

DIN EN ISO 15378

ICS 03.120.10; 11.120.10; 55.040

Ersatz für
DIN ISO 15378:2006-06

**Primärverpackungen für Arzneimittel –
Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2000
entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP) (ISO 15378:2006);
Deutsche und Englische Fassung EN ISO 15378:2007**

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);
German and English version EN ISO 15378:2007

Matériaux d'emballage primaire pour médicaments –
Exigences particulières pour l'application de l'ISO 9001:2000 prenant en considération les
Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (ISO 15378:2006);
Version allemande et anglaise EN ISO 15378:2007

Gesamtumfang 155 Seiten

Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN



Nationales Vorwort

Die Internationale Norm ISO 15378:2006 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 76 „Transfusion, infusion and injection equipment for medical and pharmaceutical use“ (Sekretariat: DIN, Deutschland) erarbeitet und als Europäische Norm durch das Technische Komitee CEN/SS F 20 „Qualitätssicherung“ (Sekretariat: CEN Managementzentrum, Belgien) übernommen. Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. war hierfür der Normenausschuss Medizin (NAMed), Arbeitsausschuss NA 063-02-11 „QS-Systeme für Primärpackmittel“ zuständig.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. DIN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Die in den Abschnitten 2 „Normative Verweisungen“ und 3 „Begriffe“ referenzierte Norm ISO 9000:2000 ist nicht mehr gültig und durch die Neuausgabe ISO 9000:2005 ersetzt worden. Da sich diejenigen Begriffe in EN ISO 15378:2007, die auf ISO 9000:2000 Bezug nehmen, gegenüber der Neuausgabe ISO 9000:2005 nur minimal verändert haben und z. T. nur eine Verbesserung der deutschen Übersetzung des englischen Originaltextes sind, wird den Anwendern der DIN EN ISO 15378 empfohlen, nur die dreisprachige Ausgabe (deutsch/englisch/französisch) der DIN EN ISO 9000:2005 zu beziehen.

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 9000	siehe	DIN EN ISO 9000
ISO 9001	siehe	DIN ISO 9001
ISO 14644-1	siehe	DIN EN ISO 14644-1
ISO 14644-2	siehe	DIN EN ISO 14644-2
ISO 14644-3	siehe	DIN EN ISO 14644-3
ISO 14644-4	siehe	DIN EN ISO 14644-4
ISO 14644-5	siehe	DIN EN ISO 14644-5

Änderungen

Gegenüber DIN ISO 15378:2006-06 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Norm-Nummer wurde geändert.

Frühere Ausgaben

DIN ISO 15378: 2006-06

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9000, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe*

DIN ISO 9001, *Qualitätsmanagementsysteme — Modell zur Darlegung des Qualitätsmanagementsystems in Design/Entwicklung, Produktion, Montage und Kundendienst*

DIN EN ISO 14644-1, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit*

DIN EN ISO 14644-2, *Reinraumräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1*

DIN EN ISO 14644-3, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 3: Prüfverfahren*

DIN EN ISO 14644-4, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme*

DIN EN ISO 14644-5, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 5: Betrieb*

— Leerseite —

Zweisprachige Fassung — Bilingual version

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

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)

Matériaux d'emballage primaire pour médicaments —
Exigences particulières pour l'application de
l'ISO 9001:2000 prenant en considération les Bonnes
Pratiques de Fabrication (BPF)
(ISO 15378:2006)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 22. Juni 2007
angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäfts-
ordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter
denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status
einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befind-
liche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen
Angaben sind beim Management-Zentrum des CEN oder bei
jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen
(Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen
Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung
durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem
Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen
Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von
Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland,
Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen,
Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich,
Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der
Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik,
Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.

This European Standard was approved by CEN on 22 June 2007.

CEN members are bound to comply with the CEN/CENELEC
Internal Regulations which stipulate the conditions for giving this
European Standard the status of a national standard without any
alteration. Up-to-date lists and bibliographical references
concerning such national standards may be obtained on
application to the CEN Management Centre or to any CEN
member.

This European Standard exists in three official versions (English,
French, German). A version in any other language made by
translation under the responsibility of a CEN member into its own
language and notified to the CEN Management Centre has the
same status as the official versions.

CEN members are the national standards bodies of Austria,
Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia,
Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland,
Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway,
Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden,
Switzerland and United Kingdom.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

Management-Zentrum: rue de Stassart, 36 B- 1050 Brüssel
Management Centre: rue de Stassart, 36 B- 1050 Brussels

Inhalt

Seite

Vorwort	4
0 Einleitung	6
0.1 Allgemeines	6
0.2 Prozessorientierter Ansatz	8
0.3 Beziehung zu ISO 9004	12
0.4 Verträglichkeit mit anderen Managementsystemen	12
1 Anwendungsbereich	14
1.1 Allgemeines	14
1.2 Anwendung	14
2 Normative Verweisungen	16
3 Begriffe	16
4 Qualitätsmanagementsystem	36
4.1 Allgemeine Anforderungen	36
4.2 Dokumentationsanforderungen	38
5 Verantwortung der Leitung	44
5.1 Verpflichtung der Leitung	44
5.2 Kundenorientierung	44
5.3 Qualitätspolitik	46
5.4 Planung	46
5.5 Verantwortung, Befugnis und Kommunikation	48
5.6 Managementbewertung	50
6 Management von Ressourcen	52
6.1 Bereitstellung von Ressourcen	52
6.2 Personelle Ressourcen	52
6.3 Infrastruktur	56
6.4 Arbeitsumgebung	56
6.5 Wartungsarbeiten	58
7 Produktrealisierung	60
7.1 Planung der Produktrealisierung	60
7.2 Kundenbezogene Prozesse	62
7.3 Design und Entwicklung	66
7.4 Beschaffung	72
7.5 Produktion und Dienstleistungserbringung	76
7.6 Lenkung von Überwachungs- und Messmitteln	86
8 Messung, Analyse und Verbesserung	88
8.1 Allgemeines	88
8.2 Überwachung und Messung	90
8.3 Lenkung fehlerhafter Produkte	94
8.4 Datenanalyse	96
8.5 Verbesserung	96
Anhang A (normativ) GMP-Anforderungen an bedruckte Primärpackmittel	102
Anhang B (informativ) Leitfaden zu den Anforderungen an die Verifizierung und Validierung von Primärpackmitteln	110
Anhang C (informativ) Leitfaden zum Risikomanagement für Primärpackmittel	130
Literaturhinweise	144
Stichwortverzeichnis	146

Contents

	Page
Foreword	5
0 Introduction.....	7
0.1 General	7
0.2 Process approach	9
0.3 Relationship with ISO 9004	13
0.4 Compatibility with other management systems.....	13
1 Scope.....	15
1.1 General	15
1.2 Application	15
2 Normative references.....	17
3 Terms and definitions	17
4 Quality management system.....	37
4.1 General requirements	37
4.2 Documentation requirements	39
5 Management responsibility	45
5.1 Management commitment	45
5.2 Customer focus	45
5.3 Quality policy	47
5.4 Planning	47
5.5 Responsibility, authority and communication	49
5.6 Management review	51
6 Resource management.....	53
6.1 Provision of resources.....	53
6.2 Human resources	53
6.3 Infrastructure	57
6.4 Work environment.....	57
6.5 Maintenance activities	59
7 Product realization	61
7.1 Planning of product realization.....	61
7.2 Customer-related processes.....	63
7.3 Design and development.....	67
7.4 Purchasing	73
7.5 Production and service provision	77
7.6 Control of monitoring and measuring devices	87
8 Measurement, analysis and improvement.....	89
8.1 General	89
8.2 Monitoring and measurement.....	91
8.3 Control of nonconforming product	95
8.4 Analysis of data	97
8.5 Improvement.....	97
Annex A (normative) GMP requirements for printed primary packaging materials	103
Annex B (informative) Guidance on verification and validation requirements for primary packaging materials	111
Annex C (informative) Guidance on risk management for primary packaging materials	131
Bibliography.....	144
Index	149

Vorwort

Der Text von ISO 15378:2006 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 76 „Transfusion, infusion and injection equipment for medical and pharmaceutical use“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 15378:2007 durch das Technische Komitee CEN/SS F20 „Qualitätssicherung“, dessen Sekretariat vom CMC gehalten wird, übernommen.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Januar 2008, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Januar 2008 zurückgezogen werden.

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 15378:2006 wurde vom CEN als EN ISO 15378:2007 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Foreword

The text of ISO15378:2006 has been prepared by Technical Committee ISO/TC 76 “Transfusion, infusion and injection equipment for medical and pharmaceutical use” of the International Organization for Standardization (ISO) and has been taken over as EN ISO 15378:2007 by Technical Committee CEN/SS F20 “Quality assurance”, the secretariat of which is held by CMC.

This European Standard shall be given the status of a national standard, either by publication of an identical text or by endorsement, at the latest by January 2008, and conflicting national standards shall be withdrawn at the latest by January 2008.

According to the CEN/CENELEC Internal Regulations, the national standards organizations of the following countries are bound to implement this European Standard: Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland and United Kingdom.

Endorsement notice

The text of ISO 15378:2006 has been approved by CEN as EN ISO 15378:2007 without any modifications.

0 Einleitung

0.1 Allgemeines

Diese Internationale Norm identifiziert Prinzipien der Guten Herstellungspraxis (GMP) und legt Anforderungen für ein Qualitätsmanagementsystem fest, das für Primärpackmittel für Arzneimittel gilt. Die Umsetzung von GMP-Prinzipien in Produktion und Kontrolle von Primärpackmitteln innerhalb der Organisationen ist wegen des direkten Kontakts des Produkts mit dem Packmittel von großer Bedeutung für die Sicherheit eines Patienten, der das Arzneimittel anwendet. Die Anwendung der GMP für pharmazeutische Packmittel sollte gewährleisten, dass diese den Erfordernissen und Anforderungen der pharmazeutischen Industrie entsprechen.

Diese Internationale Norm ist eine Anwendungsnorm für Primärpackmittel, die alle Anforderungen von ISO 9001:2000 enthält.

Die Vereinbarungen zur Gestaltung dieser Internationalen Norm sind wie folgt:

- *Die Abschnitte oder Unterabschnitte, die direkt und unverändert aus ISO 9001:2000 übernommen werden, sind in Kästen gedruckt.*
- *Kursiver Text enthält zusätzliche relevante GMP-Anforderungen für Primärpackmittel.*
- *GMP-Begriffe sind in Abschnitt 3 aufgenommen. Bei Nennung der Quelle des Begriffs ist diese in Klammern angeführt.*

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

0.1 Allgemeines

Die Einführung eines Qualitätsmanagementsystems sollte eine strategische Entscheidung einer Organisation sein. Gestaltung und Verwirklichung des Qualitätsmanagementsystems einer Organisation werden von sich verändernden Erfordernissen, besonderen Zielen, den bereitgestellten Produkten, den angewendeten Prozessen und der Größe und Struktur der Organisation beeinflusst. Es ist nicht die Absicht dieser Internationalen Norm zu unterstellen, dass Qualitätsmanagementsysteme einheitlich strukturiert oder einheitlich dokumentiert sein müssen.

Die in dieser Internationalen Norm festgelegten Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem ergänzen die Anforderungen an Produkte. Als „ANMERKUNG“ gekennzeichnete Informationen dienen als Anleitung zum Verständnis oder der Erläuterung der zugehörigen Anforderung.

Diese Internationale Norm kann von internen und externen Parteien einschließlich Zertifizierungsstellen verwendet werden, um die Fähigkeit der Organisation zur Erfüllung der Anforderungen der Kunden, der Behörden und der eigenen Organisation zu bewerten.

