

AKP · Arbeitskreis Packmittel | M. Harl · A. Mrass · D. Savic

Qualitätssicherung  
von pharmazeutischen  
Packmitteln

Quality Assurance of  
Pharmaceutical  
Packaging Materials

# Fehlerbewertungsliste für Gummiteile

4. Auflage 2019

# Defect Evaluation List for Rubber Parts

4th edition 2019



EDITIO CANTOR VERLAG

20



M. Harl, A. Mrass, D. Savic  
Qualitätssicherung von pharmazeutischen Packmitteln  
Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Gummiteile  
Quality Assurance of Pharmaceutical Packaging Materials  
Volume: Defect Evaluation List for Rubber Parts

---





AKP – Arbeitskreis Packmittel | M. Harl, A. Mrass, D. Savic

Qualitätssicherung von  
pharmazeutischen Packmitteln

## Fehlerbewertungsliste für Gummiteile

4., völlig neubearbeitete und  
erweiterte Auflage 2019

Quality Assurance of  
Pharmaceutical Packaging Materials

## Defect Evaluation List for Rubber Parts

4th completely revised and  
enlarged edition 2019



EDITIO CANTOR VERLAG

20

# Fehlerbewertungsliste/Defect Evaluation List

## Band 20/Volume 20 – 4. Auflage/4th edition 2019

### **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar

### **Bibliographic information published by the Deutsche Bibliothek**

The Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available on the internet at <http://dnb.ddb.de>.

Qualitätssicherung von pharmazeutischen Packmitteln – Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Gummiteile  
Quality Assurance of Pharmaceutical Packaging Materials – Volume: Defect Evaluation List for Rubber Parts

ISBN 978-3-87193-467-4

Diese nach dem heutigen Stand der Technik und des Wissens erstellte Auflage wurde federführend erarbeitet von Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Andreas Mrass (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) und Doris Savic (Bayer AG).

This edition according to the latest state of the art, was prepared by the responsible members Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Andreas Mrass (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) and Doris Savic (Bayer AG).

---

ECV • Editio Cantor Verlag on the internet <http://www.ecv.de>

© 2019 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

© 2019 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf (Germany). All rights, in particular those of duplication, distribution, and translation are reserved by the publisher without any limit in time. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of the publisher. The absence of the symbol ® after any name does not imply that this name is not under trademark protection.



© Daniel Bruce, [www.danielbruce.se](http://www.danielbruce.se)

Englische Übersetzung/English translation: Michael Dollman, Berlin [www.mido-scientific.de](http://www.mido-scientific.de)

Satz/Typesetting: rdz GmbH, Siegburg

Druck/Printing: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

Die Ausarbeitung der Fehlerbewertungslisten erfolgt durch den Arbeitskreis Packmittel (AKP).

Der Arbeitskreis Packmittel (AKP) setzte sich zum Zeitpunkt der Drucklegung aus folgenden Mitgliedern der pharmazeutischen Industrie zusammen:

Dr. Alexandra Bernd (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG), Katharina Graichen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Stephan Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Dr. Alexander Jansen (Baxter Oncology GmbH), Oliver Küttner (Baxter AG, part of Takeda), Andreas Mrass (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), Schauki Jamal Nehme (Excella GmbH & Co. KG), Doris Savic (Bayer AG), Natalie Schlitt (Merck KGaA)

Diese Fehlerbewertungsliste ist in Zusammenarbeit mit namhaften Herstellern von Gummiteilen entstanden.

Das Autorenteam dankt herzlich allen Beteiligten für den geleisteten Aufwand, fachliche Hinweise sowie die Weitergabe praktischer Erfahrungen.

Anfragen und Anregungen können an den Verlag gerichtet werden (E-Mail: [info@ecv.de](mailto:info@ecv.de)).

#### Vorgängerausgabe:

Fehlerbewertungsliste für Gummiteile, Band 20, 3. Auflage 2007; Autoren: H.J. Loos, M. Harl, P. Wippich-Quadt  
Änderungen gegenüber der Vorgängerausgabe: Grundlegende Überarbeitung des allgemeinen Teils (Kap. 1–7) nach dem aktuellen Stand der Technik und des Wissens; Ergänzungen in den Kap. 8–12, Bildanhang mit Fehlerabbildungen

This Defect Evaluation List was prepared by Arbeitskreis Packmittel (AKP - Packaging Material Working Group).

At the time of printing the AKP was formed by the following representatives of the pharmaceutical industry:

Dr. Alexandra Bernd (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG), Katharina Graichen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Stephan Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Dr. Alexander Jansen (Baxter Oncology GmbH), Oliver Küttner (Baxter AG, part of Takeda), Andreas Mrass (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), Schauki Jamal Nehme (Excella GmbH & Co. KG), Doris Savic (Bayer AG), Natalie Schlitt (Merck KGaA)

This Defect Evaluation List was written in cooperation with renowned manufacturers of rubber parts.

The team of authors expresses its sincere thanks to all those involved for their efforts, expert advice and for passing on their practical experience.

Questions and/or comments regarding this volume may be directed to the publisher (e-mail: [info@ecv.de](mailto:info@ecv.de)).

#### Previous edition:

Defect Evaluation List for Rubber Parts, Vol. 20, 3rd edition 2007; authors H.J. Loos, M. Harl, P. Wippich-Quadt  
Changes in comparison to the previous edition: Fundamental revision of the general part (chapter 1–7) based on the current state of knowledge and technology; specific additions in chapters 8–12, addition of photo examples for specific defect characteristics

