

AKP · Arbeitskreis Packmittel | M. Harl · O. Küttner · S. Lange

Qualitätssicherung
von pharmazeutischen
Packmitteln

Quality Assurance of
Pharmaceutical
Packaging Materials

Fehlerbewertungslisten für Sekundär- packmittel

6. Auflage 2017

Defect Evaluation Lists for Secondary Packaging Materials

6th Edition 2017



EDITIO CANTOR VERLAG

13

M. Harl, O. Küttner, S. Lange

Qualitätssicherung von pharmazeutischen Packmitteln

Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Sekundärpackmittel

Quality Assurance of Pharmaceutical Packaging Materials

Volume: Defect Evaluation List for Secondary Packaging Materials



AKP – Arbeitskreis Packmittel | M. Harl, O. Küttner, S. Lange

Qualitätssicherung von
pharmazeutischen Packmitteln

Quality Assurance of
Pharmaceutical Packaging Materials

Fehlerbewertungsliste für Sekundärpackmittel

Defect Evaluation List for Secondary Packaging Materials

6., überarbeitete Auflage 2017

6th revised edition 2017



EDITIO CANTOR VERLAG

13

Der Pharmazeutische Betrieb/The Pharmaceutical Plant

Band 13/Volume 13 – 6. Auflage/6th edition 2017

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 Packmitteln – Ausgabe: Fehlerbewertungsliste für Sekundärpackmittel

Quality Assurance of Pharmaceutical Packaging Materials – Volume: Defect Evaluation List for Secondary Packaging Materials

ISBN 978-3-87193-445-2

Diese nach dem heutigen Stand der Technik und des Wissens erstellte Auflage wurde federführend erarbeitet von Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Oliver Küttner (Shire Austria GmbH) und Sirko Lange (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH).

This edition according to the latest state of the art, was prepared by the responsible members Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Oliver Küttner (Shire Austria GmbH) and Sirko Lange (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH).

ECV • Editio Cantor Verlag on the internet <http://www.ecv.de>

© 2017 ECV • Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

© 2017 ECV • Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf (Germany). All rights, in particular those of duplication, distribution, and translation are reserved by the publisher without any limit in time. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of the publisher. The absence of the symbol ® after any name does not imply that this name is not under trademark protection.

Englische Übersetzung/ English translation: Michael Dollman, Berlin www.mido-scientific.de

Satz/Typesetting: Reemers Publishing Services GmbH, Krefeld

Druck/Printing: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

Die Ausarbeitung der Fehlerbewertungslisten erfolgt durch den Arbeitskreis Packmittel (AKP).

Der Arbeitskreis Packmittel (AKP) setzte sich zum Zeitpunkt der Drucklegung aus folgenden Mitgliedern der pharmazeutischen Industrie zusammen: Klaus Ebelle (Merck KGaA), Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Stephan Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), Dr. Alexander Jansen (Baxter Oncology GmbH), Oliver Küttner (Shire Austria GmbH), Dr. Matthias Wrobel (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG), Andreas Mrass (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), Doris Savic (Bayer Pharma AG), Pia Steigerwald (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG)

Das Autorenteam dankt herzlich allen Beteiligten für den geleisteten Aufwand, fachliche Hinweise sowie die Weitergabe praktischer Erfahrungen.

Anfragen und Anregungen können an den Verlag gerichtet werden (E-Mail: info@ecv.de).

Vorgängerausgabe:

Fehlerbewertungslisten für Sekundärpackmittel, Band 13, 5. Auflage 2009; Autoren: M. Harl, I. Henkel, A. Klement, K. Steinke
Änderungen gegenüber der Vorgängerausgabe: Grundlegende Überarbeitung des allgemeinen Teils (Kap. 1–7) nach dem aktuellem Stand der Technik und des Wissens, Ergänzungen in den Kap. 8–14

This Defect Evaluation List was prepared by Arbeitskreis Packmittel (AKP - Packaging Material Working Group).

