

§ 2. ust. 3. Do sporządzania leków recepturowych, leków aptecznych i produktów leczniczych homeopatycznych stosuje się urządzenia oraz wyposażenie, o których mowa w ust. 2, podlegające okresowym przeglądom, konserwacji i kalibracji zgodnie z wymaganiami określonymi przez producenta lub w Farmakopei Polskiej lub Farmakopei Europejskiej, lub innych farmakopeach uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej oraz na podstawie analizy ryzyka.

§ 3. 1. Pomieszczenia, w których są sporządzane leki recepturowe, leki apteczne oraz produkty lecznicze homeopatyczne, a także są przechowywane produkty lecznicze, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, surowce farmaceutyczne i wyroby medyczne, utrzymuje się w czystości i wyposaża się tak, aby eliminować nadmierne działanie promieni słonecznych, oraz wyposaża się w urządzenia zapewniające spełnienie szczególnych warunków przechowywania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w tym w zakresie temperatury i wilgotności powietrza.

2. Produkty lecznicze zawierające środki odurzające grup I-N i II-N i substancje psychotropowe grupy II-P oraz surowce farmaceutyczne będące takimi środkami lub substancjami przechowuje się zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 41 ust. 5 ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. z 2023 r. poz. 1939).

3. Substancje bardzo silnie działające określone w wykazie A Farmakopei Polskiej, produkty lecznicze zawierające te substancje, z wyłączeniem kategorii produktów leczniczych wydawanych bez recepty (OTC), oraz produkty lecznicze zawierające prekursory kategorii 1 przechowuje się w szafkach lub szufladach zamykanych na klucz, w celu zabezpieczenia ich przed kradzieżą, podmianą i zniszczeniem.

§ 4. 1. Produkty lecznicze, wyroby medyczne, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego i surowce farmaceutyczne przechowuje się w sposób staranny, w oddaleniu od ścian, podłóg i instalacji grzewczych, tak aby zapewniać ich ciągłą wentylację, oraz w sposób zabezpieczający te produkty, wyroby, środki i surowce przed zakurzeniem, zabrudzeniem i zniszczeniem.

2. Oddzielnie przechowuje się:

- 1) leki gotowe do stosowania wewnętrznego;
- 2) leki gotowe do stosowania zewnętrznego;
- 3) środki odurzające, substancje psychotropowe, prekursory kategorii 1 lub ich mieszaniny;
- 4) substancje bardzo silnie działające określone w wykazie A Farmakopei Polskiej i produkty lecznicze zawierające te substancje, z wyłączeniem kategorii produktów leczniczych wydawanych bez recepty (OTC);
- 5) produkty, o których mowa w art. 72 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, w tym w izbie ekspedycyjnej, w sposób wskazujący pacjentom, że nie są to produkty lecznicze;
- 6) produkty lecznicze wstrzymane lub wycofane, produkty lecznicze sfałszowane lub produkty lecznicze, w odniesieniu do których istnieje podejrzenie, że zostały sfałszowane lub są niewłaściwej jakości, oraz wyroby medyczne, w odniesieniu do których istnieje podejrzenie, że nie spełniają wymagań zasadniczych określonych w przepisach odrębnych dotyczących wyrobów medycznych i wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro*;
- 7) produkty lecznicze, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, surowce farmaceutyczne i wyroby medyczne po upływie ich terminu ważności.

§ 5. 1. Surowce farmaceutyczne przeznaczone do sporządzenia leków recepturowych i aptecznych oraz produktów leczniczych homeopatycznych przechowuje się w pomieszczeniach przeznaczonych do sporządzania lub przechowywania produktów leczniczych, w opakowaniach fabrycznych lub w naczyniach, odpowiadających ich właściwościom, opatrzonych czytelnym i trwałym napisem, w sposób zabezpieczający je przed szkodliwym wpływem światła, wilgoci oraz kurzu, a także przed przenikaniem do nich obcych zapachów.

