

169

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia 16 stycznia 2003 r.

w sprawie środków konserwujących, słodzących, barwników i przeciwutleniaczy, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych

Na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Nr 126, poz. 1381 oraz z 2002 r. Nr 113, poz. 984, Nr 141, poz. 1181 i Nr 152, poz. 1265) zarządza się, co następuje:

§ 1. 1. Rozporządzenie określa wykaz środków konserwujących, słodzących, barwników i przeciwutleniaczy, zwanych dalej „substancjami pomocniczymi”, które mogą być zawarte w produkcie leczniczym, podstawowe wymagania jakościowe dla substancji pomocniczych oraz sposób ich opisywania w dokumentacji towarzyszącej wnioskowi o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zwanej dalej „dokumentacją”.

2. Przepisów rozporządzenia nie stosuje się do produktów leczniczych weterynaryjnych.

§ 2. Ustala się:

- 1) wykaz środków konserwujących, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia;
- 2) wykaz środków słodzących, które mogą być zawarte w produktach leczniczych, stanowiący załącznik nr 2 do rozporządzenia;
- 3) wykaz barwników, które mogą być stosowane w produktach leczniczych, stanowiący załącznik nr 3 do rozporządzenia;
- 4) wykaz przeciwutleniaczy, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych, stanowiący załącznik nr 4 do rozporządzenia.

§ 3. 1. Substancje pomocnicze pod względem jakościowym muszą odpowiadać kryteriom określonym w odpowiedniej monografii opisanej w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

2. Substancje pomocnicze, których kryteria nie zostały określone w sposób, o którym mowa w ust. 1, muszą spełniać wymagania jakościowe zgodne z aktualnym stanem wiedzy, a bezpieczeństwo ich stosowania powinno być potwierdzone publikacjami w literaturze fachowej lub przeprowadzonymi eksperymentami.

§ 4. 1. W dokumentacji podmiot odpowiedzialny wymienia substancje pomocnicze wchodzące w skład produktu leczniczego, podając ich ilość, funkcję, jaką

pełnią w produkcie leczniczym, z uzasadnieniem jej wyboru i celowości użycia oraz odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej. W przypadku gdy substancja nie jest opisana w żadnej z farmakopei, podaje się odniesienie do innych określonych wymagań, w tym do specyfikacji producenta.

2. W przypadku substancji pomocniczych będących mieszaninami, w dokumentacji należy wymienić wszystkie składniki wchodzące w skład tych mieszanin (skład jakościowy) wraz z podaniem ich ilości.

3. W przypadku mieszanin chemicznie pokrewnych substancji, w tym estrów alkoholi wielowodorotlenowych (mieszaniny mono-, di- i triestrów), w dokumentacji należy przedstawić następującą charakterystykę składników:

- 1) rodzaj i zawartość każdego ze składników z określeniem ich poszczególnych limitów zawartości;
- 2) właściwości fizykochemiczne umożliwiające uzyskanie właściwej postaci technologicznej do otrzymania odpowiedniej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego;
- 3) wszystkie pozostałe związki wchodzące w skład mieszaniny.

4. W przypadku mieszaniny substancji pomocniczych w formie gotowej do użycia, w tym do powlekania tabletek, w dokumentacji przedstawia się specyfikację gotowej mieszaniny i każdego składnika osobno oraz skład jakościowy i ilościowy wszystkich substancji pomocniczych wchodzących w skład tej mieszaniny.

5. W przypadku kompozycji smakowo-zapachowych, w dokumentacji dopuszcza się podanie jedynie wszystkich składników wchodzących w skład tych kompozycji bez podawania składu ilościowego.

6. W przypadku substancji pomocniczych o charakterze smakowo-zapachowym, w dokumentacji przedstawia się następujące informacje:

- 1) czy są produktami naturalnymi, czy też związkami otrzymywanymi na drodze syntezy chemicznej;
- 2) skład jakościowy głównych składników z odpowiednimi reakcjami identyfikacyjnymi w celu zapewnienia jednolitości składu; nie dopuszcza się podawania jedynie nazwy handlowej kompozycji smakowo-zapachowych;
- 3) dotyczące kryteriów czystości składników kompozycji smakowo-zapachowych, przyjętych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i Organiza-

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 28 czerwca 2002 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 93, poz. 833).

cję Narodów Zjednoczonych do Spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO).

7. W przypadku substancji pomocniczych modyfikowanych chemicznie, w dokumentacji podaje się opis zapobiegający myleniu ich z substancją niezmodyfikowaną.

