg	Metoclopramidum Polpharma
Tiscerin®	Levomepromazinum	tabletki 25 mg	-
Clonazepamum TZF	Clonazepamum	tabletki 0,5, 2 mg	-
Topamax®	Topiramatum	tabletki powlekane 25, 50, 100, 200 mg kapsułki 15, 25 mg	-
Acidum folicum	Acidum folicum	tabletki 5, 15 mg	Acidum folicum Hasco, Acidum folicum Polfarmex
Acesan®	Acidum acetylsalicylicum	tabletki 30, 50, 75 mg	-
Minirin®	Desmopressinum acetatum	tabletki 0,1, 0,2 mg	-
Furaginum	Furaginum	tabletki 50 mg	Furaginum Teva

[*] stosowane zamiennie w pracy recepturowej, niekiedy przepisywane w składzie recepty

w leku magistralnym można traktować jako przypadek *off label use*. Udział przypadków *off label* w recepturze stałych postaci leku wyniósł 28% (rycina 2). Leki gotowe stosowane poza wskazaniami wchodziły najczęściej w skład recepturowych proszków dzielonych i globulek. Ich udział w wybranych postaciach leku wynosi odpowiednio około 60 i 9%.

Recepturowe proszki dzielone zawierające preparaty gotowe stosowane *off label* to głównie leki pediatryczne. Większość substancji leczniczych wchodzących w ich skład nie jest dostępna w formie *pro receptura*. Gotowe postaci leku wykorzystywane w preparacie magistralnym to głównie tabletki, drażetki i kapsułki. Wskazania do stosowania recepturowych proszków dzielonych z preparatem gotowym są tak różne, jak różny jest charakter substancji leczniczych użytych do ich sporządzenia. Opierając się o anatomiczno-terapeutyczno-chemiczną klasyfikację leków wg WHO (ATC), w składzie recept można znaleźć substancje działające na: układ oddechowy (chlorowoderek prometazyny), układ sercowo-naczyniowy (winian metoprololu, chlorowoderek propranololu, kaptopryl, furosemid, β-metylodigoksyna), przewód pokarmowy i metabolizm (cisaprid, omeprazol, chlorowoderek metoklopramid), ośrodkowy układ nerwowy (levomepromazyna, klonazepam, topiramat), krew i układ krwiotwórczy (kwas acetylosalicylowy, kwas foliowy), leki hormonalne (octan

desmopresyny), leki stosowane w zakażeniach (furagina) [6]. Część substancji leczniczych, jak np.: chlorowoderek metoklopramidu, lewomepromazyna, klonazepam, topiramat, kwas acetylosalicylowy, β-metylodigoksyna, kwas foliowy, octan desmopresyny czy furagina, wykorzystywana jest w pracy recepturowej bardzo rzadko. Leki robione, zawierające je w swoim składzie, sporządzane niekiedy jedynie 1–2 razy w roku, można sklasyfikować jako szczególne przypadki „recepturowych *orphan drugs*”. Przykłady preparatów gotowych stosowanych *off label* w recepturze proszków dzielonych, jak i preparatów wykorzystywanych w preparatyce aptecznej bardzo rzadko zestawiono w tabeli 1.

Czopki dopochwowe to jedna z częściej sporządzanych postaci leku recepturowego. Choć ich skład opiera się głównie na substancjach *pro receptura*, zdarzają się przypadki, gdy zawierają one również preparaty gotowe stosowane *off label*. Dodatkowym składnikiem recepty są zazwyczaj leki stosowane w różnego rodzaju zakażeniach, dostępne na rynku w formie tabletek bądź kapsulek, przeznaczonych do stosowania doustnego. Są to głównie antybiotyki (trójwodzian amoksycyliny, połączenie trójwodzianu amoksycyliny i soli potasowej kwasu klawulanowego, hyklan doksycykliny, aksetyl cefuroksymu), chemioterapeutyki (chlorowoderek ciprofloksacyliny, kotrimoksazol – połączenie sulfametoksazolu

Tabela 2. Preparaty gotowe stosowane *off label* w recepturowych czopkach dopochwowych

Preparat	Substancja lecznicza	Postać i dawka leku	Odpowiednik *
Augmentin®	Amoxicillinum, Acidum clavulanicum	tabletki powlekane 375, 625, 1000 mg	Amoksiklav, Amoclan, Forcid®, Ramoclav®, Taromentin®
Amotaks®	Amoxicillinum	kapsułki twarde, tabletki 250, 500, 1000 mg	Ospamox®, Duomox®, Hiconcil
Doxycyclinum	Doxycyclinum	kapsułki 100 mg	Doxycyclinum Farma-Projekt
Zinnat®	Cefuroximum	tabletki powlekane 125, 250, 500 mg	Bioracef®, Ceroxim, Novocef, Xorimax®, Zamur, Zinox
Biseptol®	Sulfamethoxazolium, Trimethoprimum	tabletki 120, 480, 960 mg	Bactrim®, Bactrim® Forte
Ciprinol®	Ciprofloxacinum	tabletki powlekane 250, 500 mg	Cipronex®, Cipropol, Ciphin®, Ciprobay®, Cyprofloksacyna, Proxacin
Tarivid® 200	Ofloksacinum	tabletki powlekane 200 mg	-
Heviran®	Aciclovirum	tabletki 200, 400, 800 mg	Hascovir®
Lakcid®Forte	Lactobacillus rhamnosus	1 fiolka/saszetka - 10/12 mld pałeczek	Lakcid®, Lakcid®L

[*] stosowane zamiennie w pracy recepturowej, niekiedy przepisywane w składzie recepty

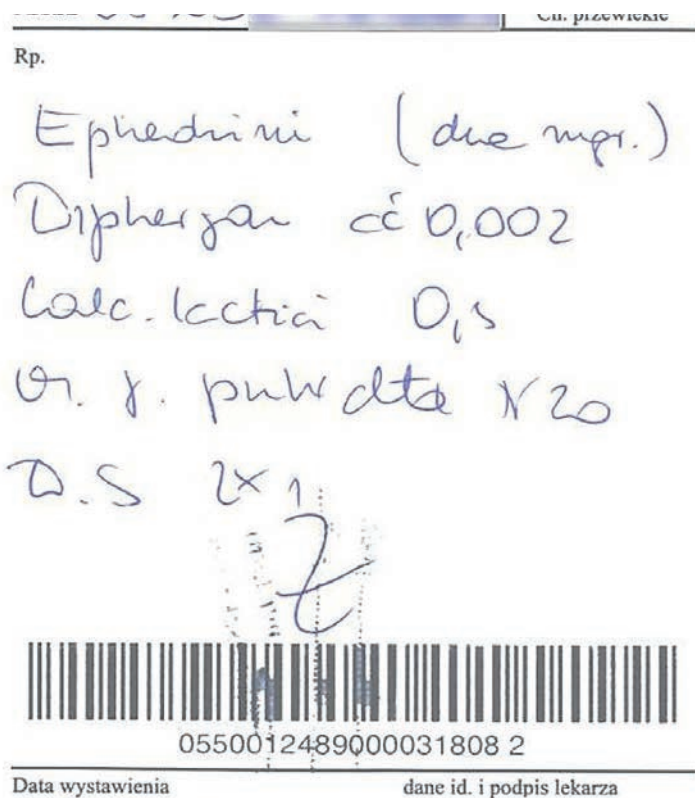
i trimetoprimu, ofloksacyna), leki przeciwwirusowe (acyklowir) i inne, jak np. liofilizat bakterii *Lactobacillus rhamnosus*.

Choć od dłuższego już czasu podnoszona jest kwestia zasadności miejscowego podawania leków o działaniu ogólnym i zalecane unikanie takich rozwiązań, dyskusyjne recepty i tak trafiają do aptek. Zewnętrznie powinno się stosować jedynie te antybiotyki, które nie wchłaniają się do krwiobiegu, a stężenie terapeutyczne osiągają w miejscu podania. Nadużywanie antybiotyków doustnych w innych postaciach leku może prowadzić do powstania lekooporności szczepów bakteryjnych [7, 8]. Mając na uwadze fakt, że lekarze zlecają często leczenie

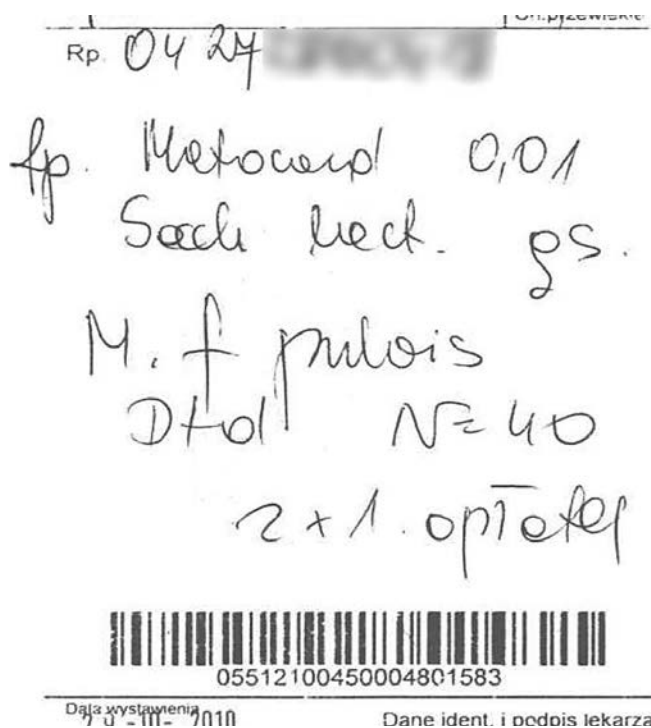
skojarzone, gdy antybiotyk podawany jest zarówno miejscowo, jak i doustnie, apteki podejmują się realizacji takich recept i sporządzają preparaty recepturowe zgodnie z przepisem lekarza. Przykłady preparatów gotowych stosowanych *off label* w recepturze globulek, jak i preparatów wykorzystywanych w preparatyce aptecznej bardzo rzadko zestawiono w tabeli 2.

