

KONSULTANT KRAJOWY W DZIEDZINIE FARMACJI APTECZNEJ

Dr n. farm. Bożena Grimling

adiunkt

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

Tel. +48 71 784 03 15 Fax. +48 784 03 17 e-mail: bozena.grimling@umed.wroc.pl

L.dz.39/10/2020

Wrocław 29.10.2020 r.

Szanowna Pani
Prezes Naczelnej Rady Aptekarskiej
Mgr farm. Elżbieta Piotrowska-Rutkowska
Naczelna Izba Aptekarska
ul. Długa 16, 00-238 Warszawa

W odpowiedzi na pismo Prezes Naczelnej Rady Aptekarskiej Pani Elżbiety Piotrowskiej z dnia 23.09.2020 dotyczącego prośby o wyjaśnienie wątpliwości, farmaceutów w zakresie problemów recepturowych przykładowych recept przedstawionych poniżej, uprzejmie informuję, że moje stanowisko dotyczące rozwiązania problemów recepturowych oraz procedura wykonania poniższych leków recepturowych jest następująca:

1. Należy kierować się się podstawą prawną dotyczącą realizacji recepty na lek recepturowy powołując się na Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie zapotrzebowań oraz wydawania z apteki produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych oraz na podstawie art. 96 ust. 9 ustawy nr 126 poz.1381 z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.2).

Dla przypomnienia cytuję najważniejsze punkty:

§4. 1. Lek recepturowy sporządza się na podstawie recepty. Osoba sporządzająca lek recepturowy:

1) stosuje surowiec farmaceutyczny dopuszczony do obrotu na zasadach określonych w ustawie z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne;

2) stosuje surowiec farmaceutyczny o stężeniu pozwalającym na uzyskanie przepisanej ilości substancji czynnej w wydawanym produkcie leczniczym, pod warunkiem że nie wpłynie to na bezpieczeństwo lub skuteczność stosowania produktu leczniczego;

3) dokonyje korekty składu leku recepturowego, jeżeli podany na receptycie skład może tworzyć niezgodność chemiczną lub fizyczną, mogącą zmienić działanie leku lub jego wygląd, przez:

a) dodanie surowca farmaceutycznego ułatwiającego prawidłowe przygotowanie postaci leku lub pozwalającego na uzyskanie jednolitego dawkowania,

b) prawidłowy dobór surowców farmaceutycznych, zapewniający rozpuszczenie wszystkich składników leku w celu uzyskania jego właściwej postaci,

c) zmianę postaci surowca farmaceutycznego z rozpuszczalnej na nierozpuszczalną lub odwrotnie, z uwzględnieniem koniecznej różnicy w ilości surowca;

4) zmniejsza ilość surowca farmaceutycznego w składzie leku recepturowego do wielkości określonej przez dawkę maksymalną, jeżeli dawka maksymalna jest dla tego surowca ustalona oraz ze składu oraz sposobu użycia podanego w receptce wynika, że nastąpiło przekroczenie dawki maksymalnej, a wystawiający receptę nie uczynił adnotacji o konieczności zastosowania dawki wskazanej w składzie leku;

5) może dokonywać zmiany składników obojętnych farmakologicznie.

Zmiany lub korekty składu leku recepturowego, o których mowa w ust.2 pkt. 3–5, odnotowuje się w Dokumentie Realizacji Recepty, o którym mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 96a ust. 12 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne, a w przypadku braku dostępu do systemu teleinformatycznego, o którym mowa w art.7 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz.U. z 2017r. poz. 1845 oraz z 2018 r. poz. 697, 1515 i 1544) – na receptce w postaci papierowej, odrębnym dokumencie przechowywanym łącznie z tą receptą lub na wydruku, o którym mowa w art. 96 b ust.2 pkt. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

