

GMP Series

Inspection of Process Validation

Aide-Mémoire of
German GMP Inspectorates



Maas & Peither
GMP PUBLISHING



PDF Download

Preface

Dear readers,

The validation of processes is a primary requirement in the pharmaceutical industry. This is intended to provide proof that a process meets the requirements specified for it. But what about the specific requirements that help with practical implementation?

The prospective Aide-Mémoire of ZLG on modern process validation is a guide with an excellent structure. We are of the opinion that, as a directive document for the pharmaceuticals industry, it will also attract notice on an international level. In order for you to be able to utilise this document also in a global context, it was our concern to provide a sound translation for all employees of GMP.

We were not alone in this line of thought. In cooperation with Concept Heidelberg, an English translation in direct compliance with the English terminology of Annex 15 was created. With this handy volume, we are pleased to offer you a bilingual, application-oriented guide on process validation which also includes modern concepts. We would like to take this opportunity to express our thanks to Concept Heidelberg for the excellent and constructive cooperation. We are certain that you, our readers, will profit extensively from it.

Your editors at GMP-Publishing

Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

Aide-Mémoire 07122901: Inspection of Process Validation

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG)

Central Authority of the Länder for Health Protection Regarding Medicinal Product and Medical Devices (ZLG)

Der englische Text ist eine verlagsinterne Übersetzung aus dem deutschen Original. Die Übersetzung wurde sorgfältig erstellt und mehrfach geprüft. Juristisch rechtsgültig ist jedoch nur das deutsche Original. Ansprüche aus Fehlern in der englischen Übersetzung können daher nicht geltend gemacht werden.

The English text is an in-house translation from the German original. The translation has been carefully prepared and reviewed. However, only the German original is legally valid.

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Prozessvalidierung	
Querverweise	AiM 071211; AiM 071218	
erstellt	EFG 10	
fachlich geprüft	Bernd Bödecker	12.07.2017
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ	26.09.2017
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB	07.09.2017
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser Vorsitzender AG TAM	20.09.2017
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger Vorsitzende AG TT	13.09.2017
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Scope	Inspectorate	
Key Words	Process Validation	
Cross-References	AiM 071211; AiM 071218	
Drafted	EFG 10	
Professional Review	Bernd Bödecker	12 July 2017
Formal Review	Dr. Katrin Reder-Christ	26 Sep. 2017
Decided	Human Medicines Branch Dr. Annett Zielosko, Chairperson AG AATB	07 Sep. 2017
	Veterinary Medicines Branch Dr. Jürgen Sommerhäuser Chairperson AG TAM	20 Sep. 2017
	Veterinary Vaccinations Branch Dr. Birgit Straubinger Chairperson AG TT	13 Sep. 2017
Effective on		
	Valid from	

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	5
2	Inspektion der Prozessvalidierung	6
2.1	Einführung	6
2.2	Die Prozessentwicklung als Grundlagen der Prozessvalidierung	9
2.2.1	Übersicht	9
2.2.2	Zwei verschiedene Herangehensweisen an die Entwicklung	15
2.3	Zulässige Herangehensweise an die Prozessvalidierung	19
2.3.1	Übersicht	19
2.3.2	Traditionelle Validierung	20
2.3.3	Kontinuierliche Prozessverifikation	20
2.3.4	Hybridansatz	22
2.4	Zulassungs- vs. GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung	22
2.5	GMP-Anforderungen an die Prozessvalidierung	25
2.5.1	Qualitätshandbuch und Prozessvalidierung	26
2.5.2	Standardverfahrensanweisung zur Prozessvalidierung	26
2.5.3	Prozessvalidierung im Validierungsmasterplan	28
2.5.4	Anwendungsbereich der Prozessvalidierung	29
2.5.5	Personelle Verantwortlichkeiten für die Prozessvalidierung	29
2.5.6	Organisatorischer Ablauf und Dokumentation einer Prozessvalidierung	30
2.5.7	Voraussetzungen für die Durchführung der Prozessvalidierung	32
2.5.8	Risikobeurteilungen zur Bestimmung des Validierungsumfanges	33
2.5.9	Herangehensweisen und Planung von initialen Prozessvalidierungen	40
2.5.10	Durchführung von Prozessvalidierungen	48
2.5.11	Validierungsbericht und Freigabe von Prozessen für die Routineherstellung	49
2.5.12	Freigabe von Validierungschargen zum Inverkehrbringen	50
2.5.13	Fortgesetzte Prozessverifikation (,ongoing process verification')	52
2.5.14	Validierung bei Prozessänderungen und Technologietransfers	54
2.6	Exkurs: QbD-basierte Prozesssteuerung und -kontrolle	55
2.6.1	„Design Space“	56
2.6.2	Prozessanalytische Technologie (PAT)	58
2.6.3	Statistische Prozesslenkung (SPC)	60
2.6.4	„Realtime Release Testing“ (RTRT)	69
3	Formulare	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: →	Lebenszyklus von Prozessen	8
Abbildung 2:	Prozessmodell einer Arzneimittelherstellung	9
Abbildung 3:	kritische vs. nicht kritische Qualitätsattribute	11
Abbildung 4:	kritische vs. nichtkritische Prozessparameter (vereinfacht)	12
Abbildung 5: →	„Design Space“ einer Sprühgranulation	58
Abbildung 6:	Mittelwert-Regelkarte	61
Abbildung 7:	Trend	67
Abbildung 8:	Pattern	68
Abbildung 9:	Run	68

