



TOM 70 · NR 3  
ROK 2014  
ISSN 0014-8261

# farmacja polska

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

„Farmacja Polska” ukazuje się raz w miesiącu. Prenumeratorem czasopisma są farmaceuci, apteki ogólnodostępne i szpitalne, hurtownie farmaceutyczne, producenci środków farmaceutycznych i materiałów medycznych. Pismo dociera też do samorządu aptekarskiego, Naczelnej Izby Lekarskiej, okręgowych izb lekarskich, lekarzy wojewódzkich oraz niektórych bibliotek.

Cena prenumeraty krajowej na rok 2014 wynosi 233,10 zł (w tym 5% VAT), zagranicznej 200 USD. Emeryci – członkowie Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego otrzymują zniżkę 50%, toteż na blankiecie wpłaty należy podać numer emerytury.

W dziale finansowym PTFarm można nabywać pojedyncze zeszyty czasopisma. Prenumeratę należy opłacać w dowolnym banku lub urzędzie pocztowym na rachunek bankowy:

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne  
Millennium SA 29 1160 2202 0000 0000 2770 0281

Farmacja Polska zamieszcza płatne reklamy. Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń.

Redakcja nie zwraca niezamówionych materiałów. Prezentowane przez autorów prace są wyrazem ich poglądów naukowych i redakcja nie ponosi za nie odpowiedzialności.

Farmacja Polska jest indeksowana w Chemical Abstracts, Analytical Abstracts, Biochemical Abstracts, International Pharmaceuticals Abstracts i EMBASE (Excerpta Medica).

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

Czasopismo jest także indeksowane w Index Copernicus (ICF=9) oraz umieszczone na liście czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (3 pkt).

WSZELKIE PRAWA ZASTRZEŻONE

## KOMITET REDAKCYJNY

dr hab. Iwona Arabas (Warszawa),  
dr Lucyna Bułaś (Sosnowiec),  
mgr Lidia Czyż (Rzeszów),  
prof. dr hab. Zbigniew Fijałek (Warszawa),  
prof. dr hab. Barbara Filipek (Kraków),  
dr Katarzyna Hanisz (Łódź),  
prof. dr hab. Renata Jachowicz (Kraków),  
prof. dr hab. Roman Kaliszan (Gdańsk),  
prof. dr hab. Aleksander A. Kubis (Wrocław),  
dr Jadwiga Nartowska (Warszawa),  
mgr Zbigniew Niewójt (Warszawa),  
prof. dr hab. Krystyna Olczyk (Sosnowiec),  
prof. dr hab. Daria Orszulak-Michalak (Łódź),  
prof. dr hab. Jan Pachecka (Warszawa),  
prof. dr hab. Janusz Pluta (Wrocław),  
prof. dr hab. Wiesław Sawicki (Gdańsk),  
dr hab. Agnieszka Skowron (Kraków),  
dr Elwira Telejko (Białystok),  
prof. dr hab. Marek Wesołowski (Gdańsk),  
prof. dr hab. Witold Wieniawski (Warszawa),  
dr hab. Katarzyna Winnicka (Białystok)

## REDAKCJA

Redaktor naczelny: dr Bożena Karolewicz

Redaktor techniczny: Tomasz Kuc

## ADRES REDAKCJI

00-238 Warszawa, ul. Długa 16, tel. 22 831 02 41 w. 12

## WYDAWCA

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Dział Wydawnictw – Redaktor prowadzący: Hanna Plata

00-238 Warszawa, ul. Długa 16

tel./faks 22 635 84 43

tel. 22 831 02 41 w. 15

Kolportaż: tel. 22 831 79 63 w. 19, 20

e-mail: wydawnictwa@ptfarm.pl, zamowienia@ptfarm.pl

Adres dla autorów: redakcja@ptfarm.pl

Strona PTFarm w Internecie: <http://www.ptfarm.pl>

ISSN 0014-8261

Skład i łamanie: Foxrabbit Designers, [www.foxrabbit.pl](http://www.foxrabbit.pl)

Druk: Oficyna Wydawniczo-Poligraficzna Zygmunta Siemieniaka, Ząbki, tel. 22 781 51 02, faks 22 398 78 15, [www.siemieniak.pl](http://www.siemieniak.pl)

Nakład: 5000 egz.

Printed on acid-free paper.



## Spis treści

- 123 PRACA ORYGINALNA · FARMAKOEKONOMIKA** · Koszt poczęcia i urodzenia dziecka metodą zapłodnienia pozaustrojowego  
*Krzysztof Góra, Witold Wrona, Tomasz Hermanowski*
- 130 PRACA ORYGINALNA · TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Badanie stabilności zawiesin doustnych z trimetoprimem, sporządzonych z zastosowaniem preparatów ORA®  
*Natalia Lech, Małgorzata Czesławska, Edmund Sieradzki*
- 134 FARMAKOPEA** · Farmakopee współczesne i ich harmonizacja  
*Wojciech T. Chyla*
- 137 KONFERENCJE** · Sprawozdanie z Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Fałszowanie leków – mit czy rzeczywistość?”  
*Aleksandra Staniak*
- 140 RECENZJE** · Katarzyna Hanisz, Wojciech Ślusarczyk: *Apteki i aptekarstwo łódzkie. Apteka przy Placu Wolności w Łodzi* – monografia w serii „Najstynniejsze polskie apteki”  
*Jan Majewski*
- 144 WSPOMNIENIA** · Wspomnienie o prof. dr hab. Barbarze Marciniak (1942–2013)  
*Katarzyna Dettlaff, Anna Jelińska, Magdalena Ogrodowczyk*

## Farmacja po dyplomie

- 147 TERAPIA I LEKI** · Fibromialgia – problem kliniczny i terapeutyczny  
*Michał Skuza, Wanda Pakulska-Marchewka, Jolanta B. Zawilska*
- 153 ANALIZA FARMACEUTYCZNA** · Zastosowanie metod analizy termicznej w badaniach polimorfizmu substancji leczniczych i pomocniczych  
*Anna Czerniecka, Iwona Zarzyka, Marcin Skotnicki, Marek Pyda*
- 159 PRACA ORYGINALNA · APTEKA OGÓLNODOSTĘPNA** · Przegląd systemów organizacji pracy w aptece w Polsce i wybranych krajach europejskich – propozycje rozwiązań dla Polski  
*Magdalena Rdzanek, Katarzyna Dąbrowska, Waldemar Zieliński, Tomasz Hermanowski, Marcin Czech*

## Table of Contents

- 123 ORIGINAL ARTICLE · PHARMACOECONOMY** · A cost of a childbirth with in vitro fertilization in Poland  
*Krzysztof Góra, Witold Wrona, Tomasz Hermanowski*
- 130 ORIGINAL ARTICLE · DRUG FORM TECHNOLOGY** · Study of the stability of trimetoprim oral suspensions prepared in ORA® vehicle  
*Natalia Lech, Małgorzata Czesławska, Edmund Sieradzki*
- 134 PHARMACOPEIA** · Contemporary pharmacopeias and their harmonization  
*Wojciech T. Chyla*
- 137 CONFERENCES** · Scientific and Training Conference „Adulteration of drugs – a myth or Reality?” – Report  
*Aleksandra Staniak*
- 140 REVIEWS** · Katarzyna Hanisz, Wojciech Ślusarczyk: *Pharmacies and pharmacy in Lodz. Pharmacy at Freedom Square in Lodz* – a monograph in the series „Most famous Polish pharmacies”  
*Jan Majewski*
- 144 MEMORIES** · The memory of prof. Barbara Marciniak (1942–2013)  
*Katarzyna Dettlaff, Anna Jelińska, Magdalena Ogrodowczyk*

## Postgraduate pharmacy

- 147 THERAPY AND DRUG** · Fibromyalgia – clinical and therapeutic problem  
*Michał Skuza, Wanda Pakulska-Marchewka, Jolanta B. Zawilska*
- 153 PHARMACEUTICAL ANALYSIS** · Application of thermal analysis methods to the study of polymorphism phenomenon of active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients  
*Anna Czerniecka, Iwona Zarzyka, Marcin Skotnicki, Marek Pyda*
- 159 ORIGINAL ARTICLE · PHARMACY** · Review of the organisational systems at pharmacies in Poland and chosen european countries – propositions for Poland  
*Magdalena Rdzanek, Katarzyna Dąbrowska, Waldemar Zieliński, Tomasz Hermanowski, Marcin Czech*

# Koszt poczęcia i urodzenia dziecka metodą zapłodnienia pozaustrojowego

Krzysztof Góra, Witold Wrona, Tomasz Hermanowski

Zakład Farmakoeconomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Krzysztof Góra, Zakład Farmakoeconomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa, e-mail: gorakrzysztof@gmail.com

## Wstęp

Niezdolność do posiadania potomstwa jest ogromnym problemem osobistym i społecznym. Niepłodność definiuje się jako niemożność osiągnięcia ciąży po minimum 12 miesiącach regularnych stosunków płciowych, bez stosowania metod antykoncepcyjnych [1]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) na świecie 48,5 mln par ma ograniczoną płodność [2]. Bez wątpienia jest to zjawisko o zasięgu globalnym, w sposób istotny wpływające na życie wielu osób.

W większości krajów rozwiniętych (a do takich zalicza się Polska) występują podobne trendy wpływające niekorzystnie na płodność i demografię. Przed podjęciem decyzji o rodzicielstwie młodzi ludzie chcą najpierw ustabilizować swoją sytuację zawodową oraz ekonomiczną. W konsekwencji podwyższa się wiek, w którym pary rozpoczynają starania o potomstwo. W 2000 r. mediana wieku kobiet rodzących dziecko wynosiła w Polsce 26,1 lat, podczas gdy w 2011 r. wartość ta wzrosła już do 28,8 lat [3]. Jest to zjawisko niekorzystne, gdyż z wiekiem naturalna płodność się zmniejsza.

Ograniczający wpływ na liczbę urodzeń ma też większa dostępność środków antykoncepcyjnych. Powszechne ich stosowanie może ograniczać płodność na wiele lat. Ponadto aborcja jest obecnie łatwiejsza i bardziej akceptowana społecznie. Skutkiem tego wiele „niechcianych” ciąży jest przerywanych. Równocześnie coraz więcej osób mających trudności z posiadaniem dziecka decyduje się na kosztowne procedury zapłodnienia pozaustrojowego, które mogą budzić zastrzeżenia natury etycznej.

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) ze stycznia 2013 r., w 2012 r. zanotowano

**A cost of a childbirth with *in vitro* fertilization in Poland** · The aim of this study was to predict the cost of a delivery following assisted reproductive technologies (ART) in Poland. Moreover, the cumulated *in vitro* fertilization (IVF) effectiveness ratio was calculated.

In order to calculate the IVF effectiveness, a pooled analysis of the results from European IVF Monitoring reports concerning Poland from 2008 to 2010 was performed. Drugs' costs were estimated (in both the patient and payer perspectives) considering both dosages based on the SPC and the retail prices.

The overall birth rate per cycle was 21,70%. The average cost per cycle was 13 565 PLN. Drugs account for 45% of this value. The average cost per birth was 42 848 PLN.

*In vitro* fertilization is an expensive procedure. It is due to a limited effectiveness, usually requiring several repeats of the whole cycle of IVF.

**Keywords:** fertilization *in vitro*, costs and cost analysis, treatment outcome, ovulation induction.

© Farm Pol, 2014, 70(3): 123–129

w Polsce prawie 390 000 urodzeń żywych. W porównaniu do 2011 r. wartość ta nieznacznie wzrosła (tj. o ok. 1,5 tys.), jednakże od ponad 20 lat niski współczynnik dzietności (niecałe 1,3 w 2011 r.) nie gwarantuje prostej zastępowalności pokoleń. Aby uzyskać optymalną sytuację demograficzną, wskaźnik ten powinien osiągnąć wartość 2,1–2,15. Oznaczałoby to, że na 100 kobiet w wieku 15–49 lat w danym roku powinno przypadać średnio 210–215 urodzonych dzieci.

Niekorzystne trendy demograficzne, mogące mieć dramatyczne skutki dla funkcjonowania gospodarki naszego kraju, skłaniają do przemyśleń, jakie działania należy podjąć, aby się im przeciwstawić. W opinii publicznej często pojawia się temat zapłodnienia pozaustrojowego jako potencjalnie bardzo skutecznej metody przeciwdziałania

skutkiem niepłodności oraz jednego ze sposobów obniżenia odsetka par bezdzietnych bądź osiągnięcia poprawy trendów demograficznych.

Kraje Unii Europejskiej różnią się znacznie jeśli chodzi o zakres refundacji dla technik wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technology*, ART). Niektóre z nich (Hiszpania, Francja, Portugalia) zapewniają całkowite pokrycie kosztów, natomiast inne (Finlandia, Irlandia) wprowadziły refundacje na poziomie minimalnym lub wcale tego nie zrobiły [4].

W Polsce metody zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro fertilization*, IVF) są już od dawna powszechnie stosowane. Zgodnie z danymi *European IVF Monitoring* (EIM), w 2010 r. przeprowadzono w naszym kraju 13 193 cykły leczenia (stymulacji) w 29 klinikach [5]. Reagując na zapotrzebowanie społeczne oraz wzorując się na niektórych państwach Europy Zachodniej, Ministerstwo Zdrowia (MZ) przygotowało Program Zdrowotny – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013–2016. Oszacowano w nim, że ~15 000 par skorzysta z procedury IVF. Zapewnienie powszechnego do niej dostępu, przy określonej skuteczności metody, zostało odzwierciedlone w przyjętej przez MZ średniej liczbie zabiegów na poziomie ok. 2/parę. W pierwszym roku funkcjonowania programu do zapłodnienia pozaustrojowego zostało zakwalifikowanych 5500 par. W nowo powstałym Rejestrze Medycznie Wspomaganej Prokreacji odnotowano w 2013 r. 701 potwierdzonych klinicznie ciąży [6].

Przeanalizowano skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego oraz określono koszty związane z osiągnięciem założonego celu (np. wskazanym w programie MZ obniżeniem odsetka par bezdzietnych). Nie znaleziono prac naukowych, w których dokonano by takich obliczeń, uwzględniających specyfikę ponoszonych kosztów oraz skuteczności tych procedur w warunkach polskich. Celem pracy było oszacowanie średniego kosztu uzyskania poczęcia oraz urodzenia dziecka przy zastosowaniu metod *in vitro* jako elementu analizy ekonomicznej.

## Material i metody

Głównym celem pracy było oszacowanie bezpośrednich kosztów medycznych uzyskania poczęcia oraz urodzenia dziecka przy zastosowaniu metod *in vitro*. Kluczowym elementem badań było określenie skumulowanego wskaźnika skuteczności dla różnych form zapłodnienia pozaustrojowego oraz obliczenie kosztów dla każdego z 3 protokołów: długiego z agonistą gonadoliberyny (*gonadotropin releasing hormone*, GnRH), krótkiego z antagonistą GnRH oraz krótkiego z agonistą GnRH.

Obliczono także uśredniony koszt stymulacji jajczkowania.

Polska od kilku lat czynnie uczestniczy w programie *European IVF Monitoring*. Ponieważ swoje dane przekazuje do EIM ponad 75% istniejących klinik, jest to najbardziej wiarygodne źródło informacji na temat rezultatów technik wspomaganego rozrodu w naszym kraju. W obliczeniach skoncentrowano się na tych metodach, których refundację zapewnia MZ.

Zapłodnienie pozaustrojowe jest technologią medyczną niezwykle trudną do oceny ekonomicznej. Przede wszystkim należy zrezygnować z analizy takich parametrów, jak: liczba lat życia skorygowana jego jakością (*quality-adjusted life year*, QALY) lub zyskane lata życia (*life years gained*, LYG). Teoretycznym zyskiem dla tej procedury jest bowiem średnio ponad 70 lat życia nowo narodzonego człowieka. Przyjęcie takiej perspektywy nie jest jednak stosowane. Zapłodnienie pozaustrojowe wykonuje się w celu niwelowania następstw niepłodności dotyczącej przyszłych rodziców, a więc efekty procedury powinny odnosić się właśnie do nich. Określanie zmiany jakości życia parterów po urodzeniu dziecka jest jednak skomplikowane i niejednoznaczne. Wobec tego, w analizach efektywności kosztów powszechnie szacuje się inkrementalny koszt urodzenia żywego dziecka [7].

W zapłodnieniu pozaustrojowym wyróżnia się 2 grupy kosztów:

- a) dotyczące samej procedury, obejmującej część kliniczną i biotechnologiczną;
- b) związane z lekami użytymi do kontrolowanej hiperstymulacji jajników.

W pracy nie uwzględniono kosztów prowadzenia ciąży oraz porodu, ponieważ założono, że sposób zapłodnienia nie ma wpływu na te kategorie kosztów. Nie wzięto także pod uwagę potencjalnych zdarzeń niepożądanych zależnych od zapłodnienia pozaustrojowego. Mogą one generować dodatkowe koszty, np. wynikające z leczenia zespołu hiperstymulacji jajników (*ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS).

Nie uwzględniono także kosztów stosowania preparatów z gestagenami. Suplementacja nimi jest zalecana w fazie lutealnej. Założono również, że przeniesienie zamrożonego embrionu następuje podczas naturalnego cyklu kobiety, co jest dopuszczalne w programie MZ [8].

W analizie przyjęto perspektywę połączoną, zarówno świadczeniodawcy, jak i pacjenta. Takie podejście obejmuje zarówno refundację, jak i współpłacenie chorych, pokazuje więc ono rzeczywiste koszty zabiegu. Wybiórcza perspektywa NFZ nie obejmuje leków stosowanych w stymulacji jajczkowania, które nie są refundowane. Perspektywę łączoną wybrano, aby oszacować zarówno koszty

farmakoterapii, jak i wszystkich innych procedur, które zgodnie z programem MZ zostały objęte finansowaniem z budżetu państwa. Ze względu na rozważanie krótkiego horyzontu czasowego, nie przeprowadzono dyskontowania.

Ministerstwo Zdrowia na potrzeby programu oszacowało koszty poszczególnych procedur w części klinicznej i biotechnologicznej (tabela 1). Pojedynczy cykl wyceniono na kwotę 7510 zł. Kliniki zajmujące się zapłodnieniem pozaustrojowym oceniają realne koszty procedur na około 3000 zł więcej, niż wynika to z programu. W wycenie Ministerstwa Zdrowia nie uwzględniono m.in. kosztów przechowywania zamrożonych zarodków, chociaż wynoszą one około kilkaset złotych rocznie [9]. Do dalszych obliczeń przyjęto 500 zł/rok. Pomimo powyższych ograniczeń, w pracy uznano, że wycena przeprowadzona na potrzeby programu przedstawia realne koszty procedur zapłodnienia pozaustrojowego.

Ponieważ nie w każdym rozpoczętym cyklu ma miejsce pobranie komórek jajowych oraz przeniesienie zarodków, usługi medyczne pogrupowano ze względu na etap procedury, w którym są one realizowane. W ten sposób stwierdzono, że na koszt:

- a) badań i stymulacji jajeczkowania składają się: porady lekarskie, badania USG, badania estradiolu, badania progesteronu, badania w kierunku chorób zakaźnych oraz leki do stymulacji jajeczkowania;
- b) pobrania komórek jajowych składają się: punkcja jajników oraz znieczulenie anestezyjologiczne;
- c) transferu embrionu składają się: preparatyka nasienia, zapłodnienie pozaustrojowe, hodowla zarodków oraz ich przeniesienie.

Leki stosowane do indukcji owulacji nie są obecnie refundowane. Wyjątkiem jest gonadotropina kosmówkowa. Za wszystkie pozostałe leki będą musieli w 100% zapłacić pacjenci, a według prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) stanowić to będzie ~30% całkowitego kosztu procedury [10].

Z każdej grupy leków uwzględniono wyłącznie produkty lecznicze, w których jednym z zarejestrowanych wskazań jest przygotowanie do zapłodnienia pozaustrojowego. Do obliczeń wybrano przykładowe preparaty stosowane w Polsce. Dane dotyczące dawkowania przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL). W sytuacjach gdy zalecenia odnośnie do dawkowania były niejednoznaczne i uzależnione od indywidualnych parametrów pacjentki, przyjęto wartości uśrednione. Koszty leków określono na podstawie danych z aptek internetowych. Ceny detaliczne obowiązywały w maju 2013 r. Obliczono średnie koszty terapii dla poszczególnych preparatów leczniczych.

**Tabela 1.** Koszt pojedynczego cyklu wg Ministerstwa Zdrowia [zł]

Rodzaj usługi	Koszt jednostkowy	Średnia liczba świadczeń	Koszt całkowity
<b>W ramach części klinicznej, w tym:</b>			
Porady lekarskie	35	6	210
Badania USG w celu oceny procesu jajeczkowania	50	6	300
Badania estradiolu w celu oceny endokrynnej funkcji rozwijających się pęcherzyków Graafa	25	6	150
Badania progesteronu w celu oceny endokrynnej funkcji rozwijających się pęcherzyków Graafa	25	6	150
Punkcja jajników w celu pobrania komórek jajowych	800	1	800
Znieczulenie anestezyjologiczne	400	1	400
Badania w kierunku chorób zakaźnych	30	10	300
<b>Część biotechnologiczna, w tym:</b>			<b>5200</b>
Preparatyka nasienia	400	1	400
Zapłodnienie IVF/ICSI średnio	1500	1	1500
Hodowla zarodków	1300	1	1300
Przeniesienie zarodków	1000	1	1000
Przeniesienie przechowywanych zarodków	1000	1	1000
<b>RAZEM</b>			<b>7510</b>

Źródło: Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013–2016, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2013: 11

W celu wyliczenia średniego kosztu stosowania gonadotropin uwzględniono opublikowane dane z rejestru IVF w Niemczech z 2008 r., dotyczące częstości stosowania leków z tej grupy, zawierających różne substancje czynne w poszczególnych protokołach stymulacyjnych [11]. Z tych samych badań skorzystano także przy analizie częstości stosowania poszczególnych protokołów stymulacyjnych [12]. Pod uwagę wzięto wykorzystanie protokołów z antagonistą GnRH, krótkiego z agonistą oraz długiego z agonistą.

Koszt poczęcia i urodzenia dziecka przy zastosowaniu metod zapłodnienia pozaustrojowego obliczono, sumując ilorazy kosztów poszczególnych części procedury *in vitro* i prawdopodobieństw osiągnięcia danego etapu.

## Wyniki

Prawdopodobieństwo powodzenia poszczególnych etapów zapłodnienia pozaustrojowego w przeliczeniu na rozpoczęty cykl obliczono, dzieląc ilość zdarzeń występujących w trakcie procedury (pobranie, transfery, ciąża, porody) przez łączną ilość rozpoczętych cykli. Uzyskany wynik, np. prawdopodobieństwo (P) ciąży  $P=0,3203$  oznacza, że 32,03% stymulacji rozpoczętych w Polsce doprowadziło do

zajścia w ciąży. Za najważniejszy wskaźnik uznano skumulowany odsetek porodów (tabela 2).

W latach 2008–2010, za pomocą metod, które od 2013 do 2016 będą stosowane zgodnie z wytycznymi programu MZ, rozpoczęto prawie 34 tysiące cykli. W wyniku zapłodnienia pozaustrojowego doszło do 7353 porodów. Skumulowany wskaźnik skuteczności metod zapłodnienia *in vitro* wyniósł 21,70% porodów w przeliczeniu na rozpoczęty cykl. Oznacza to, że niewiele ponad 1/5 zapoczątkowanych stymulacji jajczkowania zakończyło się porodem. Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka było około 1,5 razy większe podczas przeprowadzenia zapłodnienia w świeżym cyklu, niż przy zastosowaniu transferu zamrożonego embrionu.

Obliczono również prawdopodobieństwo przejść do kolejnych etapów procedury:

- w przypadku transferu zapłodnionej komórki jajowej, gdy dokonano już pobrania oocytów wynosi ono  $P=30\,523/33\,491=0,9114$ ;
- dla urodzenia dziecka, gdy dokonano już transferu zapłodnionej komórki jajowej  $P=7353/30\,523=0,2409$ .

Średni koszt agonistów GnRH, stosowanych w protokole długim, obliczony został poprzez

wyznaczenie średniej arytmetycznej dla 4 stosowanych preparatów (jeden z *goserelinum* i trzy z *triptorelinum*). W protokole krótkim uwzględniono 2 stosowane leki (obydwa zawierające *triptorelinum*), a spośród antagonistów GnRH wzięto pod uwagę 2 preparaty (jeden zawierający *cetrorelix*, a drugi *ganirelix*). Analizując produkty zawierające gonadotropiny, rozważono wykorzystanie urolitropiny (*urinary FSH*, uFSH), rekombinowanego FSH oraz gonadotropiny menopauzalnej (*human menopausal gonadotropin*, hMG) w protokołach z antagonistą GnRH, krótkim z agonistą oraz długim z agonistą.

Średni koszt stosowania gonadotropin w poszczególnych protokołach stymulacyjnych obliczono, sumując iloczyny częstości stosowania danego leku i średniego kosztu terapii tym preparatem. Ostatni etap stymulacji stanowi zastrzyk z gonadotropiny kosmówkowej (*human chorionic gonadotropin* hCG). Jego koszt jest niezależny od zastosowanego protokołu (tabela 3).

Średni koszt stosowania leków stymulujących owulację obliczono, sumując iloczyny częstości stosowania poszczególnych protokołów i średnich kosztów terapii dla danego zestawu preparatów. Wyniósł on 6055 zł.

Średni koszt pojedynczego cyklu obliczono na 13 565 zł. Wynik ten uzyskano, sumując koszty części klinicznej i biotechnologicznej, oszacowane przez Ministerstwo Zdrowia (7510 zł) oraz średni koszt stosowania leków stymulujących owulację (6055 zł). Leki stanowią 45% całkowitego kosztu procedury zapłodnienia *in vitro* (rycina 1).

Łączny koszt badań i porad lekarskich oraz leków do stymulacji wyniósł 7165 zł.

Komórki jajowe pobiera się w 98,83% stymulowanych cykli. Koszt zabiegu oszacowano na 1200 zł.

Do transferu zarodka dochodzi w 91,14% przypadków, w których miało miejsce pobranie oocytów. Koszt dla tej części procedury oszacowano na 4200 zł.

**Tabela 2.** Skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego – Polska 2008–2010 (dane *European IVF Monitoring*)

	Świeże cykle*		FER*	ŁĄCZNIE
	IVF	ICSI	IVF/ICSI	
Rozpoczęte cykle	914	22 649	10 325	33 888
Pobrania / Rozmrażania (FER)	875	22 291	10 325	33 491
Transfery	802	19 831	9890	30 523
Ciąże**	317	8147	2389	10 853
Porody***	185	5718	1450	7353
Prawdopodobieństwo pobrania	0,9573	0,9842	1,0000	0,9883
Prawdopodobieństwo transferu	0,8775	0,8756	0,9579	0,9007
Prawdopodobieństwo ciąży	0,3468	0,3597	0,2314	0,3203
Prawdopodobieństwo porodu	0,2020	0,2525	0,1404	0,2170

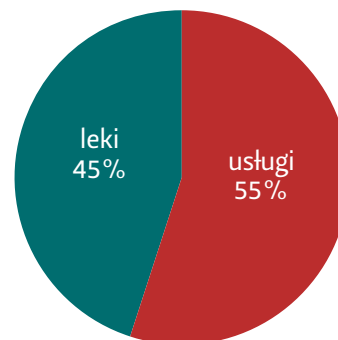
\* FER – transfer zamrożonego embrionu (*frozen embryo transfer*). Wartości liczbowe nie uwzględniają stymulacji jajczkowania, po których wykonano genetyczną diagnostykę preimplantacyjną (*pre-implantation genetic diagnosis*, PGD) lub które zostały wykonane w celu oddania komórek jajowych do banku (*egg donation*, ED);

\*\* obowiązuje definicja klinicznej ciąży wg WHO/ICMART: ciążę kliniczną diagnozuje się na podstawie badania ultrasonograficznego stwierdzającego pęcherzyk ciążowy bądź w oparciu o ewidentne objawy ciąży. Powyższa definicja obejmuje także ciążę pozamaciczną. Kilka pęcherzyków ciążowych u jednej pacjentki jest liczone jako jedna kliniczna ciąża;

\*\*\* wartości liczbowe uwzględniają porody kończące się urodzeniem zarówno żywego, jak i martwego dziecka

**Tabela 3.** Koszty leków stymulujących owulację w zależności od protokołu [zł]

	Analog GnRH	Gonadotropiny	hCG	Łącznie
Agonista GnRH, protokół krótki	534	5484	51	6070
Agonista GnRH, protokół długi	684	5160	51	5895
Antagonista GnRH	1152	5124	51	6328



**Rycina 1.** Procentowy udział leków w kosztach zapłodnienia pozaustrojowego

Przeniesienie embrionu do macicy w 24,09% skutkuje urodzeniem dziecka (rycina 2).

Przy założeniu, że jednorazowo dochodzi do zapłodnienia i przeniesienia wszystkich komórek jajowych uzyskanych podczas owulacji (tylko świeże cykle, brak przechowywania zarodków), koszt poczęcia i urodzenia dziecka wynosi 53 912 zł.

Zakładając z kolei, że podczas jednego cyklu dochodzi do zapłodnienia takiej ilości komórek jajowych, która wystarczy, aby mogło dojść do porodu (po pierwszym świeżym cyklu, dalej dochodzi już do transferu przechowywanych zarodków) powyższa wartość maleje do 17 638 zł.

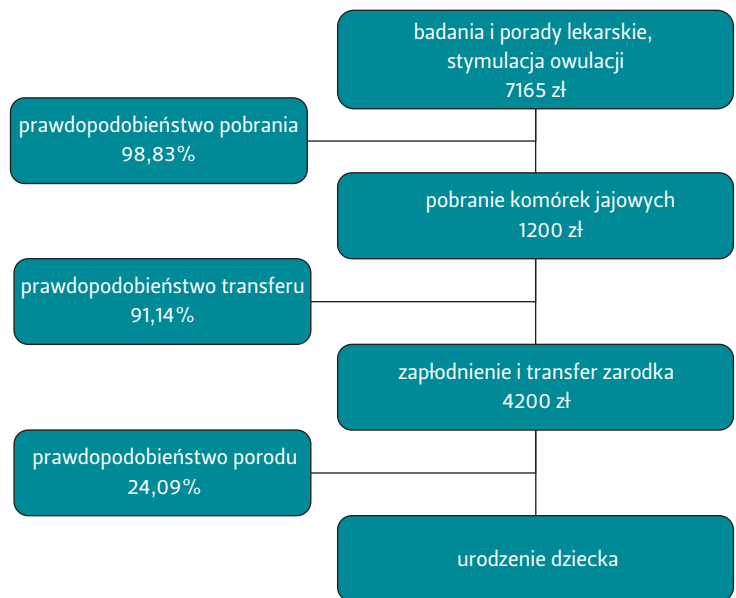
W Polsce w latach 2008–2010 transfer zamrożonego embrionu stosowano w 30,5% przypadków. Spośród prawie 34 tysięcy rozpoczętych procedur zapłodnienia pozaustrojowego, 69,5% stanowiły cykle świeże. Z tego względu średni koszt poczęcia i urodzenia dziecka obliczono, sumując iloczyn uzyskanych powyżej kosztów oraz częstości stosowania danych technik ART. Wyniósł on 42 848 zł.

