

Qualifizierung der Substrate für die Verpackungs-codierung

M. Sc. Sebastian Beyer und Dr. Marcel Haft

Papiertechnische Stiftung, Heidenau

Ab dem 09. Febr. 2019 tritt die Delegierte EU-Verordnung 2016/161 in Kraft, die eine individuelle Kennzeichnung verschreibungspflichtiger Medikamente mit einem DataMatrix-Code vorsieht, wodurch die Fälschungssicherheit der Medikamente deutlich erhöht werden soll. Die Lesbarkeit dieser Codes muss für mindestens 5 Jahre ab dem Inverkehrbringen des Medikaments sichergestellt sein. Hieraus ergeben sich hohe Anforderungen an die verwendeten Materialien, die Tinte, das Drucksystem sowie den verwendeten Faltschachtelkarton. Im Folgenden werden Methoden vorgestellt, mit der die Codierbarkeit von Faltschachtelkartons und die Beständigkeit der Codes gegenüber verschiedenen Einflüssen geprüft werden kann.

Einleitung

Im Februar 2019 tritt die Delegierte EU-Verordnung 2016/161 in Kraft [1]. Das Ziel der Verordnung ist es, die Fälschungssicherheit pharmazeutischer Produkte zu erhöhen und das Einbringen gefälschter Medikamente in die legale Lieferkette zu reduzieren. Die WHO schätzt, dass jährlich ca. 1 Mio. Menschen an den Folgen gefälschter Medikamente weltweit sterben [2]. Hierbei variiert der Anteil an Fälschungen regional stark. In Industriestaaten liegt der Anteil bei < 1 %, wohingegen er in Entwicklungsländern 10–30 % erreicht. Die EU-Verordnung sieht vor, dass auf der Verpackung neben einem Schutz gegen Manipulation, anhand dessen geprüft werden kann, ob die Arzneimittelverpackung manipuliert wurde, ein individuelles Erkennungsmerkmal auf der äußeren Verpackung aufgebracht wird. Die hinterlegten Informationen müssen sowohl in Klarschrift als auch in einem DataMatrix-Code

auf die Verpackung aufgebracht werden, um die maschinelle Lesbarkeit der Informationen zu gewährleisten. Das konforme Aufbringen

AUTOR



M. Sc. Sebastian Beyer

hat 2013 sein Studium als M. Sc. in Chemieingenieurwesen abgeschlossen. Als Wissenschaftlicher Mitarbeiter (TU Bergakademie, Leibniz-Institut für Polymerforschung) forschte er in den Bereichen der Modifikation und Charakterisierung von Oberflächen und dem Eindringverhalten von Flüssigkeiten (Kontaktlinsen, Li-Ionen-Batterien, Diesel-Katalysatoren). Seit Oktober 2017 ist er an der Papiertechnischen Stiftung Verantwortlicher für die Verpackungs-codierung und leitet verschiedene F&E-Projekte (Digitaldruck).

des für jede Sekundärverpackung (Faltschachtel) individuellen Codes ist über unterschiedliche Kennzeichnungstechnologien wie Inkjetdruckmethoden (Thermal-Inkjet – TIJ, Continuous Inkjet – CIJ), über Thermotransferdruck (TTD) oder mittels Lasermarkierung (inverse Codes durch Laserablation oder Lasermarkierung auf thermochromen Oberflächen) möglich.

Anforderungen an die Verpackungs-substrate

Die aufgebrachten Codes müssen laut Verordnung „mindestens ein Jahr ab dem Verfallsdatum des Medikaments oder mindestens 5 Jahre ab dem Inverkehrbringen des Arzneimit-