§ 5. W odniesieniu do badań analitycznych substancji pomocniczych:

- 1) opisanych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej do dokumentacji dołącza się wyniki badań rutynowych wykonywanych dla wszystkich serii substancji wyjściowych;
- 2) nieopisanych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, jeżeli wykonywane są inne badania niż wymienione w farmakopei, dołącza się dokumentację potwierdzającą, że wybrana metoda badania jest odpowiednia i zapewnia, że substancja pomocnicza spełnia jakościowe wymagania farmakopealne;
- 3) jeżeli monografia obejmuje substancje pokrewne, w dokumentacji przedstawia się szczegółową specyfikację wybraną dla konkretnej substancji pomocniczej;
- 4) dodatkowo, jeżeli jest to konieczne, w dokumentacji przedstawia się badania jakości substancji pomocniczej w odniesieniu do funkcji, jaką pełni ta substancja w produkcie leczniczym;
- 5) w przypadku substancji pomocniczych używanych do produkcji form jałowych z wykorzystaniem metody jałowego sączenia, w dokumentacji przedstawia się dane o zanieczyszczeniach mikrobiologicznych;
- 6) innych niż wymienione w pkt 1—5, przedstawia się odpowiednie wymagania jakościowe opierające się na następujących rodzajach badań:
 - a) charakterystyce fizycznej,
 - b) identyfikacji,
 - c) badaniach czystości, określających limity sumy i limity pojedynczych zanieczyszczeń, które powinny być zidentyfikowane; badania czystości powinny obejmować testy fizyczne, chemiczne, biologiczne i, jeżeli jest to konieczne, immunologiczne,
 - d) zanieczyszczeń mikrobiologicznych, jeżeli do otrzymywania jałowych produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego wykorzystywana jest metoda jałowego sączenia,
 - e) innych testach, obejmujących w szczególności badanie parametrów wpływających na jakość postaci leku,
 - f) zawartości lub limicie zawartości.

§ 6. 1. W przypadku substancji pomocniczych pochodzenia naturalnego przetwarzanych chemicznie, w dokumentacji przedstawia się informacje o przepro-

wadzonych procesach i czystości uzyskanych produktów, w szczególności informacje o produktach rozkładu, specyficznych zanieczyszczeniach i pozostałościach substancji chemicznych stosowanych w tych procesach, z określeniem ich limitów zawartości oraz metod sterylizacji i ich wpływu na produkt końcowy.

2. W przypadku substancji pomocniczych pozyskiwanych z tkanek pochodzących od ludzi lub zwierząt, w dokumentacji należy:

- 1) przedstawić dane o braku obecności wirusów oraz procedury postępowania mające na celu zmniejszenie ryzyka przenoszenia zakażenia gąbczastą encefalopatią (TSE);
- 2) opisać metody pozyskiwania i kontroli tkanek i płynów ustrojowych stosowanych jako materiał wyjściowy;
- 3) podać nazwę producenta i miejsce wytwarzania substancji pomocniczych.

§ 7. 1. W przypadku produktów leczniczych zawierających:

- 1) środki konserwujące, w skład których wchodzi rtęć,
- 2) alkohol benzylowy, którego metabolitem jest benzaldehyd toksyczny, dla ośrodkowego układu nerwowego w produktach do stosowania pozajelitowego u dzieci poniżej 2 roku życia,
- 3) estry kwasu benzoowego — w preparatach iniekcyjnych,
- 4) siarczyny i pirosiarczyny,

każdorazowe zastosowanie tych substancji pomocniczych w produkcie leczniczym należy szczegółowo uzasadnić w dokumentacji.

2. Nie mogą zawierać żadnych środków konserwujących produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego:

- 1) do komór mózgowych,
- 2) innymi drogami mającymi połączenie z płynem mózgowo-rdzeniowym,
- 3) pozagałkowo,

w których z różnych medycznych względów obecność takich środków jest niepożądana.

§ 8. Podmiot odpowiedzialny składa zapewnienie, że stosowane barwniki spełniają kryteria czystości oraz przedstawia metody analizy niezbędne do identyfikacji i potwierdzenia, że kryteria te zostały spełnione.

§ 9. 1. Jeżeli produkty lecznicze będą stosowane na skórę, dopuszcza się użycie barwników dozwolonych do stosowania w kosmetykach.

2. W przypadku produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1, wytwórca przedstawia pełną dokumentację chemiczną i toksykologiczną zapewniającą bezpieczeństwo użytego barwnika, ze szczególnym uwzględnieniem kryteriów czystości oraz zakresu stosowania tego barwnika.

§ 10. 1. Jeżeli w skład produktu leczniczego wchodzi przeciwutleniacze i środki konserwujące, w dokumentacji przedstawia się:

- 1) przyczyny dodania do produktu leczniczego;
- 2) uzyskane efekty uzasadnione badaniami;
- 3) metody oznaczania zawartości w produkcie końcowym;
- 4) informacje zawarte w ulotce produktu końcowego;
- 5) informacje dotyczące bezpieczeństwa.

2. W celu potwierdzenia, że zastosowano właściwy poziom środka konserwującego, w dokumentacji przedstawia się wyniki badań skuteczności przeciwdrobnoustrojowej wykonanych metodą opisaną w Farmakopei Europejskiej.

§ 11. W dokumentacji przedstawia się wykaz publikacji w literaturze fachowej.