Contents

1	Preface	5
2	Inspection of Process Validations	6
2.1	Introduction	6
2.2	Process Development as the Basis for Process Validation	9
2.2.1	Overview	9
2.2.2	Two Different Development Approaches	15
2.3	Acceptable Process Validation Approaches	19
2.3.1	Overview	19
2.3.2	Traditional Validation	20
2.3.3	Continuous Process Verification	20
2.3.4	Hybrid Approach	22
2.4	Marketing Authorisation and GMP Requirements for Process Validation	22
2.5	GMP Requirements for Process Validation	25
2.5.1	Quality Handbook and Process Validation	26
2.5.2	Standard Operating Procedures for Process Validation	26
2.5.3	Process Validations as Part of the Validation Master Plan	28
2.5.4	Scope of Process Validations	29
2.5.5	Responsibility of Personnel for Process Validations	29
2.5.6	Organisational Procedure and Documentation of Process Validations	30
2.5.7	Prerequisites for Conducting Process Validations	32
2.5.8	Risk Assessments for Defining the Validation Scope	33
2.5.9	Approaches for and Planning of Initial Process Validations	40
2.5.10	Execution of Process Validations	48
2.5.11	Validation Report and Release of Processes for Routine Production	49
2.5.12	Release of Validation Batches for Marketing	50
2.5.13	Ongoing Process Verification	52
2.5.14	Validations Following Process Changes and Technology Transfers	54
2.6	Side note: QbD-Based Process Controls	55
2.6.1	Design Space	56
2.6.2	Process Analytical Technology (PAT)	58
2.6.3	Statistical Process Control (SPC)	60
2.6.4	Real Time Release Testing (RTRT)	60
3	Forms	74

Table of Figures

Figure 1: → Lifecycle of processes	8
Figure 2: Process model for manufacture of a medicinal product	9
Figure 3: Critical vs non-critical quality attributes	11
Figure 4: Critical vs non-critical process parameters (simplified)	12
Figure 5: → Design Space of a spray granulation	57
Figure 6: Average control chart	61
Figure 7: Trend	67
Figure 8: Pattern	68
Figure 9: Run	68

1 Preface

The Aide-Mémoire at hand describes the expectations placed on the → *validation* of pharmaceutical manufacturing processes by GMP inspectors since the revision of the EU GMP Guideline Annex 15 became effective in 2015.

In this document the manner in which the general principles of → *validation* and → *quality risk management* are to be applied to → *process validation*. These principles are described in the superior Aide-Mémoires and should also be considered in relation to → *process validation*:

- AIM 071211 Qualification and Validation – Basic Principles
- AIM 071218 Inspection of Quality Risk Management Systems

The expectations outlined in this Aide-Mémoire regarding → *process validation* are also applicable for

- The manufacturing of **investigational medicinal products**, so far as they do not exceed the special regulations for this segment of medicinal products. For further requirements regarding investigational medicinal products, consult AiM 071209.
- For **active substance manufacturing** for cases which are not covered by the rules presented in Part II of the EU GMP Guidelines.

Many of the technical terms used in this Aide-Mémoire are defined in a glossary (071229_F01¹). The terms used in this document which are defined in the glossary are indicated with an arrow preceding the term (,→').

Comments are expressly requested and can be sent to the ZLG at any time: zlg@zlg.nrw.de

1 Vorwort

Das vorliegende Aide-Mémoire beschreibt die Erwartungen, die mit Inkrafttreten der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden seitens der GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren an die → *Validierung* von pharmazeutischen Herstellprozessen gestellt werden sollten.