AUTOR



Dr. Marcel Haft

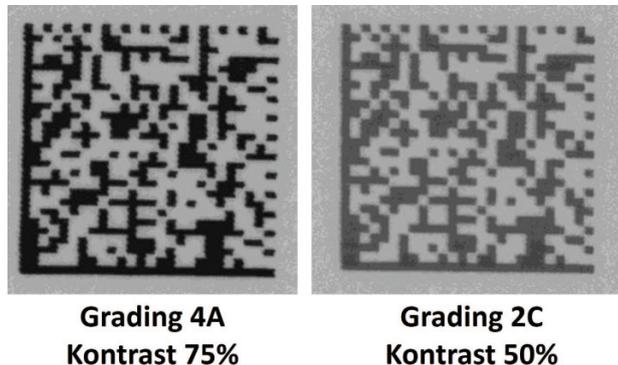
studierte in Dresden Chemie. Dabei spezialisierte er sich v. a. in den Bereichen der Polymerchemie und der anorganischen Chemie. Nachdem Abschluss des Studiums im Jahr 2012 promovierte er am Leibniz-Institut für Festkörper- und Werkstoffforschung zum Thema „Synthese intermetallischer Nanostrukturen in Kohlenstoffnanoröhren“. Seit 2016 ist er bei der Papiertechnischen Stiftung in Heidenau als Projektleiter im Bereich Verpackung, Oberflächen-funktionalisierung und Druck beschäftigt, welchen er seit 2018 leitet.

tels [...] – maßgebend ist der längere Zeitraum – individuell und lesbar“ [1] sein. Weiterhin wird gefordert, dass die Codes auf der Verpackung auf einer „glatten, einheitlichen und gering reflektierenden Oberfläche“ [1] aufgebracht werden und dass deren Druckqualität eine schnelle Ablese und die Minimierung von Ablesefehlern ermöglicht. Die Vorgabe, dass die Codes maschinenlesbar sein sollen, stellt hohe Ansprüche an deren Qualität und somit an die verwendeten Substrate (Faltschachtelkartons) und eingesetzten Tinten sowie die verwendeten Codierungs- und Kennzeichnungssysteme. Nach dem Aufbringen der Codes werden diese hinsichtlich 7 verschiedener Parameter (u. a. Lesbarkeit, Kontrast, Fehler in den fixen Mustern, Modulation) mittels Verifier nach ISO/IEC 15415 bewertet (vgl. [3]) und müssen für jeden dieser Parameter einen Schwellenwert (mindestens Grading 2(C)) erfüllen, um einer genügend hohen Qualität zu entsprechen. Der am schlechtesten bewertete Einzelparameter ist ausschlaggebend für die Gesamtbewertung des Codes.

Inkjetcodierung und Prüfung der Wischfestigkeit

Die weitverbreitetste Kennzeichnungstechnologie im Pharmabereich ist die Verpackungscodierung mittels Thermoinkjetdruck (TIJ), der ein hochaufgelöstes Druckbild liefert. Ausschlaggebend für die Druckqualität sind die Kompatibilität der Tinte mit dem Substrat (z. B. Faltschachtelkarton) sowie das verwendete Drucksystem und die eingestellten Druckparameter (Druckgeschwindigkeit, Auflösung etc.). In den letzten Jahren hat sich die Anzahl an TIJ-Tinten für den Bereich Verpackungscodierung deutlich erhöht. Die Tinten unterscheiden sich stark sowohl in ihrem Kontrast (Abb. 1) als auch in der jeweiligen Substratbedruckbarkeit. Weiterhin differieren das Wegschlagverhalten (Eindringen der Tinte ins Papier)

■ **Abbildung 1**



Vergleich zweier identischer DataMatrix-Codes, die auf demselben Faltschachtelkarton mit 2 verschiedenen wasserbasierten Tinten gedruckt wurden (Quelle aller Abbildungen: Papiertechnische Stiftung).

oder auch deren Spreitverhalten (Verteilen der Tinte auf dem Papier) erheblich. Substratseitig haben u. a. die chemische Zusammensetzung der Oberfläche, deren Porosität aber auch deren Weißgrad und Rauigkeit einen Einfluss auf die spätere Druckqualität. Aus diesem Grund wird eine Prüfung der Tinte-Substrat-Kompatibilität unerlässlich. Wie die Einhaltung der in der EU-Verordnung 2016/161 formulierten Anforderungen und die Tinte-Substrat-Kompatibilität geprüft werden können, ist in der PTS-Methode PTS-DF 103/2017 [4] festgelegt und wird im Folgenden näher beleuchtet.