At the time of printing the AKP was formed by the following representatives of the pharmaceutical industry:
Klaus Ebelle (Merck KGaA), Michael Harl (Roche Diagnostics GmbH), Stephan Horst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG),
Dr. Alexander Jansen (Baxter Oncology GmbH), Oliver Küttner (Shire Austria GmbH), Dr. Matthias Wrobel
(AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG), Andreas Mrass (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH),
Doris Savic (Bayer Pharma AG), Pia Steigerwald (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG)

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

Questions and/or comments regarding this volume may be directed to the publisher (Email: info@ecv.de).

Previous edition:

Defect Evaluation Lists for Secondary Packaging Materials, Vol. 13, 5th edition 2009; authors: M. Harl, I. Henkel, A. Klement, K. Steinke
Changes in comparison to the previous edition: Fundamental revision of the general part (chapter 1–7) based on the current state of knowledge and technology, specific additions in chapters 8–14

Inhaltsverzeichnis

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender	10	4.1 Allgemeine Erläuterungen und Berechnungs- grundlage für die Stichprobentabellen dieser Fehlerbewertungsliste	30
1.1 Grundlagen zu dieser Fehlerbewertungsliste	10	4.2 Aufbau der verwendeten Stichprobentabellen ..	30
1.2 Haftungshinweise	10	4.3 Annahmezah Ac und Annahmewahrscheinlichkeit L	32
1.3 Anwendbarkeitsvoraussetzung für AQL- fokussierte Stichprobenpläne	10	5. Stichprobentabellen	34
1.4 Null-Fehler-Strategie/Nachweis der Prozessfähigkeit	10	5.1 Stichprobentabelle für qualitative Prüfungen mit Standardstichprobenumfang, maximaler Stichprobenumfang n = 1 250 (abgeleitet von ISO 2859-1, Prüfniveau II, Tabelle 2-A)	36
1.5 AQL-Prüfungen und Qualitätsbewertung beim Hersteller bzw. Lieferanten	12	5.2 Stichprobentabelle für qualitative Prüfungen mit reduziertem Stichprobenumfang, maximaler Stichprobenumfang n = 500 (abgeleitet von ISO 2859-1, Prüfniveau II, Tabelle 2-C)	38
1.6 AQL-Sicherstellung und Qualitätsbewertung beim Verwender (Kunden)	12	5.3 Stichprobentabelle für aufwendige, zer- störende und quantitative Prüfungen mit Standardstichprobenumfang, maximaler Stichprobenumfang n = 125 (abgeleitet von ISO 2859-1, Prüfniveau S-4, Tabelle 2-A)	40
2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grund- regeln der WHO (GMP-Regeln), für die Herstellung von Sekundärpackmitteln	16	6. Stichprobentabellen: Hinweise für den Anwender	42
2.1 Produktion	16	6.1 Sicherstellung eines statistisch repräsentativen Musterzugs	42
2.2 Prüfungen	20	6.2 Festlegung der Stichprobenmenge eines ander- weitig statistisch repräsentativen Musterzugs ...	42
2.3 Änderungen (Material, Herstellverfahren, Prüfmethodik, Produktionsstandort)	22		
2.4 Verpackung	22		
2.5 Kennzeichnung	24		
2.6 Lieferantenstichprobe	26		
3. Grundplan für die Fehlerbewertung/ Fehlerklassifizierung/Festlegung von AQL-Werten	28		
4. Stichprobentabellen: Aufbau und Berechnungsgrundlage	30		