Preparatem gotowym stosowanym *off label*, wchodzącym najczęściej w skład recepturowych proszków dzielonych, jest Diphergan®. Substancja czynna preparatu – chlorowodorek prometazyny – należy do leków przeciwhistaminowych I generacji, jest antagonistą receptora H₁ o nieselektywnym działaniu. Dodatkowo blokuje receptory cholinergiczne, adrenergiczne, serotoninergiczne i dopaminergiczne, dzięki czemu wykazuje właściwości przeciwwymiotne, uspokajające i przeciwcholinergiczne. Wskazaniem do stosowania Dipherganu® jest leczenie objawowe stanów alergicznych górnych dróg oddechowych i skóry, włącznie z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, pokrzywką oraz reakcjami anafilaktycznymi na leki i obce białka. Wspomagająco chlorowodorek prometazyny stosuje się do przedoperacyjnego uspokojenia chorych w chirurgii i położnictwie oraz jako środek przeciwwymiotny, np. w kinetozie [9, 10].

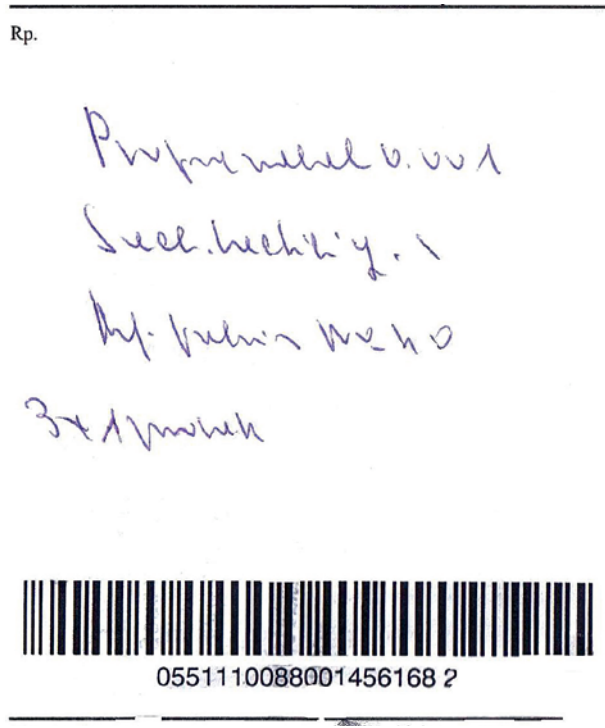
Diphergan® podawany w proszkach dzielonych łączy się najczęściej z chlorowodorkiem efedryny i mleczanem lub glukonianem wapnia, a preparat recepturowy określa się zwyczajowo jako tzw. „Proszki krakowskie” (rycina 3). Wykazuje on działanie objawowe i przepisywany jest najczęściej dzieciom, głównie w stanach zapalnych górnych dróg oddechowych o różnej etiologii. Celem przygotowania leku recepturowego należy rozgnieść w moździerzu odpowiednią ilość tabletek Diphergan®, dobrze rozetrzeć, połączyć z rozartą oddzielnie efedryną i mleczanem czy glukonianem wapnia, a powstały proszek rozsypać do opłatków skrobiowych lub żelatynowych. Użycie Dipherganu®



Rycina 3. Proszki dzielone - Diphergan®



Rycina 4. Proszki dzielone - Metocard®



Rycina 5. Proszki dzielone - Propranolol WZF®

w preparacie recepturowym, związane ze zmianą dawki substancji leczniczej oraz postaci leku z tabletek na proszek dzielony, to istotne naruszenia zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego Diphergan® tabletki 10 mg i 25 mg oraz typowy dla receptury przykład *off label use*.

Proszki z Dipherganem® zlecają zwykle pediatrzy oraz specjaliści medycyny rodzinnej. Sporządza się je głównie dla dzieci w wieku 2–6 lat, a niekiedy jeszcze młodszych. Pojedyncze przypadki stosowania „Proszków krakowskich” dotyczą pacjentów dorosłych. ChPL tabletek Diphergan® uwzględnia dawkowanie preparatu jedynie u dzieci 5–letnich i starszych oraz dorosłych. Ustalając dawkę substancji leczniczej dla dziecka, wielu lekarzy bazuje na doświadczeniach wieloletniej praktyki zawodowej, posilkuje się publikacjami naukowymi lub opiera na tzw. dawkach pediatrycznych, uwzględniających stosowanie leków w wybranych grupach wiekowych pacjentów, takich jak noworodki, dzieci i młodzież. Zgodnie z tablicami dawek pediatrycznych, preparaty chlorowodoru prometażyny w formie tabletek i syropu Dipherganu® można podawać dzieciom już od 2 roku życia w dawce: 1–2 mg/kg mc/24 godz., w 3–4 dawkach podzielonych. Stosowanie Dipherganu® u pacjentów w wieku 2–5 lat jest jednak każdorazowo użyciem leku *off label*, gdyż w ChPL dawkowanie dla tej grupy wiekowej pacjentów nie jest przewidziane [9–11].

Użycie w recepturowych proszkach dzielonych takich preparatów gotowych, jak Metocard® (rycina 4), Propranolol WZF® (rycina 5), Captopril, to

kolejne przykłady naruszenia zapisów karty Charakterystyki Produktu Leczniczego. Stosowanie *off label* wymienionych preparatów wiąże się zazwyczaj ze zmianą postaci leku, dawki substancji leczniczej oraz grupy wiekowej pacjentów, u których mogą być one stosowane.

Metocard® to selektywny lek β_1 -adrenolityczny. Wykazuje nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych. Zmniejsza efekty wywołane przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak: tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi. Wskazaniami do stosowania Metocardu® są nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy. Propranolol WZF® to nieselektywny β -bloker, blokujący receptory adrenergiczne β_1 i β_2 . Nie posiada aktywności sympatykomimetycznej, obniża aktywność bodźcotwórczą węzła zatokowego, zwalnia przewodnictwo w węzle przedsionkowo-komorowym, wydłuża okres refrakcji, zwalnia czynność serca, zmniejsza objętość wyrzutową, działa hipotensyjnie i przeciwaritmicznie, zmniejsza zużycie tlenu przez mięsień sercowy. Głównymi rejestracyjnymi wskazaniami do stosowania Propranololu WZF® są nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa, prewencja wtórna i pierwotna zawału serca u pacjentów z chorobą wieńcową oraz kontrola nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca [12, 13]. Propranolol WZF® zapisywany jest na receptach najczęściej w dawce 5,0 mg/proszek,

a Metocard® 10,0 mg/proszek. Zawartość substancji leczniczej w proszkach recepturowych jest znacznie niższa niż w gotowych preparatach handlowych. Propranolol WZF® dostępny jest na rynku w formie tabletek 10 mg i 40 mg, a Metocard® 50 mg i 100 mg [12, 13]. Pediatryczne proszki recepturowe z β -blokerami sporządza się głównie dla dzieci w wieku od 5 do 7 lat, czasem młodszych.

Zarówno Metocard®, jak i Propranolol WZF® to dobre przykłady zastosowania leków *off label* w recepturze aptecznej. Zmianie ulega zarówno postać leku, z tabletek na proszki, dawka substancji leczniczej, jak i wiek pacjentów, którym preparaty są podawane. W ChPL tabletek Metocard® 50 mg i 100 mg nie ma nawet wzmianki o stosowaniu leku u dzieci. Jego dawkowanie jest przewidziane jedynie w określonych wskazaniach u dorosłych, z wyszczególnieniem osób w podeszłym wieku. Podawanie Propranololu WZF® dopuszcza się u dzieci od 6 roku życia. Chlorowodorek propranololu, stosowany jeszcze do niedawna wyłącznie ze wskazań kardiologicznych, wykorzystuje się obecnie coraz częściej w różnych wskazaniach pozarejestacyjnych. Należą do nich między innymi: leczenie naczynek krwionośnych wczesno niemowlęcych i dziecięcych u pacjentów do 18 roku życia, profilaktyka migreny u dzieci do 6 roku życia, profilaktyka i leczenie krwawień z żyłaków przelyku [14–20]. Jak pokazuje praktyka apteczna, chlorowodorek propranololu stosowany *off label* jest dość powszechnie wykorzystywanym składnikiem leków recepturowych. Głównym wskazaniem do ich stosowania jest leczenie niektórych wad wrodzonych serca, terapia dziecięcych zespołów okresowych w przebiegu migreny oraz leczenie naczynek krwionośnych.