In Abb. 1 wurde auf einem marktüblichen Faltschachtelkarton der gleiche Code mit 2 verschiedenen wasserbasierten Tinten mit demselben Drucksystem und derselben Druckauflösung aufgedruckt. Allein durch den Kontrastunterschied der beiden Tinten erhält der Code auf der linken Seite die Bewertung „sehr gut“ 4(A), wohingegen der Code auf der rechten Seite nur das Mindestgrading von 2(C) erreicht. Die Bewertung des Kontrasts erfolgt durch die Berechnung der Differenz zwischen hellen und dunklen Modulen des DataMatrix-Codes. Auch der Weißgrad des verwendeten Kartons fließt in die Bewertung des Kontrasts ein. Je heller die Oberfläche des Kartons, desto höher ist der

Kontrast des Codes bei Verwendung der gleichen Tinte. Der Symbolkontrast ist einer der entscheidenden Kriterien für die Bewertung der Codes und ist abhängig von der Farbdichte der Tinte und dem Weißgrad des Kartons.

Ein weiterer Parameter, der den Kontrast des Druckbilds beeinflussen kann, ist die Eindringtiefe der Tinte in das Substrat. Verbleiben die farbgebenden Komponenten der Tinte (Pigmente bzw. Farbstoff) auf der Oberfläche des Substrats, kann bei der vorliegenden Kombination aus Tinte und Substrat der theoretisch maximal mögliche Kontrast erreicht werden. Werden hingegen die farbgebenden Elemente der Tinte durch die flüssigen Komponenten in tiefere Bereiche der Oberfläche (für papierbasierte Substrate ist hier deren Strich gemeint) des Substrats getragen, kann dies ein Durchschimmern der weißen Oberfläche des Faltschachtelkartons zur Folge haben, wodurch der Kontrast nicht optimal ist. In Abb. 2 ist eine Querschnittsaufnahme eines bedruckten Faltschachtelkartons dargestellt, an derer die Tinteneindringtiefe ausgewertet werden kann.

Darüber hinaus wird die Qualität der Codes ebenso von dem Spreit- und Wegschlagverhalten bzw. dem Eindringverhalten der Tinte in das Substrat maßgeblich beeinflusst.

Pharmapack, Paris
6. – 7. Februar 2019
Besuchen Sie uns:
Stand K22



CONTAINER CLOSURE INTEGRITY TEST

Innovative Lösungen für die pharmazeutische Industrie

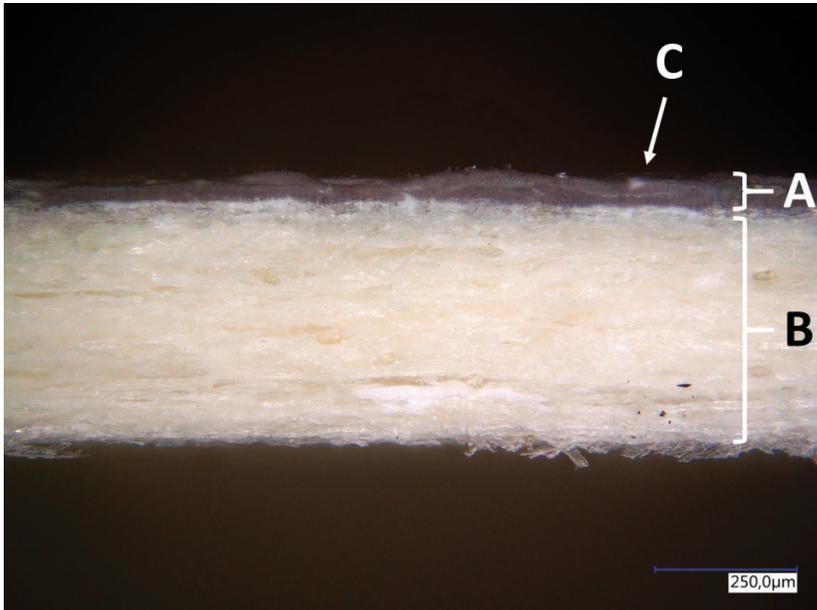
Pfeiffer Vacuum bietet Ihnen ein umfassendes Portfolio an Lösungen zur Integritätsprüfung von Primärverpackung, mit und ohne den Einsatz spezieller Prüfgase. Unabhängig davon, ob Sie eine hochempfindliche Prüfung im Labor oder verlässliche und schnelle Tests in Ihrer Produktion durchführen wollen, unsere Lösungen sind für verschiedenste Verpackungstypen wie Glas-Phiole, Spritzen, Plastikflaschen, Blister oder Infusionsbeutel einsetzbar.