List of contents

1. Preamble/General notes for the user	11	4.1 General remarks and basis for the calculation of the sampling schemes in the defect evaluation list	31
1.1 Background to this Defect Evaluation List	11	4.2 Structure of the sampling schemes shown in this Defect Evaluation List	31
1.2 Disclaimer	11	4.3 Acceptance number A_c and probability of acceptance L	33
1.3 Premise for the use of AQL-based sampling schemes	11	5. Sampling schemes	35
1.4 Zero defect strategy/Verification of process capability	11	5.1 Sampling scheme for qualitative tests with a standard sample size, maximum random sample size $n = 1,250$ (derived from ISO 2859-1, test level II, scheme 2-A)	37
1.5 AQL controls and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier	13	5.2 Sampling scheme for qualitative tests with a reduced sample size, maximum random sample size $n = 500$ (derived from ISO 2859-1, test level II, scheme 2-C)	39
1.6 Ensuring the AQL and quality evaluation by the user (customer)	13	5.3 Sampling scheme for time-consuming, destructive and quantitative tests with a standard sample size, maximum random sample size $n = 125$ (derived from ISO 2859-1, test level S-4, scheme 2-A)	41
2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules) for the manufacture of secondary packaging materials	17	6. Sampling schemes: Notes for the user	43
2.1 Production	17	6.1 Use of part 1 of the sampling schemes (sampling size) to ensure a statistically representative sample	43
2.2 Inspection and testing	21	6.2 Use of part 1 of the sampling schemes (sampling size) to determine the sample size of otherwise representative sampling	43
2.3 Changes (material, manufacturing process, inspection and test methods, production location)	23		
2.4 Packaging	23		
2.5 Labelling	25		
2.6 Supplier's random sample	27		
3. Basic Scheme for Defect Evaluation/Classification of Defects/Definition of AQL Values	29		
4. Sampling schemes: Structure and basis for the calculations	31		

Inhaltsverzeichnis

6.3	Anwendung der Stichprobentabelle Teil 2 – Annahmezahlen (AQL-Prüfung)	44	12.1	Prüfvorschrift (PV) Nr.: SP 13.01	116
6.4	Anwendung der Stichprobentabelle/Hinweise für Rollenware (z. B. Etiketten oder Beilagen) ..	44		Bestimmung der Wisch- und Scheuerfestigkeit für bedrucktes Papier, Karton usw. in planer Form (System Dr. Dürner)	116
7.	Vorbemerkungen zu den Fehlerbewertungslisten	46	12.2	Prüfvorschrift (PV) Nr.: SP 13.02	118
7.1	Allgemeine Erläuterungen	46		Bestimmung der Haftfestigkeit von Druckfarben auf dem Druckträger, Klebestreifentest	118
7.2	Erläuterungen zu Fehlern der Fehlerklasse 1	46	12.3	Prüfvorschrift (PV) Nr.: SP 13.03	120
7.3	Erläuterungen zu eingrenzbaeren Fehlern (Fehlernestern)	48		Prüfung der Ablösbarkeit von Haftetiketten vom Trägermaterial	120
7.4	Erläuterungen zu systematischen Fehlern	48	12.4	Prüfvorschrift (PV) Nr.: SP 13.04	122
7.5	Erläuterungen zu Sichtprüfungen über Grenz- bzw. Referenzmuster	48		Messung der Klebekraft von Haftetiketten (in Anlehnung an die Finat-Testmethoden)	122
7.6	Erläuterungen zu den Fehlermerkmalen des Prüfmerkmals „Verpackung, Kennzeichnung, Anlieferung“	48	13.	Terminologie	126
7.7	Erläuterungen zur Behandlung von Blindenschrift	48	13.1	Maßangaben bei Standard-Faltschachteln	126
7.8	Erläuterungen zur Fehlernummer	48	13.2	Faltschachtel mit zwei Einsteckverschlüssen mit versetzten Klappen	127
8.	Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von Faltschachteln und Zuschnitten	50	13.3	Faltschachtel mit Einsteckverschluss mit Daumenausparung und Konterverschlusslasche sowie mit geklebtem Faltbodenverschluss	128
9.	Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von Etiketten	70	13.4	Ablaufrichtung für Etiketten (Rollenware).....	129
10.	Fehlerbewertungsliste für die Qualitätssicherung von Packungsbeilagen und Patientenbroschüren	90	13.5	Ausführungen von Packungsbeilagen	130
11.	Relevante DIN- bzw. DIN-ISO-Normen (Auswahl) ...	114	13.6	Falzarten von Packungsbeilagen.....	131
12.	Prüfvorschriften	116	13.7	Begriffe und Synonyme für Packungsbeilagen und Patientenbroschüren	132
	Vorbemerkung	116	14.	Hersteller- bzw. Lieferanten-Zertifikate.....	136
				Stichwortverzeichnis.....	140

