

K. P. Tepper, J. Bartels

Fehlerbewertungsliste für Ventile, Pumpen und Adapter

Defect Evaluation List for Valves, Pumps and Adapters

4. Auflage/4th Edition 2007

EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Band/Vol. 21

Die Ausarbeitung dieser Fehlerbewertungsliste erfolgte in Zusammenarbeit mit namhaften Herstellern von Ventilen, Pumpen und Adaptern sowie der sach- und fachkundigen Unterstützung der Damen und Herren:

Dr. G. Bauer-Tenbrink (Merck KGaA), A. Feurer (Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG), M. Harl (Roche Diagnostics GmbH), I. Henkel (Bayer Consumer Care AG), S. Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Dr. O. Kölln (Altana Pharma AG), H. J. Loos (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), R. Otte (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Dr. E. Reininger (Pfizer Global Manufacturing), Dr. K. Steinke (Schering AG), A. Rösch (Abbott GmbH & Co. KG), Dr. P. Wippich-Quadt (Bayer Health Care AG), Dr. B. Carbow (Beiersdorf AG), D. Ehlert (Hermal Kurt Herrmann), J. Illert (Reckitt Benckiser Produktions GmbH), G. Kull (Juvena La Prairie GmbH), M. Nüchel (KPSS), J. Staginnus (Schwarzkopf & Henkel Production Europe GmbH), Dr. L. Streefland (Alessandro International), R. Walter (Ondal ZN Wella AG)

Für die Bemühungen, fachlichen Hinweise und Weitergabe praktischer Erfahrungen wird allen Beteiligten vielmals gedankt.

K. P. Tepper (Schwarz Pharma Produktions-GmbH), Dr. J. Bartels (Beiersdorf AG)

Titel, Band-Nr., Auflage und Erscheinungsjahr sowie Autoren der Vorgänger-Ausgabe:
Fehlerbewertungsliste für Ventile, Pumpen und Adapter, Band 21, 3. Auflage, erschienen 1994; Autoren: H.-D. Ruthemann, W. Stolze
Änderungen gegenüber der Vorgänger-Ausgabe: Grundlegende Überarbeitung nach aktuellem Stand der Technik und des Wissens

The preparation of this 'Defect Evaluation List' took place in cooperation with well-known manufacturers of valves, pumps and adapters and with the expert and competent support of the following colleagues:

Dr. G. Bauer-Tenbrink (Merck KGaA), A. Feurer (Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG), M. Harl (Roche Diagnostics GmbH), I. Henkel (Bayer Consumer Care AG), S. Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Dr. O. Kölln (Altana Pharma AG), H. J. Loos (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), R. Otte (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Dr. E. Reininger (Pfizer Global Manufacturing), Dr. K. Steinke (Schering AG), A. Rösch (Abbott GmbH & Co. KG), Dr. P. Wippich-Quadt (Bayer Health Care AG), Dr. B. Carbow (Beiersdorf AG), D. Ehlert (Hermal Kurt Herrmann), J. Illert (Reckitt Benckiser Produktions GmbH), G. Kull (Juvena La Prairie GmbH), M. Nüchel (KPSS), J. Staginnus (Schwarzkopf & Henkel Production Europe GmbH), Dr. L. Streefland (Alessandro International), R. Walter (Ondal ZN Wella AG)

Sincere thanks are due to all those involved for their efforts, expert advice and for passing on their practical experience.

K. P. Tepper (Schwarz Pharma Produktions-GmbH), Dr. J. Bartels (Beiersdorf AG)

Title, Vol. No., edition and year of publication and authors of the previous edition:
Defect Evaluation List for Valves, Pumps and Adapters, Vol. 21, 3rd edition, published 1994; authors H.-D. Ruthemann, W. Stolze
Changes with reference to the previous edition: Completely revised edition based on the current state of knowledge and technology

