

Prüfmittelmanagement im GxP-regulierten Umfeld

Anforderungen & Umsetzung – Teil 1

Hansjörg Gutmann, Mario Meister, Dr. Susan Spiller •
Testo Industrial Services GmbH, Kirchzarten

Korrespondenz: Hansjörg Gutmann, Testo Industrial Services GmbH,
Gewerbestraße 3, 79199 Kirchzarten; **E-Mail:** HGutmann@testotis.de



Zusammenfassung

Dieser Beitrag zeigt die regulatorischen Anforderungen an das Qualitätsmanagement auf, aus denen sich auch die Vorgaben für ein Prüfmittelmanagementsystem ergeben. Betrachtet werden die DIN EN ISO 9001, die DIN EN ISO 13485, der PIC/S PI 011-3, der Leitfaden über Good Manufacturing Practice (GMP) der EU und der Guide Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) zum Kalibriermanagement. Grundlegende Aspekte hierbei sind Anforderungen wie eine Kalibrierung in regelmäßigen Abständen, die Rückführbarkeit, die Etablierung risikobasierter Kalibrierzyklen, die Dokumentation und Kennzeichnung von Prüfmitteln.

Zudem wird in einem Praxisbeispiel das Kalibriermanagement auf Basis des GAMP in einem Unternehmen aus der pharmazeutischen Industrie betrachtet. Wie können im praktischen Vorgehen die relevanten Behördenauflagen mit den wirtschaftlichen Zielen vereinbart werden?

Außerdem widmet sich der Beitrag den speziellen Anforderungen an ein automatisiertes Prüfmittelmanagementsystem. Im Vordergrund stehen hier die Anforderungen an Prozesssicherheit, Datenintegrität/Datensicherheit und das Risikomanagement im Produktlebenszyklus, die in einer risikobasierten Validierung betrachtet werden sollten.

Regulatorische Anforderungen an das Qualitätsmanagement

Ein funktionierendes Prüfmittelmanagementsystem und ein effizientes Kalibriermanagement sind nicht nur Voraussetzung für richtige Messungen und damit korrekte Entscheidungen in einem Unternehmen, sondern auch eine grundlegende Anforderung aus dem Qualitätsmanagement. Das Prüfmittelmanagement berücksichtigt dabei den gesamten Lebenszyklus des Messmittels – von der Beschaffung bis hin zur Außerbetriebnahme. Innerhalb dieses Lebenszyklus bildet die regelmäßige Rekalibrierung den Schlüssel für eine geeignete metrologische Rückführung. Die große Bedeutung dieser Thematik spiegelt sich in allen relevanten Qualitätsmanagementnormen und -leitfäden des Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Compliance-Umfelds wider.

deutung dieser Thematik spiegelt sich in allen relevanten Qualitätsmanagementnormen und -leitfäden des Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Compliance-Umfelds wider.

ISO 9001:2015

In der ISO 9001:2015 [1] wird im Kapitel „Ressourcen zur Überwachung und Messung“ die grundlegende Forderung nach einem systematischen Prüfmittel- und Kalibriermanagement insofern beschrieben, als dass „Organisationen die Ressourcen bestimmen und bereitstellen [müssen], die für die Sicherstellung gültiger und zuverlässiger Überwachungs- und Messergebnisse benötigt werden.“ Dies ist die Voraussetzung, um „die Konformität von Produkten und Dienstleistungen mit festgelegten Anforderungen nachzuweisen.“ (Kap. 7.1.5.1)

Key Words

- GxP-konformes Prüfmittelmanagement
- Kalibriermanagement
- GAMP
- Automatisierte Prüfmittelmanagementsysteme

gen mit festgelegten Anforderungen nachzuweisen.“ (Kap. 7.1.5.1)

Im Kontext der Anforderungen an die messtechnische Rückführbarkeit heißt es weiter: Das Messmittel muss „in bestimmten Abständen [...] gegen Normale kalibriert werden“ und „gekennzeichnet werden, um den [Kalibrier-]Status bestimmen zu können.“ (Kapitel 7.1.5.2)