2. Do wykonywania leków recepturowych używamy zarejestrowanych w Polsce surowców farmaceutycznych

Recepta nr 1	
<i>Rp.</i>	
<i>Hydrocortisoni</i>	0,6
<i>Zinci sulfurici</i>	3,0
<i>Cupri sulfurici</i>	0,8
<i>3% Sol. Acidi borici</i>	30,0
<i>Vaselini flavi</i>	
<i>Eucerini</i>	aa ad 100,0
<i>M. f. ung.</i>	

Recepta nr 2	
<i>Rp.</i>	
<i>Cupri sulf.</i>	1,0
<i>Zinci oxydati</i>	20,0
<i>Talci veneti</i>	15,0
<i>Glicerini</i>	15,0
<i>Aq. Calcis</i>	ad 100,0
<i>M. f. sussp.</i>	

Na Liście Surowców Farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych znajduje się jeden surowiec siarczanu miedzi:

- ✓ Miedzi siarczan pięciowodny, Cupri sulfas pentahydricum - Zakład Farmaceutyczny "Amara" Sp. z o.o.
- ✓ Miedzi siarczan pięciowodny Cupri sulfas pentahydricus, Fagron Sp. z o.o.

oraz jeden surowiec siarczanu cynku:

- ✓ Cynku siarczan siedmiowodny, Zinci sulfas heptahydricus - Zakład Farmaceutyczny "Amara" Sp. z o.o.

- ✓ Cynku siarczan siedmiowodny, Zinci sulfas heptahydricu - Fagron Sp. z o.o.

w związku z powyższym do sporządzenia recept należy użyć siarczanu miedzi oraz siarczanu cynku o stopniu uwodnienia surowca farmaceutycznego używanego w recepturze aptecznej bez przeliczenia na substancję bezwodną.

3. Farmakopea jest dla technologa podstawowym dokumentem gwarantującym poprawne wykonanie leku i na jej wymogach powinno się przede wszystkim rozpatrywać wszelkie wątpliwości.

W Farmakopei Polskiej IV oraz FP VI znajdują się dwie monografie siarczanu miedzi o tym samym stopniu uwodnienia:

- ✓ Cuprum sulfuricum - Miedziowy siarczan syn. Cupri sulfas, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, M.cz. 249,69 stosowany zewnątrznie,
- ✓ Cuprum sulfuricum crudum - Miedziowy siarczan surowy syn. Cupri sulfas crudus $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ M.cz. 249,69 stosowany do użytku weterynaryjnego

oraz raz jedna monografia siarczanu cynku:

- ✓ Zincum sulfuricum - Cynkowy siarczan syn. Zinci sulfas, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, M.cz. 287,56 stosowany zewnątrznie.

Wątpliwości dotyczące przeliczania ilości składnika leku recepturowego na substancję bezwodną mogą być związane z obecnością więcej niż jednej monografii danej substancji w aktualnie obowiązującej Farmakopei. W Farmakopei Polskiej XI znajdują się dwie monografie siarczanu miedzi o różnym stopniu uwodnienia:

- ✓ Cupri Sulfas (Miedzi siarczan, Copper sulfate CuSO_4 , m.cz. 159,6),
- ✓ Cupri sulfas pentahydricus (Miedzi siarczan pięciowodny, Copper sulfate pentahydrate, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, M.cz. 249,7),

oraz trzy monografie siarczanu cynku:

- ✓ Zinci sulfas heptahydricus (Cynku siarczan siedmiowodny, Zinc sulfate heptahydrate, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, m. cz. 287,5)
- ✓ Zinci sulfas hexahydricus (Cynku siarczan sześciowodny, $\text{ZnSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, M.cz. 269,5),
- ✓ Zinci sulfas monohydricus (Cynku siarczan jednowodny, $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, M.cz. 179,5).