## Inhaltsverzeichnis

1.	Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender .....	10	4.3	Annahmezahl $A_c$ und Annahmewahrscheinlichkeit $L$ ..	34
1.1	Grundlagen zu dieser Fehlerbewertungsliste .....	10	5.	Stichprobentabellen .....	36
1.2	Haftungshinweise .....	10	5.1	Stichprobentabelle für qualitative Prüfungen mit Standardstichprobenumfang, maximaler Stichpro- benumfang $n = 1\ 250$ (abgeleitet von ISO 2859-1, Prüfniveau II, Tabelle 2-A) .....	36
1.3	Anwendbarkeitsvoraussetzung für AQL-fokussierte Stichprobenpläne .....	10	5.2	Stichprobentabelle für qualitative Prüfungen mit reduziertem Stichprobenumfang, maximaler Stich- probenumfang $n = 500$ (abgeleitet von ISO 2859-1, Prüfniveau II, Tabelle 2-C) .....	38
1.4	Null-Fehler-Strategie/Nachweis der Prozessfähigkeit ..	10	5.3	Stichprobentabelle für aufwendige, zerstörende und quantitative Prüfungen mit Standardstichprobenum- fang, maximaler Stichprobenumfang $n = 125$ (abge- leitet von ISO 2859-1, Prüfniveau S-4, Tabelle 2-A) ...	40
1.5	AQL-Prüfungen und Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten .....	12	6.	Stichprobentabellen: Hinweise für den Anwender .....	42
1.6	AQL-Sicherstellung und Qualitätsbewertung beim Verwender (Kunden) .....	12	6.1	Sicherstellung eines statistisch repräsentativen Musterzugs .....	42
2.	GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundre- geln der WHO (GMP-Regeln) und/oder ISO 15378, für die Herstellung von Gummiteilen .....	16	6.2	Festlegung der Stichprobenmenge eines anderwei- tig statistisch repräsentativen Musterzugs .....	42
2.1	Produktion .....	16	6.3	Anwendung der Stichprobentabelle Teil 2 – Annah- mezahlen (AQL-Prüfung) .....	42
2.2	Prüfungen .....	20	7.	Vorbemerkungen zur Fehlerbewertungsliste .....	46
2.3	Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfme- thodik, Produktionsstandort) .....	22	7.1	Allgemeine Erläuterungen .....	46
2.4	Verpackung .....	22	7.2	Erläuterungen zu Fehlern der Fehlerklasse 1 .....	46
2.5	Kennzeichnung .....	24	7.3	Erläuterungen zu eingrenzbaren Fehlern (Fehler- nestern) .....	46
2.6	Lieferantenstichprobe .....	26	7.4	Erläuterungen zu systematischen Fehlern .....	48
3.	Grundplan für die Fehlerbewertung/Fehlerklassifizierung/ Festlegung von AQL-Werten .....	28	7.5	Erläuterungen zu Sichtprüfungen über Grenz- bzw. Referenzmuster .....	48
3.1	Mögliche Qualitätsniveaus für Gummiteile .....	30			
4.	Stichprobentabellen: Aufbau und Berechnungsgrundlage .....	32			
4.1	Allgemeine Erläuterungen und Berechnungsgrund- lage für die Stichprobentabellen dieser Fehlerbe- wertungsliste .....	32			
4.2	Aufbau der verwendeten Stichprobentabellen .....	32			

## List of contents

1.	Preamble/General notes for the user.....	11	4.3	Acceptance number $A_c$ and probability of acceptance $L$ .....	35
1.1	Background to this Defect Evaluation List.....	11	5.	Sampling schemes .....	37
1.2	Disclaimer .....	11	5.1	Sampling scheme for qualitative tests with a standard sample size, maximum random sample size $n = 1,250$ (derived from ISO 2859-1, test level II, scheme 2-A).....	37
1.3	Premise for the use of AQL-based sampling schemes ..	11	5.2	Sampling scheme for qualitative tests with a reduced sample size, maximum random sample size $n = 500$ (derived from ISO 2859-1, test level II, scheme 2-C).....	39
1.4	Zero defect strategy/Verification of process capability..	11	5.3	Sampling scheme for time-consuming, destructive and quantitative tests with a standard sample size, maximum random sample size $n = 125$ (derived from ISO 2859-1, test level S-4, scheme 2-A) .....	41
1.5	AQL controls and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier.....	13	6.	Sampling schemes/Notes for the user.....	43
1.6	Ensuring the AQL and quality evaluation by the user (customer) .....	13	6.1	Ensuring statistically representative sampling.....	43
2.	GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules) and/or ISO 15378 for the manufacture of rubber parts.....	17	6.2	Determination of the random sample size of otherwise representative sampling .....	43
2.1	Production.....	17	6.3	Applying sampling scheme part 2 – Acceptance numbers (AQL testing) .....	43
2.2	Inspection and testing .....	21	7.	Preliminary remarks on the Defect Evaluation List .....	47
2.3	Changes (material, manufacturing process, inspection and test methods, production location).....	23	7.1	General remarks .....	47
2.4	Packaging.....	23	7.2	Clarification for class 1 defects.....	47
2.5	Labelling.....	25	7.3	Clarification for separable defects (clusters of defects).....	47
2.6	Supplier’s random sample.....	27	7.4	Clarification for systematic defects.....	49
3.	Basic Scheme for Defect Evaluation/Classification of Defects/Definition of AQL Values.....	29	7.5	Remarks on visual inspections using limit or reference samples.....	49
3.1	Possible quality levels for rubber parts.....	31			
4.	Sampling schemes: Structure and basis for the calculations ...	33			
4.1	General remarks and basis for the calculation of the sampling schemes in the Defect Evaluation List.....	33			
4.2	Structure of the sampling schemes shown in this Defect Evaluation List .....	33			

## Inhaltsverzeichnis

---

7.6	Erläuterungen zu den Fehlermerkmalen des Prüfmerkmals „Verpackung, Kennzeichnung, Anlieferung“ .....	48	11.	Terminologie/Terminology .....	98
7.7	Erläuterungen zur Fehlernummer .....	48	12.	Hersteller- bzw. Lieferanten-Zertifikate (Beispiele) .....	114
7.8	Erläuterungen zu abweichenden Qualitätskriterien .....	48		Stichwortverzeichnis.....	118
8.	Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von Gummiteilen .....	50	13.	Foto-Beispiele spezifischer Fehlermerkmale.....	123
9.	Relevante DIN- bzw. DIN-ISO-Normen <sup>1</sup> (Auswahl) .....	86			
10.	Prüfvorschriften .....	88			
	Vorbemerkung .....	88			
10.1	Prüfvorschrift (PV) Nr.: GT 20.01 Prüfung der Identität der Beschichtung durch IR-Spektroskopie (Reflexionsmessung) .....	88			
10.2	Prüfvorschrift (PV) Nr.: GT 20.02 Bestimmung des Silikonisierungsgrads von Gummiteilen mittels IR-Spektroskopie .....	90			

