Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 11. Dezember 2018
BAnz AT 11.12.2018 B2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung AMWHV[1]

Vom 27. November 2018

Gemäß § 2 Nummer 3 AMWHV macht das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die jeweils aktuelle Fassung des EG-GMP-Leitfadens in deutscher Sprache im Bundesanzeiger bekannt. Der EG-GMP-Leitfaden ist der Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate einschließlich seiner Anhänge, mit dem die Kommission der Europäischen Gemeinschaften die ausführlichen Leitlinien nach Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG[2] und nach Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG[3] veröffentlicht hat. Der Leitfaden (Einleitung, Teil I und Teil II) wurde vom BMG mit Datum vom 27. Oktober 2006 in deutscher Sprache (BAnz. S. 6887) bekannt gemacht.

Hiermit werden folgende Änderungen des vom BMG in die deutsche Sprache übersetzten EG-GMP-Leitfadens gemäß § 2 Nummer 3 AMWHV bekannt gemacht:

Anhang 17: Echtzeit-Freigabeprüfung und parametrische Freigabe

Der Leitfaden und die Anhänge in deutscher Sprache sind auch auf der Internetseite des BMG, www.bmg.bund.de, abrufbar.

Bonn, den 27. November 2018
114 - 41031/001

Bundesministerium für Gesundheit

Im Auftrag
Dr. Oliver Onusseit

[1] Artikel 1 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. S. 2523), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 7. Juli 2017 (BGBl. I S. 2842).

[2] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67; Ber. 2003 ABl. L 302 vom 20.11.2003, S. 40; 2014 ABl. L 239 vom 12.8.2014, S. 81), zuletzt geändert durch Artikel 117 ÄndVO (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1).

[3] Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1), zuletzt geändert durch Anhang Nummer 1.6 ÄndVO (EG) 596/2009 vom 18. Juni 2009 (ABl. L 188 vom 18.6.2009, S. 14; Ber. 2012 ABl. L 86 vom 24.3.2012, S. 25).

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Anhang 17
zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

Echtzeit-Freigabeprüfung und parametrische Freigabe

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung dieses Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel.

Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision 1

Grund der Änderungen:

Die vorhergehende Leitlinie behandelte ausschließlich die Anwendung der parametrischen Freigabe für die Routinefreigabe im Endbehältnis sterilisierter Produkte, durch welche die Durchführung einer Sterilitätsprüfung entfällt, wenn nachgewiesen wird, dass zuvor festgelegte und validierte Sterilisationsbedingungen erfüllt wurden. Darüber hinaus haben Fortschritte bei der Anwendung prozessanalytischer Technologie (PAT) sowie von Quality by Design (QbD) und Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements (QRM) auf die pharmazeutische Entwicklung und Herstellung gezeigt, dass eine geeignete Kombination aus Prozesskontrollen, zeitnahem Monitoring und Überprüfung vorab festgelegter Materialeigenschaften die Sicherstellung der Produktqualität besser gewährleistet als die alleinige Prüfung des Fertigprodukts (üblicherweise als Endproduktprüfung bezeichnet).

Diese Revision des Anhangs 17 berücksichtigt Änderungen an anderen Abschnitten von EudraLex Band 4 Teil I Kapitel 1, Anhang 1 und 15, ICH Q8, Q9, Q10 und Q11, der QWP-Leitlinie zur Echtzeit-Freigabeprüfung (QWP Guideline on Real Time Release Testing) sowie Änderungen bei Herstellungs- und Analyseverfahren.