In dem Dokument wird ausgeführt, wie die allgemeinen Prinzipien der → *Validierung* und des → *Qualitätsrisikomanagements* auf die → *Prozessvalidierung* angewandt werden sollen. Diese Prinzipien sind in übergeordneten Aide-Mémoires beschrieben und sollen auch bei der → *Prozessvalidierung* beachtet werden:

- AIM 071211 Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen
- AIM 071218 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen

Die in diesem Aide-Mémoire skizzierten Erwartungen zur → *Prozessvalidierung* gelten auch

- für die Herstellung von **klinischen Prüfpräparaten**, soweit sie nicht über die speziellen Regelungen für diese Präparatengruppe hinausreichen. Für weitere Anforderungen für klinische Prüfpräparate wird auf das AiM 071209 verwiesen.
- für die **Wirkstoffherstellung**, soweit sie nicht über die Vorgaben des Teil II des EU GMP-Leitfadens hinausreichen.

Viele in diesem Aide-Mémoire verwendete Fachbegriffe sind in einem Glossar erläutert (071229_F01²). Die im Text verwendeten Begriffe, für die es im Glossar eine Erläuterung gibt, sind mit einem vorgestellten Pfeilzeichen (,→') kenntlich gemacht.

Anmerkungen sind jederzeit erwünscht und sollten an die ZLG übersandt werden: zlg@zlg.nrw.de

2 Inspection of Process Validation

2.1 Introduction

With the revision of the submission guideline of the EMA regarding → *process validation*³ and the revision of Annex 15 to the EU GMP Guidelines⁴ in 2015, the topic of → *process validation* was put on new regulatory footing in the EU.

The fundamental purpose of the → *validation* of manufacturing processes, i.e. the documented evidence that the process, when operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes, is not affected by the revisions.

As part of the more in-depth observations during a GMP inspection it is advisable to be aware of why the documentation of this evidence is necessary:

- Essentially, it is founded upon the understanding that every (!) manufacturing process and as a consequence the quality of the product made by it is subject to unavoidable variations.
- Yet in most cases, it is still not possible, or in many cases necessary, to inspect every dosage unit during quality control of all of its quality attributes with non-destructive testing and be sure it meets all the tolerances given in the product specification.
- By the means of → *process validation*, evidence is provided via the controls performed during batch manufacturing – most often on random samples⁷ – that the → *process performance* and the resulting product quality are consistently acceptable and that a → *state of control* is reached.
- The purpose of → *process validation* is to show that all critical quality attributes of the medicinal product and all critical process parameters are consistently met.⁹

2 Inspektion der Prozessvalidierung

2.1 Einführung

Mit der Revision 2014 der Zulassungsrichtlinie der EMA zur → *Prozessvalidierung*⁵ und der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfaden⁶ wurde die → *Prozessvalidierung* in der EU auf eine neue regulatorische Grundlage gestellt.

Der grundsätzliche Zweck der → *Validierung* von Herstellprozessen – die dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf wirksame und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt – ist dabei unverändert geblieben.

Für die weitere Betrachtung in einer GMP-Inspektion ist es zweckmäßig, sich bewusst zu machen, warum diese Beweisführung erforderlich ist:

- Im Wesentlichen ist sie darin begründet, dass einerseits jeder (!) Herstellungsprozess und damit auch die Qualität der durch ihn erzeugten Arzneimittel gewissen unvermeidlichen Schwankungen unterliegt.
- Andererseits ist es weiterhin meist nicht möglich und vielfach auch nicht erforderlich, im Rahmen der Qualitätskontrolle jede einzelne hergestellte Dosis zerstörungsfrei auf alle ihre Qualitätsmerkmale hin zu überprüfen, ob die gemäß Produktspezifikation zulässigen Toleranzen eingehalten werden.
- Mit der → *Prozessvalidierung* wird der Nachweis erbracht, dass die im Zuge einer Chargenherstellung durchgeführten – in der Regel stichprobenartigen – Kontrollen⁸ Gewissheit darüber geben, dass die → *Prozessleistung* und die erzeugte Produktqualität durchweg akzeptabel sind und ein ‚Zustand der Beherrschung‘ (→ *state of control*) des Prozesses erreichbar ist.
- Es ist im Rahmen der → *Prozessvalidierung* zu zeigen, dass alle als kritisch angesehenen Qualitätsattribute des Arzneimittels und alle kritischen Parameter des Herstellprozesses beständig eingehalten werden.¹⁰

The new marketing authorisation and GMP requirements for → *process validation* essentially entail the following **changes**:

1. Significance is given to the practical experience showing that the ability to validate a manufacturing process is determined in large part on the quality of the so-called → *process design* and the → *control strategy* for trending routine production.
Both in the applicable marketing authorisation regulations and the EU GMP Annex 15 it is defined that → *process validation* begins with the robust **development** of the medicinal product [itself not covered by the GMP regulations] and the processes utilized for its production and testing.
(see further details in Section 2.2)
2. → *Process validation* is no longer considered a singular event performed before the start of a new or modified manufacturing process, but rather a *continual* task to be performed throughout the entire → *lifecycle* of the process.
Consistent with this, the concept of the periodic re-validation¹¹ of the process has been replaced by the so-called (→ 'ongoing process verification', OPV).
The aim of OPV – the evidence that the manufacturing process is maintained in a → *state of control* over its complete → *lifecycle*¹² – requires that statistical tools be used to support the conclusions regarding control of the process and product quality with the established manufacturing process, where applicable.¹³
(see further details regarding OPV in Section 2.5.13)

With the innovation according to point 1 and 2 the so called → *lifecycle model* of → *validation* is also extended to → *process validation*.

In contrast to the interpretation in the USA¹⁷, in the EU no sharp boundary is drawn between the phases of → *validation* (e.g.: Phase I = development of the → *process design*; Phase II = initial → *process validation*; Phase III = continued process verification; decommissioning of the process).

Die neuen Zulassungs- und GMP-Anforderungen an die → *Prozessvalidierung* bringen im Wesentlichen folgende **Änderungen** mit sich:

1. Es wird der Erfahrung Rechnung getragen, dass die Validierbarkeit eines Herstellprozesses wesentlich durch die Güte des sogenannten → *Prozessdesigns* und der den Routineprozess begleitenden → *Kontrollstrategie* bestimmt wird.
Sowohl in den einschlägigen Zulassungsrichtlinien als auch im EU GMP Anhang 15 wird festgehalten, dass die → *Prozessvalidierung* bereits mit der [selbst nicht den GMP-Regulierungen unterliegenden] **Entwicklung** des Arzneimittels und des Verfahrens zu seiner Herstellung und Prüfung beginnt.
(weitere Details siehe Abschnitt 2.2)
2. → *Prozessvalidierung* wird auch sonst nicht mehr als einmaliger Vorgang vor Aufnahme eines neuen oder geänderten Herstellungsprozesses, sondern als *fortwährende* Aufgabe verstanden, die während des gesamten → *Lebenszyklus* des Prozesses wahrzunehmen ist. Entsprechend ist anstelle der periodischen Revalidierung¹⁴ des Prozesses eine sog. 'fortgesetzte Prozessverifikation' (→ 'ongoing process verification', OPV) getreten.
Das Ziel der OPV – der Nachweis, dass sich der Herstellungsprozess über den gesamten → *Lebenszyklus* im Zustand der Beherrschung (→ 'State of control') befindet¹⁵ – bedingt, dass statistische Werkzeuge zur Untermauerung von Schlussfolgerungen zur Prozess- und Qualitätsfähigkeit des Herstellverfahrens genutzt werden sollten, wo dies angebracht ist.¹⁶
(weitere Details zur OPV siehe Abschnitt 2.5.13)

Mit den Neuerungen nach 1. und 2. wird das sog. → *Lebenszyklusmodell* der → *Validierung* auch auf die → *Prozessvalidierung* ausgedehnt.

Anders als in den USA¹⁸ wird in der EU keine scharfe Abgrenzung der Phasen einer → *Validierung* (etwa: Phase I = Entwicklung des → *Prozessdesigns*; Phase II = initiale → *Prozessvalidierung*; Phase III = fortgesetzte Prozessverifikation; Stilllegung des Prozesses) vorgenommen.