ISO 13485:2016

Die relevante Qualitätsmanagementnorm ISO 13485:2016 [2] für den Bereich der Medizintechnik schreibt fest, dass „Messmittel [...] in festgelegten Abständen [...] kalibriert werden müssen“ sowie, dass „der Kalibrierstatus erkennbar“ sein muss und „die Gültigkeit früherer Messergebnisse bewertet und aufgef

zeichne[t]“ werden muss. (Kapitel 7.6)

EU-GMP-Leitfaden

Der EU-GMP-Leitfaden [3] macht die Vorgabe, dass

„für Produktions- und Kontrollzwecke im geeigneten Wäge- und Messbereich und mit der erforderlichen Genauigkeit arbeitende Waagen und Messgeräte zur Verfügung stehen [sollten]. [Diese] Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Geeignete Aufzeichnungen hierüber sollten aufbewahrt werden.“ (Kapitel 3.40 und Kapitel 3.41)

21 CFR 820 „Food and Drugs“

Der „Code of Federal Regulations“ 21 CFR 820: „Food and Drugs“ [4] fordert im Abschnitt „Inspection, measuring, and test equipment“, dass *„jeder Hersteller sicherstell[t], dass alle Inspektions-, Mess- und Prüfmittel einschließlich mechanischer, automatischer oder elektronischer Inspektions- und Prüfmittel für den jeweils beabsichtigten Verwendungszweck geeignet und*

in der Lage sind, gültige Ergebnisse zu liefern.“

Hierzu gehört, dass *„Kalibrierungsverfahren [...] spezifischen Anweisungen und Genauigkeits- und Präzisionsgrenzwerte umfassen“* und die *„verwendeten Kalibrierungsstandards nachvollziehbaren nationalen oder internationalen Standards entsprechen.“*

PIC/S PI 011-3

Im Leitfaden „PIC/S Good Practices for Computerised Systems in Regulated „GXP“ Environments“ [5] wird ausgeführt, dass, – wo notwendig – *„Prozessüberwachungssysteme vorhanden sein sollten“.*

Hierbei zum Einsatz kommende *„Mess-, Aufzeichnungs- und Kontrollgeräte sollten in angemessenen Zeitabständen anhand geeigneter Methoden kalibriert werden. Darüber sollten entsprechende Aufzeichnungen geführt werden.“* Gleiches gilt für die sog. „Instrumente der Qualitätskontrolle“.

Zusammenfassung der Anforderungen aus Sicht des Qualitätsmanagements

Die Summe der Normen und Leitfäden lässt sich zu folgender Kernanforderung an Prüfmittel im GxP-

Umfeld verdichten: Messmittel müssen in regelmäßigen Abständen und rückführbar auf (inter-)nationale Normale mit geeigneten Verfahren kalibriert werden.

Vor dem Hintergrund, dass z. B. der Zyklus risikobasiert gewählt werden muss und die Eignung eines Kalibrierverfahrens von der spezifischen Anwendung des Messmittels abhängt, wird aus dieser vermeintlich einfachen Anforderung schnell eine komplexe Managementaufgabe. Insbesondere bei einer großen Anzahl und Vielfalt von Prüfmitteln im Unternehmen ist dies der Fall. Aus diesem Grund empfiehlt sich die Etablierung eines Kalibriermanagements und die Nutzung von geeigneten Prüfmittelmanagementtools für Organisation und Dokumentation aller relevanten Informationen.

