

# Warunki wytwarzania leków recepturowych

Magdalena Ratajczak, Jolanta Długaszewska, Maria Ciupińska

Katedra i Zakład Bakteriologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Magdalena Ratajczak, Katedra i Zakład Bakteriologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań, e-mail: bakterio@ump.edu.pl

## Wstęp

Apteka jest miejscem świadczenia usług farmaceutycznych obejmujących również sporządzanie leków recepturowych i leków aptecznych [1]. Misją farmaceuty jest przekazanie pacjentowi leku bezpiecznego, o odpowiedniej jakości mikrobiologicznej. Obecne w lekach drobnoustroje mogą nie tylko powodować zmianę właściwości organoleptycznych leku, zmianę wyglądu, wpływać na trwałość produktu, powodować rozkład substancji aktywnej, ale mogą również powodować zakażenia.

Prowadzone w latach sześćdziesiątych, siedemdziesiątych i osiemdziesiątych ubiegłego wieku przez Międzynarodową Federację Farmaceutyczną (FIP) oraz ośrodki krajowe prace dotyczące zanieczyszczenia mikrobiologicznego leków wykazały, że leki, co do których nie jest wymagana jałowość, zawierały znaczną liczbę bakterii i grzybów, w tym i drobnoustrojów chorobotwórczych. W wyniku tych prac opracowano kryteria czystości mikrobiologicznej leków, zdecydowano o konieczności ich końcowej kontroli oraz wskazano na konieczność opracowania zasad utrzymania higienicznych warunków środowiska, zapobiegania przenikania do zakładu czynników mogących być źródłem zanieczyszczeń oraz odpowiednich warunków magazynowania surowców używanych do produkcji [2].

Obecnie wytwórcy produktów leczniczych muszą spełniać wymagania dotyczące warunków wytwarzania, które określa rozporządzenie ministra zdrowia z 17 sierpnia 2009 roku zmieniające rozporządzenie w sprawie Wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania [3].

Lek recepturowy i apteczny nie podlegają przed przekazaniem pacjentowi finalnej kontroli, oceniane są jedynie wyrywkowo na wniosek inspektorów farmaceutycznych. Dlatego tak istotne są właściwe warunki sporządzania, zabezpieczające przed zanieczyszczeniem leku drobnoustrojami [4].

**Conditions of manufacturing compounded medications** · Retail and hospital pharmacies have separate rooms for manufacturing compounded medications. These rooms are equipped with, among other things, laminar flow cabinets. This enables a sterile manufacturing of eye medications, antibiotics medications, injection liquids and other drugs which have high requirements of microbiological purity. Maintaining a perfect cleanliness in rooms is a basis for conducting work in sterile conditions. Usable space and equipment should be properly cleaned and disinfected. Environmental purity tests were conducted in 20 pharmacies located in the province of Wielkopolska. Assessing the findings in accordance with purity class 4 it was found that the microbiological purity of air in four pharmacies did not meet adequate limits for this purity class. The investigation showed that laminar flow cabinets in two pharmacies had not worked properly. In moist environments, non-fermentable gram-negative bacilli were isolated. Patients who are administered compounded medications have reduced immunity, and what is more, metabolites produced by microorganisms may inactivate a medication. Preparing a microbiologically pure medication is, therefore, of paramount importance. Regular controls of microbiological purity of working environment in pharmacies thus seem justified.

**Keywords:** pharmacy, microbiological purity, drug contamination, environment.

© Farm Pol, 2012, 68(1): 9–12

W pracy dokonano retrospektywnej analizy wyników badań czystości mikrobiologicznej środowiska wytwarzania leków recepturowych i aptecznych.

## Material i metody

W badaniach oceniano czystość mikrobiologiczną:

- powietrza,
- powierzchni urządzeń (np. wagi),
- powierzchni użytkowych (podłogi, ściany, meble itp.),
- środowisk wilgotnych (syfony zlewowe).

