

M. Rybka, H. Wörder, P. Kinast

Fehlerbewertungsliste für medizinische Kanülen

Defect Evaluation List for Medical Needles

1. Auflage/1st Edition 2009

EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Band/Vol. 26

Der Pharmazeutische Betrieb/The Pharmaceutical Plant

Band 26/Volume 26 · 1. Auflage/1st Edition 2009

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 medizinische Kanülen
Quality Assurance of Pharmaceutical and Cosmetic Packaging Materials – Section: Defect Evaluation List for Medical Needles

ISBN 978-3-87193-378-3

Diese nach dem heutigen Stand der Technik und des Wissens erstellte Auflage wurde erarbeitet von M. Rybka, H. Wörder (HAWE Packaging Consulting) und Dr. P. Kinast (Melab GmbH).

This edition, which is based on the current state of knowledge and technology, was prepared by M. Rybka, H. Wörder (HAWE Packaging Consulting) and Dr. P. Kinast (Melab GmbH).

<http://www.ecv.de>

© 2009 ECV · Editio Cantor Verlag, 88322 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.

© 2009 ECV · Editio Cantor Verlag, 88322 Aulendorf (Germany). The publishers retain the rights, in particular the preproduction, distribution and translation rights, indefinitely. No part of this work may be reproduced in any form whatsoever (using 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.

Gesamtherstellung/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. Herstellungs-Regeln	8	7. Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von medizinischen Kanülen	38
2. Grundplan für die Fehlerbewertung	20	8. Relevante Normen	68
3. Erläuterungen zum Grundplan für die Fehlerbewertung	22	9. Terminologie	70
4. Stichprobentabellen	26	10. Hersteller- bzw. Lieferanten-Zertifikate (Beispiele).....	76
5. Erläuterungen zu den Stichprobentabellen	32		
6. Vorbemerkungen zur Fehlerbewertungsliste	34		

List of contents

1. Manufacturing Rules	9	7. Defect Evaluation List for the quality assurance of medical needles	39
2. Basic scheme for defect evaluation	21	8. Relevant standards	69
3. Notes on the basic scheme for defect evaluation	23	9. Terminology	71
4. Random sampling tables	27	10. Supplier's test certificates (examples)	77
5. Notes on the random sampling tables	33		
6. Introductory remarks on the Defect Evaluation List	35		

Empfehlungen für die Herstellung von medizinischen Kanülen

Für die pharmazeutische Industrie ist eine gleichbleibende Lieferqualität der Medizinprodukte und Packmittel von besonderer Bedeutung. Willkürliche Änderungen der Materialien bei der Herstellung von Medizinprodukten können Einflüsse auf das Arzneimittel haben mit der Folge, dass die Kompatibilität der Medizinprodukte zum Arzneimittel durch aufwendige, langfristige Untersuchungen verifiziert werden muss. Durch die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer müssen nicht nur die Packmittel, sondern auch alle anderen Materialien und Produkte geprüft werden. Da nicht alle Prüfparameter in der Wareneingangskontrolle geprüft werden können, müssen auch die Qualitätssysteme des Medizinprodukteherstellers mit einbezogen werden, um eine angemessene Qualität zu gewährleisten.

Um eine gleichbleibende Qualität der Medizinprodukte kontinuierlich zu sichern, gibt es eine Reihe von Normen, in welcher Qualitätssicherungssysteme beschrieben sind. DIN EN ISO 9001 ist die allgemeine Norm für die Festlegung von Anforderungen an Qualitätssicherungssysteme. DIN EN ISO 13485 enthält besondere Anforderungen an Medizinprodukte für regulatorische Zwecke. DIN ISO 15378 enthält besondere Anforderungen an Primärverpackungen für Arzneimittel entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP). Für das Herstellen, Inverkehrbringen und Betreiben von Medizinprodukten in der EU ist die Richtlinie 93/42/EG und 2007/47/EG und in Deutschland national das Medizinproduktegesetz bindend. Für das Herstellen von Medizinprodukten außerhalb der EU müssen die jeweiligen Gesetze und Richtlinien (z. B. FDA-QSR, GMP) beachtet werden.