Die in ISO 9000 und ISO 9004 niedergelegten Grundsätze für das Qualitätsmanagement wurden bei der Erarbeitung dieser Internationalen Norm berücksichtigt.

Ein erstrangiges Ziel dieser Internationalen Norm ist die Festlegung harmonisierter Anforderungen an Primärpackmittel. Dies umfasst auch einige besondere Anforderungen an Primärpackmittel, die sich aus der Guten Herstellungspraxis für Produktion, Kontrolle usw. von Arzneimitteln ableiten lassen.

0 Introduction

0.1 General

This International Standard identifies Good Manufacturing Practice (GMP) principles and specifies requirements for a quality management system applicable to primary packaging materials for medicinal products. The realization of GMP principles in production and control of primary packaging materials within organizations is of great importance for the safety of a patient using the medicinal product, because of their direct product contact. The application of GMP for pharmaceutical packaging materials should ensure that these materials meet the needs and requirements of the pharmaceutical industry.

This International Standard is an application standard for primary packaging materials which contains the requirements text of ISO 9001:2000.

The conventions for the layout of this International Standard are the following.

- *Those clauses or subclauses that are quoted directly and unchanged from ISO 9001:2000 are in boxed text.*
- *Texts in italics contain additionally relevant GMP requirements for primary packaging materials.*
- *GMP terms and definitions are included in Clause 3. If listed, the source is referred to in brackets.*

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

0.1 General

The adoption of a quality management system should be a strategic decision of an organization. The design and implementation of an organization's quality management system is influenced by varying needs, particular objectives, the products provided, the processes employed and the size and structure of the organization. It is not the intent of this International Standard to imply uniformity in the structure of quality management systems or uniformity of documentation.

The quality management system requirements specified in this International Standard are complementary to requirements for products. Information marked "NOTE" is for guidance in understanding or clarifying the associated requirement.

This International Standard can be used by internal and external parties, including certification bodies, to assess the organization's ability to meet customer, regulatory and the organization's own requirements.

The quality management principles stated in ISO 9000 and ISO 9004 have been taken into consideration during the development of this International Standard.

A key objective of this International Standard is to define harmonized primary packaging material requirements. It includes some particular requirements for primary packaging materials, which are derived from Good Manufacturing Practices for the production, control, etc. of medicinal products.

0.2 Prozessorientierter Ansatz

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

0.2 Prozessorientierter Ansatz

Diese Internationale Norm fördert die Wahl eines prozessorientierten Ansatzes für die Entwicklung, Verwirklichung und Verbesserung der Wirksamkeit eines Qualitätsmanagementsystems, um die Kundenzufriedenheit durch die Erfüllung der Kundenforderungen zu erhöhen.

Damit eine Organisation wirksam funktionieren kann, muss sie zahlreiche miteinander verknüpfte Tätigkeiten erkennen, leiten und lenken. Eine Tätigkeit, die Ressourcen verwendet und die ausgeführt wird, um die Umwandlung von Eingaben in Ergebnisse zu ermöglichen, kann als Prozess angesehen werden. Oft bildet das Ergebnis des einen Prozesses die direkte Eingabe für den nächsten.

Die Anwendung eines Systems von Prozessen in einer Organisation, gepaart mit dem Erkennen und den Wechselwirkungen dieser Prozesse sowie deren Management, kann als „prozessorientierter Ansatz“ bezeichnet werden.

Ein Vorteil des prozessorientierten Ansatzes besteht in der ständigen Lenkung, die dieser Ansatz über die Verknüpfungen zwischen den einzelnen Prozessen in dem System von Prozessen sowie deren Kombination und Wechselwirkung bietet.

Bei der Verwendung in einem Qualitätsmanagementsystem betont ein derartiger Ansatz die Bedeutung

- a) des Verstehens und der Erfüllung von Anforderungen,
- b) der Notwendigkeit, Prozesse aus der Sicht der Wertschöpfung zu betrachten,
- c) der Erzielung von Ergebnissen bezüglich Prozessleistung und -wirksamkeit und
- d) der ständigen Verbesserung von Prozessen auf der Grundlage objektiver Messungen.

Das im Bild 1 vorgestellte Modell eines prozessorientierten QM-Systems verdeutlicht die in den Abschnitten 4 bis 8 vorgestellten Prozessverknüpfungen. Dieses Bild zeigt, dass Kunden eine bedeutende Rolle bei der Festlegung von als Eingaben zu betrachtenden Anforderungen spielen. Die Überwachung der Kundenzufriedenheit erfordert die Beurteilung von Informationen darüber, welche Wahrnehmungen bei den Kunden über die Erfüllung der Kundenanforderungen durch die Organisation herrschen. Das in Bild 1 gezeigte Modell umfasst alle Anforderungen dieser Internationalen Norm, ohne allerdings Prozesse detailliert darzustellen.

ANMERKUNG Außerdem kann auf alle Prozesse die als „Planen-Durchführen-Prüfen-Handeln“ (Plan-Do-Check-Act, PDCA) bekannte Methode angewandt werden. PDCA lässt sich kurz wie folgt beschreiben:

Planen:	Festlegen der Ziele und Prozesse, die zum Erzielen von Ergebnissen in Übereinstimmung mit den Kundenanforderungen und den Politiken der Organisation notwendig sind;
Durchführen:	Verwirklichen der Prozesse;
Prüfen:	Überwachen und Messen von Prozessen und Produkten anhand der Politiken, Ziele und Anforderungen an das Produkt sowie Berichten der Ergebnisse;
Handeln:	Ergreifen von Maßnahmen zur ständigen Verbesserung der Prozessleistung.

0.2 Process approach

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

0.2 Process approach

This International Standard promotes the adoption of a process approach when developing, implementing and improving the effectiveness of a quality management system, to enhance customer satisfaction by meeting customer requirements.

For an organization to function effectively, it has to identify and manage numerous linked activities. An activity using resources, and managed in order to enable the transformation of inputs into outputs, can be considered as a process. Often the output from one process directly forms the input to the next.

The application of a system of processes within an organization, together with the identification and interactions of these processes, and their management, can be referred to as the “process approach”.

An advantage of the process approach is the ongoing control that it provides over the linkage between the individual processes within the system of processes, as well as over their combination and interaction.

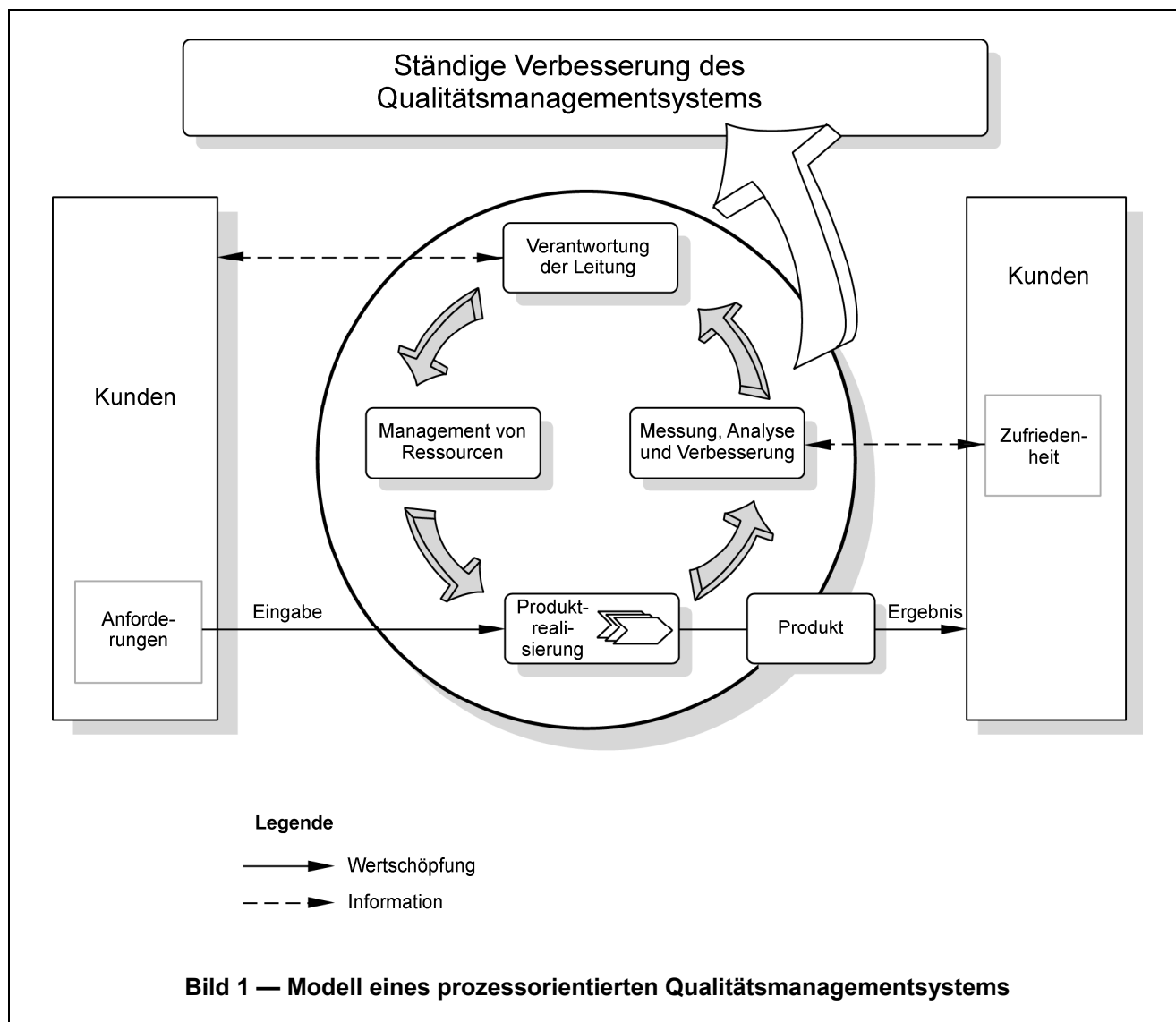
When used within a quality management system, such an approach emphasizes the importance of

