

AKP • Arbeitskreis Packmittel | M. Harl • S. Horst • M. Polan

Qualitätssicherung
von pharmazeutischen
Packmitteln

Quality Assurance of
Pharmaceutical
Packaging Materials

Fehlerbewertungsliste für Behältnisse aus Röhrenglas

5. Auflage 2016

Defect Evaluation List for Containers Made of Tubular Glass

5th Edition 2016



EDITIO CANTOR VERLAG

19

Qualitätssicherung von
pharmazeutischen Packmitteln

Fehlerbewertungsliste für Behältnisse aus Röhrenglas

5., völlig neubearbeitete und
erweiterte Auflage 2016

Quality Assurance of
Pharmaceutical Packaging Materials

Defect Evaluation List for Containers Made of Tubular Glass

5th completely revised and
enlarged edition 2016



EDITIO CANTOR VERLAG

Inhaltsverzeichnis

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender	10	4.1. Allgemeine Erläuterungen und Berechnungs- grundlage für die Stichprobentabellen dieser Fehlerbewertungsliste	26
1.1. Grundlagen zu dieser Fehlerbewertungsliste	10	4.2. Aufbau der verwendeten Stichprobentabellen ..	26
1.2. Haftungshinweise	10	4.3. Annahmezahl Ac und Annahmewahrschein- lichkeit L	28
1.3. Anwendbarkeitsvoraussetzung für AQL-fokus- sierte Stichprobenpläne	10	5. Stichprobentabellen	30
1.4. Null-Fehler-Strategie/Nachweis der Prozessfä- higkeit	10	5.1. Stichprobentabelle für qualitative Prüfungen mit Standardstichprobenumfang (abgeleitet von ISO 2859-1, Prüfniveau II, Tabelle 2-A)	30
1.5. AQL-Prüfungen und Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten	12	5.2. Stichprobentabelle für aufwendige, zerstörende und quantitative Prüfungen mit Standardstich- probenumfang (abgeleitet von ISO 2859-1, Prüfniveau S-4, Tabelle 2-A)	32
1.6. AQL-Sicherstellung und Qualitätsbewertung beim Verwender (Kunden)	12	6. Stichprobentabellen/Hinweise für den Anwender	34
2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grund- regeln der WHO (GMP-Regeln), für die Herstellung von Behältnissen aus Röhrenglas	14	6.1. Sicherstellung eines statistisch repräsentativen Musterzugs	34
2.1. Produktion	14	6.2. Festlegung der Stichprobenmenge eines ander- weitig statistisch repräsentativen Musterzugs ...	34
2.2. Prüfungen	18	6.3. Anwendung der Stichprobentabelle Teil2 – Annahmezahlen (AQL-Prüfung)	36
2.3. Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfmethodik, Produktionsstandort)	18	7. Vorbemerkungen zur Fehlerbewertungsliste	38
2.4. Verpackung	20	7.1. Allgemeine Erläuterungen	38
2.5. Kennzeichnung	20	7.2. Erläuterungen zu Fehlern der Fehlerklasse 1	38
2.6. Lieferantenstichprobe	22	7.3. Erläuterungen zu eingrenzbaeren Fehlern (Fehlernestern)	38
3. Grundplan für die Fehlerbewertung/Fehlerklassifizie- rung/Festlegung von AQL-Werten	24	7.4. Erläuterungen zu systematischen Fehlern	38
4. Stichprobentabellen: Aufbau und Berechnungsgrundlage	26		

