



M. Polan, M. Harl

Fehlerbewertungsliste für Verschlusssysteme aus Metall

Defect Evaluation List for Metal Closure Systems

2. Auflage / 2nd Edition 2009

EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Band / Vol. 25

Die Ausarbeitung dieser Fehlerbewertungsliste erfolgte durch ein Autoren-Team aus Vertretern der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie in Zusammenarbeit mit namhaften Herstellern von Bördelkappen

Das Autoren-Team aus Vertretern der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie entstammt dem folgenden Personenkreis, der maßgeblich am Zustandekommen dieses Werkes mitgewirkt hat:

Dr. R. Böhm (Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG), Dr. B. Carbow (Beiersdorf AG),
M. Harl (Roche Diagnostics GmbH), S. Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG),
R. Otte (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), M. Polan (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH),
Dr. X. Ramirez-Espain (Merck KGaA), Dr. K. Steinke (Bayer-Schering-Pharma AG)

Das Autoren-Team dankt herzlich allen Beteiligten für den eingebrachten Aufwand, für die fachlichen Hinweise und für die Weitergabe praktischer Erfahrungen.

Titel, Band-Nr., Auflage und Erscheinungsjahr sowie Autoren der Vorgänger-Ausgabe:
Fehlerbewertungsliste für Verschlussysteme aus Metall, Band 25, 1. Auflage, erschienen 1985;
Autoren: J. Ditzer, W. Mässing

Änderungen gegenüber der Vorgänger-Ausgabe: Grundlegende Überarbeitung nach aktuellem Stand der Technik und des Wissens

This Defect Evaluation List was prepared by a team of authors from the pharmaceutical and cosmetic industries in cooperation with well-known manufacturers of aluminum caps.

The authors belong to the following group of persons from the pharmaceutical and cosmetic industries who have contributed significantly to the development of this edition.

Dr. R. Böhm (Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG), Dr. B. Carbow (Beiersdorf AG),
M. Harl (Roche Diagnostics GmbH), S. Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG),
R. Otte (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), M. Polan (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH),
Dr. X. Ramirez-Espain (Merck KGaA), Dr. K. Steinke (Bayer-Schering-Pharma AG)

The team of authors expresses its sincere thanks to all those involved for their efforts, expert advice and for passing on their practical experience.

Title, Vol. No., edition and year of publication and authors of the previous edition:
Defect Evaluation List for Metal Closure Systems, Vol. 25, 1st edition, published 1985,
authors: J. Ditzer, W. Mässing

Changes in comparison to the previous edition: Fundamental revision based on the current state of knowledge and technology

M. Polan, M. Harl

Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln

Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Verschlussysteme aus Metall

Quality Assurance of Pharmaceutical and Cosmetic Packaging Materials

Section: Defect Evaluation List for Metal Closure Systems

Der Pharmazeutische Betrieb/The Pharmaceutical Plant

Band 25/Volume 25 · 2. Auflage/2nd Edition 2009

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Bibliographic information published by the Deutsche Bibliothek

The Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available on the Internet at <http://dnb.ddb.de>.

Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln – Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Verschlussysteme aus Metall
Quality Assurance of Pharmaceutical and Cosmetic Packaging Materials – Section: Defect Evaluation List for Metal Closure Systems

ISBN 978-3-87193-388-2

Diese nach dem heutigen Stand der Technik und des Wissens erstellte Auflage wurde erarbeitet von M. Polan (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) und M. Harl (Roche Diagnostics GmbH).

This edition, which is based on the current state of knowledge and technology, was prepared by M. Polan (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), and M. Harl (Roche Diagnostics GmbH).

<http://www.ecv.de>

© 2009 ECV · Editio Cantor Verlag, 88326 Aulendorf (Germany). Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

© 2009 ECV · Editio Cantor Verlag, D-88326 Aulendorf. The publishers retain the rights, in particular the reproduction, distribution and translation rights, indefinitely. No part of this work may be reproduced in any form whatsoever (using photocopying, microfilming, or any other technique) without the written permission of the publishers. The absence of the symbol ® after a name does not mean that this name is not a registered trademark.

