

GMP-Z Annex 17 – Parametrische vrijgifte

Parametrische vrijgifte wordt sinds de jaren '80 toegepast in de ziekenhuisfarmacie bij de bereiding van parenterale geneesmiddelen. Deze toepassing is gebaseerd op het inzicht dat het onderzoek op steriliteit volgens de Ph Eur onvoldoende statistische zekerheid geeft over de steriliteit van een product. Controle van de parameters van een gevalideerd proces geven een betere waarborg dat het eindproduct steriel is. Toepassing van parametrische vrijgifte van steriele geneesmiddelen vereist resultaten van het onderzoek op steriliteit per producttype, kennis van microbiologie en sterilisatie en kennis van het ontwerp van product en proces.

Parametrische vrijgifte wordt in de ziekenhuisfarmacie ook toegepast als een analytische eindcontrole technisch niet uitvoerbaar is.

GMP item	Richtsnoer GMP-z	Toelichting
Principle		
1.1 The definition of Parametric Release used in this Annex is based on that proposed by the European Organization for Quality: "A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release."	GMP	
1.2 Parametric release should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes and the following guidelines.	GMP	
Parametric release		
2.1 It is recognised that a comprehensive set of in-process tests and controls may provide greater assurance of the finished product meeting specification than finished product testing.	GMP	
2.2 Parametric release may be authorised for certain specific parameters as an alternative to routine testing of finished products. Authorisation for parametric release should be given, refused or withdrawn jointly by those responsible for assessing products together with the GMP inspectors.	2.2-Z Het toepassen van parametrische vrijgifte als alternatief voor routinematig onderzoek van het eindproduct behoeft in het kader van bereiden voor eigen patiënten geen toestemming van de Inspectie voor de Gezondheidszorg.	
Parametric release for sterile products		
3.1 This section is only concerned with that part of Parametric Release which deals with the routine release of finished products without carrying out a sterility test. Elimination of the sterility test is only	GMP	

valid on the basis of successful demonstration that predetermined, validated sterilising conditions have been achieved.		
3.2 A sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system due to statistical limitations of the method.	GMP	Parametrische vrijgifte onder de in deze Annex genoemde voorwaarden geeft meer informatie over het wel of niet steriel zijn van een product dan de steriliteitstest [1].
3.3 Parametric Release can be authorised is the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own, that the process designed and validated to ensure the sterility of the product has been delivered.	GMP	
3.4 At present Parametric Release can only be approved for products terminally sterilized in their final container.	GMP	
3.5 Sterilization methods according to European Pharmacopeia requirements using steam, dry heat and ionising radioation may be considered for parametric release.	GMP	
3.6 It is unlikely that a completely new product would be considered as suitable for parametric release because a period of satisfactory sterility test results will form part of the acceptance criteria. There may be cases when a new product is only a minor variation, from the sterility assurance point of view, and existing sterility test data from other products could be considered as relevant.	3.6-Z Van ieder producttype dienen voldoende charges initiëel te zijn onderzocht op steriliteit, alvorens men onder de in deze Annex genoemde voorwaarden mag overgaan op parametrische vrijgifte. De resultaten van de bepaling van het kiemgetal voor sterilisatie van nieuwe producten dienen vergelijkbaar te zijn met die van bestaande producten van het zelfde producttype*	Bij validaties is het in de regel voldoende om deze 3 maal uit te voeren. Deze benadering kan ook worden toegepast op het steriliteitsonderzoek per producttype.
3.7 A risk analysis of the sterility assurance system focused on an evaluation of releasing non-sterilised products should be performed.	GMP	
3.8 The manufacturer should have a history of good compliance with GMP	3.8-Z De ziekenhuisapotheek voldoet geruime tijd aan GMP-Z.	
3.9 The history of non sterility of products and of results of sterility tests carried out on the product in question together with products processed through the same or a similar sterility assurance system should be taken into consideration when evaluating GMP compliance.	3.9-Z De historie van producten die niet steriel zijn gebleken en de resultaten van de bepaling van het kiemgetal voor sterilisatie per producttype dienen in ogenschouw te worden genomen bij het evalueren van de GMP-Z status.	
3.10 A qualified experienced sterility assurance	3.10-Z De voor de bereiding en voor de vrijgifte	De ziekenhuisapotheek kent de in de GMP-tekst

engineer and a qualified microbiologist should normally be present on the site of production and sterilization.	verantwoordelijke (ziekenhuis)apothekers dienen over voldoende kennis van sterilisatieprocessen en farmaceutische microbiologie te beschikken.	genoemde functionarissen niet; het gaat om de aantoonbare aanwezigheid van kennis.
3.11 The design and original validation of the product should ensure that integrity can be maintained under all relevant conditions.	GMP	
3.12 The change control system should require review of change by sterility assurance personnel.	GMP	
3.13 There should be a system to control microbiological contamination in the product before sterilisation.	GMP	
3.14 There should be no possibility for mix ups between sterilised and non sterilised products. Physical barriers or validated electronic systems may provide such assurance.	GMP	
3.15 The sterilization records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.	GMP	
3.16 The following additional items should be confirmed prior to release of each batch of product: - All planned maintenance and routine checks have been completed in the sterilizer used. - All repairs and modifications have been approved by the sterility assurance engineer and microbiologist. - All instrumentation was in calibration. - The sterilizer had a current validation for the product load processed.	GMP	
3.17 Once parametric release has been granted, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a pass of a sterility test.	GMP	

* Onder vergelijkbaar producttype worden producten verstaan waarvan de grondstoffen/uitgangsmaterialen vergelijkbare kiemgetallen hebben, een vergelijkbare samenstelling hebben wat betreft oplosmiddelen respectievelijk bases, onder een vergelijkbaar steriliteitsborgingssysteem zijn geproduceerd en verpakt zijn in vergelijkbare primaire verpakkingen.

Literatuur:

Le Brun PPH, Boom FA, Graatsma BH. Parametrische vrijgifte in de ziekenhuisfarmacie. Pharm Weekbl 2005; 28:905-908