List of contents

1. Preamble/General notes for the user	11	4.1. General remarks and basis for the calculation of the sampling schemes in the Defect Evaluation List	27
1.1. Background to this Defect Evaluation List	11	4.2. Structure of the sampling schemes shown in this Defect Evaluation List	27
1.2. Disclaimer	11	4.3. Acceptance number A_c and probability of acceptance L	29
1.3. Premise for the use of AQL-based sampling schemes	11	5. Sampling schemes	31
1.4. Zero defect strategy/Verification of process capability	11	5.1. Sampling scheme for qualitative tests with a standard sample size (derived from ISO 2859-1, test level II, scheme 2-A)	31
1.5. AQL controls and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier	13	5.2. Sampling scheme for time-consuming, destructive and quantitative tests with a standard sample size (derived from ISO 2859-1, test level S-4, scheme 2-A)	33
1.6. Ensuring the AQL and quality evaluation by the user (customer)	13	6. Sampling schemes/Notes for the user	35
2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules) for the manufacture of containers made of tubular glass	15	6.1. Use of part 1 of the sampling schemes (sampling size) to ensure a statistically representative sample	35
2.1. Production	15	6.2. Use of part 1 of the sampling schemes (sampling size) to determine the sample size of otherwise representative sampling	35
2.2. Inspection and testing	19	6.3. Applying the Sampling schemes part 2 – Acceptance numbers	37
2.3. Changes (material, manufacturing process, inspection and test methods, production location)	19	7. Preliminary remarks on the Defect Evaluation List	39
2.4. Packaging	21	7.1. General remarks	39
2.5. Labelling	21	7.2. Clarification for class 1 defects	39
2.6. Supplier's random sample	23		
3. Basic Scheme for Defect Evaluation/Classification of Defects/Definition of AQL Values	25		
4. Sampling schemes/Structure and basis for the calculations	27		

Inhaltsverzeichnis

7.5.	Erläuterungen zu Sichtprüfungen über Grenz- bzw. Referenzmuster	40	10.6.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.06 Nachweis von Kühlspannungen/Restspannungen an Behältnissen aus Röhrenglas	140
7.6.	Erläuterungen zu den Fehlermerkmalen des Prüfermerkmals „Verpackung, Kennzeichnung, Anlieferung“	40	10.7.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.07 Erfassen von Planitätsabweichungen der Behältnismündung (in Anlehnung an DIN EN 29885)	146
7.7.	Erläuterungen zur Fehlernummer	40	10.8.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.08 Bestimmung der Achsabweichung (in Anlehnung an DIN EN 29008)	148
8.	Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von Behältnissen aus Röhrenglas	42	10.9.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.09 Bestimmung der Abweichung der Parallelität von Mündung und Behältnisboden (Mündungsschiefe, in Anlehnung an DIN EN 29009)	150
9.	Relevante DIN- bzw. DIN-ISO-Normen (Auswahl)	116	10.10.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.10 Bestimmung der Haftfestigkeit von Druckfarben auf Behältnissen aus Röhrenglas	152
1.	Artikelnormen	116	10.11.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.11 Prüfung der Füllgutbeständigkeit von Druckfarben	152
2.	Prüfnormen (Glastests)	118	11.	Terminologie/Terminology	154
10.	Prüfungsvorschriften	120	12.	Hersteller- bzw. Lieferanten-Zertifikate (Beispiele)	162
Vorbemerkung	120			Stichwortverzeichnis	166
10.1.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.01 Bestimmung des Partikelgehalts von Behältnissen aus Röhrenglas	120	13.	Foto-Beispiele spezifischer Fehlermerkmale	170
10.2.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.02 Bestimmung der Losbrechkraft und der Gleitkraft von Kolbenstopfen in Glaszylindern ..	124			
10.3.	Prüfungsvorschrift (PV) Nr.: RG 19.03 Bestimmung des Totvolumens von Spritzenkörpern	126			
10.4.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.04 Nachweis der Innensilikonisierung (Methodenauswahl)	130			
10.5.	Prüfvorschrift (PV) Nr.: RG 19.05 Nachweis von angesinterten Glasparkeln in Behältnissen aus Röhrenglas	138			