Anwendungsbereich dieser Fehlerbewertungsliste:

- Medizinische Kanülen mit Sockeln aus Kunststoff und/oder Metall
- Perfusionsbestecke
- Venenverweilkanülen

- Kanülen, die mit anderen Medizinprodukten oder Packmitteln verbunden werden (die Schnittstelle zwischen Kanüle und dem Medizinprodukt bzw. Packmittel ist separat zu regeln, ggf. stehen andere Fehlerbewertungslisten zu Verfügung)

Die nachfolgenden Empfehlungen betreffen die Herstellung von medizinischen Kanülen. Sie beschreiben allgemeine Grundprinzipien.

1. Produktion

1.1. Herstellung

Die Herstellung pharmazeutisch und kosmetisch verwendeter medizinischer Kanülen erfolgt nach den Qualitätsvereinbarungen gemäß der Fehlerbewertungsliste für medizinische Kanülen und den zu beachtenden Gesetzen und Richtlinien der jeweiligen Länder.

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 wird. Bei kontinuierlichen Prozessen ist die Charge als zeitlich

Recommendations for the manufacture of medical needles

With respect to medical devices and packaging materials, consistency is of particular importance to the pharmaceutical industry. Random changes to materials used in the manufacture of medical devices can affect the drugs they come in contact with, such that costly, long-term testing is required to verify the compatibility of the altered medical devices with the drugs in question. According to the rules and regulations for Pharmaceutical Entrepreneurs, not only must the packaging materials be tested, but also all other relevant materials and devices. Since it is not possible to cover all the test parameters during the receipt-of-goods inspection, the quality assurance systems of the medical device manufacturers must also be reviewed to ensure proper quality.

In order to ensure the continuously consistent quality of medical devices there is a series of norms describing the relevant quality assurance systems. DIN EN ISO 9001 is the general norm for establishing quality assurance system requirements. DIN EN ISO 13485 contains requirements specific to medical devices for regulatory affairs. DIN ISO 15378 contains requirements specific to immediate containers for drugs in accordance with Good Manufacturing Practices (GMP). Directive 93/42/EC and 2007/47/EC within the EU and the German Law on Medical Devices within Germany are both binding for the manufacture, placing on the market and putting it into service of medical devices. For the manufacture of medical devices outside of the EU the respective regulations and guidelines (e. g. FDA-QSR, GMP) shall be considered.

Field of application for this defect evaluation list

- medical needles with plastic and/or metal hub
- perfusion instruments
- indwelling needles

- needles connected to other medical devices or packaging materials (the intersection between needle and medical device or packaging material is to be determined separately; may be subject to other defect evaluation lists, where available)

The following recommendations refer to the production of medical needles and describe the general basic principles.

1. Production

1.1. Manufacture

Medical needles for pharmaceutical and cosmetic purposes are manufactured according to the quality agreements based on the Defect Evaluation List for medical needles and to the appropriate laws and guidelines of the respective countries.

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 medical needles the

1. Herstellungs-Regeln

begrenzter Produktionsabschnitt definiert. Häufig wird bei der Herstellung von medizinischen Kanülen 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 gleich bleibende und gleichmäßige Veredelungs-/Vergütungsqualität garantieren.

1.4. Anforderungen

1.4.1. Anforderungen an die Materialien

Für die chemischen und physikalischen Anforderungen an medizinische Kanülen 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.

Beispielsweise können folgende Vorgaben als Anforderungen definiert werden:

- Arzneibücher:
 - Ph. Eur, USP, JP
- Gesetzliche Vorgaben, Direktiven und Guidelines:
 - *Deutschland*: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch, LFGB
 - *Deutschland*: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung BfR „Kunststoffe im Lebensmittelverkehr“
 - *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*: Commission Directive 2003/32/EC „Medical devices manufactured utilising tissues of animal origin“
- *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 § 177.1520ff
- *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:
 - 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
 - DIN ISO 15378, Primärverpackungen für Arzneimittel – Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2000 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP) (ISO 15378:2006)

order quantity is often defined as the batch. The uniformity required according to the specifications 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

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

Pharmacopeias, national and international standards agreed between the customer and the manufacturer and/or supplier as well as this Defect evaluation list in the version as amended.