Termin des Inkrafttretens: 26. Dezember 2018 (6 Monate nach Veröffentlichung)

1 Grundsatz

1.1 Arzneimittel müssen mit ihren genehmigten Spezifikationen übereinstimmen, und ihre Freigabe kann, sofern sie die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) erfüllen, normalerweise durch Durchführung einer vollständigen Reihe an Prüfungen der Wirkstoffe und/oder Fertigprodukte gemäß der Festlegung in der jeweiligen Arzneimittelzulassung oder Genehmigung der klinischen Prüfung erfolgen. Unter bestimmten Umständen können, sofern zulässig, basierend auf Produktkenntnis und Prozessverständnis, während des Herstellungsprozesses gesammelte Informationen anstelle der Endproduktprüfung für die Chargenfreigabe verwendet werden. Sämtliche gesonderten Aktivitäten, die für diese Art der Chargenfreigabe erforderlich sind, sollten in das Pharmazeutische Qualitätssystem (PQS) integriert werden.

2 Anwendungsbereich

2.1 Dieses Dokument beschreibt die Anforderungen an die Anwendung der Echtzeit-Freigabeprüfung (Real Time Release Testing, RTRT) und der parametrischen Freigabe für die Fälle, für die die Kontrolle kritischer Parameter und relevanter Materialeigenschaften als Alternative zur routinemäßigen Endproduktprüfung von Wirkstoffen und/oder Fertigprodukten zugelassen ist. Ein besonderes Ziel dieser Leitlinie ist es, RTRT in sämtliche Phasen des Herstellungsprozesses einzubeziehen und auf alle Arten von Fertigprodukten oder Wirkstoffen, einschließlich ihrer Zwischenprodukte, anzuwenden.

3 Echtzeit-Freigabeprüfung (RTRT)

3.1 Bei der RTRT kann eine Kombination aus Inprozess-Monitoring und -Kontrollen, sofern zugelassen, die Endproduktprüfung als Teil der Entscheidung über die Chargenfreigabe ersetzen. Hierfür ist vor und während des Bewertungsprozesses, der der behördlichen Genehmigung vorausgeht, die Interaktion mit allen relevanten Behörden erforderlich. Der Grad an Interaktion hängt von der Komplexität des vor Ort angewendeten RTRT-Kontrollverfahrens ab.

3.2 Bei der Planung der RTRT-Strategie wird die Festlegung und Einhaltung der folgenden Mindestkriterien erwartet:

i. Die Echtzeitmessung und -kontrolle relevanter Inprozess-Materialeigenschaften und -Prozessparameter sollten eine genaue Vorhersage der entsprechenden Eigenschaften des Fertigprodukts ermöglichen.

ii. Die zutreffende Kombination aus relevanten, beurteilten Materialeigenschaften und Prozesskontrollen als Ersatz für Fertigprodukteigenschaften sollte anhand wissenschaftlicher Nachweise, die auf Material-, Produkt und Prozesskenntnissen beruhen, festgelegt werden.

iii. Die kombinierten Prozessmessungen (Prozessparameter und Materialeigenschaften) und alle anderen, während des Herstellungsprozesses generierten Testdaten sollten eine verlässliche Grundlage für die RTRT und die Entscheidung über die Chargenfreigabe bieten.

3.3 Die RTRT-Strategie sollte in das PQS integriert sein und durch dieses kontrolliert werden. Dazu sollten mindestens Informationen zu folgenden Punkten gehören oder es sollte auf diese verwiesen werden:

- Qualitätsrisikomanagement, einschließlich einer vollständigen, prozessbezogenen Risikobewertung in Übereinstimmung mit den in EudraLex Band 4 Teil I Kapitel 1 und Teil II Kapitel 2 beschriebenen Grundsätzen,
- Änderungskontrollprogramm,
- Kontrollstrategie,
- spezifisches Mitarbeiterschulungsprogramm,
- Qualifizierungs- und Validierungspolitik,
- Abweichungswesen/CAPA-System,
- Notfallverfahren bei Ausfall von Prozesssensoren/Ausrüstungsgegenständen,
- Programm für regelmäßige Überprüfungen/Bewertungen zur Messung der Effektivität des RTRT-Plans, um eine kontinuierliche Gewährleistung der Produktqualität zu ermöglichen.