## Dyskusja

Niniejsza praca miała na celu przedstawienie farmakoeconomicznej oceny problematyki związanej z zapłodnieniem pozaustrojowym w aktualnych realiach Polski. Dane te mają pomóc decydom oraz pacjentom w podejmowaniu decyzji odnośnie do finansowania zapłodnienia pozaustrojowego. ART potraktowano jako metody niwelujące następstwa niepłodności, nie zaś jako sposoby jej leczenia.

W niniejszej publikacji, w celu określenia skuteczności procedury zapłodnienia pozaustrojowego, prawdopodobnie po raz pierwszy została przeprowadzona zbiorcza analiza wyników z raportów EIM dotyczących ART w Polsce w latach 2008–2010. Analiza rzeczywistych danych wykazała, że przeniesienie embrionu do macicy w 24,09% skutkuje urodzeniem dziecka. MZ w swoim programie stwierdza, że średnia skuteczność zapłodnienia *in vitro* w przeliczeniu na transfer zarodków sięga 30% porodów [13].

W pracy wykazano także, że prawdopodobieństwo urodzenia dziecka jest około 1,5 razy większe podczas przeprowadzenia zapłodnienia w świeżym cyklu, niż w przypadku zastosowania transferu zamrożonego embrionu. Podobne dane zawiera także publikację ESHRE. Według Europejskiego Stowarzyszenia Zdrowia Reprodukcyjnego i Embriologii, odsetek ciąży w przeliczeniu na transfer wyniósł w 2009 r. dla całej Europy 32,5% dla świeżych embrionów i 22,5% dla FER [14]. Tymczasem zapisy programu MZ sugerują podobną skuteczność obu metod [15]. Być może w ciągu kilku ostatnich lat procedury mrożenia zarodków zostały udoskonalone i różnica w skuteczności pomiędzy obiema



Rycina 2. Koszty i skuteczność etapów zapłodnienia pozaustrojowego

technikami faktycznie uległa zmniejszeniu. Brak jest jednak jeszcze wiarygodnych danych, które potwierdzałyby tę tendencję. Proces zbierania i przetwarzania danych o wynikach zapłodnienia pozaustrojowego trwa 2–3 lata. Utrudnia to wczesne zauważanie zmian zachodzących w tej dziedzinie.

Skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce jest nieznacznie mniejsza niż na Wyspach Brytyjskich. W Wielkiej Brytanii w 2010 r. 24,5% rozpoczętych cykli zakończyło się urodzeniem żywego dziecka [16]. Jednakże, w porównaniu do innych krajów Starego Kontynentu, takich jak Niemcy czy Szwajcaria, skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce jest zdecydowanie lepsza [17, 18]. We wspomnianych państwach jest ona przynajmniej o kilka punktów procentowych mniejsza i wynosi odpowiednio 8,52% (z potencjalną możliwością wzrostu do maksymalnie 16,41%) i 15,76% urodzeń na cykl. W Stanach Zjednoczonych skumulowany wskaźnik LBR wyniósł w 2010 r. 31,98% w przeliczeniu na cykl [19]. Skuteczność procedury zapłodnienia *in vitro* jest tam więc znacznie wyższa niż w Europie.

Podsumowując zagadnienia związane ze skutecznością zabiegu, w pracy wykazano, że Polska znajduje się nieco poniżej średniej europejskiej. Różnice mogą być spowodowane gorszą dostępnością do zaawansowanej technologicznie aparatury oraz mniejszym doświadczeniem kadry medycznej w przeprowadzaniu zabiegów zapłodnienia *in vitro*. Prowadzenie Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji powinno przyczynić się do zwiększenia dokładności analiz prowadzonych w kolejnych latach. Z uwagi na istotnie mniejszą skuteczność FER

oraz wątpliwości etyczne dotyczące mrożenia zarodków, sugeruje się przenoszenie do macicy jedynie świeżych zarodków.

Koszt leków stymulujących owulację obliczono na 6055 zł. Za najtańszy uznano protokół długi z agonistą GnRH, a za najdroższy protokół z antagonistą gonadoliberyny. Ponieważ różnice te nie są bardzo znaczące, nie powinny mieć wpływu na podejmowanie przez lekarzy decyzje odnośnie do stosowania określonych grup leków. Znacznym ograniczeniem pracy była konieczność uśrednienia dawkowania gonadotropin stosowanych w indukcji jajczkowania. Wielkość dawki oraz czas stosowania tych preparatów są ściśle zależne od osobistej wrażliwości kobiety na hormonalną stymulację owulacji. W zależności od indywidualnej reakcji na farmakoterapię, czas stosowania gonadotropin może wynosić od 5 do 20 dni, stąd koszt farmakoterapii dla każdej pacjentki będzie nieco inny.

Ministerstwo Zdrowia planuje pomiędzy 1 lipca 2013 r. a 31 czerwca 2016 r. wykonanie 32 850 cykli. Przyjmując, że koszt wykonania jednego wynosi 7510 zł, obciążą to budżet kwotą 246 703 500 zł [20]. Gdyby rozszerzyć finansowanie IVF także o leki do stymulacji, koszt świadczeń pokrywanych przez MZ wzrósłby do 445 610 250 zł. Wymagałoby to więc przeznaczenia na program zapłodnienia pozaustrojowego dodatkowych 198 906 750 zł. Biorąc pod uwagę obliczoną w niniejszej pracy skuteczność IVF na poziomie 21,7% porodów na cykl, w ciągu 3 lat trwania programu MZ na świat przyjdzie około 7128 dzieci.

Średni koszt pojedynczego cyklu w Polsce obliczono na 13 565 zł. W Wielkiej Brytanii wartość ta zawiera się pomiędzy 20 072 zł (4000 £) a 40 145 zł (8000 £) [21]. Spośród najbardziej rozwiniętych krajów świata 1 cykl IVF jest najtańszy w Japonii. Jego koszt wynosi tam 13 036 zł (3956 \$) [22]. W Stanach Zjednoczonych jest on zbliżony do 32 953 zł (10 000 \$). Henne. i wsp. oszacowali go w 2008 r. na 35 599 zł (10 803 \$) [23]. Autorzy w analizie uwzględnili jedynie bezpośrednie koszty medyczne, analogicznie postąpiono w niniejszej pracy.

Porównanie kosztów farmakoterapii oraz części biotechnologiczno-klinicznej zapłodnienia pozaustrojowego wykazało, że preparaty lecznicze stanowią około 45% całościowego kosztu jednego cyklu. Oceniając projekt programu Ministerstwa Zdrowia, wedle którego leki do stymulacji pozostaną nier refundowane, prezes AOTM szacował, że sfinansowane zostanie około 70% kosztu całej procedury [24]. Różnica rzędu 15 punktów procentowych wynika prawdopodobnie ze wspomnianych wyżej potencjalnych różnic w dawkowaniu leków pomiędzy pacjentkami. Ponadto, ponieważ leki do stymulacji nie są aktualnie refundowane, nie

obowiązują ich sztywne ceny detaliczne wprowadzone przez Ustawę refundacyjną z 12 maja 2011 r. W związku z tym ich koszt może być w każdej aptece nieco inny. Konieczność całkowitego pokrycia kosztu leków przez pacjentów nadal w istotny sposób będzie ograniczać dostęp do procedury IVF w Polsce.

Analizując koszty poszczególnych części zapłodnienia pozaustrojowego oraz prawdopodobieństwa przyjsć pomiędzy kolejnymi etapami procedury, uzyskano średni koszt urodzenia dziecka w Polsce. Wyniósł on 42 848 zł. Jest to ponad trzykrotnie więcej niż koszt pojedynczego cyklu. Ograniczeniem pracy jest uwzględnienie w obliczeniach skumulowanych wskaźników skuteczności, łączących wyniki dla kilku technik ART. Alternatywnym sposobem byłoby rozdzielanie skuteczności dla zapłodnienia *in vitro* w świeżym cyklu od transferu zamrożonego embrionu.

Chambers i wsp. dokonali w 2009 r. przeglądu prawnych i ekonomicznych aspektów ART w najbardziej rozwiniętych państwach świata. Z Europy uwzględnili Wielką Brytanię oraz kraje skandynawskie, które analizowali łącznie. Koszt urodzenia żywego dziecka na Wyspach Brytyjskich był jednym z najwyższych i wyniósł około 133 011 zł (40 364 \$). W Skandynawii osiągnął wartość 80 685 zł (24 485 \$) i był tym samym jednym z najniższych spośród tych uwzględnionych w badaniu [25].

Australijska analiza kosztów-efektywności zapłodnienia *in vitro* wykazała, że inkrementalny koszt urodzenia żywego dziecka wynosi dla kobiet w wieku 30–33 lata 86 050 zł (27 373 AU\$) podczas ich pierwszego i 100 551 zł (31 986 AU\$) w czasie trzeciego cyklu. W przypadku pacjentek w wieku 42–45 lat podczas ich pierwszej i drugiej próby zapłodnienia wskaźnik ten osiąga wartość aż 411 658 zł (130 951 AU\$) i 589 472 zł (187 515 AU\$) [26]. Podczas analizy kosztów nie uwzględniono tych wynikających z OHSS ani z ciąży mnogich. Pod tym względem metodologia zastosowana przez badaczy z Australii nie różniła się od tej przyjętej w niniejszej pracy.

Podsumowując, wyniki uzyskane dla Polski są niższe niż w porównywanych państwach Europy i świata. Ponad dwukrotnie większy niż w Polsce koszt urodzenia dziecka spotyka się między innymi w Wielkiej Brytanii i Australii. Należy jednak zwrócić uwagę, że te państwa są znacznie bogatsze od naszego kraju.

Zaletami wymienionych powyżej badań jest uwzględnienie złożoności problematyki zapłodnienia pozaustrojowego. W niniejszej pracy koszty zostały jedynie ogólnie oszacowane. Aby uzyskać możliwie pełny obraz IVF, należałoby również w Polsce przeprowadzić podobne rozważania dla kilku grup wiekowych pacjentek, różnych przyczyn



niepłodności oraz przeprowadzić bardziej szczegółowe, dedykowane badanie kosztów związanych z całą procedurą. W przyszłości warto by również wykonać porównawczą analizę ekonomiczną programu zapłodnienia pozaustrojowego z programami zdrowotnymi promującymi zachowania prozdrowotne zwiększające płodność lub zachęcającymi do rodzicielstwa. Dużym wyzwaniem byłoby także przeprowadzenie badania prospektywnego oceniającego skuteczność IVF.

Rozważając możliwość finansowania zapłodnienia *in vitro* ze środków publicznych, należy mieć na względzie, że gotowość do płacenia (*willingness to pay*, WTP) za dodatkowe urodzenie dziecka może różnić się od tej za dodatkowy rok życia. Dlatego w ocenie ekonomicznej IVF należy zrezygnować ze standardowych sposobów podejmowania decyzji refundacyjnych. Dodatkowo, debatę społeczną utrudniają etyczne dylematy związane z moralnym i prawnym statusem zarodka. W związku z powyższymi czynnikami, na podejmowanie decyzji refundacyjnej odnośnie do IVF mają też wpływ aktualne preferencje społeczeństwa i poglądy polityczne decydentów. Brak możliwości spełnienia wymogów formalnych (trzykrotność PKB za QALY) nie powinien być równoznaczny z odrzuceniem propozycji finansowania zabiegu z budżetu państwa.

## Wnioski

Zapłodnienie pozaustrojowe jest kosztowną procedurą, również z perspektywy pacjenta. Wpływa na to przede wszystkim ograniczona skuteczność zabiegu, wymagająca zazwyczaj kilkukrotnego powtórzenia całego cyklu IVF. Transfer i zagnieżdżenie zarodka w macicy są najbardziej newralgicznym momentem procedury. Indukcja jajczkowania stanowi najdroższy etap całego zabiegu. Finansowanie leków stymulujących owulację, które stanowią 45% kosztów całkowitych, przyczyni się do upowszechnienia procedury.

Pomimo swojej ograniczonej skuteczności oraz niemożliwych do rozstrzygnięcia kwestii natury moralnej, zapłodnienie *in vitro* dla wielu par jest często najłatwiejszą drogą do posiadania genetycznego potomstwa. Odniesienie otrzymanych wyników analizy kosztów-konsekwencji, zwłaszcza kosztu urodzenia dziecka, do przeprowadzanych zazwyczaj analiz kosztów-użyteczności (uwzględniających parametr QALY) jest niezmiernie trudne. Wobec tego, przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych należy kierować się innymi kryteriami niż trzykrotność PKB za QALY. Program MZ prawdopodobnie nie przyczyni się w znaczącym stopniu

do poprawy niskiego przyrostu naturalnego w Polsce. Z pewnością odpowiada on na niezaspokojone potrzeby społeczne w zakresie poprawy dostępu do zapłodnienia *in vitro*.

Otrzymano: 2014.01.27 · Zaakceptowano: 2014.02.12

## Piśmiennictwo

- Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., de Mouzon J., Ishihara O., Mansour R., Nygren K., Sullivan E., van der Poel S.: The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, *Human Reproduction* 2009, 11: 2686.
- Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., Vanderpoel S., Stevens G.A.: National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys, *PLoS Medicine* 2012, 12: 8.
- [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L\\_podst\\_inf\\_o\\_rozwoju\\_dem\\_pl\\_do\\_2012.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl_do_2012.pdf) (stan na dzień 2013.03.09).
- Sorenson C.: IVF/ART funding and reimbursement, *Euro Observer* 2006, nr 4, s. 6.
- RAPORT: Leczenie niepłodności w Polsce w 2010 roku, <http://spin.org.pl/wp-content/uploads/EIM-2010-Poland.pdf> (stan na dzień 2013.03.13).
- <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&m-1=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=033121> (stan na dzień 2014.01.13).
- Griffiths A., Dyer S.M., Lord S.J., Pardy C., Fraser I.S., Eckermann S.: A cost-effectiveness analysis of *in vitro* fertilization by maternal age and number of treatment attempts, *Human Reproduction* 2010, 4: 924-931.
- Ministerstwo Zdrowia: Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013–2016, Warszawa 2013: 8.
- Klinger K.: Zapłodnienie dla każdego. Ale cena trochę z kosmosu, *Dziennik Gazeta Prawna* 2013, 41: A2.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych: Opinia prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. o projekcie programu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013–2016” Ministerstwa Zdrowia, Warszawa 2013.
- Bals-Pratsch M., Bühler K., Krüssel J., Wendelken M., Dahncke W., Kupka M.S.: Extended Analyses of the German IVF Registry (D.I.R.): Andrological Aspects, Medical-Economical Assumptions Related to the Shift From IVF to ICSI and Stimulation with Gonadotropins, *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010, 1: 40-44.
- Bals-Pratsch M. op.cit s. 43.
- Ministerstwo Zdrowia op. cit. s. 8.
- <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061> (stan na dzień 2013.05.29)
- Ministerstwo Zdrowia op. cit. s. 8.
- Human Fertilization & Embryology Authority: Fertility treatment in 2011 – trends and figures, Londyn 2013.
- Kupka M.S., Bühler K., Dahncke W., Wendelken M., Bals-Pratsch M.: Summary of the 2008 Annual Report of the German IVF Registry, *J Reproduktionsmed. Endokrinol* 2010, 7: 34-38.
- Limoni C.L.: FIVNAT-CH Annual report Cycles 2011, version 10.03.2013.
- Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology: 2010 Assisted Reproductive Technology National Summary Report, Atlanta 2012: 3.
- Ministerstwo Zdrowia op.cit. s. 12.
- <http://ivf.cliniccompare.co.uk/cost-of-ivf-treatment-in-the-uk> (stan na dzień 2013.05.29)
- Chambers G.M., Sullivan E.A., Ishihara O., Chapman M.G., Adamson G.D.: The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries, *Fertil Steril*. 2009, 6: 2281-2294.
- Henne M.B., Stegmann B.J., Neihardt A.B., Catherino W.H., Armstrong A.Y., Tzu-Cheg K., Segars J.H.: The combined effect of age and basal FSH on the cost of a live birth at ART, *Fertil Steril*. 2008, 1: 104-110.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych op. cit.
- Chambers G. M. et al. op. cit., s. 2281-2294.
- Griffiths A. et al. op. cit. s. 924-931.

# Badanie stabilności zawiesin doustnych z trimetoprimem, sporządzonych z zastosowaniem preparatów ORA<sup>®</sup>

Natalia Lech, Małgorzata Czesławska, Edmund Sieradzki

Katedra Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii, Zakład Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Edmund Sieradzki, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: edmund.sieradzki@wum.edu.pl

## Study of the stability of trimetoprim oral suspensions prepared in ORA<sup>®</sup> vehicle

The stability of trimetoprim in oral suspensions prepared from commercially available tablets was studied.

Trimethoprim 5mg/ml suspensions were prepared extemporaneously in ORA-BLEND<sup>®</sup> vehicle (Paddock Laboratories) and in a 1:1 mixture of ORA-PLUS<sup>®</sup> and sirupus simplex. Each suspension was prepared in eight bottles. Four of them were stored at room temperature (20 ±1 °C) and four were kept refrigerated (8 ±1 °C). Samples were taken from each bottle on days 1, 2, 7, 10, 14, 21 i 28. Spectrophotometric method was used to evaluate the content of active substances in each suspension.

Trimethoprim 5 mg/ml suspension in ORA-BLEND<sup>®</sup> remained stable for 28 days when stored at room temperature (20 ±1 °C) and for 21 days when kept refrigerated (8 ±1 °C). Trimethoprim 5 mg/ml suspension in a 1:1 mixture of ORA-PLUS<sup>®</sup> and sirupus simplex remained stable for 28 days when stored at room temperature (20 ±1 °C) and when kept refrigerated (8 ±1 °C). No organoleptic changes were observed.

**Keywords:** suspensions, drug stability, trimethoprim.

© Farm Pol, 2014, 70(3): 130–133

## Wstęp

Jedną z najistotniejszych zalet dzisiejszego rynku farmaceutycznego jest różnorodność dostępnych na nim produktów leczniczych, jednak większość z nich stanowią tabletki i kapsułki. Istnieje wyraźny niedobór płynnych postaci leków, które mają bardzo istotne znaczenie i często szczególne przeznaczenie w praktyce klinicznej. Płynne postaci leków są często jedyną formą leku, która może być podana dzieciom. Leki w płynnej postaci są też niezbędnym elementem farmakoterapii osób starszych oraz osób wymagających zastosowania niestandardowych dawek leków.

Niedobór gotowych płynnych postaci leków zmusza farmaceutów do sporządzania ich z dostępnych produktów leczniczych. Najczęstszym rozwiązaniem jest sporządzenie zawiesiny z gotowej formy leku. Amerykańska firma Paddock zaoferowała farmaceutom szeroką gamę produktów ORA<sup>®</sup>. Preparaty te wykorzystywane są do sporządzania zawiesin do użytku wewnętrznego. Stanowią kompletne vehiculum, w którym możliwe jest zawieszenie substancji leczniczej. W skład preparatów ORA<sup>®</sup> wchodzi następujące substancje pomocnicze: zagęszczające, poprawiające smak, buforujące czy przeciwpieniące [1].

Zawiesiny sporządzone z udziałem preparatów ORA<sup>®</sup> charakteryzują się odpowiednią stabilnością, czego potwierdzeniem są wnioski z licznych badań. Dotychczas zbadano stabilność około 80 różnych substancji leczniczych zawieszonych w bazach firmy Paddock. Według producenta preparaty ORA<sup>®</sup> powinny wykazywać stabilność przez 30 dni. Zawiesiny z preparatami ORA<sup>®</sup> najczęściej badano przez 60 lub 91 dni, przechowując je w temperaturze 5°C i 25°C. Niemal wszystkie badane zawiesiny zachowywały odpowiednią zawartość substancji czynnej podczas trwania badania [2]. Jedną z zawiesin, potwierdzającą że zastosowanie baz ORA<sup>®</sup> zapewnia stabilność danej postaci leku, jest zawiesina z fenobarbitalem. Zawiesina ta o stężeniu 10 mg/ml, sporządzona z mieszaniną ORA-PLUS<sup>®</sup> i ORA-SWEET<sup>®</sup> w stosunku objętościowym 1:1, była stabilna przez co najmniej 115 dni w temperaturze pokojowej [3]. Jednak inne badanie zawiesiny furosemidu 2 mg/ml, sporządzonej z użyciem preparatu ORA-BLEND<sup>®</sup>, stwierdza, że zawiesina ta była stabilna tylko przez 15 dni, gdy przechowywano ją w temperaturze pokojowej, oraz przez 21 dni, gdy

przechowywano ją w lodówce. [4] Powyższe przykłady uzasadniają konieczność przeprowadzania badań stabilności zawiesin sporządzonych z preparatami ORA®.

Większość przebadanych zawiesin zostało sporządzonych z mieszaniną ORA-PLUS® i ORA-SWEET® w stosunku objętościowym 1:1. Próbowano znaleźć tańszy odpowiednik preparatu ORA-SWEET®, sporządzając zawiesiny z vehiculum składającym się z ORA-PLUS® i syropu prostego w stosunku objętościowym 1:1. Potwierdzeniem zasadności takiej praktyki może być badanie stabilności zawiesiny z takrolimusem o stężeniu 0,5 mg/ml, sporządzonej z vehiculum zawierającym ORA-PLUS® i syrop prosty w stosunku objętościowym 1:1. Badanie wykazało, że tak sporządzona zawiesina była stabilna przez co najmniej 56 dni, jeżeli przechowywano ją w 24–26°C [5]. Powyższy przykład potwierdza, że zawiesiny przygotowane z syropem prostym wykazują porównywalną stabilność do tych sporządzonych z ORA-SWEET®, jednak konieczne jest przeprowadzenie badań tych zawiesin.

Celem badania było dokonanie analizy stabilności zawiesin z trimetoprimem, występującym w postaci tabletek, z dostępnymi na rynku preparatami ORA®. Badanie miało wykazać, czy zawiesiny te odznaczały się wymaganą zawartością substancji czynnej przez cały okres przechowywania wynoszący 28 dni oraz czy temperatura przechowywania zawiesin wpływa na ich stabilność. Badanie dotyczyło zawiesiny trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml sporządzonej z dodatkiem preparatu ORA-BLEND®, oraz zawiesiny trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml z dodatkiem mieszaniny ORA-PLUS® i syropu prostego w stosunku objętościowym 1:1. Badanie stabilności wykonano dla wyżej wymienionych zawiesin ze względu na ich zastosowanie w praktyce klinicznej.

## Materiały i metody

### Substancje i produkt leczniczy

Trimetoprim – substancja wzorcowa „Inventaa” (nr serii: 10421, data ważności: 12.2014), Trimesan – tabletki 40 mg „Sun-Farm” Sp. z o.o. (nr serii: 050611, data ważności 08.2014).

### Substancje pomocnicze

ORA-BLEND® (Paddock Laboratories, nr serii: 1528017, data ważności: 01.2015), ORA-PLUS® (Paddock Laboratories, nr serii: 0503905, data ważności: 12.2014), syrop prosty.

### Odczynniki chemiczne

Roztwór mianowany wodorotlenku sodu 0,1N (4,0 g/l), etanol 760 g/l, aqua destilata.

### Aparatura

Spektrofotometr UNICAM UV 300, wytrząsar-ka Labnet ORBIT 1000, waga analityczna RADWAG WAS 160/X.

### Opracowanie metody

Badanie rozpoczęto od wykreślenia widma absorbancji trimetoprimu w zakresie promieniowania od 220 nm do 350 nm. Następnie sporządzono krzywą kalibracji do oznaczenia zawartości trimetoprimu w zawiesinach w zakresie stężeń 8,0–32,0 µg/ml. Uzyskana krzywa kalibracji charakteryzowała się wartością współczynnika korelacji równą  $r=0,9967$ , co uzasadnia zastosowanie otrzymanej krzywej do oznaczania stężeń trimetoprimu w badanych zawiesinach.

### Badanie stabilności trimetoprimu w zawieszynie o stężeniu 5 mg/ml z dodatkiem preparatu ORA-BLEND® jako vehiculum

Badanie rozpoczęto od oznaczenia zawartości trimetoprimu w tabletkach. Następnie sporządzono zawiesiny. W tym celu dokładnie odważono na wadze analitycznej odpowiednią ilość masy sproszkowanych tabletek Trimesan. W celu uzyskania jednolitej wielkości cząstek dokładnie roz tarto odważoną masę tabletkową w moździerz. W cylindrze miarowym odmierzone odpowiednią ilość preparatu ORA-BLEND®. Do roz tartych tabletek dodano niewielką ilość preparatu ORA-BLEND®, tak aby powstała gęsta pasta. Dodano około połowę odmierzonej na początku objętości preparatu zawieszającego i wymieszano w moździerz. Przygotowaną zawieszinę przeniesiono do butelki ze szkła oranżowego, a pozostałą część vehiculum wykorzystano do przemycia lejka i moździerza.

W opisany powyżej sposób przygotowano osiem zawiesin z trimetoprimem. Cztery z nich przechowywane były w temperaturze pokojowej (20 ± 1 °C), a cztery pozostałe w lodówce (8 ± 1 °C).

Zawartości trimetoprimu w zawieszynie oznaczono w dniu jej sporządzenia, a następnie 2, 7, 10, 14, 21 i 28 dnia przechowywania. Badanie rozpoczęto od wytrząsania zawiesiny przez 2 minuty, aby uzyskać równomierne rozproszenie substancji leczniczej w całej objętości.

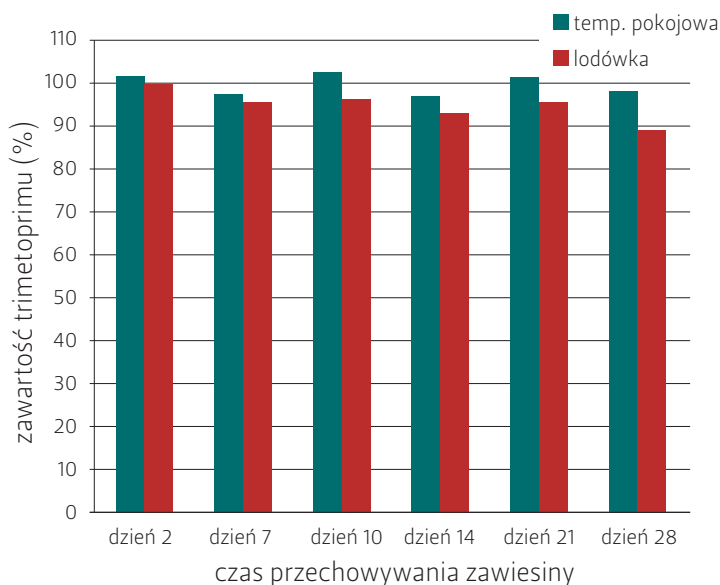
Za pomocą pipety automatycznej pobrano określoną objętość zawiesiny i oznaczono spektrofotometrycznie substancję leczniczą w środowisku 0,1N roztworu wodorotlenku sodu przy długości fali 289 nm.

W dniach oznaczeń zawartości trimetoprimu w przechowywanych zawiesinach dokonano również pomiaru ich pH.

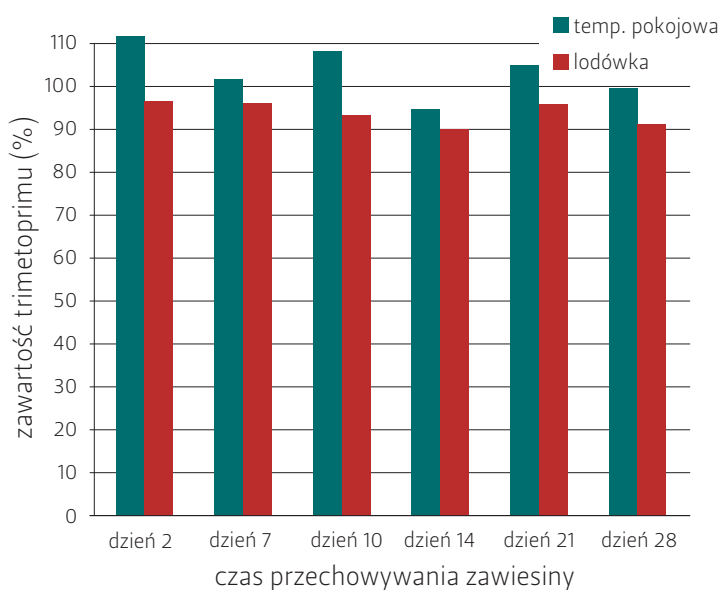
**Badanie stabilności trimetoprimu w zawiesinie o stężeniu 5 mg/ml z użyciem vehiculum o składzie ORA-PLUS® i sirupus simplex w stosunku objętościowym 1:1**

Badanie rozpoczęto od sporządzenia zawiesiny z trimetoprimem. Zawiesinę sporządzono w analogiczny sposób jak zawiesinę trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml przygotowaną z użyciem preparatu ORA-BLEND® jako vehiculum.

Sporządzono osiem takich zawiesin z trimetoprimem. Cztery z nich przechowywane były w temperaturze pokojowej ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ), a cztery pozostałe w lodówce ( $8 \pm 1^\circ\text{C}$ ).



**Rycina 1.** Wyniki uzyskane dla zawiesiny trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml sporządzonej z użyciem preparatu ORA-BLEND® jako vehiculum



**Rycina 2.** Wyniki uzyskane dla zawiesiny trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml z użyciem vehiculum o składzie ORA-PLUS® i syrop prosty w stosunku 1:1

Badanie zawartości trimetoprimu w zawiesinie o stężeniu 5 mg/ml z użyciem vehiculum o składzie ORA-PLUS® i syrop prosty w stosunku 1:1 przeprowadzono analogicznie, jak badanie zawartości trimetoprimu w zawiesinie o stężeniu 5 mg/ml przygotowanej z preparatem ORA-BLEND® jako vehiculum.

Badania stabilności zawiesin przeprowadzono w dniu ich sporządzenia, a następnie 2, 7, 10, 14, 21 i 28 dnia przechowywania.

Zawiesiny uznawano za stabilne, gdy oznaczona zawartość substancji czynnej nie była niższa niż 90% zawartości początkowej. W zawiesinach dokonywano pomiaru pH. Ponadto przez cały okres badania kontrolowano zawiesiny pod względem zmian organoleptycznych.