List of contents

6.3	Applying the sampling schemes part 2 – acceptance numbers (AQL testing)	45	12.1.	Testing procedure (TP) no.: SP 13.01	117
6.4	Applying the sampling schemes: notes for roll goods (e.g. labels or leaflets)	45		Determination of the resistance of typography on printed paper, carton, etc. on flat sheets to wiping and abrasion (Dr. Dürner’s system)	117
7.	Preliminary remarks on the defect evaluation lists	47	12.2	Testing procedure (TP) no.: SP 13.02	119
7.1	General remarks.....	47		Determination of the adhesion of printing inks to the printed surface, adhesive tape test	119
7.2	Clarification for class 1 defects	47	12.3	Testing procedure (TP) no.: SP 13.03	121
7.3	Clarification for separable defects (clusters of defects)	49		Test of detachability of self-adhesive labels from their carrier material.....	121
7.4	Clarification for systematic defects	49	12.4	Testing procedure (TP) no.: SP 13.04	123
7.5	Remarks on visual inspections using limit or reference samples	49		Measurement of adhesive force of self-adhesive labels (according to the Finat test methods).....	123
7.6	Remarks on the defect characteristics of the attribute “packaging, labelling, delivery”	49	13.	Terminology	126
7.7	Remarks on the handling of embossed printing (Braille)	49	13.1	Dimensions for common glued cartons	126
7.8	Explanation of the defect number	49	13.2	Folding box with reverse tuck-in ends	127
8.	Defect evaluation list for the quality assurance of folding boxes and blanks	51	13.3	Folding box with tuck-in flap with thumb slot and locking flap and crash lock bottom	128
9.	Defect evaluation list for the quality assurance of labels	71	13.4	Direction of unwinding for labels (roll goods) ..	129
10.	Defect evaluation list for the quality assurance of package inserts and patient information leaflets	91	13.5	Types of package inserts	130
11.	Relevant DIN and ISO standards (selection)	115	13.6	Folding styles for package inserts.....	131
12.	Testing procedures	117	13.7	Terms and synonyms for package inserts and patient information leaflets	133
	Preliminary remark	117	14.	Supplier’s certificates.....	137
			Index		141

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

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 dieser Buchreihe, *Grundlagen für die Fehlerbewertungslisten von Packmitteln*.

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 aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik.

In diesem Werk zitierte Normen und Vorschriften gelten in der zur Drucklegung dieser Fehlerbewertungsliste jeweils gültigen 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 ggf. 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 Anwendbarkeitsvoraussetzung für AQL-fokussierte Stichprobenpläne

Fokus der Stichprobenpläne dieser Fehlerbewertungsliste ist das sog. AQL (AQL = Akzeptables Qualitäts-Limit oder Annehmbare Qualitätsgrenzlage, 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 Qualitätsmanagementsysteme 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 z. B. maximal zulässige Fehleranteile im ppm-Bereich (ppm = parts per million).

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 C_p - und C_{pk} -Werten (s. Band 12, *Grundlagen für die Fehlerbewertungslisten von Packmitteln*).

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 based on this ‘Defect Evaluation List’ should be conducted in conjunction with Vol. 12 of this series, *Principles for the Defect Evaluation Lists for Packaging Materials*.

1.2 Disclaimer

The Defect Evaluation Lists are recommendations which may be used as a basis for the quality specifications agreed between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier. They are freely available for anyone to use. The parties using them must make sure that they are correctly applied in each individual case. This Defect Evaluation List takes 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 editorial deadline, it should be negotiated between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier as to how one should proceed.

Application of the Defect Evaluation Lists is at the risk and responsibility of the reader. Liability on the part of the authors is excluded.

The 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 user (customer) and the manufacturer and/or supplier.

1.3 Premise for the use of AQL-based sampling schemes

The basis for the sampling schemes in this Defect Evaluation List is the AQL (AQL = Acceptable Quality Limit).

A condition for the use of this AQL-based sampling scheme is the existence of proof of a competent and controlled manufacturing process.

Such proof can be acquired in advance by means of a planned (statistical) process capability study or retrospectively by means of 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 becomes therefore less significant. It is replaced, for instance, by the maximum acceptable defect rates in the ppm range (ppm = parts per million).

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

The trend is therefore more towards monitoring of cosmetic defects and dimensional data inline. This requires a continuous statistical process control (SPC) and the calculation of the process capability by means of C_p and C_{pk} values (see Vol. 12, *Principles for the Defect Evaluation Lists for Packaging Materials*).