Kaptopryl (preparat rynkowy Captopril Jelfa) to inhibitor konwertazy angiotensyny. Hamuje on przejście angiotensyny I w II oraz układ RAA (renina-angiotensyna-aldosteron). U chorych z nadciśnieniem tętniczym kaptopryl powoduje obniżenie ciśnienia krwi, natomiast u pacjentów z rozpoznany w przeszłości zawałem serca wyraźnie wydłuża czas przeżycia. Wskazaniem do jego stosowania jest nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca z osłabieniem czynności skurczowej komór, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi lub glikozydami naparstnicy i beta-adrenolitykami.

Captopril Jelfa tabletki 12,5 mg, 25 mg, 50 mg jest jedynym z nielicznych preparatów gotowych wykorzystywanych w recepturze aptecznej, którego Charakterystyka Produktu Leczniczego uwzględnia dawkowanie zarówno u niemowląt, dzieci, jak i dorosłych. Stosowanie preparatu u dzieci i młodzieży należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. Dawka początkowa wynosi 0,3 mg/kg m.c. W przypadku pacjentów wymagających szczegól-

nych środków ostrożności, jak dzieci z zaburzeniami czynności nerek, wcześniaki, noworodki i niemowlęta, należy stosować dawkę początkową wynoszącą 0,15 mg/kg m.c. ChPL Captopril Jelfa ostrzega jednak, że wśród dzieci i młodzieży skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku nie zostało w pełni ocenione [21].

W recepturowych proszkach dzielonych kaptopryl zapisywany jest najczęściej w dawce 2,0–2,5 mg/proszek, głównie dla dzieci od 1 do 5 roku życia, choć nierzadkie są również przypadki stosowania leku u dzieci 3–4 miesięcznych. Pomimo podawania Captoprilu w grupie wiekowej uwzględnionej w zapisach ChPL, w recepturze aptecznej jest on stosowany *off label*. Użycie poza wskazaniami jest związane zarówno ze zmianą postaci leku, jak i dawki substancji leczniczej.

Dwa ostatnie leki działające na układ sercowo-naczyniowy, typowe przykłady recepturowych *orphan drugs*, stosowane w preparatach magistralnych *off label* to Furosemid i Bemecor®. Furosemid jest lekiem moczopędnym z grupy diuretyków pętlowych. Hamując resorpcję zwrotną jonu chlorkowego w ramieniu wstępującym pętli nefronu, nasila wydalanie sodu. Zwiększa ponadto wydalanie jonów potasu, wapnia, magnezu oraz fosforanów. Wskazaniem do jego stosowania jest leczenie obrzęków związanych z zastoinową niewydolnością krążenia, z marskością wątroby i chorobami nerek. Furosemid często stosuje się łącznie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Proszki dzielone z Furosemidem sporządza się głównie dla niemowląt poniżej 1 roku życia. Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polfarmex tabletki 40 mg, podobnie jak w przypadku Captoprilu, dopuszcza stosowanie preparatu u nieletnich potrafiących połknąć tabletkę [22]. Zastosowanie furosemidu w proszkach dzielonych dla kilkumiesięcznego dziecka to mimo wszystko użycie preparatu gotowego *off label*. Lek recepturowy zmienia dawkę substancji leczniczej. Dawka furosemidu w proszkach dzielonych to najczęściej 5,0 mg/proszek, w preparacie rynkowym 40 mg/tabletkę.

Bemecor® zawiera metyldigoksynę, pochodną digoksyny, hamującą działanie pompy sodowo-potasowej (Na^+/K^+ ATP-azy), uczestniczącej w aktywnym transporcie kationów sodu i potasu przez błonę komórkową. Wykazuje dodatnie działanie inotropowe na pracę serca. Zwiększenie siły skurczu komórek mięśnia sercowego skutkuje wzrostem pojemności minutowej serca i poprawą jego wydolności. Wskazania do stosowania Bemecoru® obejmują: zastoinową niewydolność serca, kontrolę szybkiej czynności komór u pacjentów z trzepotaniem i migotaniem przedsionków oraz leczenie i zapobieganie nawracającego częstoskurczu nadkomorowego. Metyldigoksynę podaje się w preparatach receptu-

rowych głównie niemowlętom poniżej 1 roku życia. Włączenie Bemecoru® w skład proszków dzielonych przygotowanych dla 3–4-miesięcznego dziecka to użycie preparatu *off label*. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bemecoru® tabletki 100 µg nie przewiduje stosowania leku u dzieci. Uwzględnia jedynie oddzielne dawkowanie dla dorosłych, dla pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek oraz osób w podeszłym wieku [23]. Zmiana dawki (ze 100 µg w tabletkach, na 30 µg w proszkach) oraz postaci leku to istotne naruszenia zapisów ChPL i wykorzystanie leku poza wskazaniami. Recepturowe proszki dzielone z Furosemidem i Bemecorem® to rzadkie, pojedyncze przypadki recept w skali roku.

Preparaty gotowe wykorzystywane w terapii różnego rodzaju schorzeń przewodu pokarmowego, stosowane w recepturze aptecznej *off label*, to: Gasprid®, Omeprazol i Metoclopramidum.

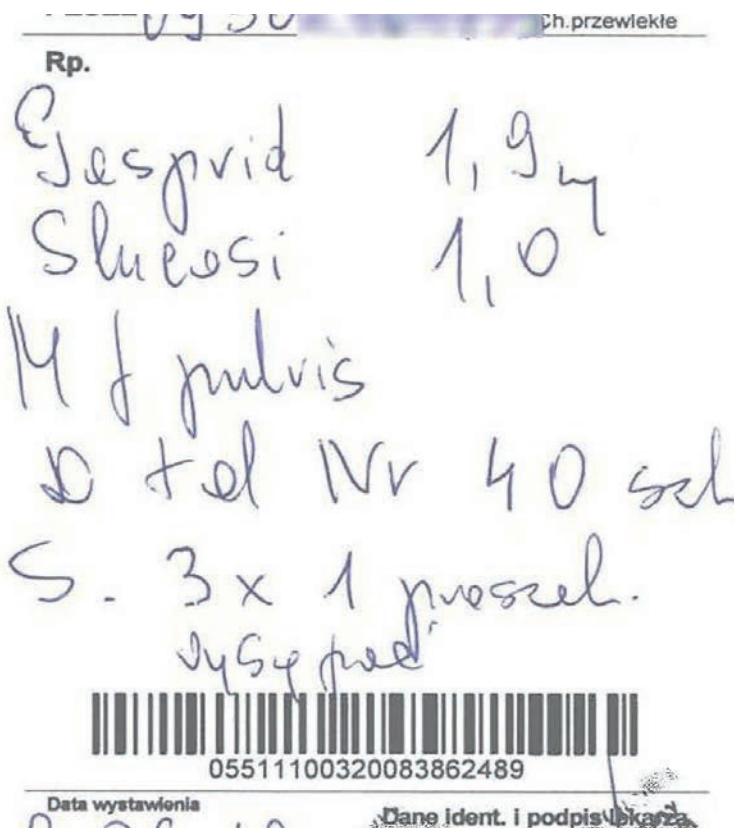
Cisaprid, substancja czynna tabletek Gasprid® 5 mg i 10 mg, działającą stymulacją na receptory serotoninowe 5-HT₄, pobudza motorykę przewodu pokarmowego. Zwiększa on napięcie dolnego zwieracza przełyku, ułatwia opróżnianie żołądka i dwunastnicy, hamuje zarzucanie treści żołądkowej do przełyku. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gasprid® przewiduje stosowanie leku w objawowym leczeniu dolegliwości związanych z refluksem żołądkowo-przełykowym. W dokumencie wyraźnie zaznaczono, że preparat ten w formie tabletek przeznaczony jest jedynie dla pacjentów dorosłych. Tablice pediatryczne dopuszczają stosowanie cisapridu u dzieci od 8 roku życia w dawce 5 mg, podawanej 2–3 razy dziennie celem pobudzenia perystaltyki przewodu pokarmowego [11, 24]. Proszki dzielone z Gaspridem® (rycina 6) sporządza się w aptece zwykle dla dzieci bardzo małych, od 1 do 6 roku życia. Przypadki stosowania leku u niemowląt poniżej 1 roku życia nie są jednak odosobnione. Dawka cisapridu to najczęściej 1,9 mg/proszek. Stosowanie tabletek Gasprid® 5 mg i 10 mg w preparatach recepturowych zdecydowanie wykracza poza zarejestrowane wskazania. Zmianie uległa postać leku z tabletek na proszki, dawka substancji leczniczej, a preparat przepisywany jest pacjentom z grupy wiekowej nieuwzględnionej w ChPL.

