

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

Anexo 11

LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

1. PRINCIPIO

1.1. Se entiende por liberación paramétrica a “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 Buenas Prácticas de Fabricación relativas al Sistema de Garantía de Esterilidad” (ver glosario en este anexo).

1.2. La liberación paramétrica debe cumplir las exigencias básicas de las Normas de Buenas Prácticas de 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 por la Autoridad Sanitaria Nacional previa auditoría de Buena Prácticas de Fabricación realizada por los inspectores del organismo oficial.

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, sobre todos los lotes elaborados. La eliminación del ensayo de esterilidad solamente es válida si se demuestra satisfactoriamente que las condiciones predeterminadas y validadas de esterilización se han alcanzado. El número de lotes sujetos al ensayo de esterilidad debe estar sustentado por un análisis de riesgo.

3.2. Un ensayo de esterilidad permite detectar fallos importantes del sistema de garantía de la esterilidad, debido a las limitaciones estadísticas del método, no asegurando la esterilidad de todas las unidades que conforma un lote.

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 que utilicen vapor, calor seco y radiación ionizante pueden tenerse en cuenta para la liberación paramétrica.

- 51 **3.6.** Es poco probable que un producto completamente nuevo se considere adecuado para la
52 liberación paramétrica, ya que los criterios de aceptación deben incluir un historial con suficiente
53 cantidad de resultados satisfactorios del ensayo de esterilidad/lote que permitan inferir el
54 cumplimiento de esterilidad a lo largo del tiempo.
55
- 56 **3.6.1.** En caso de haber obtenido resultados de No Cumplimiento de esterilidad se debe llevar a
57 cabo una investigación de la causa raíz y se debe hacer una revalidación del proceso para garantizar
58 la esterilidad de los lotes del producto.
59
- 60 **3.6.2** Puede darse el caso de que un producto nuevo no sea más que una variación menor, desde el
61 punto de vista de garantía de la esterilidad, de otros productos, por tanto se pueden considerar
62 aplicables los datos existentes sobre el ensayo de esterilidad de dichos productos.
63
- 64 **3.7.** Debe llevarse a cabo un análisis de riesgo del sistema de garantía de la esterilidad centrado en
65 una evaluación de la liberación de productos no esterilizados. El historial de resultados
66 satisfactorios debe repetirse con una frecuencia determinada por el análisis de riesgo realizado.
67
- 68 **3.7.1** Debe estar implementado, como parte del análisis de riesgo, un sistema de Análisis de Peligro
69 y Puntos Críticos de Control (HACCP) en el sistema de garantía de la esterilidad centrado en una
70 evaluación de la aprobación como si se tratara de productos no esterilizados
71
- 72 **3.8.** El fabricante debe contar con un historial de cumplimiento adecuado de las Buenas Prácticas de
73 Fabricación.
74
- 75 **3.9.** Al evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, debe tenerse en cuenta el
76 historial de no esterilidad de los productos y los resultados de los ensayos de esterilidad llevados a
77 cabo sobre el producto en cuestión, junto con los productos procesados mediante el mismo sistema
78 de garantía de la esterilidad o un sistema similar.
79
- 80 **3.10.** En el lugar de producción y de esterilización deben estar normalmente presentes un ingeniero
81 cualificado y con experiencia en la garantía de la esterilidad y un microbiólogo cualificado.
82
- 83 **3.11.** El diseño y la validación original del producto deben garantizar que se mantiene su integridad
84 en todas las condiciones oportunas.
85
- 86 **3.12.** El sistema de control de cambios debe garantizar la revisión de los cambios por parte del
87 personal de garantía de la esterilidad.
88
- 89 **3.13.** Debe existir un sistema para controlar la contaminación microbiológica en el producto antes
90 de la esterilización.
91
- 92 **3.14.** Se debe garantizar mediante barreras físicas o sistemas electrónicos validados que no existe la
93 posibilidad de que se mezclen productos esterilizados con productos no esterilizados.
94
- 95 **3.15.** Se debe verificar que los registros de esterilización cumplen las especificaciones mediante dos
96 sistemas independientes, como mínimo. Estos sistemas pueden constar de dos personas o un sistema
97 informático validado más una persona.
98
- 99 **3.16.** Antes de la liberación de cada lote de producto se deben confirmar los siguientes puntos
100 adicionales:

101 - En el esterilizador utilizado se han realizado todas las tareas de mantenimiento
102 planificadas y las verificaciones habituales.

103 - Todas las reparaciones y modificaciones han sido aprobadas por el ingeniero de garantía
104 de la esterilidad y el microbiólogo.

105 - Todo el instrumental está calibrado.

106 - El esterilizador posee una validación actualizada para la carga de producto procesada.

107

108 **3.17.** Una vez concedida la liberación paramétrica, las decisiones sobre aprobación o rechazo de un
109 lote se deben basar en las especificaciones aprobadas. El incumplimiento de las especificaciones de
110 la liberación paramétrica no puede compensarse por haber superado un ensayo de esterilidad.

111

112 **4. GLOSARIO**

113

114 **SISTEMA DE GARANTÍA DE ESTERILIDAD**

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

117 (a) El diseño del producto

118 (b) El conocimiento y, si es posible, el control microbiológico de las condiciones de los materiales
119 de partida y coadyuvantes del proceso (por ejemplo, los gases y los lubricantes).

120 (c) El control de la contaminación del proceso de fabricación para evitar la entrada de
121 microorganismos y su multiplicación en el producto. Generalmente esto se consigue mediante la
122 limpieza e higienización de las superficies en contacto con el producto, mediante la prevención
123 de la contaminación aérea por manejo en zonas limpias, mediante controles en proceso sobre
124 límites de tiempos, y si es el caso, por etapas de filtración.

125 (d) La prevención de la confusión entre los flujos de productos estériles y no estériles.

126 (e) El mantenimiento de la integridad del producto.

127 (f) La esterilización del proceso.

128

129 El sistema de calidad en su totalidad incluye además del sistema de garantía de esterilidad, control
130 de cambios, formación, procedimientos escritos, verificaciones para la liberación, mantenimientos
131 preventivos planificados, análisis del modo de fallos, prevención del error humano, validación,
132 calibración, etc.