**Wyniki i omówienie**

Wyniki uzyskane dla zawiesiny trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml sporządzonej z użyciem preparatu ORA-BLEND® jako vehiculum przedstawiono na **rycynie 1**. Wartości odchylenia standardowego są niewielkie, dlatego nie umieszczono tych wartości na rycinie.

Przeprowadzone badanie wykazało, że zawiesina przechowywana w temperaturze pokojowej ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ) przez 28 dni wykazywała zawartość substancji czynnej w zakresie od 96,77% do 102,52%. Wartości te świadczą o stabilności zawiesiny w czasie trwania badania. Natomiast tak samo przygotowana zawiesina przechowywana w lodówce ( $8 \pm 1^\circ\text{C}$ ) przez 21 dni wykazywała zawartość trimetoprimu zawierającą się w przedziale od 92,94% do 99,71%. Po 28 dniach zawartość trimetoprimu w zawiesinie obniżyła się o 11% w stosunku do wartości początkowej, może to świadczyć o utracie stabilności przez tę zawiesinę.

Zgodnie z otrzymanymi wynikami, wszystkie zawiesiny przechowywane w temperaturze pokojowej, a także te przechowywane w lodówce, wykazywały niezmienną wartość pH: 5,6. Niezmienna wartość pH świadczy o zachowaniu stabilności przez zawiesiny.

Wyniki uzyskane dla zawiesiny trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml z użyciem vehiculum o składzie ORA-PLUS® i syrop prosty w stosunku 1:1 przedstawiono na **rycynie 2**.

Przeprowadzone badanie wykazało, że zawiesina trimetoprimu przechowywana w temperaturze pokojowej zachowała stabilność przez cały okres badania. Zawartość substancji czynnej w czasie trwania badania utrzymywała się w przedziale od 94,66% do 111,64%. Zawiesina przechowywana w lodówce charakteryzowała się zawartością substancji czynnej w czasie trwania badania w granicach do 90,00% do 96,42%.

Zawartość trimetoprimu po 28 dniach przechowywania zawiesiny w lodówce wynosiła 91,15%, co potwierdza zachowanie wymaganej stabilności przez zawiesinę.

Wszystkie zawiesiny przechowywane w temperaturze pokojowej, a także te przechowywane w lodówce wykazywały wartość pH w granicach 5,9–6,1.

### Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić:

1. Zawiesina trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml sporządzona z ORA-BLEND® jako vehiculum przechowywana w temperaturze  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  jest stabilna przez 28 dni.
2. Zawiesina trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml sporządzona z ORA-BLEND® jako vehiculum przechowywana w temperaturze  $8 \pm 1^\circ\text{C}$  jest stabilna przez 21 dni.
3. Zawiesina trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml sporządzona z vehiculum będącym mieszaniną ORA-PLUS® i syropu prostego 1:1 przechowywana w temperaturze  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  jest stabilna przez 28 dni.
4. Zawiesina trimetoprimu o stężeniu 5 mg/ml sporządzona z vehiculum będącym mieszaniną ORA-PLUS® i syropu prostego 1:1

przechowywana w temperaturze  $8 \pm 1^\circ\text{C}$  jest stabilna przez 28 dni.

5. Wszystkie zawiesiny wykazywały stabilną wartość pH przez cały okres prowadzenia badania.
6. Wszystkie zawiesiny były stabilne pod względem fizykochemicznym, jak i organoleptycznym przez cały okres prowadzenia badania.
7. Uzyskane wyniki badań uzasadniają przygotowanie zawiesin tego chemioterapeutyku przy użyciu baz ORA®. Zaproponowana technologia otrzymywania zawiesin z trimetoprimem ułatwi uzyskiwanie takiej postaci leku w praktyce farmaceutycznej.

Otrzymano: 2013.01.12 · Zaakceptowano: 2014.01.27

### Piśmiennictwo

1. Katalog produktów ORA®, Fagron, 2010.
2. Glass B.D., Haywood A.: Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2006, 9(3): 398–426.
3. Cober M.P., Johnson G.E.: Stability of an extemporaneously prepared alcohol-free phenobarbital suspension. *Am J Health Syst Pharm.* 2007, 64(6): 644–646.
4. Rasińska M., Czesławska M., Sieradzki E.: Badanie stabilności zawiesin doustnych z furosemidem i metoklopramidem, sporządzonych z zastosowaniem preparatu ORA-BLEND®. *Farmacja Polska.* 2013, 69(4): 217–221.
5. Jacobson P.A., Johnson G.E., West N.J., Foster J.A.: Stability of tacrolimus in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am J Health Syst Pharm.* 1997, 54(2): 178–180.

# Farmakopee współczesne i ich harmonizacja

Wojciech T. Chyla

Adres do korespondencji: Wojciech T. Chyla, Al. Niepodległości 132/136, m. 30, 02-554 Warszawa, e-mail: chylawt@wp.pl

**Contemporary pharmacopeias and their harmonization** · The article gives a historical perspective on contemporary national and international pharmacopeias and the idea of their harmonization.

**Keywords:** Pharmacopeias as topic (L01.178.682.192.836.749); History (K01.400)

© Farm Pol, 2014, 70(3): 134–136

Termin „farmakopea” wywodzi się z języka greckiego i oznacza dosłownie „wytwarzanie leków”. Współczesne farmakopee mają charakter rozbudowanych norm regulujących rozmaite zagadnienia odnoszące się do substancji i materiałów stosowanych w farmacji i medycynie. Z prawnego punktu widzenia farmakopee różnią się od innych norm tym, że są to dokumenty mające moc prawną na określonym terytorium, a ich zapisy są egzekwowane przez urzędy państwowe, natomiast większość innych norm ma jedynie status zaleceń.

Zasadniczą część farmakopei stanowią monografie poświęcone substancjom dopuszczonym do stosowania w farmacji i medycynie, zarówno związkom biologicznie czynnym, jak i nieaktywnym substancjom pomocniczym (*excipients*), np. wypełniaczom, przeciwutleniaczom, barwnikom, substancjom powleającym, itp. Monografie odnoszące się do poszczególnych substancji zawierają (1) systematyczną nazwę chemiczną (zgodną z nazywaniem IUPAC), nazwę zwyczajową preparatu w języku narodowym, a często również nazwę w języku angielskim i łacińskim; (2) wzór chemiczny substancji czystej, podany w postaci sumarycznej oraz jej wzór strukturalny, a w przypadku mieszanin pochodzenia naturalnego (np. guma guar) podany jest definicyjny opis danej substancji jednoznacznie ją identyfikujący; (3) metody identyfikacji danej substancji na podstawie jej właściwości chemicznych oraz właściwości fizycznych (np. stan skupienia, temperatury przemian fazowych, kolor, rozpuszczalność), a przede wszystkim metody identyfikacji instrumentalnej (spektrometryczne

i chromatograficzne); (4) testy na obecność toksyn i innych zanieczyszczeń oraz testy na obecność białek, tłuszczów i wody, a także akceptowalną zawartość tych substancji; (5) wymagania szczególne, np. konieczność stosowania szczelnych, nieprzepuszczających powietrza lub światła pojemników; (6) odnośniki literaturowe i dane kontaktowe do osoby odpowiedzialnej za wytworzenie danej monografii.

Niektóre farmakopee (np. *The US Pharmacopeia and National Formulary*, USP-NF) zawierają noty odnoszące się do kwestii ogólnych, takich jak: zagadnienia prawne, stosowana terminologia, sposoby paczkowania, etykietowania i przechowywania, chemiczne, fizyczne, biologiczne i mikrobiologiczne metody i procedury pomiarowe wykorzystywane w testach i próbach, aparatura analityczna, wzorce i chemiczne materiały odniesienia, rozpuszczalniki, odczynniki i wskaźniki, tabele referencyjne [1]. USP-NF wyróżnia się spośród innych farmakopei również tym, że zawiera monografie poświęcone suplementom diety.

Zakres tematyczny farmakopei może być rozbudowany również w innych kierunkach. Na przykład, oprócz części zasadniczej farmakopei brytyjskiej (*British Pharmacopoeia*, B.Ph.) wydawane są również dzieła towarzyszące, takie jak: *British National Formulary*, w wersji dla dorosłych (BNF) i dla dzieci (BNF-C), oraz farmakopea weterynaryjna (*British Pharmacopoeia – Veterinary*) [2]. Większość farmakopei nie podaje dawkowania substancji leczniczych, bowiem jest to przede wszystkim zakres odpowiedzialności praktyki medycznej, a umieszczanie zbyt wielkiej liczby dodatkowych informacji oznaczałoby konieczność częstego ich uaktualniania. Jeszcze do niedawna farmakopee były aktualizowane co kilka lat. Obecnie sytuacja zmieniła się zasadniczo; na przykład, *The US Pharmacopeia and National Formulary* oraz *British Pharmacopoeia* mają co rok nowe wydania, a ponadto są jeszcze aktualizowane między kolejnymi wydaniami.

Śród farmakopei współczesnych najdłuższą tradycją szczyli się *British Pharmacopoeia*.

Pierwsze brytyjskie rozporządzenia rządowe dotyczące państwowego nadzoru leków datowane są na początek XVI w. Pierwsze brytyjskie farmakopee miały charakter lokalny; w 1618 r. wydano *London Pharmacopoeia*, później powstały również *Edinburgh Pharmacopoeia* i *Dublin Pharmacopoeia*. *British Pharmacopoeia* powstała w wyniku połączenia tych trzech farmakopei w roku 1864; uzyskała ona wówczas status dokumentu rządowego obowiązującego na całym terytorium podległym koronie brytyjskiej. Współczesna *British Pharmacopoeia* uznawana jest m.in. w Kanadzie i Australii oraz w większości państw powstałych w wyniku rozpadu Imperium Brytyjskiego.

Farmakopei funkcjonujących we współczesnym świecie jest wiele; wszystkie rozwinięte gospodarczo państwa mają swe własne farmakopee. W jednym państwie może obowiązywać nawet więcej niż jedna farmakopea; na przykład, oprócz farmakopei narodowej, w danym kraju może funkcjonować jeszcze farmakopea europejska, farmakopea brytyjska i farmakopea amerykańska. Firmy farmaceutyczne, chcąc sprzedawać swe produkty w wielu krajach, muszą wykazać się zgodnością z wymogami zapisanymi w farmakopeach obowiązujących w tych krajach; jest to możliwe, ponieważ najważniejsze monografie (tzn. te dotyczące substancji aktywnych biologicznie i substancji pomocniczych) są w różnych farmakopeach bardzo podobne.

Spośród farmakopei narodowych największe znaczenie mają farmakopee: amerykańska (stosowana jako norma w ok. 140 krajach) i brytyjska (stosowana w ok. 100 krajach), a także farmakopee: japońska, rosyjska i chińska. Farmakopee te są z reguły wydawane przez organy rządowe; jedynie farmakopea amerykańska wydawana jest przez organizację prywatną, *US Pharmacopoeial Convention*, ale również ona ma moc dokumentu państwowego, którego zapisy są egzekwowane przez uprawnione agendy rządowe, przede wszystkim zaś przez *US Food and Drug Administration* (FDA).

Istnieją także dwie farmakopee międzynarodowe. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), agenda Organizacji Narodów Zjednoczonych (UN), opracowała i wydała w 1951 r. *International Pharmacopoeia* [3]. Natomiast *European Pharmacopoeia Commission*, afiliowana przy Radzie Europy, opracowała i opublikowała pierwsze wydanie *European Pharmacopoeia* w 1967 r. [4].

Farmakopea Polska ma wielowiekową tradycję. Pierwsze wydania farmakopei w Polsce miały charakter regionalny, podobnie jak w przypadku farmakopei brytyjskiej. Pierwszymi dokumentami tego typu były *Dispensatorium Gedanensae* (1665 r.) i *Dispensatorium Pharmacopoeia Cracoviensi* (1683 r.). Kolejne dzieło, *Pharmacopoeia Regni Poloniae*, wydano dopiero po rozbiorach

Polski (1817 r.); nazwa tego dzieła podkreśla, że Królestwo Polskie po okresie wojen napoleońskich i Kongresie Wiedeńskim formalnie jeszcze istniało, choć tylko jako część Imperium Rosyjskiego. Następna Farmakopea Polska została wydana już w niepodległym kraju, w 1937 r. Kolejne, powojenne wydania Farmakopei Polskiej uzupełniane były co kilka lat suplementami i obowiązywały do czasu wstąpienia Polski do Unii Europejskiej. Jedną z konsekwencji przystąpienia Polski do UE było przyjęcie Farmakopei Europejskiej jako obowiązującej w Polsce. Obecne, dziewiąte wydanie Farmakopei Polskiej (2011 r.) jest dokładnym polskojęzycznym odpowiednikiem *European Pharmacopoeia*, opublikowanym przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [5].

W farmacji konieczne jest drobiazgowo śledzenie zmian w regulacjach prawnych i ściśle stosowanie się do obowiązujących przepisów; w szczególności dotyczy to zmian zapisów w farmakopeach. Istnienie wielu farmakopei w sytuacji rynku globalnego sprawia niemało kłopotu firmom farmaceutycznym, może bowiem prowadzić do niespójności procedur oraz dublowania badań i testów. Rejestracja leków w różnych krajach wymaga wykazania zgodności ze wszystkimi regulacjami prawnymi obowiązującymi w danym kraju, a w szczególności wykazania zgodności z zapisami odpowiednich farmakopei. Dla przykładu, firma farmaceutyczna zlokalizowana w Anglii, ale prowadząca globalną działalność handlową, musi wykazać zgodność swych wewnętrznych procedur z zapisami farmakopei brytyjskiej, farmakopei europejskiej, farmakopei amerykańskiej i wielu innych farmakopei narodowych. Firma taka może w każdym momencie spodziewać się kompleksowego audytu przeprowadzanego przez agencje rządowe (np. FDA) kraju, do którego prowadzi eksport; pozytywny wynik audytu warunkuje możliwość lokowania produktów firmy na rynku farmaceutycznym w danym państwie.

Problem istnienia różnic w praktyce farmaceutycznej i w zapisach poszczególnych farmakopei rozpoznano już przed ponad stu laty. Pierwsza konferencja w sprawie harmonizacji farmakopei została zwołana do Brukseli w 1902 r. i w cztery lata później zaowocowała ona przyjęciem dokumentu zalecającego unifikację w tej dziedzinie (*International Agreement on the Unification of the Formulae of Potent Drugs*). Po I wojnie światowej zadania tego podjęła się Liga Narodów, ale ta pierwsza próba była nieudana, podobnie jak większość przedsięwzięć Ligi Narodów. Ideę tę kontynuowała Organizacja Narodów Zjednoczonych i w roku 1951 opublikowano pierwsze wydanie *International Pharmacopoeia*; najnowsze, czwarte wydanie tej farmakopei

opublikowano w ubiegłym roku [3]. Dzieło to jest kompilacją ustaleń zapisanych już wcześniej w farmakopeach narodowych.

Drugiej unifikacji podjęła się Rada Europy, która zorganizowała konferencję *Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia* w 1964 r.; w trzy lata później opublikowano pierwsze wydanie *European Pharmacopoeia*, a w ubiegłym roku wyszło ósme wydanie tego dzieła [4]. Farmakopea europejska obowiązuje jako podstawowa norma w większości krajów europejskich i w Turcji, za wyjątkiem Rosji, Białorusi, Mołdawii, Albanii i Kosowa. W większości krajów europejskich farmakopea krajowa jest dokładnym tłumaczeniem farmakopei europejskiej. Nawet w Wielkiej Brytanii, która ma swą własną farmakopeę, *European Pharmacopoeia* jest również obowiązującą normą. Farmakopea europejska odniosła sukces na skalę kontynentalną; jednak działalność firm farmaceutycznych ma charakter globalny i najkorzystniejsza byłaby unifikacja farmakopei w skali światowej.

Trzy organizacje wydające wiodące farmakopee Ameryki, Europy i Azji utworzyły w 1990 r. porozumienie (*International Conference on Harmonization, ICH*) mające na celu harmonizację monografii zawartych w *The US Pharmacopoeia and National Formulary*, *European Pharmacopoeia* oraz *Japanese Pharmacopoeia*. Proces ujednolicenia treści i formy monografii postępuje powoli, ale stale; w 2001 r. do porozumienia ICH przystąpiła w charakterze obserwatora Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) odpowiedzialna za *International Pharmacopoeia*. Pomimo cząstkowych sukcesów tej inicjatywy, w przewidywalnym czasie

nie należy spodziewać się zakończenia dzieła globalnej harmonizacji farmakopei, ponieważ (1) trudno jest harmonizować dokumenty, które modyfikowane są kilka razy rocznie; (2) w dziele tym nie uczestniczy *British Pharmacopoeia* i przedstawiciele tak znaczących regionów świata, jak: Rosja, Chiny, Indie i Ameryka Południowa. Proces harmonizacji tych trzech farmakopei należy rozumieć jako początek drogi ku globalnej harmonizacji w farmakologii i przemyśle farmaceutycznym, którego celem jest nie tylko optymalizacja warunków działania firm farmaceutycznych, ale również korzyści, jakie mogą odnieść pacjenci dzięki obniżeniu kosztów i większej dostępności zaawansowanych leków. Idea harmonizacji farmakopei na poziomie globalnym ma szansę powodzenia, ponieważ unifikacja ich zapisów jest procesem opartym na racjonalnych przesłankach, które w dłuższej perspektywie czasowej zawsze przeważają nad ewentualną rozbieżnością punktów widzenia i bieżących interesów zaangażowanych stron.

Otrzymano: 2014.01.20 · Zaakceptowano: 2014.02.27

### Piśmiennictwo

1. The United States Pharmacopoeia and National Formulary, USP-36 and NF-31 ed., Rockville, MD: US Pharmacopoeial Convention, 2013.
2. British Pharmacopoeia, London: British Pharmacopoeia Commission, 2011.
3. International Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> ed., Geneva: World Health Organization, 2013.
4. European Pharmacopoeia, 8<sup>th</sup> ed., Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2013.
5. Farmakopea Polska IX, Warszawa: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2011.



# Sprawozdanie z Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Falszowanie leków – mit czy rzeczywistość?”

**Aleksandra Staniak**

Studenckie Koło Naukowe Farmakoekonomiki przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Aleksandra Staniak, e-mail: [aleksandra.staniak89@gmail.com](mailto:aleksandra.staniak89@gmail.com)

**W** dniach 6–8 grudnia 2013 r. we Wrocławiu miał miejsce Wrocławski Weekend Młodej Farmacji, połączony z Konferencją Naukowo-Szkoleniową „Falszowanie leków – mit czy rzeczywistość?” oraz Ogólnopolską Wigilią Młodej Farmacji.

W wydarzeniu wzięli udział przedstawiciele wszystkich 9 lokalnych sekcji Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego – Młoda Farmacja z Gdańska, Białegostoku, Bydgoszczy, Poznania, Warszawy, Krakowa, Wrocławia, Sosnowca, Łodzi oraz przedstawiciele Lubelskiego Towarzystwa Studentów Farmacji.

W sobotę, 7 grudnia, w budynku Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przy ulicy Borowskiej odbyła się Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Falszowanie leków – mit czy rzeczywistość?” Patronat honorowy nad wydarzeniem objął JM Rektor Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu prof. dr hab. Marek Ziętek oraz Dziekan Wydziału Farmaceutycznego dr hab. Halina Grajeta, prof. nadzw. W skład komitetu naukowego weszli prof. dr hab. Anna Wiele-  
Hojeńska oraz prof. dr hab. Janusz Pluta. Nad pracami studenckiego komitetu organizacyjnego w składzie: Oliwia Sanogho, Mateusz Sot, Sandra Kotala, Piotr Restel, Monika Wilk, Anna Kotoska, Kordian Juszkievicz, Ewelina Dziedzic, Kalina Pawłowska i Aleksandra Staniak czuwali mgr farm. Katarzyna Karłowicz-Bodalska, opiekun SKN Farmacji Przemysłowej oraz dr Artur Owczarek, opiekun SKN Farmacji Praktycznej. Partnerami wydarzenia był Samorząd Studentów oraz Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Konferencja nie odbyłaby się bez wsparcia sponsorów: Dolnośląskiej

Izby Aptekarskiej, Fundacji Farmacja Dolnośląska, Przedsiębiorstwa Produkcji Farmaceutycznej HASCOSCO-LEK S.A, Zakładu Zielarskiego Kawon-Hurt oraz wydawnictwa Elsevier i Medpharm Polska.

Pierwszym prelegentem był prof. dr hab. Zbigniew Fijałek, dyrektor Narodowego Instytutu Leków w Warszawie. Pan profesor przedstawił wykład na temat: „Sfalszowane produkty medyczne w XXI wieku – mity czy rzeczywistość?”, w którym przybliżył, jak wielka jest skala falszowania leków i jakie są konsekwencje tego zjawiska zarówno dla rynku farmaceutycznego, jak i dla potencjalnego konsumenta.



Od prawej: dr Artur Owczarek z Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku Wydziału Farmaceutycznego UM we Wrocławiu, mgr Katarzyna Karłowicz-Bodalska z Zakładu Farmacji Przemysłowej Wydziału Farmaceutycznego UM we Wrocławiu, Krzysztof Nowak – prezes Zakładu Zielarskiego KAWON-HURT, prof. dr hab. Zbigniew Fijałek – dyrektor Narodowego Instytutu Leków w Warszawie



Prodziekan ds. Nauki Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i członek komitetu naukowego konferencji prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Dyrektor Narodowego Instytutu Leków w Warszawie prof. dr hab. Zbigniew Fijałek podczas wykładu



Prezes Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej mgr Piotr Bohater

Następnie na pytanie „Czy leki sfalszowane lub substandardowe stanowią zagrożenie dla pacjentów?” odpowiedziała nam w swojej prelekcji kierownik Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej UM we Wrocławiu, wojewódzki konsultant w zakresie farmakologii klinicznej oraz prodziekan ds. Nauki Wydziału Farmaceutycznego UMW, pani prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska.

Kolejny wykład – „Obecność pozostałości rozpuszczalników i produktów degradacji API

w sfalszowanych lekach” wygłosił dr Artur Owczarek, pracownik Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, jeden z założycieli Młodej Farmacji we Wrocławiu. Podczas swojego wystąpienia dr Owczarek zaznajomił słuchaczy między innymi z wytycznymi dotyczącymi zanieczyszczeń leków.

Temat „Suplementy diety – niedozwolone prezentacje produktów” przedstawił prezes Zakładu Zielarskiego KAWON-HURT pan Krzysztof Nowak.



Uczestnicy konferencji podczas obrad

W swojej prezentacji poruszył on temat wprowadzania na rynek, znakowania oraz fałszowania suplementów diety.

W dalszej kolejności, w prelekcji zatytułowanej „Autoryzacja leków – co niesie przyszłość”, mgr farm. Piotr Merks z Zakładu Opieki Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego opowiedział o systemie autoryzacji leków za granicą oraz perspektywie wprowadzania tego procesu w Polsce.

Ostatni wykład wygłosił mgr farm. Piotr Bohater – prezes Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej. Pan prezes w swoim wystąpieniu omówił rolę samorządu aptekarskiego w implementacji Dyrektywy w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfałszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji. Powyższa Dyrektywa 1001/83/WE, znowelizowana przez Parlament Europejski dnia 8 czerwca 2011 r., zobowiązuje wszystkie państwa członkowskie do wprowadzenia ujednoliceń zabezpieczeń produktów leczniczych przed fałszerstwem.

Konferencję zakończyły wystąpienia studentów ze Studenckich Kół Naukowych UMW dotyczące problemu fałszowania leków, kosmetyków i żywności.

Ogólnopolski Zjazd Młodej Farmacji we Wrocławiu zakończył się uroczystą kolacją wigilijną, po której nastąpił mniej oficjalny wieczór karaoke połączony z imprezą integracyjną.



Uczestnicy konferencji

Ogólnopolskie zjazdy Młodej Farmacji należą do najważniejszych form działalności organizacji. Studenci farmacji z całej Polski podczas Wigilii oraz imprez integracyjnych towarzyszących takim zjazdom mają okazję do wymiany doświadczeń i zawierania nowych przyjaźni. Z kolei podczas sesji wykładowych, które są głównym celem ogólnopolskich spotkań, młodzi farmaceuci zdobywają wiedzę, która na pewno okaże się przydatna w przyszłym życiu zawodowym.

Otrzymano: 2014.01.22 · Zaakceptowano: 2014.01.29

# **Katarzyna Hanisz, Wojciech Ślusarczyk: Apteki i aptekarstwo łódzkie. Apteka przy Placu Wolności w Łodzi – monografia w serii „Najsłynniejsze polskie apteki”, PGF BEZ RECEPTY, Łódź 2011, s. 200**

Jan Majewski

## **Łódź, dwa stulecia na „ziemi obiecanej”**

Jedenasta publikacja w serii „Najsłynniejsze polskie apteki” (pod red. Izabeli Raduszewskiej) kontynuuje dobrą tradycję „ratowania przed zapomnieniem” historii polskich aptek, aptekarzy, farmaceutów i ich pracowników, którzy „od początku” wpisywali się w pejzaż polskich miast, miasteczek i pobliskich wiosek. Jednak prezentowana monografia-album różni się od dotychczasowych, jako że ukazana została najstarsza apteka łódzka – przy placu Wolności – na szerokim tle aptekarstwa fabrycznego miasta, z którym była i jest organicznie związana prawie od dwóch stuleci.

## **Bogato ilustrowany album**

Rzetelnie opracowali: dr Katarzyna Hanisz, kierownik Pracowni Historii Farmacji i Muzeum w Zakładzie Historii Medycyny i Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (cz. I – „Historia aptek i aptekarstwa w Łodzi od 1830 roku do czasów współczesnych”) i dr Wojciech Ślusarczyk, asystent w Zakładzie Historii Medycyny i Pielęgniarstwa Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu (cz. II – „Dzieje najstarsze apteki w Łodzi”). Dwoje autorów, jedna publikacja i to jaka! Pomimo zastrzeżeń, poczynionych przez Autorkę na początku książki, że „Tradycje łódzkiego aptekarstwa nie są może tak bogate jak tradycje tego zawodu w innych polskich miastach legitymujących się wielowiekowym rodowodem, niemniej są bardzo ciekawe [...] Niniejsza monografia jest pierwszą próbą (sic! J. M.) pokazania pełniejszych dziejów aptekarstwa łódzkiego od chwili

założenia w 1830 r. pierwszej w mieście apteki do czasów współczesnych”. W wszystko to dynamicznie zostało ujęte na tle ogólnych uwarunkowań polityczno-gospodarczych w niełatwym wieku XIX do dziś.

## **Początki**

„Korzenie” i kontekst historyczny powstającego XIX-wiecznego ośrodka przemysłowego w Łodzi stanowi interesujące studium, dające wyobrażenie o podstawach gospodarczych, społecznych i kulturowych miasta, szczególnie w końcu XVIII i XIX w., kiedy to kształtują się zręby miejscowego aptekarstwa. Oczywiście, sprzyjała temu koniunktura, przybywali potentaci przemysłowi i robotnicy, rodziły się fortuny i zwyczajna bieda. Cóż, przed okresem prosperity mieszkańcy Łodzi nie mieli aptek (jeździli do Łęczycy, później do Aleksandrowa, Zgierza lub Ozorkowa). Sytuacja zmieniła się po 1821 r. (umowa zgierska), czyli po sprowadzeniu do miasta stałego lekarza i założenia apteki.

## **W 1828 r. pierwszą koncesję**

Na prowadzenie takiej placówki otrzymał Karol Ketschen (Ketschon), Niemiec, który otworzył firmę przy Nowym Rynku 2 – dopiero w styczniu 1830 r. (to obecna apteka na placu Wolności). Po niej powstawały następne (miasto się rozrastało). I tak, przy ul. Piotrkowskiej 53, drugą aptekę otworzył Wincenty Orłowski (w 1841), trzecia, na dawnym Rynku Starego Miasta, została założona przez Edwarda Ludwiga (1858; tutaj w czasie epidemii

ospy w 1886 r. działała stacja szczepienia). W latach 50. wieku XIX właściwie każda dzielnica miała już swoją aptekę (na jedną placówkę przypadało około 13 tys. osób). Autorka z właściwą sobie precyzją (por. wykaz 1) i znanstwem (przyczącąc wiele ciekawostek i pyszne anegdoty – s. 18, 25) opisała dynamikę przemian zachodzących nie tylko w światku aptekarskim. Warte odnotowania jest, że w latach 1900–1914 funkcjonowało w Łodzi 31 placówek, które „nie nadążały” z obsługą pacjentów. Planigrafia zakładanych aptek publicznych stanowi interesujący przyczynek do dalszych studiów, choć – jak czytamy – leki, ze względu na ceny, nie były dostępne dla wszystkich i najbiedniejsi często korzystali z tzw. atestów ubóstwa, dzięki którym otrzymywali najprostsze leki w szpitalu miejskim pw. św. Aleksandra przy ul. Placowej (ob. ks. Skorupki). Naturalnie, korzystano z usług domorolnych sprzedawców leków. Ważną funkcję spełniały również...

### Apteki szpitalne

Zaopatrujące w leki, środki opatrunkowe i materiały medyczne najbiedniejszych w szpitalach, lokowanych na peryferiach miasta. Trzeba zaznaczyć, że w latach 1881–1914 w Łodzi uruchomiono 6 takich placówek, gdzie w specjalnie wydzielonym pomieszczeniu były przechowywane specyfiki, niezbędne przy udzielaniu najpotrzebniejszej, acz doraźnej pomocy.

W powstaniu szpitali mieli udział właściciele największych zakładów włókienniczych nie tylko w Łodzi i Królestwie Polskim, ale w Rosji, np. Scheiblerowie, Poznańscy, Herbstowie (pierwszy w Łodzi, drugi w Królestwie Polskim szpital dziecięcy im. Anny Marii [1905], który „dorównywał poziomem najlepszym w tym czasie szpitalom dziecięcym w Europie” – m.in. z własną biblioteką naukową, pracownią analityczną i aparatem Roentgena – s. 29). W tym bardzo interesującym rozdziale zapoznajemy się także z ogólnodostępnymi małymi szpitalami wyznaniowymi i prywatnymi klinikami (komercyjne – przed wybuchem I wojny światowej), lecz... nie prowadzono w nich własnych aptek (w gabinetach lekarskich był wydzielony kąt „na leki”). Nie doceniano bowiem wtedy apteki i aptekarza w lecznictwie szpitalnym.

