



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 17: Liberación paramétrica

Histórico del documento	Fecha
Primeros debates en el seno de la PIC/S.	Junio 1998-agosto 1999.
Consulta dentro de la reunión Ad-hoc de los servicios de inspección de NCF.	Septiembre 1999-febrero 2000.
Versión revisada.	Marzo 2000.
Envío a la industria para consulta.	6 de abril 2000.
Propuesta de fecha límite para comentarios.	Septiembre 2000.
Nuevo borrador tras la consulta.	Enero 2001.
Borrador final tras la consulta con la reunión Ad-hoc de los servicios de inspección de NCF.	Febrero 2001.
Se circula al Comité farmacéutico.	Julio 2001.
Fecha propuesta para entrada en vigor.	Enero 2002.

Téngase en cuenta que este documento se ha preparado junto con la PIC/S. Debe leerse junto con la guía CPMP/QWP/3015/99, Note for Guidance on Parametric Release, que se adoptó en febrero 2001 por el CPMP. Se puede consultar en:
<http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpfin.htm>

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

1. PRINCIPIO

- 1.1 La definición de liberación paramétrica empleada en el presente anexo se basa en la propuesta por la Organización Europea para la Calidad: un sistema de liberación que ofrece la garantía de que el producto es de la calidad deseada basándose en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento de exigencias específicas de las Normas de Correcta Fabricación relacionadas con la liberación paramétrica.
- 1.2. La liberación paramétrica deberá cumplir las exigencias básicas de las Normas de Correcta Fabricación, los anexos aplicables y las directrices que se incluyen a continuación.

2. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

- 2.1. Se acepta que un conjunto completo de ensayos y controles durante el proceso puede garantizar que el producto terminado cumple las especificaciones en mayor medida que los ensayos sobre el producto terminado.
- 2.2. La liberación paramétrica puede ser autorizada para determinados parámetros específicos como alternativa a los ensayos habituales de los productos terminados. La autorización de la liberación paramétrica se concederá, denegará o retirará conjuntamente por las personas responsables de la evaluación de los productos y por los inspectores de las Normas de Correcta Fabricación.

3. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA PARA PRODUCTOS ESTÉRILES

- 3.1. Esta sección solamente trata la parte de la liberación paramétrica relacionada con la liberación habitual de productos terminados sin llevar a cabo un ensayo de esterilidad. La eliminación del ensayo de esterilidad solamente será válida si se demuestra satisfactoriamente que las condiciones predeterminadas y validadas de esterilización se han alcanzado.
- 3.2. Un ensayo de esterilidad solamente permite detectar fallos importantes del sistema de garantía de la esterilidad, debido a las limitaciones estadísticas del método.
- 3.3. La liberación paramétrica se podrá autorizar si los datos que demuestran la correcta fabricación del lote aportan, por sí solos, garantía suficiente de que se ha llevado a cabo el proceso de producción diseñado y validado para garantizar la esterilidad del producto.
- 3.4. Actualmente, la liberación paramétrica solamente es aceptable para productos esterilizados mediante esterilización terminal en su envase final.

- 3.5. Los métodos de esterilización, adaptados a las exigencias de la Farmacopea Europea, que utilicen vapor, calor seco y radiación ionizante pueden tenerse en cuenta para la liberación paramétrica.
- 3.6. Es poco probable que un producto completamente nuevo se considere adecuado para la liberación paramétrica, ya que los criterios de aceptación incluirán un periodo de resultados satisfactorios del ensayo de esterilidad. Puede darse el caso de que un producto nuevo no sea más que una variación menor, desde el punto de vista de garantía de la esterilidad, de otros productos, por tanto se pueden considerar aplicables los datos existentes sobre el ensayo de esterilidad de dichos productos.
- 3.7. Deberá llevarse a cabo un análisis de riesgo del sistema de garantía de la esterilidad centrado en una evaluación de la liberación de productos no esterilizados.
- 3.8. El fabricante debe contar con un historial de cumplimiento adecuado de las Normas de Correcta Fabricación.
- 3.9. Al evaluar el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación, deberán tenerse en cuenta el historial de no esterilidad de los productos y los resultados de los ensayos de esterilidad llevados a cabo sobre el producto en cuestión, junto con los productos procesados mediante el mismo sistema de garantía de la esterilidad o un sistema similar.
- 3.10. En el lugar de producción y de esterilización deberán estar normalmente presentes un ingeniero cualificado y con experiencia en la garantía de la esterilidad y un microbiólogo cualificado.
- 3.11. El diseño y la validación original del producto deberán garantizar que se mantiene su integridad en todas las condiciones oportunas.
- 3.12. El sistema de control de cambios deberá exigir la revisión de los cambios por parte del personal de garantía de la esterilidad.
- 3.13. Deberá existir un sistema para controlar la contaminación microbiológica en el producto antes de la esterilización.
- 3.14. Se garantizará mediante barreras físicas o sistemas electrónicos validados que no existirá la posibilidad de que se mezclen productos esterilizados con productos no esterilizados.
- 3.15. Se verificará que los registros de esterilización cumplen las especificaciones mediante dos sistemas independientes, como mínimo. Estos sistemas podrán constar de dos personas o un sistema informático validado más una persona.
- 3.16. Antes de la liberación de cada lote de producto se deberán confirmar los siguientes puntos adicionales:
- En el esterilizador utilizado se han realizado todas las tareas de mantenimiento planificadas y las verificaciones habituales.
 - Todas las reparaciones y modificaciones han sido aprobadas por el ingeniero de garantía de la esterilidad y el microbiólogo.



- Todo el instrumental está calibrado.
 - El esterilizador posee una validación actualizada para la carga de producto procesada.
- 3.17. Una vez concedida la liberación paramétrica, las decisiones sobre aprobación o rechazo de un lote se basarán en las especificaciones aprobadas. El incumplimiento de las especificaciones de la liberación paramétrica no podrá compensarse por haber superado un ensayo de esterilidad.

GLOSARIO

LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

Un sistema de liberación por el que se tiene la garantía de que el producto es de la calidad deseada basado en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento con los requerimientos específicos de las Normas de Correcta Fabricación relativas a liberación paramétrica.

SISTEMA DE GARANTÍA DE ESTERILIDAD

La suma de todas las medidas adoptadas para garantizar la esterilidad de los productos. Para los productos de esterilización terminal, típicamente este sistema incluye las siguientes fases:

- (a) El diseño del producto
- (b) El conocimiento y, si es posible, el control microbiológico de las condiciones de los materiales de partida y coadyuvantes del proceso (por ejemplo, los gases y los lubricantes).
- (c) El control de la contaminación del proceso de fabricación para evitar la entrada de microorganismos y su multiplicación en el producto. Generalmente esto se consigue mediante la limpieza e higienización de las superficies en contacto con el producto, mediante la prevención de la contaminación aérea por manejo en zonas limpias, mediante controles en proceso sobre límites de tiempos, y si es el caso, por etapas de filtración.
- (d) La prevención de la confusión entre los flujos de productos estériles y no estériles.
- (e) El mantenimiento de la integridad del producto.
- (f) La esterilización del proceso.

El sistema de calidad en su totalidad en el que se incluye el sistema de garantía de esterilidad, por ejemplo: control de cambios, formación, procedimientos escritos, verificaciones para la liberación, mantenimientos preventivos planificados, análisis del modo de fallos, prevención del error humano, validación, calibración, etc.