## List of contents

7.6	Remarks on the defect characteristics of the attribute “packaging, labelling, delivery” .....	49	11.	Terminologie/Terminology .....	98
7.7	Explanation of the defect number .....	49	12.	Manufacturer’s and/or Supplier’s certificates (examples).....	98
7.8	Clarification for deviating quality criteria .....	49		Index .....	119
8.	Defect Evaluation List for the quality assurance of rubber parts .....	51	13.	Photo examples for specific defect characteristics .....	123
9.	Relevant DIN and ISO standards <sup>1</sup> (selection) .....	87			
10.	Test procedures .....	89			
	Preliminary remark .....	89			
10.1	Test procedure (TP) no.: GT 20.01 Identification of the coating by IR spectroscopy (reflection measurement) .....	89			
10.2	Test procedure (TP) no.: GT 20.02 Determination of the degree of siliconisation of rubber parts by means of IR spectroscopy .....	91			

## 1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

---

### 1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

*Qualität kann nicht hineinkontrolliert werden, sondern muss erzeugt sein.*

*A. H. Schaafsma/F. G. Willemze*

*(Moderne Qualitätskontrolle, Philips Technische Bibliothek, Eindhoven, 1961)*

#### 1.1 Grundlagen zu dieser Fehlerbewertungsliste

Die Durchführung der Qualitätssicherung mit Hilfe dieser Fehlerbewertungsliste erfolgt in Anlehnung an Band 12 dieser Buchreihe, *Grundlagen für die Fehlerbewertungslisten von Packmitteln*.

#### 1.2 Haftungshinweise

Die Fehlerbewertungslisten sind Empfehlungen, die als Basis für Qualitätsspezifikationen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) dienen sollen. Sie stehen jedermann zur Verfügung. Die Geschäftspartner haben für die richtige Anwendung im konkreten Fall Sorge zu tragen. Diese Fehlerbewertungsliste berücksichtigt den zum Zeitpunkt der jeweiligen Ausgabe aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik.

In dieser Publikation zitierte Normen und Vorschriften gelten in der zur Drucklegung dieser Fehlerbewertungsliste jeweils gültigen Fassung. Werden in den Normen- und Vorschriftenwerken Änderungen vorgenommen, die inhaltlich von der zum Redaktionsschluss gültigen Fassung wesentlich abweichen, muss zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) vereinbart werden, wie zu verfahren ist.

Die Anwendung der Fehlerbewertungsliste erfolgt auf eigene Gefahr und eigenes Risiko. Eine Haftung der Verfasser ist ausgeschlossen. Durch die Veröffentlichung dieser Fehlerbewertungsliste werden ggf. bisher zur gleichen Artikelgruppe veröffentlichte Fehlerbewertungslisten ungültig. Die Verwendung dieser aktuellen Version der Fehlerbewertungsliste sollte in einer Vereinbarung zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festgelegt werden.

#### 1.3 Anwendbarkeitsvoraussetzung für AQL-fokussierte Stichprobenpläne

Fokus der Stichprobenpläne dieser Fehlerbewertungsliste ist das sog. AQL (AQL = Akzeptables Qualitäts-Limit oder Annehmbare Qualitätsgrenzlage, Acceptable Quality Limit).

Voraussetzung für die Anwendung dieser AQL-fokussierten Stichprobenpläne ist der Nachweis eines fähigen und kontrollierten Herstellungsprozesses.

Dieser Nachweis kann prospektiv durch eine geplante (statistische) Prozessfähigkeitsstudie oder retrospektiv durch die Analyse historischer Daten geschehen.

#### 1.4 Null-Fehler-Strategie/Nachweis der Prozessfähigkeit

Die Qualitätsmanagementsysteme der Packmittel-Hersteller bzw. -Lieferanten werden in zunehmendem Maß effizienter. Sie sind auf die Vermeidung von Fehlern bis hin zu einer Null-Fehler-Strategie ausgerichtet.

Das bedeutet zwar nicht, dass Fehler mit absoluter Sicherheit vermieden werden können, dennoch können alternativ zur Vereinbarung von klassischen AQL-Werten auch z. B. maximal zulässige Fehleranteile im ppm-Bereich (ppm = parts per million) definiert werden.

Deren Einhaltung wird durch hochentwickelte Technologien, z. B. Kamerasysteme, kontinuierlich im Prozess überwacht.

Nach heutigem Stand der Technik erfolgt die Überwachung kosmetischer Defekte und maßlicher Daten zunehmend inline. Dies ermöglicht kontinuierlich eine statistische Prozesskontrolle (SPC = Statistical Process Control) und die Berechnung der Prozessfähigkeit mittels  $C_p$ - und  $C_{pk}$ -Werten (s. Band 12 *Grundlagen für die Fehlerbewertungslisten von Packmitteln*).

Diese Werte geben Aufschluss über die Streuung und die Symmetrie des Prozesses in Bezug auf definierte Grenzwerte.

### 1. Preamble/General notes for the user

*Quality cannot be achieved by control, it must be created in the first place.*

*A. H. Schaafsma/F. G. Willemze*

*(Moderne Qualitätskontrolle, Philips Technische Bibliothek, Eindhoven, 1961)*

#### 1.1 Background to this Defect Evaluation List

The quality assurance procedures based on this Defect Evaluation List should be conducted in conjunction with Vol. 12 of this series, *Principles for the Defect Evaluation Lists for Packaging Materials*.

#### 1.2 Disclaimer

The Defect Evaluation Lists are recommendations which may be used as a basis for the quality specifications agreed between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier. They are freely available for anyone to use. The parties using them must make sure that they are correctly applied in each individual case. This Defect Evaluation List takes into account the currently valid state of science and technology at the time of publication.

The standards and regulations cited in this publication shall apply in the version as amended at the time of going to print of this Defect Evaluation List. If changes are made in the bodies of standards and regulations, the content of which deviates from the version valid at the editorial deadline, it should be negotiated between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier as to how one should proceed.

Application of the Defect Evaluation Lists is at the risk and responsibility of the reader. Liability on the part of the authors is excluded. The publication of this Defect Evaluation List supersedes any defect evaluation Lists published to date for the same group of articles. The use of this current version of the Defect Evaluation List should be defined in an agreement between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier.