Praktische Umsetzung der Vorgaben bei der Kalibrierung von Prüfmitteln gemäß GAMP „Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management“

Ein Lösungsansatz, um die regulativen Vorgaben bei der Kalibrierung

Autoren



Hansjörg Gutmann

Hansjörg Gutmann ist Wirtschaftsingenieur und seit 2013 für Testo Industrial Services tätig. Als Prozessmanager im Bereich GxP-Services verantwortet er mit seinem Team die Automatisierung der Dienstleistungsprozesse rund um Kalibrierung, Qualifizierung und Validierung für Kunden im GMP-Compliance-Umfeld. Zudem ist er Referent der Seminare „GMP-gerechte Kalibrierung für Pharmazeuten“ und „Das Kalibrierzertifikat“ bei Testo Industrial Services.



Mario Meister

Mario Meister ist Physikingenieur und seit 2014 für Testo Industrial Services tätig. Als Leiter im Bereich GxP-Services und Fachexperte für den Schwerpunkt Kalibrierungen im Projektbereich verantwortet er alle Themen rund um die Kalibrierung. Zudem ist er Referent interner und externer Seminare zum Thema Kalibrierung und verantwortlich für die Befähigungskonzepte der Kalibriertechniker bei Testo Industrial Services.



Dr. Susan Spiller

Dr. Susan Spiller ist promovierte Chemikerin (Dipl.). Seit 2015 ist sie im technischen Außendienst der Testo Industrial Services GmbH als Qualifizierungsingenieurin in pharmazeutischen Unternehmen tätig. Sie verfügt über mehrjährige Erfahrung in der Durchführung, Konzeptionierung und Koordination von Validierungen/Qualifizierungen verschiedener computerisierter Systeme mit dem Schwerpunkt auf Datenintegrität und betreut als CSV-Beauftragte zahlreiche Softwarevalidierungsprojekte.