### Często cudzoziemcy

Pierwsi aptekarze przybywali do Łodzi z innymi imigrantami, szukając (i znajdując) tutaj lepsze warunki życia, jakie od 1816 r. przyznawały osiedlającym się obcokrajowcom przywileje i ulgi władz. Lecz dopiero po pewnym czasie Łódź stała się

„ziemią obiecaną” i nie wszystkim udało się sprostać konkurencji. Warto wspomnieć, że w 1847 r. przebywało w Łodzi tylko... 2 aptekarzy (jeden na 7 tys. mieszkańców; w Warszawie jedna apteka na 2–3 tys. osób – s. 30). Zwykle byli to fachowcy, mający wykształcenie uniwersyteckie zdobyte w Warszawie, ale i byli z dyplomami uzyskanymi w Charkowie, Kazaniu, Moskwie lub Dorpacie (obecnie Tartu w Estonii).

Tu ciekawostka. Wiadomo, że w XIX i na pocz. XX w. kobiety raczej sporadycznie pracowały w aptekach. Najstarsza wzmianka o pierwszej Łodziance, córce miejscowego lekarza, która praktykowała w aptece A. Kraffa (przy ul. Piotrowskiej 165) pochodzi z 1892 r.!

Farmaceuci zawsze umiejętnie łączyli pracę z działalnością społeczną, kulturalną i oświatową. Byli patriotami, filantropami i społecznikami.

### Bolesław Knichowiecki i inni

Ten filantrop, współtwórca miejskiego laboratorium analiz w swojej aptece bardzo zasłużył się dla Łodzi. Poza nim Bolesław Głuchowski i Teofil Tugendhold (badacz historii farmacji; pomysłodawca założenia muzeum farmacji, które powołano dopiero w 2008 r.). Dzięki takim indywidualnościom i ich działaniu, a także aspiracjom miejscowego środowiska zorganizowano właśnie w Łodzi I Zjazd Aptekarzy Królestwa Polskiego (maj 1912). Wysoki profesjonalizm utrzymywano także później. Najlepiej świadczy o tym powołanie – już w wolnej Polsce – aptek ubezpieczeniowych, apteki miejskiej państwowej i kongregacyjnej, nadto rozwój stowarzyszeń zawodowych farmaceutów i zdobywania tytułów naukowych w odrodzonej Rzeczypospolitej. Przypomnijmy, że...

### W 1919 r.

Zapadła decyzja o utworzeniu Miejskiej Apteki Szpitalnej, która zaczęła działać od 25 września 1920 r. (przy ul. Piotrkowskiej 17). Placówka ta obsługiwała 19 instytucji komunalnych w mieście i zaopatrywała najuboższych w tanie leki, medykamenty i podstawowe środki dezynfekcyjne i dezynsekcyjne. W dwudziestoleciu międzywojennym dobrze funkcjonowały też apteki prywatne (17) i ubezpieczeniowe, które zaopatrywały się w leki we własnej składnicy przy ul. Wólczańskiej 225.

Bardzo skrupulatnie przedstawiono sferę „poza-aptekarską”, tzn. zaangażowanie farmaceutów w działania na rzecz środowiska lokalnego (np. Towarzystwa Wzajemnej Pomocy Farmaceutów m. Łodzi), ogólnopolskiego, zawodowego (Związku Zawodowego Farmaceutów Pracowników Rzeczypospolitej Polskiej) i swojego miasta.

## Leopold Skulski (1887–1940)

Właściciel dwóch kolejnych aptek, jeden z twórców i prezes łódzkiego Towarzystwa Gimnastycznego „Sokół”, burmistrz Łodzi (1916–1919), pracował premier (przez 6 miesięcy – s. 62), następnie minister spraw wewnętrznych (w rządzie S. Witosa), członek Rady Obrony Państwa. Po kampanii wrześniowej 1939 r. aresztowany przez NKWD „i deportowany w głąb ZSRR, gdzie zmarł w bliżej nieznanych okolicznościach...” (s. 63). Byli i inni farmaceuci-społecznicy. Trzeba też wspomnieć Józefa Narcyza Pogonowskiego (1874–1949), radnego, prowizora farmacji i właściciela apteki homeopatycznej przy ul. Głównej 5; wiceprezenta Łodzi i publicystę oraz Wiktora Groszkowskiego czy Antoniego Charemzę, Karola Chądzyńskiego i Bolesława Gluchowskiego.

## W okupowanej Łodzi

Na porządku dziennym był terror, represje, konfiskata dóbr (w tym aptek należących do farmaceutów żydowskich) i proces wyniszczania Polaków i Żydów. Rozwiązano branżowe towarzystwa, lekarzy wprzęgnięto w machinę polityki eksterminacyjnej (recepty z „P”), ograniczono dostęp ludności polskiej do leków (zatrudniony był „dawny” personel). Od 8 lutego 1940 r. w najgorszej sytuacji pozostawała ludność getta – tylko nielicznym udało się przeżyć... Oczywiście, farmaceuci stanęli do walki (służba sanitarna w Związku Walki Zbrojnej AK; dostarczali potajemnie leki i żywność do obozów koncentracyjnych, robili fałszywe dokumenty, pomoc zamkniętym w getcie). Symbolem bohaterkiej postawy jest pomocnik aptekarski Maria Eugenia Jasińska (1906–1943), stracona za udział w akcji ratowania 3 angielskich lotników, zbiegów z Fortu VII w Poznaniu. Na froncie apteki przy ul. Wólczańskiej widnieje tablica upamiętniająca bohaterką aptekarkę (s. 78).

## Po wyzwoleniu

„Łódź szybko powracała do swojej dawnej kondycji, osiągając w 1948 r. przedwojenny poziom [...] w prawie wszystkich dziedzinach życia” (s. 83). Również reaktywowano przedwojenne struktury aptekarstwa (Okręgowa Izba Aptekarska), odbudowywano infrastrukturę (w 1948 – 31 aptek) i niedobory kadrowe (Wydział Farmaceutyczny na Uniwersytecie Łódzkim, Państwowe Liceum Farmaceutyczne [1946]). Później nastąpił okres przekształceń i rozwoju, ale i kryzysu, związanego ze słabościami organizacyjnymi i niewystarczającą liczbą placówek (w obliczu wyżu demograficznego). Z jednej strony przybywało aptek, z drugiej

doszło do przekształceń własności i zasad funkcjonowania wielu aptek.

## W latach 1988–1995

Można odnotować niespotykany dotąd, także w skali kraju, wzrost ogólnodostępnych placówek z 81 do 237! We wrześniu 1991 r. zaczął działać Komitet Organizacyjny Izby Aptekarskiej, w listopadzie zorganizowano zaś I Okręgowy Zjazd Izby Aptekarskiej, który wyznaczył „nowe drogi” po transformacji ustrojowej w kraju.

## Najstarsza w Łodzi

Szczegóły ciekawej korespondencji po wydaniu koncesji na prowadzenie apteki przez Karola Ketschona w dniu 18 marca 1828 r. rozpoczynają drugą część publikacji. Na kilkudziesięciu stronach, w pięciu rozdziałach (i aneksie o Muzeum Farmacji przy Placu Wolności), czytamy o placówce, która w całej rozciągłości dopełnia historię aptekarstwa łódzkiego. Wszystko zaczęło się w wynajętym lokum na Nowym Mieście, w domu Bittdorfa (nr 2), niedaleko dzisiejszej siedziby (dokąd w 1840 r. przeniósł tę firmę „na stałe” B. Zimmermann). Dramatyczne wydarzenia z pierwszej połowy XIX w., znakomicie zilustrowane fragmentami dokumentów, rachunkami, nawiązaniem do przepisów prawa i anegdotą, wyraziście sytuują placówkę przy obecnym pl. Wolności 2 i przedstawiają nie tylko pierwszych właścicieli.

## Leinweberowie

Dopiero 22 lata od uzyskania koncesji nastąpiło względnie stabilne działanie firmy. Stało się to dzięki Maksymilianowi Leinweberowi (por. korzenie rodu – s. 117–124), patriocie, oddanym działaczom społecznym i synowi Kazimierzowi – w mniejszym stopniu (wydzierżawił aptekę). Po śmierci Kazimierza rodzinna firma została oddana w dzierżawę W. Sokolewiczowi, W. Groszkowskiemu, J. Hiszpańskiemu i T. Herszdörferowi, po czym sprzedana (1935). Nowy właściciel J. Hiszpański już w 1936 r. odsprzedał aptekę farmaceucie Wandzie Rowińskiej, która z mężem, mgr farm. Stanisławem Koprowskim, prowadziła tę placówkę do września 1939 r.

## W rękach okupanta

Aptekę odebrano. Do 1944 r. zarządzał nią Treuhänder Silberhorn, który jak się okazuje był narokomanem i... przez niemieckie władze aptekarskie został pozbawiony prawa własności apteki (s. 153). Na krótko jego następcą został Willingshofer (do stycznia 1945 r.). Po wojnie apteka powróciła do

W. i S. Koprowskich, którzy jednak w listopadzie 1950 r....

### **...przekazali ją państwu**

Od 1950 r. przez kolejne 54 lata była placówką państwową. W 2004 r. stała się własnością PGF. „Opowieść o najstarszej aptece w Łodzi należy zakończyć niezwykle budującym akcentem. W marcu 2008 r., w kamienicy aptecznej, w pomieszczeniach sąsiadujących bezpośrednio z leinweberowską *officina sanitatis*, z inicjatywy mgr farm. Terezy Górskiej oraz dr. Wojciecha Giermaziaka, PGF utworzyło Muzeum Farmacji im. prof. Jana Muszyńskiego...” (s. 163). Ta apteka działa niemal nieprzerwanie od dwóch stuleci i nadal pomaga swoim pacjentom. Zmieniają się realia gospodarczo-ustrojowe, a apteka przy Placu Wolności 2 „zachowuje dobrą kondycję”, dzięki właścicielom i personelowi

farmaceutycznemu (W. Ślusarczyk poświęca im dużo uwagi), którzy doradzają swoim pacjentom i podają coś więcej niż leki.

### **Postscriptum**

Wysoki poziom merytoryczny i wysmakowane opracowanie graficzne zasługuje ze wszelkich miar na szczególne podkreślenie. Publikacja interesuje i wzrusza, nie tylko miłośników historii farmacji, ale... Zresztą przeglądajcie Państwo sami i zatrzymajcie się przy tablicy pamiątkowej, odsłoniętej ponad pół wieku temu (s. 164). Do tego zdjęcia pożółkłych dokumentów, sztychy, fotografie (rodzinne, oficjalne), pocztówki i zabytkowe elementy wyposażenia aptecznego oraz indeksy nazwisk i miast – tylko czytać!

Otrzymano: 2013.09.15 · Zaakceptowano: 2014.01.10

# Wspomnienie o prof. dr hab. Barbarze Marciniec (1942–2013)

Katarzyna Dettlaff, Anna Jelińska,  
Magdalena Ogrodowczyk

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego,  
Poznań

*Musisz żyć dla innych,  
jeśli chcesz żyć z pożytkiem dla siebie*  
(Seneka)



**4** grudnia 2013 r. pożegnaliśmy w Alei Zasłużonych na cmentarzu Miłostowo w Poznaniu Prof. dr hab. Barbarę Marciniec, emerytowanego pracownika Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, wybitnego naukowca, specjalistę z zakresu chemii radiofarmaceutycznej i analizy leków.

Barbara Marciniec urodziła się 24 sierpnia 1942 r. w Stromcu koło Radomia. Po ukończeniu Liceum Ogólnokształcącego w Lipianach i uzyskaniu świadectwa dojrzałości w 1960 r. rozpoczęła studia farmaceutyczne w Akademii Medycznej w Poznaniu. W 1965 r. obroniła pracę magisterską pod tytułem: „Zmiana zawartości olejku eterycznego i jego właściwości w *Juniperus communis* L. w czasie okresu wegetacji” i uzyskała dyplom ukończenia studiów. Następnie podjęła pracę w Katedrze Chemii Farmaceutycznej na stanowisku asystenta i rozpoczęła pracę naukową pod kierunkiem profesora Ewarysta Pawelczyka, gdzie zajmowała się głównie tematyką związaną z badaniami trwałości substancji leczniczych. Wiązało się to z opracowywaniem nowych metod oznaczania leków w obecności ich produktów rozkładu lub innych związków czynnych; ustalaniem wpływu parametrów fizykochemicznych, takich jak: temperatura, światło, stan skupienia, rozpuszczalnik, pH, itp., na rodzaj, typ i szybkość reakcji rozkładu oraz ilościowym określeniem oddziaływania ww. czynników

na trwałość substancji leczniczych. Jej badania polegały także na wyjaśnianiu mechanizmu reakcji poprzez określenie, rozdzielenie, wyodrębnienie i zidentyfikowanie pośrednich i finalnych produktów reakcji rozkładu. Efektem tych prac była rozprawa pt. „Studia nad rozkładem chlorowodoru tiordazyny w roztworach wodnych”, na podstawie której w 1973 roku uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych.

W kolejnych latach Jej zainteresowania badawcze skupiały się głównie na badaniach fototrwałości substancji leczniczych i ich postaci leków, zarówno w fazie stałej, jak i w roztworach. Aby wyjaśnić procesy fotodegradacji leków wykorzystywała najnowocześniejsze w owych czasach techniki analizy instrumentalnej, takie jak: spektrometria w podczerwieni oraz spektrometria mas.

W latach 1972–1978 opublikowała cykl czterech prac dotyczących oznaczania metodą IR pochodnych kwasu barbiturowego, niektórych sterydów, a także leków złożonych stanowiących mieszaniny sterydów. Zastosowanie tej metody w analizie ilościowej związków organicznych umożliwiło oznaczanie poszczególnych składników mieszaniny bez potrzeby ich rozdzielenia, co skracało czas wykonania analizy, a ponadto zwiększało dokładność i precyzję oznaczeń. Prace te na trwałe weszły do arsenału metod analitycznych, o czym świadczy prezentowanie ich wyników lub cytowanie w podręcznikach



akademickich i opracowaniach książkowych. Stosując taką metodykę badań, zrealizowała cykl prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej („Fotochemiczny rozkład leków pochodnych pirazolinonu-5”) i uzyskała w 1984 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Profesor Barbara Marciniak jako jedna z pierwszych w kraju zastosowała metodę spektrometrii mas do identyfikacji i ustalania struktury produktów rozkładu leków oraz metodę spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią gazową (GC-MS) do analizy ilościowej leków i ich mieszanin. Była także propagatorką tej metody w Polsce, podobnie jak metody IR, czego dowodem są wykłady na ten temat wygłoszone na zaproszenie Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz Komisji Analitycznej Spektrometrii Cząsteczkowej PAN [„Zastosowanie spektrometrii masowej w ilościowej analizie leków” (1987) oraz „Badania trwałości witamin K metodami spektrofotometrii cząsteczkowej (UV, IR, EPR, MS)” (1989)]. Doświadczenie zdobyte w czasie wykonywania pracy doktorskiej i habilitacyjnej oraz udoskonalony warsztat analityczny pozwoliły Pani Profesor na zastosowanie wszystkich wymienionych poprzednio metod instrumentalnych do badań nad wpływem promieniowania jonizującego na substancje lecznicze w fazie stałej. Badania własne oraz liczne szkolenia w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej (tzw. Szkoły Sterylizacji Radiacyjnej) oraz w Zakładzie Radiofarmaceutyków Instytutu Leków w Warszawie, zaowocowały w latach 1993–2006 cyklem wykładów oraz ćwiczeń z chemii radiofarmaceutycznej dla studentów IV roku farmacji w ramach przedmiotu fakultatywnego. W 2006 r. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, jako pierwszy w Polsce, wprowadził chemię radiofarmaceutyczną do minimum programowego dla studentów III roku farmacji. Program wykładów opracowanych przez Panią Profesor obejmował zapoznanie studentów z metodami otrzymywania, kontroli, oceny, dawkowania i zastosowania radiofarmaceutyków (w tym także radiodiagnostyków), z problemami narażenia pacjentów i personelu na skutki promieniowania jonizującego, z wykorzystaniem metod radioimmunologicznych do oznaczania leków oraz z zastosowaniem sterylizacji radiacyjnej do wyjąławiania materiałów medycznych i leków.

Po otrzymaniu tytułu profesora (1997 r.) rozpoczęła pracę w zakresie nowej tematyki badawczej, dotyczącej sterylizacji radiacyjnej substancji leczniczych, która szybko zdominowała Jej działalność naukową w następnych latach. Badania wpływu sterylizacji radiacyjnej na dany lek polegają na żmudnym poszukiwaniu zmian mogących powstać na skutek uszkodzenia sieci krystalicznej (zastosowanie metod krystalograficznych XRD oraz mikroskopu elektronowego SEM), struktury chemicznej (zastosowanie

metod spektroskopowych UV-VIS, FT-IR, NMR, MS), powstawania wolnych rodników (zastosowanie metody EPR) oraz produktów radiodegradacji (zastosowanie metod chromatograficznych HPLC, GC, TLC oraz łączonych HPLC-MS i GC-MS), a także innych właściwości fizykochemicznych (zastosowanie metod analizy termicznej TG, DTA, DSC). Wykonanie tych badań wymagało specjalistów z różnych dziedzin (fizyki, chemii, mikrobiologii i farmacji) oraz wysoce specjalistycznej nowoczesnej aparatury. W tym celu Pani Profesor Marciniak nawiązała współpracę z różnymi placówkami naukowymi i udało Jej się stworzyć interdyscyplinarny zespół specjalistów z kilku jednostek badawczych w kraju i za granicą (Wydziały Chemii, Fizyki i Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich w Poznaniu, Instytut Genetyki Roślin PAN w Poznaniu, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie, Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie, Śląski Uniwersytet Medyczny w Sosnowcu, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie oraz De Montfort University w Leicester, Wielka Brytania).

Działalność Pani Profesor Marciniak w tym obszarze została szybko zauważona i doceniona, co zaowocowało powierzeniem Jej przez producentów środków leczniczych (m.in. Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Jelfa” oraz Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”) zleceń na opracowanie warunków i metod bezpiecznej sterylizacji. Zaproszono Ją także do napisania rozdziału „Radiation sterilization of drugs” w książce o zasięgu międzynarodowym „Trends in Radiation Sterilization of Health Care Products”, która została wydana w 2008 r. przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej (IAEA).

Prof. dr hab. Barbara Marciniak była autorem lub współautorem 93 prac oryginalnych, 8 prac przeglądowych, 6 rozdziałów w monografiach, w tym 2 zagranicznych. Spotkały się one z dużym zainteresowaniem i są cytowane w wielu publikacjach. Zaprezentowała także 149 referatów i komunikatów zjazdowych oraz 37 wykładów na zaproszenie na licznych konferencjach w kraju i za granicą. Za swoją pracę naukową wielokrotnie otrzymywała nagrody JM Rektora Uniwersytetu Medycznego, a uwieńczeniem Jej działalności była indywidualna nagroda za całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego (2011 r.).

Na podkreślenie zasługuje także działalność dydaktyczna Profesor Barbary Marciniak, która wypromowała czterech doktorów nauk farmaceutycznych oraz była kierownikiem lub opiekunem około 80 prac magisterskich. Jedna z rozpraw doktorskich została w 2010 r. uhonorowana nagrodą Komitetu Chemii Analitycznej PAN za najlepszą pracę

doktorską z zakresu zastosowania metod spektroskopowych, natomiast kilka prac magisterskich zdobyło najwyższe nagrody na Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich oraz w jednym przypadku także pierwsze miejsce na Konkursie Ogólnopolskim i w turnieju Młodych Mistrzów Techniki. Pani Profesor była także wykładowcą na kursach podyplomowych, kierownikiem wielu specjalizacji I° i II° oraz staży specjalizacyjnych.

Pani Profesor Barbara Marciniak w czasie swojej wieloletniej pracy zawodowej pełniła ważne funkcje dla uczelni. W latach 1993–1998 (2 kadencje) była członkiem Senackiej Komisji do Spraw Finansów i Zaopatrzenia, a w latach 1999–2004 członkiem Senackiej Komisji do Spraw Współpracy z Zagranicą, które są ciałem doradczym i konsultacyjnym władz uczelni. Przez wiele lat uczestniczyła także w pracach Komisji Chemicznej Poznańskiego Oddziału PAN, jako członek Prezydium Komisji oraz przewodnicząca Podkomisji Chemii Medycznej. Jej działalność organizacyjna wyszła poza ramy macierzystej uczelni oraz miasta Poznania i dotyczyła organizacji życia naukowego na terenie kraju, a to poprzez fakt powołania Jej początkowo na członka Komisji Analitycznej Spektrometrii Cząsteczkowej Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk (od roku 1990), a następnie wyboru na przewodniczącą tej Komisji (od roku 1993). Praca Komisji została wysoko oceniona przez jednostkę zwierzchnią, w wyniku czego została powołana na członka Komitetu Chemii Analitycznej PAN.

Równolegle została członkiem Komisji Analizy Farmaceutycznej tegoż Komitetu, a od 2002 r. pełniła funkcję przewodniczącej, co pozwoliło Pani Profesor na podejmowanie i koordynację wspólnych przedsięwzięć realizowanych przez obie Komisje, np. zjazdów naukowych czy spotkań roboczych obu Komisji. Ponadto w latach 1996–1998 pełniła także funkcję członka Komisji Analizy Leków Komitetu Nauk o Leku PAN, a później była członkiem Komisji Nauczania Chemii Analitycznej Komitetu Chemii Analitycznej PAN (1998–2006). Należała również do Poznańskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz Polskiego Oddziału International Federation of University Women, a także do Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC).

W uznaniu osiągnięć naukowych oraz pracy dydaktyczno-organizacyjnej Pani Profesor Barbara Marciniak została odznaczona Złotym Krzyżem Zasługi (1986 r.) oraz Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski (2009 r.).

Pani Profesor Barbara Marciniak odeszła z naszego grona, po długiej walce z chorobą, 28 listopada 2013 roku. Pozostanie zawsze w naszej pamięci jako ceniony naukowiec, wymagający, ale życzliwy nauczyciel wielu pokoleń farmaceutów, szanowany współpracownik, a nade wszystko elegancka kobieta, o niezwykle szerokich horyzontach myślowych.

Otrzymano: 2014.01.22 · Zaakceptowano: 2014.01.27

# Fibromialgia – problem kliniczny i terapeutyczny

Michał Skuza, Wanda Pakulska–Marchewka, Jolanta B. Zawilska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakodynamiki, Łódź

Adres do korespondencji: Wanda Pakulska–Marchewka, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakodynamiki, ul. Muszyńskiego 1, 90–151 Łódź, e-mail: wanda.pakulska-marchewka@umed.lodz.pl

## Wstęp

Fibromialgia, a raczej zespół fibromialgii (*fibromyalgia syndrome*, FMS), należy do chorób niezwykle skomplikowanych i trudnych do leczenia. Pierwsze wzmianki w literaturze medycznej dotyczące schorzenia pochodzą z 1904 r. i sugerują podłoże zapalne. Koncepcję tę funkcjonującą do lat 70. ubiegłego wieku wyparła teoria Smytha i Moldofsky'ego, w której wykluczono jako kryterium schorzenia zapalenie tkanek łącznych. Jednakże stanowisko w sprawie podłoża choroby nadal pozostało nieokreślone [1]. Do istotnego postępu w przybliżeniu problematyki FMS przyczyniło się Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*American College of Rheumatology*, ACR), które dopiero w 1990 r. jednoznacznie sprecyzowało kryteria diagnostyczne choroby.

Fibromialgia nazywana także reumatyzmem tkanek miękkich lub reumatyzmem pozastawowym charakteryzuje się uogólnionym bólem mięśniowym, obniżeniem progu bólowego oraz występowaniem na całym ciele człowieka tzw. punktów tkliwych. Spośród objawów współwzraszających wymienić można m.in. chroniczne zmęczenie, zaburzenia snu i nastroju (lęk, depresja) oraz zaburzenia na tle nerwowym, np. zespół jelita drażliwego [2]. Ból towarzyszący FMS jest w wielu przypadkach bardzo uciążliwy. Osoby dotknięte chorobą opisują go jako głęboki, kłujący, rozlewający się, świdrujący, rwący lub pulsujący. Często towarzyszy mu mrowienie, drętwienie, pieczenie albo sztywność mięśni. Ból może pojawiać się lub zanikać, codziennie lub trwać nawet latami. Występuje punktowo i symetrycznie w określonych partiach ciała (**rycina 1**). Ból może „wędrować” i przemieszczać się po całym ciele, a czynniki zewnętrzne, takie jak zimno i wilgoć, a także wysiłek fizyczny, psychiczny oraz stres mogą go nasilać [3].

**Fibromyalgia – clinical and therapeutic problem** · Fibromyalgia (FM) is a complex disease process. Patients suffer not only from pain, but also from numerous symptoms, including fatigue, sleep disturbances, cognitive problems, muscle rigidity and depressive episodes. The pathophysiology of fibromyalgia is not fully understood. It is believed that FM results from disturbances in the central processing of nociceptive stimuli leading to hyperalgesia (increased pain). It is suggested that insufficient levels of neurotransmitters in the central nervous system, mainly serotonin and norepinephrine, play a crucial role in FM pathology. Treatment of FM is difficult and complex. It includes patient's education, special physical exercises, behavior therapy and pharmacotherapy. Beneficial effects are obtained after antidepressant drugs, including amitriptyline, duloxetine and milnacipran, and new generation of antiepileptic drugs (pregabalin, gabapentine). Fibromyalgia is a complex clinical problem that still leaves many questions unanswered.

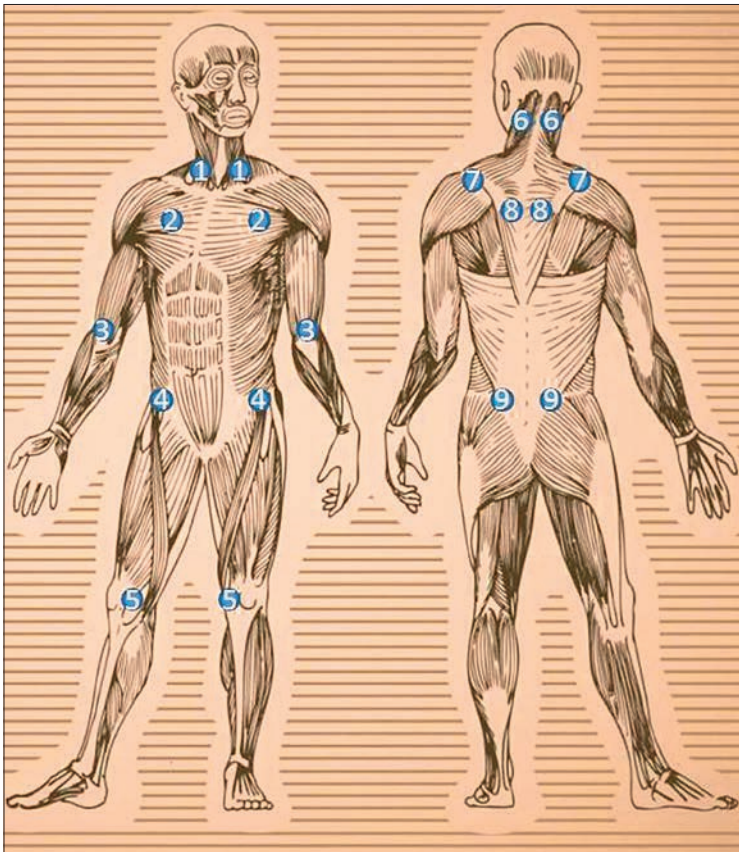
**Keywords:** fibromyalgia, chronic pain, pregabalin, duloxetine, milnacipran

© Farm Pol, 2014, 70(3): 147–152

## Epidemiologia

Występowanie zespołu fibromialgii w populacji ogólnej określa się na około 3%. Według statystyk problem FMS w Stanach Zjednoczonych dotyczy około 5 milionów dorosłych osób [12]. Schorzenie występuje 3 do 6 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, a wraz z wiekiem prawdopodobieństwo jej pojawienia się znacząco wzrasta. Wśród członków rodzin, w których występowały wcześniej przypadki FMS, ryzyko ponownego wystąpienia choroby jest 8-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Problem fibromialgii obejmuje także dzieci, jednakże doniesienia na ten temat są nieliczne [1, 4].

Istnieją przypuszczenia, że FM może występować u znacznie większej liczby osób niż pokazują to statystyki. Jako choroba wielobjawowa może być



**Rycina 1.** Umieszczenie bólu [29, wg modyfikacji własnej]  
 1 – szyja – dolny odcinek; 2 – drugie żebro; 3 – nadkłykiec boczny;  
 4 – krętarz większy, dwustronnie; 5 – kolano – okolica przysiódkowa;  
 6 – potylicy – ścięgna; 7 – mięsień czworoboczny; 8 – łopatka – mięsień nadgrzebieniowy; 9 – mięśnie pośladkowe

w wielu przypadkach nieprawidłowo diagnozowana i klasyfikowana [4].

### **Etiopatogeneza fibromialgii**

Etiologia fibromialgii nie została dotychczas dokładnie poznana. Na chorobę składa się wiele czynników. Podstawę do takiego stwierdzenia dostarczają badania kliniczne, z których wynika, że istotną rolę odgrywają neuroprzekazniki modulujące przekaz bólu w endogennych drogach transmisji bólu.

Stwierdzono, że w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów dotkniętych FMS stężenia serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA) są niskie, podczas gdy stężenie substancji P (neuropeptyd, mediator bólu) jest 2–3-krotnie wyższe w porównaniu do osób zdrowych [5–8].

Składową patofizjologii fibromialgii stanowią także zaburzenia odczuwania bólu w autonomicznym układzie nerwowym. Osoby dotknięte chorobą cechuje zwiększona wrażliwość na różnorodne bodźce, np. ciepło i zimno, czynniki mechaniczne oraz zmiany ciśnienia krwi. Czynniki te wywołują

ból u pacjentów z FMS, podczas gdy u osób zdrowych nie powodują takich reakcji.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że fibromialgii towarzyszy wzrost czułości sensorycznej ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Istotną rolę w tym procesie odgrywa (nieprawidłowy) poziom 5-HT i NA, kluczowych neuroprzekazników hamujących doznania bólowe w endogennych drogach transmisji bólu [5–7].

Kolejnym elementem patofizjologii FMS wydaje się być podłoże genetyczne. Wyniki wielośrodkowych badań wskazują jako przyczynę wzrostu wrażliwości na ból polimorfizm pojedynczych nukleotydów dla genu transportera serotoniny (5-HTT). Z oceny związku wariantu genów dla katecholo-O-metylotransferazy (COMT) z bólem wynika, że u pacjentów z FMS obserwowano relatywnie wysoką aktywność enzymatyczną COMT w porównaniu z osobami zdrowymi [5, 6, 8].