#### 1.3 Premise for the use of AQL-based sampling schemes

The basis for the sampling schemes in this Defect Evaluation List is the AQL (AQL = Acceptable Quality Limit).

A condition for the use of this AQL-based sampling scheme is the existence of proof of a competent and controlled manufacturing process. Such proof can be acquired in advance by means of a planned (statistical) process capability study or retrospectively by means of analysis of historical data.

#### 1.4 Zero defect strategy/Verification of process capability

The quality assurance systems of the manufacturers and/or suppliers of packaging materials are becoming increasingly more efficient. They are oriented towards the avoidance of any defects thus leading to a “zero defect strategy”.

Although this does not mean that defects can be avoided with absolute certainty, as an alternative to the agreement of classical AQL values, the maximum acceptable defect rates in the ppm range (ppm = parts per million) may be defined, for instance.

The acceptable defect rates can be monitored continuously by means of advanced inline technologies, for instance by using camera systems.

The trend is therefore more towards monitoring of cosmetic defects and dimensional data inline. This requires continuous statistical process control (SPC) and the calculation of the process capability by means of  $C_p$  and  $C_{pk}$  values (see Vol. 12 *Principles for the Defect Evaluation Lists for Packaging Materials*).

These values provide information about the scatter and the symmetry of the process with reference to defined limits.

## 1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

---

Im Zusammenhang einer derart nachgewiesenen Prozessfähigkeit wird v. a. empfohlen, zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) besonders relevante Maße als Prüfmaße zu vereinbaren.

Für diese Prüfmaße sollten die geforderten Toleranzgrenzen und der Fertigungsprozess aufeinander abgestimmt werden. Hierdurch kann eine ausreichend hohe Prozesssicherheit gewährleistet werden.

### 1.5 AQL-Prüfungen und Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten

Die Festlegung und Ermittlung von AQL-Werten bleiben für attributive Merkmale in solchen Fällen unerlässlich, in denen beim Hersteller bzw. Lieferanten noch keine entsprechenden Technologien zur Überwachung und Sicherstellung der Lieferqualität zur Anwendung kommen.

Für diese Fälle bilden die in dieser Publikation aufgeführten Tabellen Richtwerte, welche Stichprobenmengen in der Inprozessprüfung und/oder in der Endprüfung geprüft werden sollten (s. auch Kap. 4.2).

Zweck für eine derartige AQL-Prüfung und Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten ist es, eine mittlere Qualitätslage des Fertigungsprozesses aufrecht zu erhalten, die mindestens so gut ist wie die vom Verwender (Kunden) vorgegebene und von ihm i. d. R. ebenfalls geprüfte annehmbare Qualitätsgrenzlage (AQL).

Für Endprüfungen nach Abschluss der Produktion kann der Hersteller bzw. Lieferant die Stichprobengrößen verringern, wenn er durch entsprechend umfangreiche Inprozesskontrolldaten die geforderte Qualität anderweitig genügend absichern und dokumentieren kann. Er ist dann verpflichtet festzulegen, nach welchen internen Annahmekennzahlen er seine Freigabepfung ausgerichtet hat, um das über die Fehlerbewertungsliste definierte Qualitätsniveau garantieren zu können.

Die Vereinbarung von AQL-Werten entbindet den Hersteller bzw. Lieferanten nicht davon, in seiner Fertigung bestmögliche Qualität anzustreben.

### 1.6 AQL-Sicherstellung und Qualitätsbewertung beim Verwender (Kunden)

Über die Vereinbarung von AQL-Werten ist eine Risikoobergrenze des Verwenders (Kunden) definiert, eine gelegentlich vorkommende schlechte Lieferung (= eine schlechte Prüfcharge bzw. ein schlechtes Prüflös) fälschlicherweise anzunehmen.

Gleichzeitig ist die Vereinbarung von AQL-Werten eine wichtige Voraussetzung zur Definition der Qualitätsansprüche des Verwenders (Kunden) gegenüber dem Hersteller bzw. Lieferanten.

Angewandt auf die Stichprobe der Wareneingangsprüfung legen die AQL-Werte fest, ab welcher Anzahl gefundener schadhafter Packmittel beim Hersteller bzw. Lieferanten reklamiert werden kann.

Prüft der Verwender (Kunde) bei der Wareneingangsprüfung die gesamte Stichprobenmenge (Stichprobenprüfung nach der Stichprobentabelle für qualitative bzw. für aufwendige, zerstörende und quantitative Prüfungen mit Standardstichprobenumfang) und ist der zulässige AQL-Wert für eine Fehlerklasse überschritten ( $i > A_c$ ), so ist der Verwender (Kunde) berechtigt, die Ware zurückzuweisen.

Wird ein Fehlermerkmal während der Verarbeitung festgestellt und ist dieses Fehlermerkmal im Prozess mit genügend hoher Sicherheit detektierbar, so entspricht die Überwachung in dem Verarbeitungsprozess für dieses Fehlermerkmal einer 100 %-Prüfung.

Losgelöst von der statistischen Bedeutung des AQL könnte daher in diesen Fällen der AQL-Wert dazu dienen, eine Qualitätsbewertung der verarbeiteten Menge vorzunehmen.

Dies ist jedoch nur möglich, sofern der gefundene Fehleranteil bereits im Anlieferzustand vorgelegen hat. Eine derartige Qualitätsbewertung über den AQL-Wert ist nicht möglich, wenn der gefundene Fehleranteil durch den weiterverarbeitenden Prozess beim Verwender (Kunden) generiert worden sein könnte.

Kann der gefundene Fehleranteil auf den Anlieferzustand bezogen werden, kann der vereinbarte AQL-Wert mit dem gefundenen prozentualen Fehleranteil verglichen werden.

In the context of such a verified process capability, it is recommended above all that the user (customer) and the manufacturer and/or supplier agree on particularly relevant dimensions as test dimensions.

For these test dimensions the required tolerance limits and the manufacturing process should be harmonised. This ensures an adequate degree of process capability.

### 1.5 AQL controls and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier

The determination and evaluation of AQL values remains necessary for attributive characteristics in such cases where the manufacturer and/or supplier have no technology for monitoring and ensuring the delivery quality.