K. P. Tepper, J. Bartels

Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln

Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Ventile, Pumpen und Adapter

Quality Assurance of Pharmaceutical and Cosmetic Packaging Materials

Section: Defect Evaluation List for Valves, Pumps and Adapters

K. P. Tepper, J. Bartels

Fehlerbewertungsliste für Ventile, Pumpen und Adapter

Defect Evaluation List for Valves, Pumps and Adapters

4. Auflage / 4th Edition 2007

EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF Band/Vol. 21

Der Pharmazeutische Betrieb / The Pharmaceutical Plant

Band / Volume 21 · 4. Auflage / 4th Edition 2007

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

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 und kosmetischen Packmitteln – Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Ventile, Pumpen und Adapter
Quality Assurance of Pharmaceutical and Cosmetic Packaging Materials – Section: Valves, Pumps and Adapters

ISBN 978-3-87193-371-4

Diese nach dem heutigen Stand der Technik und des Wissens erstellte Auflage wurde erarbeitet von den Herren K. P. Tepper (Schwarz Pharma Produktions-GmbH) und Dr. J. Bartels (Beiersdorf AG).

This edition, which is based on the current state of knowledge and technology, was prepared by Mr. K. P. Tepper (Schwarz Pharma Produktions-GmbH) and Dr. J. Bartels (Beiersdorf AG).

<http://www.ecv.de>

© 2007. ECV · Editio Cantor Verlag, 88326 Aulendorf (Germany). Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

© 2007. ECV · Editio Cantor Verlag, 88326 Aulendorf (Germany). The publishers retain all rights, in particular the reproduction, distribution and translation rights indefinitely. No part of this work may be reproduced in any form whatsoever (whether by photocopying, microfilming or any other technique) without the written permission of the publishers. The absence of the symbol® after a name does not mean that this name is not a registered trademark.

Übersetzung / Translation: P. Goetz, Sinsheim; Herstellung / Printed and bound by: VeBu Druck + Medien GmbH, Bad Schussenried (Germany)

Qualität kann nicht hineinkontrolliert werden,
sondern muss erzeugt sein.

A. H. Schaafsma / F. G. Willemze
(Moderne Qualitätskontrolle,
Philips Technische Bibliothek, Eindhoven, 1961)

Die Durchführung der Qualitätssicherung mit Hilfe dieser Fehlerbewertungsliste erfolgt in Anlehnung an die in dieser Buchreihe erschienene Ausgabe 'Allgemeine Grundlagen' (Band 12).

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 herrschenden Stand der Wissenschaft und Technik.

In diesem Werk zitierte Normen und Vorschriften gelten in der zur Drucklegung dieser Fehlerbewertungsliste jeweils aktuellen 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 gegebenenfalls 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.

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)

The quality assurance procedures using this Defect Evaluation List should be conducted in conjunction with the 'General Principles' published in this series (Volume 12).

The Defect Evaluation Lists are recommendations which are to be used as a basis for the quality specifications between the customer and the manufacturer and/or supplier. They are freely available for the use of anyone. Whoever uses them is responsible for ensuring that they are correctly applied in a particular case.

The Defect Evaluation Lists take into account the currently valid state of science and technology at the time of publication.

The standards and regulations cited in this work 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 copy deadline it must be agreed between the customer and the manufacturer and/or supplier how one should proceed.

The use of the Defect Evaluation List does not obviate the responsibility of anyone for their own activities. In this respect everyone acts at his own risk. The authors do not bear any liability.

Publication of this Defect Evaluation List invalidates any defect evaluation lists published up to now 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 customer and the manufacturer and/or supplier.

Inhaltsverzeichnis

1. GMP-Regeln	8	Prüfungsvorschrift (PV) Nr. Dichtigkeit 1, Prüfung der Dichtigkeit durch Gewichtsverlust	60
2. Grundplan für die Fehlerbewertung	18	Prüfungsvorschrift (PV) Nr. Dichtigkeit 2, Prüfung der Dichtigkeit durch Unterdruck	62
3. Erläuterungen zum Grundplan für die Fehlerbewertung	20	Prüfungsvorschrift (PV) Nr. Dichtigkeit 3, Prüfung der Dichtigkeit durch Überdruck	64
4. Stichprobentabellen	24	Prüfungsvorschrift (PV) Nr. 21, Prüfung der Steigrohrkrümmung	66
5. Erläuterungen zu den Stichprobentabellen	30	9. Terminologie	68
6. Vorbemerkungen zu der Fehlerbewertungsliste	32	10. Hersteller- bzw. Lieferanten-Zertifikate (Beispiele)	73
7. Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von Ventilen, Pumpen und Adaptern	36		
8. Prüfungsvorschriften	60		