Gesamtherstellung/Printed and bound by: Kessler Druck + Medien GmbH & Co. KG, Bobingen (Germany)

M. Polan, M. Harl

Fehlerbewertungsliste für Verschlusssysteme aus Metall

Defect Evaluation List for Metal Closure Systems

2. Auflage/2nd Edition 2009

EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Band/Vol. 25

Inhaltsverzeichnis

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender	6	10. Prüfungsvorschriften	64
2. GMP-Regeln	10	10.1 Prüfungsvorschrift Nr.: 25.01 Prüfung der Identität der Dichtscheibe durch IR-Spektroskopie (Reflexionsmessung)	64
3. Grundplan für die Fehlerbewertung/ Fehlerklassifizierung/Festlegung von AQL-Werten	20	10.2 Prüfungsvorschrift Nr.: 25.02 Prüfung der Haftfestigkeit von Druckfarben auf dem Druckträger (Klebestreifentest)	66
4. Stichprobentabellen/Aufbau und Berechnungsgrundlage	22	10.3 Prüfungsvorschrift Nr.: 25.03 Prüfung der Haltekraft von Dichtscheiben in Verschlüssen	68
5. Stichprobentabellen	26	11. Terminologie	72
6. Stichprobentabellen/Hinweise für den Anwender	30	12. Hersteller- bzw. Lieferanten-Zertifikate (Beispiele)	82
7. Vorbemerkungen zur Fehlerbewertungsliste	34		
8. Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von Verschlussystemen aus Metall	38		
9. Relevante Normen	62		

List of contents

1. Preamble/General notes for the user	7	10. Testing procedures	65
2. GMP Rules	11	10.1 Testing procedure no.: 25.01 Testing of the Identity of the sealing disk by IR spectroscopy (reflection measurement)	65
3. Basic scheme for defect evaluation/ Classification of defects/Definition of AQL values	21	10.2 Testing procedure no.: 25.02 Testing of the adhesive strength of printing inks to a substrate (adhesive tape test)	67
4. Sampling tables/Structure and basis for the calculations	23	10.3 Testing procedure no.: 25.03 Testing of the retaining force of sealing disks in closures	69
5. Sampling tables	27	11. Terminology	73
6. Sampling tables/Notes for the user	31	12. Manufacturer's and/or supplier's test certificates (examples)	83
7. Introductory remarks on the Defect Evaluation List	35		
8. Defect Evaluation List for the quality assurance of metal closure systems	39		
9. Relevant standards	63		

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

Qualität kann nicht hineinkontrolliert werden, sondern muss erzeugt sein.

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

1.1 Grundlagen zu dieser Fehlerbewertungsliste

Die Durchführung der Qualitätssicherung mit Hilfe dieser Fehlerbewertungsliste erfolgt in Anlehnung an Band 12 „Allgemeine Grundlagen“ dieser Buchreihe.

1.2 Haftungshinweise

Die Fehlerbewertungslisten sind Empfehlungen, die als Basis für Qualitätsspezifikationen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) dienen sollen. Sie stehen jedermann zur Verfügung. Die Geschäftspartner haben für die richtige Anwendung im konkreten Fall Sorge zu tragen.

Diese Fehlerbewertungsliste berücksichtigt den zum Zeitpunkt der jeweiligen Ausgabe herrschenden Stand der Wissenschaft und Technik.

In diesem Werk zitierte Normen und Vorschriften gelten in der zur Drucklegung dieser Fehlerbewertungsliste jeweils aktuellen Fassung. Werden in den Normen- und Vorschriftenwerken Änderungen vorgenommen, die inhaltlich von der zum Redaktionsschluss gültigen Fassung wesentlich abweichen, muss zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) vereinbart werden, wie zu verfahren ist.

Die Anwendung der Fehlerbewertungsliste erfolgt auf eigene Gefahr und eigenes Risiko. Eine Haftung der Verfasser ist ausgeschlossen.

Durch die Veröffentlichung dieser Fehlerbewertungsliste werden gegebenenfalls bisher zur gleichen Artikelgruppe veröffentlichte Fehlerbewertungslisten ungültig.

Die Verwendung dieser aktuellen Version der Fehlerbewertungsliste sollte in einer Vereinbarung zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festgelegt werden.