**Tabela 1.** Liczba pobranych prób

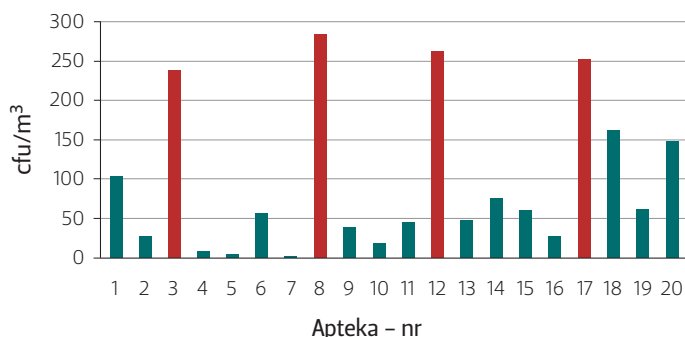
Liczba przebadanych aptek – 20	
Liczba prób z:	
-	powietrza – 60
-	powierzchni – 320
-	środowisk wilgotnych – 20
-	zlewy w śluzie osobowej – 10
-	zlewy w zmywalni – 10

**Tabela 2.** Zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu [3]

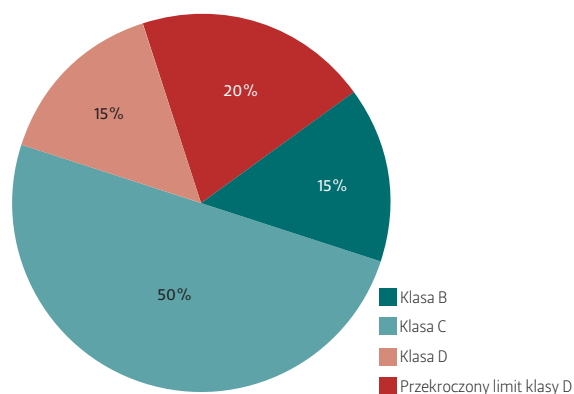
Klasa	Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych	
	próbka powietrza [CFU/m <sup>3</sup> ]	płytki odciskowe (średnica 55 mm) CFU/płytkę
A	< 1	< 1
B	10	5
C	100	25
D	200	50

### Ocena czystości mikrobiologicznej powietrza

Do oceny poziomu zanieczyszczenia powietrza zastosowano metodę uderzeniową z wykorzystaniem aparatu MicroBio (DeVilbiss). W metodzie tej zasysane powietrze, w określonej objętości, po przejściu przez perforowaną głowicę zderza się z po-



**Rycina 1.** Czystość mikrobiologiczna powietrza w badanych aptekach



**Rycina 2.** Odsetek badanych aptek mieszczących się w poszczególnych klasach czystości mikrobiologicznej powietrza

wierznią pożywki TSA (agar z wyciągiem kazeiny i soi). Drobnoustroje naniesione wraz ze strumieniem powietrza przyklejają się do pożywki. Po inkubacji płytek w temperaturze 30°C przez 5 dni, zliczono wyrosłe kolonie drobnoustrojów i za pomocą odpowiednich tabel odczytano liczbę mikroorganizmów w badanej objętości powietrza. Wynik podawano jako liczbę CFU (*colony forming unit*) w 1 m<sup>3</sup> powietrza.

### Ocena czystości mikrobiologicznej powierzchni

Czystość mikrobiologiczną powierzchni oceniano metodą kontaktową i metodą wymazów. W metodzie kontaktowej zastosowano płytki RODAC (*Replicate Organism Detection and Counting*) zawierające podłoże TSA z inaktywatorami dla środków dezynfekcyjnych. Próbkę pobierano poprzez przyciśnięcie, z odpowiednim naciskiem przez 10 sekund, otwartej płytki z meniskiem wypukłym podłoża agarowego do badanej powierzchni. Płytki inkubowano 5 dni w 30°C. Po inkubacji zliczano wyrosłe kolonie. Wyniki podawano jako liczbę CFU/25 cm<sup>2</sup> powierzchni.

W metodzie wymazów jałową, zwilżoną wymazówką pobierano próbki z 25 cm<sup>2</sup> badanej powierzchni. Następnie wymazówkę przenoszono do roztworu 0,9% NaCl, wytrząsano, po czym wykonywano ilościowy posiew na podłoże TSA lub Sabourauda. Próby inkubowano 5 dni w temperaturze 30°C. Po inkubacji zliczano wyrosłe kolonie i wynik badania przedstawiano jako liczbę CFU/25 cm<sup>2</sup> powierzchni, uwzględniając objętość płynu użytego do wytrząsania oraz objętość posiewaną na podłoże.