In such cases, the schemes listed in this publication provide guideline values indicating which sample amounts should be tested by in-process controls and/or by final inspection (see as well chapter 4.2).

The purpose of such AQL testing and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier is to maintain a mean quality of the production process that is at least as good as the Acceptable Quality Limit (AQL) specified and, as a rule, also verified as acceptable by the user (customer).

For final inspections after completion of production, the manufacturer and/or supplier can reduce the size of the random samples if they can adequately ensure and document in some other way the required quality by means of correspondingly extensive in-process control data. In this case they are obliged to define on what internal acceptance statistics they have based their release inspection in order to be able to guarantee the level of quality defined by the Defect Evaluation List.

The agreement of AQL values does not release the manufacturer and/or supplier from striving for the best possible quality in their production.

### 1.6 Ensuring the AQL and quality evaluation by the user (customer)

By agreeing on AQL values, the user sets an upper limit on the risk that a delivered product that occasionally does not meet the requirements (= a bad inspection batch or lot) is incorrectly accepted as good.

At the same time, the agreement of AQL values is an important prerequisite for defining the user's (customer's) quality requirements vis-à-vis the manufacturer and/or supplier.

Regarding the incoming goods inspection sample, the AQL values determine the minimum quantity of defective packaging units found necessary in order to submit a complaint to the manufacturer and/or supplier.

If the user (customer) carries out an incoming goods inspection on the whole sample size (sampling according to the sampling scheme for qualitative or for time-consuming, destructive and quantitative tests with a standard random sample size) and if the permissible AQL for a defect class is exceeded ( $i > A_c$ ), the user (customer) has the right to reject the goods.

If a defect characteristic is determined during manufacturing and if this defect characteristic can be detected during processing with sufficiently high certainty, the monitoring during processing can be set equivalent to a 100% inspection for this defect characteristic.

Irrespective of the statistical significance of the AQL, in such cases the AQL value could be used to evaluate the quality level of the processed quantity.

However, this is only possible if the detected failure rate was already present at the time of delivery. Such a quality evaluation by the AQL value is not possible if the detected failure rate could have been generated during subsequent processing by the user (customer).

If the detected failure rate can be assigned to the delivered condition, the agreed AQL level can be compared to the detected percentage rate of defects.

## 1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

---

Übersteigt der gefundene prozentuale Fehleranteil den für das Fehlermerkmal vereinbarten AQL-Wert, kann dies die Grundlage sein, um einen noch nicht verarbeiteten Rest der Lieferung zu reklamieren oder ggf. zurückzuweisen.

Werden bei der Wareneingangsprüfung alternative Stichprobenumfänge verwendet (reduzierter Stichprobenumfang), muss die Abwicklung von Reklamationsfällen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) individuell vereinbart werden.

Wird mindestens ein Fehler der Fehlerklasse 1 gefunden, so ist der Verwender (Kunde) in jedem Falle berechtigt, die Ware zu reklamieren.

## 1. Preamble/General notes for the user

---

If the detected percentage rate of a defect characteristic is higher than the specified AQL level, this might be considered grounds to make a complaint or even to reject the remainder of the delivery not yet manufactured.

If, in the incoming goods inspection, alternative random sample sizes are used (reduced random sample size), the processing of cases of complaints must be agreed upon individually between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier.

If at least one class 1 defect is found, the user (customer) also has the right to issue a complaint concerning the goods in any case.

## 2. GMP-Regeln

### 2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln) und/oder ISO 15378, für die Herstellung von Gummiteilen

Die nachfolgenden Empfehlungen betreffen die Herstellung von Gummiteilen. Sie beschreiben allgemeine Grundprinzipien. Bilaterale Festlegungen können zwischen Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant getroffen werden.

#### 2.1 Produktion

##### 2.1.1 Herstellung

Die Herstellung pharmazeutisch verwendeter Gummiteile erfolgt nach den Qualitätsvereinbarungen gemäß der Fehlerbewertungsliste für Gummiteile und in Anlehnung an die GMP-Regeln der WHO<sup>1</sup> und/oder ISO 15378.

Zur Festlegung der Ausführung und Herstellung der Packmittel werden unterschiedliche Vorgabedokumente und -medien wie Spezifikationen, technische Zeichnungen, technische Vorgaben, Reinzeichnungen, Design-Richtlinien, digitale Daten usw. eingesetzt. Gültige Vorgabedokumente oder -medien dürfen nicht geändert werden.

Sollten Änderungen notwendig werden, sind diese zwischen Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant zu vereinbaren und in entsprechend geänderten Vorgabedokumenten oder -medien umzusetzen. Die Änderung darf erst nach deren Gültigwerden umgesetzt werden.

Die Einhaltung eines definierten Qualitätsstandards ist zu gewährleisten.

Um Untermischungen zu vermeiden, sind entsprechende technische, organisatorische und räumliche Maßnahmen zu treffen. Beispielsweise müssen ausreichend voneinander getrennte Arbeitsplätze für einzelne Arbeitsschritte vorhanden sein. Materialien des Vorauftrags

müssen vor Bearbeitung eines Folgeauftrags von den Produktionslinien entfernt werden. Dies ist zu kontrollieren und zu dokumentieren. Auch sind vorhandene Kontrolleinrichtungen auf ihre Einsatzfähigkeit zu überprüfen und regelmäßig zu warten.

##### 2.1.2 Charge bzw. Los/Chargenproduktion/Chargenbezeichnung

Charge bzw. Los ist diejenige Produktionseinheit, die kontinuierlich ohne Änderung der Ausgangsmaterialien und des Fertigungsprozesses hergestellt wurde. Der Fertigungsprozess kann hierbei aus mehreren voneinander unabhängigen Fertigungsschritten bestehen.

Bei kontinuierlichen Prozessen ist die Charge als zeitlich begrenzter Produktionsabschnitt definiert. Häufig wird bei der Herstellung von Gummiteilen die Auftragsgröße als Charge definiert. Durch sorgfältige Aufzeichnung der qualitätsbestimmenden Produktionsdaten und regelmäßige Ermittlung von Prüfdaten ist die erforderliche Einheitlichkeit gemäß den Spezifikationen sicherzustellen.