List of Contents

1. GMP Rules	9	Testing procedure (TP) No. Tightness 1, Test for tightness by loss of weight	61
2. Basic scheme for defect evaluation	19	Testing procedure (TP) No. Tightness 2, Test for tightness by use of vacuum	63
3. Notes on the basic scheme for defect evaluation....	21	Testing procedure (TP) No. Tightness 3, Test for tightness by use of overpressure	65
4. Random sampling tables	25	Testing procedure (TP) No. 21, Test of dip tube curvature	67
5. Notes on the random sampling tables	31	9. Terminology	68
6. Introductory remarks on the Defect Evaluation List	33	10. Supplier's test certificates (examples)	74
7. Defect Evaluation List for the quality assurance of valves, pumps and adapters	37		
8. Testing procedures	61		

Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln), für die Herstellung von Ventilen, Pumpen und Adaptern

Die nachfolgenden Empfehlungen betreffen die Herstellung von Ventilen, Pumpen und Adaptern. Sie beschreiben allgemeine Grundprinzipien.

1. Produktion

1.1. Herstellung

Die Herstellung pharmazeutisch und kosmetisch verwendeter Ventile, Pumpen und Adapter erfolgt nach den Qualitätsvereinbarungen gemäß der Fehlerbewertungsliste für Ventile, Pumpen und Adapter und den sinngemäß zu beachtenden GMP-Regeln der WHO (siehe diese Empfehlungen).

Vorlagen wie technische Vorgaben zu Format und Ausführung sind einzuhalten.

Die Einhaltung eines definierten Qualitätsstandards ist zu gewährleisten.

Um Untermischungen zu vermeiden, sind entsprechende technische, organisatorische und räumliche Maßnahmen zu treffen. Beispielsweise müssen optimal voneinander getrennte Arbeitsplätze für einzelne Arbeitsschritte vorhanden sein. Die Produktionslinien müssen vor Bearbeitung eines neuen Auftrages vom Material des vorangegangenen gesäubert werden. Dies ist zu kontrollieren und zu dokumentieren.

Auch sind vorhandene Kontrolleinrichtungen auf ihre Einsatzfähigkeit zu überprüfen und zu warten.

1.2. Charge / Chargenproduktion / Chargenbezeichnung

Charge ist diejenige Produktionseinheit, die kontinuierlich ohne Änderung der Ausgangsmaterialien und des Fertigungsprozesses hergestellt wurde. Bei kontinuierlichen Prozessen ist die Charge als zeitlich begrenzter Produktionsabschnitt definiert. Häufig

wird bei der Herstellung von Ventilen, Pumpen und Adaptern die Auftragsgröße als Charge definiert. Durch sorgfältige Aufzeichnung der qualitätsbestimmenden Produktionsdaten und regelmäßige Ermittlung von Prüfdaten ist die erforderliche Einheitlichkeit gemäß den Spezifikationen sicherzustellen.

1.3. Veredelung / Vergütung

Die Verfahren müssen im kontinuierlichen Produktionsablauf eine gleichbleibende und gleichmäßige Veredelungs-/Vergütungsqualität garantieren.

1.4. Anforderungen

1.4.1. Anforderungen an die Materialien

Die chemischen und physikalischen Anforderungen an Ventile, Pumpen und Adapter sollten zwischen den Verwendern (Kunden) und Herstellern bzw. Lieferanten vereinbart (spezifiziert) werden.

Diese Vereinbarungen sind unter Berücksichtigung der notwendigen Anforderungen an das Produkt zu treffen.

Eine Auswahl verschiedener Gesetze, Normen und Richtlinien, deren Anwendbarkeit für den Einzelfall zu prüfen ist, ist nachfolgend aufgeführt:

- Arzneibücher
 - Ph.Eur., USP, JP
- Gesetzliche Vorgaben, Direktiven und Guidelines
 - *Deutschland*: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)
 - *Deutschland*: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR) „Kunststoffe im Lebensmittelverkehr“

Recommendations based on the principles of the WHO (GMP Rules) for the manufacture of valves, pumps and adapters

The following recommendations refer to the production of valves, pumps and adapters and describe the general basic principles.