- Höchste Sensitivität – Detektion von Defektgrößen bis zu 1 µm und kleiner
- Großer Messbereich – Grob- und Feinlecktest mit einer einzigen Lösung
- Einfache Handhabung – automatische Kalibrierung basierend auf rückführbaren kalibrierten Lecks mit eindeutigem „Go-/No-go“-Ergebnis
- Deterministische und zerstörungsfreie Prüfung mit Trendanalyse und „21 CFR part 11“-kompatibler Software
- „USP 1207“-kompatible Lösungen, einsetzbar für verschiedenste Verpackungstypen
- Prozessunterstützung für die GMP-Qualifizierung Ihres Prüfprozesses

Sie suchen eine perfekte Vakuumlösung? Sprechen Sie uns an:

Pfeiffer Vacuum GmbH · Headquarters/Germany · T +49 6441 802-0 · www.pfeiffer-vacuum.com

■ **Abbildung 2**



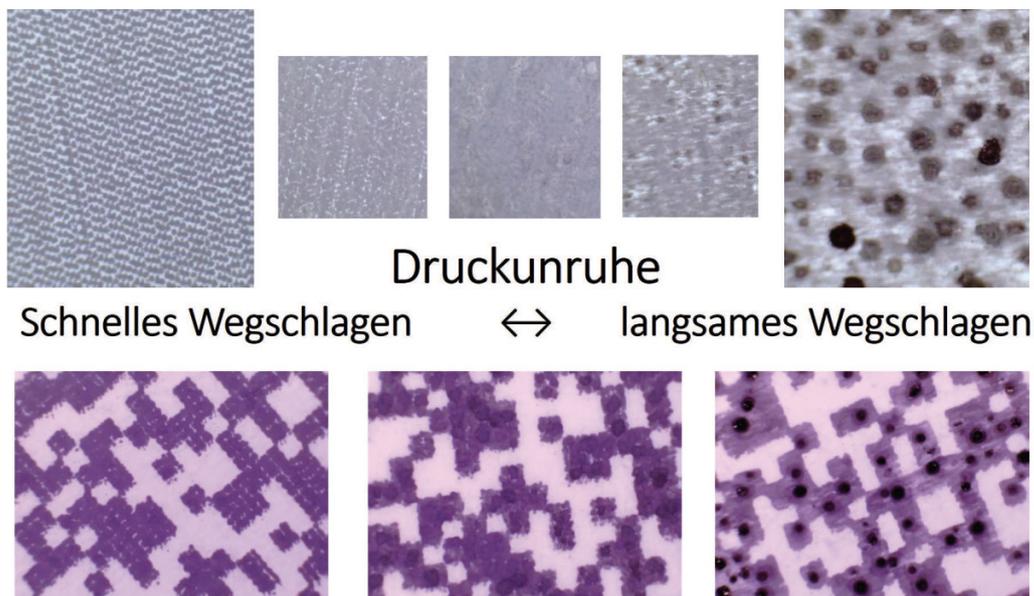
Querschnittsaufnahme eines bedruckten Faltschachtelkartons zur Bestimmung der Tinteneindringtiefe; A – Bereich der eingedrungenen schwarzen Tinte, B – Rohpapier, C – Missing Dot.