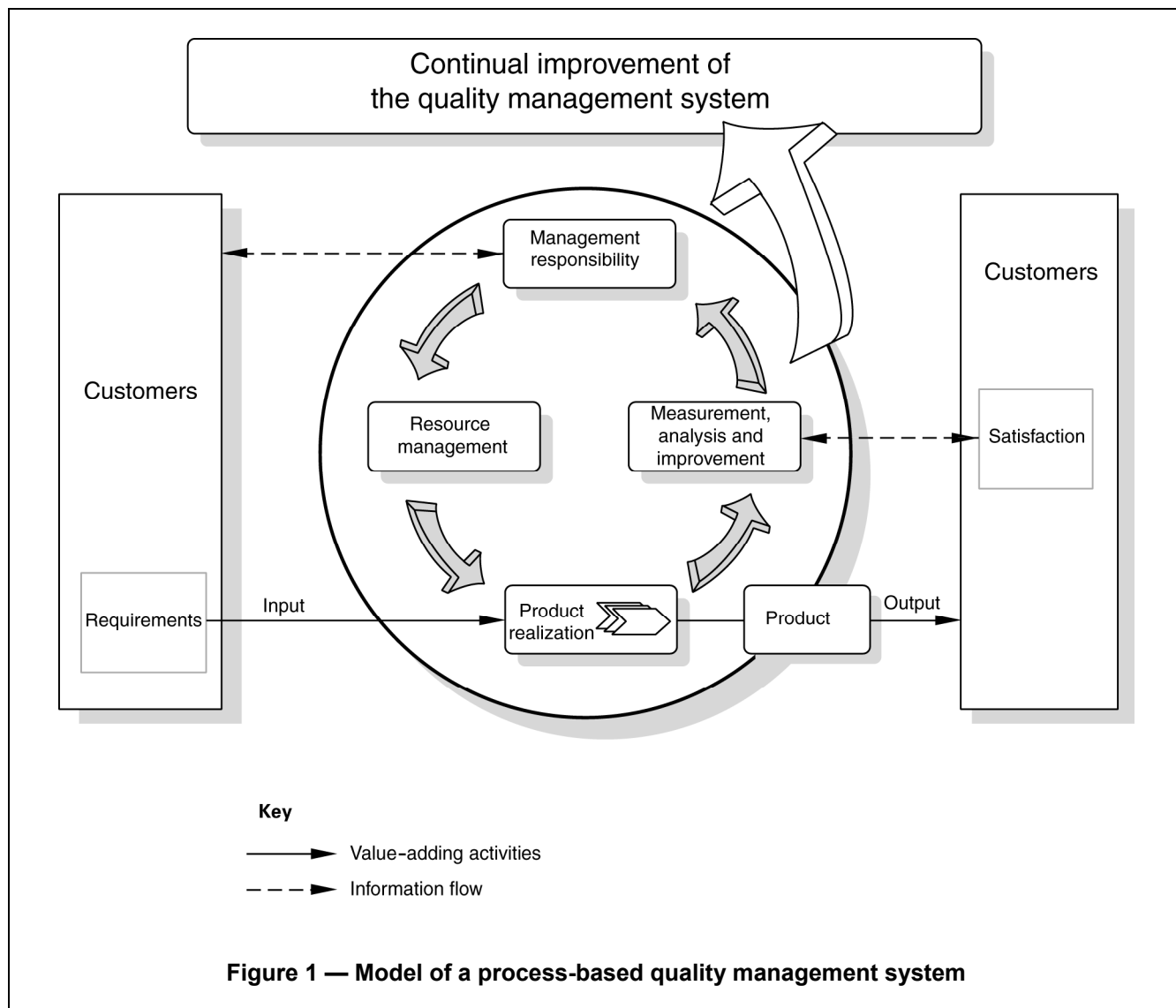
- a) understanding and meeting requirements,
- b) the need to consider processes in terms of added value,
- c) obtaining results of process performance and effectiveness, and
- d) continual improvement of processes based on objective measurement.

The model of a process-based quality management system shown in Figure 1 illustrates the process linkages presented in clauses 4 to 8. This illustration shows that customers play a significant role in defining requirements as inputs. Monitoring of customer satisfaction requires the evaluation of information relating to customer perception as to whether the organization has met the customer requirements. The model shown in Figure 1 covers all the requirements of this International Standard, but does not show processes at a detailed level.

NOTE In addition, the methodology known as “Plan-Do-Check-Act” (PDCA) can be applied to all processes. PDCA can be briefly described as follows.

- Plan: establish the objectives and processes necessary to deliver results in accordance with customer requirements and the organization's policies.
- Do: implement the processes.
- Check: monitor and measure processes and product against policies, objectives and requirements for the product and report the results.
- Act: take actions to continually improve process performance.





0.3 Beziehung zu ISO 9004

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

0.3 Beziehung zu ISO 9004

Die vorliegenden Ausgaben von ISO 9001 und ISO 9004 wurden als konsistentes Paar von einander ergänzenden Normen zum Qualitätsmanagementsystem erarbeitet, doch können die beiden Internationalen Normen auch unabhängig voneinander verwendet werden. Obwohl die beiden Internationalen Normen unterschiedliche Anwendungsbereiche haben, sind sie ähnlich strukturiert, um ihre Anwendung als konsistentes Paar zu unterstützen.

ISO 9001 legt Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem fest, welche für interne Anwendungen durch Organisationen oder für Zertifizierungs- oder Vertragszwecke verwendet werden können. ISO 9001 ist auf die Wirksamkeit des QM-Systems bei der Erfüllung der Kundenanforderungen gerichtet.

ISO 9004 gibt Anleitungen für einen im Vergleich zu ISO 9001 erweiterten Bereich von Zielen eines Qualitätsmanagementsystems, um insbesondere die Gesamtleistung, Effizienz und Wirksamkeit einer Organisation ständig zu verbessern. ISO 9004 wird als Leitfaden für Organisationen empfohlen, deren oberste Leitung beim Streben nach ständiger Leistungsverbesserung über die Anforderungen von ISO 9001 hinausgehen will. ISO 9004 ist jedoch nicht für Zertifizierungs- und Vertragszwecke vorgesehen.

0.4 Verträglichkeit mit anderen Managementsystemen

Diese Internationale Norm enthält alle Anforderungen von ISO 9001:2000 und zusätzliche besondere Anforderungen an Primärpackmittel, die aus der Guten Herstellungspraxis für Produktion und Kontrolle von Arzneimitteln — soweit angemessen — abgeleitet und angepasst wurden.

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

0.4 Verträglichkeit mit anderen Managementsystemen

Diese Internationale Norm ist mit ISO 14001:1996 abgeglichen worden, um die Verträglichkeit beider Normen zum Vorteil der Anwender zu erhöhen.

Diese Internationale Norm enthält keine Anforderungen, die für andere Managementsysteme wie Umweltmanagement, Arbeitsschutzmanagement, Finanzmanagement oder Risikomanagement spezifisch sind. Dennoch ermöglicht diese Internationale Norm einer Organisation, ihr eigenes Qualitätsmanagementsystem mit in Beziehung stehenden Managementsystemanforderungen in Einklang zu bringen oder mit diesen zusammenzuführen. Es ist einer Organisation möglich, ihr vorhandenes Managementsystem oder ihre vorhandenen Managementsysteme anzupassen, um ein Qualitätsmanagementsystem aufzubauen, das die Anforderungen dieser Internationalen Norm erfüllt.

0.3 Relationship with ISO 9004

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

0.3 Relationship with ISO 9004

The present editions of ISO 9001 and ISO 9004 have been developed as a consistent pair of quality management system standards which have been designed to complement each other, but can also be used independently. Although the two International Standards have different scopes, they have similar structures in order to assist their application as a consistent pair.

ISO 9001 specifies requirements for a quality management system that can be used for internal application by organizations, or for certification, or for contractual purposes. It focuses on the effectiveness of the quality management system in meeting customer requirements.

ISO 9004 gives guidance on a wider range of objectives of a quality management system than does ISO 9001, particularly for the continual improvement of an organization's overall performance and efficiency, as well as its effectiveness. ISO 9004 is recommended as a guide for organizations whose top management wishes to move beyond the requirements of ISO 9001, in pursuit of continual improvement of performance. However, it is not intended for certification or for contractual purposes.

0.4 Compatibility with other management systems

This International Standard incorporates the requirements of ISO 9001:2000 and additionally particular requirements for primary packaging materials, which are derived and adapted, as appropriate, from Good Manufacturing Practices for the production and control of medicinal products.

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

0.4 Compatibility with other management systems

This International Standard has been aligned with ISO 14001:1996 in order to enhance the compatibility of the two standards for the benefit of the user community.

This International Standard does not include requirements specific to other management systems, such as those particular to environmental management, occupational health and safety management, financial management or risk management. However, this International Standard enables an organization to align or integrate its own quality management system with related management system requirements. It is possible for an organization to adapt its existing management system(s) in order to establish a quality management system that complies with the requirements of this International Standard.

1 Anwendungsbereich

1.1 Allgemeines

Diese Internationale Norm legt Anforderungen für ein Qualitätsmanagementsystem fest, bei dem eine Organisation ihre Fähigkeit nachweisen muss, Primärpackmittel zur pharmazeutischen Verwendung zu liefern, die stets den Anforderungen der Kunden — inklusive den gesetzlichen Bestimmungen und den auf Primärpackmittel anwendbaren Internationalen Normen — entsprechen.

In dieser Internationalen Norm wird mehrfach der Begriff „falls angemessen“ verwendet. Wenn eine Anforderung auf diese Weise bezeichnet wird, wird sie als „angemessen“ betrachtet, solange die Organisation nicht eine anderweitige Begründung dokumentieren kann.

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

1.1 Allgemeines

Diese Internationale Norm legt Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem fest, wenn eine Organisation

- a) ihre Fähigkeit zur ständigen Bereitstellung von Produkten darzulegen hat, die die Anforderungen der Kunden und die zutreffenden behördlichen Anforderungen erfüllen, und
- b) danach strebt, die Kundenzufriedenheit durch wirksame Anwendung des Systems zu erhöhen, einschließlich der Prozesse zur ständigen Verbesserung des Systems und der Zusicherung der Einhaltung der Anforderungen der Kunden und der zutreffenden behördlichen Anforderungen.

ANMERKUNG In dieser Internationalen Norm bezieht sich die Benennung „Produkt“ nur auf Produkte, die für einen Kunden vorgesehen sind oder von diesem gefordert werden.

1.2 Anwendung

Diese Internationale Norm ist eine Anwendungsnorm für das Design, die Herstellung und Lieferung von Primärpackmitteln für Arzneimittel. Sie ist auch zum Zweck der Zertifizierung anwendbar.

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

1.2 Anwendung

Alle in dieser Internationalen Norm festgelegten Anforderungen sind allgemeiner Natur und auf alle Organisationen anwendbar, unabhängig von deren Art und Größe und von der Art der bereitgestellten Produkte.

Wenn sich auf Grund des Charakters einer Organisation und ihrer Produkte eine oder mehrere Anforderungen dieser Internationalen Norm nicht anwenden lassen, kann für diese ein Ausschluss in Betracht gezogen werden.

Wenn Ausschlüsse vorgenommen werden, ist das Beanspruchen der Konformität mit dieser Internationalen Norm nur zulässig, wenn die Ausschlüsse auf Anforderungen aus Abschnitt 7 beschränkt sind und derartige Ausschlüsse die Fähigkeit und Verantwortung der Organisation zur Bereitstellung von Produkten, die den Kunden- und zutreffenden behördlichen Anforderungen entsprechen, nicht beeinträchtigen.

1 Scope

1.1 General

This International Standard specifies requirements for a quality management system where an organization needs to demonstrate its ability to provide primary packaging materials for medicinal products, which consistently meet customer requirements, including regulatory requirements and International Standards applicable to primary packaging materials.

In this International Standard the term “if appropriate” is used several times. When a requirement is qualified by this phrase, it is deemed to be “appropriate” unless the organization can document a justification otherwise.

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

1.1 General

This International Standard specifies requirements for a quality management system where an organization

- a) needs to demonstrate its ability to consistently provide product that meets customer and applicable regulatory requirements, and
- b) aims to enhance customer satisfaction through the effective application of the system, including processes for continual improvement of the system and the assurance of conformity to customer and applicable regulatory requirements.

NOTE In this International Standard, the term “product” applies only to the product intended for, or required by, a customer.

1.2 Application

This International Standard is an application standard for the design, manufacture and supply of primary packaging materials for medicinal products. It is also applicable for certification purposes.

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

1.2 Application

All requirements of this International Standard are generic and are intended to be applicable to all organizations, regardless of type, size and product provided.

Where any requirement(s) of this International Standard cannot be applied due to the nature of an organization and its product, this can be considered for exclusion.