##### 2.1.3 Rückverfolgbarkeit

Um im Falle von Qualitätsauffälligkeiten eine zielgerichtete Bearbeitung durch den Hersteller zu gewährleisten, wird empfohlen, dass der Verwender geeignete Maßnahmen zur Rückverfolgbarkeit (auch innerhalb weiterer Verarbeitungsschritte) trifft. Dies kann i. d. R. durch Dokumentation eindeutiger Identifikationsmerkmale, z. B. der Nummern der eingesetzten Paletten bzw. Gebindeeinheiten, erfolgen.

##### 2.1.4 Veredelung/Vergütung

Die Verfahren müssen im kontinuierlichen Produktionsablauf eine gleichbleibende und gleichmäßige Veredelungs-/Vergütungsqualität gemäß dem aktuellen Stand der Technik garantieren.

##### 2.1.5 Sauberkeit/Hygiene

Gummiteile müssen grundsätzlich von art- und prozessfremden Verunreinigungen frei sein. Dies ist durch geeignete Maßnahmen während der Herstellung, Verpackung und Lagerung sicherzustellen.

<sup>1</sup> [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en)  
Letzter Zugriff 15.07.2019

### 2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules) and/or ISO 15378 for the manufacture of rubber parts

The following recommendations refer to the production of rubber parts and describe the general basic principles. Bilateral commitments may be defined between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier.

#### 2.1 Production

##### 2.1.1 Manufacture

Rubber parts for pharmaceutical purposes are manufactured according to the quality agreements based on the Defect Evaluation List for rubber parts and to the appropriate GMP Rules of the WHO<sup>1</sup> and/or ISO 15378.

Design and manufacturing of the packaging materials are defined by means of various documents and media, such as specifications, technical drawings, technical instructions, artworks, design guidelines, digital data, etc. It is not permitted to change approved, valid documents or media.

If changes are necessary, they need to be agreed between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier and implemented in appropriately modified documents or media. The change may only be implemented after approval and release.

A defined standard of quality must be met.

Suitable technical, organisational and spatial arrangements should be made to prevent intermixing. For instance, workplaces for the individual work steps must be adequately separated from one another. Materials from previous production runs must be removed from the

production lines before a new article is produced. This procedure must be monitored and documented.

Any existing inspection and testing equipment is to be checked for its suitability and regularly serviced.

##### 2.1.2 Batch or lot/Batch production/Batch designation

A batch or lot is a production unit which is produced continuously without changing the starting materials or the production process. The production process may consist of several mutually independent process steps.

In the case of continuous processes, a batch is defined as a time-limited production run. In the case of the manufacture of rubber parts, the order quantity is often defined as the batch. The uniformity required by the specifications is to be ensured by careful recording of quality-determining in-process parameters and regular evaluation of test data.

##### 2.1.3 Traceability

In order to ensure the manufacturer's effective handling in the event of quality problems, it is recommended that the user takes the appropriate traceability measures (also within the subsequent processing steps). This can usually be achieved by documenting unique identifiers, e.g. the numbers of the pallets or container units used.

##### 2.1.4 Processing/Surface treatment

Procedures used in continuous production runs must guarantee constant and uniform processing/surface treatment quality according to the current state of the art.

##### 2.1.5 Cleanliness/Hygiene

Rubber parts must always be free of contamination foreign to the type or to the process. This must be ensured by appropriate measures during manufacturing, packaging and storage.

<sup>1</sup> [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en)  
Last access 15.07.2019

## 2. GMP-Regeln

Muss ein Packmittel zusätzliche hygienische Anforderungen bezüglich mikrobieller Reinheit oder Sterilität erfüllen, sind diese Anforderungen durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festzulegen und die Einhaltung bei der Fertigung durch Befolgung entsprechender Hygienevorschriften und festgelegter Verhaltensregeln sicherzustellen.

Sterile Packmittel müssen entsprechend dem Stand der Technik mittels validierter Methoden/Verfahren hergestellt und sterilisiert sein.

### 2.1.6 Regelwerke mit Anforderungen an die Materialien

Für die chemischen und physikalischen Anforderungen an Gummiteile gelten zwischen Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant als Bestellgrundlage vereinbarte Arzneibücher, nationale und internationale Normen sowie die hier vorliegende Fehlerbewertungsliste in der jeweils gültigen Fassung.

So können folgende Vorgaben als Anforderungen in der jeweils gültigen Version definiert werden:

- Arzneibücher (Kompendien):
  - Ph. Eur., USP, JP
- Gesetzliche Vorgaben, Direktiven und Guidelines:
  - Deutschland: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFBG)
  - Deutschland: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) „Kunststoffe im Lebensmittelverkehr“
  - EU: Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 2004 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen

- EU: Einzelmaßnahmen für Gruppen von Materialien und Gegenständen, wie z. B. Richtlinie 2002/72/EG der Kommission in der aktuellen Fassung, oder Verordnung (EU) Nr. 10/2011 der Kommission über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen
- EU: Richtlinie 94/62/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über Verpackungen und Verpackungsabfälle
- EU: EMA „Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials“, CPMP/QWP/4359/03
- EU: EMA „Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products“, EMA/CHMP/QWP/49313/2005
- USA: Richtlinien der FDA (Food and Drug Agency), FDA title 21 CFR (Code of Federal Regulations), §§ 70–82 und §§ 170–190
- USA: FDA Guidance for Industry „Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics“
- USA: Anforderungen bzgl. Schwermetallen, Umwelttoxizität und Recyclingfähigkeit:<sup>2</sup>
  - [www.atsdr.cdc.gov](http://www.atsdr.cdc.gov)  
(ATSDR = Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
  - [www.astm.org](http://www.astm.org)  
(ASTM = Voluntary standards development organization for technical standards for materials, products, systems, and services)
  - [www.coneg.org](http://www.coneg.org)  
(CONEG = Coalition of Northeastern Governors)
  - [www.nerc.org](http://www.nerc.org)  
(NERC = Northeast Recycling Council)
  - [www.toxicsinpackaging.org](http://www.toxicsinpackaging.org)  
(TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse)

<sup>2</sup> Zugriff auf alle Links am 15.07.2019

If the packaging material has to fulfil further hygiene requirements to ensure its microbial purity or sterility, these requirements shall be agreed between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier. During processing, these must be ensured by the observation of corresponding hygiene regulations and the establishment of specified behavioral rules.