Sehr hohe Wegschlaggeschwindigkeiten, d. h. ein schnelles Eindringen der Tinte in das Substrat, können dazu führen, dass die Tinte auf der Oberfläche nicht optimal spreiten kann, die einzelnen Inkjettropfen

nicht zu einer Fläche verschmelzen und somit Fehlstellen in den Codes auftreten (Missing Dots, Abb. 3 linke Seite und Abb. 4) oder auch die tatsächliche Fläche der Module kleiner ist als die digital hinterlegte. Im

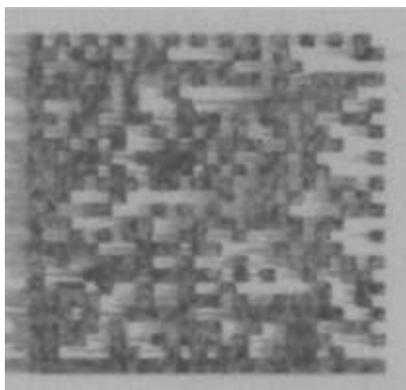
Gegenzug können geringe Wegschlaggeschwindigkeiten dazu führen, dass die flüssigen Komponenten der Tinte auf der Oberfläche stehen bleiben (Entstehung von „Tintenpfützen“) und sich die farbgebenden Bestandteile nach der Trocknung dort aufkonzentrieren. Beide Effekte führen zu Druckbildern mit einer erhöhten Druckunruhe (Abb. 3). Sowohl durch die hellen Fehlstellen als auch durch die dunkleren Bereiche („Tintenpfützen“) kann die Kontrasthomogenität der Codes beeinflusst werden und sich somit das Grading der Codes verschlechtern. Um die Druckunruhe zu quantifizieren, werden einem DataMatrix-Code entsprechende, vollflächige 10 mm² große Quadrate auf die Faltschachteln gedruckt. Diese Flächen werden mittels einer Software bildanalytisch ausgewertet. Der ausgegebene PSA-Index (Powerpektrum-Analyse) gibt Auskunft über den Grauwertverlauf innerhalb dieser Fläche und damit der Druckunruhe. In Abb. 5 sind beispielhaft 2 Druckbilder mit verschiedenen PSA-Indizes und demzufolge verschieden stark ausgeprägter Druckunruhe abgebildet.

■ **Abbildung 3**



Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Spreit- und Wegschlagverhalten der Tinte und der resultierenden Druckunruhe.

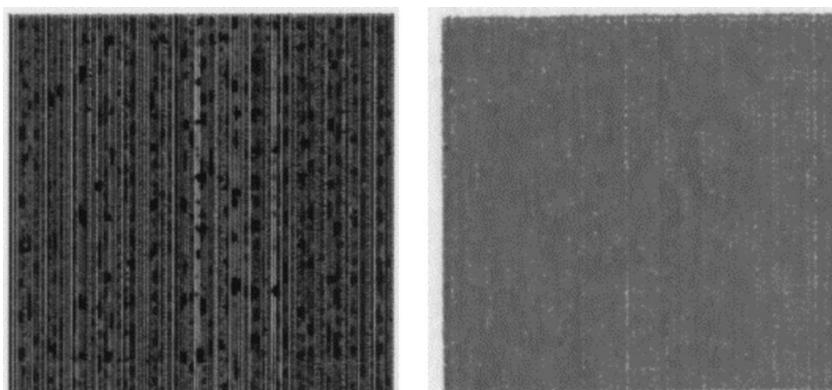
Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

■ **Abbildung 4**

Aufnahme eines verwischten DataMatrix-Codes.