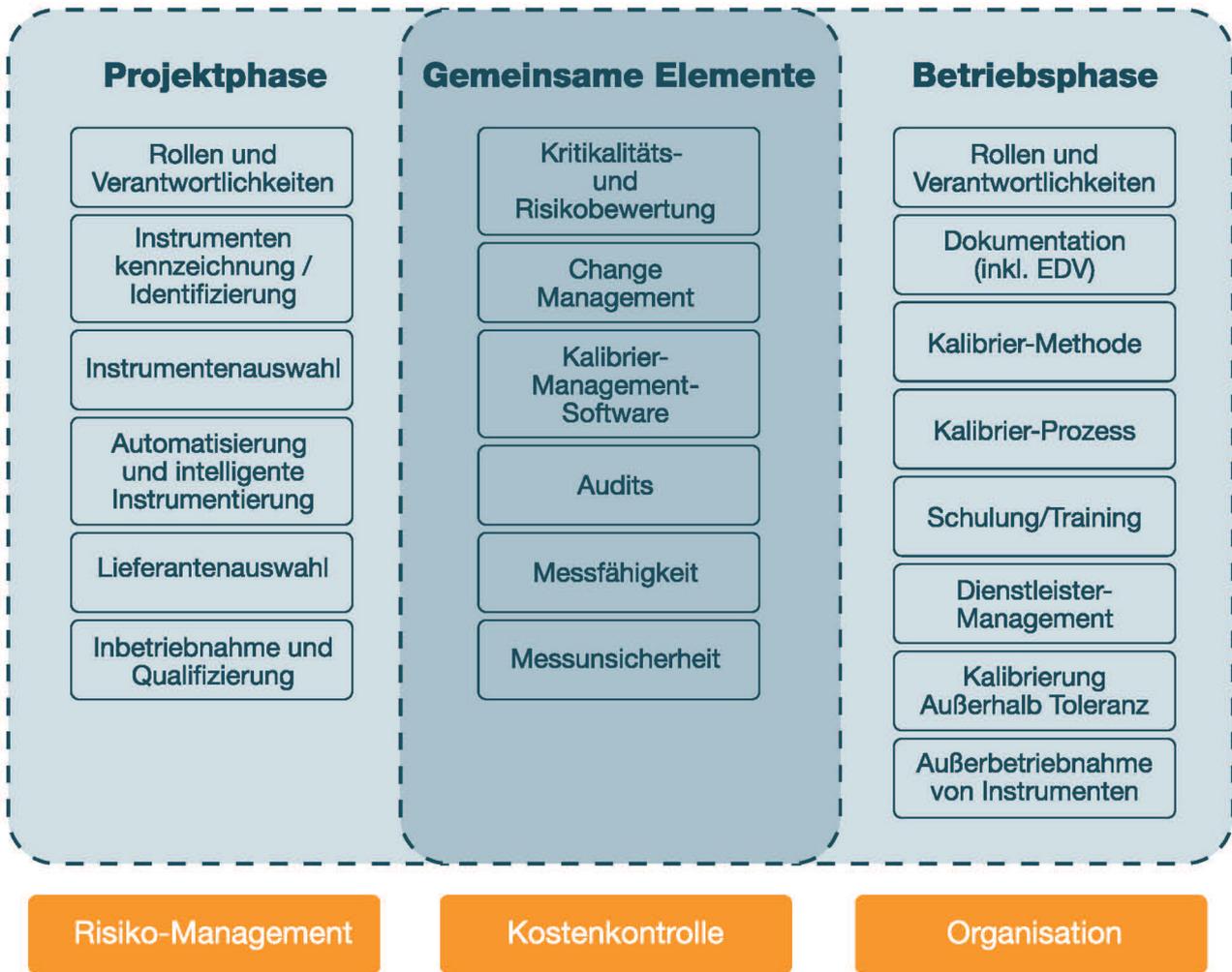


Abbildung 1: Lebenszyklusansatz nach GAMP „Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management“ (Quelle aller Abbildungen: Testo Industrial Services GmbH).

von Prüfmitteln zu erfüllen, ist das Vorgehen nach dem Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) „Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management“ [6], im Folgenden als GAMP bezeichnet.

Die Lebenszyklusphasen

Der GAMP umfasst alle auf die Prüfmittel bezogenen Prozesse und Systeme des Prüfmittelmanagements – von der Beschaffung bis zur Stilllegung (Lebenszyklus) – wie in Abb. 1 dargestellt.

Durch die *Kritikalitäts- und Risikobewertung*, die sowohl in der Projektphase als auch in der Betriebsphase grundlegend ist, soll die Kritikalität von Instrumenten bestimmt werden. Zu-

dem werden auf der Basis von Risikobetrachtungen die Kalibrierpflicht, die -grenzen und die -intervalle festgelegt. Damit ist sie der Schlüssel zu allen Kalibrieraktivitäten.

In Kapitel 7.4 des GAMP sind die Hauptforderungen bei der Durchführung der Kalibrierung während der Lebenszyklusphase eines Messmittels aufgeführt. Die Notwendigkeit einer periodischen Rekalibrierung wird z. B. durch die Drift begründet, die durch technische Komplexität und aufgrund bestimmter Umgebungsbedingungen auftreten kann. Der GAMP fasst wie folgt zusammen: Die Kalibrierbedingungen sollten bekannt, die Verfahren genehmigt, die Prüfeinrichtungen sollen rückführbar sein und alle

Kalibrieraktivitäten sollten durch geeignetes geschultes Personal durchgeführt werden. Der GAMP legt im Kapitel 5.5.3 ausdrücklich fest, dass ohne eine Angabe zur Messunsicherheit (MU) für jede Kalibrierung keine Rückführung vorhanden ist. Die messtechnische Rückführung wird hierbei definiert als Bezug eines Messergebnisses zu einer Referenz (z. B. nationale und internationale Standards), durch eine dokumentierte ununterbrochene Kette von Kalibrierungen, wobei jede Kalibrierung zur Messunsicherheit beiträgt. Die Unsicherheit wird mit der Länge der Rückführung größer. Zudem sollte die Testausrüstung genauer als das zu kalibrierende Messmittel sein.