For instance the following specifications may be defined as requirements:

- Pharmacopeias:
 - EP, 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 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*: 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*: Commission Directive 2003/32/EC “Medical devices manufactured utilising tissues of animal origin”
- *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 § 177.1520ff
- *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.toxicsinpackaging.org
(TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse)
- Technical standards:
 - Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (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. Herstellungs-Regeln

- DIN 13097-4, Medizinische Kanülen – Anschliffarten, Anforderungen und Prüfung
- DIN 13097-5, Medizinische Kanülen – Sockel, Ansätze und Anschlüsse – Anforderungen und Prüfungen
- DIN EN ISO 10555-5, Sterile intravaskuläre Katheter zur einmaligen Verwendung – Teil 5: Periphere Katheter mit innen liegender Kanüle
- DIN EN ISO 9626, Kanülenrohre aus nicht rostendem Stahl zur Herstellung von Medizinprodukten
- DIN EN ISO 8536-4, Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung – Teil 4: Infusionsgeräte für Schwerkraftinfusionen zur einmaligen Verwendung
- DIN EN ISO 7864, Sterile Einmal-Injektionskanülen
- DIN EN ISO 6009, Medizinische Einmalkanülen – Farbcodierung zur Identifizierung
- DIN EN 20594-1, Kegolverbindungen mit einem 6% (Luer)-Kegel für Spritzen, Kanülen und bestimmte andere medizinische Geräte – Teil 1: Allgemeine Anforderungen
- DIN EN 1707, Kegolverbindungen für mit einem 6% (Luer) Kegel für Spritzen, Kanülen und bestimmte andere medizinische Geräte – Verriegelbare Kegolverbindungen
- DIN EN ISO 11608-2, Pen-Injektoren zur medizinischen Anwendung – Teil 2: Kanülen; Anforderungen und Prüfverfahren

1.4.2. Sauberkeit/Hygiene

Medizinische Kanülen müssen grundsätzlich frei sein von Verunreinigungen. Dies ist durch geeignete Maßnahmen während der Herstellung, Verpackung und Lagerung sicherzustellen.

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

Medizinische Kanülen müssen so hergestellt, verpackt und gelagert werden, dass eine mikrobiologische Verunreinigung so gering wie möglich gehalten wird, bzw. ein hergestellter mikrobiologischer Reinheitszustand (z. B. Sterilität) erhalten bleibt. Dies ist beispielsweise durch die Einhaltung entsprechender Hygienevorschriften und die Festlegung bestimmter Verhaltensregeln sicherzustellen.

Bei Bedarf sind diese allgemeinen Vorgaben durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) zu ergänzen.

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

Auch für sterile Medizinprodukte sind bilaterale Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festzulegen.

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.

2.2. Inprozessprüfungen

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

- DIN 13097-4, Hypodermic needles – Point geometry, requirements and testing
- DIN 13097-5, Hypodermic needles – Hubs, caps and connectors – requirements and testing
- DIN EN ISO 10555-5, Sterile, single-use intravascular catheters – Part 5: Over-needle peripheral catheters
- DIN EN ISO 9626, Stainless steel needle tubing for manufacture of medical devices
- DIN EN ISO 8536-4, Infusion equipment for medical use – Part 4: Infusion sets for single use, gravity feed
- DIN EN ISO 7864, Sterile hypodermic needles for single use
- DIN EN ISO 6009, Hypodermic needles for single use – Color coding for identification
- DIN EN 20594-1, Conical fittings with a 6% (Luer) taper for syringes, needles and certain other medical equipment – Part 1: General requirements
- DIN EN 1707, Conical fittings with a 6% (Luer) taper for syringes, needles and certain other medical equipment – Lock fittings
- DIN EN ISO 11608-2, Pen-injectors for medical use – Part 2: Needles; Requirements and test methods

1.4.2. Cleanliness/Hygiene

Medical needles must always be free of contamination. This must be ensured by appropriate measures during manufacture, packaging and storage.

If the medical device has to fulfill further hygiene requirements to its microbial purity, these requirements are to be defined in bilateral agreements between the customer and the manufacturer and/or supplier. During processing this must be ensured by the observation of corresponding hygiene regulations and the establishment of specified behavioral rules.

They must also be manufactured, packaged and stored so that microbial contamination is kept as low as possible or rather certain microbiological cleanliness (e.g. sterility) is maintained.

This can be ensured for instance by adherence to corresponding hygiene regulations and by defining certain rules of conduct.

Where appropriate, these general recommendations may be supplemented by agreements between the customer and the manufacturer and/or supplier.

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

Bilateral agreements for sterile medical devices are also to be defined between the customer and the manufacturer and/or supplier.

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.

2.2. In-process controls

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

1. Herstellungs-Regeln

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 (partiellen) 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).

2.4. Rückstellmuster

Zur Absicherung des Herstellers bzw. Lieferanten wird empfohlen, Rückstellmuster chargenbezogen für z.B. 7 Jahre aufzubewahren. Die Aufbewahrungsdauer ist zwischen Kunde und Hersteller bzw. Lieferanten 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 7 Jahre aufzubewahren.