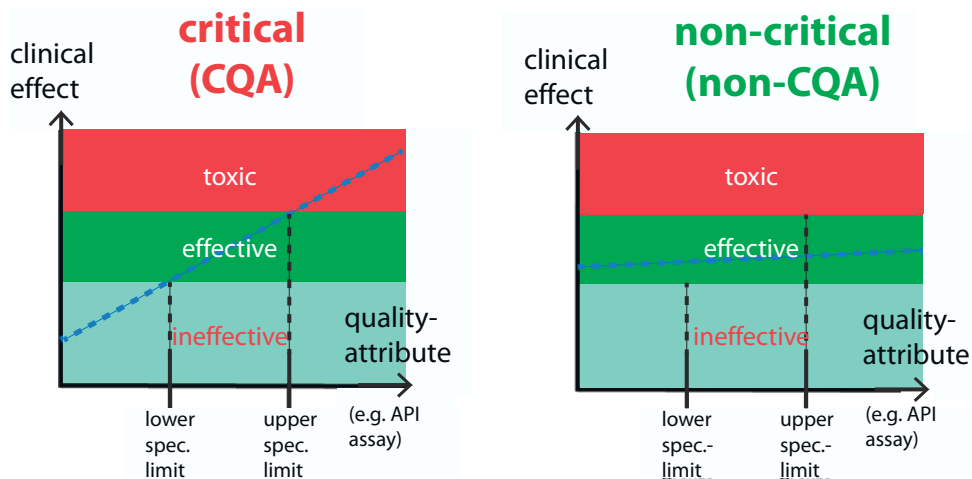


Figure 3 Critical vs non-critical quality attributes

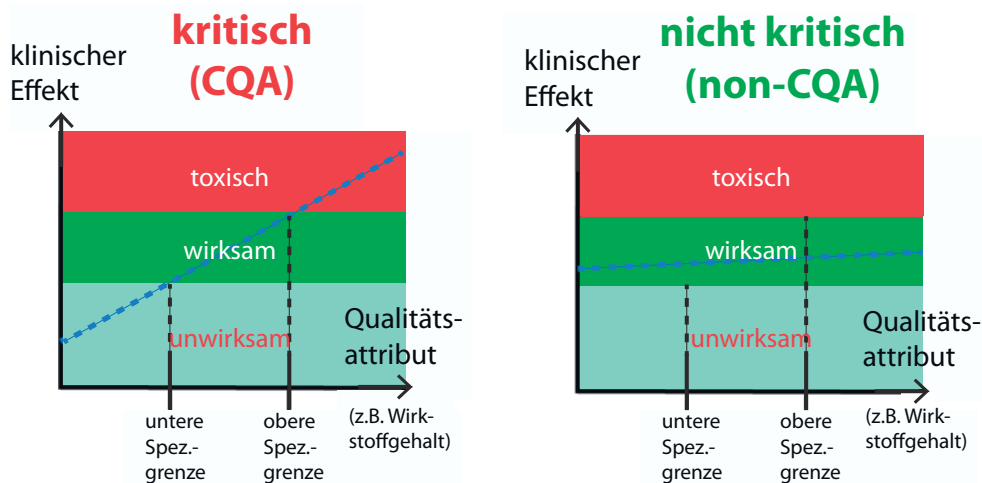


Abbildung 3 Kritische vs nicht kritische Qualitätsattribute

Based on the CQAs²⁷, the quantitative formulation of the medicinal product and the manufacturing process can then be developed (quality of the raw materials being used, manufacturing technology, equipment design, process steps, process parameter settings, and controls to perform).

Auf Grundlage der CQAs werden dann²⁸ die quantitative Zusammensetzung des Arzneimittels und der Herstellungsprozess entwickelt (Qualitäten der eingesetzten Ausgangsmaterialien, zu verwendende Herstellungstechnologie, Gerätedesigns, Prozessfolge, Einstellungen der Prozessparameter, durchzuführende Kontrollen).

With regard to the ability to validate the process, experimental trials play an essential role in the development and optimization of the process to determine

Ein im Hinblick auf seine ‚Validierbarkeit‘ wesentliches Element der Entwicklung und Optimierung des Prozesses sind Versuche zur Feststellung,

- if the intended parameter settings can be maintained reliably and
- which influence **variations** of the process parameters and the raw material properties have on the medicinal product's → *critical quality attributes*.
- ob die vorgesehenen Parametereinstellungen regelmäßig eingehalten werden können und
- welchen Einfluss **Variationen** der Prozessparameter und von Eigenschaften der eingesetzten Materialien auf die → *kritischen Qualitätsattribute* des Arzneimittels haben.

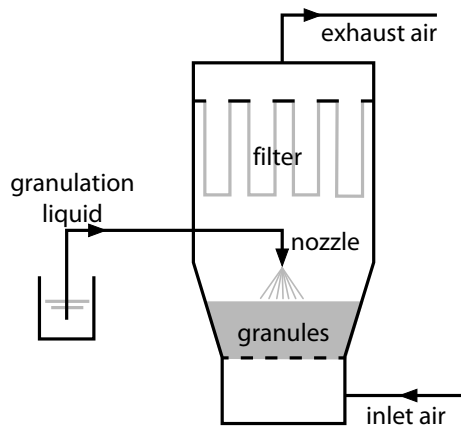


Figure 5

Inlet air temperature T_i : 38–42 °C
 Spray rate M_s : 50–80 g/min
 Atomizing air pressure P_a : 3.0–6.0 bar

The → *design space* can be interpreted graphically as a three-dimensional space:

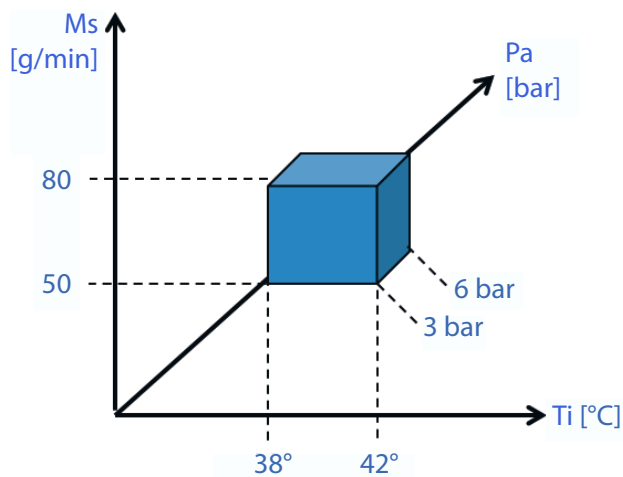


Figure 6 Example of a → *design space* for a spray granulation process

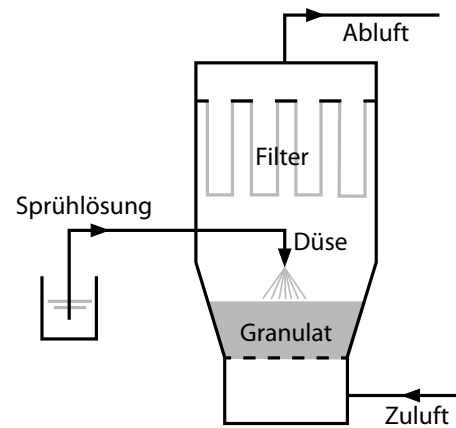


Abbildung 5

Zulufttemperatur Z_t : 38–42 °C
 Sprührate S_r : 50–80 g/min
 Zerstäubungsdruck Z_d : 3.0–6.0 bar

Der → *Design Space* lässt sich dreidimensional grafisch darstellen:

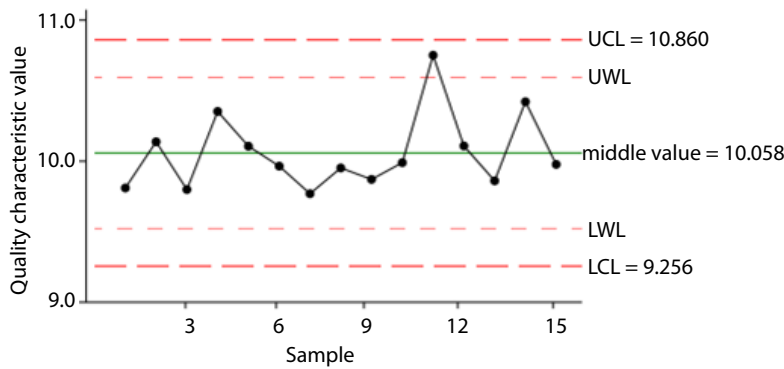


Figure 7 Average control chart

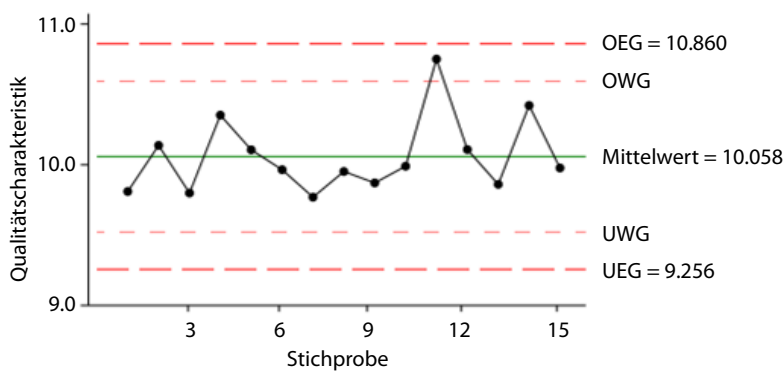


Abbildung 7 Mittelwert-Regelkarte (Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Qualit%C3%A4tsregelkarte>)

It is used with the purpose of assessing the average at a process equipment unit (e.g. a tablet press) for periodic samples to determine a property (e.g. average weight of n=10 tablets).

Sie wird dazu benutzt, die Prozesslage (z. B. einer Tablettierung) anhand der Mittelwerte von regelmäßigen Stichproben eines Merkmals (z. B. das durchschnittliche Gewicht von n = 10 Tabletten) zu beurteilen.