1. Production

1.1. Manufacture

Valves, pumps and adapters for pharmaceutical and cosmetic purposes are manufactured according to the quality agreements based on the “Defect Evaluation List for Valves, Pumps and Adapters” and to the appropriate GMP Rules of the WHO (see the pertinent recommendations).

Documents such as technical specifications describing format and design must be observed.

Defined quality standards must be met.

Suitable technical, organizational and spatial arrangements should be made to prevent intermixing. For instance, workplaces for the individual work-steps must be optimally 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 unit should be checked for their suitability and must be regularly serviced.

1.2. Batch / Batch production / Batch designation

A batch is a production unit which is produced continuously without changing the starting materials or the production process. In the case of continuous processes, a batch is defined as a time-limited production run. In the case of the manufacture of valves, pumps and adapters the order quantity is often defined as the batch. The uniformity required according to the specifica-

tions is ensured by monitoring critical in-process parameters and regular determination of test data.

1.3. Processing / Surface treatment

Procedures used in continuous production runs must guarantee a constant and uniform processing / surface treatment quality.

1.4. Requirements

1.4.1. Requirements for the materials

There should be agreements (specifications) on the chemical and physical requirements for valves, pumps and adapters between the manufacturer and/or supplier and the customer.

These agreements are to make in consideration of the essential requirements on the product.

A selection of different laws, standards and guidelines of which the applicability has to be checked in each particular case is listed below:

- Pharmacopeias
 - Ph.Eur., USP, JP
- Legal regulations, directives and guidelines
 - *Germany*: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) [law on food, consumer goods and animal feed]
 - *Germany*: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstitutes 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”]

1. GMP-Regeln

- *EU*: Commission Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs as amended by Commission Directives 2004/1/EC, 2004/19/EC, and 2005/79/EC
- *EU*: Commission Directive 94/62/EC „Packaging and Packaging Waste“
- *EU*: EMEA “Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials”, CPMP/QWP/4359/03
- *EU*: EMEA “Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products”, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005
- *USA*: Amerikanische Lebensmittelrichtlinien, FDA title 21 CFR § 177.1520 ff.
- *USA*: FDA Guidance for Industry “Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics”
- *USA*: Anforderungen bzgl. Schwermetallen, Umwelttoxizität und Recyclingfähigkeit

www.atsdr.cdc.gov

ATSDR = Agency for Toxic Substances Disease Registry

www.astm.org

ASTM = voluntary standards development organization for technical standards for materials, products, systems, and services

www.coneg.org

CONEG = Coalition of Northeastern Governors

www.nerc.org

NERC = Northeast Recycling Council

www.toxicsinpackaging.org

TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse

• Technische Normen

- DIN ISO 2859-1, Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler (Attributprüfung)

- DIN ISO 15378, Primärverpackungen für Arzneimittel – Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2000 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP) (ISO 15378:2006)

1.4.2. Sauberkeit / Hygiene

Ventile, Pumpen und Adapter müssen grundsätzlich frei sein von vermeidbaren Verunreinigungen. Dies ist durch geeignete Maßnahmen während der Herstellung, Verpackung und Lagerung sicherzustellen.

Ebenso müssen sie so hergestellt, verpackt und gelagert werden, dass eine mikrobiologische Verunreinigung so gering wie möglich gehalten wird. Dies ist beispielsweise durch Einhaltung entsprechender Hygienevorschriften und die Festlegung bestimmter Verhaltensregeln sicherzustellen.

Hygieneverpackte Ventile, Pumpen und Adapter aus keimarmer Produktion müssen mikrobiologischen Reinheitsanforderungen entsprechen, die durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festgelegt sind.

Auch für sterile Ventile, Pumpen und Adapter sind Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) zu treffen.