Omeprazol to inhibitor pompy protonowej (H⁺/K⁺ ATP-azy) w komórkach okładzinowych żołądka. Hamuje podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu solnego, co prowadzi do zwiększenia pH i zmniejszenia objętości wydzielanego soku żołądkowego. W środowisku kwaśnym omeprazol przekształca się w formę aktywną. Wskazaniem do jego stosowania jest choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zakażenia *Helicobacter pylori*, refluksowe zapalenie i choroba przełyku, niestrawność wynikająca z działania kwasu, zespół Zollingera-Ellisona. Omeprazol wskazany jest

również w leczeniu i profilaktyce łagodnych owrzodzeń przewodu pokarmowego oraz nadżerek wywołanych stosowaniem NLPZ, szczególnie u pacjentów z uszkodzeniem błony śluzowej żołądka i dwunastnicy [25].

Na rynku aptecznym dostępnych jest kilkanaście preparatów gotowych zawierających omeprazol. Choć liczne badania kliniczne, w których podawano go nawet niemowlętom od 2 miesiąca życia, wykazały, że jest to lek bezpieczny, nie powoduje istotnych działań niepożądanych i może być z powodzeniem stosowany w populacji pediatrycznej, to większość jego preparatów przeznaczona jest wyłącznie do stosowania u osób dorosłych [26].

Analizując Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających omeprazol, można znaleźć ostrzeżenia, że preparat jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 4 roku życia, nie zaleca się stosowania u dzieci z powodu braku odpowiednich badań, bezpieczeństwo stosowania nie zostało ustalone, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci nie zostało określone, przeciwwskazany jest u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone [27–31]. Mając na uwadze powyższe zapisy, praktycznie każdorazowe użycie omeprazolu w preparacie recepturowym dla dzieci należy uznać za stosowanie leku *off label* i sprzeczne z zapisami ChPL.



Rycina 6. Proszki dzielone - Gasprid®

Doświadczenia pracy recepturowej pokazują, że wobec braku preparatów gotowych dostosowanych do potrzeb pacjenta pediatrycznego, pomimo pewnych kontrowersji i rozbieżności w kwestiach bezpieczeństwa stosowania w określonych grupach wiekowych pacjentów, proszki dzielone z omeprazolem (**rycina 7**) sporządza się w aptekach stosunkowo często. Najczęściej wykonuje się je dla niemowląt poniżej 1 roku oraz dzieci bardzo małych, od 1 do 6 roku życia. Dawka omeprazolu to zwykle 2,0–3,0 mg/proszek.

Zapis recepty nie zawsze jest jednoznaczny. Substancja lecznicza wchodząca w skład leku recepturowego zapisywana jest najczęściej w formie nazwy handlowej preparatu gotowego. W przypadku proszków dzielonych z omeprazolem można zastanawiać się, czy wypisując receptę lekarz miał na myśli konkretny preparat, np. Omeprazol Teva, Omeprazol-Egis, czy zapisał substancję leczniczą, używając jej nazwy chemicznej, międzynarodowej. Sporządzając lek recepturowy należy pamiętać o szczególnej technice przygotowania preparatu. Leki gotowe zawierające Omeprazol, niezależnie przez jakiego producenta wytwarzane, mają formę kapsulek wypełnionych peletkami. Paletki pokryte są otoczką dojelitową, zabezpieczającą substancję leczniczą przed działaniem soków żołądkowych, tak by omeprazol mógł wchłoniąć się dopiero w jelitach i nie uległ wcześniej rozkładowi pod wpływem kwasu solnego. Po otwarciu kapsulek i wysypaniu peletek z omeprazolem pod żadnym pozorem nie należy ich rozgniatać i rozcierać, co prowadziłoby do zniszczenia otoczki ochron-

nej. Odpowiednią ilość peletek, stosownie do przepisanej na receptę dawki substancji leczniczej, należy odważyć do kolejnych opłatków skrobiowych bądź żelatynowych. Łączenie omeprazolu z substancją obojętną obecną w składzie recepty nie jest konieczne. Recepturowe proszki dzielone z omeprazolem stosuje się u dzieci głównie w przypadku refluksu żołądkowo-przłykowego, refluksowego zapalenia przełyku oraz w zakażeniach *Helicobacter pylori*. Choć ich podanie stanowi czasem jedyne skuteczne narzędzie w terapii określonych schorzeń, omeprazol stosowany jest w recepturze aptecznej poza wskazaniami. Preparat recepturowy zmienia dawkę substancji leczniczej oraz postać leku. Choć w poprawnie przygotowanym leku magistralnym postać farmaceutyczna omeprazolu (paletki) nie zmienia się, to wytworzona postać leku jest różna od rejestracyjnej. Z kapsulek otrzymuje się proszek dzielony, co jest istotnym odstępstwem od zapisów ChPL produktów leczniczych zawierających omeprazol. Rynkową postacią leku są kapsułki, kapsułki twarde, kapsułki dojelitowe lub tabletki [27–31]. Nierzadkie są również przypadki stosowania leku *off label* w grupie wiekowej pacjentów nieuwzględnionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Omeprazol kapsułki 10 mg i 20 mg.

Metoklopramid, antagonist receptorów dopaminowych oraz receptorów 5-HT₃, to lek przeciwwymiotny oraz pobudzający perystaltykę jelit. W recepturze aptecznej wykorzystuje się go stosunkowo rzadko. Blokuje on presynaptyczne receptory dopaminowe i ułatwia uwalnianie

PESEL 111111111111111111 | Ch. przewlekłe

Rp

Omeprazoli 3,0 mg (!)
 Sacch. lactici ad q.s.
 M.f. pulv. N=30
 D.S. 1x1 proszek



Data wystawienia dane id i podpis lekarza

Rycina 7. Proszki dzielone – Omeprazol

PESEL 950611111111111111 | 16 lat | Ch. przewlekłe

Rp

levomepromid 0,00625
 Sacchari lacti q.s.
 M.f. pulv.
 N=40
 S 10x1 proszek



Data wystawienia dane id i podpis lekarza

Rycina 8. Proszki dzielone – Tisercin®

acetylocholinę z cholinergicznych motoneuronów w ścianie jelit. Wskazaniem do stosowania metoklopramidu jest krótkotrwałe leczenie refluksożółdkowo-przełykowego u dorosłych pacjentów, którzy nie reagują na konwencjonalne metody leczenia, takie jak zmiana stylu życia i diety. Lek usuwa popoślukowe objawy związane z refluksem i refluksowym zapaleniem przełyku [32]. Stosowanie gotowej formy leku, tabletek Metoclopramidum Polpharma 10 mg, w recepturowych proszkach dzielonych to zdecydowanie użycie preparatu *off label*. Zmianie uległa zarówno postać leku, jak i dawka substancji leczniczej. Dodatkowo lek stosowany jest w grupie wiekowej pacjentów nieuwzględnionej w ChPL. Recepty wykonuje się głównie dla dzieci bardzo małych, od 1 do 6 roku życia. Dawka metoklopramidu to zwykle 3,0–4,0 mg/proszek. Proszki dzielone z metoklopramidem to jeden z przykładów recepturowych *orphan drugs*.

Składnikami sporządzanych w aptekach proszków dzielonych bywają niekiedy również preparaty gotowe działające na ośrodkowy układ nerwowy. Wśród leków psycholeptycznych i przeciwdrgawkowych stosowanych w recepturze aptecznej *off label* należy wymienić: Tisercin®, Clonazepamum TZF i Topamax®.

Lewomepromazyna, substancja czynna preparatu Tisercin® tabletki powlekane 25 mg, to neuroleptyk z grupy fenotiazyny o działaniu hamującym funkcje psychoruchowe. Powoduje supresję bodźców czuciowych, zmniejszenie aktywności ruchowej i silną sedację. Wywiera działanie przeciwymiotnie, przeciwhistaminowe, antyadrenergiczne, antycholinergiczne, podwyższa próg bólowy i powoduje efekt amnestyczny. Preparaty lewomepromazyny stosuje się głównie w chorobach psychicznych przebiegających z pobudzeniem ruchowym i psychoruchowym, zespołach paranoidalnych oraz wspomagająco w niektórych objawach padaczki, niedorozwoju umysłowego, w depresji z niepokojem i zespołach lękowych [33]. Proszki dzielone z Tisercinem® (**rycina 8**) to pojedyncze przypadki recept sporządzanych głównie dla młodzieży od 13 do 18 roku życia. Lewomepromazyna przepisywana jest w nich najczęściej w dawce 6,25 mg/proszek. Stosowanie Tisercinu® *off label* w recepturze aptecznej wiąże się ze zmianą dawki substancji leczniczej i postaci leku.