Results exceeding the upper or lower \rightarrow warning limits (UWL or LWL) indicate that the process must be monitored with greater attention.

Das Überschreiten von unteren oder oberen \rightarrow *Warn*grenzen (UWG bzw. OWG) zeigt an, dass der Prozess mit erhöhter Aufmerksamkeit überwacht werden muss.

If the upper or lower \rightarrow control limits⁹⁷ (UCL or LCL) are exceeded, then it is necessary to take corrective actions in the process.

Wird auch die untere oder obere \rightarrow *Eingriffs*grenze⁹⁸ (UEG bzw. OEG) überschritten, sind Korrekturmaßnahmen für den Prozess zu ergreifen.

\rightarrow *Warning* and \rightarrow *control limits* are **not** directly related to the pre-defined specification limits (e.g. registered minimum and maximum values for tablet weight) or other pre-defined tolerance limits, but rather are determined based on the statistical variability of the process.

\rightarrow *Warn*- und \rightarrow *Eingriffs*grenzen beziehen sich **nicht** auf vordefinierte Spezifikationen (z. B. zugelassene Mindest- und Höchstwerte für ein Tablettengewicht) oder andere vordefinierte Toleranzgrenzen, sondern werden statistisch aus dem Streuverhalten des Prozesses abgeleitet.

Only after the process is in a 'state of control' or is 'stable' is it possible to **define** \rightarrow *warning* and \rightarrow *control limits*.

Eine sinnvolle **Festlegung der** \rightarrow *Warn*- und \rightarrow *Eingriffs*grenzen ist erst möglich, wenn der Prozess ‚beherrscht‘ bzw. ‚stabil‘ ist.

Variables charts are not only used to monitor whether \rightarrow *control* and \rightarrow *warning limits* are upheld but also checked continually whether the incurred data display a regularity which indicates that the process is not only being influenced by random variability but also by a systematic source of variation, which may need to be eliminated, and thus the charts also serve to detect if the process is instable.

A few examples of such **conspicuous data patterns** are presented below (additional rules for the detection of non-random data patterns can be found by searching for the key words "Nelson rules" and "Western Electric rules").

Trend: Seven measurements display a nearly linear slope towards a limit, e.g. as a result of tooling wear (\rightarrow figure 8).

A '**pattern**' is characterised by a non-random curve shape, e.g. a periodic 'oscillation' of the values about the target middle value. It may be attributable to temperature variations, for example, which result in slightly larger and smaller parts during manufacturing (\rightarrow figure 9).

Whenever 7 measurements in a row are located either above or below the target middle value, a new middle value has resulted practically. This is referred to as a 'run' (\rightarrow figure 10). This may indicate, for example, that a punch at a tablet press is damaged and the resulting tablets are either larger or smaller than normal after compression.

Um zu erkennen, ob ein Prozess instabil ist, wird bei Variablen-Regelkarten nicht nur überwacht, ob \rightarrow *Eingriffs-* oder \rightarrow *Warngrenzen* eingehalten werden, sondern es wird auch laufend geprüft, ob die anfallenden Daten eine Regelmäßigkeit aufweisen und damit einen Hinweis geben, dass der Prozess nicht nur der unvermeidlichen zufälligen Streuung, sondern auch systematischen Störeinflüssen unterliegt, die ggf. beseitigt werden müssen.

Einige Beispiele solcher **auffälligen Datenmuster** sind nachfolgend dargestellt (weitere Entscheidungsregeln zur Detektion von nichtzufälligen Datenmustern sind beispielsweise unter den Stichworten „Nelson rules“ und „Western Electric rules“ nachzulesen).

Trend: Sieben Messpunkte zeigen eine nahezu lineare Steigung in Richtung einer Grenze, z. B. bei fortschreitendem Werkzeugverschleiß (\rightarrow Abbildung 8).

Ein '**Pattern**' ist ein nicht zufälliger Kurvenverlauf, z. B. das periodische 'Schwingen' um den vorgegebenen Mittelwert. Es kann z. B. auf Temperaturschwankungen zurückzuführen sein, die in der Fertigung mal größere, mal kleinere Teile verursachen (\rightarrow Abbildung 9).

Befinden sich 7 Messpunkte ober- bzw. unterhalb des vorgegebenen Mittelwerts, ist praktisch ein neuer realer Mittelwert entstanden. Hier wird von einem '**Run**' gesprochen (\rightarrow Abbildung 10). Dieser kann z. B. anzeigen, dass ein Stempel einer Tablettenpresse einen Schaden erlitten hat und die Presslinge von nun an größer bzw. kleiner gefertigt.