3.4 Gemäß den in EudraLex Band 4 Teil I Kapitel 1, Teil II Kapitel 13 und Anhang 15 beschriebenen Grundsätzen ist das Änderungskontrollprogramm ein wichtiger Bestandteil des RTRT-Ansatzes. Jede Änderung, die sich potenziell auf die Produktherstellung und -prüfung oder den Validierungsstatus von Einrichtungen, Systemen, Ausrüstung, analytischer Methoden oder -Prozesse auswirken könnte, sollte hinsichtlich der Risiken für die Produktqualität und die Auswirkungen auf die Reproduzierbarkeit des Herstellungsprozesses beurteilt werden. Jede Änderung sollte durch die fundierte Anwendung der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements begründet und vollständig dokumentiert werden. Nach Implementierung einer Änderung sollte eine Evaluierung erfolgen, um nachzuweisen, dass keine unbeabsichtigten oder negativen Auswirkungen auf die Produktqualität vorliegen.

3.5 Es sollte eine Kontrollstrategie erstellt werden, mit der nicht nur der Prozess überwacht, sondern auch der kontrollierte Zustand aufrechterhalten und sichergestellt wird, dass gleichbleibend ein Produkt der erforderlichen Qualität hergestellt wird. Die Kontrollstrategie sollte die gewählten Inprozesskontrollen, Materialeigenschaften und Prozessparameter, die eine routinemäßige Überwachung erfordern, beschreiben und begründen und sollte auf einem Verständnis des Produkts, der Formulierung und des Prozesses basieren. Die Kontrollstrategie ist dynamisch und kann sich während des Produktlebenszyklus verändern, weshalb Qualitätsrisikomanagement und Wissensmanagement erforderlich sind. Die Kontrollstrategie sollte auch den Probenahmeplan und die Akzeptanz-/Zurückweisungskriterien beschreiben.

3.6 Das Personal sollte spezielle Schulungen zu RTRT-Technologien, -Grundsätzen und -Verfahren erhalten. Mitarbeiter in Schlüsselstellungen sollten entsprechende Erfahrungen sowie Produkt- und Prozesskenntnisse und -verständnis nachweisen. Für eine erfolgreiche Umsetzung der RTRT werden die Beiträge eines funktionsübergreifenden/multidisziplinären Teams mit relevanter Erfahrung auf bestimmten Gebieten, wie z. B. Technik, Analytik, chemometrische Modelle oder Statistik benötigt.

3.7 Wichtige Bestandteile der RTRT-Strategie sind die Validierungs- und Qualifizierungspolitik, wobei besonders auf fortschrittliche analytische Methoden verwiesen wird. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Qualifizierung, Validierung und die Handhabung von analytischen Inline- und Online-Methoden gerichtet werden, bei denen die Probenahmesonde in die Herstellungsausrüstung platziert wird.

3.8 Alle Abweichungen oder Prozessversagen sollten gründlich untersucht und etwaige negative Trends, die auf eine Änderung des kontrollierten Zustands hinweisen, sollten angemessen nachverfolgt werden.

3.9 Kontinuierliche Lernprozesse durch Datensammlung und Analysen während des Produktlebenszyklus sind wichtig und sollten Teil des PQS sein. Aufgrund von technologischen Fortschritten lassen sich für einen gegenwärtig akzeptablen Prozess möglicherweise gewisse immanente Datentrends beobachten. Hersteller sollten diese Daten wissenschaftlich bewerten und, falls angemessen, in Rücksprache mit den Behörden feststellen, wie oder ob solche Trends Möglichkeiten zur Verbesserung der Qualität und/oder Konsistenz aufzeigen.

3.10 Wenn RTRT zugelassen wurde, sollte dieser Ansatz routinemäßig bei der Chargenfreigabe zum Einsatz kommen. Sollten die Ergebnisse der RTRT ungenügend sein oder die Tendenz dazu zeigen, darf der RTRT-Ansatz nicht durch eine Endproduktprüfung ersetzt werden. Jegliches ungenügende Ergebnis sollte gründlich untersucht und basierend auf den Ergebnissen dieser Prüfungen in der Entscheidung über die Chargenfreigabe berücksichtigt werden. Diese muss dem Inhalt der Arzneimittelzulassung und den GMP-Anforderungen entsprechen. Trends sollten angemessen nachverfolgt werden.