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

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

Im Zusammenhang einer derart nachgewiesenen Prozessfähigkeit wird v. a. 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 Stichprobenmengen in der Inprozessprüfung 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 aufrechtzuerhalten, die mindestens so gut ist wie die vom Verwender (Kunden) vorgegebene und von ihm i. d. R. 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 Freigabepfung 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 Risikoobergrenze des Verwenders (Kunden) definiert, eine gelegentlich vorkommende schlechte Lieferung (= ein schlechtes Prüflös) fälschlicherweise anzunehmen.

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

Angewandt auf die Stichprobe der Wareneingangsprüfung legen die AQL-Werte fest, ab welcher Anzahl gefundener schadhafter Packmittel beim Hersteller bzw. Lieferanten reklamiert werden kann.

Prüft der Verwender (Kunde) bei der Wareneingangsprüfung die gesamte Stichprobenmenge (Stichprobenprüfung nach der Stichprobentabelle für qualitative bzw. für aufwendige, zerstörende und quantitative Prüfungen mit Standardstichprobenumfang) und ist der zulässige AQL-Wert für eine Fehlerklasse überschritten ($i > A_c$), so ist der Verwender (Kunde) berechtigt, die Ware zurückzuweisen.

Wird ein Fehlermerkmal während der Verarbeitung festgestellt und ist dieses Fehlermerkmal im Prozess mit genügend hoher Sicherheit detektierbar, so entspricht die Überwachung in dem Verarbeitungsprozess für dieses Fehlermerkmal einer 100%-Prüfung.

Losgelöst von der statistischen Bedeutung des AQL könnte daher in diesen Fällen der AQL-Wert dazu dienen, eine Qualitätsbewertung der verarbeiteten Menge vorzunehmen.

Dies ist jedoch nur möglich, sofern der gefundene Fehleranteil bereits im Anlieferzustand vorgelegen hat. Eine derartige Qualitätsbewertung über den AQL-Wert ist nicht möglich, wenn der gefundene Fehleranteil durch den weiterverarbeitenden Prozess beim Verwender (Kunden) generiert worden sein könnte.

Kann der gefundene Fehleranteil auf den Anlieferzustand bezogen werden, kann der vereinbarte AQL-Wert mit dem gefundenen prozentualen Fehleranteil verglichen werden.

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

In the context of such a verified process capability, it is recommended above all that the user (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. This ensures an adequate degree of process capability.

1.5 AQL controls 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 monitoring and ensuring the delivery quality.

In such cases, the schemes listed in this work provide guideline values indicating which sample amounts should be tested by in-process controls and/or by final inspection.

The purpose of such AQL testing and quality evaluation by the manufacturer and/or supplier is to maintain a mean quality of the production process that is at least as good as the Acceptable Quality Limit (AQL) specified and, as a rule, also verified as acceptable by the user (customer).

For final inspections after completion of production, the manufacturer and/or supplier can reduce the size of the random samples if he can adequately ensure and document in some other way the required quality by means of correspondingly extensive in-process control data. In this case he is obliged to define on what internal acceptance statistics he has based his release inspection in order to be able to guarantee the level of quality defined by 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 Ensuring the AQL and quality evaluation by the user (customer)

By agreeing on 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 incorrectly accepted as good.

At the same time, the agreement of AQL values is an important prerequisite for defining the user's (customer's) quality requirements vis-à-vis the manufacturer and/or supplier.

Regarding the incoming goods inspection sample, the AQL values determine the minimum quantity of defective packaging units found necessary in order to submit a complaint to the manufacturer and/or supplier.

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

If a defect characteristic is determined during manufacturing and if this defect characteristic can be detected during processing with sufficiently high certainty, the monitoring during processing can be set equivalent to a 100% inspection for this defect characteristic.

Irrespective of the statistical significance of the AQL, in such cases the AQL value could be used to evaluate the quality level of the processed quantity.

However, this is only possible if the detected failure rate was already present at the time of delivery. Such a quality evaluation by the AQL value is not possible if the detected failure rate could have been generated during subsequent processing by the user (customer).