2. Napis, o którym mowa w ust. 1, zawiera:

- 1) nazwę surowca farmaceutycznego;
- 2) nazwę wytwórcy i podmiotu odpowiedzialnego;
- 3) numer serii;
- 4) termin ważności;
- 5) datę otwarcia opakowania oryginalnego w przypadku przechowywania surowca w opakowaniu oryginalnym.

### 3-6-3-3. Sporządzanie preparatów pozajelitowych z wyjaławianiem w autoklawie

Sporządzanie roztworów polega na rozpuszczeniu substancji i substancji pomocniczych w wodzie do wstrzykiwalnej. Jeżeli to konieczne, proces ten prowadzi się w podwyższonej temperaturze, pod warunkiem, że nie wpływa to niekorzystnie na jakość preparatu. Roztwory są sączone przez filtry zatrzymanisk nierozpuszczalne, o nominalnej wielkości porów większej niż 1,2 µm. Należy użyć filtrów z materiałów, niewchodzących w reakcje ze składnikami preparatu, niewalnających zanieczyszczeń. Roztwór jest rozdozowany do wyjałowionych i pozbawionych pirogenów opakowań zapewniających hermetyczne zamknięcie. Powyższe czynności należy prowadzić co najmniej w obszarze klasy C. Wyjaławianie w autoklawie przy pomocy nasyconej pary pod ciśnieniem prowadzi się zwykle przez ogrzewanie w temperaturze co najmniej 121°C, zgodnie z rozdziałem 5.1.1 i wskazówkami podanymi w pkt 3-6-4-1.

### 3-6-3-4. Sporządzanie preparatów pozajelitowych z wyjaławianiem w sączeniu

Sporządzanie roztworów polega na rozpuszczaniu substancji i substancji pomocniczych w wodzie do wstrzykiwalnej. Jeżeli to konieczne, proces ten prowadzi się w podwyższonej temperaturze, pod warunkiem, że nie wpływa to niekorzystnie na jakość preparatu. Rozpuszczanie odbywa się w obszarze klasy C. Roztwory wyjaławiane są przez filtry o nominalnej wielkości porów 0,22 µm lub 0,45 µm zgodnie z rozdziałem 5.1.1 i wskazówkami podanymi w pkt 3-6-4-2. Wyjałowiony roztwór jest rozdozowany do wyjałowionych i pozbawionych pirogenów opakowań zapewniających hermetyczne zamknięcie. Sączenie i rozdozowywanie odbywa się w obszarze klasy A, przy spełnieniu wszystkich warunków postępowania aseptycznego.

### 3-6-3-5. Przetwarzanie jałowych leków gotowych

Przetwarzanie obejmuje przede wszystkim przygotowanie leków do użycia zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* przez rozpuszczanie i/lub rozcieńczanie w opakowaniach, w których dostarczone są leki gotowe lub rozpuszczalniki. Przetwarzanie obejmuje również przenoszenie leku gotowego do strzykawki lub do zbiornika pompy infuzyjnej.

Przetwarzanie często polega na mieszanii lub rozcieńczaniu leków gotowych, jak również rozpuszczaniu w wodzie i wstrzykiwaniu wyjałowionej lub innym odpowiednim jałowym rozpuszczalniku. Składniki dodawane są do opakowania leków lub do innego odpowiedniego jałowego opakowania, np. butelka, worek z tworzywa sztucznego, strzykawka. Opakowanie musi być ocenione pod względem ryzyka wystąpienia interakcji ze sporządzanym preparatem, a jego wykonanie musi być wykonane z tworzyw obojętnych, odpowiadających wymaganiom podanym w rozdziale 3.1. Tworzywa stosowane do produkcji pojemników, tam gdzie ma to zastosowanie, sporządzająca preparat powinna wizualnie ocenić, czy używane strzykawkami objętości składników są właściwie zmierzane jest potwierdzanie tego przez drugą osobę.

Wszystkie składniki preparatu są jałowe i nie występuje ryzyko zanieczyszczenia. W przypadku etap wyjaławiania składników lub gotowego leku, należy wyjałowić je w sposób zapewniający ich jałowość. W ten sposób otrzymuje się preparaty niewystępujące w postaci gotowe.