Ein weiterer Aspekt, der die Lesbarkeit der Codes beeinflussen kann, ist dessen Wischfestigkeit. In Produktionsstätten können die auf die Faltschachteln gedruckten Codes nach der Markierung, z. B. durch den Kontakt mit Führungslinien oder nachfolgenden Faltschachteln, verwischt werden [4, 5]. Dies ist wiederum auf das Trocknungs- und Wegschlagverhalten der Tinte auf dem Substrat und somit auf deren Kompatibilität zurückzuführen. Wird die Tinte etwa in die Ruhezone um den Code übertragen, werden die Codes mit dem geringsten Grading bewertet und erreichen nicht die geforderte Mindestdruckqualität von 2(C) (Abb. 5). Geschieht das Verwischen der Tinte von den schwarzen Modulen zu den weißen Modulen im Code, wird die Modulation als Einzelparameter bei der Bewertung der Codes heruntergestuft und kann somit ebenfalls das finale Grading erheblich herabsetzen. In der oben angeführten Spezifikation des FFPI [5] wird eine Wischfestigkeit der Codes nach 0,3 s gefordert und hier auch das Mindestgrading von 2(C).

Die Druckqualität unmittelbar nach dem Drucken der Codes ist somit abhängig von der Kompatibilität der Tinte-Substrat-Kombination und sollte für die jeweils eingesetzten Materialien zuvor geprüft werden. Dadurch können mögliche Pro-

■ **Abbildung 5**

Vergleich der Druckruhe zweier Volltonflächen, die mit verschiedenen Tinten auf unterschiedlichen marktüblichen Faltschachtelkartons gedruckt wurden (links PSA-Index 276,2, rechts PSA-Index 13,1).

bleme bei der Codierung vorab erkannt und eventuell später auftretende Reklamationen abgewendet werden.

Beständigkeit der gedruckten DataMatrix-Codes

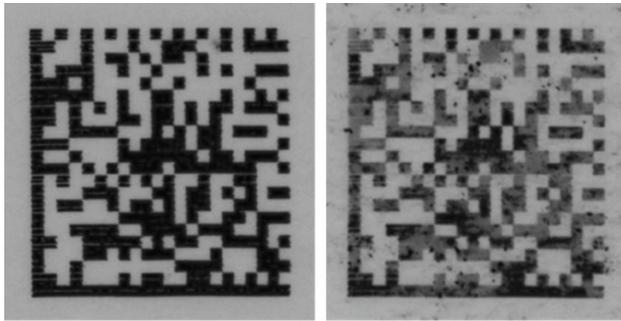
In der Delegierten EU-Verordnung 2016/161 [1] wird eine Lesbarkeit der Codes von mindestens 5 Jahren nach dem Inverkehrbringen der Medikamente gefordert. Definierte Lagerbedingungen für die Medikamente werden in der Verordnung nicht angegeben. Somit müssen verschiedene Einflussfaktoren auf die Lesbarkeit der Codes in Betracht gezogen und die Beständigkeit der Codes gegenüber diesen Einflüssen geprüft und bewertet werden. Während des Transports der Medikamente können durch Reibungsprozesse, z. B. zwischen verschiedenen Faltschachteln im Stapel oder in einer Umverpackung, die Lesbarkeit der Codes beeinflusst werden. Die Prüfung der Beständigkeit der Codes gegenüber Abriebprozessen bei relativ kleiner Gewichtsbelastung ist durch eine Scheuerfestigkeitsprüfung möglich. In Abb. 6 wurde der Einfluss auf die Lesbarkeit und das Grading des Codes anhand der Prüfung der Scheuerfestigkeit bewertet. Vor der Scheuerfestigkeitsprüfung wurde der Code mit dem besten Grading

bewertet. Durch das Scheuern wurden Teile der Farbe bzw. der bedruckten Oberfläche abgetragen und auf dem Substrat verteilt bzw. verwischt. Durch das Übertragen der Tinte in die fixen Muster und dem damit einhergehenden Kontrastverlust sowie dem Verwischen der Tinte in die Ruhezone um den Code wurde dieser mit 0(F), dem schlechtesten Grading, bewertet.

Ein weiterer Einflussfaktor ist die Beständigkeit der Codes gegenüber Lichtstrahlung. Da, wie bereits erwähnt, keine Lagerbedingungen für die Verpackungen in der Verordnung vorgegeben werden, muss auch die Lesbarkeit der Codes trotz einer Bestrahlungsbelastung, wie sie in realer Umgebung auftreten kann, gewährleistet sein. Die Qualität der Codes ist bei der Untersuchung der Lichtechtheit abhängig von dem Ausbleichen der Tinte aber auch dem Vergilben des Faltschachtelkartons [6]. In Abb. 7 ist die Entwicklung des Kontrasts und der daraus resultierenden Bewertung der Codes dargestellt. Die dazugehörigen Codes für Muster 1 sind in Abb. 8 dargestellt.