Im Kapitel 1.5 wird zusätzlich darauf verwiesen, dass Verfahren erstellt und stetig aktualisiert werden müssen, welche sicherstellen, dass das vorhandene Equipment regelmäßig kalibriert wird, und dass diese Verfahren Angaben zu spezifischen Richtungen sowie Grenzen für Genauigkeit und Präzision beinhalten sollen. Diese Aufgabe kann ein geeignetes Prüfmittelverwaltungssystem übernehmen, das über entsprechende Erinnerungsfunktionen verfügt.

Projektphase Prüfmittelidentifizierung und Messtellenverwaltung

Die wichtigsten Punkte in der Projektphase des Kalibriermanagements sind die Prüfmittelidentifizierung und die Prüfung der Eignung der Prüfmittel. In einer bereits bestehenden Anlage (oder bei einem vorhandenen Prüfmittel) müssen alle vorhandenen Sensoren identifiziert und in einer geeigneten Dokumentationsbibliothek verwaltet werden. Die Prüfmittelverwaltung ist Teil des Prüfmittelmanagements und sollte durch eine geeignete validierfähige IT-Lösung abgedeckt werden. Bei der Anschaffung einer neuen Anlage (oder eines Prüfmittels) ist darauf zu achten, alle für den Prozess notwendigen Messgrößen messtechnisch abzubilden.

In nahezu allen Normen und Vorschriften wird auf die Messmitteleignung hingewiesen. Der GAMP hält in Kapitel 2 „Key Concepts and Terms“ zur Genauigkeit eines Prüfmittels fest, dass es eine genauere Präzision und Wiederholbarkeit haben sollte als das zu kalibrierende Instrument. Zudem muss die Kalibrierung des Prüfmittels auf einen nationalen oder internationalen Standard rückführbar sein.

Für die Beurteilung der Prüfmittelleignung gibt es gängige Verfahren, wie die (Mess-)Prüfmittelfähigkeitsanalyse. Wichtig bei der Auswahl eines Mess- oder Prüfmittels sind v. a. 2 Aspekte: die evaluierten Prozess- und Kalibrierparameter sowie die technische Genauigkeit der

Sensorik. Die Kalibrierung und Rekalibrierung der Sensorik, bzw. deren praktische Durchführung, werden hierbei leider häufig außer Acht gelassen. Der Sensor muss mit ausreichend Kabellänge ausgebaut werden können, das Kalibrierequipment muss vorhanden und das Kalibrierverfahren geeignet sein. Sonst können zusätzliche Kosten entstehen.

Die Festlegung der Toleranzen bei einer Kalibrierung muss risikobasiert getroffen werden. Wird eine Toleranz gefordert, die bei der Kalibrierung kleiner ist als die Messunsicherheit, so erhält man zwangsläufig ein nichtkonformes Prüfmittel, welches nicht im Prozess eingebunden werden kann. Dies kann zu einem Produktionsstopp oder einer Verzögerung durch dann notwendig werdende Umbaumaßnahmen führen. Liegt der Test-Uncertainty-Ratio (TUR)-Wert <1 , so befindet sich die Abweichung inklusive der Messunsicherheit außerhalb der vorgegebenen Toleranz. TUR-Werte sollten im Bereich 4–2 angestrebt werden.

Alle Sensoren – also Messtellen, Prüfmittel (überwachungspflichtige Messmittel) und Testhilfsmittel (nichtüberwachungspflichtige Hilfsmittel) – sollten in einem validierfähigen Verwaltungstool dokumentiert werden, und im Anschluss sollte ihre Kritikalität betrachtet werden. Wichtige Aspekte sind die Prüfmittelidentifizierung (Typ, Hersteller usw.), die Prozessparameter (Arbeitsbereich, Prozessgenauigkeit usw.), die Voreinstufung (kalibrier- oder eichrelevant usw.), die Kalibrierungsinformationen (Kalibrierpunkte, Toleranzen usw.) und die Alarmspezifikationen (Alarmgrenzen usw.).