2. Prüfungen

2.1. Eingangsprüfungen

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

- *EU*: Commission Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs as amended by Commission Directives 2004/1/EC, 2004/19/EC, and 2005/79/EC
- *EU*: Commission Directive 94/62/EC “Packaging and Packaging Waste”
- *EU*: EMEA “Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials”, CPMP/QWP/4359/03
- *EU*: EMEA “Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products”, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005
- *USA*: FDA title 21 CFR § 177.1520 ff.
- *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:

www.atsdr.cdc.gov

ATSDR = Agency for Toxic Substances Disease Registry

www.astm.org

ASTM = voluntary standards development organization for technical standards for materials, products, systems, and services

www.coneg.org

CONEG = Coalition of Northeastern Governors

www.nerc.org

NERC = Northeast Recycling Council

www.toxicinpackaging.org

TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse)

• Technical standards

- DIN ISO 2859-1, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: Sampling plans indexed by acceptable quality level (AQL) for lot-by-lot inspection

- DIN ISO 15378, Primary packaging materials for medicinal products – Particular requirements for the application of ISO 9001:2000, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP) (ISO 15378:2006)

1.4.2. Cleanliness / Hygiene

Valves, pumps and adapters must always be free of contamination. This must be ensured by appropriate measures during manufacture, packaging and storage.

They must also be manufactured, packaged and stored so that microbial contamination is kept as low as possible. This can be ensured for instance by adherence to corresponding hygiene regulations and by defining certain rules of conduct.

Hygienically packed valves, pumps and adapters from low microbial burden production must conform to microbiological purity requirements, defined in agreements between the manufacturer and/or supplier and the customer.

Agreements for sterile valves, pumps and adapters are also to be defined between the manufacturer and/or supplier and the customer.

2. Inspection and testing

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 provided by the manufacturer and/or supplier of the starting materials under the premise that the manufacturing process, quality assurance procedures and the test methods are known and recognized.

1. GMP-Regeln

2.2. Inprozessprüfungen

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

2.3. Endprüfungen

An jeder Charge ist eine Endprüfung durchzuführen und zu dokumentieren. Eine Endprüfung kann als eigenständige Stichprobenprüfung durchgeführt werden oder als Kombination aus einer (partiellen) Stichprobenprüfung und der Prüfung von Ergebnissen von Inprozessprüfungen oder als Prüfung ausschließlich von Ergebnissen von Inprozessprüfungen.

Art und Umfang einer Endprüfung sind durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festzulegen. Prüfzertifikate können zusätzlich vereinbart werden. Die am Ende dieser Fehlerbewertungsliste aufgeführten Musterprüfzertifikate zeigen zwei Gestaltungsmöglichkeiten und geben Anhaltspunkte über bei einer Endprüfung zu prüfenden Prüfparameter (Beispiel 2).

2.4. Rückstellmuster

Zur Absicherung des Verwenders (Kunde) und Herstellers bzw. Lieferanten wird empfohlen, Rückstellmuster chargenbezogen aufzubewahren. Die Aufbewahrungsdauer ist zwischen Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant zu vereinbaren. Gängige Aufbewahrungsdauern liegen zwischen sechs und zehn Jahren.

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

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 Chargen-Nummer jederzeit möglich sein.

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

3. Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfmethodik, Produktionsstandort)

Sind Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfmethodik, Produktionsstandort) vorgesehen, die 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). Die beabsichtigte Änderung muss vom Verwender (Kunden) schriftlich genehmigt werden.

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

Alle Hauptprozess-Schritte sind am vereinbarten Produktionsstandort 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. Eine hiervon abweichende Vorgehensweise ist zu vereinbaren.

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

2.2. In-process controls

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

2.3. Final inspection and testing

Every batch is to undergo final inspection and testing and the result is to be documented. The final inspection and testing may be carried out by testing a separate random sample or as a combination of testing of a (partial) random sample and the results of in-process tests. Instead of this, use of the in-process test results alone may be acceptable.

The type and extent of a final test are to be defined by means of agreements between the manufacturer and/or supplier and the customer. Test certificates may be agreed on additionally. The sample test certificates shown at the end of this Defect Evaluation List show two possible design options and provide an indication for the parameters to be tested in a final inspection or test (Example 2).

2.4. Retained samples

For reference purposes, it is recommended that retained samples be kept for each batch. The period for safekeeping is to be defined between the manufacturer and/or supplier and the customer. Current periods of safekeeping are between 8 and 10 years.