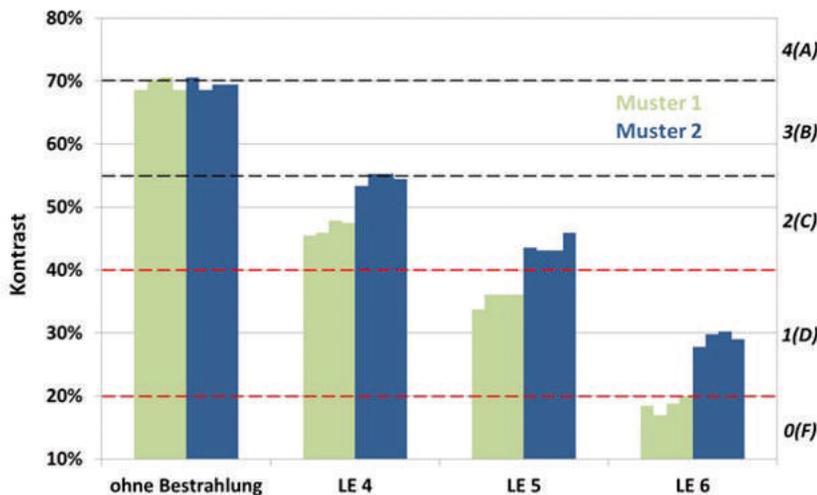
Bei der hier verwendeten Kombination von Tinte und Substrat tritt durch die Erhöhung der Beleuchtungsdauer ein starker Kontrastverlust auf. Dies führt dazu, dass der Code bereits nach der Beleuchtungsstufe LE 4 nur noch das Mindest-

■ **Abbildung 6**



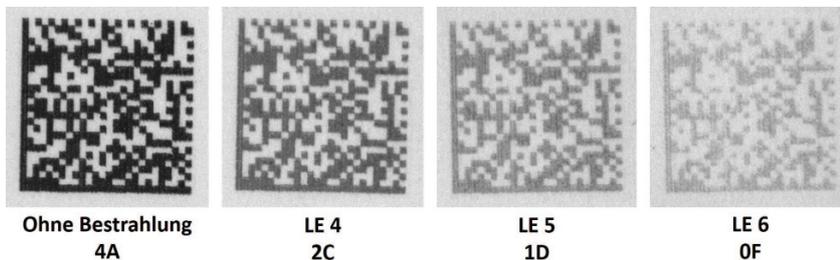
Prüfung der Scheuerfestigkeit eines Codes (links: vor der Prüfung – Grading: 4(A); rechts: nach 100 Scheuerhüben – Grading 0(F)).

■ **Abbildung 7**



Bewertung der Lichtechtheit und des Kontrasts zweier verschiedener Faltschachtelkartons (Muster 1 und Muster 2), die mit der gleichen Tinte bedruckt wurden.

■ **Abbildung 8**



Einfluss der Beleuchtungsintensität auf den Kontrast und das Grading desselben Codes nach verschiedenen Beleuchtungsstufen (ohne Bestrahlung, LE 4, LE 5 und LE 6).

grading erreicht. Nach den Beleuchtungsstufen LE 5 und LE 6 erreichen die Codes das Mindestgrading nicht mehr.