Sterile packaging materials must be manufactured and sterilised by an appropriate validated method/process.

### 2.1.6 Regulations with requirements for the materials

The chemical and physical requirements for rubber parts are determined by the following standards and procedures in their current, valid editions:

Pharmacopeias, national and international standards agreed between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier as well as this Defect Evaluation List.

For instance, the following specifications in their current versions may be defined as requirements:

- Pharmacopeias (compendia):
  - Ph. Eur., USP, JP
- Legal regulations, directives and guidelines:
  - Germany: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFBG) [law on food, consumer goods and animal feed]
  - Germany: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) “Kunststoffe im Lebensmittelverkehr” [recommendations of the plastics committee of the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) “Plastics in trade with foodstuffs”]
  - EU: Regulation (EC) No. 1935/2004 of the European parliament and of the council of 27 October 2004 relating to materials and articles intended to come into contact with food

- EU: Specific Regulations for groups of materials and articles such as Commission Directive 2002/72/EC as amended or Commission Regulation (EU) No. 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food as amended
- EU: Commission Directive 94/62/EC “Packaging and Packaging Waste”
- EU: EMA “Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials”, CPMP/QWP/4359/03
- EU: EMA “Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products”, EMA/CHMP/QWP/49313/2005
- USA: Regulations of the FDA (Food and Drug Agency), FDA title 21 CFR (Code of Federal Regulations), §§ 70–82 and §§ 170–190
- USA: FDA Guidance for Industry “Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics”
- USA: Requirements concerning heavy metals, environmental toxicity and suitability for recycling:<sup>2</sup>
  - [www.atsdr.cdc.gov](http://www.atsdr.cdc.gov)  
(ATSDR = Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
  - [www.astm.org](http://www.astm.org)  
(ASTM = Voluntary standards development organization for technical standards for materials, products, systems, and services)
  - [www.coneg.org](http://www.coneg.org)  
(CONEG = Coalition of Northeastern Governors)
  - [www.nerc.org](http://www.nerc.org)  
(NERC = Northeast Recycling Council)
  - [www.toxicsinpackaging.org](http://www.toxicsinpackaging.org)  
(TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse)

<sup>2</sup> All links accessed on 15.07.2019

## 2. GMP-Regeln

---

- Allgemeine technische Normen<sup>3</sup>  
(produktspezifische Normen s. Kap. 9):
  - DIN ISO 2859-1: Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler (Attributprüfung) – Teil 1: Nach der annehmbaren Qualitätsgrenzlage (AQL) geordnete Stichprobenpläne für die Prüfung einer Serie von Losen – (ISO 2859-1). [www.beuth.de](http://www.beuth.de)
  - DIN EN ISO 15378: Primärpackmittel für Arzneimittel – Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP) (ISO 15378). [www.beuth.de](http://www.beuth.de)

### 2.2 Prüfungen

#### 2.2.1 Eingangsprüfungen

Alle Ausgangsmaterialien müssen auf festgelegte qualitätsbestimmende Parameter geprüft werden. Eine eigene Prüfung kann durch Zertifikate der Hersteller bzw. Lieferanten von Ausgangsmaterialien unter der Voraussetzung, dass Herstellverfahren, Qualitätssicherungsmaßnahmen und Prüfmethode bekannt und anerkannt sind, ersetzt werden.

#### 2.2.2 Inprozessprüfungen

Die Produktion muss durch Inprozessprüfungen kontinuierlich überwacht werden. Die Inprozessprüfungen müssen dokumentiert und im Vergleich zu Sollvorgaben bzw. Toleranzen bewertet werden.

#### 2.2.3 Endprüfungen

An jeder Charge ist eine Endprüfung durchzuführen und über das Ergebnis ein Prüfzertifikat zu erstellen. Eine Endprüfung kann als eigenständige Stichprobenprüfung durchgeführt werden oder als Kombination aus einer Stichprobenprüfung und der Prüfung von Ergebnissen von Inprozessprüfungen oder als Prüfung ausschließlich von Ergebnissen von Inprozessprüfungen.

Art und Umfang einer Endprüfung sowie Art und Inhalt des Prüfzertifikats sind durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festzulegen. Die am Ende dieser Fehlerbewertungsliste aufgeführten Musterprüfzertifikate zeigen zwei Gestaltungsmöglichkeiten und geben Anhaltspunkte über die bei einer Endprüfung zu prüfenden Prüfparameter (Beispiel 2).

#### 2.2.4 Rückstellmuster

Zur Absicherung des Herstellers bzw. Lieferanten wird empfohlen, Rückstellmuster chargenbezogen aufzubewahren.

Sollte ein Verwender (Kunde) die Archivierung von Rückstellmustern beim Hersteller bzw. Lieferant einfordern, so sind entsprechende Details festzulegen.

#### 2.2.5 Dokumentation

Daten der Herstellung und Prüfung sind kontinuierlich während der Herstellung zu dokumentieren und für mindestens sechs Jahre aufzubewahren.

Abweichende Aufbewahrungsfristen sind festzulegen.

Der Zugriff auf alle Daten muss über die Chargenbezeichnung jederzeit möglich sein.

Die Vernichtung oder Beseitigung nicht mehr gültiger Unterlagen muss in geeigneter Form geregelt sein.

---

<sup>3</sup> Zugriff auf alle Links am 15.07.2019

- General technical standards<sup>3</sup>  
(product specific standards see chapter 9):
  - EN ISO 2859-1: Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. [www.beuth.de](http://www.beuth.de)
  - DIN EN ISO 15378: Primary packaging materials for medicinal products - Particular requirements for the application of ISO 9001, with reference to good manufacturing practice (GMP) (ISO 15378). [www.beuth.de](http://www.beuth.de)

## 2.2 Inspection and testing

### 2.2.1 Receiving inspection and testing

All starting materials must be checked for the defined quality-determining parameters. Receiving inspection and testing can be replaced by certificates of the starting materials provided by the manufacturer and/or supplier under the premise that the manufacturing process, quality assurance procedures and the test methods are known and recognised.

### 2.2.2 In-process controls

Production should be monitored continually by in-process controls. The in-process controls should be recorded and evaluated in comparison with nominal values and tolerances.