W praktyce lekarskiej składniki leków recepturowych często zapisywane pod nazwą powszechnie używaną, synonimową bądź skróconą, a niekoniecznie pod nazwą farmakopealną czy zastrzeżoną przez wytwórcę. Nie praktykowało i nie praktykuje się zapisu na recepte stopnia uwodnienia substancji leczniczej, ponieważ farmaceuta sporządzający lek wie, że do sporządzenia leku należy użyć surowca dostępnego w recepturze, a w kolejnych wydaniach Farmakopei Polskiej znajdowała się jedna monografia składnika leku recepturowego.

Od kiedy Farmakopea Polska jest tłumaczeniem Farmakopei Europejskiej, gdzie wprowadzono kilka monografii danego surowca, farmaceuci zaczęli zastanawiać się, jaki składnik lekarz przepisujący receptę miał na myśli. Należy kierować się wiedzą, doświadczeniem farmaceutycznym oraz stosować przy sporządzaniu leku regulacje prawne dotyczące realizacji recepty na lek recepturowy.

Prezentowana Recepta nr 1 ma zbliżony skład jakościowy do składu receptury wg Farmakopei Francuskiej, gdzie przedstawiono skład Maści Miedziowo-Cynkowej pod nazwą Pommade Cupro-Zincique de Dalibour (Ph.F.). Do jej wykonania również użyto siarczanu miedzi pięciowodnego oraz siarczanu cynku siedmiowodnego.

POMMADE CUPRO-ZINCIQUE

Pommade de Dalibour sans camphre

La préparation satisfait à la monographie : *Préparations semi-solides pour application cutanée, pommades (0132)*.

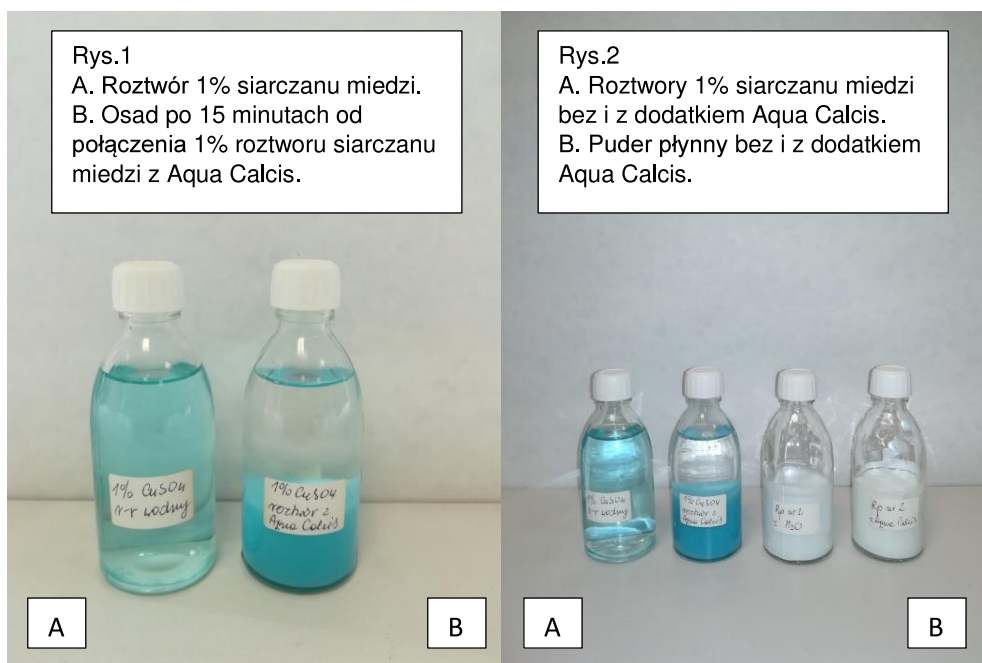
DEFINITION

Formule :

Composant	Quantité/unité	Fonction	Référentiel
Cuivre (sulfate de) pentahydraté	0,10 g	Substance active	Ph. Eur.
Zinc (sulfate de) heptahydraté	0,35 g	Substance active	Ph. Eur.
Zinc (oxyde de)	10,00 g	Substance active	Ph. Eur.
Eau purifiée	10,00 g	Excipient	Ph. Eur.
Graisse de laine	20,00 g	Emulsifiant	Ph. Eur.
Vaseline blanche	59,55 g	Excipient	Ph. Eur.