Where exclusions are made, claims of conformity to this International Standard are not acceptable unless these exclusions are limited to requirements within clause 7, and such exclusions do not affect the organization's ability, or responsibility, to provide product that meets customer and applicable regulatory requirements.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

2 Normative Verweisungen

Das folgende normative Dokument enthält Bestimmungen, die durch Verweisung in diesem Text Bestimmungen dieser Internationalen Norm darstellen. Für datierte Verweise gelten spätere Änderungen oder Bearbeitungen dieser Publikation nicht. Vertragsparteien, die einen Vertrag auf der Grundlage dieser Internationalen Norm abschließen, sind jedoch aufgefordert, die mögliche Anwendung der jeweils aktuellsten Fassung der unten angegebenen Internationalen Norm zu prüfen. Für nicht datierte Verweise gilt die jeweils aktuellste Fassung des Dokuments, auf das sich der Verweis bezieht. Die Mitglieder von ISO und IEC führen Verzeichnisse über die aktuell geltenden Internationalen Normen.

ISO 9000:2000, *Quality management systems — Fundamentals and vocabulary*

ISO 9001:2000, *Quality management systems — Requirements*

ISO 14644-1:1999, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness*

ISO 14644-2:2000, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1*

ISO 14644-3, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 3: Test methods*

ISO 14644-4:2001, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up*

ISO 14644-5, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 5: Operations*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 9000 und die folgenden Begriffe.

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

3 Begriffe

Für die Zwecke dieser Internationalen Norm gelten die Begriffe (Benennungen und Definitionen) nach ISO 9000.

Die in dieser Ausgabe von ISO 9001 verwendeten Benennungen zur Beschreibung der Lieferkette wurden an den aktuellen Sprachgebrauch angepasst:

Lieferant → Organisation → Kunde

Die Benennung „Organisation“ ersetzt die in ISO 9001:1994 verwendete Benennung „Lieferant“ und bezeichnet die Einheit, auf die diese Internationale Norm anzuwenden ist. Die Benennung „Lieferant“ ersetzt nun die Benennung „Unterauftragnehmer“.

Im gesamten Text dieser Internationalen Norm kann der Begriff „Produkt“ immer auch „Dienstleistung“ einschließen.

2 Normative references

The following referenced documents are indispensable for the application of this document. For dated references, only the edition cited applies. For undated references, the latest edition of the referenced document (including any amendments) applies.

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

2 Normative reference

The following normative document contains provisions which, through reference in this text, constitute provisions of this International Standard. For dated references, subsequent amendments to, or revisions of, any of these publications do not apply. However, parties to agreements based on this International Standard are encouraged to investigate the possibility of applying the most recent edition of the normative document indicated below. For undated references, the latest edition of the normative document referred to applies. Members of ISO and IEC maintain registers of currently valid International Standards.

ISO 9000:2000, *Quality management systems — Fundamentals and vocabulary*.

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

ISO 14644-1:1999, Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness

ISO 14644-2:2000, Cleanrooms and associated controlled environments — Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1

ISO 14644-3, Cleanrooms and associated controlled environments — Part 3: Test methods

ISO 14644-4:2001, Cleanrooms and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up

ISO 14644-5, Cleanrooms and associated controlled environments — Part 5: Operations

3 Terms and definitions

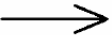
For the purposes of this document, the terms and definitions given in ISO 9000 and the following apply.

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

3 Terms and definitions

For the purposes of this International Standard, the terms and definitions given in ISO 9000 apply.

The following terms, used in this edition of ISO 9001 to describe the supply chain, have been changed to reflect the vocabulary currently used:

supplier  organization  customer

The term “organization” replaces the term “supplier” used in ISO 9001:1994, and refers to the unit to which this International Standard applies. Also, the term “supplier” now replaces the term “subcontractor”.

Throughout the text of this International Standard, wherever the term “product” occurs, it can also mean “service”.

ANMERKUNG 1 Zusätzlich werden in dieser Internationalen Norm die Begriffe **Unterauftragnehmer** (siehe 3.61) und **Outsourcing** (siehe 3.34) verwendet.

ANMERKUNG 2 Der Begriff „Unterauftragnehmer“ wird in der pharmazeutischen Packmittelindustrie meist immer noch vor dem des „Lieferanten“ verwendet.

In dieser Internationalen Norm verwendete zusätzliche Begriffe sind spezifisch für die Gute Herstellungspraxis bei der Herstellung von **Primärpackmitteln** für Arzneimittel.

3.1

Schleuse

abgeschlossener Raum zur Kontrolle des Luftstroms

ANMERKUNG Dieser Raum hat im typischen Fall mindestens zwei Türen zwischen zwei oder mehr Räumen, die durch Personen oder für Waren genutzt werden, um verschiedene Bedingungen unter Kontrolle zu halten (z. B. Reinheit, Luftstrom beim Eintreten).

3.2

genehmigt

bestätigter Konformitätsstatus

ANMERKUNG Der Status der Konformität kann für jede Stufe des Prozesses bestätigt werden (Ausgangsstoffe, Prozesshilfsmittel, Verpackungsmaterial oder Endprodukt).

3.3

zusammensetzen

das Zusammensetzen von **Primärpackmitteln** (3.35.1) und/oder deren Bestandteile

ANMERKUNG Beispiele sind das Zusammensetzen von Pipetten zum Befüllen, vorbereitete Bestandteile von Injektionssystemen oder das Aufsetzen einer Kanülenschutzkappe bei vorfüllbaren Spritzen.

3.4

automatische Prüfung

Bewertung der Konformität durch die Prüfausrüstung ohne manuelles Eingreifen

ANMERKUNG Zur Prüfausrüstung können u. a. Optoelektronik (Kameras), Lasersysteme, Ultraschallgeräte und deren zugehörige Datenverarbeitungsfunktionen gehören.

3.5

Charge

Los

eine festgelegte Menge von **Primärpackmitteln** (3.35.1), die in einem einzigen Prozess oder in einer Prozessreihe hergestellt wurden mit dem Ziel gleichförmiger Eigenschaften mit konsistenter und homogener Qualität

ANMERKUNG 1 Um Anforderungen der Produktion oder der Kunden zu erfüllen, kann eine Charge in eine Anzahl von Unterchargen aufgeteilt werden, die später zu einer einzigen konsistenten Charge zusammengefasst werden.

ANMERKUNG 2 Bei fortlaufender Produktion ist die Charge ein Teil der Produktion, der entweder als festgelegte Menge oder als die in einem festgelegten Zeitraum hergestellte Menge definiert wird.

3.6

Chargendokument

Chargenaufzeichnung

Dokumente und Aufzeichnungen, die die Historie der **Charge** (3.5) enthalten, einschließlich Information über ihre Produktion und Kontrolle, und die die **Rückverfolgbarkeit** (3.63) erleichtern

NOTE 1 In addition, the terminology **subcontractor** (see 3.61) and **outsourcing** (see 3.34) is used for this International Standard.

NOTE 2 The term “subcontractor” is still predominantly used in the pharmaceutical packaging industry over that of “supplier”.

Additional terms and definitions used in this International Standard are specific to Good Manufacturing Practices applicable to the manufacture of primary packaging materials for medicinal products.

3.1

air-lock

enclosed space to control air-flow

NOTE The space typically has at least two interlocked doors between two or more rooms, used by either people or for goods, to control for different conditions, e.g. cleanliness, air-flow upon entering.

3.2

approved

confirmed conformity status

NOTE Conformity can be confirmed for any stage of the process (starting materials, process aids, packaging material or finished product).

3.3

assembly

*fitting together of **primary packaging materials** (3.35.1) and/or components*

NOTE Examples may include pipette assemblies for filling, prepared components of injection systems or positioning of needle shields on prefillable syringes.

3.4

automated inspection

conformity evaluation performed by inspection equipment without manual intervention

NOTE The inspection equipment can include optoelectronics (cameras), laser systems, ultrasonics and their associated data processing functions or others.

3.5

batch

lot

*defined quantity of **primary packaging material** (3.35.1) manufactured in one process or series of processes intended to have uniform characteristics with consistent, homogeneous quality*

NOTE 1 To meet production requirements or customer needs, a batch can be divided up into a number of sub-batches that are later combined to form a single, consistent batch.

NOTE 2 In the case of continuous production, the batch is a fraction of the production defined either as a fixed quantity or as the amount produced in a fixed time interval.

3.6

batch document

batch record

*documents and records that provide a history of the **batch** (3.5), including information relating to its production and control, and which facilitate its **traceability** (3.63)*

3.7

Chargennummer

Losnummer

unverwechselbares Identifikationsmerkmal zur Kennzeichnung einer **Charge** oder eines **Los** (3.5)

ANMERKUNG Eine Chargennummer kann eine Kombination von Zahlen, Buchstaben und/oder Symbolen sein, die eine Charge (oder ein Los) kennzeichnet und mit Hilfe derer die Produktions- und Vertriebshistorie ermittelt werden kann.

3.8

Chargenfreigabe

formale Prüfung des **Chargendokuments** (3.6) und Entscheidung zur Freigabe der **Charge** (3.5) für Verkauf oder Lieferung durch den **Qualitätsbereich** (3.41) oder eine durch den (die) Qualitätsbereich(e) bevollmächtigte Person

3.9

Kalibrierung

Verfahren zur Prüfung oder Justierung (durch Vergleich mit einem Referenzstandard) der Genauigkeit eines Messgeräts

ANMERKUNG Kalibrierung kann auch beschrieben werden als eine Tätigkeitsfolge, die unter festgelegten Bedingungen die Beziehung zwischen den durch ein Messgerät angezeigten oder sich aus einer Materialmessung ergebenden Werten und den entsprechenden bekannten Werten eines Referenzstandards bestimmt.

3.10

Change Control

dokumentierte Lenkung von Änderungen

ANMERKUNG Zu den Änderungen können z. B. Änderungen von Rohstoffen, Spezifikationen, Gebäuden und Einrichtungen, Ausrüstungen, Produktionsverfahren und Prüfmethoden gehören.

3.11

Reinraum

Raum, in dem die Konzentration von Luftpartikeln geregelt wird, der so konstruiert und verwendet wird, dass die Anzahl der in den Raum eingeschleppten bzw. im Raum entstehenden und abgelagerten Partikel kleinstmöglich ist, und in dem andere reinheitsrelevante Parameter wie Temperatur, Luftfeuchte und Druck nach Bedarf geregelt werden

[ISO 14644-1:1999, 2.1.1]

3.12

reiner Bereich

zugeordneter Bereich, in dem die Konzentration von Luftpartikeln geregelt wird, der so konstruiert und verwendet wird, dass die Anzahl der in den Bereich eingeschleppten bzw. im Raum entstehenden und abgelagerten Partikel kleinstmöglich ist, und in dem andere reinheitsrelevante Parameter wie Temperatur, Luftfeuchte und Druck nach Bedarf geregelt werden

[ISO 14644-1:1999, 2.1.2]

ANMERKUNG Dieser Bereich kann offen oder eingehaust sein und kann innerhalb bzw. außerhalb eines Reinraums liegen.

3.13

Kontamination

das Einschleppen jeglichen unerwünschten Materials in ein **Primärpackmittel** (3.35.1)

ANMERKUNG 1 Ein Endprodukt kann durch physikalische (partikuläre), chemische oder biologische (Keim- und Endotoxinbelastung) Einwirkungen kontaminiert werden.

ANMERKUNG 2 Eine Kontamination kann während der Produktion, Verpackung, Lagerung und Vertrieb und/oder durch kontaminierte Luftsysteme, Personal, Probenahmeequipment, Materialien, Räumlichkeiten oder Behältnisse erfolgen.