### Wyniki

Badania czystości środowiska przeprowadzono w 20 aptekach zlokalizowanych na terenie Wielkopolski. Większość stanowiły apteki nowo otwierane. Liczbę pobranych prób przedstawiono w tabeli 1.

Uzyskane w badaniach wyniki porównano z kryteriami dla pomieszczeń czystych, które są określone w rozporządzeniu ministra zdrowia z 17 sierpnia 2009 roku w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania (tabela 2).

Czystość mikrobiologiczną powietrza w pomieszczeniu receptury aptecznej w badanych aptekach przedstawiono na rycinie 1. Z 20 przebadanych próbek powietrza izolowano od 2 do 262 CFU/m<sup>3</sup>.

W trzech pomieszczeniach (15%) czystość mikrobiologiczna powietrza mieściła się w klasie czystości B, w dziesięciu (50%) w klasie C, a w trzech (15%) w klasie D (rycina 2). W czterech pomieszczeniach receptury aptecznej (20%) liczba drobnoustrojów w 1 m<sup>3</sup> powietrza przekraczała 200 CFU/m<sup>3</sup>, a więc zostały przekroczone limity

zanieczyszczenia mikrobiologicznego powietrza dla pomieszczeń o klasie czystości D.

Stopień zanieczyszczenia mikrobiologicznego powierzchni użytkowych w badanych pomieszczeniach receptury przedstawia **rycina 3**. Z powierzchni wag izolowano od 0 do 37 drobnoustrojów na standardowej powierzchni 25 cm<sup>2</sup>. Liczba drobnoustrojów izolowanych z blatów roboczych wynosiła od 0 CFU/25 cm<sup>2</sup> do 20 CFU/25 cm<sup>2</sup>, a z powierzchni podłóg od 0 CFU/25 cm<sup>2</sup> do 103 CFU/25 cm<sup>2</sup>.

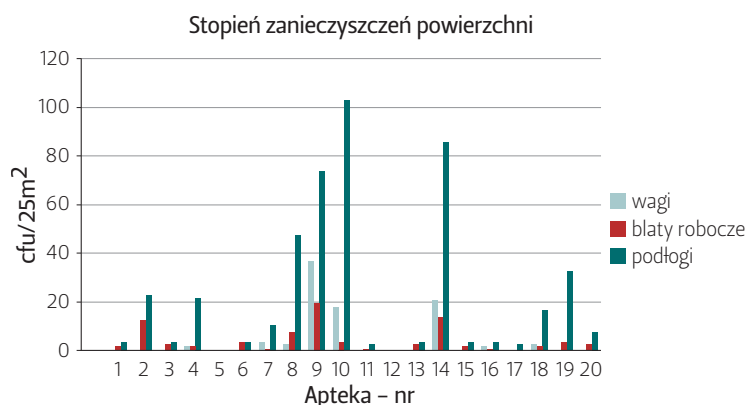
Czystość mikrobiologiczna większości badanych urządzeń (wagi) odpowiadała wymogom klasy czystości A, w pozostałych przypadkach nie przekroczono limitu dla klasy czystości D (**tabela 3**). Podobnie jak w przypadku wag, tak i w przypadku blatów roboczych nie odnotowano przekroczenia dopuszczalnych limitów dla klasy czystości D. Największa liczba prób odpowiadała wymogom klasy B. Liczba drobnoustrojów izolowana z podłóg ocenianych pomieszczeń receptury najczęściej odpowiadała kryteriom klasy B. Należy jednak podkreślić, że w trzech przypadkach stwierdzono przekroczenie dopuszczalnego limitu dla klasy czystości D. Po przebadaniu czystości mikrobiologicznej środowisk wilgotnych (syfony zlewów w służbie osobowej oraz w zmywalni), stwierdzono w 2 badanych aptekach w syfonie zlewu w zmywalni obecność *Pseudomonas aeruginosa* natomiast w 1 aptece w zlewie w służbie osobowej *Enterobacter cloacae*.