Jak pokazuje praktyka apteczna, recepturowe postaci leku okazują się również pomocne, a niekiedy są wręcz niezastąpione w leczeniu padaczki u małych dzieci. W recepturowych proszkach dzielonych wytworzonych na bazie dostępnych na rynku preparatów gotowych, zazwyczaj w formie tabletek i kapsulek, niemowlęta i małe dzieci mogą otrzymywać dawki leków proporcjonalne do ich wieku i masy ciała. Leki gotowe wykorzystywane

jako składniki tych preparatów to najczęściej: Clonazepamum TZF i Topamax®.

Klonazepam, substancja czynna preparatu Clonazepamum TZF 0,5 mg i 2 mg, to pochodna benzodiazepiny. Wpływając na wiele struktur o.u.n., wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwlękowe, uspokajające, umiarkowane nasenne oraz zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych. Lek podnosi próg drgawkowy i zapobiega występowaniu uogólnionych napadów drgawkowych, łagodzi przebieg napadów padaczkowych uogólnionych i ogniskowych. Wskazaniem do jego stosowania jest padaczka, zarówno u dzieci od 1 roku życia, jak i u dorosłych [34]. Proszki dzielone z klonazepamem (**rycina 9**) sporządza się głównie dla dzieci bardzo małych, od 1 do 6 roku życia. Najczęściej przepisywana dawka leku to 0,1–0,2 mg/proszek.

Topiramate, substancja czynna tabletek powlekanych Topamax® 25, 50, 100, 200 mg oraz kapsulek 25, 50 mg, wykazuje działanie przeciwpadaczkowe. Lek stosuje się w monoterapii padaczki oraz w profilaktyce migreny. Jego dokładny mechanizm działania nie jest znany. Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax® dopuszcza stosowanie leku u pacjentów od 2 roku życia [35, 36]. Recepturowe proszki dzielone z jego udziałem sporządza się w aptekach zwykle dla dzieci bardzo małych, od 1 do 6 roku życia (**rycina 10**). Topamax® przepisywany jest w nich najczęściej w dawce 7,5 mg/proszek. Pojedyncze recepty, gdy preparaty przeznaczone są dla dzieci poniżej 2 roku życia, to wykroczenia poza zapisy ChPL, stosowanie leku poza wskazaniami i charakterystyczne przykłady recepturowych *orphan drugs*.

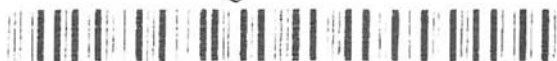
Sporządzając proszki dzielone z Topamaxem®, podobnie jak w przypadku proszków z omeprazolem, należy wykazać się szczególną rozważnością. Nie jest bez znaczenia jakiej formy leku gotowego, czy tabletek powlekanych, czy kapsulek użyje się w recepturowej postaci leku. W Charakterystyce Produktu Leczniczego producent preparatu wyraźnie podkreśla i ostrzega, że tabletek powlekanych Topamax® nie należy dzielić. Dla pacjentów, którzy mogą mieć problemy z polykaniem, jak np. dzieci i osoby w podeszłym wieku, przeznaczone są kapsułki twarde. Kapsułki można polykać w całości lub otworzyć, wysypać ich zawartość i połączyć z małą ilością miękkiego pokarmu [35, 36]. Celem otrzymania recepturowej postaci leku o oczekiwanych właściwościach technologicznych, zapewniającej uzyskanie określonego efektu terapeutycznego, w pracy recepturowej należy stosować wyłącznie kapsułki twarde Topamaxu®. Zawartość kapsulek należy wysypać, połączyć z innymi, ewentualnymi składnikami recepty, odważyć przepisana dawkę proszku i umieścić w opłatkach skrobiowych lub żelatynowych.

PESEL 1021 100 Ch. przewlekle

Rp.

Clonazepamum 0,0001 (jedne
dzielone
milion-
owe)
Sach. lactici ad 0,3M.f. pulv. No 40 (extendit
prolekt)

D.S. 3 x 1 prolekt



Data wystawienia

dane id. i podpis lekarza

Rycina 9. Proszki dzielone - Clonazepamum TZF

PESEL 1021 100 Ch. przewlekle

Rp.

Topamax 0,0075

Sach. lactici ad 0,3

M.f. pulv. No 40 (extendit
prolekt)

D.S. 1 x 1 prolekt

7 dni, daj 2 x 1



Data wystawienia

dane id. i podpis lekarza

Rycina 10. Proszki dzielone - Topamax®

Wykorzystanie preparatów gotowych – Clonazepamum TZF i Topamax® – *off label* w recepturze aptecznej, wiąże się zwykle ze zmianą dawki substancji leczniczej, zmianą postaci leku, a niekiedy również stosowaniem leku w grupie wiekowej pacjentów nieuwzględnionych w ChPL.

Preparaty gotowe bardzo rzadko wykorzystywane *off label* w recepturze aptecznej to: Furaginum, Minirin®, Acidum folicum i Acesan®. Leki magistralne wytworzone z ich udziałem to szczególnie przypadki recepturowych *orphan drugs*.

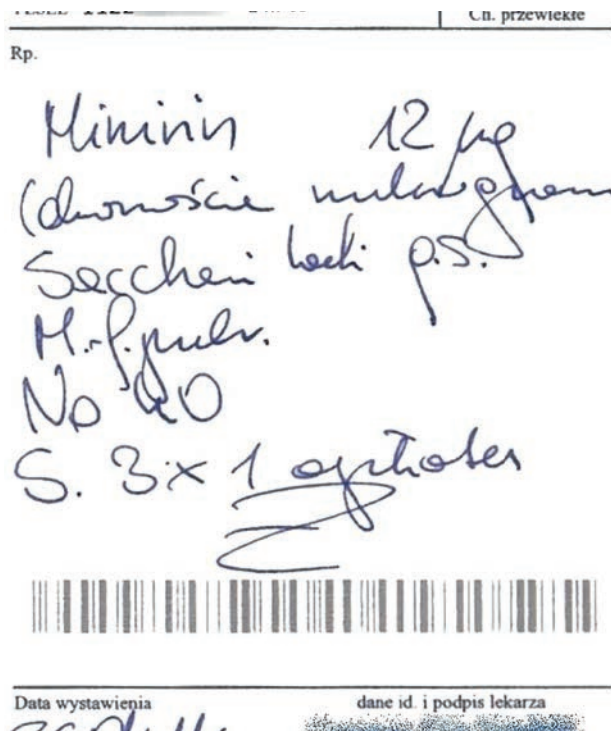
Furaginum Adamed (Teva) to chyba jeden z nielicznych przykładów leków przeciwbakteryjnych stosowanych w recepturowych proszkach dzielonych. Preparat zawiera pochodną nitrofuranu i wskazany jest w leczeniu ostrych i przewlekłych niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych. ChPL Furaginum tabletki 50 mg dopuszcza stosowanie leku już od 2 roku życia [37]. Preparaty recepturowe z furaginą sporządza się zarówno dla dzieci, głównie bardzo małych, od 1 do 6 roku życia, jak i dorosłych. Użycie furaginy *off label* w recepturowych proszkach dzielonych wiąże się głównie ze zmianą postaci leku i dawki substancji leczniczej.

Bardzo rzadko sporządzanym preparatem magistralnym są pediatryczne proszki dzielone z Minirinem®. Lek zawiera octan desmopresyny, syntetyczny analog naturalnego hormonu przysadki mózgowej argininowazopresyny, o działaniu antydiuretycznym. Wskazaniem do jego stosowania jest moczoówka prosta ośrodkowa oraz moczenie nocne. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczni-

czego Minirin® tabletki 0,1 mg i 0,2 mg, lek można podawać pacjentom od 5 roku życia [38, 39]. Recepturowe proszki dzielone (rycina 11), w których Minirin® podaje się pacjentowi w 2 miesiącu życia to przypadek *off label* wykraczający zdecydowanie poza zapisy ChPL.

Rzadkim składnikiem recepturowych proszków dzielonych, wykonywanych głównie dla dzieci, bywa także Acidum folicum Hasco (Polfarmex, Richter). Kwas foliowy należy do grupy witamin B, uczestniczy m.in. w syntezie związków purynowych i pirymidynowych, syntezie DNA i metabolizmie aminokwasów. Pełni także istotną rolę w tkankach, w których zachodzą liczne podziały komórkowe, zwłaszcza w układzie krwiotwórczym, nabłonku przewodu pokarmowego i tkankach płodu. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego i krwiotwórczego. Wskazaniem do stosowania kwasu foliowego jest profilaktyka i leczenie stanów wywołanych jego niedoborem, tj. niedokrwistości megaloblastycznej i hemolitycznej [40]. Recepturowe proszki dzielone z Acidum folicum (rycina 12) sporządza się głównie dla niemowląt poniżej 1 roku życia. Dawka substancji leczniczej to najczęściej 0,1 mg/proszek.