3.7**batch number****lot number**

*unique identifier to identify a **batch** or **lot** (3.5)*

NOTE A batch number can be a combination of numbers, letters and/or symbols which identifies a batch (or lot) and from which the production and distribution history can be determined.

3.8**batch release**

*decision to release the **batch** (3.5) for sale or supply, following a formal review of the **batch document** (3.6) performed by the **quality unit** (3.41) or a person authorized by the quality unit(s)*

3.9**calibration**

process of checking or adjusting (by comparison with a reference standard) the accuracy of a measuring instrument

NOTE Calibration can also be described as the set of operations which establish, under specified conditions, the relationship between values indicated by a measuring instrument or values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard.

3.10**change control**

documented control of changes

NOTE Changes may include, e.g. changes in raw materials, specifications, facilities, equipment, production processes and test methods.

3.11**cleanroom**

room in which the concentration of airborne particles is controlled, and which is constructed and used in a manner to minimize the introduction, generation, and retention of particles inside the room, and in which other relevant parameters, e.g. temperature, humidity, and pressure, are controlled as necessary
[ISO 14644-1:1999, 2.1.1]

3.12**clean zone**

dedicated space in which the concentration of airborne particles is controlled, and which is constructed and used in a manner to minimize the introduction, generation, and retention of particles inside the zone, and in which other relevant parameters, e.g. temperature, humidity, and pressure, are controlled as necessary
[ISO 14644-1:1999, 2.1.2]

NOTE This zone may be open or enclosed and may or may not be located within a clean room.

3.13**contamination**

*introduction of any unwanted material into the **primary packaging material** (3.35.1)*

NOTE 1 A finished product can be contaminated by physical (particulate), chemical or biological (bio- and endotoxin burden) action.

NOTE 2 Contamination can occur during production, packaging, storage and/or distribution from contaminated air systems, personnel, sampling equipment, materials, premises or containers.

3.14

kontrollierter Bereich

kontrollierte Umgebung

Bereich oder Umgebung, der/die konstruiert und betrieben wird, um das mögliche Einschleppen von potentiellen Kontaminationsstoffen zu kontrollieren

ANMERKUNG 1 Der Bereich ist im typischen Fall so konstruiert und betrieben, dass das Einschleppen möglicher Verunreinigungen und die Folgen eines unbeabsichtigten Entweichens vermehrungsfähiger Mikroorganismen kontrolliert werden.

ANMERKUNG 2 Eine angemessene Druckdifferenz ermöglicht die wirksame Entfernung der Luftverunreinigungen, möglicher Verunreinigungen und der Folgen eines unbeabsichtigten Entweichens.

3.15

Kreuzkontamination

Untermischung

Kontamination (3.13) eines Materials oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt [EG-Leitfaden zur GMP]

ANMERKUNG Kreuzkontamination kann auch als Untermischung bezeichnet werden.

3.16

Kundenreklamation

Information des Kunden über Mängel und/oder Fehler

ANMERKUNG 1 Die Information kann mündlich oder schriftlich erfolgen.

ANMERKUNG 2 Gegenstand der Reklamation kann die Qualität, die Menge oder die Lieferung der Primärpackmittel sein.

3.17

Herstellungsdatum

Datum, bei dem eine der ersten Stufen im Herstellungsprozess des Primärpackmittels oder die Verpackung oder seine Endfreigabe stattfindet; dies kann Gegenstand einer Vereinbarung mit dem Kunden sein

3.18

Abweichung

*Abgehen von einer genehmigten **Standardverfahrensanweisung (SOP)** (3.58) oder einem festgelegten Standard*

3.19

dokumentiertes Verfahren

Verfahren, das erarbeitet, dokumentiert, genehmigt, durchgesetzt und aufrechterhalten wird

3.20

Double-Check

*dokumentierte **Verifizierung** (3.65) einer Tätigkeit, eines Ergebnisses oder einer Aufzeichnung durch eine zweite Person oder ein zweites System*

ANMERKUNG Teil dieses Verifizierungsverfahrens können eine zweite Unterschrift zu einer Inprozesskontrolle, von einer zweiten Person unterschriebene Produktions- und Qualitätsaufzeichnungen über eine Charge oder elektronische Überprüfungen sein. Normalerweise werden Double-Checks von einer zweiten Person unterschrieben.

3.21

Verfallsdatum

*die erwartete geeignete zeitliche Verwendungsgrenze. Siehe auch Definition **Lagerdauer** (3.56)*

ANMERKUNG Dies ist üblicherweise der Zeitraum, in dem ein Primärpackmittel erwartungsgemäß für die Verwendung geeignet bleibt, wenn es unter festgelegten Bedingungen gelagert wird, und nach dem es nicht mehr verwendet werden sollte.

3.14**controlled area****controlled environment**

area or environment constructed and operated to control the possible introduction of potential contaminants

NOTE 1 *The area is typically constructed and operated to control the introduction of potential contamination and the consequences of accidental release of living organisms.*

NOTE 2 *An appropriate pressure differential allows for the efficient removal of airborne contaminants, potential contamination and the consequences of accidental release.*

3.15**cross-contamination****mix-up**

contamination (3.13) *of a material or of a product with another material or product*

[EC Guide to GMP]

NOTE *Cross-contamination may also be referred to as admixture.*

3.16**customer complaint**

customer information about deficiencies and/or nonconformities

NOTE 1 *The information may be verbally communicated or written.*

NOTE 2 *The subject of a complaint can include primary packaging material quality, quantity or supply.*

3.17**date of manufacture**

date on which one of the first stages in the process of manufacture of the primary packaging material, or the packaging, or the final release, occurs, and which may be subject to customer agreement

3.18**deviation**

*departure from an approved **standard operating procedure (SOP)** (3.58) or established standard*

3.19**documented procedure**

procedure that is established, documented, authorized, implemented and maintained

3.20**double-check**

*documented **verification** (3.65) of an activity, result or record by a second person or system*

NOTE *A second in-process control check signature, production and quality records for a batch signed by a second person or electronic checks can be part of this verification process. Double-checks typically are signed by a second person.*

3.21**expiration date**

*expected suitable use limit. See also definition **shelf-life** (3.56)*

NOTE *This is typically the period during which a primary packaging material is expected to remain suitable for use if stored under defined conditions and after which it should not be used.*

.22

Endkontrolle

die am **Endprodukt** (3.23) durchgeführten Prüfungen zur Feststellung der Einhaltung der Spezifikation

3.23

Endprodukt

Primärpackmittel (3.35.1), das alle Stufen der **Produktion** (3.37) durchlaufen hat

3.24

Gute Herstellungspraxis

GMP

die bei der **Herstellung** (3.29) angewendete Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung

ANMERKUNG 1 Zu den Definitionen „Qualitätslenkung“ und „Qualitätssicherung“ siehe ISO 9000:2000 (3.2.10 und 3.2.11).

ANMERKUNG 2 Die Anforderungen an die Gute Herstellungspraxis in der pharmazeutischen Industrie sind in einer Qualitätssicherungsnorm mit dem Titel „EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis“ festgelegt.

ANMERKUNG 3 Die Gute Herstellungspraxis (GMP) für Primärpackmittel erfordert, zusätzlich zur geeigneten Bereitstellung von Personal, Betriebsgebäuden und Anlagen, ein Qualitätsmanagementsystem, in das Eingangskontrollen für Ausgangsstoffe, Herstellung, entsprechende Dokumentation, Betriebshygiene, Endkontrolle, Aufzeichnungen über den Vertrieb, Bearbeitung von Reklamationen und Selbstauditierung einbezogen sind.

ANMERKUNG 4 Die Begriffe GMP und aktuelle Gute Herstellungspraxis (cGMP) werden synonym gebraucht. Die GMP-Leitfäden werden entsprechend den sich ständig verändernden Anforderungen des aktuellen Standes der Technik laufend aktualisiert. Dies führte zur Verwendung des Begriffs cGMP. Die pharmazeutische Industrie erwartet, dass die Organisationen im Rahmen ihrer Programme zur ständigen Verbesserung cGMPs berücksichtigen.

3.25

Homogenität

die Gleichförmigkeit von Merkmalen und ihrer Werte über eine festgelegte Materialmenge

ANMERKUNG Die Homogenität kann auch die Gleichförmigkeit von Materialien oder bestimmten, besonders wichtigen Materialmerkmalen umfassen.

3.26

Inprozesskontrolle

die während der Produktion ergriffenen Maßnahmen zur Prüfung der Konformität des Produkts in Bezug auf seine Spezifikation

ANMERKUNG 1 Zur Erfüllung der Anforderungen an das Produkt können Überwachungsprozesse und Neueinstellungen der Produktionsmittel erforderlich sein.

ANMERKUNG 2 Die Überwachung der Umgebung oder der Ausrüstung kann auch als Teil der Inprozesskontrolle angesehen werden.

3.27

Zwischenprodukt

Primärpackmittel (3.35.1), das einige, aber nicht alle Produktionsstufen durchlaufen hat

ANMERKUNG Bei einem Zwischenprodukt ist eine weitere Bearbeitung erforderlich, bevor es ein Endprodukt wird.

3.22**final inspection**

tests carried out on the **finished product** (3.23) to determine compliance with the specification

3.23**finished product**

primary packaging material (3.35.1) which has completed all stages of **production** (3.37)

3.24**Good Manufacturing Practice****GMP**

quality control and quality assurance applied in **manufacturing** (3.29)

NOTE 1 For the definitions of quality control and quality assurance see ISO 9000:2000 (3.2.10 and 3.2.11).

NOTE 2 Requirements for Good Manufacturing Practice in the pharmaceutical industry are specified in a quality assurance standard entitled "EC Guide to Good Manufacturing Practice".

NOTE 3 Good Manufacturing Practice (GMP) for primary packaging materials requires, in addition to suitable provision of personnel, premises and equipment, a quality management system that includes controls for incoming starting materials, manufacture, corresponding documentation, factory hygiene, final inspection, records of distribution, processing of complaints and self-inspection.

NOTE 4 GMP and current Good Manufacturing Practice (cGMP) are equivalent. GMP guidelines are continually updated to the ever-changing requirements of the state-of-the-art. This resulted in the term cGMP sometimes being used. The pharmaceutical industry expects that organizations take account of current GMP within their continual improvement programmes.

3.25**homogeneity**

uniformity of characteristics and their values throughout a defined quantity of material

NOTE Homogeneity can include uniformity of materials or certain characteristics of materials of special significance.

3.26**in-process control**

actions taken during the production process to test product conformity to its specification

NOTE 1 Monitoring processes and adjusting the means of production can be necessary to meet product requirements.

NOTE 2 The control of the environment or equipment can also be regarded as a part of in-process control.

3.27**intermediate product**

primary packaging material (3.35.1) which has completed some but not all production stages

NOTE An intermediate product needs further processing before it becomes a finished product.

3.28

Line Clearance

Entfernung (Linien säuberung) von allem, was mit dem vorherigen Produktionslauf zusammenhängt

ANMERKUNG Die Line Clearance erfolgt üblicherweise vor einem Produktionslauf, um jegliche Fehler und Kreuzkontaminationen zu verhindern. Normal wird gefordert, dass eine Produktionsanlage (Linie) und der zugehörige Arbeitsbereich vollständig von allen Materialien, Abfällen, Produkten, Mustern, Dokumenten usw., die im vorherigen Produktionslauf verwendet wurden, befreit wird, bevor die Materialien, Produktmuster, Dokumente usw., die für den Beginn des nächsten Produktionslaufs benötigt werden, eingebracht werden.