Przetwarzanie jałowych leków gotowych w aptece odbywa się w obszarze klasy A i wymaga postępowania aseptycznego.

### 3-6-3-4. Raporty

Należy przygotować raport z wykonania jałowego preparatu, który powinien obejmować:

- identyfikację preparatu (w tym, postać preparatu i, jeżeli dotyczy, numer serii) oraz datę sporządzenia;
- informacje dotyczące rodzaju i ilości użytych składników oraz informacje umożliwiające identyfikację użytych składników i materiałów, takie jak numer serii lub inne odniesienia (np. numer certyfikatu analitycznego);
- wskazanie stosowanej procedury;
- informacje dotyczące wszystkich obserwacji w trakcie etapów sporządzania, np. wydajność etapów pośrednich, odczyty i obliczenia oraz pobieranie próbek;
- wszelkie interwencje pojawiające się podczas procesu sporządzania oraz wszelkie odchylenia od zatwierdzonej procedury lub instrukcji;
- zapisy dotyczące kontroli procesu wytwarzania danego preparatu i wydajności oraz otrzymane wyniki;
- kopię użytej etykiety;
- ewentualnie nazwisko pacjenta lub jego identyfikację;
- podpis osób odpowiedzialnych za wykonanie istotnych etapów procesu i kontroli.

Warunki sporządzania preparatów mogą być opisane w raporcie zbiorczym cyklu pracy.

### 3-6-4. Metody sterylizacji

Należy stosować wymagania podane w rozdziale 5.1.1. *Metody sporządzania produktów jałowych*.

Najpewniejszą metodą wyjaławiania jest wyjaławianie w autoklawie (np. temp. 121°C, 15 min lub 20 min). Dla roztworów substancji termolabilnych metodą z wyboru jest wyjaławianie przez sączenie.

Depirogenizację sprzętu lub opakowań ze stali, porcelany lub szkła należy prowadzić za pomocą suchego gorącego powietrza w sterylizatorze powietrznym; zwykle w temp. 250°C w czasie 30 min (patrz rozdział 5.1.12).

Farmaceuta jest odpowiedzialny za stwierdzenie, że wybrana metoda wyjaławiania jest skuteczna, nie zmienia jakości preparatu oraz integralności opakowań. Wybór metody wyjaławiania opiera się na wiedzy i doświadczeniu oraz odpowiednich materiałach źródłowych, zweryfikowanych, jeżeli to możliwe, dla danych preparatów.

Na podstawie odpowiedniej procedury, etap wyjaławiania może być wykonany w jednostce zewnętrznej, pod warunkiem zapewnienia krótkiego czasu przechowywania preparatu przed wyjaławianiem. Należy określić maksymalny czas przechowywania sporządzonego preparatu przed sterylizacją. Preparaty zawierające wodę należy wyjałowić bezzwłocznie, nie później niż 6 h od ich przygotowania, aby ograniczyć powstawanie pirogenów.

Dla każdej serii preparatu poddawanej sterylizacji powinny być dostępne raporty sterylizacji, zatwierdzone jako część procedury kontrolnej. Sprawność urządzeń wyjaławiających powinna być kontrolowana podczas każdego procesu sterylizacji za pomocą odpowiednich testów fizycznych i/lub biologicznych.

#### 3-6-4-1. Sterylizacja parą wodną (ogrzewanie w autoklawie)

Proces termiczny z wykorzystaniem nasyconej pary wodnej pod ciśnieniem jest metodą zalecaną dla wyjaławianych końcowo wodnych preparatów, które mają potwierdzoną trwałość chemiczną i fizyczną w stosowanych warunkach. Preparaty wyjaławia się w hermetycznych pojemnikach wytrzymałych termicznie, przede wszystkim ze szkła: fiolkach, ampułkach, butelkach.