If the detected failure rate can be assigned to the delivered condition, the agreed AQL level can be compared to the detected percentage rate of defects.

1. Präambel/Generelle Hinweise für den Anwender

Übersteigt der gefundene prozentuale Fehleranteil den für das Fehlermerkmal vereinbarten AQL-Wert, kann dies die Grundlage sein, um einen noch nicht verarbeiteten Rest der Lieferung zu reklamieren oder ggf. zurückzuweisen.

Werden bei der Wareneingangsprüfung alternative 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 zu reklamieren.

1. Preamble/General notes for the user

If the detected percentage rate of a defect characteristic is higher than the specified AQL level, this might be considered grounds to make a complaint or even to reject the remainder of the delivery not yet manufactured.

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

If at least one defect of Defect Class 1 is found, the user (customer) also has the right to issue a complaint concerning the goods in any case.

2. GMP-Regeln

2. GMP-Regeln: Empfehlungen, orientiert an den Grundregeln der WHO (GMP-Regeln), für die Herstellung von Sekundärpackmitteln

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

2.1 Produktion

2.1.1 Herstellung

Die Herstellung pharmazeutisch verwendeter Sekundärpackmittel erfolgt nach den Qualitätsvereinbarungen gemäß der Fehlerbewertungsliste für Sekundärpackmittel und in Anlehnung an die GMP-Regeln der WHO.¹

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.

Sollten darüber hinaus bei bedruckten Packmitteln aufgrund technischer Gegebenheiten grundsätzlich Änderungen beim Packmittel-lieferanten notwendig sein (z. B. Kleberand-Code und Überfüllung), muss gewährleistet sein, dass die textlichen und grafischen Elemente des Packmittels weiterhin der Druckfreigabe entsprechen.

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 Sekundärpackmitteln 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 Rückverfolgbarkeit

Um im Falle von Qualitätsauffälligkeiten eine zielgerichtete Bearbeitung durch den Hersteller zu gewährleisten, wird empfohlen, dass der Verwender geeignete Maßnahmen zur Rückverfolgbarkeit (auch innerhalb weiterer Verarbeitungsschritte) trifft. Dies kann i. d. R. durch Dokumentation eindeutiger Identifikationsmerkmale, z. B. der Nummern der eingesetzten Paletten bzw. Gebindeeinheiten, erfolgen.

¹ www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en
Letzter Zugriff: 08.06.2017

2. GMP Rules: Recommendations based on the Principles of the WHO (GMP Rules) for the manufacture of secondary packaging materials

The following recommendations refer to the production of secondary packaging materials and describe the general basic principles.

2.1 Production

2.1.1 Manufacture

Secondary packaging materials for pharmaceutical purposes are manufactured according to the quality agreements based on the Defect Evaluation List for Secondary Packaging Materials and to the appropriate GMP Rules of the WHO.¹

Design and manufacturing of the packaging materials are defined by means of various 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 user (customer) and the manufacturer and/or supplier and implemented in appropriately modified documents or media. The change may only be implemented after approval and release of correspondingly updated documents or media.

If, in the case of printed packaging materials, technical reasons require systematic adjustment by the manufacturer (e.g. code on gluing flap, trapping), it must be ensured that the text and the graphic elements of the packaging material continue to be in accordance with the approved reference.

A defined standard of quality must be met.

Suitable technical, organisational 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 equipment is to be checked for its suitability and 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. The production process may consist of several mutually 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 secondary packaging materials the order quantity is often defined as the batch. The uniformity required by the specifications is to be ensured by careful monitoring of critical in-process parameters and regular evaluation of test data.

2.1.3 Traceability

In order to ensure the manufacturer's effective handling in the event of quality problems, it is recommended that the user takes the appropriate traceability measures (also within the subsequent processing steps). This can usually be achieved by documenting unique identifiers, e.g. the numbers of the pallets or container units used.

¹ www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en
Last access 08.06.2017

2. GMP-Regeln

2.1.4 Veredelung/Vergütung

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

2.1.5 Anforderungen

2.1.5.1 Anforderungen an die Materialien

Für die chemischen und physikalischen Anforderungen an Sekundärpackmittel gelten zwischen Verwender (Kunde) und Hersteller bzw. Lieferant als Bestellgrundlage vereinbarte Arzneibücher, nationalen und internationale Normen sowie die hier vorliegende Fehlerbewertungsliste in der jeweils gültigen Fassung.