3.29

Herstellung

alle Vorgänge der Beschaffung von Materialien und **Primärpackmitteln** (3.35.1), **Produktion** (3.37), **Qualitätslenkung** (3.39), Freigabe, Lagerung und des Vertriebs von Produkten und die damit zusammenhängenden Kontrollen

3.30

Arzneimittel

alle Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, Krankheiten von Menschen oder Tieren zu behandeln oder zu verhüten

[EG-Leitfaden zur GMP]

ANMERKUNG 1 Alle Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung an Menschen oder Tieren bestimmt sind, um eine medizinische Diagnose zu stellen oder um physiologische Funktionen bei Mensch oder Tier wiederherzustellen, zu verbessern oder zu verändern, werden gleichermaßen als Arzneimittel angesehen.

ANMERKUNG 2 Das Arzneimittel kann auch als pharmazeutisches Produkt oder Medikament, Produkte für klinische Versuche eingeschlossen, bezeichnet werden.

3.31

Organisation

Gruppe von Personen und Einrichtungen mit einem Gefüge von Verantwortungen, Befugnissen und Beziehungen

[ISO 9000:2000]

ANMERKUNG In dieser Internationalen Norm ist die Organisation die Firma, die das Primärpackmittel herstellt.

3.32

Grundlagentätigkeit

Drucktätigkeiten

alle vorbereitenden Tätigkeiten vor dem Druck

ANMERKUNG Dazu gehören das Konzept, die Gestaltung, Grafiken, Reprografiken, Filme, Druckplattenherstellung, Seidenraster sowie digitale Dateien und Vorlagen.

3.33

Out of Specification

OOS

Prüfergebnisse, die nicht mit der **Spezifikation** (3.57) übereinstimmen

3.34

Outsourcing

Bereitstellung des gesamten Prozesses oder eines Prozessteils durch eine andere **Organisation** (3.31)

ANMERKUNG Outsourcing wird oft als Vergabe von Unteraufträgen bezeichnet (siehe Begriff 3.61 „Unterauftragnehmer“).

3.28**line clearance**

removal (line purge) of everything associated with the prior production run

NOTE Line clearance typically is done previous to a production run to prevent any error and cross-contamination. Typically it is required that a production facility (line) and its associated working area are completely clear of all materials, waste, products, samples, documents etc. used in the prior production run before the introduction of materials, product samples, documents etc. needed for the commencement of the next production run.

3.29**manufacturing**

*all operations of purchase of materials and **primary packaging materials** (3.35.1), **production** (3.37), **quality control** (3.39), release, storage, distribution of products and the related controls*

3.30**medicinal product**

any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings or animals

[EC Guide to GMP]

NOTE 1 Any substance or combination of substances that may be administrated to human beings or animals with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings or in animals is likewise considered a medicinal product.

NOTE 2 Medicinal product may also be referred to as the pharmaceutical or drug product including clinical trial products.

3.31**organization**

group of people and facilities with an arrangement of responsibilities, authorities and relationships

[ISO 9000:2000]

NOTE In this International Standard the organization is the company manufacturing the primary packaging material.

3.32**origination****artwork**

all preparative activities prior to print

NOTE These include concept, design, graphics, reprographics, film, plate making, silk screens and digital files and masters.

3.33**out of specification****OOS**

*test results that do not comply with the **specification** (3.57)*

3.34**outsourcing**

*provision of all or part of a process provided by another **organization** (3.31)*

NOTE Outsourcing is often referred to as subcontracting (see definition 3.61 "**subcontractor**").

3.35

Packmittel

3.35.1

Primärpackmittel

Packmittel zur pharmazeutischen Verwendung, die Arzneimittel enthalten, einschließen oder für deren Verabreichung verwendet werden und die in direkten Kontakt mit dem Arzneimittel kommen

ANMERKUNG 1 Primärpackmittel sind z. B. Behälter/Teile aus Glas, Gummi, Kunststoff oder Aluminium, sowie Folien unterschiedlicher Dicke und Behälter/Teile aus Laminaten. Sie können Kombinationen unterschiedlicher Materialien/Komponenten sein (z. B. Spritzen, Ventile für Aerosole).

ANMERKUNG 2 Primärpackmittel mit begrenztem Kontakt, z. B. Pipetten und Spritzen; sind in den Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm einbezogen.

ANMERKUNG 3 Primärpackmittel können direkt bedruckt oder verziert sein.

3.35.2

Sekundärpackmittel

der Begriff „Sekundärpackmittel“ wird für alle anderen Packmittel ohne direkten Kontakt mit dem Arzneimittel verwendet und umfasst im Allgemeinen bedruckte oder unbedruckte Kartons, Etiketten, eingelegte oder beigegebene Beipackzettel, Umverpackungen, wie Faltschachteln und Transportbehälter

3.36

Prozesshilfsmittel

zur Erleichterung der Verfahrensdurchführung verwendete Materialien

ANMERKUNG Das Material ist nicht in die Produktspezifikation einbezogen und kann in oder vor der letzten Bearbeitungsstufe entfernt werden.

BEISPIEL Form-Trennmittel, Druckluft, Schmiermittel für drehende Maschinenteile.

3.37

Produktion

Verfahren, deren Ergebnis **Primärpackmittel** (3.35.1) sind

ANMERKUNG Es handelt sich um die Prozesse des gesamten Produktionszyklus, vom Eingang des Ausgangsmaterials über die Verarbeitung und Verpackung bis zur Fertigstellung des Endprodukts.

3.38

Qualifizierungsprozeß

Prozess zur Darlegung der Fähigkeit, festgelegte Anforderungen zu erfüllen
[ISO 9000:2000, 3.8.6]

ANMERKUNG Die Qualifizierung und **Validierung** (siehe 3.64) umfasst die Designqualifizierung (DQ), Installationsqualifizierung (IQ), Funktionsqualifizierung (OQ), Akzeptanzprüfungen am Standort (SAP) und Leistungsqualifizierung (PQ) sowie, falls angemessen, die Requalifizierung und Revalidierung. Diese Tätigkeit kann auch parallel zur Produktion (concurrent), durch Gruppenbildung (Matrix-Validierung) und/oder retrospektiv durchgeführt werden.

3.39

Qualitätslenkung

Teil des Qualitätsmanagements, der auf die Erfüllung von Qualitätsanforderungen gerichtet ist
[ISO 9000:2000, 3.2.10]

ANMERKUNG Die Qualitätslenkung schließt die Überprüfung oder Prüfmaßnahmen, dass den Spezifikationen entsprochen wird, ein.

3.35**packaging materials****3.35.1****primary packaging materials**

those packaging materials used in pharmaceutical packaging which will contain, seal or be used for dose application and will have direct contact with the medicinal product

NOTE 1 Primary packaging materials are, e.g. glass, rubber, plastics, aluminium containers/components, films, foils, laminate containers/components. They may be combinations of different materials/components (e.g. syringes, aerosol valves).

NOTE 2 Primary packaging materials with limited contact, e.g. pipettes, syringes are included within the scope of this International Standard.

NOTE 3 Primary packaging materials may be directly printed or decorated.

3.35.2**secondary packaging materials**

the term “secondary packaging materials” is used for non-contact packaging materials and generally includes printed or unprinted cartons, labels, leaflets or inserts (or outserts), over-wraps, transit containers such as folding boxes

3.36**process aids**

material used to facilitate process realization

NOTE The material is not included in the product specification and can be removed at or before the final processing stage.

EXAMPLES Mould release agents, compressed air, rolling lubricants.

3.37**production**

*processes resulting in **primary packaging material** (3.35.1)*

NOTE The processes form the full production cycle from receipt of starting materials through processing and packaging, to completion as a finished product.

3.38**qualification process**

*process to demonstrate the ability to fulfil specified requirements
[ISO 9000:2000, 3.8.6]*

NOTE Qualification and **validation** (see 3.64) comprise design qualification (DQ), installation qualification (IQ), operational qualification (OQ), site acceptance tests (SAT) and performance qualification (PQ) as well as re-qualification and re-validation as appropriate. This activity can also be performed concurrently, by bracketing (matrix validation) and/or retrospectively.

3.39**quality control**

*part of quality management focused on fulfilling quality requirements
[ISO 9000:2000, 3.2.10]*

NOTE Quality control includes checking or testing that specifications are met.

3.40

qualitätskritisch

Status eines Parameters, der sich auf die Qualität des **Primärpackmittels** (3.35.1) auswirkt

ANMERKUNG Ein Material, eine Verfahrensstufe oder Verfahrensbedingung, eine Prüfanforderung oder irgend ein anderer einschlägiger Parameter kann als qualitätskritisch angesehen werden, wenn die Nichteinhaltung der Anforderungen signifikante schädliche Auswirkungen haben könnte.

3.41

Qualitätsbereich

Organisationseinheit, die sowohl für die Qualitätssicherung (QS) als auch für die Qualitätskontrolle (QK) verantwortlich ist

ANMERKUNG Der/die Qualitätsbereich(e) können aus getrennten Bereichen für QS und QK bestehen oder eine Einzelperson (oder Gruppe) sein, abhängig von Größe und Struktur der Organisation.

3.42

Quarantäne

unter Quarantäne stehendes Material, das typischerweise getrennt gelagert wird, solange die Entscheidung über ihre Genehmigung oder Rückweisung aussteht

ANMERKUNG Die Materialien werden normalerweise räumlich oder durch andere geeignete Maßnahmen getrennt.

3.43

Umsetzung

generischer Begriff, der alle Verfahren umfasst, die zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses vom Design bis zur Auslieferung des Produkts erforderlich sind

3.44

Bilanzierung

Vergleich zwischen der theoretischen und tatsächlich hergestellten oder verwendeten **Endproduktmenge** (3.23) unter Berücksichtigung der normalen Schwankungen

ANMERKUNG Bei der Bilanzierung werden Ausschuss, Muster oder andere verfahrensbedingte Verluste berücksichtigt.

3.45

Umarbeitung

Bearbeitung oder Neubearbeitung von Primärpackmitteln, damit sie die Anforderungen der Spezifikation erfüllen

3.46

gesperrt

Status von **Ausgangsstoffen** (3.59), **Prozesshilfsmitteln** (3.36), **Zwischenprodukten** (3.27) oder **Endprodukten** (3.23), deren Prüfergebnisse einer oder mehreren Anforderungen der **Spezifikation** (3.57) nicht entsprechen, UND DIE durch den/die **Qualitätsbericht(e)** (3.41) als für die Verwendung nicht geeignet eingestuft werden

3.47

Sperrung

Verfahren, wodurch **Ausgangsstoffe** (3.59), **Prozesshilfsmittel** (3.36), **Zwischenprodukte** (3.27) oder **Endprodukte** (3.23) normalerweise durch den/die **Qualitätsbereich(e)** (3.41) als für die Verwendung nicht geeignet eingestuft werden

3.40**quality critical**

parameter affecting **primary packaging material** (3.35.1) *quality*

NOTE A material, process step or process condition, test requirement or any other relevant parameter can be considered to be quality critical if nonconformity to its requirements could have significant detrimental consequences.

3.41**quality unit**

organizational unit which fulfils both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities

NOTE The quality unit(s) may consist of separate QA and QC units or a single individual (or group), depending upon the size and structure of the organization.

3.42**quarantine**

status of materials or products isolated pending a decision on their subsequent approval or rejection

NOTE Quarantined material is typically isolated by physical or by other effective means.

3.43**realization**

generic term which covers all processes required to achieve the desired output from design to product delivery

3.44**reconciliation**

comparison between the amount of **finished product** (3.23) theoretically and actually produced or used, making allowance for normal variation

NOTE The comparison considers waste, samples or other losses inherent in the process.