Best Practice Temperatursensor

Betrachtet man als Beispiel einen Temperatursensor in einem Materiallagerungstank, dann könnten die Informationen zur Genauigkeitsforderung in der Messtellenverwaltung folgendermaßen aussehen: Bei einer erlaubten Lagerung des Mediums zwischen 10 °C und 30 °C wird das Lager konstant auf 20 °C temperiert.

Der Sensor hat eine Genauigkeit von ca. $\pm 0,1$ K. Hier wäre mit der Toleranz von ± 1 K als Kalibriergrenze das 10-fache der Genauigkeit angestrebt. Die Prozessgrenze könnte in diesem Fall ebenfalls um das 10-fache größer sein (± 10 K). Der Sensor wäre demnach geeignet. Im Normalfall würden die Prozess- und Kalibriertoleranzen häufig kleiner sein. Wichtig ist, dass auf ausreichend Spielraum geachtet wird und nicht von vornherein „so genau wie möglich“ als Orientierung angesetzt wird. Der GAMP empfiehlt, „so genau wie nötig“ als Kompromiss zwischen Prozessfähigkeit und Wirtschaftlichkeit des Prozesses anzusetzen.

Messtellenrisikoanalyse

Nach der Aufnahme der Messmittel in ein geeignetes Verwaltungstool (Messtellenverzeichnis) muss im nächsten Schritt als Übergang von Projekt- zu Betriebsphase die Kritikalität des Messmittels ermittelt werden. Der GAMP gibt eine Unterteilung der Prüfmittel in Form einer Kategorisierung vor, um als Unternehmen basierend auf einer Risikobetrachtung eine kosteneffizientere Prüfmittelverwaltung zu erhalten, welche den Prozess dennoch gleichbleibend robust hält. Im Kapitel 5.1 wird definiert, dass das Criticality Risk Assessment (CRA) die Auswirkungen des Instruments bzgl. Produktsicherheit, -reinheit, -gleichheit, -stärke (Wirkstoff), -qualität, Anlagen- und Umgebungssicherheit sowie nach ihrer Effizienz für das Unternehmen betrachten sollte. Damit nimmt sie eine Schlüsselfunktion unter den Kalibrieraktivitäten ein, da auf dieser Grundlage die Grenzen und Frequenzen der nachfolgenden Kalibrierungen festgelegt werden.

Kapitel 5.1 weist auf viele zu betrachtende Faktoren hin, welche entscheidenden Einfluss auf die Risikobeurteilung des Messmittels haben könnten. Zusätzlich stellt es das wichtigste Element der Risikobetrachtung der Mess- und Prüfmittel dar. Hier findet sich eine aus 4 Kritikalitäten bestehende Kategorisierung.

rungsgrundlage. Sie unterscheidet zwischen den Auswirkungsbereichen, auf die ein Messmittel Einfluss haben könnte. Hieraus erfolgt die Kritikalitätseinstufung des Prüfmittels (die Erklärung der kalibrier- und nichtkalibrierpflichtigen Messmittel sind im GAMP erläutert) sowie die Regulierung des Kalibrierintervalls, um eine kosteneffiziente Prüfmittelverwaltung zu erstellen.

Kritikalitäten:

- I. Produktkritische Instrumente
- II. Prozess-, geschäfts- und systemkritische Instrumente
- III. Sicherheits- und umweltkritische Instrumente
- IV. Nichtüberwachungs-/nichtkalibrierpflichtige Instrumente

Die Vorteile des risikobasierten Ansatzes mit Fokus auf Risiko, Auswirkung und Fehlervermeidung liegen in der Kostenkontrolle durch Aufwandsminimierung, der Senkung des Zeitaufwands, effizientere Kalibrierung und Wartung, frühere Fehleridentifizierung und Fehlervermeidung.