Ocenie poddano również przestrzeń pracy (powietrze i powierzchnie) w 20 komorach z laminarnym nawiewem jałowego powietrza. Badania wykazały, że z powierzchni blatów badanych komór nie wyizolowano drobnoustrojów, natomiast w 2 komorach (10%) odnotowano przekroczenie limitu czystości mikrobiologicznej powietrza dla klasy czystości A, co wskazuje na niewłaściwą pracę urządzeń.

## Dyskusja

Ustawa Prawo farmaceutyczne w rozdziale 7, art. 95, punkcie 4 daje delegację ministrowi właściwemu do spraw zdrowia do określenia w drodze rozporządzenia podstawowych warunków prowadzenia apteki, uwzględniając, między innymi: warunki sporządzania leków recepturowych i aptecznych, w tym w warunkach aseptycznych; warunki sporządzania produktów leczniczych homeopatycznych; prowadzenie dokumentacji w szczególności zakupywanych, sprzedawanych, sporządzanych, wstrzymywanych i wycofywanych z obrotu produktów leczniczych i wyrobów medycznych [1].

Minister zdrowia w drodze rozporządzenia z 18 października 2002 r. określił podstawowe warunki prowadzenia apteki, w którym na temat warunków sporządzania leków recepturowych traktuje §6



**Rycina 3.** Stopień zanieczyszczeń powierzchni użytkowych w badanych aptekach

punkt 3 [5]. Według tego rozporządzenia leki recepturowe, leki apteczne i produkty homeopatyczne sporządzane w aptece są wykonywane w izbie recepturowej przez osoby uprawnione, z surowców farmaceutycznych o potwierdzonej jakości, a całą dokumentację sporządzenia leku w aptece stanowi ewidencja sporządzanych leków aptecznych (nie ma wzmianki o lekach recepturowych) oraz produktów homeopatycznych.

Rozporządzenie ministra zdrowia z 26 września 2002 roku w sprawie wykazu pomieszczeń wchodzących w skład powierzchni podstawowej i pomocniczej lokalu apteki ogólnodostępnej z pomieszczeń związanych ze sporządzaniem leku wymienia: izbę recepturową, która może być wyposażona w służbę; izbę do sporządzania produktów homeopatycznych – jeżeli apteka sporządza produkty homeopatyczne [6].

Z kolei rozporządzenie ministra zdrowia z 30 września 2002 r. w sprawie szczegółowych warunków, jakim powinien odpowiadać lokal apteki określa, że materiały budowlane i wykończeniowe muszą spełniać wymagania obowiązujące w odniesieniu do lokalu zakładu opieki zdrowotnej, oraz że pomieszczenie przeznaczone na izbę recepturową i zmywalnię musi posiadać odpowiednie urządzenia wentylacyjne, zapewniające minimum 2-krotną wymianę powietrza w ciągu godziny [7].

**Tabela 3.** Ocena czystości mikrobiologicznej powierzchni użytkowych w badanych aptekach

Przedmiot badania	Liczba prób mieszcząca się w:					
	klasie A	klasie B	klasie C	klasie D	>klasy D	
Powierzchnie urządzeń (wagi)	12	5	2	1	0	
Powierzchnie użytkowe (blat roboczy)	3	13	4	0	0	
Powierzchnie użytkowe (podłogi)	2	8	5	2	3	
Komory z nawiewem laminarnym	powietrze	18	1	1	0	0
	powierzchnie	20	0	0	0	0

Powyższe akty prawne nie precyzują warunków, w jakich powinien być sporządzany lek recepturowy i apteczny.

Jednym z elementów zapewniających dostarczenie pacjentowi leku o właściwej jakości jest przestrzeganie dobrej praktyki wytwarzania (ang. *Good Manufacturing Practice*, GMP). Dobra praktyka wytwarzania jest tą częścią zapewnienia jakości, która gwarantuje, że produkt jest wytwarzany w sposób powtarzalny i kontrolowany, zgodnie ze standardami jakości odpowiednimi dla jego zamierzonego zastosowania. Szczegółowe zasady GMP zawarte są w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 17 sierpnia 2009 roku w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania [3]. Rozporządzenie to precyzuje między innymi wymogi dotyczące pomieszczeń, w których prowadzone jest wytwarzanie, zawiera również zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu. Przy braku kryteriów warunków sporządzania leków w aptece, przy ocenie czystości mikrobiologicznej pomieszczeń receptury stosowane są limity zawarte w powyższym rozporządzeniu [2].