3.11 Eigenschaften (z. B. Gleichförmigkeit des Gehalts), die indirekt durch die zugelassene RTRT kontrolliert werden, sollten dennoch im Analysezertifikat für Chargen aufgeführt werden. Die zugelassene Methode für die Endproduktprüfung sollte genannt und die Ergebnisse als „entspricht, sofern geprüft“ mit einer Fußnote aufgeführt werden: „mittels zugelassener Echtzeit-Freigabe (RTRT) kontrolliert“.

4 Parametrische Freigabe und Sterilisation

4.1 Dieser Abschnitt dient als Anleitung für die parametrische Freigabe, die definiert ist als die Freigabe einer Charge von im Endbehältnis sterilisierten Produkten, basierend auf einer Überprüfung kritischer Prozesskontrollparameter anstelle der Endproduktprüfung auf Sterilität.

4.2 Eine Endproduktprüfung auf Sterilität bietet lediglich begrenzte Möglichkeiten zur Aufdeckung von Kontamination, da die Anzahl der Proben im Verhältnis zur Gesamtgröße der Charge gering ist und Nährmedien nur das Wachstum einiger, jedoch nicht aller Mikroorganismen fördern können. Daher lassen sich durch eine Endproduktprüfung auf Sterilität nur grobe Fehler im Sterilitätssicherungssystem erkennen (d. h. Fehler, die zu einer Kontamination einer großen Anzahl von Produkteinheiten und/oder zu einer Kontamination durch diejenigen Mikroorganismen führen, deren Wachstum durch die vorgeschriebenen Nährmedien gefördert wird). Dahingegen können Daten, die aus Inprozesskontrollen (z. B. Keimbelastung des Produkts vor der Sterilisation oder Umgebungsüberwachung) und durch Überwachung relevanter Sterilisationsparameter gewonnen werden, genauere und relevantere Informationen zur Unterstützung der Sterilitätssicherheit des Produkts liefern.

4.3 Die parametrische Freigabe kann nur auf im Endbehältnis unter Verwendung von feuchter Hitze, trockener Hitze oder ionisierender Strahlung (dosimetrische Freigabe) gemäß den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs sterilisierte Produkte angewendet werden.

4.4 Hersteller, die diesen Ansatz verwenden, sollten in der Vergangenheit eine ausreichende GMP-Konformität nachgewiesen haben und über ein robustes Sterilitätssicherheitsprogramm verfügen, um konsistente Prozesskontrolle und Prozessverständnis nachzuweisen.

4.5 Das Sterilitätssicherheitsprogramm sollte dokumentiert sein und mindestens Folgendes umfassen: die Identifizierung und Überwachung der kritischen Prozessparameter, Entwicklung und Validierung des Sterilisatorzyklus, Validierung der Unversehrtheit von Behältnis/Verpackung, Kontrolle der Keimbelastung, Programm zur Umgebungsüberwachung, Plan zur Abtrennung der Produkte, Konzeptions- und Qualifikationsprogramm für Ausrüstung, Services und Einrichtungen, Wartungs- und Kalibrierungsprogramm, Änderungskontrollprogramm, Mitarbeiterschulungen. Außerdem sollte es einen Qualitätsrisikomanagement-Ansatz enthalten.

4.6 Das Risikomanagement ist eine wesentliche Voraussetzung für die parametrische Freigabe und sollte den Schwerpunkt auf die Minimierung derjenigen Faktoren legen, die mit einem erhöhten Risiko für die Erzielung und Aufrechterhaltung der Sterilität in jeder Einheit jeder Charge verbunden sind. Wird ein neues Produkt oder ein neuer Prozess für eine parametrische Freigabe in Betracht gezogen, sollte während der Prozessentwicklung eine Risikobeurteilung einschließlich einer Evaluierung der Produktionsdaten bestehender Produkte, falls zutreffend, durchgeführt werden. Wird ein bestehendes Produkt oder ein bestehender Prozess in Betracht gezogen, sollte die Risikobeurteilung eine Evaluierung aller in der Vergangenheit generierten Daten umfassen.