Zur Risikobetrachtung gehören ebenfalls die Kalibrier- bzw. Rekalibrierintervalle. Die Prozessanforderungen bestimmen neben der Spezifikation des Messgeräts auch die Zuordnung der Instrumentierung in eine der 4 erwähnten Kategorien. Hierfür liefert der GAMP im An-

hang 1 des Dokuments „Worked Example Showing Tolerance“ ein grobes Schema. Zur Spezifikation sei erwähnt, dass generell aus dem GAMP gefordert wird, dass die einzusetzende Messtechnik genauer sein sollte als die Prozessanforderung. Es gilt dennoch, die notwendige Genauigkeit der Messtechnik anhand der Kritikalität des Prozesses abzuschätzen.

Best Practice Temperatur- und Drucksensor

Im Beispiel des Temperatursensors wird zusätzlich ein am Tank befindliches analoges Druckmanometer betrachtet, welches angibt, ob der Tank unter Druck steht. Beide Sensoren (Druck und Temperatur) werden als kalibrierpflichtige Sensoren identifiziert, jedoch unterschiedlich eingestuft. Der Temperatursensor wird als prozesskritisch in Kategorie II eingestuft, da eine falsche Temperaturlage zur Änderung der Materialeigenschaften führen könnte und im anschließenden Prozess zu mangelhafter Ausschussware führen würde. Die erwähnte Nachprüfung verhindert eine Eingruppierung in die patientenkritische Kategorie I. Das Druckmanometer dient als Schutz für den Mitarbeiter, um das Öffnen des Materialbehälters zu verhindern, wenn dieser unter Druck steht. Es

wird als sicherheitsprüfpflichtiges Instrument in Kategorie III eingestuft.

Die Betrachtung des Kalibrierintervalls könnte hierbei wie folgt aussehen: Der Temperatursensor hat durch den nachgeschalteten Prozess einen niedrigen Einfluss auf die Patientensicherheit, ist jedoch ein neues Produkt im Unternehmen. Es sind keine historischen Daten vorhanden, weshalb die Risikoklasse II ermittelt wird (detaillierte Erläuterung der Risikoklassen s. GAMP). Ein Fehler am Sensor kann nur durch den nachfolgenden Prozess detektiert werden, so ergibt sich für das erste Kalibrierintervall eine Dauer von 3 Monaten. Dieses kann später sukzessive auf 1 Jahr verlängert werden, basierend auf den gesammelten Daten. Das Druckmanometer hat ebenfalls einen niedrigen Einfluss auf die Patientensicherheit. Dieser Typ wurde bereits mehrfach verbaut und der Hersteller empfiehlt eine jährliche Rekalibrierung. Das Druckmanometer wird in Risikoklasse III eingestuft; da ein Fehler an diesem Manometer nur sehr schwer detektierbar ist, wird das Kalibrierintervall auf ein halbes Jahr festgelegt. Die sukzessive Verlängerung des Kalibrierintervalls auf die empfohlenen Herstellerangaben ist umsetzbar.

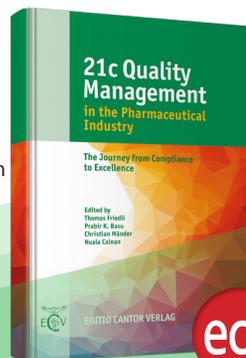
Teil 2 dieses Beitrags wird in Ausgabe 1/2023 erscheinen.

Chefredakteur: Claudius Arndt, Leitender Redakteur: Jens Renke. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 7525-940 120. E-Mail: redaktion-tp@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH. Alle Rechte vorbehalten.

21c Quality Management in the Pharmaceutical Industry

Zielgruppen:

- Top-Management in der pharmazeutischen, kosmetischen und chemischen Industrie und Zulieferindustrie
- Management in der Qualitätssicherung / QA und Operational Excellence
- Universitäten / Fachhochschulen
- Unternehmensberatungen
- Behörden
- Verbände / Organisationen



ISBN 978-3-87193-457-5

- 95,23 €
- 1. Auflage 2018
- 288 Seiten, 17 x 24 cm, Softcover
- Friedli, T; Basu, P K; Mänder, C; Calnan, N

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

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