W przypadku Recepty nr 2 siarczan miedziowy w środowisku zasadowym czyli w obecności wody wapiennej (nasycony roztwór wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ o stężeniu od 0,15% do 0,17%) wytrąca się w postaci galaretowatego (serowatego) osadu wodorotlenku miedzi (wolne jony Mg^{2+} zostały związane i roztwór nad osadem jest bezbarwny, patrz rys. 1 i 2). Dodatek glicerolu w receptce sprawia, że $\text{Cu}(\text{OH})_2$ reaguje z alkoholem wielowodorotlenowym tworząc rozpuszczalne wiązanie koordynacyjne tzw. kompleks lazurowy, taką też barwę przyjmuje gotowa zawiesina podczas sporządzania.

W wyniku reakcji może wytrącić się również osad siarczanu wapnia w zależności od stężenia użytych reagentów.



Osad siarczanu wapnia wytrąca się, gdy stężenie siarczanu miedzi oraz wodorotlenku wapnia mieszczą się w granicach stężeń od 0,01 do 0,2 mol/dm³. W przypadku powyższej recepty stężenie CuSO_4 wynosi 0,04 mol/dm³, a stężenie $\text{Ca}(\text{OH})_2$ wynosi 0,03 mol/dm³, co wskazuje na reakcję strąceniową. Wytrąca się biały osad CaSO_4 , który w trakcie sporządzania leku jest widoczny. Uważa się, że układ po reakcji nie jest stabilny i znaczna ilość siarczanu miedzi jest niecałkowicie przereagowana, tworząc zasadowy siarczan miedzi, który jest nietrwały i zmienny pod względem składu. Połączenie siarczanu miedzi z wodą wapienną znane było pod nazwą cieczy bordowskiej o właściwościach grzybobójczych. Ze względu na tworzenie się osadu, który nie wykazuje działania terapeutycznego, otrzymaną ciecz należało zużyć w ciągu 1 dnia, ponieważ traciła swoje właściwości grzybobójcze. W celu udowodnienia wpływu wody wapiennej na spadek właściwości przeciugrzybiczych siarczanu miedzi należałoby wykonać badania mikrobiologiczne oraz mykobiologiczne preparatu sporządzonego na wodzie i porównać je z właściwościami siarczanu miedzi w obecności wody wapiennej. Obecnie w aptece

dostępna jest maść Cicalfate, Calmapherol zawierające siarczan miedzi oraz siarczan cynku bez dodatku wodorotlenku wapnia.

W mojej ocenie, aby prawidłowo sporządzić lek wg zapisu na Receptcie 2, należy zamienić wodę wapienną na wodę do receptury, a wodę wapienną należy wydać dodatkowo w ilości 49,0 do pęczkowania miejsc zmienionych chorobowo na 0,5 do 1 godziny przed aplikacją zawiesiny. Odczyn wody wapiennej wynoszący ok. pH 13 zmienia właściwości naskórka, ułatwia wchłanianie substancji leczniczych oraz wykazuje właściwości ściągające, antyseptyczne oraz przeciwzapalne. Jeżeli chemizm reakcji wyżej opisany wykazuje, że lek traci swoje działanie lecznicze, to należałoby przedstawić interakcję lekarzowi w celu poprawnego zapisu recepty w dalszej ordynacji.

Poniżej przedstawiam tabelę surowców farmaceutycznych zarejestrowanych w Polsce występujących w postaci hydratów.

Hydraty Surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu (uaktualnione 2020).