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

2.5. Documentation

Data on manufacture and inspection are to be documented continuously during manufacture and kept for at least 6 years.

Any retention periods deviating from this are to be defined.

Access to data via the batch number must be possible at all times.

Destruction or disposal of documents which are no longer valid must be suitably organized.

3. Changes (material, manufacturing process, inspection and test methods, production location)

If changes (material, manufacturing processes, inspection and test methods, production location) are scheduled that have an effect on quality or which concern agreements with the customer, the customer is to be notified in advance thereof in writing immediately after the scheduled change becomes known. The scheduled change must be approved by the customer in writing.

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 customer. Where necessary, more detailed arrangements must be drawn up between the manufacturer and/or supplier and the customer.

All principal processing steps are to be performed at the agreed production location. If sub-processes are contracted out, the customer is to be notified in advance in writing immediately after the scheduled change becomes known. The intended change must be approved by the customer in writing. Any diverging procedure needs an agreement.

In this case the manufacturer and/or supplier must also ensure that the sub-manufacturer commissioned by the manufacturer and/or supplier works according to the GMP Rules.

1. GMP-Regeln

4. Verpackung

4.1. Packmittel

Die Verpackung von Ventilen, Pumpen und Adaptern muss entsprechend der vereinbarten Anliefervorschrift in transport- und lagerfähigen Gebinden erfolgen, die ausreichend Schutz gegen Qualitätsminderung und Verschmutzung gewährleisten. Es ist sicherzustellen, dass keine Untermischungen auftreten.

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.

5. Kennzeichnung

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

Eine Kennzeichnung kann z. B. folgende Angaben beinhalten:

Kennzeichnung der Palette

Hersteller bzw. Lieferant
Verwender (Kunde)

Auftrags-Nr. des Verwenders (Kunden)
Chargen-Nr. (Auftrags-Nr.) des Herstellers bzw. Lieferanten
Herstellungsdatum

Packmittelnummer
Packmittelbezeichnung

Anzahl der Einzelgebilde pro Palette
Gesamtstückzahl pro Palette
Paletten-Nr.

Kennzeichnung des Einzelgebindes

Hersteller bzw. Lieferant
Verwender (Kunde)

Auftrags-Nr. des Verwenders (Kunden)
Chargen-Nr. (Auftrags-Nr.) des Herstellers bzw. Lieferanten
Herstellungsdatum

Packmittelnummer
Packmittelbezeichnung

Stückzahl
Nr. des Einzelgebindes

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.

4. Packaging

4.1. Packaging material

The packaging of valves, pumps and adapters 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.

4.2. Pallets

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

5. Labeling

Labeling is required for every pallet and every packaging unit/container.

The labeling should contain, for example, the following information:

Labeling of the pallet

Manufacturer and/or supplier

Customer

Customer's order number

Batch number (Order number) of the manufacturer and/or supplier

Date of manufacture

Date of manufacture

Packaging material number

Packaging material description

Number of packaging units

Total number of pieces

Pallet No.

Labeling of the packaging unit

Manufacturer and/or supplier

Customer

Customer's order number

Batch number (Order number) of the manufacturer and/or supplier

Date of manufacture

Packaging material number

Packaging material description

Number of pieces

No. of the packaging unit

Alternatively, the packaging units can be marked with a bar code into which data have been encoded.

Details are to be agreed upon between the manufacturer and/or supplier and the customer by means of agreements.

1. GMP-Regeln

6. Lieferantenstichprobe

Sofern zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) das Erstellen einer Lieferantenstichprobe vereinbart wird, gilt folgendes:

Prüfzertifikat und Lieferantenstichprobe sind der Lieferung bzw. ersten Teillieferung einer Hersteller- bzw. Lieferanten-Charge gut sichtbar gekennzeichnet beizufügen oder vorab zur Verfügung zu stellen.

Die Prüfmuster der Lieferantenstichprobe müssen so entnommen werden, dass sie die Qualität während der gesamten Herstellung einer Hersteller- bzw. Lieferanten-Charge oder auch jeder Teillieferung widerspiegeln.