W analizie składowej patogenezy fibromialgii należy również uwzględnić czynniki środowiskowe. Uważa się bowiem, że osoby dotknięte FM w przeszłości częściej ulegały urazom ciała, np. w wyniku ciężkiej choroby, zabiegów chirurgicznych, wypadków komunikacyjnych lub podczas wykonywania prac fizycznych. W grupie tych osób (z FM) częstszy był także udział czynników psychospołecznych, takich jak trauma emocjonalna i/lub fizyczna oraz chroniczny stres [5, 6, 8]. Stwierdzono także, iż fibromialgia częściej występuje u osób zakażonych wirusem HIV oraz HCV [9].

### **Diagnostyka zespołu fibromialgii**

Kontrowersje wokół fibromialgii wynikają ze złożonej patofizjologii schorzenia oraz częstego występowania chorób towarzyszących. Wielorakość objawów utrudnia prawidłowe rozpoznanie FMS i podjęcia leczenia we właściwym kierunku. Współczesna medycyna nie dysponuje, jak dotychczas, żadnym specyficznym testem diagnostycznym, badaniem laboratoryjnym czy obrazowaniem radiologicznym, które mogłoby bezspornie potwierdzić zespół fibromialgii. Jedynym badaniem, które może być wykorzystane w diagnostyce jest ocena reakcji na ucisk w tzw. punktach tkliwości (nazywanych również punktami czułości lub punktami bolesnymi). W teście tym osoby z fibromialgią wykazują nadmierną wrażliwość bólową w uciskanych punktach [10–12].

Kryteria określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (1990) ułatwiają rozpoznanie choroby i zastosowanie właściwej terapii. Wytyczne te obejmują zasadniczo 3 składowe. Pierwszą stanowi analiza historii występowania bólu przewlekłego, występującego nieustannie od

ponad 3 miesiące. Kolejnym kryterium jest obecność bólu w co najmniej 11 z 18 możliwych punktów tkliwości. Natomiast ostatnim elementem jest występowanie symptomów klinicznych, takich jak: chroniczne zmęczenie, obniżenie jakości życia, bezsenność, deficyty uwagi, nadwrażliwość sensoryczna, poranna sztywność mięśniowa oraz depresja bądź lęk. Występowanie wszystkich czynników jednocześnie pozwala z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić u osoby diagnozowanej obecność zespołu fibromialgii [12].

Charakterystycznym objawem FM jest przewlekły oraz rozległy ból, którego nie da się powiązać z innym zaburzeniem układu mięśniowo-kostnego. Ból ten jest definiowany jako „rozlany” na wszystkie płaszczyzny ciała, obejmujący tułów po obu jego stronach oraz powyżej i poniżej talii. Pacjenci opisują swój stan jako ból całego ciała. Jest on często rozlany na mięśnie, czasem pojawiają się również obrzęki i bóle stawów. Jednakże dla FMS zapalenie stawów, związane np. z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) czy zapaleniem kości, nie jest typowe [10–12]. Diagnostyka różnicowa FM nie jest ostatecznie skomplikowana. Choroby układowe i reumatyczne można wykluczyć na podstawie wywiadu chorobowego, badania fizykalnego oraz badań laboratoryjnych. Ponadto, rozpoznanie fibromialgii nie wyklucza tych chorób jako potencjalnie z nią współwystępujących.

### **Terapia FMS**

Fibromialgia, jako schorzenie o złożonej patogenizie, wymaga wielokierunkowego leczenia, które obejmuje nie tylko ból, ale także inne objawy i jednostki chorobowe, które jej towarzyszą. Aktualnie na świecie tylko trzy leki uzyskały rejestrację w leczeniu FM.

Pregabalina, która jest lekiem przeciwpadaczkowym, zarejestrowana została jako pierwsza (2007). Dwa pozostałe leki, duloksetyna (2008) i milnacipran (2009), należą do leków przeciwdepresyjnych. Oprócz ww. można stosować leki z innych grup farmakologicznych, jednakże skuteczność tych ostatnich jest dyskusyjna [1, 13].

### **Metody niefarmakologiczne**

Poza postępowaniem farmakologicznym istnieją niefarmakologiczne metody walki z fibromialgią. Do zabiegów, które najskuteczniej poprawiają stan zdrowia należą ćwiczenia aerobowe i trening siłowy. Dla większości rodzajów bólu przewlekłego skuteczne okazują się ćwiczenia, takie jak aerobik lub pływanie, które przy stopniowej progresji intensywności treningów prowadzą do wzmacnienia mięśni [14, 15].

### **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)**

Badania kliniczne dowodzą, że skuteczne w leczeniu fibromialgii mogą okazać się amitryptylina oraz jej aktywny metabolit – nortryptylina (zaliczane do TLPD) [13]. Amitryptylina podawana przed snem w dawce 25 mg, po 6–8 tygodniach stosowania łagodziła ból, zaburzenia snu oraz uczucie zmęczenia [12]. Podobne efekty obserwowane były po nortryptylinie, która dodatkowo, w porównaniu z amitryptyliną, rzadziej dawała jako działanie niepożądane hipotonię ortostatyczną. Cyklobenzapryna, związek podobny strukturalnie do amitryptyliny, ale wykorzystywany w leczeniu jako lek miorelaksacyjny, podawana w dawce dobowej 30 mg tuż przed snem, prowadziła do podobnie korzystnych efektów co amitryptylina [7, 16, 17].

### **Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)**

W badaniach skuteczności działania duloksetyny, milnacipranu oraz wenlafaksyny (SNRI) w terapii FM wykazano, że w grupie osób, które zakończyły leczenie duloksetyną redukcja bólu w porównaniu z grupą placebo następowała już po pierwszym tygodniu jej przyjmowania w dawkach 60 mg lub 120 mg. Po trzech i po sześciu miesiącach leczenia obserwowano istotne zahamowanie bólu przewlekłego, jak również poprawę ogólnego stanu psychofizycznego pacjentów [16, 18, 19]. W badaniach obejmujących chorych z FM, którym podawano milnacipran w dawce dobowej 100 lub 200 mg, wykazano, że lek stosowany przez kilka miesięcy istotnie hamował ból, znosił objawy zespołu chronicznego zmęczenia oraz poprawiał nastrój [20]. Wyniki badań prowadzonych z użyciem wenlafaksyny były sprzeczne, co sprawiło, że lek ten nie uzyskał rekomendacji w leczeniu zespołu fibromialgii [21].

### **Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)**

Badania przydatności w terapii fibromialgii selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny objęły citalopram, escitalopram, sertralinę, paroksetynę i fluoksetynę. Obserwacje osób przyjmujących SSRI pokazały, że skuteczność tych leków w monoterapii choroby jest wątpliwa [16, 21]. Jednakże wśród pacjentów dotkniętych tym problemem, ból jest tylko jednym z objawów FM. Około 20–30% chorych cierpi na depresję, zatem wykorzystanie leków tej grupy może dawać

wymierne korzyści związane ze zmniejszeniem towarzyszących zaburzeń psychicznych.

### **Reboksetyna**

Reboksetyna należy do silnych i wybiórczych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI), z niewielkim wpływem na wychwyt zwrotnej serotoniny. Modułacja struktur noradrenergicznych za sprawą reboksetyny prowadzi do złagodzenia bólu i objawów zespołu chronicznego zmęczenia u osób z FM [21].

### **Leki przeciwpadaczkowe**

Pregabalina jest pierwszym zatwierdzonym przez FDA lekiem do leczenia zespołu fibromialgii. Mechanizm jej działania polega na łączeniu się z podjednostką alfa-2-delta napięciозależnego, błonowego kanału wapniowego. Zmniejsza się zatem dopływ jonów wapniowych do zakończeń nerwowych, co powoduje spadek uwalniania neuroprzekazników, takich jak glutaminian i substancja P. Wydaje się, że mechanizm ten może być odpowiedzialny na efekt przeciwbólowy i skuteczność terapeutyczną leku u pacjentów z zespołem fibromialgii [7, 17, 22].

### **Tramadol**

Skuteczność tramadolu w FMS wykazano zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z paracetamolem. Tramadol zastosowany w dawce 37,5 mg z paracetamolem w dawce 325 mg prowadził do zmniejszenia bólu u ok. 50% pacjentów w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, gdzie efekt przeciwbólowy odnotowano u ok. 18% [13, 23]. Uważa się, że w działaniu tym podstawową rolę odgrywa wzrost poziomu NA i 5-HT w drogach zstępujących przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym [23]. Uzyskany efekt przeciwbólowy i dobra tolerancja tramadolu stanowią podstawę do rekomendowania tego leku w terapii fibromialgii.

### **Naltrekson**

Wykazano, że podawanie naltreksonu pacjentom ze zdiagnozowaną fibromialgią prowadziło do redukcji bólu, objawów zmęczenia, poprawy jakości snu oraz podniesienia nastroju [24]. Hiperalgezia obserwowana u chorych z FMS prawdopodobnie ma związek z procesem aktywacji mikrogleju prowadzącym do zwiększonej syntezy, a następnie oddziaływania na neurony czynników prozapalnych, takich jak: cytokiny, aminokwasy pobudzające oraz tlenek azotu (NO). Uważa się, że naltrekson, wiążąc się z niestereoselektywnym receptorem TLR-4

(*toll-like receptor*) zaangażowanym w aktywowanie mikrogleju, blokuje tę sygnalizację. Prowadząc do up-regulacji receptorów  $\mu$ -opiodowych, znosi uczucie bólu, które u pacjentów z FM jest efektem zaburzeń między mikroglejem i układem nocyceptywnym [7].

### **Ketamina**

Wiadomo, że antagoniści receptora glutaminergicznego typu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), poza hamowaniem bólu, wykazują również właściwości neuroprotektcyjne. Spośród przebadanych w tym kierunku związków znaczną skuteczność w walce z bólem towarzyszącym FM wykazała ketamina. Rezultaty zastosowania dekskrometofanu były natomiast niespójne i niejednoznaczne [17, 25].

### **Tyzanidyna**

Lek ten należy do agonistów presynaptycznych receptorów  $\alpha 2$ -adrenergicznych. Próby zastosowania tyzanidyny w fibromialgii zaowocowały obserwacjami, że lek ten znacznie zmniejsza ból, poprawia jakość snu oraz jakość życia. Wykazano również, że tyzanidyna podana pacjentom z FM obniża stężenie substancji P w płynie mózgowo-rdzeniowym [7].

### **Nabilon**

Wśród kannabinoidów uwagę zwracają nabilon i dronabinol. Randomizowane badanie kliniczne (2008) przeprowadzone w celu określenia skuteczności terapii nabilonem u chorych dotkniętych FM wykazało istotne zmniejszenie bólu i lęku oraz znaczącą poprawę jakości życia [7, 26].

### **Raloksyfen**

Raloksyfen jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego SERM. Podawany kobietom w okresie menopauzalnym (grupa liczyła 100 osób) w jednorazowej dawce 60 mg istotnie hamował ból i zmęczenie, zmniejszał liczbę wrażliwych punktów tkliwości, regulował sen oraz przywracał normalną aktywność ruchową. Reakcja na lek podawany przez 16 tygodni była około 4-krotnie wyższa niż na placebo, które otrzymywała grupa kontrolna. Wydaje się, że raloksyfen może stanowić ciekawą propozycję w terapii FM [27].

### **Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe**

Pacjenci z rozpoznaną FM często sięgają po leki należące do klasycznych niesteroidowych leków

przeciwzapalnych (NLPZ) oraz paracetamol. Od dawna wiadomo, że fibromialgia nie ma komponenty zapalnej, stąd stosowanie NLPZ w monoterapii FM traktuje się jako działanie bezcelowe [17]. Potwierdza to m.in. badanie, w którym zastosowany ibuprofen w dawce dobowej 600 mg (4×150 mg) nie zmniejszał bólu [17]. Jednakże dodanie alprazolamu do terapii ibuprofenem spowodowało niewielkie zmniejszenie dolegliwości, głównie w zakresie jakości snu [21].

Terapia złożona z NLPZ i koanalgetyków jest coraz częściej wykorzystywana w walce z różnymi rodzajami bólu przewlekłego. Doniesienia na temat wykorzystania jej w terapii FMS są nieliczne. Badania z podaniem amitryptyliny i naproksenu pokazały znaczną redukcję bólu. Efektu tego nie uzyskano natomiast po samym naproksenie [13].

Mimo iż skuteczność NLPZ w terapii FM nie jest wystarczająco udokumentowana, nie powinno to przekreślać faktu, iż stosowane w leczeniu bólu wynikającego z chorób współistniejących z fibromialgią oraz wykorzystane podczas rehabilitacji pacjentów dotkniętych FM dają wymierne korzyści lecznicze.

### Pochodne benzodiazepiny

Badania tej grupy leków objęły pacjentów, u których zastosowano temazepam, alprazolam oraz bromazepam. Wykazano, że leki te znosiły bezsenność, ale nie wpływały na odczuwanie bólu. Łączne zastosowanie alprazolamu i ibuprofenu powodowało natomiast zmniejszenie wrażliwości w punktach bolesnych i poprawę jakości życia chorych z FMS [7, 17, 21]. Benzodiazepiny nie są jednakże polecane w zespole fibromialgii. Nie tylko nie zmniejszają bólu, ale wnoszą ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia oraz zaburzają architekturę snu, co prowadzi do obniżenia jego jakości [7, 17].

### Hormon wzrostu

Zastosowanie hormonu wzrostu u pacjentów z FM w postaci podskórnych iniekcji powodowało istotne zniesienie bólu, poprawę jakości snu oraz poprawę jakości życia (porównanie do placebo). Jednakże wysoki koszt terapii sprawił, że nie podjęto długoterminowych badań preparatu. Wydaje się jednak, że u pacjentów z rozpoznaną fibromialgią może to być obiecujące rozwiązanie terapeutyczne [21, 28].

### Podsumowanie

Fibromialgia jest złożoną jednostką chorobową, w której oprócz przewlekłego bólu występują liczne dolegliwości somatyczne. Należą do nich m.in.

zaburzenia snu, uczucie ciągłego zmęczenia, sztywność mięśniowa, a także zaburzenia psychiczne, takie jak depresja lub osłabienie funkcji poznawczych.

Diagnostyka FM jest niezwykle trudna, ponieważ nie ma specyficznych badań wskazujących na to schorzenie. Rozpoznanie fibromialgii opiera się na wywiadzie, w którym kluczową wskazówką jest stwierdzenie bólu trwającego bezustannie przez co najmniej 3 miesiące oraz wykazanie podczas badania palpacyjnego zwiększonej wrażliwości bólowej w 11 z 18 punktów tkliwych umieszczonych na ciele człowieka.

Hipotezy dotyczące mechanizmu powstawania zespołu fibromialgii są różne, jednakże żadna z nich nie wyjaśnia jednoznacznie istoty schorzenia. Wśród istotnych czynników składających się na patogenę choroby znajdują się m.in. zaburzenie funkcji centralnych układów serotonergicznego i noradrenergicznego oraz nadmierne zaangażowanie neuropeptydu P, odpowiedzialnego za przekaz informacji w drogach przewodzenia bólu. Zmiany te mogą powstać na skutek zaburzeń funkcji układu vegetatywnego oraz mogą mieć podłoże genetyczne. Wśród czynników zewnętrznych, które mogą sprzyjać powstawaniu fibromialgii wymienia się również urazy (mechaniczne, psychiczne), a także przewlekły stres oraz osłabienie odporności.

Biorąc pod uwagę różne przyczyny i prawdopodobne mechanizmy leżące u podłoża choroby, sądzi się, że w jej terapii mogą być stosowane leki z różnych grup farmakologicznych. Jednakże w leczeniu fibromialgii istotną skuteczność wykazano jedynie po zastosowaniu pregabaliny, duloksetyny i milnacipranu, które obecnie zarejestrowane są przez FDA do leczenia tej jednostki chorobowej. Korzystne efekty w łagodzeniu objawów charakterystycznych dla FMS uzyskano także, stosując gabapentynę, tramadol, jak również amitryptylinę i tyzanidynę.

Należy podkreślić, że klasyczne leki przeciwbólowe i przeciwzapalne nie stanowią grupy środków wnoszących istotną rolę w zmniejszaniu objawów zespołu fibromialgii. Uzupełnieniem farmakoterapii mogą (i powinny być) ćwiczenia fizyczne. Wg niektórych badaczy i klinicystów stanowią one podstawę terapii FM, która dopiero razem ze środkami farmakologicznymi może wywołać pożądany efekt terapeutyczny.

Otrzymano: 2014.02.03 · Zaakceptowano: 2014.02.13

### Piśmiennictwo

1. Clauw D.J.: Fibromyalgia: An overview. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122: S3–S13.
2. Goldenberg D.L.: Pain/Depression Dyad: A key to a better understanding and treatment of functional somatic syndromes. *The American Journal of Medicine*, 2010, 123: 675–682.
3. Marcus D.A.: Fibromyalgia: diagnosis and treatment options. *Gender Medicine*, 2009, 6: 139–152.

4. Buskila D., Sarzi-Puttini P.: Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8: 218–227.
5. Ablin J., Neumann L., Buskila D.: Pathogenesis of fibromyalgia – A review. *Joint Bone Spine*, 2008, 75: 273–279.
6. Bradley L.A.: Pathophysiology of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122: S22–S30.
7. Schmidt-Wilcke T., Clauw D.J.: Pharmacotherapy in fibromyalgia (FM) – Implications for the underlying pathophysiology. *Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 127: 283–294.
8. Philips K., Clauw D.J.: Central pain mechanisms in chronic pain states – Maybe it is all in their head. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2011, 25: 141–154.
9. Buskila D., Atzeni F., Sarzi-Puttini P.: Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity Reviews*, 2008, 8: 41–43.
10. Goldenberg D.L.: Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122: S14–S21.
11. Dellon A.L., Shookster L.A., Maloney C.T., Tucson I., AZ., Ducic I.: Diagnosis of compressive neuropathies in patients with fibromyalgia. *The American Society for Surgery of the Hand*, 2003, 28: 894–897.
12. Marcus D.A.: Fibromyalgia: diagnosis and treatment options. *Gender Medicine*, 2009, 6: 139–152.
13. Goldenberg D.L.: Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2007, 21(3): 499–511.
14. Sanudo B., Galiano D., Carrasco L., Blagojevic M., De Hoyo M., Saxton J.: Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *American Congress of Rehabilitation Medicine*, 2010, 91: 1838–1843.
15. Terhorst L., Schneider M.J., Kim K.H., Goozdich L.M., Stille C.S.: Complementary and alternative medicine in the treatment of pain in fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 2011, 34: 484–496.
16. Smith H.S., Barkin R.L.: Fibromyalgia Syndrome: A discussion of the syndrome and pharmacotherapy. *American Journal Therapeutics*, 2010, 17(4): 418–439.
17. Arnold L.M.: Strategies for managing fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122: 31–43.
18. Russell I.J., Mease P.J., Smith T.R., Kajdasz D.K., Wohlreich M.M., Detke M.J., Walker D.J., Chappell A.S., Arnold L.M.: Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 2008, 136: 432–444.
19. Russell I.J., Mease P.J., Wilste C.G., Kajdasz D.K., Wohlreich M.M., Detke M.J., Walker D.J., Chappell A.S.: Long-term safety, tolerability, and efficacy of duloxetine in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, 39: 454–464.
20. Mease P.J.: Further strategies for treating fibromyalgia: The role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122: 44–55.
21. Rao S.G.: Pharmacological therapies in fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2003, 17(4): 611–627.
22. Siler A.C., Gardner H., Yanit K., Cushman T., McDonagh M.: Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 2011, 12(4): 407–415.
23. Bennett R.M., Kamin M., Karim R., Rosenthal N.: Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Medicine*, 2003, 114: 537–545.
24. Younger J., Noor N., McCue R., Mackey S.: Low-Dose Naltrexone for the treatment of fibromyalgia findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65(2): 529–538.
25. Wurtman R.J.: Fibromyalgia and the complex regional pain syndrome: similarities in pathophysiology and treatment. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2010, 59: 37–40.
26. Skrabek R.Q., Gamimova L., Ethans K., Perry D.: Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 2008, 9(2): 164–173.
27. Sadreddini S., Molaeeafard M., Noshad H., Ardalan M., Asadi A.: Efficacy of raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women. *European Journal of Internal Medicine*, 2008, 19: 350–355.
28. Buskila D.: Drug therapy. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 1999, 13(3): 479–485.
29. <http://reumatologia.mp.pl/choroby/show.html?id=63742> 29.01.2014



# Zastosowanie metod analizy termicznej w badaniach polimorfizmu substancji leczniczych i pomocniczych

Anna Czerniecka<sup>1</sup>, Iwona Zarzyka<sup>2</sup>, Marcin Skotnicki<sup>3</sup>, Marek Pyda<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Katedra Technologii i Materiałoznawstwa Chemicznego, Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska im. Ignacego Łukasiewicza

<sup>2</sup> Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska im. Ignacego Łukasiewicza

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup> ATHAS-MP Company, Knoxville, TN 37922, USA

Adres do korespondencji: Anna Czerniecka, Katedra Technologii i Materiałoznawstwa Chemicznego, Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska im. Ignacego Łukasiewicza, al. Powstańców Warszawy 6, 35-959 Rzeszów, e-mail: anna\_czerniecka@poczta.fm

## Wstęp

Polimorfizm to zjawisko występowania danej substancji w stanie stałym w różnych formach krystalicznych, mających ten sam skład chemiczny, o odmiennych właściwościach fizycznych oraz niektórych właściwościach chemicznych [1]. Zjawisko polimorfizmu odnosi się wyłącznie do materii w stałym stanie skupienia [2].

Istnienie polimorfów, czyli odmian krystalicznych, jest wynikiem różnego rodzaju „upakowania” atomów w sieci krystalicznej, z osiągnięciem jak najmniejszej entalpii topnienia w danych warunkach ciśnienia i temperatury [3]. Obecność form polimorficznych oznacza, że różnice energii pomiędzy poszczególnymi odmianami są znikome [4]. Polimorfy wykazują te same właściwości fizykochemiczne w stanie ciekłym oraz gazowym, lecz odmienne w stanie stałym.

Różnice we właściwościach fizykochemicznych polimorfów dotyczą głównie temperatury topnienia, rozpuszczalności, twardości oraz gęstości [3]. Zmiana rozpuszczalności substancji leczniczej wywiera bezpośredni wpływ na zmianę jej biodostępności, a tym samym decyduje o jej aktywności terapeutycznej. Stąd też polimorfizm jest niezwykle ważnym zjawiskiem z punktu widzenia analizy i technologii farmaceutycznej, gdyż w wyniku procesu technologicznego (np. mielenie, suszenie) czy też przechowywania leku może dojść do zmiany struktury zarówno substancji leczniczej (API), jak i substancji pomocniczych. Zainteresowanie zjawiskiem polimorfizmu wzrosło, gdy zaobserwowano je wśród

## Application of thermal analysis methods to the study of polymorphism phenomenon of active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients

The physico-chemical properties of substances are changing influenced by temperature. Observations of these changes undergoing temperature influence is one of the basic investigations in the preformulation phase of a new drug. Detection of polymorphism phenomenon is crucial because specific polymorphic forms are durable in determine thermodynamic conditions.

In this paper, the polymorphism phenomenon was analysed on the basis of active pharmaceutical ingredient (API): indomethacin, losartan potassium and excipient – polylactide. The paper presented our own research concerning losartan potassium and literature research concerning other aforementioned substances.

In order to determined thermal properties of losartan potassium, investigations with using differential scanning calorimetry (DSC), temperature-modulated differential scanning calorimetry (TMDSC) and thermogravimetric analyses were performed. These methods were used to determine thermodynamic parameters of polymorphic transformation, degradation process, melting/crystallization and glass transition. TMDSC measurements showed the irreversibility of polymorphism process.

**Keywords:** polymorphism, thermal analysis, indomethacin, losartan potassium, polylactide.

© Farm Pol, 2014, 70(3): 153–164

substancji farmaceutycznych. Powszechnie znane są fakty wycofania z obrotu w końcu lat 90. poprzedniego stulecia leku przeciwwirusowego – ritonawiru (Norvir®), jak również w latach 2010–2011 dwuskładnikowego preparatu przeciwnadciśnieniowego zawierającego irbesartan – Avalide®,

z powodu pojawienia się trudno rozpuszczalnych form polimorficznych substancji leczniczych [4, 5].

Formy polimorficzne są trwale w określonych warunkach termodynamicznych. Najlepiej poznany przykładem dla zjawiska polimorfizmu jest węgiel, który może występować w postaci grafitu, diamentu, fulerenów, nanorurek oraz grafenu [1, 6].

Z fizycznego punktu widzenia odmiany polimorficzne nie są różnymi stanami skupienia, lecz wynikają one z przeobrażenia jednej substancji krystalicznej w drugą, o innej symetrii, co nazywane jest polimorficznym przejściem fazowym. Jest to tzw. przemiana pierwszego rzędu. Transformacje tego typu zależą od termicznej historii próbek (od szybkości ogrzewania i chłodzenia), która sprawia, że dany związek może występować w różnych odmianach polimorficznych w tej samej temperaturze [3].

Zazwyczaj związek chemiczny może tworzyć kilka odmian polimorficznych. Przemiana jednej formy w drugą może mieć charakter odwracalny (przejście enancjotropowe) lub nieodwracalny (jednokierunkowe przejście monotropowe). Przemiany enancjotropowej należy spodziewać się poniżej temperatury topnienia każdej z krystalicznych postaci badanej substancji. Przejście jednej odmiany polimorficznej w drugą jest przykładem równowagi jednoskładnikowego układu fazowego (faza stała-faza stała, *solid-solid transition*), która jest określana przez temperaturę przemiany przy zadanym ciśnieniu. W wypadku gdy jedna postać krystaliczna jest trwalsza od pozostałych w całym zakresie temperatury (aż do momentu topnienia formy polimorficznej o najwyższej temperaturze topnienia), to przemiana ta jest przemianą monotropową [2].

Przemianą nieodwracalną jest również egzotermiczna przemiana monotropowa formy metastabilnej (formy nietrwalej, metatrwalej) w postać stabilną w fazie stałej. Forma metastabilna charakteryzuje się większą rozpuszczalnością i niższą temperaturą topnienia od postaci stabilnej. Ciepło przemiany fazowej formy o niższej temperaturze topnienia jest mniejsze niż wysokotopliwej fazy stabilnej, w wypadku gdy różnice temperatury topnienia obu form nie przekraczają 20 °C. Fazę metastabilną można otrzymać poprzez krystalizację z ciekłej postaci, np. podczas szybkiego chłodzenia.

Przykładem przemiany odwracalnej jest przemiana enancjotropowa, która zachodzi podczas endotermicznego przejścia formy o niższej temperaturze topnienia w formę o wyższej wartości tej temperatury. W rezultacie ciepło przemiany fazowej formy o niższej temperaturze topnienia jest większe niż ciepło topnienia formy wysokotopliwej (tzw. formy I lub formy  $\alpha$ ). Postaci niestabilne opisane są odpowiednio w kolejności obniżającej się temperatury przejścia fazowego jako formy II i III lub formy  $\beta$  i  $\gamma$  [3].

### Polimorfizm a pseudopolimorfizm

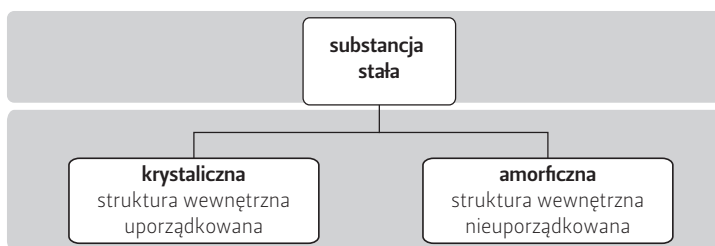
Polimorfizm, jak już wspomniano, jest zjawiskiem odnoszącym się do krystalicznego ciała stałego i wyraża jego zdolność do występowania w różnych formach krystalicznych. Natomiast substancje wykazujące się nieuporządkowaną strukturą (niekrystaliczną) nazywane są amorficznymi. Związki te są jednak mniej stabilne. Substancje amorficzne wykazują mniejszą gęstość, większą rozpuszczalność, szybciej sublimują, a także są bardziej higroskopijne niż ich krystaliczne odpowiedniki [3].

Podczas procesów technologicznych związki krystaliczne mogą być poddawane procesowi mielenia, dyspersji lub liofilizacji, co może prowadzić do powstania substancji amorficznych.

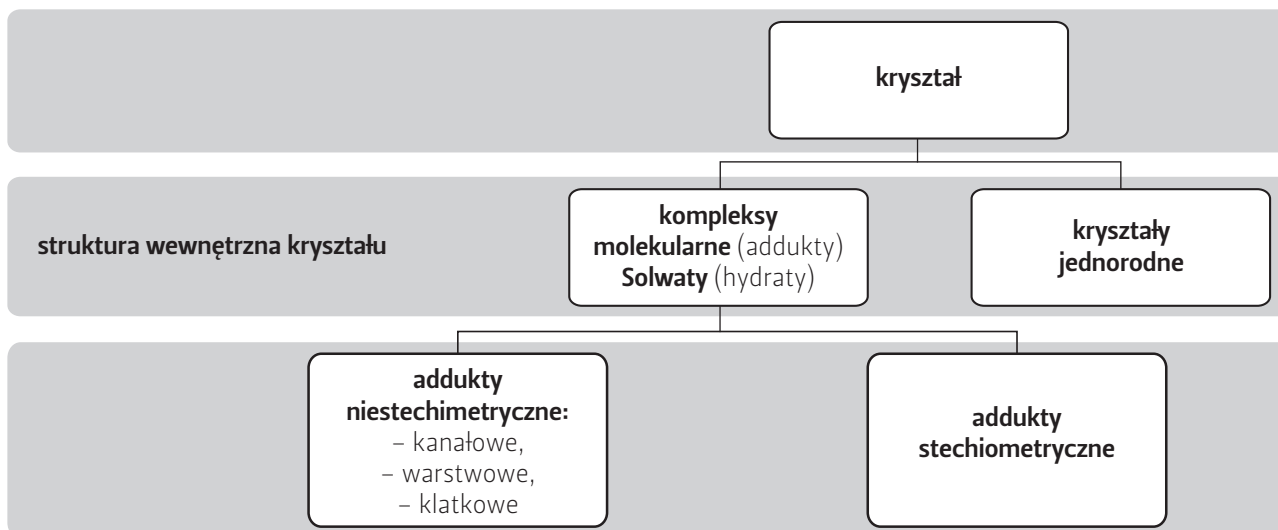
W stanie stałym atomy w cząsteczce mogą być ułożone w jednej z siedmiu podstawowych form krystalicznych, tzn. trójskośnej, jednoskośnej, rombowej, tetragonalnej, trygonalnej, heksagonalnej lub regularnej. W tym stanie cząsteczki mogą również krystalizować w układzie nieuporządkowanym, przypadkowym, tworząc fazę bezpostaciową (amorficzną). Posiadają wówczas tzw. symetrię uporządkowania bliskiego zasięgu (**rycina 1**) [1].