### 2.2.3 Final inspection and testing

Every batch or lot has to undergo final inspection and testing and a test certificate of the result issued. Final inspection and testing may be carried out by testing random samples, as a combination of testing of random samples and evaluating results of in-process controls, or even by assessing only the in-process control results.

The type and extent of a final test, as well as the type and content of the test certificate, are to be defined by means of agreements between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier. The sample test certificates shown at the end of this Defect Evaluation List show two possible design options and give guidance about possible test parameters for a final inspection (example 2).

### 2.2.4 Retained samples

For reference purposes, it is recommended that retained samples be kept for each batch or lot.

Should a user (customer) request that retained samples be archived on the manufacturer's and/or supplier's premises, the corresponding details are to be defined in an agreement.

### 2.2.5 Documentation

Data on manufacturing and inspection processes are to be documented continuously and kept for at least six years.

Any retention periods deviating from this are to be defined.

Access to data via the batch or lot designation must be possible at all times.

Destruction or disposal of obsolete documents must be suitably organised.

<sup>3</sup> All links accessed on 15.07.2019

## 2. GMP-Regeln

---

### 2.3 Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfmethodik, Produktionsstandort)

Seitens des Herstellers bzw. Lieferanten können Änderungen z. B. im Material, im Herstellverfahren, in der Prüfmethodik oder im Produktionsstandort vorgesehen sein. Wenn derartige Änderungen Einfluss auf die Qualität nehmen oder die Vereinbarungen mit dem Verwender (Kunden) betreffen, besteht unverzüglich nach Bekanntwerden der geplanten Änderung eine schriftliche Vorabinformationspflicht an den Verwender (Kunden). Der Hersteller bzw. Lieferant muss eine derartige geplante Änderung rechtzeitig mitteilen, um eine Prüfung durch den Verwender (Kunden) zu ermöglichen. Bevor eine geplante Änderung vom Hersteller bzw. Lieferanten umgesetzt werden darf, muss diese vom Verwender (Kunden) schriftlich genehmigt worden sein.

Ungeplante und unabwendbare Änderungen aufgrund äußerer Zwänge sind unmittelbar nach ihrem Bekanntwerden schriftlich anzuzeigen und mit dem Verwender (Kunden) zu diskutieren. Gegebenenfalls erfolgen detailliertere Festlegungen durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde).

Alle Hauptprozessschritte sind an den freigegebenen Produktionsstandorten zu vollziehen. Werden Subprozesse ausgegliedert, besteht unverzüglich nach Bekanntwerden der geplanten Änderung eine schriftliche Vorabinformationspflicht an den Verwender (Kunden). Die beabsichtigte Änderung muss vom Verwender (Kunden) schriftlich genehmigt werden.

Ebenso hat in diesem Fall der Hersteller bzw. Lieferant sicherzustellen, dass der von ihm beauftragte Subhersteller entsprechend den GMP-Regeln arbeitet.

### 2.4 Verpackung

#### 2.4.1 Packmittel

Die Verpackung von Gummiteilen muss entsprechend der vereinbarten Anliefervorschrift in transport- und lagerfähigen Gebinden erfolgen, die ausreichend Schutz gegen Qualitätsminderung und Verschmutzung gewährleisten. Es ist sicherzustellen, dass Untermischungen vermieden werden.

#### 2.4.2 Paletten

Paletten müssen in sauberem und unbeschädigtem Zustand eingesetzt werden. Weitere Festlegungen hierzu sind durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) zu treffen.

### 2.3 Changes (material, manufacturing process, inspection and test methods, production location)

The manufacturer and/or supplier may schedule changes e.g. in a material, in manufacturing processes, in inspection or test methods, or in production location. If such changes have an effect on quality or agreements with the user (customer), the user (customer) is to be notified in advance thereof in writing immediately after the scheduled change becomes known. Such a planned change has to be announced by the manufacturer and/or supplier in good time to allow the user (customer) to check the change notification. The scheduled change must be approved by the user (customer) in writing before the change implementation at the manufacturer and/or supplier may be realised.

Unscheduled and unavoidable changes due to external constraints are to be notified in writing as soon as they become known and are to be discussed with the user (customer). Where necessary, more detailed arrangements must be drawn up between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier.

All principal processing steps are to be performed at the approved production locations. If sub-processes are contracted out, the user (customer) is to be notified in advance in writing immediately after the scheduled change becomes known. The intended change must be approved by the user (customer) in writing.

In this case the manufacturer and/or supplier must also ensure that the sub-contractor commissioned by them complies with the GMP Rules.

### 2.4 Packaging

#### 2.4.1 Packaging material

The packaging of the rubber parts must be in accordance with the agreed delivery procedure in containers suitable for transport and storage, which also provide adequate protection against loss of quality and soiling. It must be ensured that intermixing is avoided.

#### 2.4.2 Pallets

Pallets must be in a clean and undamaged condition. Further conditions should be set by agreements between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier.

## 2. GMP-Regeln

### 2.5 Kennzeichnung

Eine Kennzeichnung ist für jede Palette und jede Packeinheit/Gebinde erforderlich.

Eine Kennzeichnung kann z. B. folgende Angaben beinhalten:

<b>Kennzeichnung der Palette</b>	<b>Kennzeichnung des Einzelgebindes</b>
Hersteller bzw. Lieferant	Hersteller bzw. Lieferant
Verwender (Kunde)	Verwender (Kunde)
Auftrags-Nr. des Verwenders (Kunden)	Auftrags-Nr. des Verwenders (Kunden)
Chargenbezeichnung (Auftrags-Nr.) des Herstellers bzw. Lieferanten	Chargenbezeichnung (Auftrags-Nr.) des Herstellers bzw. Lieferanten
Herstellungsdatum	Herstellungsdatum
Kunden-Artikel-Nr.	Kunden-Artikel-Nr.
Artikel-Bezeichnung (Kunde)	Artikel-Bezeichnung (Kunde)
Paletten-Nr.	Nr. der Gebindeeinheit
Anzahl der Einzelgebände pro Palette	–
Gesamtstückzahl pro Palette	Stückzahl pro Gebindeeinheit

Alternativ können in einem Barcode verschlüsselte Daten an den Gebindeeinheiten angebracht werden.

Detaillierte Festlegungen sind durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) abzustimmen.