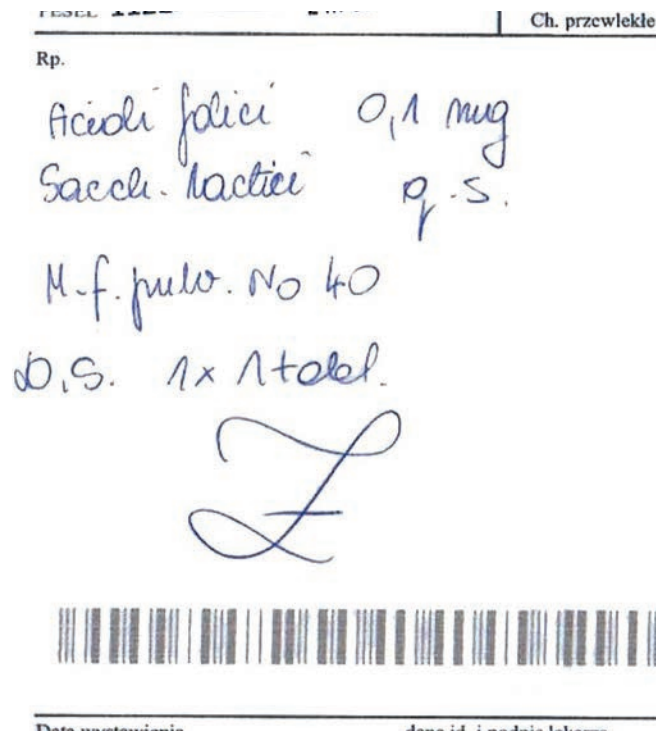
Bardzo rzadki i dyskusyjny skład recepturowy to pediatryczne proszki dzielone z Acesanem®. Substancją czynną preparatu gotowego Acesan® jest kwas acetylosalicylowy. Na rynku aptecznym lek dostępny jest w formie tabletek o dawce 30, 50 i 75 mg. Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).



Rycina 11. Proszki dzielone - Minirin®

Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, a także hamuje agregację płytek krwi. Antyagregacyjne działanie Acesanu® daje podstawę do stosowania go w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka, powikłaniom zatorowo-zakrzepowym, udarowi mózgu, powikłaniom zatorowo-zakrzepowym po świeżym zawał mięśnia sercowego. W wielu krajach nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego u dzieci poniżej 12, a nawet 16 roku życia. Podawanie jego preparatów dzieciom i młodzieży z objawami infekcji wirusowych niesie ze sobą ryzyko wystąpienia charakteryzującego się wysoką śmiertelnością zespołu Rey'a [41].

Włączenie Acesanu® do składu recepturowych proszków dzielonych przeznaczonych dla 4-letniego dziecka (rycina 13), to użycie preparatu gotowego zdecydowanie poza wskazaniami. Lekarz przepisujący receptę miał zapewne świadomość ryzyka związanego ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego u tak małego dziecka. Niekiedy zdarzają się jednak sytuacje, gdy korzyści wynikające z użycia określonego leku przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem, a podjęcie takiego ryzyka jest uzasadnione i konieczne. Działanie kwasu acetylosalicylowego, polegające na hamowaniu zdolności płytek krwi do agregacji i tworzenia zakrzepów, szczególnie wskazane np. w stanach po przeszczepach organów, wydaje się być wystarczającym powodem by zastosować lek, również w formie preparatu recepturowego, nawet u pacjentów wysokiego



Rycina 12. Proszki dzielone - Acidum folicum

ryzyka, w tym i małych dzieci. Receptura proszków dzielonych z Acesanem® wydaje się jednak mało zrozumiała ze względów czysto technologicznych. Zastanawiać może fakt zapisania w składzie recepty preparatu gotowego w sytuacji, gdy kwas acetylosalicylowy jest powszechnie dostępny w formie *pro receptura*. Acesan® w recepturowych proszkach dzielonych to doskonały przykład bardzo rzadkiego wskazania do stosowania oraz klasyczne użycie leku *off label*.

Stałą postacią leku, często sporządzaną w aptekach są czopki dopochwowe. Najczęściej zawierają one substancje lecznicze działające miejscowo, w tym głównie chemioterapeutyki, antybiotyki, leki przeciwzapalne czy witaminy. Powszechnymi składnikami globulek są: sulfaguanidyna, nystatyna, detreomycyna, neomycyna, kwas borny, rywanol. Mogłoby się wydawać, że asortyment leków gotowych w połączeniu z preparatami magistralnymi, których skład opiera się wyłącznie na substancjach *pro receptura* jest na tyle szeroki, by terapia różnego rodzaju zakażeń układu moczowego i dróg rodnych u kobiet była optymalna i skuteczna. Praktyka apteczna pokazuje, że tak jednak nie jest. Chcąc zapewnić zindywidualizowaną i efektywną terapię, lekarze zalecają nierzadko wytworzenie globulek, których skład uzupełniony jest o różnego rodzaju substancje lecznicze, dostępne na rynku jedynie w formie preparatów gotowych. Choć lista leków gotowych wchodzących w skład globulek nie jest tak długa jak w przypadku proszków dzielonych

PESEL U 7 4 1 | 1
Rp.

Acesan 0,01
Sacchari lacti q.s.
M.f. pulv
Dtd Nō 10
Apron/dh



0500000016719102086

Data wystawienia

Dane ident. i podpis le

Rycina 13. Proszki dzielone - Acesan®

Ch. przewlekle
Rp.

Augmentin 0,375
Nystatyni 100000j
Butyri cacao ad 3,0
M.f.glob. vagin .
Dtd. No: 12
S: 1 glob / noc
DS. 1x1



05500124290000234083

Data wystawienia

Dane id. i podpis lekarza

Rycina 14. Globulki - Augmentin™

nych (tabela 2), wiele preparatów wykorzystuje się w pracy recepturowej dość powszechnie. Są to głównie antybiotyki, chemioterapeutyki i leki przeciwwirusowe. Preparaty gotowe najczęściej wykorzystywane w recepturze globulek to: Augmentin™ (rycina 14), Amotaks®, Biseptol®, Ciprinol® (rycina 15), Doxycyclinum oraz Heviran® (rycina 16). W recepturowej postaci leku stosuje się je zawsze poza wskazaniami.

Augmentin™ jest preparatem złożonym, zawierającym amoksycylinę (antybiotyk β-laktamowy) i kwas klawulanowy. ChPL pośród głównych wskazań do stosowania preparatu wymienia: ostre bakteryjne zapalenie zatok i ucha środkowego, przewlekłe zapalenie oskrzeli i płuc, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia skóry, tkanek miękkich i tkanki łącznej [42]. Amotaks® to antybiotyk zbliżony składem do Augmentinu™. Substancją czynną preparatu jest amoksycylina. Główne wskazania do jej stosowania to zakażenia: górnych dróg oddechowych (zapalenie ucha, gardła, zatok obocznych nosa), dolnych dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli i płuc), układu moczowego oraz ostra, niepowikłana rzeżączka [43].

Doxycyclinum to antybiotyk tetracyklinowy. Stosuje się go w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, przewodu pokarmowego, okulistycznych oraz chorób przenoszonych drogą płciową, w leczeniu papuzicy, brucelozy, dżumy, tularemii oraz w zapobieganiu malarii [44].

Biseptol® to chemioterapeutyk, połączenie sulfametoksazolu (sulfonamidu) i trimetoprimu. Wskazania do stosowania preparatu obejmują: zakażenia dróg moczowych, ostre zapalenia ucha środkowego, zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, zakażenia przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella*, mikrobiologicznie potwierdzone zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii* i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. z AIDS) [45].

Cipronex® i Tarivid® są chemioterapeutykami z grupy fluorochinolonów. Zawierają odpowiednio ciprofloksacynę i ofloksacynę. Wskazania do stosowania ciprofloksacyny są bardzo szerokie i obejmują w szczególności zakażenia: dróg oddechowych, ucha środkowego i zatok przynosowych, nerek i dolnych dróg moczowych, narządów płciowych, skóry i tkanek miękkich oraz kości i stawów. Ofloksacynę stosuje się w: ostrych, przewlekłych i nawracających zakażeniach dróg oddechowych, zakażeniach gardła, nosa i uszu, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, zakażeniach w obrębie jamy brzusznej, zakażeniach nerek, dróg moczowych i narządów płciowych oraz rzeżączce [46, 47].