1.3 Anwendbarkeits-Voraussetzung für AQL-fokussierte Stichprobenpläne

Fokus der Stichprobenpläne dieser Fehlerbewertungsliste ist das sogenannte AQL (AQL = Akzeptables Qualitäts-Limit, Acceptable Quality Limit).

Voraussetzung für die Anwendung dieser AQL-fokussierten Stichprobenpläne ist der Nachweis eines fähigen und kontrollierten Herstellungsprozesses.

Dieser Nachweis kann prospektiv durch eine geplante (statistische) Prozessfähigkeitsstudie oder retrospektiv durch die Analyse historischer Daten geschehen.

1.4 Null-Fehler-Strategie / Nachweis der Prozessfähigkeit

Die Qualitätsmanagement-Systeme der Packmittel-Hersteller bzw. -Lieferanten werden in zunehmendem Maß effizienter. Sie sind auf die Vermeidung von Fehlern bis hin zu einer Null-Fehler-Strategie ausgerichtet.

Die Vereinbarung von klassischen AQL-Werten verliert hierdurch an Bedeutung. An ihre Stelle treten beispielsweise maximal zulässige Fehleranteile im ppm-Bereich (ppm = parts per million).

1. Preamble/General notes for the user

Quality cannot be achieved by control,
it must be created in the first place.

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

1.1 Background to this Defect Evaluation List

The quality assurance procedures using this Defect Evaluation List should be conducted in conjunction with volume 12 of this collection, „General Principles“.

1.2 Disclaimer

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

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

The standards and regulations cited in this work shall apply in the version as amended at the time of going to print of this Defect Evaluation List. If changes are made in the bodies of standards and regulations, the content of which deviates from the version, valid at the copy deadline, it should be negotiated between the customer and the manufacturer and/or supplier how one should proceed.

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

Publication of this Defect Evaluation List supersedes any defect evaluation lists published to date for the same group of articles.

The use of this current version of the Defect Evaluation List should be defined in an agreement between the customer and the manufacturer and/or supplier.

1.3 Premise for the use of AQL-based sampling plans

The basis for the sampling plans in this Defect Evaluation List is what is known as the AQL (AQL = acceptable quality limit).

A condition for the use of this AQL-based sampling plan is the existence of proof of a competent and controlled manufacturing process. Such proof can be acquired beforehand by a planned (statistical) process capability study or retrospectively by the analysis of historical data.

1.4 Zero defect strategy/Verification of process capability

The quality assurance systems of the manufacturers and/or suppliers of packaging materials are becoming increasingly more efficient. They are oriented towards the avoidance of any defects thus leading to a zero defect strategy.

The agreement of classical AQL values might therefore be rendered archaic and, for example, be eventually replaced by the maximal acceptable defect rates in the ppm range (ppm = parts per million).

The acceptable defect rates can be controlled continuously by advanced inline technologies, for instance using camera systems.

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

Deren Einhaltung wird durch hochentwickelte Technologien, z. B. Kamerasysteme, kontinuierlich im Prozess überwacht.

Nach heutigem Stand der Technik erfolgt die Überwachung kosmetischer Defekte und maßlicher Daten zunehmend inline. Dies ermöglicht kontinuierlich eine statistische Prozesskontrolle (SPC = Statistical Process Control) und die Berechnung der Prozessfähigkeit mittels Cp- und Cpk-Werten (siehe Band 12 „Allgemeine Grundlagen“ dieser Buchreihe).

Diese Werte geben Aufschluss über die Streuung und die Symmetrie des Prozesses in Bezug auf definierte Grenzwerte.

Im Zusammenhang einer derart nachgewiesenen Prozessfähigkeit wird vor allem empfohlen, zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) besonders relevante Maße als Prüfmaße zu vereinbaren.

Für diese Prüfmaße sollten die geforderten Toleranzgrenzen und der Fertigungsprozess aufeinander abgestimmt werden. Hierdurch kann eine ausreichend hohe Prozesssicherheit gewährleistet werden.

1.5 AQL-Prüfungen und Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten

Die Festlegung und Ermittlung von AQL-Werten bleibt für attributive Merkmale in solchen Fällen unerlässlich, in denen beim Hersteller bzw. Lieferanten noch keine entsprechenden Technologien zur Überwachung und Sicherstellung der Lieferqualität zur Anwendung kommen.