Obserwując strukturę wewnętrzną badanej cząsteczki, można stwierdzić obecność jednorodnej struktury krystalicznej, tzn. identycznych kryształów, jak również kompleksy molekularne (addukty) lub solwaty (**rycina 2**).

W wypadku zaistnienia zjawiska polimorfizmu w badanej substancji, można mówić o dwóch głównych odmianach: tzw. polimorfach rzeczywistych oraz pseudopolimorfach [1, 7–11]. Terminem „polimorfy rzeczywiste” określane są substancje aktywne występujące w dwóch lub więcej fazach krystalicznych, które mają różne ułożenie oraz odmienne konformacje cząsteczek w kryształach, ale nie posiadają cząsteczek rozpuszczalnika w swojej strukturze [7–11]. Natomiast pod pojęciem „pseudopolimorfy”, czyli solwaty, rozumie się formy krystaliczne, które zawierają stechiometryczną lub niestechiometryczną ilość rozpuszczalnika. Jeśli użytym rozpuszczalnikiem jest woda, noszą one nazwę hydratów [8].



**Rycina 1.** Podział substancji stałych [A. Czerniecka, I. Zarzyka, M. Skotnicki, M. Pyda]



Rycina 2. Podział kryształów w oparciu o strukturę wewnętrzną [A. Czerniecka, I. Zarzyka, M. Skotnicki, M. Pyda]

Kompleksy molekularne zawierające rozpuszczalnik tworzą się łatwo, ponieważ różne rodzaje cząsteczek potrafią lepiej wypełniać przestrzeń niż cząsteczki identyczne. Przypuszcza się, że jest to spowodowane symetrią adduktu, zmianami konformacyjnymi wywołanymi utworzeniem tego adduktu, a także zdolnością do tworzenia wiązań wodorowych pomiędzy rozpuszczalnikiem a związkiem aktywnym biologicznie [3, 7].

Istnieje także postać solwatów desolvatowanych, które są kryształami i, jak sama nazwa wskazuje, powstają poprzez desolvatację solwatów. Posiadają one strukturalne właściwości kryształów, lecz charakteryzują się mniej uporządkowaną budową [3, 7].

### Wykorzystanie zjawiska polimorfizmu w farmacji

Firmy farmaceutyczne przeprowadzają badania, które mają na celu wykrycie lub zaprojektowanie form polimorficznych substancji aktywnych i pomocniczych. Badania te wynikają z konieczności poznania właściwości substancji farmaceutycznej oraz z potrzeby sporządzenia opisu diagnostyki polimorficznej w dokumentacji rejestracyjnej leków.

Jedną z najważniejszych konsekwencji występowania form polimorficznych substancji farmaceutycznych jest ich różna biodostępność. Ma to wpływ na biofarmaceutyczną klasyfikację leków (*Biopharmaceutics Classification System*, BCS) [3].

W wypadku substancji posiadających postaci polimorficzne, które są termodynamicznie nietrwałe, transformacja jednej formy w drugą przebiega bardzo wolno. Taka postać jest bardzo pożądana, w przeciwieństwie do szybko powstającej trwałej odmiany polimorficznej. Zazwyczaj najtrwalsza forma posiada najwyższą temperaturę topnienia oraz

mniejszą rozpuszczalność w stosunku do pozostałych postaci. Zauważono, że odmiana najtrwalsza termodynamicznie posiada najmniejszą wartość entalpii przy danej temperaturze i ciśnieniu. Przemiana nietrwałej formy badanej substancji w jej trwałą postać stała się podstawowym problemem w biodostępności danego leku ze względu na to, że szybkość rozpuszczania jest proporcjonalna do rozpuszczalności. W praktyce farmaceutycznej przyjęto zasadę, że jako substancję czynną wybiera się zazwyczaj taką jej postać, która jest termodynamicznie trwała w temperaturze pokojowej. Dzięki temu uzyskuje się pewność, że w gotowej postaci leku nie nastąpi przemiana jednej formy polimorficznej w drugą [2].

Szybkość wchłaniania substancji aktywnej biologicznie z podanego doustnie leku zależy od szybkości jej rozpuszczania. Zależność ta powoduje, że różne postaci polimorficzne, różniące się szybkością rozpuszczania, mogą wykazywać różną biodostępność. Ponadto jedna z odmian polimorficznych może mieć pożądaną działanie terapeutyczne, a inna nie. Dzieje się tak z powodu małej rozpuszczalności, a zatem i małej szybkości wchłaniania. W rezultacie nie zostanie uzyskane odpowiednie stężenie substancji leczniczej. Przypadek taki można zaobserwować na przykładzie indometacyny. Odmiana  $\gamma$  w stosunku do odmiany  $\alpha$  wykazuje większą aktywność i mniejszą toksyczność [12].

Znanych jest wiele substancji farmaceutycznych, które mogą posiadać różne formy krystaliczne. W wypadku krystalizacji polimorficznej substancji leczniczej ustala się w roztworze stan równowagi, prowadzący zazwyczaj do powstania tylko jednej odmiany polimorficznej. Wpływ na powstającą formę polimorficzną ma rodzaj rozpuszczalnika, szybkość krystalizacji, obecność innych substancji, mieszanie, a także stężenie roztworu. Zmiana jednego z tych czynników może doprowadzić do transformacji

odmian polimorficznych [12]. Transformacja jednej formy w drugą może przebiegać z różną szybkością podczas procesu suszenia, przechowywania substancji, a także podczas przetwarzania czy tabletkowania (siła zgniatania). Problemy związane z przemianą jednej formy krystalicznej w drugą mają szczególne znaczenie w przypadku preparatów zawierających duże dawki substancji leczniczej. Ze względu na możliwość niepożądaną zmiany jednej formy krystalicznej w drugą, wszystkie analizy odmian polimorficznych (jakościowe i ilościowe) muszą być przeprowadzone we wczesnym etapie badań substancji aktywnych i formy leku [3].

### Metody analizy termicznej stosowane do badania polimorfizmu

Badanie wielopostaciowości danego związku chemicznego rozpoczyna się od uzyskania jego odmian polimorficznych poprzez krystalizację. Jeżeli chodzi o metody analizy termicznej, to w diagnostyce polimorficznej i pseudopolimorficznej wykorzystywane są odpowiednio różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC) i termograwimetria (TGA). Coraz częściej też używa się również temperaturowo modulowanej różnicowej kalorymetrii skaningowej (TMDSC). Ponadto zjawisko polimorfizmu można badać za pomocą metod spektralnych, to jest: FTIR czy dyfrakcji rentgenowskiej (metoda szerokokątowego rozpraszania promieni rentgenowskich – WAXS). Przykładowe zastosowanie tych metod omówiono na przykładzie polilaktydu w dalszej części artykułu. Główny nacisk w niniejszej pracy położono natomiast na zastosowanie metod analizy termicznej w badaniu form polimorficznych.

Termograwimetria (*Termogravimetry Analysis*, TGA) to metoda umożliwiająca ustalenie zmian masy próbki w określonych warunkach pomiarowych przy zadanym programie temperaturowym lub czasowym. Jest ona używana w celu określenia składu materiałów oraz ich stabilności cieplnej w zakresie temperatury do 1000°C. Za pomocą komory wagowej lub wagi termograwimetrycznej (termowaga) mierzy się zmianę masy danej substancji w zależności od zmian temperatury lub upływu czasu. Termowaga może być wyposażona w piec elektryczny lub promiennik podczerwieni oraz rejestrator zmian masy próbki w zależności od temperatury lub czasu nagrzewania. Pomiar TGA prowadzi się w atmosferze utleniającej (O<sub>2</sub>, powietrze) lub w atmosferze obojętnej (N<sub>2</sub>, Ar). Program temperaturowy ustala się tak, aby szybkość zmiany masy próbki (zwykle ubytku masy) w czasie przemiany (odwracalnej reakcji chemicznej) była stała. Ubytek masy nie może być większy niż zaprogramowana wartość progowa. Wynikiem pomiarów termograwimetrycznych jest krzywa TGA, która przedstawia zależność masy próbki od czasu i/lub temperatury.

W TGA można obserwować zarówno przyrost, jak i ubytek masy. Jej wzrost może być spowodowany reakcją utleniania niezwiązaną z dysocjacją czy reakcją chemiczną badanej substancji z gazem, w obecności którego prowadzony jest pomiar. Powodem wzrostu masy może być również zachodzący proces adsorpcji. Natomiast przyczyną ubytku masy upatruje się w związku z procesem sublimacji, parowania, rozkładu, dehydratacji, desorpcji, utleniania połączonego z wydzielaniem gazowych produktów czy w dysocjacji termicznej wynikającej z utraty przez próbkę wody lub dwutlenku węgla [13].

Standardowa różnicowa kalorymetria skaningowa należy do grupy fizycznych i fizykochemicznych metod analizy termicznej. Opiera się na pomiarze temperatury i strumienia ciepła wydzielanego lub pochłanianego przez badaną substancję w funkcji czasu lub temperatury. Metoda ta wykorzystuje różnicę temperatury pomiędzy próbką badaną i próbką odniesienia, podczas ogrzewania lub chłodzenia ze stałą szybkością. Wyniki pomiaru są otrzymywane jako krzywe zależności zmian strumienia ciepła lub ciepła właściwego w funkcji temperatury lub czasu [14].

### Różnicowa kalorymetria skaningowa

#### Standardowa DSC

Różnicowa kalorymetria skaningowa (*Differential Scanning Calorimetry*, DSC) to metoda analityczna, w której określa się różnicę przepływu strumieni cieplnych dla próbki badanej oraz próbki referencyjnej w wyniku zadania określonego programu temperaturowego, zazwyczaj liniowego, opisanego równaniem:

$$T_b = T_o + qt \quad (1)$$

gdzie:  $T_b$  – temperatura bloku grzewczego,  $T_o$  – temperatura początkowa [K],  $q = (dT/dt)$  – szybkość ogrzewania/chłodzenia [K/min],  $t$  – czas [s].

Odpowiedzią układu na podgrzewanie/chłodzenie jest pochłanianie lub oddawanie przez próbkę ciepła, a dokładniej strumienia cieplnego ( $\Phi$ ). Parametrem mierzonym w DSC jest różnica temperatury między analizowaną próbką (*sample*, S) a próbką odniesienia (*reference sample*, R):

$$\Delta T_{SR} = T_S - T_R \quad (2)$$

gdzie:  $\Delta T_{SR}$  – różnica temperatury między próbką badaną i referencyjną [K],  $T_S$  – temperatura analizowanej próbki [K],  $T_R$  – temperatura próbki referencyjnej [K].

Różnica wyznaczonych wartości temperatury przeliczana jest na różnicę strumieni cieplnych ( $\Phi = K \Delta T_{SR}$ ), przepływających przez obie próbki w trakcie programowanych zmian temperatury:

$$\Delta\Phi_{SR} = \Phi_S - \Phi_R \quad (3)$$

gdzie:  $\Delta\Phi_{SR}$  – różnica strumieni ciepłych przepływających przez próbkę badaną i próbkę odniesienia,  $\Phi_S$  – strumień ciepły przepływający przez analizowaną substancję,  $\Phi_R$  – strumień ciepły przepływający przez próbkę odniesienia.

Wynik pomiaru standardowej DSC przedstawia krzywą zmian strumienia ciepłego,  $\Phi$  (ilość ciepła  $Q=H$  wymieniona przez analizowaną substancję z otoczeniem w jednostce czasu  $dQ/dt$ ) w funkcji czasu ( $t$ ) lub temperatury ( $T$ ):

$$\Phi = dH/dt = K \Delta T_{SR} = mC_p q \quad (4)$$

gdzie:  $H$  – ciepło lub entalpia,  $K$  – stała Newtona,  $m$  – masa,  $C_p$  – ciepło właściwe,  $q$  – stała szybkości ogrzewania/chłodzenia ( $q=const.$ ).

**Rycina 3** przedstawia przykład krzywej strumienia ciepłego z pomiarów DSC dla materiału polimerowego podczas podgrzewania 10 K/min według pracy [15].

Na krzywej DSC (**rycina 3**) pokazane są trzy procesy zachodzące podczas ogrzewania amorficznego polilaktydu (PLA): przejście szkliste, zimna krystalizacja i proces topnienia.

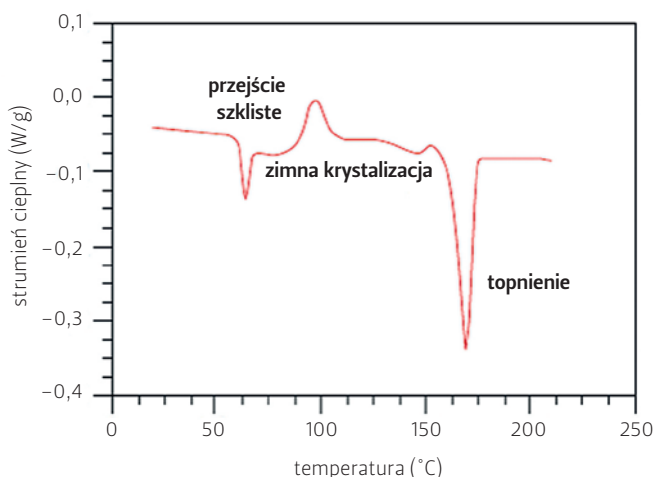
Analiza DSC umożliwia wyznaczenie m.in. strumienia ciepłego, ciepła właściwego czy temperatury i entalpii takich procesów, jak: przejście szkliste, krystalizacja, topnienie, polimorficzne przejście fazowe. Pozwala ona również wyznaczyć następujące funkcje termodynamiczne: entalpię, entropię, funkcję Gibbsa oraz opisuje także kinetykę przejść fazowych.

Za pomocą metody DSC pomiary można prowadzić w szerokim zakresie temperatury, najczęściej od  $-120^\circ\text{C}$  do nawet  $600^\circ\text{C}$ . Program temperaturowy pozwala na podgrzewanie i chłodzenie próbki oraz badania izotermiczne (w stałej temperaturze) [15]. Strumień ciepły, mierzony bezpośrednio w standardowej DSC, można zamienić zgodnie z równaniem (4) na ciepło właściwe ( $C_p$ ), jednocześnie uwzględniając kalibrację eksperymentalnego ciepła właściwego, zwanego też pozornym ciepłem właściwym (*apparent heat capacity*), które obejmuje termodynamiczne ciepło właściwe i ciepło przejścia fazowego.

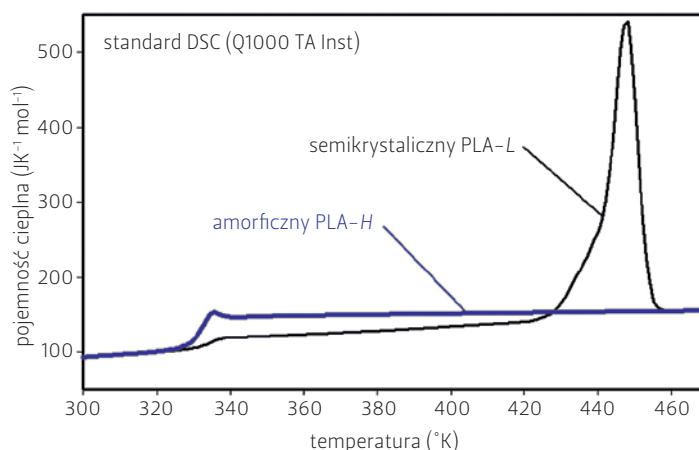
**Rycina 4** przedstawia przykład zmian pozornego ciepła właściwego względem temperatury dla polimeru kwasu mlekowego (PLA).

### Temperaturowo modulowana DSC

Jedną z użytecznych metod analizy termicznej jest również temperaturowo modulowana różnicowa kalorymetria skaningowa (TMDSC), która opiera się na pomiarze efektów ciepłych wynikających z liniowej zmiany temperatury, na którą



**Rycina 3.** Zmiany strumienia ciepłego jako funkcja temperatury dla amorficznego polilaktydu (PLA), mierzone standardową DSC na podstawie pracy [15]



**Rycina 4.** Ciepło właściwe amorficznego i semikrystalicznego polilaktydu (PLA) według [16]

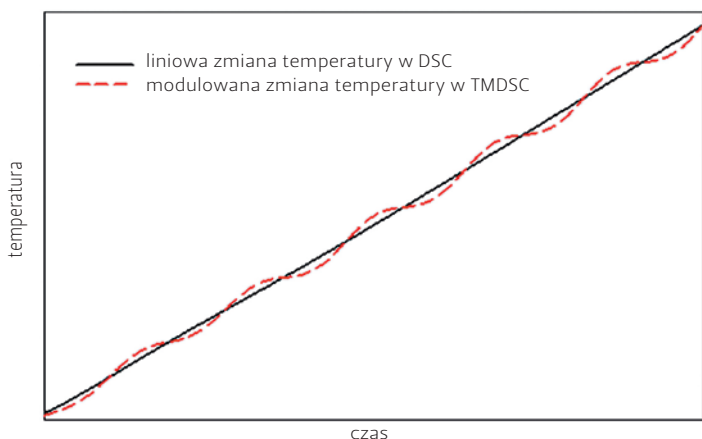
nałożony jest sygnał sinusoidalnej lub innej periodycznej zmiany temperatury.

**Rycina 5** pokazuje zmiany temperatury jako funkcji czasu dla standardowej DSC (linia ciągła) i modulowanej TMDSC (linia przerywana). Zmiany temperatury w TMDSC opisane są za pomocą równania:

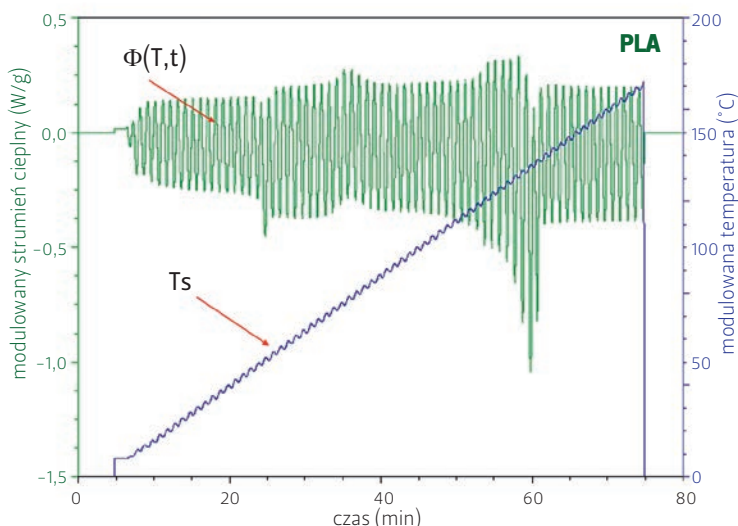
$$T_b(t) = T_0 + tq + A_{Ts} \sin \omega t \quad (5)$$

gdzie  $T_b$  – temperatura bloku grzewczego,  $T_0$  – temperatura początkowa,  $q$  – szybkość podgrzewania,  $t$  – czas,  $A_{Ts}$  – amplituda temperatury próbki,  $\omega$  – kątowa częstotliwość modulacji, ( $\omega = 2\pi/p$ );  $p$  – okres modulacji.

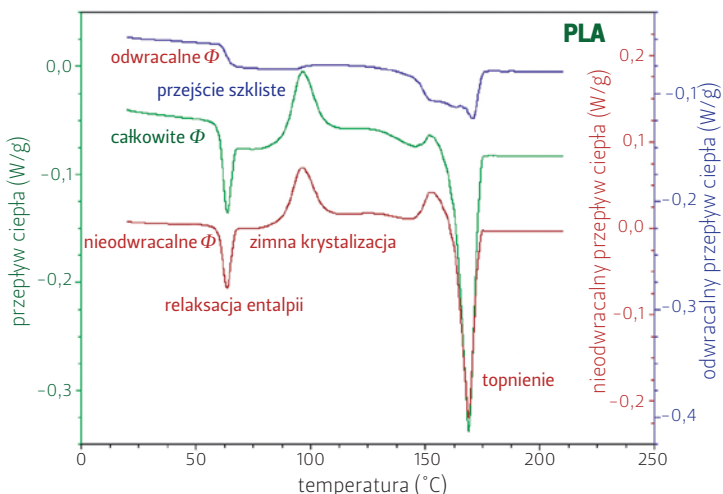
W odpowiedzi na temperaturową modulację otrzymuje się modulowany strumień ciepły. **Rycina 6** przedstawia przykład modulowanego strumienia



**Rycina 5.** Zależność temperatury w funkcji czasu w metodzie DSC (szybkość ogrzewania,  $q = \text{const}$ ) i TMDSC (szybkość ogrzewania jest mierzona za pomocą  $\Delta T_{50}$ ) [A. Czerniecka, I. Zarzyka, M. Skotnicki, M. Pyda]



**Rycina 6.** Modulowany strumień ciepły i modulowana temperatura w funkcji czasu dla PLA [17]



**Rycina 7.** Strumienie ciepłe w funkcji temperatury dla PLA po dekonwolucji [17]

ciepłego w funkcji czasu dla materiału polimerowego – PLA. Na **rycynie 6** są również przedstawione zmiany modulowanej temperatury w czasie.

Do analizy uzyskanych pomiarów modulowanego strumienia ciepłego wykorzystywana jest transformacja Fourier'a. W wyniku dekonwolucji modulowanego strumienia ciepłego otrzymuje się wartości składowe strumienia ciepłego lub ciepła właściwego pochodzące od procesów termodynamicznych (odwrotalnych) i kinetycznych (nieodwrotalnych).

**Rycina 7** przedstawia przykład przebiegu całkowitego strumienia ciepłego (total  $\Phi$ ) oraz uzyskanych po dekonwolucji jego odwrotnej (reversing  $\Phi$ ) i nieodwrotnej składowej (nonreversing  $\Phi$ ).

Matematyczny zapis zależności pomiędzy całkowitym strumieniem ciepłym a wspomnianymi wielkościami przedstawia równanie (6).

$$\frac{dQ}{dt} = C_p \frac{dT}{dt} + f(t, T) \quad (6)$$

gdzie:  $\frac{dQ}{dt}$  – całkowity strumień ciepły [W],  $C_p$  – ciepło właściwe [J/kgK],  $T$  – temperatura bezwzględna [K],  $t$  – czas [s],  $f(t, T)$  – funkcja czasu i temperatury zależna od procesów fizycznych i chemicznych zachodzących w próbce [18].

Dekonwolucja polega na rozdzieleniu splotu wyjściowego funkcji na składowe, które są istotne w dalszych interpretacjach. Otrzymywane są następujące dane wyjściowe:

- odwrotalna składowa ciepła właściwego (pojemność cieplna) (*reversing heat capacity*) opisana jest równaniem (7).

$$C_p = \frac{A_{HF}}{A_{TS} \cdot \omega} \cdot K \left[ \frac{J}{\text{mol} \cdot K} \right] \quad (7)$$

gdzie:  $A_{HF}$  – amplituda strumienia przepływu ciepła,  $A_{TS}$  – amplituda temperatury próbki badanej,  $\omega$  – częstotliwość modulacji [rad/s],  $p$  – okres modulacji [s],  $K$  – stała kalibracji, którą można obliczyć z równania empirycznego (8)

$$K = \sqrt{1 + \tau^2 \cdot (\omega)^2} \quad (8)$$

gdzie:  $\tau$  – czas relaksacji próbki badanej oraz instrumentu [14];

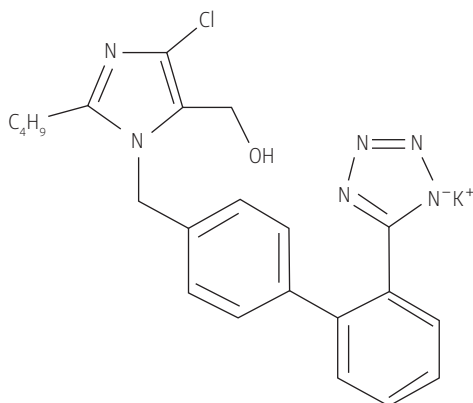
- odwrotalny strumień ciepła:

$$c_p \cdot q [mW] \quad (9)$$

- nieodwrotalny strumień ciepła:

$$HF - c_p \cdot q [mW] \quad (10)$$

Jedną z metod temperaturowo modulowanej różnicowej kalorymetrii skaningowej jest kwaziizotermiczna TMDSC, gdzie stała prędkość ogrzewania ( $q=0$ ) nie występuje. Próbka badana poddawana jest



Rycina 8. Losartanu potasu

periodycznym zmianom temperatury, które oscylują wokół stałej temperatury w trakcie pomiaru.

W metodzie kwaziizotermicznej zmiany temperatury opisane są za pomocą równania 11.

$$T_b(t) = T_o + A_{Ts} \sin \omega t \quad (11)$$

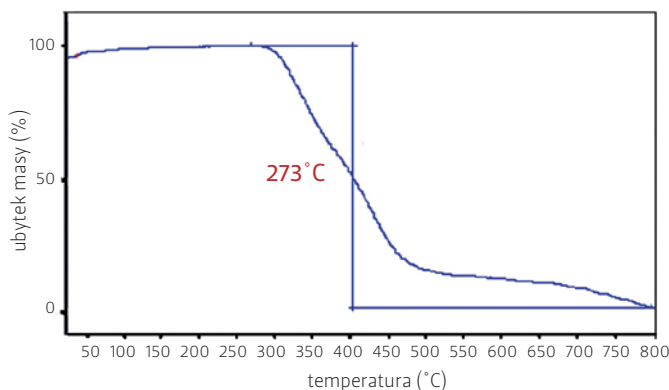
Wynikiem pomiaru metodą kwaziizotermiczną TMDSC jest tylko odwracalne ciepło właściwe  $C_p$  (odwr), które jest wyznaczane z dużą dokładnością ( $\pm 0,5\%$ ) i opisane równaniem (7). Wszystkie procesy zachodzące w sposób przypadkowy oraz procesy nieodwracalne są w tej metodzie pomijane.

Połączenie metod analizy termicznej TGA, DSC oraz TMDSC pozwala na badanie zmian wybranych właściwości fizycznych substancji pod wpływem zmieniającej się w określony sposób temperatury, co umożliwia dokonanie oceny wybranych procesów zachodzących w badanej substancji przede wszystkim do badań przemian fazowych zachodzących podczas ogrzewania/chłodzenia substancji, do wyznaczania parametrów termodynamicznych oraz do badań reakcji chemicznych i ich kinetyk, jak również do innych procesów [19].

### Przykłady zjawiska polimorfizmu substancji leczniczych i pomocniczych

#### Losartan potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II (*angiotensin II receptor blockers*, ARBs, sartany) to grupa leków o wspólnym mechanizmie działania, polegającym na blokowaniu wiązania angiotensyny II z receptorem  $AT_1$ . Substancje te są głównie wykorzystywane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Pierwszym wprowadzonym na rynek apteczny sartanem był losartan lub 2-butylo-4-chloro-5-(hydroksymetylo)-1-[4-[2-(1H-tetrazolo-5-ylo)fenylo]benzyl]imidazol o wzorze sumarycznym  $C_{22}H_{23}ClN_6O$  i masie molowej równej 422,91 g/mol. Jest on stosowany w lecznictwie jako krystaliczna sól potasowa

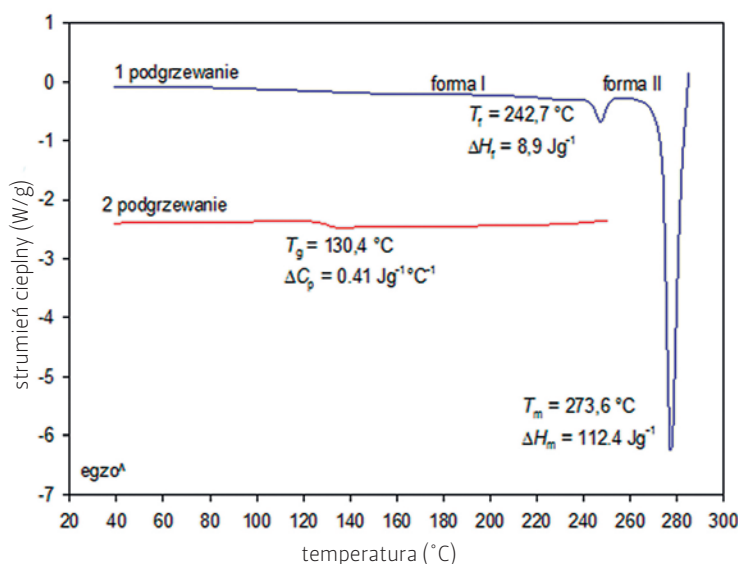


Rycina 9. Krzywa TGA losartanu potasu [A. Czerniecka, I. Zarzyka, M. Skotnicki, M. Pyda]

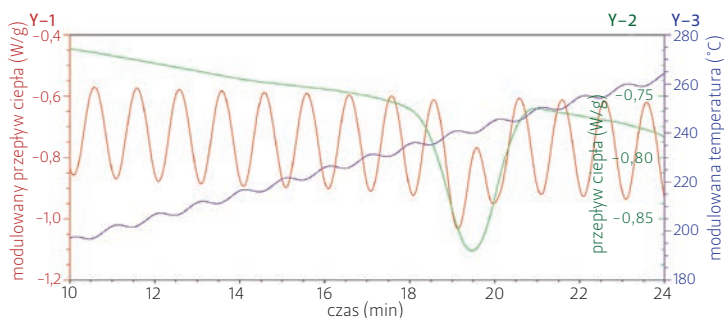
–  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  o masie cząsteczkowej 461,01 g/mol (rycina 8). Jest podawany doustnie najczęściej w postaci tabletek.

Trwałość termiczną losartanu potasu zbadano za pomocą termogravimetrii w zakresie temperatury 25 do 900°C. Wyniki analizy przedstawiono na rycinie 9. Zaobserwowano, że proces dekompozycji rozpoczyna się w temperaturze około 273°C i rozciąga się na proces topnienia.