Sind Teillieferungen einer Hersteller- bzw. Lieferanten-Charge aus einer abgeschlossenen Fertigung vorgesehen, kann vereinbart werden, dass eine der gesamten Hersteller- bzw. Lieferanten-Charge entsprechende Lieferantenstichprobe der ersten Teillieferung beigelegt wird.

Sind dagegen Teillieferungen einer Hersteller- bzw. Lieferanten-Charge aus einer noch laufenden Fertigung vorgesehen, muss jeder Teillieferung eine dieser Teilmenge entnommene Lieferantenstichprobe beigelegt sein.

Abweichende Festlegungen erfolgen durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde).

6. Supplier's random sample

If the customer and the manufacturer and/or supplier have agreed on a supplier's random sample the following shall apply:

Test certificate and supplier's random sample should accompany the delivery or first part delivery of a manufacturer's and/or supplier's batch or be supplied in advance and clearly labeled as such.

Random sampling of the process must ensure that the quality throughout the entire production process of a manufacturer's and/or supplier's batch or each part delivery is adequately represented.

If part deliveries of a manufacturer's and/or supplier's batch from a completed production process are provided for, it may be agreed that a supplier's random sample corresponding to the entire manufacturer's and/or supplier's batch be included with the first part delivery.

If, on the contrary, part deliveries of a manufacturer's and/or supplier's batch from a still ongoing production process are intended, each part delivery must include a supplier's random sample taken from this partial quantity.

Deviating procedures must be agreed upon by agreements between the manufacturer and/or supplier and the customer.

2. Grundplan für die Fehlerbewertung

Grundplan für die Fehlerbewertung und Fehlergewichtung / Festlegung von AQL-Werten

Sind Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant einverstanden, gelten folgende AQL-Werte, die jedoch in bilateralem Einverständnis an spezifische Anforderungen adaptiert werden können:

Fehlerklassifizierung	Fehlerauswirkung	Fehlerklasse	Entscheid	Fehleranteil AQL
Kritische Fehler (KF)	Kritische Fehler sind Fehler, bei deren Vorhandensein/Auftreten kritische Folgen wirksam werden können, z. B. sie <ul style="list-style-type: none"> • gefährden Menschenleben oder Gesundheit • oder verstoßen gegen gesetzliche Bestimmungen • oder führen zur Zerstörung oder Veränderung des Füllgutes • oder beeinträchtigen erheblich die Zuverlässigkeit der Lagerung • oder beeinträchtigen erheblich die Effizienz von Produktionswerkzeugen, Abfüll- und Konfektionierungseinrichtungen 	1	Packmittel unbrauchbar	(*)
Hauptfehler (HF)	Hauptfehler sind Fehler, bei deren Vorhandensein/Auftreten erhebliche Beeinträchtigungen wirksam werden können, z. B. sie <ul style="list-style-type: none"> • führen zur Funktionsuntüchtigkeit und somit zum Ausfall des Packmittels/der Packung • oder haben Reklamationen seitens des Verbrauchers zur Folge • oder rufen Leistungsminderung in der Produktion hervor • oder beeinträchtigen die Effizienz von Produktionswerkzeugen, Abfüll- und Konfektionierungseinrichtungen 	2A	Brauchbarkeit des Packmittels stark beeinträchtigt	0,65
		2B	Brauchbarkeit des Packmittels bedingt beeinträchtigt	2,5
Nebenfehler (NF)	Nebenfehler sind Fehler, bei deren Vorhandensein/Auftreten keine wesentlichen Folgen wirksam werden, z. B. sie <ul style="list-style-type: none"> • stellen eine allgemeine Qualitätsminderung dar 	3	Brauchbarkeit des Packmittels wenig beeinträchtigt	4,0

(*) Für Fehlerklasse 1 kann kein AQL-Wert vereinbart werden, da für diese Fehlerklasse mit größtmöglicher Sicherheit gegen 0 Fehler zu prüfen ist (vgl. Kapitel 6., Vorbemerkungen zu der Fehlerbewertungsliste).