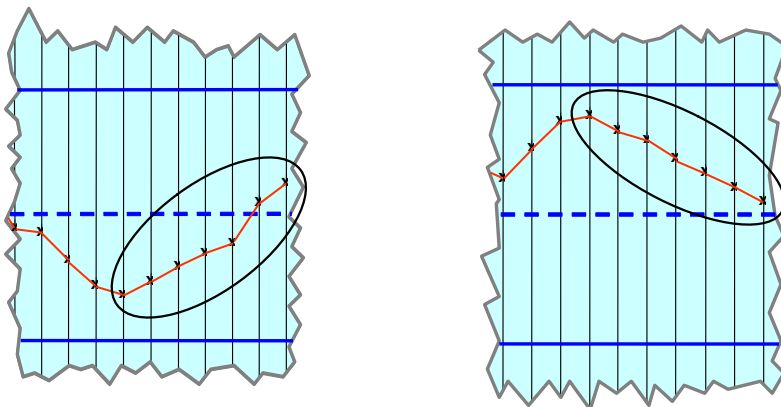


Figure 8 Trend

In the case of a normal distribution, the length of the control range is given as six times the standard deviation 6σ or $6s$, if the standard deviation is estimated based on a random sample (*in the case of a normal distribution, 99.73% of the characteristic's values are within the range of $\bar{X} \pm 3s$*).

In this case $C_p = (U - L) / 6s$

[where U = maximum value (upper specification limit) and L = minimum value (lower specification limit)]

Lower process capability index (C_{pkL})

Index giving the → *process capability* in reference to the minimum value L (lower specification limit).

Upper process capability index (C_{pkU})

Index giving the → *process capability* in reference to the maximum value U (upper specification limit).

Minimum process capability index (C_{pk})

The smaller of the two indices → *upper process capability index* and → *lower process capability index*.

Process performance

Preliminary note: All the following definitions regarding process capability are based on DIN ISO 3534-2:2013-12. It is beyond the scope of a glossary to go into depth on statistical details (for example, the calculation of key figures as a function of the statistical distribution (normal distribution, non-normal distribution) of the studied characteristic). It is recommended, if required, to consult the referenced standard.

Process performance is a statistical quantity for the distribution of a characteristic value relating to a process, which **cannot** be presented as being in a → *state of control*.

The process performance can (in contrast to → *process capability*) include sources of variability from systematic causes of variability the significance of which cannot be predicted.

Bei der Normalverteilung kann die Länge des Bezugsbereiches angegeben werden als sechsfache Standardabweichung 6σ , oder $6s$, wenn die Standardabweichung aus einer Stichprobe geschätzt wird (*im Falle der Normalverteilung liegen 99,73% der Merkmalswerte innerhalb von $\bar{X} \pm 3s$*).

In dem Fall ist also $C_p = (U - L) / 6s$

[mit U = Höchstwert („upper specification limit“) und L = Mindestwert („lower specification limit“)]

unterer Prozessfähigkeitsindex; C_{pkL} („lower process capability index“)

Index, der die → *Prozessfähigkeit* in Bezug auf den Mindestwert L („lower specification limit“) angibt.

oberer Prozessfähigkeitsindex; C_{pkU} („upper process capability index“)

Index, der die → *Prozessfähigkeit* in Bezug auf den Höchstwert U („upper specification limit“) angibt.

kleinster Prozessfähigkeitsindex; C_{pk} („minimum process capability index“)

der kleinere der Indizes → *oberer Prozessfähigkeitsindex* und → *unterer Prozessfähigkeitsindex*.

Prozessleistung („process performance“)

Vorbemerkung:

Alle nachfolgenden Definitionen zur Prozessleistung sind der DIN ISO 3534-2:2013-12 entnommen. Es sprengt den Rahmen eines Glossars, auf statistische Details (z. B. die Berechnung von Kennzahlen in Abhängigkeit von der statistischen Verteilung (Normalverteilung, nichtnormale Verteilungen) des betrachteten Merkmals“) einzugehen. Es wird empfohlen, im Bedarfsfall zur Vertiefung die angegebene Norm zu konsultieren.

Die Prozessleistung ist ein statistisches Maß für die Werteverteilung eines Merkmals aus einem Prozess, der **nicht** als beherrschter Prozess (→ *state of control*) dargelegt werden konnte.

Die Prozessleistung kann (im Gegensatz zur → *Prozessfähigkeit*) Streuungskomponenten aus systematischer Streuungsursache enthalten, deren Bedeutung nicht vorhersagbar ist.