4.7 Am Prozess der parametrischen Freigabe beteiligtes Personal sollte über Erfahrung in den folgenden Bereichen verfügen: Mikrobiologie, Sterilitätssicherheit, Technik, Herstellung und Sterilisation. Die Qualifikationen, Erfahrung, Kompetenz und Schulung aller an der parametrischen Freigabe beteiligten Mitarbeiter sollten dokumentiert werden.

4.8 Alle vorgeschlagenen Änderungen, die sich auf die Sterilitätssicherheit auswirken können, sollten im Änderungskontrollsystem dokumentiert und von geeigneten Mitarbeitern mit Qualifikationen und Erfahrung in der Sterilitätssicherheit geprüft werden.

4.9 Für das Produkt und die Komponenten sollte ein Programm zur Überwachung der Keimbelastung vor Sterilisation entwickelt werden, um die parametrische Freigabe zu unterstützen. Die Prüfung der Keimbelastung sollte für jede Charge durchgeführt werden. Die Probenahmeorte der befüllten Einheiten vor Sterilisation sollten auf einem Worst-Case-Szenario basieren und repräsentativ für die Charge sein. Jegliche während der Prüfung der Keimbelastung gefundenen Organismen sollten identifiziert werden, um zu bestätigen, dass es sich nicht um sporenbildende Organismen handelt, die resistenter gegenüber dem Sterilisationsprozess sein können.

4.10 Die Keimbelastung des Produkts sollte durch geeignetes Design der Herstellungsumgebung und des Herstellungsprozesses minimiert werden. Dazu gehören:

- Geeignetes Design der Ausrüstung und Einrichtungen, um eine effektive Reinigung, Desinfektion und Sanitisierung zu ermöglichen;
- Verfügbarkeit detaillierter und effektiver Verfahren für Reinigung, Desinfektion und Sanitisierung;
- Verwendung von Mikroorganismen zurückhaltenden Filtern, wo möglich;
- Verfügbarkeit von Betriebspraktiken und Verfahren, die Personalhygiene fördern und eine geeignete Bekleidungskontrolle durchsetzen;
- geeignete mikrobiologische Spezifikationen für Rohmaterialien, Zwischenprodukte und Prozesshilfen (z. B. Gase).

4.11 Für wässrige oder anderweitig mikrobiologisch instabile Produkte sollte der zeitliche Abstand zwischen dem Auflösen der Ausgangsmaterialien, der Filtration des flüssigen Produkts und der Sterilisation festgelegt werden, um die Entwicklung von Keimen zu minimieren und eine Erhöhung des Endotoxingehalts zu verhindern (sofern zutreffend).

Sterilisationsverfahren

4.12 Die Qualifizierung und Validierung sind kritische Aktivitäten, durch die sichergestellt wird, dass die Sterilisationsausrüstung gleichbleibend die Betriebsparameter des Zyklus erfüllt und die Überwachungsgeräte eine Verifizierung des Sterilisationsverfahrens ermöglichen.

4.13 Die regelmäßige Requalifizierung der Ausrüstung und Revalidierung der Prozesse sollte in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Anhänge 1 und 15 geplant und begründet werden.

4.14 Geeignete Messungen kritischer Prozessparameter während der Sterilisation sind eine wesentliche Anforderung des Programms zur parametrischen Freigabe. Die für Geräte zur Prozessmessung verwendeten Standards sollten spezifiziert werden und die Kalibrierung sollte nationalen oder internationalen Standards entsprechen.

4.15 Es sollten kritische Prozessparameter festgelegt und definiert sowie regelmäßig reevaluiert werden. Die Betriebsbereiche sollten basierend auf dem Sterilisationsverfahren, der Prozessfähigkeit, den Toleranzgrenzen der Kalibrierung und der Kritikalität der Parameter erstellt werden.