3.45**reconditioning**

processing or reprocessing primary packaging material to meet specification requirements

3.46**rejected**

status of **starting materials** (3.59), **process aids** (3.36), **intermediate products** (3.27) or **finished products** (3.23) whose test results do not comply with one or more of the requirements of the **specification** (3.57), and which have been deemed, usually by the **quality unit(s)** (3.41), as not suitable for use

3.47**rejection**

process whereby **starting materials** (3.59), **process aids** (3.36), **intermediate products** (3.27) or **finished products** (3.23) which have been deemed, usually by the **quality unit(s)** (3.41), as not suitable for use

3.48

Neubearbeitung

Wiederholung eines Teils des Produktionsprozesses

ANMERKUNG Die Fortsetzung eines Teils eines Prozesses, nachdem eine Prüfung bei der Inprozesskontrolle gezeigt hat, dass das hergestellte Teil unvollständig ist, wird als Teil des normalen Prozesses angesehen und stellt keine Neubearbeitung dar.

3.49

Rückstellmuster

für zukünftige Referenz gelagerte Materialien oder **Endprodukte** (3.23)

ANMERKUNG Diese Muster werden im Allgemeinen in einer ausreichenden Menge entnommen und unter empfohlenen Bedingungen über einen festgelegten Zeitraum als Referenzmuster gelagert.

3.50

Rücksendung

Verfahren der Rücksendung von **Primärpackmitteln** (3.35.1) an die **Organisation** (3.31)

3.51

Nacharbeit

Maßnahme an einem fehlerhaften Produkt, damit es die Anforderungen erfüllt
[ISO 9000:2000, 3.6.7]

ANMERKUNG Sortieren kann als Nacharbeit angesehen werden.

3.52

Risikoanalyse

systematische Verwendung verfügbarer Informationen zur Feststellung von Gefährdungen und zur Abschätzung des Risikos
[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.10]

3.53

Risikobeurteilung

Gesamtheit des Verfahrens, das **Risikoanalyse** (3.52) und **Risikobewertung** (3.54) umfasst
[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.12]

3.54

Risikobewertung

Beurteilung auf der Grundlage einer **Risikoanalyse** (3.52), ob ein vertretbares Risiko erreicht worden ist
[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.11]

3.55

Risikomanagement

systematische Anwendung von Managementstrategien, -verfahren und -praktiken auf die Aufgaben der Analyse, Bewertung und Beherrschung von Risiken
[ISO 14971:2000, 2.18]

3.56

Lagerdauer

der Zeitraum, in dem ein **Primärpackmittel** (3.35.1) erwartungsgemäß den Anforderungen (Spezifikationen) entspricht, wenn es unter festgelegten Bedingungen gelagert wird, und nach dem es nicht verwendet werden sollte

Siehe auch **Verfallsdatum** (3.21)

3.57

Spezifikation

Dokument, das Anforderungen angibt
[ISO 9000:2000, 3.7.3]

3.48**reprocessing**

repeating part of a production process

NOTE Continuation of part of a process after an in-process control test has shown that the part is incomplete, is considered to be part of the normal process, and is not reprocessing.

3.49**retained samples**

*materials or **finished products** (3.23) stored for future reference*

NOTE These samples are generally taken in a sufficient amount and stored under recommended conditions for reference during a defined period of time.

3.50**return**

*process for sending back **primary packaging material(s)** (3.35.1) to the **organization** (3.31)*

3.51**rework**

*action on a nonconforming product to make it conform to the requirements
[ISO 9000:2000, 3.6.7]*

NOTE Sorting can be considered to be rework.

3.52**risk analysis**

*systematic use of available information to identify hazards and to estimate the risk
[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.10]*

3.53**risk assessment**

*overall process comprising a **risk analysis** (3.52) and a **risk evaluation** (3.54)
[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.12]*

3.54**risk evaluation**

*procedure based on the **risk analysis** (3.52) to determine whether the tolerable risk has been achieved
[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.11]*

3.55**risk management**

*systematic application of management policies, procedures and practices to the task of analyzing, evaluating and controlling risk
[ISO 14971:2000, 2.18]*

3.56**shelf-life**

*the period during which a **primary packaging material** (3.35.1) is expected to comply with the requirements (specifications) if stored under defined conditions and after which it should not be used*

*See also **expiration date** (3.21)*

3.57**specification**

*document stating requirements
[ISO 9000:2000, 3.7.3]*

3.58

Standardverfahrensanweisung

SOP

genehmigte und dokumentierte Verfahren, Arbeitsanweisungen und Prüfanweisungen zu Zwecken der **Produktion** (3.37) und Kontrolle

3.59

Ausgangsstoff

für die Herstellung von **Primärpackmitteln** (3.35.1) verwendete Rohstoffe, Bestandteile und Substanzen

3.60

steril

frei von vermehrungsfähigen Mikroorganismen

[ISO 14937:2000, 3.24]

3.61

Unterauftragnehmer

eine Dritte Partei für ausgelagerte Arbeiten und Dienstleistungen, die vollständig oder teilweise zur Herstellung von **Primärpackmitteln** (3.35.1) beitragen

3.62

Oberflächenbehandlung

Verfahren zur Verbesserung der Oberfläche von **Primärpackmitteln**

BEISPIEL Siliconisierung oder sonstige Behandlung von Innenflächen aus Glas, Beschichtung von Innen- oder Außenflächen von Glasbehältnissen oder Gummiteilen.

3.63

Rückverfolgbarkeit

Fähigkeit, den Werdegang, die Verwendung oder den Ort des Betrachteten zu verfolgen

ANMERKUNG 1 Bei einem Produkt kann sich die Rückverfolgbarkeit beziehen auf:

- die Herkunft von Werkstoffen und Teilen,
- den Ablauf der Verarbeitung, und
- die Verteilung und Position des Produkts nach Auslieferung.

ANMERKUNG 2 Im Bereich der Metrologie stellt die Definition im VIM:1993, 6.10, die akzeptierte Definition dar. [ISO 9000:2000, 3.5.4]

3.64

Validierung

Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind

[ISO 9000:2000, 3.8.5].

Siehe Anmerkung zu 3.38.

3.65

Verifizierung

Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass festgelegte Anforderungen erfüllt worden sind

[ISO 9000:2000, 3.8.4]

ANMERKUNG 1 Der Begriff „verifiziert“ wird für die Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

ANMERKUNG 2 Bei der Entwicklung ist die Verifizierung der Prozess der Untersuchung von Ergebnissen einer betrachteten Tätigkeit um zu ermitteln, ob die besagte Tätigkeit mit den festgelegten Anforderungen übereinstimmt.

3.58**standard operating procedure****SOP**

authorized, documented procedures, work instructions and test instructions for **production** (3.37) and control

3.59**starting material**

raw material/components/substances used in order to produce **primary packaging materials** (3.35.1)

3.60**sterile**

state of being free from viable microorganisms

[ISO 14937:2000, 3.24]

3.61**subcontractor**

third party for outsourced work and services which contribute in full, or part, to the manufacture of **primary packaging materials** (3.35.1)

3.62**surface treatment**

process to improve primary packaging material surface

EXAMPLE Siliconization or other treatment of internal glass surfaces, coating of internal or external surfaces of glass containers or rubber parts.

3.63**traceability**

ability to trace the history, application or location of that which is under consideration

NOTE 1 When considering product, traceability can relate to

- the origin of materials and parts,
- the processing history, and
- the distribution and location of the product after delivery.

NOTE 2 In the field of metrology the definition in VIM:1993, 6.10, is the accepted definition.

[ISO 9000:2000, 3.5.4]

3.64**validation**

confirmation, through the provision of objective evidence that the requirements for a specific intended use or application have been fulfilled

[ISO 9000:2000, 3.8.5]

See note to 3.38.

3.65**verification**

confirmation, through the provision of objective evidence that specified requirements have been fulfilled

[ISO 9000:2000, 3.8.4]

NOTE 1 The term “verified” is used to designate the corresponding status.

NOTE 2 In development and design, verification is the process of examining the results of an activity under consideration in order to establish whether said activity conforms to the specified requirements.

4 Qualitätsmanagementsystem

4.1 Allgemeine Anforderungen

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

4.1 Allgemeine Anforderungen

Die Organisation muss entsprechend den Anforderungen dieser Internationalen Norm ein Qualitätsmanagementsystem aufbauen, dokumentieren, verwirklichen, aufrechterhalten und dessen Wirksamkeit ständig verbessern.

Die Organisation muss

- a) die für das Qualitätsmanagementsystem erforderlichen Prozesse und ihre Anwendung in der gesamten Organisation erkennen (siehe 1.2),
- b) die Abfolge und Wechselwirkung dieser Prozesse festlegen,
- c) die erforderlichen Kriterien und Methoden festlegen, um das wirksame Durchführen und Lenken dieser Prozesse sicherzustellen,
- d) die Verfügbarkeit von Ressourcen und Informationen sicherstellen, die zur Durchführung und Überwachung dieser Prozesse benötigt werden,
- e) diese Prozesse überwachen, messen und analysieren und
- f) die erforderlichen Maßnahmen treffen, um die geplanten Ergebnisse sowie eine ständige Verbesserung dieser Prozesse zu erreichen.

g) *ihre Gesamtpolitik, Absichten und Vorgehensweise für die Sicherstellung der Produktqualität beschreiben.*

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

Die Organisation muss diese Prozesse in Übereinstimmung mit den Anforderungen dieser Internationalen Norm leiten und lenken.

Wenn sich eine Organisation dafür entscheidet, einen Prozess auszugliedern, der die Produktkonformität mit den Anforderungen beeinflusst, muss die Organisation die Lenkung derartiger Prozesse sicherstellen. Die Lenkung derartiger ausgegliederter Prozesse muss im Qualitätsmanagementsystem erkennbar sein.

ANMERKUNG Prozesse, die für das oben genannte Qualitätsmanagementsystem erforderlich sind, sollten Prozesse für Leitungstätigkeiten, Bereitstellung von Ressourcen, Produktrealisierung und Messung einschließen.

4 Quality management system

4.1 General requirements

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

4.1 General requirements

The organization shall establish, document, implement and maintain a quality management system and continually improve its effectiveness in accordance with the requirements of this International Standard.

The organization shall

- a) identify the processes needed for the quality management system and their application throughout the organization (see 1.2),
- b) determine the sequence and interaction of these processes,
- c) determine criteria and methods needed to ensure that both the operation and control of these processes are effective,
- d) ensure the availability of resources and information necessary to support the operation and monitoring of these processes,
- e) monitor, measure and analyse these processes, and
- f) implement actions necessary to achieve planned results and continual improvement of these processes.

g) Describe its overall policy, intentions and approach to assurance of product quality.

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

These processes shall be managed by the organization in accordance with the requirements of this International Standard.

Where an organization chooses to outsource any process that affects product conformity with requirements, the organization shall ensure control over such processes. Control of such outsourced processes shall be identified within the quality management system.

NOTE Processes needed for the quality management system referred to above should include processes for management activities, provision of resources, product realization and measurement.

4.2 Dokumentationsanforderungen

4.2.1 Allgemeines

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

4.2.1 Allgemeines

Die Dokumentation zum Qualitätsmanagementsystem muss enthalten

- a) dokumentierte Qualitätspolitik und Qualitätsziele,
- b) ein Qualitätsmanagementhandbuch,
- c) dokumentierte Verfahren, die von dieser Internationalen Norm gefordert werden,
- d) Dokumente, die die Organisation zur Sicherstellung der wirksamen Planung, Durchführung und Lenkung ihrer Prozesse benötigt, und
- e) von dieser Internationalen Norm geforderte Aufzeichnungen (siehe 4.2.4).