Abweichende Aufbewahrungsfristen sind bilateral 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 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.

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

2.3. Final inspection and testing

Every batch is to undergo final inspection and testing and a test certificate of the result is to be issued. 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, the only use of the in-process test results may be acceptable.

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 bilateral agreements between the 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 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 for a period of, for instance, 7 years. The retention time should be agreed between customer and manufacturer and/or supplier. Common retention times are between 6 to 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 7 years.

Any retention periods deviating from this are to be defined bilaterally. 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 customer and the manufacturer and/or supplier.

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.

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 defined quality rules.

1. Herstellungs-Regeln

4. Verpackung

4.1. Packmittel

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

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

Medizinproduktnummer
Medizinproduktbezeichnung

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

Kennzeichnung des Einzelgebändes

Hersteller bzw. Lieferant
Verwender (Kunde)

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

Medizinproduktnummer
Medizinproduktbezeichnung

Nr. der Gebindeeinheit
Stückzahl pro Gebindeeinheit

Verfalldatum

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 the medical needles must be in accordance with the bilaterally 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 customer and the manufacturer and/or supplier.

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

Medical device number
Medical device description

Pallet no.
Number of packaging units per pallet
Total number of pieces per pallet

Labeling of the individual container

Manufacturer and/or supplier
Customer

Customer's order number
Batch number (Order number) of the manufacturer and/or supplier
Date of manufacture

Medical device number
Medical device description

No. of the packaging unit
Number of pieces per packaging unit

Expiry date

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

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

1. Herstellungs-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 gezogen 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, muss jeder Teillieferung eine dieser Teilmenge zuzuordnende 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, advance 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 corresponding to this partial quantity.

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

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 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	Medizinprodukt 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 Medizinproduktes stark beeinträchtigt	0,1 (**)
		2B	Brauchbarkeit des Medizinproduktes bedingt beeinträchtigt	0,4 (**)
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 Medizinproduktes wenig beeinträchtigt	2,5 (**)

Fehlerklassifizierung entsprechend der Definitionen der DGQ-Schrift 11-04 (DGQ = Deutsche Gesellschaft für Qualität).

- (*) 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 zur Fehlerbewertungsliste). Jedoch wird ein AQL-Wert von 0,01 häufig als Näherungswert in den statistischen Programmen eingesetzt.
- (**) 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 Stichproben-Grundtabellen (vgl. Kapitel 4) Anwendung gefunden haben bzw. bilateral vereinbart werden.

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	AQL defect portion
Critical defect (CD)	Critical defects are defects whose presence can have critical consequences. They can, for example <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	Medical device not usable	– (*)
Major defect (MD)	Major defects are defects whose presence can lead to considerable impairments. They can, for example <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 the medical device markedly impaired	0.1 (**)
		2B	Usability of the medical device moderately impaired	0.4 (**)
Minor defect (MinD)	Minor defects are defects whose presence does not have essential consequences, e. g. they <ul style="list-style-type: none"> • represent a reduction in general quality 	3	Usability of the medical device slightly impaired	2.5 (**)

Classification of defects in accordance with the definitions of the DGQ publication no. 11-04 (DGQ = German Society for Quality).

- (*) 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). However, an AQL value of 0.01 is often set as the approximation value in the statistics programs.
- (**) For the Defect Classes 2A, 2B and 3 here are listed the AQL levels, which are most frequently used in this list. However, for some individual defect characteristics of this Defect Evaluation List it is possible that other AQL levels of the Basic sampling random tables (see Chapter 4) have been used or will be agreed bilaterally.

Erläuterungen zum Grundplan für die Fehlerbewertung

Null-Fehler-Strategie

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 beispielsweise zulässige Fehleranteile im ppm-Bereich (ppm = parts per million). Deren Unterschreitung wird durch hochentwickelte Technologien (z. B. Kamerasysteme) kontinuierlich im Prozess überwacht. Nach heutigem Stand der Technik erfolgt die Überwachung variabler/maßlicher Daten zunehmend inline. Dies ermöglicht kontinuierlich eine statistische Prozesskontrolle (SPC = Statistical Process Control) mittels Cp- und Cpk-Werten. Diese Werte geben Aufschluss über die Streuung und die Symmetrie des Prozesses in Bezug auf definierte Grenzwerte (siehe auch Kapitel 6, „Vorbemerkungen zur Fehlerbewertungsliste, Allgemeine Erläuterungen“).