Für diese Fälle bilden die in diesem Werk aufgeführten Tabellen Richtwerte, welche Stichprobe-Mengen in der In-Prozess-Prüfung und/oder in der Endprüfung geprüft werden sollten.

Zweck für eine derartige AQL-Prüfung und Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten ist es, eine mittlere Qualitätslage des Fertigungsprozesses aufrecht zu erhalten, die mindestens so gut ist wie die vom Verwender (Kunden) vorgegebene und von ihm in der Regel ebenfalls überprüfte annehmbare Qualitätsgrenzlage (AQL).

Für Endprüfungen nach Abschluss der Produktion kann der Hersteller bzw. Lieferant die Stichprobengrößen verringern, wenn er durch

entsprechend umfangreiche Inprozesskontrolldaten die geforderte Qualität anderweitig genügend absichern und dokumentieren kann. Er ist dann verpflichtet festzulegen, nach welchen internen Annahmekennzahlen er seine Freigabeprüfung ausgerichtet hat, um das über die Fehlerbewertungsliste definierte Qualitätsniveau garantieren zu können.

Die Vereinbarung von AQL-Werten entbindet den Hersteller bzw. Lieferanten nicht davon, in seiner Fertigung bestmögliche Qualität anzustreben.

1.6 AQL-Sicherstellung und Qualitätsbewertung beim Verwender (Kunden)

Über die Vereinbarung von AQL-Werten ist eine Risiko-Obergrenze des Verwenders (Kunden) definiert, eine gelegentlich vorkommende schlechte Lieferung (= ein schlechtes Prüflös) anzunehmen.

Gleichzeitig ist die Vereinbarung von AQL-Werten eine wichtige Voraussetzung zur Definition der Qualitätsansprüche des Verwenders (Kunden) gegenüber dem Hersteller bzw. Lieferanten.

Die AQL-Werte legen fest, ab welcher Anzahl schadhafter Packmittel, die in der Wareneingangsprüfung oder bei der Verarbeitung gefunden werden, beim Hersteller bzw. Lieferanten reklamiert werden kann.

Führt der Verwender (Kunde) bei der Wareneingangsprüfung eine Vollprüfung durch (Stichprobenprüfung nach der Stichprobentabelle für qualitative bzw. für aufwendige, zerstörende und quantitative Prüfungen mit Standard-Stichprobenumfang) und ist der zulässige AQL für eine Fehlerklasse überschritten ($i > A_c$), so ist der Verwender (Kunde) berechtigt, die Ware zurückzuweisen.

Werden bei der Wareneingangsprüfung abweichende Stichprobenumfänge verwendet (reduzierter Stichprobenumfang), muss die Abwicklung von Reklamationsfällen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) individuell vereinbart werden.

Wird mindestens ein Fehler der Fehlerklasse 1 gefunden, so ist der Verwender (Kunde) in jedem Falle berechtigt, die Ware zurückzuweisen.

The trend therefore develops towards control of cosmetic defects and dimensional data inline. This requires a continuous statistical process control (= SPC) and the calculation of the process capability by C_p and C_{pk} values (see volume 12 of this collection, „General Principles“).

These values provide information about the scatter and the symmetry of processes with reference to defined limits.

In the context of such a verified process capability it is recommended that the customer and the manufacturer and/or supplier agree on particularly relevant dimensions as test dimensions.

For these test dimensions the required tolerance limits and the manufacturing process should be harmonized. In this way an adequate degree of process capability is ensured.

1.5 AQL control and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier

The determination and evaluation of AQL values remains necessary for attributive characteristics in such cases where the manufacturer and/or supplier have no technology for controlling and securing the delivery quality.

In such cases, the tables listed in this work display guideline values of which sample size should be tested by in process control and/or by final inspection.

The goal of such an AQL test and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier is to obtain a quality of the finishing process what is at least as good as that specified and tested as acceptable by the customer.