ANMERKUNG 1 Wenn die Benennung „dokumentiertes Verfahren“ in dieser Internationalen Norm verwendet wird, bedeutet dies, dass das jeweilige Verfahren festgelegt, dokumentiert, verwirklicht und aufrechterhalten wird.

ANMERKUNG 2 Der Umfang der Dokumentation des Qualitätsmanagementsystems kann von Organisation zu Organisation unterschiedlich sein auf Grund

- a) der Größe der Organisation und der Art ihrer Tätigkeiten,
- b) der Komplexität und Wechselwirkung der Prozesse und
- c) der Fähigkeit des Personals.

ANMERKUNG 3 Die Dokumentation kann in jeder Form oder Art eines Mediums realisiert sein.

ANMERKUNG 4 Von dieser Internationalen Norm geforderte dokumentierte Verfahren, Arbeitsanweisungen und Prüfanweisungen zu Zwecken der Produktion und Kontrolle können auch als Standardverfahrensanweisung (SOP) bezeichnet werden.

4.2.1.1 Die Gesamtpolitik der Organisation, ihre Absichten und ihr Herangehen an die Validierung müssen dokumentiert sein.

4.2 Documentation requirements

4.2.1 General

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

4.2.1 General

The quality management system documentation shall include

- a) documented statements of a quality policy and quality objectives,
- b) a quality manual,
- c) documented procedures required by this International Standard,
- d) documents needed by the organization to ensure the effective planning, operation and control of its processes, and
- e) records required by this International Standard (see 4.2.4).

NOTE 1 Where the term “documented procedure” appears within this International Standard, this means that the procedure is established, documented, implemented and maintained.

NOTE 2 The extent of the quality management system documentation can differ from one organization to another due to

- a) the size of organization and type of activities,
- b) the complexity of processes and their interactions, and
- c) the competence of personnel.

NOTE 3 The documentation can be in any form or type of medium.

NOTE 4 Documented procedures, work instructions and test instructions for production and control purposes required by this International Standard can be called standard operating procedures (SOPs).

4.2.1.1 The organization's overall policy, intentions and approach to validation shall be documented.

4.2.2 Qualitätsmanagementhandbuch

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

4.2.2 Qualitätsmanagementhandbuch

Die Organisation muss ein Qualitätsmanagementhandbuch erstellen und aufrechterhalten, das Folgendes enthält:

- a) den Anwendungsbereich des Qualitätsmanagementsystems einschließlich Einzelheiten und Begründungen für jegliche Ausschlüsse (siehe 1.2),
- b) die für das Qualitätsmanagementsystem erstellten dokumentierten Verfahren oder Verweise darauf und
- c) eine Beschreibung der Wechselwirkung der Prozesse des Qualitätsmanagementsystems.

4.2.2.1 Die Organisation muss klar den Umfang festlegen, in dem diese Internationale Norm auf ihre Geschäftsprozesse anwendbar ist.

ANMERKUNG Die Organisation kann festlegen, ob diese Internationale Norm für alle von ihr ausgelieferten Produkte (für pharmazeutische und sonstige Verwendungen) oder nur für die zur pharmazeutischen Verwendung gilt.

4.2.2.2 Im Qualitätsmanagement-Handbuch muss die Struktur der im Qualitätsmanagementsystem verwendeten Dokumentation ausgewiesen sein.

4.2.3 Lenkung von Dokumenten

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

4.2.3 Lenkung von Dokumenten

Die vom Qualitätsmanagementsystem geforderten Dokumente müssen gelenkt werden. Aufzeichnungen stellen einen besonderen Dokumententyp dar und müssen nach den in 4.2.4 genannten Anforderungen gelenkt werden.

Ein dokumentiertes Verfahren zur Festlegung der erforderlichen Lenkungsmaßnahmen muss eingeführt werden, um

- a) Dokumente bezüglich ihrer Angemessenheit vor ihrer Herausgabe zu genehmigen,
- b) Dokumente zu bewerten, sie bei Bedarf zu aktualisieren und erneut zu genehmigen,
- c) sicherzustellen, dass Änderungen und der aktuelle Überarbeitungsstatus von Dokumenten gekennzeichnet werden,
- d) sicherzustellen, dass gültige Fassungen zutreffender Dokumente an den jeweiligen Einsatzorten verfügbar sind,
- e) sicherzustellen, dass Dokumente lesbar und leicht erkennbar bleiben,
- f) sicherzustellen, dass Dokumente externer Herkunft gekennzeichnet werden und ihre Verteilung gelenkt wird, und
- g) die unbeabsichtigte Verwendung veralteter Dokumente zu verhindern und diese in geeigneter Weise zu kennzeichnen, falls sie aus irgendeinem Grund aufbewahrt werden.

4.2.2 Quality manual

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

4.2.2 Quality manual

The organization shall establish and maintain a quality manual that includes

- a) the scope of the quality management system, including details of and justification for any exclusions (see 1.2),
- b) the documented procedures established for the quality management system, or reference to them, and
- c) a description of the interaction between the processes of the quality management system.

4.2.2.1 *The organization shall clearly define the extent to which this International Standard is applicable to its processes.*

NOTE *The organization can define whether this International Standard applies to all of its output products (for pharmaceutical and other uses) or for pharmaceutical use only.*

4.2.2.2 *The quality manual shall outline the structure of the documentation used in the quality management system.*

4.2.3 Control of documents

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

4.2.3 Control of documents

Documents required by the quality management system shall be controlled. Records are a special type of document and shall be controlled according to the requirements given in 4.2.4.

A documented procedure shall be established to define the controls needed

- a) to approve documents for adequacy prior to issue,
- b) to review and update as necessary and re-approve documents,
- c) to ensure that changes and the current revision status of documents are identified,
- d) to ensure that relevant versions of applicable documents are available at points of use,
- e) to ensure that documents remain legible and readily identifiable,
- f) to ensure that documents of external origin are identified and their distribution controlled, and
- g) to prevent the unintended use of obsolete documents, and to apply suitable identification to them if they are retained for any purpose.

4.2.3.1 Die Organisation muss sicherstellen, dass Veränderungen an Dokumenten entweder durch den ursprünglich genehmigenden Funktionsträger oder durch einen anderen benannten Funktionsträger überprüft und genehmigt werden, der Zugriff auf einschlägige Hintergrundinformationen hat, die er zur Grundlage seiner Entscheidungen nehmen kann.

4.2.3.2 Die Organisation muss den Zeitraum festlegen, über den mindestens ein Exemplar nicht mehr gültiger kontrollierter Dokumente aufzubewahren ist (siehe auch 4.2.4.8).

4.2.3.3 Wenn in Dokumenten elektronische Unterschriften verwendet werden, müssen die Dokumente kontrolliert werden, um die gleiche Sicherheit wie die durch eine handschriftliche Unterschrift zu bieten.

4.2.3.4 Kontrollierte Dokumente sollten auf jeder Seite eine eindeutige Identifikation (z. B. Dokumentname/-nummer, Ausgabe und Seitennummer) enthalten.

4.2.4 Lenkung von Aufzeichnungen

ISO 9001:2000, Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen

4.2.4 Lenkung von Aufzeichnungen

Aufzeichnungen müssen erstellt und aufrechterhalten werden, um einen Nachweis der Konformität mit den Anforderungen und des wirksamen Funktionierens des Qualitätsmanagementsystems bereitzustellen. Aufzeichnungen müssen lesbar, leicht erkennbar und wiederauffindbar bleiben. Ein dokumentiertes Verfahren muss erstellt werden, um die Lenkungsmaßnahmen festzulegen, die erforderlich sind für die Kennzeichnung, Aufbewahrung, den Schutz, die Wiederauffindbarkeit, die Aufbewahrungsfrist von Aufzeichnungen und die Verfügung über Aufzeichnungen.

ANMERKUNG Zu Aufzeichnungen gehören charginbezogene Herstellungsdaten sowie andere Qualitätsaufzeichnungen, wie Berichte über Abweichungen und Untersuchungen.

4.2.4.1 Elektronische Aufzeichnungen müssen den gleichen Kontrollmaßnahmen unterliegen, wie sie für Dokumente gefordert werden (siehe 4.2.4 und 7.5.2.9).

4.2.4.2 Einträge in Aufzeichnungen müssen eindeutig und unauslöschbar sein, direkt nach der Tätigkeit (in der durchgeführten Reihenfolge) erfolgen und von der den Eintrag durchführenden Person datiert, mit Signum versehen oder unterschrieben sein. Korrekturen von Einträgen müssen datiert, mit Signum versehen oder unterschrieben und, wo es erforderlich ist, erklärt sein; der Originaleintrag muss noch lesbar bleiben.

4.2.4.3 Die Organisation muss die qualitätskritischen Prozesse und Parameter festlegen, bei denen ein Double-Check für die Freigabe einer Charge erforderlich ist. Wenn eine der Überprüfungen auf elektronischem Wege durchgeführt wird, muss dies klar festgelegt sein.

4.2.4.4 Jeder qualitätskritische Schritt und Parameter in Produktions- und Kontrollverfahren muss definiert und doppelt überprüft werden.

4.2.4.5 Für jede Primärpackmittelcharge muss die Organisation eine Aufzeichnung erstellen und aufrechterhalten, die für die Rückverfolgbarkeit (siehe 7.5.3) sorgt, und in der die hergestellte Menge und die für den Vertrieb genehmigte Menge festgehalten wird.

4.2.4.6 Die Organisation muss diejenigen Parameter der Chargendokumentation festlegen, die verifiziert werden müssen.

4.2.4.7 Die Chargendokumentation muss verifiziert und genehmigt werden.

4.2.3.1 The organization shall ensure that changes to documents are reviewed and approved either by the original approving function or another designated function which has access to pertinent background information upon which to base its decisions.

4.2.3.2 The organization shall define the period for which at least one copy of obsolete, controlled documents shall be retained (see also 4.2.4.8).

4.2.3.3 If electronic signatures are used on documents, they shall be controlled to provide equivalent security to that given by a hand-written signature.

4.2.3.4 Controlled documents should include a unique identification (e.g. document title/number, issue and page number).

4.2.4 Control of records

ISO 9001:2000, Quality management systems — Requirements

4.2.4 Control of records

Records shall be established and maintained to provide evidence of conformity to requirements and of the effective operation of the quality management system. Records shall remain legible, readily identifiable and retrievable. A documented procedure shall be established to define the controls needed for the identification, storage, protection, retrieval, retention time and disposition of records.

NOTE Records comprise batch-related manufacturing data as well as other quality records such as deviation and investigation reports.

4.2.4.1 Electronic records shall be subject to the same controls as those required for other records (see 4.2.4 and 7.5.2.9).

4.2.4.2 Entries in records shall be clear, indelible, made directly after performing the activity (in the order performed), dated, initialled or signed by the person making the entry. Corrections for entries shall be dated, initialled or signed and, where appropriate, explained, leaving the original entry still legible.

4.2.4.3 The organization shall define the quality critical processes and parameters where a double-check is necessary for the release of a batch. If either check is carried out electronically this shall be clearly defined.

4.2.4.4 Each quality critical stage and parameter in production and control processes shall be identified and shall be double-checked.

4.2.4.5 For each batch of primary packaging material the organization shall establish and maintain a record that provides traceability (see 7.5.3) and identifies the quantity manufactured and quantity approved for distribution.

4.2.4.6 The organization shall define those parameters of the batch documentation that need to be verified.

4.2.4.7 The batch documentation shall be verified and approved.