7.3.	Clarification for separable defects (clusters of defects)	39	10.5.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.05 Detection of Sintered-on Glass Particles in Containers made of Tubular Glass	139
7.4.	Clarification for systematic defects	39	10.6.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.06 Detection of Residual Stress (Bad Annealing Quality) on Containers made of Tubular Glass	141
7.5.	Remarks on visual inspections using limit or reference samples	41	10.7.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.07 Determination of Deviation from Planarity of Container Mouth (according to DIN EN 29885)	147
7.6.	Remarks on the defect characteristics of the attribute “packaging, labelling, delivery”	41	10.8.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.08 Determination of the Deviation of Axis (according to DIN EN 29008)	149
7.7.	Explanation of the defect number	41	10.9.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.09 Determination of deviation of parallel Mouth and Bottom (inclination of mouth, according to DIN EN 29009)	151
8.	Defect Evaluation List for the quality assurance of containers made of tubular glass	43	10.10.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.10 Determination of Adhesive Strength of Printing Inks on Containers made of Tubular Glass	153
9.	Relevant DIN and ISO standards (selection)	117	10.11.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.11 Determination of Resistance of Printing Inks to Filling Products	153
1.	Article standards	117	11.	Terminologie/Terminology	154
2.	Test standards (Glass tests)	119	12.	Supplier’s certificates (examples)	163
10.	Testing procedures	121	Index	167	
Preliminary remark	121		13.	Photo examples for specific defect characteristics	170
10.1.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.01 Determination of the Particle Content of Containers made of Tubular Glass	121			
10.2.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.02 Determination of the Break Loose Force and the Gliding Force of Plunger Stoppers in Glass Barrels	125			
10.3.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.03 Determination of the Dead Volume of Syringe Bodies	127			
10.4.	Testing procedure (TP) no.: RG 19.04 Determination of internal siliconisation (method selection)	131			

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 diesem Werk 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 Qualitätsmanagement-Systeme 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.

Die Vereinbarung von klassischen AQL-Werten verliert hierdurch an Bedeutung. An ihre Stelle treten z. B. maximal zulässige Fehleranteile im ppm-Bereich (ppm – parts per million). 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 Cp- und Cpk-Werten (siehe 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.

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. 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 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 editorial deadline, it should be negotiated between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier as to how one should proceed.

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".

The agreement of classical AQL values becomes therefore less significant. It is replaced, for instance, by the maximum acceptable defect rates in the ppm range (ppm = parts per million).

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 a continuous statistical process control (SPC) and the calculation of the process capability by means of Cp and Cpk 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.

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. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

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

Die Festlegung und Ermittlung von AQL-Werten bleibt 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 diesem Werk aufgeführten Tabellen Richtwerte, welche Stichprobenmengen in der Inprozessprüfung und/oder in der Endprüfung geprüft werden sollten.

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 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.

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 (= ein schlechtes Prüflos) 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 Standard-Stichprobenumfang) 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 im 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.

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.

1.5. 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 work provide guideline values indicating which sample amounts should be tested by in-process controls and/or by final inspection.

The purpose of such an AQL control 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 he can adequately ensure and document in some other way the required quality by means of correspondingly extensive in-process control data. In this case he is obliged to define on what internal acceptance statistics he has based his 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 his 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 (= an inspection lot) that does not meet the requirements 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 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.

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 defect of Defect Class 1 is found, the user (customer) also has the right to issue a complaint concerning the goods in any case.

2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln)

2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln), für die Herstellung von Behältnissen aus Röhrglas

Die nachfolgenden Empfehlungen betreffen die Herstellung von Behältnissen aus Röhrglas. Sie beschreiben allgemeine Grundprinzipien.

2.1. Produktion

2.1.1. Herstellung

Die Herstellung pharmazeutisch verwendeter Behältnisse aus Röhrglas erfolgt nach den Qualitätsvereinbarungen gemäß der Fehlerbewertungsliste für Behältnisse aus Röhrglas und in Anlehnung an die GMP-Regeln der WHO.¹

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.

¹ www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/ Letzter Zugriff 03.03.2016.

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

2.1.2. Charge/Chargenproduktion/Chargenbezeichnung

Charge 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 Behältnissen aus Röhrglas 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. Veredelung/Vergütung

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

2.1.4. Anforderungen

2.1.4.1. Anforderungen an die Materialien

Für die chemischen und physikalischen Anforderungen an Behältnisse aus Röhrglas 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:

2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules) for the manufacture of containers made of tubular glass

The following recommendations refer to the production of containers made of tubular glass and describe the general basic principles.