§ 12. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia: *M. Łapiński*

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. (poz. 169)

Załącznik nr 1

WYKAZ ŚRODKÓW KONSERWUJĄCYCH, KTÓRE MOGĄ WCHODZIĆ W SKŁAD PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa substancji
1.		Alkohol benzylowy
2.		Alkohol etylowy
3.		Alkohol fenyletylowy
4.		Alkohol izopropylowy
5.		Benzalkoniowy chlorek i bromek
6.		Bromek benzododecyniowy
7.		Bronopol
8.		Cetrimid
9.		Chlorek benzoksoniowy
10.		Chlorek benzetoniowy
11.		Chlorek cetylopirydyniowy
12.		Chlorheksydyny chlorowodorek glukonian octan
13.		Chlorobutanol
14.		Chlorokrezol
15.		Fenoksyetanol
16.		Fenol
17.		Glikol propylenowy
18.		Heksachlorofen
19.		Imidomocznik
20.		Krezol

21.	E 210 E 211	Kwas benzoesowy i jego sól sodowa
22.		Kwas dehydrooctowy i jego sól sodowa
23.	E 280 E 281 E 282	Kwas propionowy i jego sole: sodowa wapniowa
24.	E 200 E 202 E 201 E 203	Kwas sorbowy i jego sole: potasowa sodowa wapniowa
25.	E 214 E 218 E 216	P-hydroksybenzoesany: -benzylu -butylu -etylu -metylu -propylu
26.	E 215 E 219 E 217	Sole sodowe p-hydroksybenzoesanów: -benzylu -butylu -etylu -metylu -propylu
27.		Sole fenylortęciowe: -azotan -boran
28.		Tiomersal
29.		Tymol

WYKAZ ŚRODKÓW SŁODZĄCYCH, KTÓRE MOGĄ BYĆ ZAWARTE W PRODUKTACH LECZNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa substancji
1.	E 950	Acesulfam K
2.	E 951	Aspartam
3.	E 952	Cyklaminian sodu
4.		Glukoza
5.		Fruktoza
6.	E 422	Glicerol
7.	E 966	Laktitol
8.	E 967	Ksylitol
9.	E 965	Maltitol i syrop maltitolowy
10.		Maltoza
11.	E 421	Mannitol
12.		Sacharoza
13.	E 954	Sacharyna i jej sól sodowa
14.	E 420	Sorbitol i syrop sorbitolowy
15.		Syrop skrobiowy (glukozowy)

WYKAZ BARWNIKÓW, KTÓRE MOGĄ BYĆ STOSOWANE W PRODUKTACH LECZNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa zwyczajowa
1.	E 100	Kurkumina
2.	E 101	Ryboflawina (laktoflawina)
3.	E 102	Tartrazyna
4.	E 104	Zółcień chinolinowa
5.	E 110	Zółcień pomarańczowa
6.	E 120	Koszenila (Karmin, Kwas karminowy)
7.	E 122	Karmoizyna (Azorubina)
8.	E 123	Amarant
9.	E 124	Czerwień koszenilowa
10.	E 127	Erytrozyna
11.	E 128	Czerwień 2G (Red 2G)
12.	E 131	Błękit patentowy V
13.	E 132	Indygotyna (Indygokarmin)
14.	E 133	Błękit brylantowy FCF
15.	E 140	Chlorofil i chlorofilina
16.	E 141	Kompleks miedziowy chlorofiliny
17.	E 142	Zieleń brylantowa BS (Zieleń S)
18.	E 150(a-d)	Karmelety
19.	E 151	Czerń brylantowa BN (Czerń PN)
20.	E 153	Węgiel roślinny
21.	E 160 (a-f)	Karotenoidy
22.	E 161(a-g)	Ksantofile
23.	E 162	Betanina
24.	E 163	Antocyjany
25.	E 170	Węglan wapnia
26.	E 171	Dwutlenek tytanu
27.	E 172	Tlenki i wodorotlenki żelaza
28.	E 173	Glin
29.	E 174	Srebro
30.	E 175	Złoto

WYKAZ PRZECIWUTLENIACZY, KTÓRE MOGĄ WCHODZIĆ W SKŁAD PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa substancji
1.	E 320	Butylohydroksyanizol
2.	E 321	Butylohydroksytoluen
3.		Formaldehydosulfoksylan sodowy
4.	E 312 E 311 E 310	Galusany: dodecyłu etyłu oktyłu propyłu
5.	E 300 E 301 E 302	Kwas askorbowy i jego sole: sodowa wapniowa
6.	E 330 E 332 E 331	Kwas cytrynowy i jego sole: potasowa sodowa
7.		Kwas etylenodiaminoczteroocowy i jego sole
8.		Kwas nordihydroksygwajaretowy
9.	E 304	Palmitynian askorbylu
10.	E 223	Pirosiarczyn sodu
11.	E 221	Siarczyn sodu
12.	E 307 E 308 E 309 E 306	Tokoferole: α (alfa) - tokoferol γ (gamma) - tokoferol δ (delta) - tokoferol mieszanka tokoferoli
13.	E 222	Wodorosiarczyn sodu