In diesem Zusammenhang wird vor allem 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. In der Regel geht man von einer ausreichenden Prozesssicherheit dann aus, wenn mit entsprechenden Stichprobenmengen hinreichend ein Cpk-Wert $> 1,33$ nachgewiesen werden kann (vgl. „Allgemeine Grundlagen, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Band 12, Kenngrößen zur statistischen Prozess-Regelung“). Ist für einen maßlichen Prüfparameter eine ausreichend hohe Prozesssicherheit über einen derart hohen Cpk-Wert gewährleistet,

bedeutet dies, dass es nahezu ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Teile außerhalb des entsprechenden Toleranzbereiches gefertigt wurden. Somit kann für derartige maßliche Prüfparameter (für die ohnehin die Vereinbarung von AQL-Werten eher ungewöhnlich ist) eine in dieser Fehlerbewertungsliste definierte AQL-Zuordnung entfallen.

Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten

Die Festlegung und Ermittlung von AQL-Werten bleibt für attributive Merkmale in solchen Fällen unerlässlich, in denen 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 In-Prozess-Prüfung und/oder in der Endprüfung geprüft werden sollten. Die Tabellen können auch für variable/messende Prüfparameter angewendet werden.

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.

Notes on the basic scheme for the defect evaluation

Zero defect strategy

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 is becoming less important. It will be replaced for instance by acceptable defect rates in the ppm range (ppm = parts per million). The undershooting of the acceptable defect rates can be ensured continuously by advanced inline technologies, for instance camera systems. According to the state of the art also the control of variable/dimensioning data is treated more and more inline. This allows a continuous statistical process control (SPC) by Cp and Cpk values. These values provide information about the scatter and the symmetry of processes with reference to defined limits (see also Chapter 6, “Introductory remarks on the Defect Evaluation Lists, General remarks”).

In this context it is recommended above all that the 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 harmonized with one another. In this way an adequate degree of process safety is ensured. As a rule one expects that the process safety is adequate if a Cpk value ≥ 1.33 can be verified by using sufficient sample amounts (cf. “General Principles, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Volume 12, Parameters for Statistical Process Control (SPC)). When such an adequate degree of process safety is ensured for a dimensional test

parameter due to such high Cpk value this means that it is almost impossible for individual manufactured parts to lie outside the corresponding tolerance range. Thus for such dimensional test parameters (for them to agree AQL values which is more likely unusual), the AQL assignment defined in this Defect Evaluation List can be dispensed with.

Quality assessment by the manufacturer and/or supplier

The determination and evaluation of AQL values remains absolutely necessary for attributive signs in such cases in which no technology at all for controlling and securing of the delivery quality can be used. In such cases the tables listed in this work display guideline values which sample amount should be tested by in process control and/or by final inspection. The tables can also be used for variable/measuring test parameters.

For final inspections after completion of production the manufacturer and/or supplier can reduce the size of the random samples, if the required quality has been ensured by adequate in-process controls. In this case he is obliged to define what internal acceptance statistics he has based his release inspection on in order to guarantee the level of quality defined by means of 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.

3. Erläuterungen zum Grundplan für die Fehlerbewertung

Qualitätsbewertung beim Verwender (Kunden)

Für die Abwicklung der Wareneingangsprüfung beim Verwender (Kunden) verlieren AQL-Vereinbarungen im Zuge einer weitgehenden Verlagerung von Prüfungen an den Hersteller bzw. Lieferanten zunehmend an Bedeutung.

Die Vereinbarung von AQL-Werten ist jedoch ein wichtiges Hilfsmittel, um bei Reklamationsfällen zu definieren, ab welcher Anzahl von in der Wareneingangsprüfung oder bei der Verarbeitung gefundenen schadhafte Medizinprodukten beim Hersteller bzw. Lieferanten eine Reklamation ausgesprochen werden kann.

Führt der Verwender (Kunde) bei der Wareneingangsprüfung eine Vollprüfung durch (Stichprobenprüfung nach der Stichprobentabelle für qualitative bzw. für aufwendige, zerstörende und

quantitative Prüfungen mit Standard-Stichprobenumfang) und ist der zulässige AQL für eine Fehlerklasse überschritten ($i > c$), so ist der Verwender (Kunde) berechtigt, die Ware zurückzuweisen. Werden bei der Wareneingangsprüfung abweichende 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 zurückzuweisen.