2.1. Production

2.1.1. Manufacture

Containers made of tubular glass for pharmaceutical purposes are manufactured according to the quality agreements based on the Defect Evaluation List for containers made of tubular glass and to the appropriate GMP Rules of the WHO (see the pertinent recommendations).¹

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 of correspondingly updated documents or media.

A defined standard of quality must be met.

Suitable technical, organisational and spatial arrangements should be made to prevent mix-up. 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/Batch production/Batch designation

A batch 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 containers made of tubular glass the order quantity is often defined as the batch. The uniformity required by the specifications is to be ensured by careful monitoring of critical in-process parameters and regular evaluation of test data.

2.1.3. Processing/Surface treatment

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

2.1.4. Requirements

2.1.4.1. Requirements for the materials

The chemical and physical requirements for containers made of tubular glass are determined by the following standards and procedures in their current, valid editions:

Pharmacopoeias, 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:

- Pharmacopoeias (compendia):
 - Ph. Eur., USP, JP
- Legal regulations, directives and guidelines:

¹ www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/ Last access 03.03.2016.

2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln)

- Deutschland: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)
- Deutschland: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung BfR „Kunststoffe im Lebensmittelverkehr“²
- EU: Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 2004 über Materialien und Gegenstände, die mit Lebensmitteln in Berührung 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”, EMACHMP/QWP/49313/2005
- USA: Richtlinien der FDA (Food and Drug Agency), CFR Code of Federal Regulations Titel 21, §§ 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:

www.atsdr.cdc.gov

(ATSDR = Agency for Toxic Substances Disease Registry, Letzter Zugriff 03.03.2016)

www.astm.org

(ASTM = Voluntary standards development organisation for technical standards for materials, products, systems, and services, Letzter Zugriff 03.03.2016)

www.coneg.org

(CONEG = Coalition of Northeastern Governors, Letzter Zugriff 03.03.2016)

www.nerc.org

(NERC = Northeast Recycling Council, Letzter Zugriff 03.03.2016)

www.toxicsinpackaging.org

(TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse, Letzter Zugriff 03.03.2016)

- Allgemeine technische Normen (produktspezifische Normen, siehe Kap. 9):
 - DIN ISO 2859-1:2014-08 Annahemstichprobenprüfung 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 2859-1:1999 + Cor. 1:2001 + Amd. 1:2011)
 - DIN EN ISO 15378:2014 Primärpackmittel für Arzneimittel – Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2008 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP) (ISO/DIS 15378:2014)

2.1.4.2. Sauberkeit/Hygiene

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

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 sein.

² Franck, R (Hrsg.), Kunststoffe im Lebensmittelverkehr. Heymanns, Köln. o. J.

2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules)

- Germany: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch, LFGB [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”]²
- 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:

www.atsdr.cdc.gov

(ATSDR = Agency for Toxic Substances Disease Registry, Last access 03.03.2016)

www.astm.org

(ASTM = Voluntary standards development organisation for technical standards for materials, products, systems, and services, Last access 03.03.2016)

www.coneg.org

(CONEG = Coalition of Northeastern Governors, Last access 03.03.2016)

www.nerc.org

(NERC = Northeast Recycling Council, Last access 03.03.2016)

www.toxicsinpackaging.org

(TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse, Last access 03.03.2016)

- General technical standards (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
 - 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)

2.1.4.2. Cleanliness/Hygiene

Containers made of tubular glass must always be free of contamination foreign to the species or to the process. This must be ensured by appropriate measures during manufacturing, packaging and storage.

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 Franck, R (Hrsg.), Kunststoffe im Lebensmittelverkehr. Heymanns, Köln. o. J.

2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln)

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 Prüfmethoden 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 6 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.

2.3. 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 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.

2.2. 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 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 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 has to undergo final inspection and testing and a test certificate of the result should be issued. The 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 testing 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.

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 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 obsolete documents must be suitably organised.

2.3. 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 user (customer), the user (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 user (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 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 him complies with the GMP Rules.