Basic scheme for defect evaluation and weighting of defects / Definition of AQL values

If the customer and the manufacturer and/or supplier are in agreement the following AQL values shall apply, although they may be adapted to the particular requirements subject to bilateral agreement:

Classification of defect	Effect of defects	Defect class	Consequence	Defect portion AQL
Critical defect (CD)	<p>Critical defects are defects whose presence can have critical consequences. They can, for example</p> <ul style="list-style-type: none"> • endanger human life or health • or contravene legal requirements • or lead to destruction or alteration of filling material • or seriously impair the reliability of storage • or seriously impair the efficiency of production tools, filling and packaging equipment 	1	Packaging material not usable	(*)
Major defect (MD)	<p>Major defects are defects whose presence can lead to considerable impairments. They can, for example</p> <ul style="list-style-type: none"> • lead to inefficient function and so to deficiency of the packaging material/pack • or lead to customer complaints • or lead to reduced efficiency in production • or impair the efficiency of production tools, and filling and packaging equipment 	2A	Usability of packaging material markedly impaired	0.65
		2B	Usability of packaging material moderately impaired	2.5
Minor defect (MinD)	<p>Minor defects are defects whose presence does not have essential consequences, e.g. they</p> <ul style="list-style-type: none"> • represent a reduction in general quality 	3	Usability of packaging material slightly impaired	4.0

(*) No AQL value can be agreed on for defect class 1 since for this defect class one must test against zero defects with the greatest possible certainty (cf. Chapter 6., Introductory remarks on the defect evaluation list).

Erläuterungen zum Grundplan für die Fehlerbewertung

Null-Fehler-Strategie

Die Qualitätsmanagement-Systeme der Packmittel-Hersteller bzw. Lieferanten werden in zunehmendem Maß effizienter und auf die Vermeidung von Fehlern bis hin zu einer Null-Fehler-Strategie ausgerichtet. Die Vereinbarung von klassischen AQL-Werten verliert an Bedeutung und an ihre Stelle müssen bei einer Null-Fehler-Strategie beispielsweise zulässige Fehleranteile im ppm-Bereich (ppm = parts per million) oder Kenngrößen aus der statistischen Prozesskontrolle (SPC = Statistical Process Control) wie z. B. cpk-Werte treten, die Aufschluss über die Streuung und die Symmetrie von Prozessen in bezug auf definierte Grenzwerte geben (siehe auch Kapitel 6., „Vorbemerkungen zu der Fehlerbewertungsliste, Allgemeine Erläuterungen“).

In diesem Zusammenhang wird vor allem empfohlen, zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Abnehmer (Kunde) besonders relevante Maße als Prüfmaße zu vereinbaren, für die die geforderten Toleranzgrenzen und der Fertigungsprozess derart aufeinander abgestimmt werden sollten, dass eine ausreichend hohe Prozess-Sicherheit gewährleistet ist.

In der Regel geht man von einer ausreichenden Prozess-Sicherheit dann aus, wenn ein cpk-Wert $\geq 1,33$ erzielt werden kann (vgl. „Allgemeine Grundlagen“, ECV · Editio Cantor Verlag Aulendorf, Band 12, „Kenngrößen zur statistischen Prozess-Regelung“).

Ist für einen quantitativen Prüfparameter (Variablenprüfung) eine ausreichend hohe Prozess-Sicherheit über einen derart hohen

cpk-Wert gewährleistet, bedeutet dies, dass es nahezu ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Teile außerhalb des entsprechenden Toleranzbereiches gefertigt werden.

Somit kann für derartige Prüfparameter die in dieser Fehlerbewertungsliste definierte AQL-Zuordnung entfallen.

Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten

Die Ermittlung von AQL-Werten bleibt beispielsweise in solchen Fällen unerlässlich, in denen noch keine statistischen Prozessdaten erhoben werden und die Lieferqualität vom Hersteller bzw. Lieferanten über eine Endprüfung ermittelt werden muss. Für diese Fälle bilden die in diesem Werk aufgeführten Tabellen Richtwerte über die Größe der zu untersuchenden Stichprobe. Für Endprüfungen nach Abschluss der Produktion kann der Hersteller bzw. Lieferant die Stichprobengrößen verringern, wenn er durch entsprechend umfangreiche Inprozesskontrollen die geforderte Qualität anderweitig genügend absichern und dokumentieren kann. Er ist dann verpflichtet festzulegen, nach welchen internen Annahmekennzahlen er seine Freigabeprüfung 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.