Lp.	Surowiec farmakopealny	Nazwa polska	monografia
1.	Acidum citricum monohydricum	Kwas cytrynowy jednowodny	FP V, FP XI
2.	Aminophyllinum dihydricum monografia FP V, FP VI	Aminofilina dwuwodna	FP V, FP VI
3.	Calcii chloridum hexahydricum	Wapnia chlorek sześciowodny	FP V, FP VI, FP XI
4.	Calcii lactas pentahydricus	Wapnia mleczan pięciowodny	FP V, FP VI, FP XI
5.	Codeini phosphas hemihydricus monografia	Kodeiny fosforan półwodny	FP V, FP VI, FP XI
6.	Cupri sulfas pentahydricum	Miedzi Siarczan Pięciowodny	FP XI
7.	Dinatrii phosphas dodecahydricus syn. Natrii hydrophosphoricum	Sodu wodorofosforan dwunastowodny	FP V, FP XI
8.	Ethacridini lactas monohydricus	Etakrydyny mleczan jednowodny	FP XI
9.	Estradiolum hemihydricum	Estradiol Półwodny Mikronizowany	FP XI
10.	Glucosum monohydricum FP XI	Glukoza jednowodna	FP XI
11.	Lactosum monohydricum	Laktoza jednowodna	FP V, FP VI, FP XI
12.	Lidocaini hydrochloridum monohydricum monografia FP V, FP, VI, FP XI	Lidokainy chlorowodorek jednowodny	FP V, FP VI, FP XI
13.	Metamizolum natricum monohydricum monografia FP V, FP VI, FP XI	Metamizol sodowy jednowodny	FP V, FP VI, FP XI
14.	Natrium phosphoricum bibasicum syn. Natrii dihydrophosphatis	Sodu diwodorofosforan dwuwodny	FP V, FP VI, FP XI
15.	Zinci sulfas heptahydricus	Cynku siarczan siedmiowodny	FP XI

Aby sporządzić poprawnie lek z surowcami farmaceutycznymi dostępnymi w formie hydratów należy użyć substancji leczniczej o stopniu uwodnienia surowca farmaceutycznego używanego w recepturze aptecznej znajdującego się na liście surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej oraz posiadającą monografię bez przeliczenia na substancję bezwodną.

Należy pamiętać o kontroli dawek w jednostce dawkowania oraz stężeń substancji w sporządzanych postaciach leków. Odwołuję również Państwa do artykułu zamieszczonego w Biuletynie informacyjnym Pomorsko-Kujawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej Nr 154 (2/2019) pt. "Spór o recepturę", który dotyczy problemu recepturowego związanego ze stosowaniem wodnianów. Na zadane pytanie Aptekarzy czy, aby poprawnie wykonać lek: Rp. 2% Sol. Calcii chloridi 200,0 należy przeliczyć substancję na czysty chlorek wapnia, czy odważyć 4,0 chlorku wapnia sześciowodnego, który jest do dyspozycji w aptece. Autor odpowiedzi przedstawił swoje stanowisko informując, że zapis na recepcie 2% roztworu chlorku wapnia należy traktować jako 2% roztwór chlorku wapnia sześciowodnego. Interpretacja opiera się, na informacji zamieszczonej w monografii chlorku wapnia sześciowodnego (FP VI), który należy traktować jako synonim chlorku wapnia. Autor informuje również, że preparat Calcium chloratum WZF 10% jest to roztwór 100 mg/ml sześciowodnego chlorku wapnia, a nie bezwodnego chlorku wapnia. W oparciu o piśmiennictwo naukowe Autor wyjaśnia czy użycie 2% roztworu chlorku wapnia sześciowodnego „wpłynie negatywnie na poprawność jonoforezy” w porównaniu do zastosowania chlorku wapnia bezwodnego.



Z poważaniem B.Grimling

Bożena
Grimling

Elektronicznie podpisany
przez Bożena Grimling
Data: 2020.10.29 17:56:44
+01'00'