Standardowa procedura operacyjna powinna podawać warunki i czasy sterylizacji dla poszczególnych preparatów. Metodą tą można wyjaławiać preparaty zawierające wodę. Aby osiągnąć jałowość roztworów wodnych należy je ogrzewać co naj-

mniej 15 min w temp. 121°C (zwykle stosuje się czas 20 min). Niektóre materiały mogą być wyjaławiane w innej temperaturze, zwykle w zakresie 110–134°C, lecz czas wyjaławiania powinien być ustalony z uwzględnieniem wartości  $F_0$  (rozdział 5.1.5. *Zastosowanie współczynników F do oceny procesów sterylizacji termicznej*) lub na podstawie danych literaturowych. Należy uwzględnić dodatkowo czas potrzebny do osiągnięcia przez materiał wymaganej temperatury.

Przy wyjaławianiu materiałów należy użyć opakowań, które zapewnią swobodny dostęp pary wodnej. Wewnątrz hermetycznie zamkniętych pojemników muszą istnieć warunki do wytwarzania się nasyconej pary wodnej.

Należy prowadzić rejestrację temperatury i ciśnienia podczas procesu i odpowiednio dokumentować te parametry. Skuteczność wyjaławiania należy weryfikować przy pomocy odpowiednich wskaźników biologicznych (rozdział 5.1.2. *Wskaźniki biologiczne i pokrewne preparaty mikrobiologiczne stosowane w wytwarzaniu produktów jałowych*) i fizykochemicznych. Zalecane jest stosowanie wskaźników termicznych (np. termoczułe taśmy) pozwalających odróżnić materiał wyjaławiany od materiału niepoddawanego wyjaławianiu.

#### 3-6-4-2. Wyjaławianie przez sączenie

Stosowane są filtry o nominalnej wielkości porów nie większej niż 0,22 µm. Muszą być wolne od pirogenów. Sączenie i dozowanie do jałowych pojemników oraz ich zamykanie prowadzi się w warunkach aseptycznych w strefie klasy A.

Farmaceuta musi zapewnić bezpośrednio lub w oparciu o odpowiednią dokumentację, że filtry i ich oprawki są chemicznie i fizycznie trwałe w stosowanych warunkach, zapewniają jałowość i nie zmieniają jakości danych preparatów, np. w wyniku ekstrakcji substancji z filtra do roztworu lub adsorpcji składników roztworu na filtrze.

Wielkość filtra i właściwości wyjaławianego płynu powinny umożliwiać szybkie przeprowadzenie procesu, bez konieczności wymiany filtra. Jeżeli wiadomo, że preparat zawiera dużo cząstek nierozpuszczalnych, w celu usunięcia większości tych cząstek i zwiększenia skuteczności wyjaławiania, przed filtrem wyjaławiającym umieszcza się filtr wstępny o większych porach lub prowadzi się sączenie przez taki filtr w odrębnym, wcześniejszym procesie.

Przy zastosowaniu filtrów wielokrotnego użytku należy opracować i zwalidować metodę ich mycia i wyjaławiania oraz każdorazowo potwierdzać ich integralność, stosując np. test pęcherzykowy.

#### 3-6-4-3. Sterylizacja suchym gorącym powietrzem

Wyjaławianie suchym gorącym powietrzem prowadzi się w suszarce lub w innego typu sterylizatorze powietrznym, zaprojektowanych do tego celu tak, aby następowała wymuszona cyrkulacja ogrzanego filtrowanego powietrza, zwykle dokładnie rozprowadzanego w komorze przez wentylator. Komora sterylizatora powietrznego musi posiadać system kontroli temperatury i czasu ekspozycji. Metoda jest stosowana do materiałów, których nie można wyjaławiać przy pomocy pary wodnej, gdy wilgoć uszkadza materiał albo materiał jest nieprzepuszczalny dla pary wodnej.