4.16 Die routinemäßige Überwachung des Sterilisators sollte nachweisen, dass die validierten Bedingungen, die für den spezifizierten Prozess erforderlich sind, in jedem Zyklus erfüllt werden. Kritische Prozesse sollten während der Sterilisationsphase besonders überwacht werden.

4.17 Das Sterilisationsprotokoll sollte alle kritischen Prozessparameter enthalten. Die Sterilisationsaufzeichnungen sollten durch mindestens zwei unabhängige Systeme auf Einhaltung der Spezifikation überprüft werden. Diese Systeme können aus zwei Personen oder einem validierten computergestützten System und einer Person bestehen.

4.18 Sobald die parametrische Freigabe durch die Behörden zugelassen wurde, sollten die Entscheidungen über die Freigabe oder Zurückweisung einer Charge auf den zugelassenen Spezifikationen und der Überprüfung der kritischen Prozesskontrolldaten basieren. Routinemäßige Überprüfungen des Sterilisators, Überprüfungen auf Änderungen und Abweichungen sowie der ungeplanten und der geplanten, regelmäßigen Wartungstätigkeiten sollten vor Marktfreigabe der Produkte dokumentiert, beurteilt und genehmigt werden. Die Nichteinhaltung der Spezifikationen für die parametrische Freigabe kann nicht durch eine erfolgreiche Sterilitätsprüfung des Fertigprodukts übergangen werden.

5 Glossar

Echtzeit-Freigabeprüfung (RTRT)

Die Fähigkeit, die akzeptable Inprozessqualität und/oder Endproduktqualität auf der Basis von Prozessdaten zu beurteilen, die in der Regel eine zulässige Kombination von gemessenen Materialattributen und Prozesskontrollen umfassen. (ICH Q8)

Kontrollierter Zustand

Ein Zustand, in dem eine Reihe von Kontrollen die fortgesetzte Prozessleistung und Produktqualität gleichbleibend sicherstellt. (ICH Q10)

Kontrollstrategie

Eine geplante Reihe von Kontrollen, die sich aus dem gegenwärtigen Produkt- und Prozessverständnis herleitet und die Prozessleistung und Produktqualität sicherstellt. Zu den Kontrollen können Parameter und Eigenschaften, die sich auf Wirkstoffe sowie Materialien und Komponenten des Arzneimittels beziehen, Betriebsbedingungen von Einrichtungen und Ausrüstung, Inprozesskontrollen, Spezifikationen des Fertigprodukts, die damit verbundenen Methoden sowie die Häufigkeit der Überwachung und Kontrolle gehören.

Kritische Prozessparameter

Ein Prozessparameter, dessen Variabilität eine Auswirkung auf ein kritisches Qualitätsmerkmal hat und daher überwacht oder kontrolliert werden sollte, um sicherzustellen, dass der Prozess die gewünschte Qualität erbringt. [ICH Q8 (R2)]

Kritische Qualitätsmerkmale

Eine physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaft oder ein Merkmal, das sich innerhalb angemessener Grenzen, einem Bereich oder einer Verteilung befinden sollte, um die gewünschte Produktqualität sicherzustellen. [ICH Q8 (R2)]

Parametrische Freigabe

Eine Art der RTRT. Die parametrische Freigabe von im Endbehältnis sterilisierten Produkten basiert auf der Überprüfung der Dokumentation zur Prozessüberwachung (z. B. Temperatur, Druck, Dauer der Endsterilisation) anstatt auf der Prüfung einer Probe auf eine bestimmte Eigenschaft (Fragen und Antworten zu ICH Q8). (Zusammen mit der Übereinstimmung mit spezifischen GMP-Anforderungen, die sich auf die parametrische Freigabe beziehen, stellt dies die gewünschte Sicherheit der Qualität des Produktes sicher.) (EMA-Leitlinie zur Echtzeit-Freigabeprüfung)