Heviran® to lek przeciwwirusowy zawierający acyklowir. Wskazania do jego stosowania obejmują leczenie: zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej, włącznie z pierwotnym i nawracającym opryszczkowym zakażeniem narządów płciowych, zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca oraz

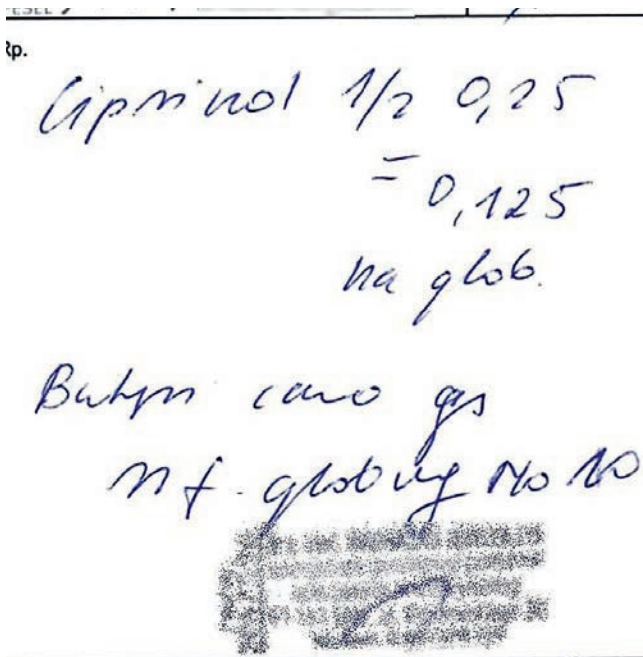
zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej u pacjentów z prawidłową odpornością [48].

Zastosowanie wszystkich wymienionych preparatów gotowych w recepturowej postaci leku, narusza w sposób istotny zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego i jest użyciem leku *off label*. W czopkach dopochwowych zmienia się droga podania substancji leczniczej. Formą rynkową preparatów, przetwarzaną na lek recepturowy są najczęściej tabletki i tabletki powlekane (Augmentin™, Amotaks®, Biseptol®, Ciprinol®, Tarivid®, Heviran®) oraz kapsułki (Doxycyclinum). Leki podawane zazwyczaj doustnie zostają włączone w skład preparatu do stosowania zewnętrznego. Zmiana drogi podania i postaci leku są nierozdzielnie związane z równoczesną zmianą dawki substancji leczniczej. Trudno jest mówić nawet o zachowaniu dawki, czy określonego schematu dawkowania i odnosić je do zapisów ChPL, w sytuacji gdy lek przyjmowany zazwyczaj drogą doustną podaje się w formie globulek przeznaczonych do stosowania zewnętrznego. Zmiana postaci leku, drogi podania i dawki substancji leczniczej to istotne powody przemawiające za użyciem określonego leku poza wskazaniami.

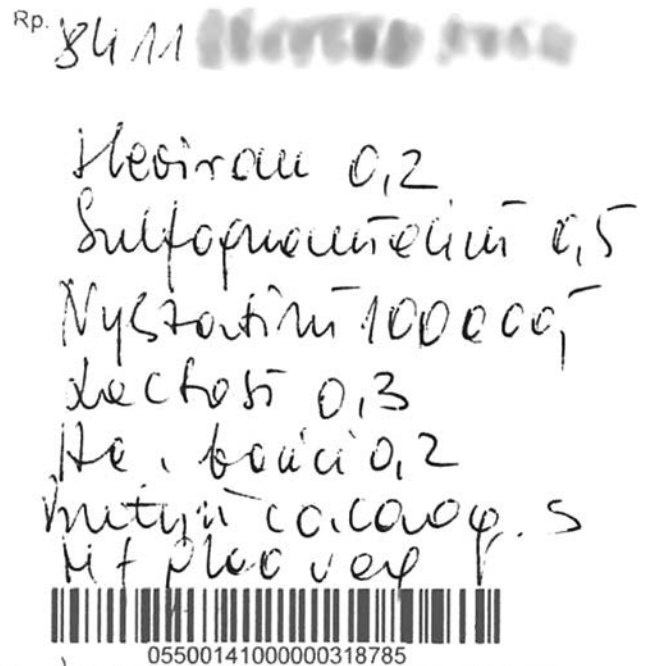
Bardzo rzadki i dyskusyjny skład recepturowy to czopki dopochwowe z Zinnatem® (**rycina 17**). Zinnat® to cefalosporyna II generacji. Substancją czynną preparatu jest antybiotyk β-laktamowy – cefuroksym. Stosuje się go głównie w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych wywołanych przez bakterie wrażliwe na cefuroksym, zapaleniu ucha środkowego, zakażeniach układu moczowego

(odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, cewki moczowej), zakażeniach skóry i tkanek miękkich (czyrączność, ropowica, liszajec), rzeżączce (ostre niepowikłane zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy). Zinnat® dostępny jest na rynku w formie tabletek powlekanych oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej [49]. Włączenie Zinnatu® do składu recepturowych globulek, to użycie preparatu gotowego zdecydowanie poza wskazaniami. Zmianie ulega wówczas postać leku, droga podania i dawka substancji leczniczej. Poza użyciem Zinnatu® *off label*, sam skład recepty i celowość stosowania antybiotyku w preparacie do stosowania zewnętrznego wydają się dyskusyjne i mało uzasadnione. Aksetyl cefuroksymu – substancja czynna Zinnatu® jest nieczynnym biologicznie estrem, prekursorem antybiotyku. Po podaniu doustnym i wchłonięciu w przewodzie pokarmowym, jest on hydrolizowany przez esterazy w błonie śluzowej jelita i we krwi. Dopiero hydroliza i przejście przez błonę śluzową jelita prowadzi do uaktywnienia substancji leczniczej i uwolnienia cefuroksymu do krwi [49]. Podawanie Zinnatu® w lekach do stosowania miejscowego, na skórę, błonę śluzową lub w formie dopochwowej nie uaktywnia substancji leczniczej. Stosowanie takich preparatów wydaje się raczej bezcelowe, wątpliwe i nieuzasadnione z racji na brak działania terapeutycznego.

Rzadkim składnikiem recepturowych czopków dopochwowych bywają również pałeczki kwasu mlekowego, jak np. Lakcid® forte (**rycina 18**). Lakcid® forte to preparat zawierający pałeczki



Data: 11.11.2011 Dane id. i podpis lekarza: **Rycina 15.** Globulki - Ciprinol®



Data wystawienia: **Rycina 16.** Globulki - Heviran®

i czopków dopochwowych. Udział przypadków *off label* w recepturze stałych postaci leku jest stosunkowo wysoki i wynosi około 28%. Wśród preparatów magistralnych zawierających w swym składzie leki gotowe zdarzają się i takie, które sporządza się jedynie kilka razy w roku. To leki stosowane w sposób nietypowy i szczególne przypadki recepturowych *orphan drugs*.

Leki gotowe wchodzi najczęściej w skład recepturowych proszków dzielonych. Recepty z preparatem stosowanym *off label* to blisko 60% ogółu zrealizowanych recept. Użycie leku poza wskazaniami wiąże się ze zmianą postaci leku, dawki substancji leczniczej i stosowaniem preparatu w grupie pacjentów nieuwzględnionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W składzie recepturowym wykorzystuje się najczęściej leki działające na układ oddechowy, układ sercowo-naczyniowy, przewód pokarmowy. Niewielki odsetek recept zawiera również inne substancje lecznicze, jak: hormony, leki działające ośrodkowo lub stosowane w różnego rodzaju zakażeniach. Preparaty gotowe stosowane *off label* w recepturowych proszkach dzielonych to głównie: Diphergan®, Metocard®, Propranolol WZF®, Captopril, Gasprid® i Omeprazol. Leki stosowane poza wskazaniami, wykorzystywane w preparatyce aptecznej na tyle rzadko, by określić je mianem recepturowych *orphan drugs* to: Furosemidum, Bemecor®, Metoclopramidum, Tisercin®, Clonazepamum TZF, Topamax®, Furaginum, Minirin®, Acidum folicum i Acesan®. Recepturowe proszki dzielone z preparatem gotowym stosowanym *off label* to w przeważającej większości leki pediatryczne. Sporządza się je głównie dla dzieci bardzo małych, od 1 do 5 roku życia, oraz niemowląt poniżej 1 roku życia.

Czopki dopochwowe są jedną z częściej sporządzanych postaci leku recepturowego. Około 9% recept to składy z preparatem gotowym stosowanym *off label*. Użycie leku poza wskazaniami związane jest ze zmianą postaci leku oraz dawki i drogi podania substancji leczniczej. Globulki zawierają najczęściej leki stosowane w różnego rodzaju zakażeniach, takie jak: antybiotyki, chemioterapeutyki i leki przeciwwirusowe. Preparaty gotowe stosowane *off label* w recepturowych czopkach dopochwowych to najczęściej: Augmentin™, Amotaks®, Doxycyclinum, Biseptol®, Ciprinol®, Tarivid® oraz Heviran®. W skład sporządzanych niezwykle rzadko globulek wchodzi niekiedy również Zinat® i Lakcid® forte. Czopki dopochwowe to często bardzo kontrowersyjne receptury. Dyskusyjne jest zarówno miejscowe podawanie leków o działaniu ogólnym, stosowanie substancji leczniczych, dla których uzyskanie działania terapeutycznego jest wątpliwe, jak i samo wytwarzanie leku recepturowego w sytuacji, gdy podobny efekt terapeutyczny

można osiągnąć wykorzystując dostępne na rynku preparaty gotowe o analogicznym lub bardzo zbliżonym składzie.