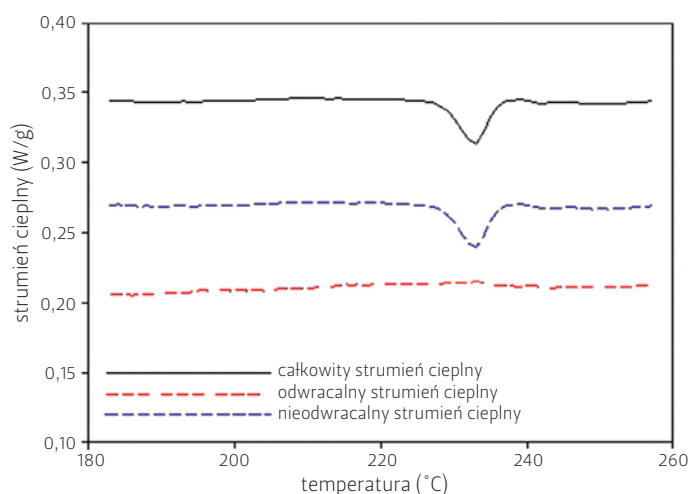
Losartan potasu poddano również badaniom metodami DSC i TMDSC. W trakcie pierwszego ogrzewania metodą standardowej DSC, w zakresie temperatury od 30°C do 280°C, zaobserwowano pojawienie się dwóch endotermicznych pików (rycina 10). Pierwszy pik w temperaturze



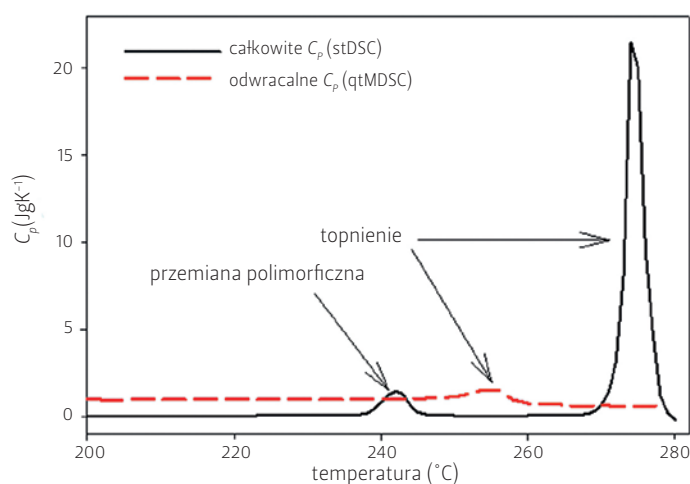
Rycina 10. Termogramy DSC losartanu potasu. Podczas pierwszego podgrzewania widoczne jest przejście formy krystalicznej I w II w temperaturze około 243°C oraz duży endotermiczny pik odpowiadający procesowi topnienia. Podczas drugiego podgrzewania obserwowane jest tylko przejście szkliste charakterystyczne dla substancji amorficznych [A. Czerniecka, I. Zarzyka, M. Skotnicki, M. Pyda]



**Rycina 11.** Zależność strumienia ciepłego w funkcji czasu wraz z nałożoną krzywą wynikającą z modulacji temperatury. Zielona krzywa obrazuje całkowity strumień ciepły z widocznym przejściem ciało stałe–ciało stałe, niebieska krzywa przedstawia zmianę temperatury z modulacją sinusoidalną, natomiast czerwona krzywa przedstawia zmianę modulowanego strumienia ciepłego w czasie [A. Czerniecka, I. Zarzyka, M. Skotnicki, M. Pyda]



**Rycina 12.** Krzywe TMDSC obrazujące rozkład eksperymentalnego strumienia ciepłego (zielona krzywa) na składową nieodwracalną (krzywa niebieska) i odwracalną (krzywa brązowa). Obecność przejścia solid – solid na krzywej niebieskiej potwierdza nieodwracalność tego zjawiska [A. Czerniecka, I. Zarzyka, M. Skotnicki, M. Pyda]



**Rycina 13.** Krzywe DSC i qTMDSC losartanu potasu. Analiza za pomocą kwazi-TMDSC potwierdziła nieodwracalność przejścia formy I w II

242,7°C obrazuje przejście fazowe ciało stałe–ciało stałe. Wartość ciepła zachodzącej przemiany wynosi 8,9 J/g. Energia ta zostaje pochłonięta na zmianę symetrii kryształu. Drugi, znacznie większy, endotermiczny pik pojawia się w temperaturze 273,6°C i jest wynikiem procesu topnienia z entalpią topnienia:  $\Delta H_m = 112,4$  J/g. Powyższe wyniki badań są zgodne z danymi literaturowymi [20].

Podczas drugiego podgrzewania (rycina 10) zaobserwowano przejście szkliste w temperaturze około 130°C, potwierdzające amorficzną naturę badanego materiału. W dalszym ogrzewaniu substancji amorficznej do temperatury 275°C nie obserwuje się już żadnych pików w miejscu, gdzie zachodziły przemiany fazowe podczas pierwszego ogrzewania. Stopioną i schłodzoną próbkę cechuje więc wyłącznie amorficzna budowa, wynikająca z szybkiego schłodzenia materiału po procesie topnienia. Przeprowadzone badania wskazują, że losartan potasu jest krystalicznym materiałem, który poddany procesowi topnienia nie ulega ponownej krystalizacji ani podczas chłodzenia, ani w trakcie ogrzewania amorficznego materiału (nie występuje zimna krystalizacja).

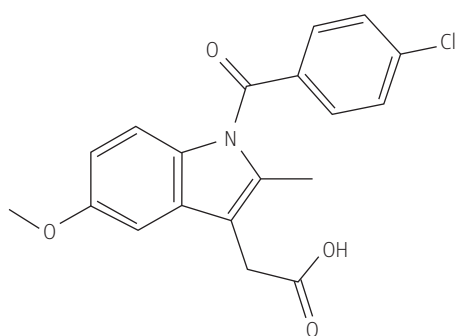
W celu ukazania nieodwracalności procesu przejścia polimorficznego losartanu potasu zbadano za pomocą temperaturowo modulowanej różnicowej kalymetrii skaningowej, TMDSC (ryciny 11–13). Za pomocą analizy Fouriera otrzymano całkowity strumień ciepły, który po dekonwolucji rozdzielił się na odwracalny i nieodwracalny strumień ciepły. Pojawienie się pików przemiany polimorficznej na krzywej kinetycznej (nieodwracalnej) potwierdza nieodwracalną naturę przejścia ciało stałe–ciało stałe (przejście monotropowe).

Kolejną próbą potwierdzenia nieodwracalności przejścia polimorficznego było doświadczenie z zastosowaniem kwaziizotermicznej TMDSC (qTMDSC). Rysunek 13 przedstawia ciepło właściwe krystalicznego losartanu potasu uzyskane z pomiarów standardowej DSC (ciągła linia) oraz odwracalne ciepło właściwe otrzymane za pomocą kwaziizotermicznej metody TMDSC (przerwana linia). Z ryciny 13 można oszacować udział odwracalnego ciepła właściwego w procesach przemiany polimorficznej i topnienia. Na krzywej termodynamicznej jest obserwowany wyłącznie pik związany z procesem topnienia. Przesunięcie pików w kierunku niższej temperatury jest spowodowane zastosowaną zerową szybkością ogrzewania (kwaziizotermiczną  $q=0$ ).

### Indometacyna

Indometacyna (rycina 14) jest to organiczny związek chemiczny stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Jest on selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy (COX1) zaliczanym do grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [21].





**Rycina 14.** Indometacyna, temperatura topnienia związku wynosi 161 °C [21]

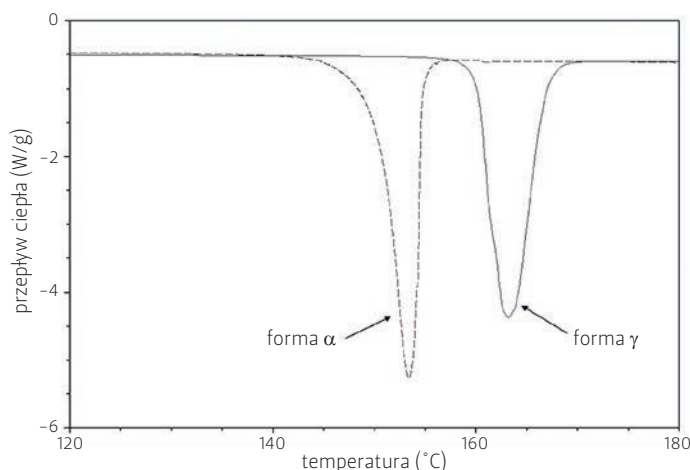
W literaturze opisano badanie przemian polimorficznych indometacyny za pomocą metody DSC i TMDSC [22]. Na **rycinie 15** przedstawiono profile topnienia<sup>1</sup> dwóch czystych form polimorficznych indometacyny. Temperatura topnienia obu postaci wynosi 153,6 i 160,2 °C, odpowiednio dla formy  $\alpha$  i  $\gamma$ . Zmierzona wartość bezwzględna entalpii dla postaci  $\alpha$  wynosi 93,5 J/g, a dla  $\gamma$  104,0 J/g [22, 23]. Zauważono, że forma  $\gamma$  wykazuje większą stabilność, co jest spowodowane niższą wartością entalpii absolutnej. Skutkiem tego jej entalpia przejścia do ciekłej postaci będzie większa niż w wypadku metastabilnej formy. Oznacza to, że można spodziewać się konwersji formy  $\alpha$  do  $\gamma$  przy odpowiedniej stymulacji termicznej [22].

Próbkę indometacyny wygrzewano w temperaturze 150 °C (poniżej temperatury topnienia formy  $\alpha$ ), aby spowodować częściową lub całkowitą konwersję do postaci  $\gamma$ . Układ był modulowany w tej temperaturze przez 1 godzinę i następnie schłodzony do temperatury 100 °C. W kolejnym etapie próbkę ogrzewano do temperatury 170 °C.

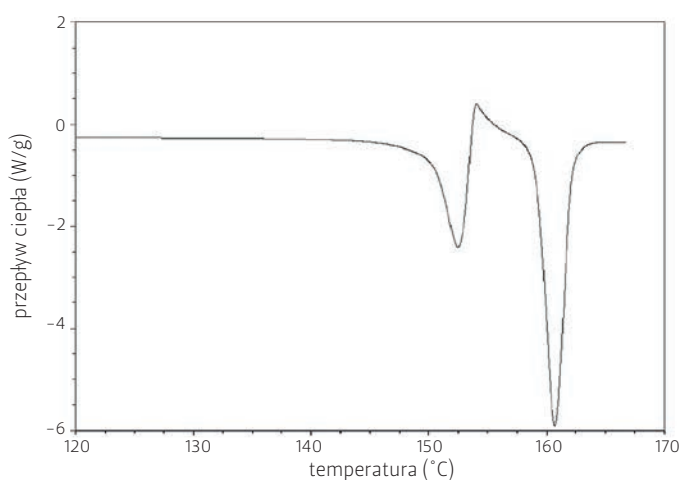
Na **rycinie 16** przedstawiono odpowiedź próbki na program podgrzewania, po uprzednim jej utrzymywaniu w temperaturze 150 °C przez 20 min i schłodzeniu. Zauważono, że nastąpiło częściowe przekształcenie formy  $\alpha$  do  $\gamma$  indometacyny, o czym świadczy pozostałość niewielkiego pików postaci  $\alpha$ . Natomiast po czasie 60 min stwierdzono prawie całkowitą transformację. Na **rycinie 17** widoczny jest szczątkowy pik charakteryzujący formę  $\alpha$  indometacyny.

Za pomocą kwaziizotermicznej TMDSC (qTMDSC) można uzyskać podobne wyniki w badanym zakresie. Indometacyna była wygrzewana w temperaturze 150 °C przez 20 lub 60 min. Na **rycinie 18** przedstawiono monitorowane zmiany odwracalnego ciepła właściwego w funkcji czasu. Zauważono, że krzywa obrazująca zmiany zachodzące podczas 20-minutowego wygrzewania pokrywa się

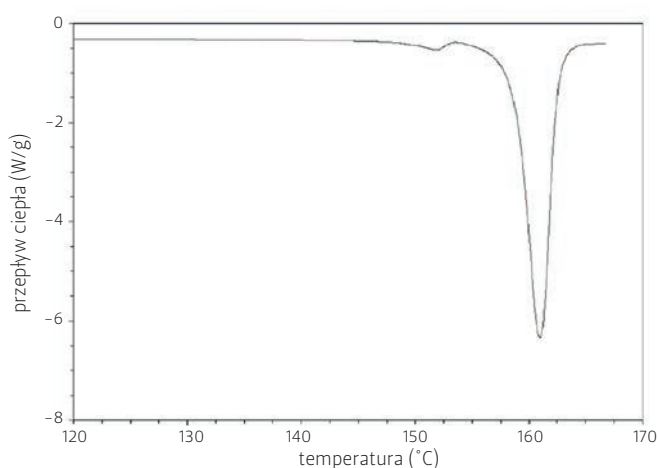
<sup>1</sup> Przyjęto, że pik o charakterze egzotermicznym skierowane są do góry.



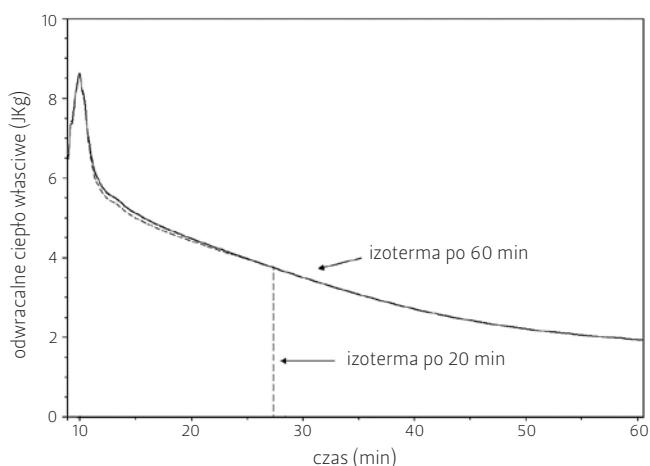
**Rycina 15.** Krzywe DSC przedstawiające formę polimorficzną  $\alpha$  (linia przerywana) oraz  $\gamma$  (ciągła linia) indometacyny [22]



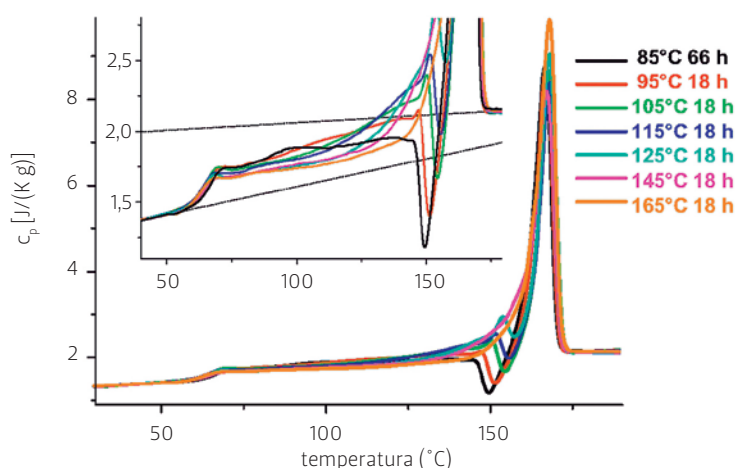
**Rycina 16.** Krzywa DSC obrazująca formę  $\alpha$  indometacyny po 20 min izotermicznej modulacji w temperaturze 150 °C (częściowa konwersja do formy  $\gamma$ ), schłodzeniu do 100 °C z szybkością 20 °C/min i ponownym podgrzaniu do 170 °C z szybkością 10 °C/min [22]



**Rycina 17.** Krzywa DSC obrazująca formę  $\alpha$  indometacyny po 60 min izotermicznej modulacji w temperaturze 150 °C w pobliżu całkowitej konwersji do formy  $\gamma$ , schłodzeniu do 100 °C z szybkością 20 °C/min i ponownym podgrzaniu do 170 °C z szybkością 10 °C/min [22]



**Rycina 18.** Krzywa odwracalnego ciepła właściwego w funkcji czasu uzyskana kwaziizotermiczną TMDSC, przedstawiająca odpowiedź formy  $\alpha$  indometacyny utrzymywanej w temperaturze  $150^{\circ}\text{C}$ . Linia ciągła odnosi się do wygrzewania próbki przez 60 min, natomiast linia przerywana odpowiada czasowi 20 min [23]



**Rycina 19.** Ciepło właściwe uzyskane po izotermicznej krystalizacji w różnych temperaturach [28]. Linie bazowe stanu ciekłego i stałego zostały zaczerpnięte z pracy [15]

z krzywą otrzymaną dla czasu 60 minut praktycznie w całym zakresie.

Badania próbki indometacyny pod kątem zachodzenia zjawiska polimorfizmu wykazały, że przejście monotropowej formy  $\alpha$  do postaci  $\gamma$  jest możliwe dzięki odpowiedniemu wygrzewaniu termicznemu. Standardowa metoda DSC i qTMDSC umożliwiły lepsze poznanie i zrozumienie natury konwersji odmian polimorficznych. Dodatkowo wykazano, że można monitorować zmiany pojemności cieplnej w czasie rzeczywistym.

### Polilaktyd

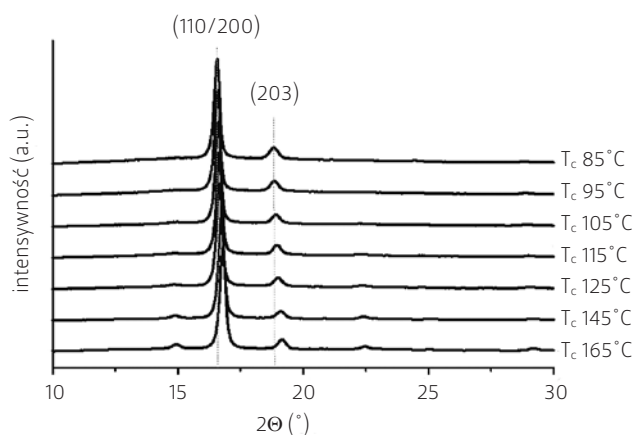
Poli(kwas L-mlekowy) (PLLA) jest biodegradowalnym, biokompatybilnym oraz termoplastycznym, alifatycznym poliestrem produkowanym

z zasobów odnawialnych. Jest powszechnie wykorzystywany w zastosowaniach biomedycznych oraz do produkcji opakowań ze względu na jego doskonałe właściwości mechaniczne i niską toksyczność. Jest substancją pomocniczą wykorzystywaną w implantacyjnych systemach terapeutycznych, przy powlekaniu tabletek czy też do produkcji doustnych stałych układów dyspersyjnych.

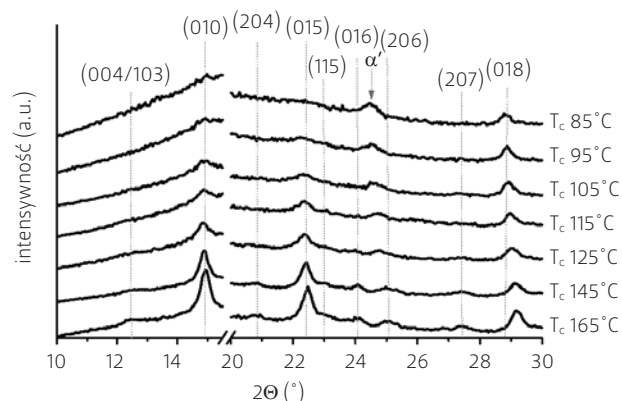
W zależności od warunków przetwarzania, PLLA może krystalizować w formie:  $\alpha$ ,  $\beta$  oraz  $\gamma$ . Krystalizacja polilaktydu ze stanu stopionego lub roztworu prowadzi do otrzymania najbardziej stabilnej formy  $\alpha$ , która składa się z dwóch przeciwnoległych łańcuchów zwiniętych lewoskrętnie w spiralę. Natomiast forma  $\beta$  jest wytwarzana przez rozciąganie formy  $\alpha$  w wysokiej temperaturze. Możliwe jest również uzyskanie tej postaci poprzez proces przedzenia z roztworu. Postać  $\gamma$  została otrzymana przez Lotza i współpracowników poprzez epitaksjalną krystalizację z heksametylobenzenu [24–26].

W ostatnim czasie Zhang zaproponował nową modyfikację postaci krystalicznej, formę  $\alpha'$ , otrzymaną w niskiej temperaturze [27]. Dwie różne postaci  $\alpha$  i  $\alpha'$ , uzyskane w odpowiednio: wysokiej i niskiej temperaturze krystalizacji wyjaśniają charakterystykę procesu krystalizacji oraz wystąpienie wielu pików topnienia PLLA [28–31]. Wyniki otrzymane za pomocą WAXS oraz FTIR ukazały niewielkie strukturalne różnice pomiędzy formą  $\alpha$  i  $\alpha'$ , które są powiązane z konformacją oraz sposobem upakowania łańcucha [26, 32–35]. Podczas podgrzewania kryształ  $\alpha'$  przechodzi w formę  $\alpha$ . Zmiana struktury krystalicznej typu ciało stałe polega na reorganizacji luźno upakowanych łańcuchów w stan bardziej korzystny energetycznie.

**Rycina 19** przedstawia przebiegi izotermicznej zimnej krystalizacji uzyskanej poprzez prowadzenie procesu w różnej temperaturze [28]. Otrzymane wartości ciepła właściwego zostały zmierzone przy ogrzewaniu ze stałą szybkością  $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$  i następnie odniesione w stosunku do stałej i ciekłej linii bazowej obliczonej w pracy [15]. Stwierdzono, że wielokrotne topnienie oraz rekrytalizacja w znacznym stopniu wpływają na historię termiczną PLLA, co w konsekwencji determinuje wystąpienie zjawiska polimorfizmu. Przy wysokiej temperaturze krystalizacji ( $T_c > 145^{\circ}\text{C}$ ) jest obecna tylko forma  $\alpha$  PLLA, co zostało potwierdzone za pomocą metody szerokokątowego rozpraszania promieni rentgenowskich (WAXS). Został zaobserwowany pojedynczy pik topnienia uporządkowanego kryształu bez widocznej zmiany postaci krystalicznej PLLA. Podczas krystalizacji polilaktydu w niskiej temperaturze mogą współistnieć zarówno postać  $\alpha$ , jak i  $\alpha'$  lub może być obecna tylko postać  $\alpha'$  [28].



**Rycina 20.** Profil próbki PLLA otrzymany na podstawie metody WAXS z uwzględnieniem zmiennej temperatury krystalizacji [28]



**Rycina 21.** Rozszerzony profil próbki PLLA otrzymany na podstawie metody WAXS z uwzględnieniem zmiennej temperatury krystalizacji [28]

**Ryciny 20 i 21** przedstawiają wyniki otrzymane dzięki metodzie WAXS w zależności od historii termicznej. Na pierwszej z nich można obserwować zachowanie polilaktydu po krystalizacji przy różnych wartościach temperatury. Porównanie zostało znormalizowane przez zastosowanie największej intensywności odbicia (200)/(110). Zaobserwowane odbicia, które są oparte na krystalicznej strukturze, były opisane dla uporządkowanej modyfikacji  $\alpha$ . Wraz ze wzrostem temperatury krystalizacji obserwowane odbicia (200)/(110) oraz (203) są przesuwane do wyższych kątów rozproszenia ( $2\theta$ ), wraz ze wzrostem intensywności odbicia (010) i (015), co zostało pokazane w rozszerzonym profilu na **rycynie 21**. Ponadto małe piki dyfrakcyjne  $2\theta=12,5^\circ; 20,8^\circ; 24,1^\circ; 25,1^\circ$  pojawiają się przy wysokiej temperaturze krystalizacji. Są one przypisane odpowiednio do odbić od płaszczyzny kryształu: (004)/(103), (204), (115), (016) i (206). Piki te są niewidoczne w próbkach krystalizujących w  $T_c < 95^\circ\text{C}$ . W niskiej temperaturze krystalizacji, odbicie  $2\theta=24,6^\circ$ , wskazuje na obecność formy  $\alpha'$ .

Podsumowując, analizowane wyniki wskazują, że przy  $T_c < 95^\circ\text{C}$  istnieje tylko forma  $\alpha'$ , a w temperaturze  $T_c > 145^\circ\text{C}$  jest obecna tylko postać  $\alpha$ . W przedziale temperatury  $105^\circ\text{C} < T_c < 125^\circ\text{C}$  współistnieją obie formy krystaliczne PLLA [28].

### Podsumowanie

Polimorfizm jest to zdolność substancji do występowania w więcej niż jednej postaci krystalicznej. W niniejszej pracy zjawisko to zostało omówione na przykładzie losartanu potasu, indometacyny oraz polilaktydu. Głównym narzędziem badawczym były metody analizy termicznej wykorzystywane do analizy substancji czynnych (API) we wczesnym stadium rozwoju leku. Pozwoliły one na określenie obecności odmian polimorficznych

prezentowanych substancji oraz możliwości ich transformacji.

Losartan potasu może istnieć w formie amorficznej lub krystalicznej (polimorfy). W zależności od postaci następuje zmiana w jego właściwościach fizykochemicznych, które mogą mieć wpływ na reaktywność i biodostępność substancji. DSC wykazało, że krystaliczna próbka losartanu potasu topi się i jednocześnie rozpoczyna degradację w temperaturze około  $274^\circ\text{C}$ . Zauważono, że w celu otrzymania krystalicznej formy II ogrzewanie należy prowadzić w temperaturze powyżej  $242,7^\circ\text{C}$ , ale nieprzekraczającej  $273,6^\circ\text{C}$ . Dowiedziono, że przejście ciało stałe–ciało stałe jest procesem nieodwracalnym, a krystaliczna forma II nie może być ponownie przekształcona do formy I poprzez chłodzenie. Obliczono również, że energia procesu topnienia jest około 13 razy większa od tej, która została pochłonięta na zmianę struktury kryształu w przejściu jednej formy w drugą.

Natomiast w wypadku indometacyny na podstawie danych literaturowych przedstawiono dwie istotne postaci polimorficzne w zakresie temperatury  $120\text{--}180^\circ\text{C}$ : formę  $\alpha$  i  $\gamma$  o temperaturze topnienia odpowiednio  $153,6^\circ\text{C}$  oraz  $160,2^\circ\text{C}$ . Podczas ogrzewania następuje konwersja postaci  $\alpha$  do bardziej stabilnej odmiany  $\gamma$ . W przypadku badania polimorfizmu indometacyny bardzo istotna jest pierwsza godzina wygrzewania próbki.

Na podstawie powyższych rozważań można stwierdzić, że detekcja zjawiska polimorfizmu jest niezwykle istotna we współczesnej farmacji i medycynie, ponieważ umożliwia wykrycie i zastosowanie formy krystalicznej o pożądanym właściwościach. Umożliwia również otrzymanie formy leku o odpowiedniej reaktywności oraz biodostępności.

Otrzymano: 2014.02.13 · Zaakceptowano: 2014.03.17

## Piśmiennictwo

1. Giron D.: Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta* 1995, 248: 1–59.
2. Wesołowski M.: Analiza termiczna w badaniu polimorfizmu leków. *Laboratorium przemysłowe* 2007, 10: 24–29.
3. Sykuła A., Łodyga-Chruścińska E., Zakrzewski M.: Polimorfizm – jego wpływ na substancje farmaceutyczne. *Zeszyty Naukowe Politechniki Łódzkiej, Chemia spożywcza i biotechnologia*, 2006, 984(70): 93–106.
4. Bauer S., Spanton R., Quick H.J., Dziki W., Porter W., Morris J.: Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical Research* 2001, 18: 859–866.
5. Lee A.Y., Erdemir D., Myerson A.S.: Crystal Polymorphism in Chemical Process Development. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* 2011, 2: 259–280.
6. Kawasumi K., Zhang Q., Segawa Y., Scott L., Itami K.: A grossly warped nanographene and the consequences of multiple odd-membered-ring defects. *Nature Chemistry* 2013, 5: 739–744.
7. Schmidt A.C.: The Role of Molecular Structure in the Crystal Polymorphism of Local Anesthetic Drugs: Crystal Polymorphism of Local Anesthetic Drugs, Part X. *Pharmaceutical Research* Marzec 2005, 22(12): 2121–2133.
8. Yu L.X., Furness M.S., Raw A., Woodland Outlaw K.P., Nashed N.E., Ramos, E., Miller S.P.F., Adams R.C., Fang F. Patel R.M., Holcombe, F.O., Jr., Chiu Y-y., Hussain A.S.: Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application. *Pharmaceutical Research* 2003, 20(4): 531–536.
9. Thompson M.D., Authelin J-R.: *Chemical Development of the Drug Substance Solid Form. Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (ed) Gadamasetti K.G., Marcel Dekker USA 1999.
10. Zakrzewski A., Zakrzewski M.: *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*, Pergamon, Tychy, Polska 2006: 177–241.
11. Yu L., Reutzl M.S., Stephenson G.A.: Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *PSTT*, czerwiec 1998, 1(3): 118–127.
12. Pawełczyk E., Plotkowiak Z., Zajac M.: *Chemiczna analiza leków*, PZWL, Warszawa, 1981.
13. Wunderlich B.: *Thermal Analysis of Polymeric Materials*, Springer, Verlag, Berlin 2005.
14. *Encyklopedia techniki*, Chemia. Wydanie 4. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 1993.
15. Magoń A., Pyda M.: Study of crystalline and amorphous phases of biodegradable poly(lactic acid) by advanced thermal analysis. *Polymer* 2009, 50: 3967–3973.
16. Pyda M., Bopp R., Wunderlich B.: Heat capacity of poly(lactic acid). *Journal of Chemical Thermodynamics* 2004, 36: 731–742.
17. Pyda M.: *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, in press 2014.
18. Pyda M., Wunderlich B.: Reversing and Nonreversing Heat Capacity of Poly(lactic acid) in the Glass Transition Region by TMDSC. *Macromolecules*. Październik 2005, 38: 10472–10479.
19. Skotnicki M., Kaźmierska M., Pyda M.: Charakterystyka wybranych metod analizy termicznej stosowanych we współczesnej analizie i technologii farmaceutycznej. *Farmacja Polska* 2012, 68 (2): 122–134.
20. Wu L.S., Gerard C., Hussain M.A.: Thermal analysis and solution calorimetry studies on losartan polymorphs. *Pharmaceutical Research* 1993, 10(12): 1793–1795.
21. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00678> (stan z 06.02.2014 r.).
22. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01115> (stan z 06.02.2014 r.).
23. Keymolen B., Ford J.L., Powell M.W., Rajabi-Siahboomi A.: Investigation of the polymorphic transformations from glassy nifedipine. *Thermochimica Acta*, 2003, 397: 103–117.
24. Kobayashi J., Asahi T., Ichiki M., Okikawa A., Suzuki H., Watanabe T., et al.: Structural and optical properties of poly lactic acids. *Journal of Applied Physics*, 1995, 77(7): 2957–73.
25. Cocca M. C., Di Lorenzo M.L., Malinconico M., Frezza V.: Influence of crystal polymorphism on mechanical and barrier properties of poly(L-lactic acid). *European Polymer Journal* 2011, 47(5): 1073–1080.
26. Di Lorenzo M.L., Rubino P., Luijkz R., Hérou M.: Influence of chain structure on crystal polymorphism of poly(lactic acid). Part 1: effect of optical purity of the monomer. *Colloid Polymer Science* 2014, 292: 399–409.
27. Zhang J., Duan Y., Sato H., Tsuji H., Noda I., Yan S., et al.: Crystal modifications and thermal behavior of poly(L-lactic acid) revealed by infrared spectroscopy. *Macromolecules* 2005, 38(19): 8012–21.
28. Di Lorenzo M. L., Cocca M., Malinconico M.: Crystal polymorphism of poly(L-lactic acid) and its influence on thermal properties. *Thermochimica Acta* 2011, 522: 110–117.