Zusammenfassung

Um den hohen Anforderungen der EU-Verordnung 2016/161 zu genügen, ist eine Prüfung der Kompatibilität der verwendeten Materialien, der Tinte-Substrat-Drucksystem-Kombination, unerlässlich. Die marktüblichen Tinten unterscheiden sich in ihrer Performance auf einem Faltschachtelkarton und vice versa z. T. erheblich und bestimmen die Qualität der Codes und damit die Marktfähigkeit des Produkts. Neben der EU-Verordnung für verschreibungspflichtige Medikamente, auf die sich im Beitrag bezogen wurde (2016/161), ist eine individuelle Codierung von Medizinprodukten in der EU-Verordnung 2017/745 festgeschrieben. Auch hier ist eine individuelle Markierung der Produkte mittels DataMatrix-Code vorgesehen. Für weitere Bereiche wie Lebensmittelverpackungen, Kosmetikprodukte und Agrarchemie ist eine individuelle Codierung im Gespräch und sollte ebenfalls vorab geprüft werden.

■ **LITERATUR**

- [1] Delegierte EU-Verordnung 2016/161. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0161&from=DE>
- [2] Beitrag der Tagesschau „Gefälschte Medikamente“. <https://www.tagesschau.de/wirtschaft/pharmacrime/pharmacrime-137.html#page=0&anim=slide>
- [3] ISO/IEC 15415:2011-12. <https://www.beuth.de/de/norm/iso-iec-15415/149086100>
- [4] PTS-Methode PTS-DF 103/2017 „Bewertung der Codierbarkeit von Faltschachtelkarton mit DOD-Inkjet-Druckern“
- [5] FFPI-Spezifikation, FFPI-SP 08/2017 „Pharmakarton“. https://www.ffpi.net/fileadmin/ffpi/Dokumente/Dokumentationen/FFPI-SP_08-2017_Spezifikation%20Pharmakarton.pdf
- [6] Brückner et al., „Lesbarkeit von DataMatrix-Codes“, Pharm. Ind. 80, Nr. 4, 500–505 (2018).

Korrespondenz:

M. Sc. Sebastian Beyer
 PTS Papiertechnische Stiftung
 Pirnaer Str. 37
 01809 Heidenau (Germany)
 e-mail: Sebastian.Beyer@ptspaper.de



Pharmazeutische Packmittel

Primär- / Sekundärpackmittel · Qualität · Regulatorische Anforderungen

Rimkus F R, Stieneker F (Hrsg.)

ISBN 978-3-87193-439-1

- 72,76 €
- 2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2017
- 15,3 x 23 cm, Softcover, 456 Seiten

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Kosmetikindustrie
- Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Maschinen- und Anlagenbauer
- Behörden / Überwachungsämter

Die überarbeitete und erweiterte 2. Auflage dieses Grundlagenwerks geht auf alle Fragen rund um Pharmazeutische Packmittel ein. Von den regulatorischen Anforderungen bis hin zum Einfluss von Primärpackmitteln auf die Stabilität eines Arzneimittels. Eigenschaften und Qualitätsanforderungen für die wichtigsten pharmazeutischen Primär-, Sekundär- und Tertiärpackmittel, wie z. B. Hütten- und Röhrenglas, Kunststoff, Elastomere, Alumi-

nium, Faltschachteln oder Pappe werden ausführlich erläutert.

Dr. iur. Martin W. Wesch informiert umfassend über die rechtlichen Aspekte bei der Packmittelherstellung und -verarbeitung, bei der Wareneingangskontrolle, der Kennzeichnung bis hin zum aktuellen Stichwort Arzneimittelfälschungen.

Neu in der 2. Auflage:

Glas-Delaminierung; Fehlererkennung mittels bildgebender Verfahren; Verpackung als Kontaminationsrisiko im Reinraum.

Ein nützliches Handbuch sowohl für Berufseinsteiger als auch für erfahrene Praktiker.

ECV · Editio Cantor Verlag

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974
eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

www.ecv.de

E-Scan MicroCurrent HVLD



VeriPac Vacuum Decay



pti

Proven Innovation for Non-destructive Leak Testing of Parenteral Packaging

Leading Edge Container Closure Integrity Test Equipment

PTI-Packaging Technologies and Inspection
+1.914.337.2005
www.ptiusa.com

ccit
a PTI affiliate

Chemin du Glapin 4
1162 St-Prex, Switzerland
contact@ccit.com
www.ccit.com
+41.21.805.0020