For final inspections after completion of production the manufacturer and/or supplier can reduce the size of the random samples, if the required quality has been ensured and documented by adequate in-process controls. In this case he is obliged to define what internal

acceptance statistics he has based his release inspection on in order to guarantee the level of quality defined by means of the Defect Evaluation List.

The agreement of AQL values does not release the manufacturer and/or supplier from striving for the best possible quality in his production.

1.6 AQL ensurance and quality evaluation by the customer

Through the agreement of AQL values, the user sets an upper limit on the risk that a delivered product (= an inspection lot) that does not meet the requirements is falsely accepted as good.

In the same way the agreement of AQL values is important in order to define the accepted quality level of the customer to the manufacturer and/or supplier.

The AQL levels determine the amount of defective goods found within the incoming goods inspection or found during processing. In case of complaints, it allows the definition of the number of defective packaging materials which must be found on a manufacturer's and/or supplier's premises during an incoming goods inspection or during processing before a complaint can be issued.

If the customer carries out a full incoming goods inspection (sampling according to the sampling table for qualitative or for time-consuming, destructive and quantitative tests with a standard random sample size) and if the maximum AQL for a defect class is exceeded ($i > A_c$), the customer has the right to reject the goods.

If in the incoming goods inspection nonconforming random sample sizes are used (reduced random sample size) the processing of cases of complaints must be agreed upon individually between the customer and the manufacturer and/or supplier.

If at least one defect of Defect Class 1 is found, the customer also has the right to reject the goods in any case.

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

Die nachfolgenden Empfehlungen betreffen die Herstellung von Verschlussystemen aus Metall. Sie beschreiben allgemeine Grundprinzipien.

2.1 Produktion

2.1.1 Herstellung

Die Herstellung pharmazeutisch und kosmetisch verwendeter Verschlussysteme aus Metall erfolgt nach den Qualitätsvereinbarungen gemäß der Fehlerbewertungsliste für Verschlussysteme aus Metall und den sinngemäß zu beachtenden GMP-Regeln der WHO (siehe diese Empfehlungen).

Zur Festlegung der Ausführung und Herstellung der Packmittel werden unterschiedliche Vorgabedokumente und medien wie Spezifikationen, technische Zeichnungen, technische Vorgaben, Reinzeichnungen, Design-Richtlinien, digitale Daten usw. eingesetzt. Gültige Vorgabedokumente oder -medien dürfen nicht geändert werden.

Sollten Änderungen notwendig werden, sind diese zwischen Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant zu vereinbaren und in entsprechend geänderten Vorgabedokumenten oder -medien umzusetzen. Die Änderung darf erst nach deren Gültigwerden umgesetzt werden.

Die Einhaltung eines definierten Qualitätsstandards ist zu gewährleisten.

Um Untermischungen zu vermeiden, sind entsprechende technische, organisatorische und räumliche Maßnahmen zu treffen. Beispielsweise müssen ausreichend voneinander getrennte Arbeitsplätze für einzelne Arbeitsschritte vorhanden sein. Materialien des Vorauftrags müssen vor Bearbeitung eines Folgeauftrags von den Produktionslinien entfernt werden. Dies ist zu kontrollieren und zu dokumentieren.

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

2.1.2 Charge / Chargenproduktion / Chargenbezeichnung

Charge ist diejenige Produktionseinheit, die kontinuierlich ohne Änderung der Ausgangsmaterialien und des Fertigungsprozesses hergestellt wurde. Der Fertigungsprozess kann hierbei aus mehreren voneinander unabhängigen Fertigungsschritten bestehen.

Bei kontinuierlichen Prozessen ist die Charge als zeitlich begrenzter Produktionsabschnitt definiert. Häufig wird bei der Herstellung von Verschlussystemen aus Metall die Auftragsgröße als Charge definiert. Durch sorgfältige Aufzeichnung der qualitätsbestimmenden Produktionsdaten und regelmäßige Ermittlung von Prüfdaten ist die erforderliche Einheitlichkeit gemäß den Spezifikationen sicherzustellen.

2.1.3 Veredelung / Vergütung

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

2.1.4 Anforderungen

2.1.4.1 Anforderungen an die Materialien

Für die chemischen und physikalischen Anforderungen an Verschlussysteme aus Metall gelten die zwischen Verwender (Kunde)

2. GMP Rules

Recommendations based on the principles of the WHO (GMP Rules) for the manufacture of metal closure systems

The following recommendations refer to the production of metal closure systems and describe the general basic principles.