Standardowa procedura operacyjna powinna podawać warunki i czas sterylizacji dla poszczególnych preparatów. Wyjaławianie suchym gorącym powietrzem wymaga wyższych temperatur i dłuższego czasu ekspozycji niż wyjaławianie nasyconą parą wodną. Odpowiednia jest minimalna temp. 160°C utrzymywana co najmniej 2 h. W wyższej temperaturze proces można prowadzić w czasie krótszym, lecz czas wyjaławiania powinien być ustalony tak, aby uzyskać wartość SAL równą lub niższą niż  $10^{-6}$  (rozdział 5.1.1). W celu jednoczesnej depirogenizacji należy stosować temperaturę co najmniej 200°C przez 60 min, a najczęściej 250°C przez 30 min. Należy zadbać o umieszczenie w sterylizatorze wyjaławianego materiału w taki sposób, aby zapewnić swobodną

cyrkulację gorącego powietrza i uwzględnić czas potrzebny do osiągnięcia przez materiał danej temperatury.

Skuteczność wyjaławiania należy weryfikować przy pomocy odpowiednich wskaźników biologicznych i fizykochemicznych. Zalecane jest stosowanie wskaźników termicznych (np. termoczułe taśmy) pozwalających odróżnić materiał wyjaławiany od materiału nie poddawane

### 3-7. KONTROLA JAKOŚCI

Preparaty wydawane są z apteki tylko po sprawdzeniu jakości, prawidłowo sporządzone, sprawdzone pod względem, zgodnie z określonymi procedurami, przed wydaniem.

Pełna dokumentacja powinna zapewniać kontrolę i nadzoru nad procesem sporządzania preparatu. Należy zapewnić jakość cech sporządzanego preparatu z wyjątkami określonymi w specyfikacjach, jeżeli zostały opracowane. Dokumentacja powinna być opracowana dla preparatów sporządzanych w małych ilościach i/lub dla dużej liczby pacjentów.

- Specyfikacja preparatu powinna obejmować:
- nazwę i postać farmaceutyczną;
  - skład;
  - wygląd;
  - dane dotyczące opakowania i oznakowania;
  - wymagania ilościowe i jakościowe z dopuszczalnymi odchyleniami;
  - warunki i okres przechowywania;
  - wymagania mikrobiologiczne (jałowość);
  - wymagania apirogenności, jeżeli dotyczą.

Zakres badań w ramach kontroli jakości preparatu pod względem ryzyka (patrz pkt 3-7-1) rat podlega przynajmniej ocenie wizualnej i

Próbki do wykonania badań fizycznych i mikrobiologicznych mogą pochodzić z niewyjaławianych preparatów lub z dodatkowych pojemników, które zostały przygotowane, albo mogą być pobrane na wyjaławianiu składników, przed końcowym zamknięciem pojemnika ze strefy krytycznej.

#### 3-7-1. Ocena wizualna

Wykonać wizualną ocenę jakości roztworu w odniesieniu do cząstek widocznych okiem gołym zgodnie z rozdziałami 2.9.20. *Zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym* i 5.17.2. *Wskaźniki zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym* oświetlonym białym i czarnym ekranie. Obecność cząstek lub innych ciał obcych dyskwalifikuje preparat. Ocena wizualna obejmuje również szczelność zamknięcia i inne efekty, a także treść etykiet.

Każdy pojemnik zamknięty metodą zatrzaskową, szklane lub z tworzywa sztucznego, powinien być sprawdzony pod kątem szczelności.

#### 3-7-2. Badanie jałowości

Badanie jałowości (rozdział 2.6.1) należy wykonać dla preparatów pozajelitowych wysokiego ryzyka (patrz pkt 3-7-1) sporządzanych w liczbie większej niż 25 identycznych opakowań jednodawkowych lub opakowań wielodawkowych do podawania wielu pacjentom, które przechowywane przed wyjałowieniem dłużej niż 24 h w temperaturze do 8°C lub dłużej niż 6 h w temperaturze wyższej niż 8°C.

W przypadku innych preparatów, jałowość należy weryfikować przez analizę wybranych serii. Należy opracować i wdrożyć program kontroli mikrobiologicznej i przeprowadzić program regularnej walidacji przy użyciu testu symulacji procesu aseptycznego.