Ocenę kontrolowanych pomieszczeń receptury przeprowadzano w spoczynku – nie wykonywano w tym czasie leków, a więc ryzyko emisji drobnoustrojów było mniejsze niż w działaniu. Źródłem zanieczyszczenia mikrobiologicznego leków mogą być surowce, opakowania, stosowany sprzęt i utensylia, personel, powietrze, powierzchnie pomieszczeń receptury. Dlatego tak istotne jest, obok stosowania surowców o właściwej jakości i przestrzegania procedur sporządzania, używanie odpowiedniej odzieży ochronnej, przestrzeganie zasad aseptyki, antyseptyki, dezynfekcji, sterylizacji i sanityzacji oraz właściwa jakość mikrobiologiczna pomieszczeń.

Znakomita większość badanych pomieszczeń, tak pod względem czystości mikrobiologicznej powietrza, jak i powierzchni mięsila w klasie czystości nie niższej niż C. Jest to szczególnie istotne, jeśli w aptece sporządzane są leki jałowe. Jednakże w przypadku trzech aptek (15%) pomieszczenia spełniały kryteria klasy D, a w czterech aptekach (20%) kryteria te były przekroczone. Jak wiadomo, środowisko o niewłaściwej jakości mikrobiologicznej

może być źródłem drobnoustrojów zanieczyszczających lek podczas jego sporządzania.

Analiza jakości mikrobiologicznej leków recepturowych prowadzona przez Laboratorium Kontroli Jakości Leków Wojewódzkiego Inspektoratu Farmaceutycznego w Poznaniu przeprowadzona od stycznia 1998 do kwietnia 2001 wykazała, że spośród 489 prób aż 13% nie spełniało wymogów Farmakopei Polskiej [8].

Należy podkreślić, że, przy braku kontroli jakości leków sporządzanych w aptece przed przekazaniem ich pacjentom oraz rutynowego monitorowania mikrobiologicznego środowiska, niezwykle istotne jest nie tylko świadome, wynikające z posiadanej i uzupełnianej wiedzy postępowanie pracowników, ale także stworzenie odpowiednich warunków ich sporządzania.

Chociaż lek recepturowy wytwarzany jest jednostkowo i w przypadku jego niewłaściwej jakości mikrobiologicznej nie stwarza takiego zagrożenia epidemiologicznego jak leki wytwarzane przemysłowo, to jednak musimy pamiętać, że z reguły lek ten przeznaczony jest dla osoby chorej, a więc o obniżonej odporności, bardziej podatnej na zakażenie niż osoba zdrowa, nawet drobnoustrojem o niewielkim potencjale chorobotwórczym

Otrzymano: 2011.09.12 · Zaakceptowano: 2011.10.27

## Piśmiennictwo

1. Ustawa z 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.
2. Rogowska A.: Dobre praktyki dotyczące produktów leczniczych i gwarantujące ochronę pacjentów, *Farmacja Polska*, 2005, 61(14): 670–675.
3. Rozporządzenie ministra zdrowia z 17 sierpnia 2009 roku zmieniające rozporządzenie w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania.
4. Bodek K.H.: Sporządzanie leków w warunkach aseptycznych, *Farmacja Polska*, 2007, 63(9), 375–387.
5. Rozporządzenie ministra zdrowia z 18 października 2002 r. w sprawie podstawowych warunków prowadzenia apteki, DzU nr 187, poz. 1564 i 1565.
6. Rozporządzenie ministra zdrowia z 26 września 2002 roku w sprawie wykazu pomieszczeń wchodzących w skład powierzchni podstawowej i pomocniczej lokalu apteki.
7. Rozporządzenie ministra zdrowia z 30 września 2002 r., DzU nr 171, poz. 1395, w sprawie szczegółowych wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal apteki.
8. Długaszewska J, Szymańska I.: Czystość mikrobiologiczna leków recepturowych oraz wody oczyszczonej w świetle wymagań Farmakopei Polskiej V, Streszczenia XVIII Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Farmacja w XXI Wieku”, Poznań, 19–22 września 2001, tom II, 735–736.