2.1 Production

2.1.1 Manufacture

Metal closure systems for pharmaceutical and cosmetic purposes are manufactured according to the quality agreements based on the Defect Evaluation List for Metal Closure Systems and to the appropriate GMP Rules of the WHO (see the pertinent recommendations).

Design and manufacturing of packaging materials is defined via variable documents and media such as specifications, technical drawings, technical instructions, artworks, design guidelines, digital data, etc. It is not permitted to change approved, valid documents or media.

If changes are necessary they need to be agreed between the customer and the manufacturer and/or supplier. The change may only be implemented after it has become effective.

Defined quality standards must be met.

Suitable technical, organizational and spatial arrangements should be made to prevent intermixing. For instance, workplaces for the individual work-steps must be adequately separated from one another. Materials from previous production runs must be removed from the production lines before a new article is produced. This procedure must be monitored and documented.

Any existing inspection and testing units should be checked for their suitability and must be regularly serviced.

2.1.2 Batch/ Batch production/ Batch designation

A batch is a production unit which is produced continuously without changing the starting materials or the production process.

It is possible that this production process consists of several independent process steps.

In the case of continuous processes, a batch is defined as a time-limited production run. In the case of the manufacture of metal closure systems the order quantity is often defined as the batch. The uniformity required according to the specifications is ensured by monitoring critical in-process parameters and regular evaluation of test data.

2.1.3 Processing/ Surface treatment

Procedures used in continuous production runs must guarantee a constant and uniform processing/surface treatment quality according to the best available technology.

2.1.4 Requirements

2.1.4.1 Requirements for the materials

The chemical and physical requirements for metal closure systems are determined by the following standards and procedures in their current, valid editions: pharmacopeias, national and international

2. GMP-Regeln

und Hersteller bzw. Lieferant als Bestellgrundlage vereinbarten Arzneibücher, nationalen und internationale Normen sowie die hier vorliegende Fehlerbewertungsliste in der jeweils gültigen Fassung.

Beispielsweise können folgende Vorgaben als Anforderungen definiert werden:

- Arzneibücher:
 - EP, USP, JP
- Gesetzliche Vorgaben, Direktiven und Guidelines:
 - *Deutschland*: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch, LFGB
 - *Deutschland*: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung BfR „Kunststoffe im Lebensmittelverkehr“
 - *EU*: Commission Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs as amended by Commission Directives 2004/1/EC, 2004/19/EC, 2005/79/EC, 2007/19/EC, and 2008/39/EC
 - *EU*: Commission Directive 94/62/EC „Packaging and Packaging Waste“
 - *EU*: EMEA „Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials“, CPMP/QWP/4359/03
 - *EU*: EMEA „Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products“, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005
 - *USA*: Amerikanische Lebensmittelrichtlinien, FDA title 21 CFR § 177.1520ff
 - *USA*: FDA Guidance for Industry „Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics“
 - *USA*: Anforderungen bzgl. Schwermetallen, Umwelttoxizität und Recyclingfähigkeit:

www.atsdr.cdc.gov

(ATSDR = Agency for Toxic Substances Disease Registry)

www.astm.org

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

www.coneg.org

(CONEG = Coalition of Northeastern Governors)

www.nerc.org

(NERC = Northeast Recycling Council)

www.toxicsinpackaging.org

(TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse)

• Technische Normen:

- DIN ISO 2859-1, Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler (Attributprüfung) – Teil 1: Nach der annehmbaren Qualitätsgrenzlage (AQL) geordnete Stichprobenpläne für die Prüfung einer Serie von Losen
- DIN EN ISO 15378, Primärverpackungen für Arzneimittel – Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2000 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP) (ISO 15378:2006)

2.1.4.2 Sauberkeit/Hygiene

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

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

Sterile Packmittel müssen entsprechend dem Stand der Technik mittels validierter Methoden/Verfahren hergestellt sein.

standards agreed between the customer and the manufacturer and/or supplier as well as this Defect Evaluation List.