2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln)

2.4. Verpackung

2.4.1. Packmittel

Die Verpackung von Behältnissen aus Röhrglas muss entsprechend der vereinbarten Anliefervorschrift in transport- und lagerfähigen Gebinden erfolgen, die ausreichend Schutz gegen Qualitätsminde-

rung 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.

2.5. Kennzeichnung

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

Eine Kennzeichnung kann z. B. folgende Angaben beinhalten:

Kennzeichnung der Palette	Kennzeichnung des Einzelgebindes
Hersteller bzw. Lieferant	Hersteller bzw. Lieferant
Verwender (Kunde)	Verwender (Kunde)
Auftrags-Nr. des Verwenders (Kunden)	Auftrags-Nr. des Verwenders (Kunden)
Chargen-Nr. (Auftrags-Nr.) des Herstellers bzw. Lieferanten	Chargen-Nr. (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 Einzelgebinde 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.

2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules)

2.4. Packaging

transport and storage, which also provide adequate protection against loss of quality and soiling. It must be ensured that mix-up is avoided.

2.4.1. Packaging material

The packaging of containers made of tubular glass must be in accordance with the agreed delivery procedure in containers suitable for

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.

2.5. Labelling

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

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

Labelling of the pallet	Labelling of the individual container
Manufacturer and/or supplier	Manufacturer and/or supplier
User (customer)	User (customer)
User's (customer's) order number	User's (customer's) order number
Batch number (order number) of the manufacturer and/or supplier	Batch number (order number) of the manufacturer and/or supplier
Date of manufacture	Date of manufacture
User's (customer's) article no.	User's (customer's) article no.
Article name of user (customer)	Article name of user (customer)
Pallet no.	No. of the packaging unit
Number of packaging units per pallet	–
Total number of pieces per pallet	Number of pieces per packaging unit

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

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

2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln)

2.6. 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 genommen 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 Vorab-Teillieferungen einer Hersteller- bzw. Lieferanten-Charge aus einer noch laufenden Fertigung vorgesehen, sollte jeder Teillieferung eine dieser Teilmengen zuzuordnende Lieferantenstichprobe beigelegt sein bzw. müssen sich Hersteller und Verwender (Kunde) über die Zusammensetzung der Lieferantenstichprobe abstimmen.

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

2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules)

2.6. Supplier's random sample

If the user (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 labelled as such.

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 intended, 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 other hand, advance partial deliveries of a manufacturer's and/or supplier's batch from a still ongoing production process are intended, each partial delivery should include a supplier's random sample corresponding to this partial quantity. Otherwise the manufacturer and/or supplier and the user (customer) need to agree the composition of the supplier's random sample.

Deviating procedures must be agreed between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier.

3. Grundplan für die Fehlerbewertung/Fehlerklassifizierung/Festlegung von AQL-Werten

3. Grundplan für die Fehlerbewertung/Fehlerklassifizierung/Festlegung von AQL-Werten

Sind Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant einverstanden, gelten folgende AQL-Werte, die jedoch 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. • gefährden sie Menschenleben oder die Gesundheit oder • verstoßen gegen gesetzliche Bestimmungen oder • führen zur Zerstörung oder Veränderung des Füllguts 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. • führen sie 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	0,4 (**)
		2B	Brauchbarkeit des Packmittels bedingt beeinträchtigt	1,0 (**)
Nebenfehler (NF)	Nebenfehler sind Fehler, bei deren Vorhandensein/Auftreten keine wesentlichen Folgen wirksam werden, z. B. • stellen sie eine allgemeine Qualitätsminderung dar	3	Brauchbarkeit des Packmittels wenig beeinträchtigt	4,0 (**)

(*) Siehe hierzu Kap. 7.2. Erläuterungen zu Fehlern der Fehlerklasse 1.

(**) Für die Fehlerklassen 2A, 2B und 3 sind hier die in dieser Fehlerbewertungsliste am häufigsten angewandten AQL-Werte eingetragen.

Bei einzelnen Fehlermerkmalen dieser Fehlerbewertungsliste können jedoch auch andere AQL-Werte der Stichprobengrundtabellen (vgl. Kap. 5) Anwendung gefunden haben bzw. vereinbart werden.