So können folgende Vorgaben als Anforderungen in der jeweils gültigen Version definiert werden:

- Arzneibücher:
 - Ph. Eur., USP, JP
- Gesetzliche Vorgaben, Direktiven und Guidelines:
 - Deutschland: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFBG)
 - Deutschland: Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) „Kunststoffe im Lebensmittelverkehr“
 - EU: Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 2004 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen
 - EU: Einzelmaßnahmen für Gruppen von Materialien und Gegenständen, wie z.B. Richtlinie 2002/72/EG der Kommission in der aktuellen Fassung, oder, spätestens ab Januar 2016, Verordnung (EU) Nr. 10/2011 der Kommission über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen
 - EU: Richtlinie 94/62/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über Verpackungen und Verpackungsfälle

- EU: EMA „Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials“, CPMP/QWP/4359/03
- EU: EMA „Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products“, EMA/CHMP/QWP/49313/2005
- USA: Richtlinien der FDA (Food and Drug Agency), FDA title 21 CFR (Code of Federal Regulations), §§ 70–82 und §§ 170–190
- USA: FDA Guidance for Industry „Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics“
- USA: Anforderungen bzgl. Schwermetallen, Umwelttoxizität und Recyclingfähigkeit:²
 - 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)
- Allgemeine technische Normen (produktspezifische Normen s. Kap. 9):
 - 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 – (ISO 2859-1). www.beuth.de
 - DIN EN ISO 15378: Primärpackmittel für Arzneimittel – Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP) (ISO 15378). www.beuth.de

² Zugriff auf alle Links am 08.06.2017

2.1.4 Processing/Surface treatment

Procedures used in continuous production runs must guarantee a constant and uniform processing/surface treatment quality according to the current state of the art.

2.1.5 Requirements

2.1.5.1 Requirements for the materials

The chemical and physical requirements for secondary packaging materials are determined by the following standards and procedures in their current, valid editions: pharmacopeias, national and international standards agreed between the user (customer) and the manufacturer and/or supplier as well as this Defect Evaluation List.

For instance, the following specifications in their current versions may be defined as requirements:

- Pharmacopeias:
 - EP, USP, JP
- Legal regulations, directives and guidelines:
 - Germany: Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch, LFBG [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: Regulation (EC) No 1935/2004 of the European parliament and of the council of 27 October 2004 relating to materials and articles intended to come into contact with food
 - EU: Specific Regulations for groups of materials and articles such as Commission Directive 2002/72/EC as amended or, latest from January 2016 onwards, Commission Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food as amended
 - EU: Commission Directive 94/62/EC “Packaging and Packaging Waste”

- EU: EMA “Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials”, CPMP/QWP/4359/03
- EU: EMA “Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products”, EMA/CHMP/QWP/49313/2005
- USA: Regulations of the FDA (Food and Drug Agency), FDA title 21 CFR (Code of Federal Regulations), §§ 70 – 82 and §§ 170 – 190
- 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:²
 - 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)
- General technical standards
 - (product specific standards see chapter 9):
 - EN ISO 2859-1: Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection – (ISO 2859-1). www.beuth.de
 - DIN EN ISO 15378: Primary packaging materials for medicinal products – Particular requirements for the application of ISO 9001 with reference to Good Manufacturing Practice (GMP) (ISO 15378). www.beuth.de

² All links accessed on 08.06.2017

2. GMP-Regeln

2.1.5.2 Sauberkeit/Hygiene

Sekundärpackmittel müssen grundsätzlich von art- und prozessfremden Verunreinigungen frei sein. 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 Befolgung entsprechender Hygienevorschriften und festgelegter Verhaltensregeln sicherzustellen.

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

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 unter der Voraussetzung, dass Herstellverfahren, Qualitätssicherungsmaßnahmen und Prüfmethode bekannt und anerkannt sind, ersetzt werden.

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 und geben Anhaltspunkte über die bei einer Endprüfung zu prüfenden Prüfparameter (Beispiel 2).

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.