For instance the following specifications may be defined as requirements:

- Pharmacopeias:
 - EP, USP, JP
- Legal regulations, directives and guidelines:
 - *Germany*: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch, LFGB [law on food, consumer goods and animal feed]
 - *Germany*: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung BfR “Kunststoffe im Lebensmittelverkehr” [recommendations of the plastics committee of the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) “Plastics in trade with foodstuffs”]
 - *EU*: Commission Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs as amended by Commission Directives 2004/1/EC, 2004/19/EC, 2005/79/EC, 2007/19/EC, and 2008/39/EC
 - *EU*: Commission Directive 94/62/EC “Packaging and Packaging Waste”
 - *EU*: EMEA “Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials”, CPMP/QWP/4359/03
 - *EU*: EMEA “Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products”, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005
 - *USA*: FDA title 21 CFR § 177.1520ff
 - *USA*: FDA Guidance for Industry “Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics”
 - *USA*: Requirements concerning heavy metals, environmental toxicity and suitability for recycling:

www.atsdr.cdc.gov

(ATSDR = Agency for Toxic Substances Disease Registry)

www.astm.org

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

www.coneg.org

(CONEG = Coalition of Northeastern Governors)

www.nerc.org

(NERC = Northeast Recycling Council)

www.toxicsinpackaging.org

(TPCH = Toxics in Packaging Clearinghouse)

• Technical standards:

- DIN ISO 2859-1, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: Sampling plans indexed by acceptable quality level (AQL) for lot-by-lot inspection
- DIN EN ISO 15378, Primary packaging materials for medicinal products – Particular requirements for the application of ISO 9001:2000, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP) (ISO 15378:2006)

2.1.4.2 Cleanliness/Hygiene

Metal closure systems must always be free of contamination foreign to the species or to the process. This must be ensured by appropriate measures during manufacture, packaging and storage.

If the packaging material has to fulfill further hygiene requirements to ensure its microbial purity or sterility, these requirements shall be agreed between the customer and the manufacturer and/or supplier. During processing these must be ensured by the observation of corresponding hygiene regulations and the establishment of specified behavioral rules.

Sterile packaging material must be manufactured and sterilized by an appropriate validated method/process.

2. GMP-Regeln

2.2 Prüfungen

2.2.1 Eingangsprüfungen

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

2.2.2 Inprozessprüfungen

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

2.2.3 Endprüfungen

An jeder Charge ist eine Endprüfung durchzuführen und über das Ergebnis ein Prüfzertifikat zu erstellen. Eine Endprüfung kann als eigenständige Stichprobenprüfung durchgeführt werden oder als Kombination aus einer Stichprobenprüfung und der Prüfung von Ergebnissen von Inprozessprüfungen oder als Prüfung ausschließlich von Ergebnissen von Inprozessprüfungen.

Art und Umfang einer Endprüfung sowie Art und Inhalt des Prüfzertifikats sind durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) festzulegen. Die am Ende dieser Fehlerbewertungsliste aufgeführten Musterprüfzertifikate zeigen zwei Gestaltungsmöglichkeiten.

2.2.4 Rückstellmuster

Zur Absicherung des Herstellers bzw. Lieferanten wird empfohlen, Rückstellmuster chargenbezogen aufzubewahren.

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

2.2.5 Dokumentation

Daten der Herstellung und Prüfung sind kontinuierlich während der Herstellung zu dokumentieren und für mindestens 6 Jahre aufzubewahren.

Abweichende Aufbewahrungsfristen sind festzulegen.

Der Zugriff auf alle Daten muss über die Chargen-Nummer jederzeit möglich sein.

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

2.3 Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfmethode, Produktionsstandort)

Sind Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfmethode, Produktionsstandort) vorgesehen, die Einfluss auf die Qualität nehmen oder die Vereinbarungen mit dem Verwender (Kunden) betreffen, besteht unverzüglich nach Bekanntwerden der geplanten Änderung eine schriftliche Vorabinformationspflicht an den Verwender (Kunden). Die beabsichtigte Änderung muss vom Verwender (Kunden) schriftlich genehmigt werden.