Przeważająca większość recepturowych leków stałych, których skład uzupełniony jest preparatem gotowym stosowanym *off label* nie ma swoich rynkowych odpowiedników. Tylko w recepturze aptecznej można wytworzyć preparat odpowiadający potrzebom indywidualnego pacjenta. Często jest on jedynym sposobem leczenia rzadkich i bardzo rzadkich schorzeń, nadzieją na uzyskanie określonych efektów terapeutycznych.

Praca finansowana z działalności statutowej:
503/3-021-01/503-01

Otrzymano: 2012.09.12 · Zaakceptowano: 2012.10.15

Piśmiennictwo

- Redliński A., Czekaj T., Ciszewski M.: Przypadki *off label use* i *orphan drugs* w recepturze aptecznej. Część 1. Płynne postaci leku. *Farmacja Polska* 2012, 68(4): 219–227.
- Zimmermann A., Zimmermann R.: Stosowanie leków *off-label* – aspekt prawny, *Farmacja Polska* 2008, 64(3): 108–111.
- Sabib K.: *Off label* – poza wskazaniami, ale nie poza odpowiedzialnością. *Przemysł Farmaceutyczny* 2010, 1: 22–24.
- Zimmermann A., Zimmermann R.: Sieroce produkty lecznicze. *Farmacja Polska* 2009, 65(1): 15–18.
- Stańczak A.: Leki sieroce – trudny problem. http://www.aptekarz-polski.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=298&Itemid=108 (stan z 05.07.2012).
- Klasyfikacja ATC preparatów wg WHO, <http://www.leki-informacje.pl/lek/kod-atc/> (stan z 12.10.2012).
- Zdzieborska M., Siedlecka E.: Antybiotyki w lekach recepturowych. *Farmacja Polska* 2008, 64(15): 667–673.
- Winnicka K., Telejko E.: Antybiotyki w recepturze. *Aptekarz Polski* 2007, 7–9(17–19): 12–15.
- Produktu Leczniczego Diphergan, 10 mg, tabletki drażowane, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/349,diphergan-10-mg.html> (stan z 31.08.2012).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphergan, 25 mg, tabletki drażowane, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/350,diphergan-25-mg.html> (stan z 31.08.2012).
- Bożkowska K., Siwińska-Gołębiowska H., Prokopczyk J., Kamińska E., Dawkowanie leków u noworodków, dzieci i młodzieży, Wyd. 4 uaktualnione. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Metocard®, 50 mg / 100 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3121,metocard.html> (stan z 31.08.2012).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Propranololu WZF®, 10 mg / 40 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1014,propranolol-wzf-10mg-40mg.html> (stan z 31.08.2012).
- Olakowska E., Olakowski M.: Propranolol – miejsce we współczesnej terapii. *Wiadomości Lekarskie* 2006, LIX(5–6): 388–391.
- Filipeczak-Bryniarska I., Woron J., Wordliczek J.: Bóle głowy. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2007, 3: 176–188.
- Sznurkowska K., Wyrzykowski D., Kamińska B.: Naczyniaki u dzieci – problem interdyscyplinarny. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2011, 5(6): 460–467.
- Przewratil P., Sitkiewicz A., Kierzkowska B., Lewandowska M., Lewandowska M., Andrzejewska E.: Doświadczenia własne w leczeniu propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych – doniesienie wstępne, <http://www.medwiekurozwoj.pl/articles/2011-3-2-7.html> (stan z 12.10.2012).
- Leczenie propranololem. Zastosowanie propranololu w leczeniu naczyniaków krwionośnych wczesnodziecięcych – program wielośrodkowej oceny skuteczności, http://www.orchin.org.pl/index.php?LANG=pl&struct=10_1 (stan z 31.08.2012).
- Celińska-Cedro D.: Profilaktyka i leczenie krwawienia z żyłaków przelyku – strategia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011, 3(4): 159–166.

20. Marszałł L.: Receptura płynnych postaci leków stosowanych w nadciśnieniu u dzieci, *Świat Farmacji*, 2008, 12: 60–62
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Captopril Jelfa, 12,5 mg / 25 mg / 50 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/166,captopril-jelfa.html> (stan z 31.08.2012).
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polfarmex, 40 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3595,furosemidum-polfarmex.html> (stan z 31.08.2012).
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bemecor®, 100 µg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3120,bemecor.html> (stan z 31.08.2012).
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gasprid®, 5 mg / 10 mg, tabletki, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/ulotka/2012-01-19_Gasprid%20Tab%20PIL%202011-07-22%20clean.pdf (stan z 31.08.2012).
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Omeprazol Medana, 40 mg, kapsułki dojelitowe, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-06_Omeprazol%20Medana%2040%20ch.pdf (stan z 31.08.2012).
26. Gajewska M., Żebrowska M., Sznitowska M.: Omeprazol w pediatrii jako lek recepturowy. *Poradnik Aptekarski* 2008, 3 (21): 18–21.
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gasec 20 – Gastrocaps, 20 mg, kapsułki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3254,gasec-20-gastrocaps.html> (stan z 31.08.2012).
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bioprazol, 20 mg, kapsułki twarde, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3253,bioprazol.html> (stan z 31.08.2012).
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polprazol, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/974,polprazol-20-mg.html> (stan z 31.08.2012).
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polprazol PPH, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3258,polprazol-pph.html> (stan z 31.08.2012).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Omeprazole Jenson, 10 mg, kapsułki dojelitowe, twarde, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/2603,omeprazole-jenson.html> (stan z 31.08.2012).
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metoclopramidum Polpharma, 10 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/749,metoclopramidum-polpharma.html> (stan z 31.08.2012).
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tisercin®, 25 mg, tabletki powlekane, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3029,tisercin.html> (stan z 31.08.2012).
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Clonazepamum TZF, 0,5 mg / 2 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/220,clonazepamum-tzf.html> (stan z 31.08.2012).
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax®, 25 mg / 50 mg, kapsułki twarde, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1287,topamax.html> (stan z 31.08.2012).
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax®, 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg, tabletki powlekane, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-27_Topamax_tabl_25mg_50mg_100mg_200mg_ChPL_02_2012.pdf (stan z 31.08.2012).
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego Furaginum Teva, 50 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3594,furaginum-teva.html> (stan z 31.08.2012).
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin®, 0,1 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/774,minirin-0-1.html> (stan z 31.08.2012).
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin®, 0,2 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/775,minirin-0-2.html> (stan z 31.08.2012).
40. Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum folicum Richter, 5 mg / 15 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/4020,acidum-folicum-richter.html> (stan z 31.08.2012).
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego Acesan®, 30 mg / 50 mg / 75 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/2199,acesan.html> (stan z 31.08.2012).
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Augmentin™, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/4042,augmentin-875mg-125-mg.html> (stan z 31.08.2012).
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Amotaks®, 1 g, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/62,amotaks-1-g.html> (stan z 31.08.2012).
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxycyclinum, 100 mg, kapsułki twarde, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/370,doxycyclinum-tzf.html> (stan z 31.08.2012).
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol® 120 mg / 480 mg / 960 mg, tabletki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3427,biseptol-120-480-960.html> (stan z 31.08.2012).
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cipronex®, 250 mg, tabletki powlekane, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3046,cipronex.html> (stan z 31.08.2012).
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarivid® 200, tabletki powlekane, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3230,tarivid-200.html> (stan z 31.08.2012).
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Heviran®, 200 mg / 400 mg / 800 mg, tabletki powlekane, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/535,heviran.html> (stan z 31.08.2012).
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zinnat®, 500 mg, tabletki powlekane, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-02-09_Zinnat%20500%20ch.pdf (stan z 31.08.2012).
50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lakcid® forte, proszek, fiolki / saszetki, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2011-12-05_CHARAKTERYSTYKA%20%20PL%20Lakcid%20forte%20QRD.pdf (stan z 31.08.2012).
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lactovaginal®, kapsułki dopochwowe, <http://www.biomed.pl/content/view/61/154/lang/pl> (stan z 31.08.2012).
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Linomag®, płyn do stosowania na skórę, <http://www.ziololek.pl/files/06668eef676a4ed6a3747bcc2c78308e.pdf> (stan z 31.08.2012).
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitaminum A Medana, płyn doustny, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1387,itaminum-a-medana.html> (stan z 31.08.2012).
54. Rozporządzenie ministra zdrowia z 24 stycznia 2011 r. w sprawie wykazu leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne, Dz.U. 11.23.126 z 2 lutego 2011 r., 1692–1693, <http://www.infor.pl/dziennik-ustaw,rok,2011,nr,23.html>.