# Przegląd systemów organizacji pracy w aptece w Polsce i wybranych krajach europejskich – propozycje rozwiązań dla Polski

Magdalena Rdzanek, Katarzyna Dąbrowska, Waldemar Zieliński, Tomasz Hermanowski, Marcin Czech<sup>1</sup>

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmakoeconomiki, Warszawa

Adres do korespondencji: Magdalena Rdzanek, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmakoeconomiki, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-109 Warszawa, e-mail: m.rdzanek@o2.pl

## Wstęp

W ostatnich latach bardzo silny nacisk kładzie się na ekonomiczny aspekt funkcjonowania rynku farmaceutycznego, czego przykładem może być wprowadzanie zmian ograniczających wysokość marży aptecznej.

W Polsce te i inne zmiany ograniczające koszty wprowadziła ustawa refundacyjna. W związku z tym zasadne wydaje się znalezienie takich rozwiązań organizacyjnych, które mogłyby przyczynić się do wzrostu wydolności i skuteczności systemu opieki zdrowotnej.

Zagraniczne samorządy aptekarskie wykorzystują trend ukierunkowania na problemy ekonomiczne do podkreślenia roli aptek i aptekarzy i ich niewykorzystanego potencjału.

Dowodem wykorzystanego wpływu warunków politycznych są zmiany na Węgrzech, gdzie dzięki silnej determinacji samorządu aptekarskiego udało się wprowadzić kryteria demograficzno-geograficzne przy otwieraniu nowych aptek oraz restytuować prawo przywracające farmaceutów jako właścicieli aptek. Zmiany, które zaszły na Węgrzech stały się wzorem dla wielu krajów europejskich.<sup>1</sup>

## Cel pracy

Głównym celem pracy jest porównanie wybranych aspektów organizacji pracy w aptece w Polsce i za granicą oraz zbadanie preferencji polskich farmaceutów odnośnie do kierunku zmian funkcjonowania aptek.

**Review of the organisational systems at pharmacies in Poland and chosen european countries – propositions for Poland** · Comparison of the organizational systems in a public pharmacy in Poland and chosen european countries and propositions of solutions for Poland.

The theoretical part of the work is the result of the review of available literature, legislation, guidelines of scientific societies, websites for the description of organizational systems in pharmacies in Poland and other countries. The empirical part is a survey of pharmacists in two cities in Poland, N = 140; statistical analysis performed using MS Excel.

There are differences in the functioning of pharmacies in Poland and abroad relating to the ownership of pharmacies limited to pharmacists, the differentiation of tasks between master of pharmacy and the pharmacy technician or professional services performed in pharmacies. The survey study revealed the need and the readiness for changes in the organizational system in a pharmacy.

A significant and growing role of the pharmacist in society contributes to improving public health outcomes and reduce overall health care spending, so there is a need for new solutions in Poland.

**Keywords:** pharmacy, the role of the pharmacist, the organization.

© Farm Pol, 2014, 70(3): 165–170

## Metodologia

Metodologia wykorzystana w części teoretycznej pracy to wybiórczy przegląd dostępnego piśmiennictwa, aktów prawnych, wytycznych towarzystw naukowych, witryn internetowych pod kątem opisu systemów organizacyjnych w aptece w Polsce i w innych krajach. Część empiryczna to badanie ankietowe wśród 140 farmaceutów w dwóch miastach w Polsce. Analiza statystyczna

przeprowadzona została z wykorzystaniem programu MS Excel.

### **Wyniki przeglądu piśmiennictwa Aptekarze właścicielami aptek**

W Polsce, zgodnie z obowiązującym prawem farmaceutycznym<sup>2</sup>, właścicielem apteki może zostać nie tylko farmaceuta, ale również każda inna osoba fizyczna, osoba prawna oraz niemająca osobowości prawnej spółka prawa handlowego. Polskie prawo w tym względzie nie jest unikalne – liberalizacja rynku aptecznego ma miejsce również w wielu innych krajach. Natomiast warto przyjrzeć się regulacjom prawnym z Węgier, gdzie w lipcu 2010 r. Parlament przyjął propozycję rządu, mającą na celu zakończenie procesu liberalizacji rynku aptek. Do końca 2010 r. wprowadzono zakaz otwierania nowych aptek, z wyjątkiem miast, w których apteki jeszcze nie powstały<sup>3</sup>. Pierwszego stycznia 2011 r. dokonano nowelizacji w prawie, umożliwiających wprowadzenie ustawowych ograniczeń otwierania nowych aptek na Węgrzech.

Od tego czasu właścicielem nowo otwieranej apteki może być tylko aptekarz lub spółka aptekarzy (osoby fizyczne), a właściciele aptek już istniejących, niebędący aptekarzami, muszą do 1 stycznia 2014 r. dokonać przekształceń własnościowych, nadających aptekarzom co najmniej 25% udziałów, a do 1 stycznia 2016 r. co najmniej 50% udziałów.

Podobnie jak w naszym kraju, na Węgrzech obowiązują przepisy antymonopolowe, ograniczające liczbę aptek posiadanych przez jeden podmiot i zabraniające zawiązywanie spółek, które mogłyby w sposób bezpośredni lub pośredni uzyskać kontrolę nad kilkoma aptekami oraz ograniczenia odnoszące się do kryteriów demograficzno-kartograficznych koniecznych do uwzględnienia w momencie otwierania nowej apteki.

Właścicielem apteki na Węgrzech nie może zostać praktykujący lekarz, hurtownia farmaceutyczna i producent leków. W Polsce ograniczenie własnościowe nie dotyczy producenta leków.

### **Rozdział funkcji zawodowych magistra i technika farmacji**

Magister farmacji i technik farmacji to zupełnie inne zawody. W polskiej praktyce jednak zakres możliwych czynności w znacznej mierze się pokrywa, różnice dotyczą możliwości kierowania apteką, wydawania niektórych substancji leczniczych, obowiązku szkolenia ustawicznego, odpowiedzialności zawodowej. W Wielkiej Brytanii funkcje te są mocniej rozdzielone.

Kwalifikacje uzyskiwane przez magistra farmacji zarówno w Polsce, jak i w Wielkiej Brytanii

wymagają ukończenia studiów wyższych, zakończonych uzyskaniem tytułu zawodowego magistra farmacji, zarejestrowaniem w Izbie Aptekarskiej lub jej brytyjskim odpowiedniku (*General Pharmaceutical Council*, GPhC) oraz odbyciem stażu pod nadzorem doświadczonego i wykwalifikowanego farmaceuty<sup>4</sup>.

Zdobywanie uprawnień zawodowych technika farmacji w Wielkiej Brytanii jest częściowo odmiennie niż w Polsce. Aby uzyskać tytuł technika farmacji, należy ukończyć brytyjską szkołę policealną, której system kształcenia techników farmacji podlega ścisłej kontroli GPhC, tej samej, która nadzoruje program studiów magisterskich na uniwersytetach. Jest to sytuacja odmienna niż w Polsce, gdzie program studiów magisterskich podlega kontroli Ministerstwa Zdrowia, natomiast kurs technika farmacji Ministerstwa Edukacji Narodowej. Ponadto podobnie jak w Polsce, po zakończeniu edukacji należy odbyć dwuletnie szkolenie-staż pod okiem farmaceuty. Dopiero wtedy następuje właściwa rejestracja przez GPhC, która zobowiązuje jednocześnie do uiszczania składek członkowskich oraz uczestniczenia w kursach podnoszących kwalifikacje zawodowe<sup>5</sup>.

Brytyjscy technicy farmacji pracują pod nadzorem farmaceuty. W zakres ich kompetencji wchodzi przygotowanie leków i dostarczenie ich pacjentowi. Odgrywają oni również aktywną rolę w udzielaniu pacjentom wskazówek dotyczących stosowania leków<sup>6</sup>.

Każda apteka funkcjonująca w Wielkiej Brytanii ma obowiązek wyznaczyć farmaceutę odpowiedzialnego za jej prowadzenie. Jest to tak zwany *responsible pharmacist*, czyli kierownik apteki. Podobnie jak w Polsce, można być kierownikiem tylko jednej apteki. Magister farmacji jest więc najczęściej jednocześnie kierownikiem apteki.

Do obowiązków brytyjskiego farmaceuty należy:

- kliniczna kontrola recepty;
- nadzór nad bezpieczeństwem dawkowania;
- udzielanie pacjentom porad na temat leków i zabiegów;
- promocja zdrowia;
- diagnozowanie i leczenie drobnych dolegliwości (*minor ailments service*),
- nadzór nad sprzedażą leków OTC;
- współpraca z innymi pracownikami służby zdrowia;
- wykonywanie dodatkowych świadczeń, dopuszczonych przez brytyjski *National Health Service*, NHS, m.in. takich jak: przedłużanie recepty, badania przesiewowe.

Ze względu na rozbudowaną rolę farmaceuty w brytyjskiej aptece, aby zapewnić efektywność świadczonych usług, farmaceuta ma do dyspozycji personel pomocniczy, w którego skład wchodzi:

- *Pharmacy technician* – technik farmacji – pracuje on pod bezpośrednim nadzorem magistra farmacji. Może pomagać farmaceucie w przygotowywaniu leków na receptę, pracując w tzw. *dispensary* (miejsce przygotowywania leków na receptę) oraz udzielać fachowych porad w ramach swoich kompetencji. Nie jest natomiast uprawniony do wydania leku na receptę bez uprzedniego sprawdzenia go przez magistra farmacji.
- *Accuracy checking technician (ATC)* – technik farmacji, który ukończył dodatkowy kurs, umożliwiającą sprawdzanie recept. Farmaceuta nadal jest zobowiązany do sprawdzenia klinicznej poprawności recepty, jednak pracując z ATC, jest zwolniony z ostatecznej kontroli poprawnego wydania leku.
- *Dispenser* – pomaga farmaceucie w przygotowywaniu leków na receptę, pracując w tzw. *dispensary* (miejsce przygotowywania leków na receptę).
- *Medicines Counter Assistant (MCA)* – jest zazwyczaj pierwszym, bezpośrednim pracownikiem, z którym styka się pacjent w aptece. Jego funkcja polega na działaniach wspomagających świadczenie usług farmaceutycznych i zapewnianiu obsługi detalicznej pacjenta – podejmuje się on procesu przyjęcia recepty oraz może sprzedawać kosmetyki i leki OTC. Pod nadzorem farmaceuty może również udzielać rad w zakresie samoleczenia i zdrowego stylu życia<sup>7</sup>.

Rola farmaceuty nie ogranicza się do sporządzania i wydawania produktów leczniczych. Farmaceuci czuwają nad bezpieczeństwem stosowania zarówno leków dostępnych na receptę, jak i leków OTC.

### Usługi świadczone przez farmaceutów

Polskie regulacje odnośnie do usług świadczonych w aptece są często niejasne dla farmaceutów. Nadanie przez ustawodawcę aptece statusu placówki ochrony zdrowia publicznego teoretycznie wskazuje na zasadność prowadzenia w niej działań promujących zdrowy styl życia, w tym przeprowadzenia badań skryningowych, mających na celu zapobieganie chorobom. Pomiar ciśnienia krwi, poziomu glukozy we krwi powinny więc mieścić się w zakresie działalności apteki.

Katalog usług farmaceutycznych, które mogą być świadczone w aptece, wynikający z przepisów prawa farmaceutycznego jest jednak nieostry i budzi wiele dyskusji i wątpliwości.

Zgodnie z zapisami ustawy Prawo farmaceutyczne: *Apteka jest placówką ochrony zdrowia publicznego, w której osoby uprawnione świadczą w szczególności usługi farmaceutyczne.*

Usługi farmaceutyczne zostały zdefiniowane jako: wydawanie produktów leczniczych oraz wyrobów medycznych, sporządzanie leków recepturowych i aptecznych oraz udzielanie informacji o produktach leczniczych i wyrobach medycznych<sup>8</sup>.

Powyższe przepisy, nie wymieniając obsługi sprzętu medycznego w definicji usług farmaceutycznych, nie przewidziały wykonywania w aptece czynności, takich jak: pomiar ciśnienia, oznaczenie poziomu glukozy we krwi z użyciem glukometru i pomiar masy ciała czy demonstrowania obsługi tych urządzeń, co bezpośrednio wiąże się z udzielaniem informacji o wyrobach medycznych. Jednocześnie zabiegi takie nie zostały prawnie usankcjonowane jako zabronione.

Niejasności w przepisach sprawiają, iż farmaceuci obawiają się przeprowadzać tego typu nieinterwencyjne badania czy demonstracje obsługi w obawie o negatywny wynik kontroli Inspekcji Farmaceutycznych.

Zagadnienie to próbował rozstrzygnąć Wojewódzki Sąd Administracyjny w Warszawie, który w wyroku z dnia 17 października 2008 r. stwierdził, że *zawarty w definicji apteki zapis w szczególności należy odczytywać z uwzględnieniem treści ust. 9 art. 89 ww. ustawy, zgodnie z którym tylko minister właściwy do spraw zdrowia może określić, w drodze rozporządzenia, inne rodzaje działalności niż określone w ustawie związane z ochroną zdrowia dopuszczalne do prowadzenia w aptece*<sup>9</sup>. Do dnia dzisiejszego minister zdrowia nie wydał takiego rozporządzenia. Wstępny projekt rozporządzenia opracowano w 2007 r. Przewidywał on rozszerzenie działalności związanych z ochroną zdrowia m.in. o: monitorowanie procesu farmakologicznego leczenia stałych pacjentów apteki (szczególnie w sytuacji polipragmazji) z zastosowaniem tworzonych osobowych baz danych, doradztwo w samolecznictwie farmakologicznym w oparciu o produkty OTC, nieinwazyjną diagnostykę (tj. pomiar ciśnienia tętniczego krwi, pomiar wagi i wzrostu ciała, ocena *Body Mass Index*).<sup>10</sup> Natomiast zgodnie z orzeczeniem wydanym w tej sprawie przez Naczelny Sąd Administracyjny 11 stycznia 2012 r.: *apteka ogólnodostępna jako placówka ochrony zdrowia może posiadać ciśnieniomierz do dokonywania bezpłatnego pomiaru ciśnienia tętniczego przez jej klientów*<sup>11</sup>.

W swoim orzeczeniu NSA podkreśla, iż *ustawa Prawo farmaceutyczne nie stanowi podstawy prawnej zakazu wystawienia ciśnieniomierza do użytku klientom apteki*<sup>12</sup>.

Niestety wyrok ten nie odnosi się do zasadniczej kwestii dokonywania pomiaru ciśnienia przy pomocy farmaceuty lub nauki obsługi sprzętu.

W Wielkiej Brytanii natomiast lokalne apteki świadczą usługi zdrowotne polegające na

promowaniu zdrowia i dobrego samopoczucia. W tym celu służą między innymi radą w zakresie walki z nałogiem tytoniowym oraz zdrowiem seksualnym, a usługi te odciążają lekarzy rodzinnych<sup>12</sup>.

Dochody przeciętnej apteki brytyjskiej w 90–95% pochodzą od NHS. Składają się na to m.in.: opłata za każdą zrealizowaną pozycję z recepty, roczna opłata za wykonywanie przedłużania recepty, miesięczna opłata za wdrożenie systemu elektronicznych recept oraz opłaty za inne świadczone usługi.

W 2010 r. NHS wyróżniło trzy rodzaje usług:

- 1) usługi zasadnicze (*essential services*) – świadczone przez wszystkie apteki posiadające kontrakt z NHS: m.in. wydawanie produktów leczniczych, wydanie leku w ramach recepty wielokrotnej, oznakowanie leków dla pacjenta, utylizacja leków, promocja zdrowia i doradztwo w samoleczeniu pacjenta;
- 2) usługi zaawansowane (*advanced services*) – świadczone przez apteki, które uzyskały pozwolenie m.in. *Medicine Use Review*;
- 3) usługi na wyższym poziomie (*enhanced services*) – wykonywane lokalnie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, m.in. takie jak: pomoc w zwalczaniu nałogu tytoniowego, antykoncepcja doraźna, badanie przesiewowe oraz leczenie chlamydii, zapewnianie leków do opieki paliatywnej, wymiany igieł, doradztwo dla domów opieki<sup>13</sup>.

Poza tym katalog usług farmaceutycznych świadczonych w aptece jest ciągle rozszerzany.

*Medicine Use Review* jest to przegląd leków stosowanych przez pacjenta włącznie z lekami wydawanymi bez recepty. Polega na ustaleniu listy leków, które pacjent aktualnie faktycznie stosuje, rozmowie o przyczynach ewentualnego niepowodzenia farmakoterapii i eliminacji działań niepożądanych. Celem tego świadczenia jest upewnienie się, że pacjent rozumie, jak przyjmować zaordynowane przez lekarza leki oraz jest świadomy przyczyny, dla której lek ten został przepisany. Wszystko to ma prowadzić do zwiększenia skuteczności farmakoterapii. Przegląd odbywa się w prywatnym gabinecie apteki, gdzie pacjent otrzymuje pisemne sprawozdanie z konsultacji, którego kopię wysyła się do lekarza rodzinnego. Za wykonanie tej usługi apteka otrzymuje od NHS 28 £<sup>14</sup>.

W 2011 r. wprowadzona została usługa „Nowy Lek” – *The New Medicine Service*. Pacjentowi, któremu po raz pierwszy przepisano przewlekle antykoagulant lub lek stosowany w leczeniu astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, cukrzycy typu 2 czy nadciśnienia przysługuje dodatkowa pomoc w postaci porady farmaceutycznej, która jest refundowana przez NHS. Apteka, aby świadczyć taką usługę, musi posiadać pokój konsultacyjny. 85% aptek w Wielkiej Brytanii spełnia wymagania lokalowe w tym zakresie<sup>15</sup>.

Farmaceuta ma także możliwość zapewnić pacjentce dostęp do doraźnej antykoncepcji. Po konsultacji z pacjentką potrzebującą tabletki „po”, może wydać lek bez recepty lekarskiej. Niektóre apteki mogą wydać ratunkowy lek antykoncepcyjny na koszt NHS, w zależności od umowy pomiędzy apteką a lokalnym oddziałem NHS.

Powyższe dane wskazują, że w omawianych państwach Unii Europejskiej istnieją istotne różnice dotyczące kwestii własności aptek czy zakresu opieki farmaceutycznej świadczonej w aptece.

### **Czy polscy farmaceuci pragną zmiany organizacji pracy w aptece? Wyniki badania empirycznego przeprowadzonego wśród polskich farmaceutów**

Celem badania było poznanie preferencji polskich farmaceutów dotyczących organizacji ich pracy w aptece oraz określenie poziomu zainteresowania potencjalnymi zmianami.

W celu realizacji założeń pracy zastosowano metodę sondażu diagnostycznego, który przeprowadzono w formie anonimowej ankiety, jako techniki badawczej zrealizowanej przy pomocy kwestionariusza.

Badanie zostało przeprowadzone w czerwcu 2013 r. jednocześnie w dwóch miastach – Rzeszowie i Bydgoszczy, w trakcie kursu odbywanego przez magistrów farmacji w ramach szkolenia ciągłego farmaceutów. Badaniem objęto 140 osób. Przed przystąpieniem do badania respondenci zostali poinformowani o celu badania oraz dobrowolnym uczestnictwie. Otrzymali także dodatkowe informacje dotyczące sposobu wypełnienia ankiety oraz zostali zapewnieni o anonimowości zebranych danych. Ze 140 rozdanych ankiet uzyskano 121 odpowiedzi – stopa zwrotu ankiet wyniosła 86%.

Ankieta zawierała 7 pytań dotyczących charakterystyki populacji oraz 7 pytań mających na celu zbadanie preferencji farmaceutów. Na końcu pozostawiono miejsce na wyrażenie komentarzy. Pytania zostały zaprojektowane w sposób umożliwiający udzielenie obiektywnych odpowiedzi, a przebieg badania zapewniał indywidualny udział w badaniu.

Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w **tabeli 1**.

Wyniki przeprowadzonego badania sugerują gotowość ankietowanych osób do zmian odnośnie do sposobu organizacji pracy w aptece. W pytaniu „Uważam, że właścicielem apteki powinien być:

- a) tylko magister farmacji,
- b) dowolna osoba”

aż 93% ankietowanych uznało, że właścicielem apteki powinien być wyłącznie magister farmacji.



W pytaniu „czy kompetencje zawodowe magistra i technika farmacji powinny być mocniej rozdzielone?” 84% respondentów odpowiedziało „tak”, a 6% „nie”.

70% farmaceutów jest zdania, że w aptece powinny być zbierane dane pacjentów na temat ich stanu zdrowia<sup>16</sup>. 73% respondentów uznało, że asortyment dostępny w aptece powinien być regulowany ustawowo i ograniczony jedynie do produktów związanych ze zdrowiem<sup>17</sup>.

97% farmaceutów widzi potrzebę udziału w dodatkowych szkoleniach poza ukończonymi studiami farmaceutycznymi, aby czuć się pewnie w pracy z pacjentem<sup>18</sup>.

Bardziej podzielone zdania respondentów dotyczą kwestii adekwatności zapisów prawnych odnośnie do lokalu przeznaczanego na aptekę oraz jego wyposażenia do usług pełnionych w aptece. W pytaniu „Uważam, że obecne regulacje prawne odnośnie do lokalu przeznaczanego na aptekę oraz wyposażenia apteki są adekwatne do pełnionych usług” 49% odpowiedziało „tak”, a 51% było przeciwnego zdania. Dwóch respondentów w miejscu na dodatkowy komentarz zwróciło uwagę na konieczność zorganizowania w aptece pomieszczenia umożliwiającego prowadzenie konsultacji z pacjentem.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że polscy farmaceuci pragną zmian w obszarze organizacji pracy w aptece – zdecydowana większość opowiada się za przywróceniem własności apteki farmaceutom, silniejszym rozdziałem kompetencji zawodowych magistra i technika farmacji oraz prawnymi regulacjami odnośnie do ograniczenia asortymentu dostępnego w aptece wyłącznie do produktów związanych ze zdrowiem.

Badani farmaceuci są gotowi do podnoszenia kwalifikacji na szkoleniach oraz zbierania danych pacjentów w aptece.

Brak natomiast jednolitego stanowiska farmaceutów odnośnie do wymagań prawnych dla zmian związanych z lokalem i wyposażeniem apteki.

## Podsumowanie

Doświadczenia zagraniczne pokazują sprawdzone możliwości kierunku zmian organizacji funkcjonowania aptek w wielu aspektach, na przykład przywrócenia własności aptek farmaceutom, szczegółowego rozdziału zadań magistra i technika farmacji czy też poszerzenia uprawnień do wykonywania usług w aptekach. Ważnym rozwiązaniem byłoby wprowadzenie konsultacji farmaceuty z pacjentem i wprowadzenia recept wielokrotnych, co z pewnością przyczyniłoby się do racjonalizacji farmakoterapii i odciążłoby w niektórych

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

	Charakterystyka demograficzna badanej próby
Wielkość próby	N=121
Płeć	kobiety: n=107 (88,4%) mężczyźni: n=14 (11,6%)
Miejsce zamieszkania	miasto >500 tys. mieszkańców: n=(9,9%) miasto 100–500 tys. mieszkańców: n=(45,4%) miasto <100 tys. mieszkańców: n=(27,3%) wieś: n=(16,5%)
Wiek	18–30 lat: 28,9% 31–45 lat: 34,7% 46–60 lat: 28,1% 61–75 lat: 8,3%
Staż pracy	<5 lat: 28,1% 5–10 lat: 13,2% 10–20 lat: 26,4% >20 lat: 31,4%
Pełnione funkcje	praca w aptece: 98,3% kierownik apteki: 50,4% właściciel apteki: 5% specjalizacja: 42,1%

przypadkach chorób przewlekłych lekarzy od konieczności wielokrotnego przyjmowania pacjentów jedynie w celu wypisania recepty. Przeprowadzone badanie ankietowe wśród polskich farmaceutów wskazuje na potrzebę i gotowość do dokonania zmian w sposobie organizacji pracy w aptece. Znacząca i rozwijająca się zwłaszcza w krajach rozwiniętych rola farmaceuty w społeczeństwie przyczynia się do poprawy wyników zdrowotnych społeczeństwa oraz ograniczenia całkowitych wydatków opieki zdrowotnej, dlatego warto szukać nowych rozwiązań dla Polski.

Otrzymano: 2014.02.03 · Zaakceptowano: 2014.02.13

## Przypisy

- Bohater P: Trudne wyzwania i nowe możliwości europejskich aptekarzy, *Aptekarz Polski*, 2011, 61: 39.
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U z 2008 r. nr 45, poz. 271, art. 99).
- [http://www.warszawa.oiia.org.pl/attachments/2511\\_Informacja%20Departament%20Spraw%20Zagr%20NRA%20Moratorium%20nowe%20apteki%20%20Wegry.pdf](http://www.warszawa.oiia.org.pl/attachments/2511_Informacja%20Departament%20Spraw%20Zagr%20NRA%20Moratorium%20nowe%20apteki%20%20Wegry.pdf)
- <http://www.pharmacyregulation.org/education/pharmacist-education>
- <http://pulsfarmacji.pl/2959955,52610,technik-farmaceutyczny-nieodzowny-w-aptece>
- <http://www.pharmacyregulation.org/education/pharmacy-technician>
- [http://www.nhsemployers.org/Aboutus/Publications/Documents/Community\\_Pharmacy\\_Guide\\_for\\_GPs.pdf](http://www.nhsemployers.org/Aboutus/Publications/Documents/Community_Pharmacy_Guide_for_GPs.pdf) str.10–12
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271, art. 86).
- Wyrok WSA w Warszawie z dnia 17 października 2008 r., VII SA/Wa 698/08.
- Projekt rozporządzenia MZ w sprawie rodzajów działalności związanych z ochroną zdrowia dopuszczalnych do prowadzenia w aptece.
- Wyrok NSA, II GSK 1365/20; <http://orzeczenia.nsa.gov.pl/doc/OCDD67DD23F> (dostęp 03.06.2013, godz. 9:00).
- <http://www.nhs.uk/Livewell/Pharmacy/Pages/Yourpharmacy.aspx>
- [http://www.nhsemployers.org/Aboutus/Publications/Documents/Community\\_Pharmacy\\_Guide\\_for\\_GPs.pdf](http://www.nhsemployers.org/Aboutus/Publications/Documents/Community_Pharmacy_Guide_for_GPs.pdf), str. 5–8.
- <http://www.psn.org.uk/pages/mur.html>

15. <http://www.nhs.uk/NHSEngland/AboutNHSservices/pharmacists/Pages/medicine-service-qa.aspx> (06.06.2013, godz. 22:00).
16. Odpowiedź na pytanie: „Czy w aptece powinny być zbierane dane pacjentów na temat ich zdrowia?” Opowiedź: „tak” – 70%, „nie” – 30%.
17. Odpowiedź na pytanie: „Asortyment dostępny w aptece powinien być: „regulowany ustawowo i ograniczony wyłącznie do produktów związanych ze zdrowiem” – 73%, „dowolny” – 27%.
18. W pytaniu: „uważam, że studia farmaceutyczne przygotowały mnie do pracy z pacjentem” 3% ankietowanych odpowiedziało „wiedza ze studiów zupełnie mi wystarczy”, a 97% „potrzebuję dodatkowych szkoleń, aby czuć się pewnie”

### Pozycje zwarte

1. Projekt Rozporządzenia MZ w sprawie rodzajów działalności związanych z ochroną zdrowia dopuszczalnych do prowadzenia w aptece.; <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=296&ma=003588>, data odczytu: 27.01.2014 r.
2. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U z 2008 r. nr. 45, poz. 271)
3. Wyrok NSA, II GSK 1365/10; <http://orzeczenia.nsa.gov.pl/doc/0CD67DD23F>, data odczytu: 27.01.2014 r.
4. Wyrok WSA w Warszawie z dnia 17 października 2008 r., VII SA/Wa 698/08; [http://www.orzeczenia-nsa.pl/wyrok/vii-sa-wa-698-08.prowadzenie\\_aptek\\_i\\_hurtowni\\_farmaceutycznych\\_ochrona\\_zdrowia,125bffa.html](http://www.orzeczenia-nsa.pl/wyrok/vii-sa-wa-698-08.prowadzenie_aptek_i_hurtowni_farmaceutycznych_ochrona_zdrowia,125bffa.html), data odczytu: 27.01.2014 r.

### Artykuły

1. Bohater P.: Trudne wyzwania i nowe możliwości europejskich aptekarzy, *Aptekarz Polski*, 2011, 61: 39.

### Materiały ze stron internetowych

1. [http://www.nhsemployers.org/Aboutus/Publications/Documents/Community\\_Pharmacy\\_Guide\\_for\\_GPs.pdf](http://www.nhsemployers.org/Aboutus/Publications/Documents/Community_Pharmacy_Guide_for_GPs.pdf), str. 5–8,10–12 (stan na 06.06.2013, 22:10).
2. <http://www.nhs.uk/Livewell/Pharmacy/Pages/Yourpharmacy.aspx> (stan na 06.06.2013, godz. 22:00).
3. <http://www.nhs.uk/Livewell/Pharmacy/Pages/Yourpharmacy.aspx> (stan na 12.06.2013, godz. 18:00).
4. <http://www.nhs.uk/NHSEngland/AboutNHSservices/pharmacists/Pages/medicine-service-qa.aspx> (stan na 06.06.2013, godz. 22:00).
5. <http://www.pharmacyregulation.org/education/pharmacist-education> (stan na 20.06.2013, godz. 16:00)
6. <http://www.pharmacyregulation.org/education/pharmacy-technician> (stan na 12.06.2013 godz. 12:00).
7. <http://www.psn.org.uk/pages/mur.html>, stan na 08.06.2013, godz. 19:30.
8. <http://pulsfarmacji.pl/2959955,52610,technik-farmaceutyczny-nieodzowny-w-aptece> (stan na 12.06.2013, godz. 12:00)
9. [http://www.warszawa.oia.org.pl/attachments/2511\\_Informacja%20Departament%20Spraw%20Zagr%20NRA%20Moratorium%20nowe%20aptek%20%20Wegry.pdf](http://www.warszawa.oia.org.pl/attachments/2511_Informacja%20Departament%20Spraw%20Zagr%20NRA%20Moratorium%20nowe%20aptek%20%20Wegry.pdf) (stan na 11.05.2013, godz. 20:00).