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

Alle Hauptprozess-Schritte sind an den freigegebenen Produktionsstandorten zu vollziehen. Werden Subprozesse ausgegliedert, besteht unverzüglich nach Bekanntwerden der geplanten Änderung eine schriftliche Vorabinformationspflicht an den Verwender (Kunden). Die beabsichtigte Änderung muss vom Verwender (Kunden) schriftlich genehmigt werden.

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

2.2 Inspection and testing

2.2.1 Receiving inspection and testing

All starting materials must be checked for the defined quality-determining parameters. Receiving inspection and testing can be replaced by certificates provided by the manufacturer and/or supplier of the starting materials under the premise that the manufacturing process, quality assurance procedures and the test methods are known and recognized.

2.2.2 In-process controls

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

2.2.3 Final inspection and testing

Every batch has to undergo final inspection and testing and a test certificate of the result should be issued. The final inspection and testing may be carried out by testing random samples, as a combination of testing of random samples and evaluating results of in-process tests or even by assessing only the in-process test results.

The type and extent of a final test as well as the type and content of the test certificate are to be defined by means of agreements between the customer and the manufacturer and/or supplier. The sample test certificates shown at the end of this Defect Evaluation List show two possible design options.

2.2.4 Retained samples

For reference purposes, it is recommended that retained samples be kept for each batch.

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

2.2.5 Documentation

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

Any retention periods deviating from this are to be defined.

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

Destruction or disposal of obsolete documents must be suitably organized.

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

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

Unscheduled and unavoidable changes due to external constraints are to be notified in writing as soon as they become known and are to be discussed with the customer. Where necessary, more detailed arrangements must be drawn up between the customer and the manufacturer and/or supplier.

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

In this case the manufacturer and/or supplier must also ensure that the sub-contractor follows works in compliance with GMP Rules.

2. GMP-Regeln

2.4 Verpackung

2.4.1 Packmittel

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

2.4.2 Paletten

Paletten müssen in sauberem und unbeschädigtem Zustand eingesetzt werden. Weitere Festlegungen hierzu sind durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) zu treffen.

2.5 Kennzeichnung

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

Eine Kennzeichnung kann z. B. folgende Angaben beinhalten:

Kennzeichnung der Palette

Hersteller bzw. Lieferant
Verwender (Kunde)

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

Packmittelnummer
Packmittelbezeichnung

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

Kennzeichnung des Einzelgebändes

Hersteller bzw. Lieferant
Verwender (Kunde)

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

Packmittelnummer
Packmittelbezeichnung

Nr. der Gebindeeinheit
Stückzahl pro Gebindeeinheit

Alternativ können in einem Barcode verschlüsselte Daten an den Gebindeeinheiten angebracht werden.

Detaillierte Festlegungen sind durch Vereinbarungen zwischen Hersteller bzw. Lieferant und Verwender (Kunde) abzustimmen.

2.4 Packaging

2.4.1 Packaging material

The packaging of the metal closure systems must be in accordance with the agreed delivery procedure in containers suitable for transport and storage, which also provide adequate protection against loss of quality and soiling. It must be ensured that intermixing is avoided.

2.4.2 Pallets

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

2.5 Labeling

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

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

Labeling of the pallet

Manufacturer and/or supplier
Customer

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

Packaging material number
Packaging material description

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

Labeling of the individual container

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

Packaging material number
Packaging material description
No. of the packaging unit
Number of pieces per packaging unit

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

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

2. GMP-Regeln

2.6 Lieferantenstichprobe

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

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

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

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

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

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

2.6 Supplier's random sample

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(*) Für Fehlerklasse 1 wird in dieser Fehlerbewertungsliste kein AQL-Wert festgelegt. Für diese Fehlerklasse ist mit größtmöglicher Sicherheit gegen 0 Fehler zu prüfen und/oder der Herstellprozess entsprechend zu validieren.

(**) Für die Fehlerklassen 2A, 2B und 3 sind hier die in dieser Fehlerbewertungsliste am häufigsten angewandten AQL-Werte eingetragen. Bei einzelnen Fehlermerkmalen dieser Fehlerbewertungsliste können jedoch auch andere AQL-Werte der Stichproben-Bewertungstabellen (vgl. Kapitel 5) Anwendung gefunden haben bzw. vereinbart werden.