

LOUNGES 2024

# GMP-gerechte Kalibrierung

26.04.2024

[www.testotis.de](http://www.testotis.de)

# AGENDA

- ▶ **Definition und regulative Anforderungen an Kalibrierungen**
- ▶ Begrifflichkeiten der Kalibrierung und Konformitätsaussage
- ▶ Definition kritischer Messstellen/  
Messstellenrisikoanalyse (MRA)

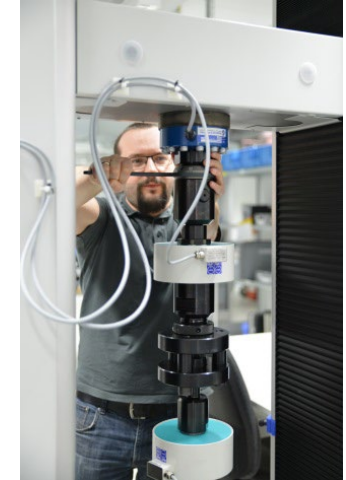
# Datenerfassung in der Pharmaproduktion

## Warum wird kalibriert?

- ▶ Prozessführung in der Pharmaproduktion erfordert die Erfassung von Daten
  - Verarbeitung der Daten, u.a. Prozesssteuerung
  - → Gewährleistung hoher Produktqualität
- ▶ Daten verlässlich und warum?
- ▶ Kalibrierung gewährleistet zuverlässige Messergebnisse (retrospektiv)
  - Systeme, die direkt auf die Produkt- und Prozessqualität Einfluss nehmen, sind kalibrierpflichtig
  - Basis für fehlerfreie Produktion
  - → Eindeutige Vergleichbarkeit im Unternehmen und zum Kunden
  - → schafft und fördert Vertrauen
  - bietet Sicherheit
- ▶ Vorbeugende Maßnahme; vermeidet Fehlleistungskosten
  - Voraussetzung für richtige Entscheidungen
  - → **spart Zeit und Geld** (auf lange Sicht)

# Was versteht man unter Kalibrierung?

- ▶ **Vergleich Messwert mit richtigem Wert**
  - bei vorgegebenen Bedingungen
- ▶ Dokumentieren der Abweichung
- ▶ Berechnung der Messunsicherheit
- ▶ Kennzeichnen des Kalibrierstatus (**Kalibriermarke**)
- ▶ wichtiger Bestandteil der GMP-regulierten Industrie
- ▶ **Nachweispflicht bei der Produzentenhaftung**
  - gemäß DIN/ISO 900x, DIN/ISO 900x:2000, ISO TS 16949, QS 9000, VDA 6.1, GMP, VDI 2083, ISO 14644, HACCP, LMHV...



**Denn: Mess- und Prüfmittel müssen regelmäßig behördentauglich überprüft werden!**

# Richtlinien zur Überwachung und Messung



- ▶ **3 goldene Regeln** für regelmäßige Kalibrierung:
  1. auf **internationale und nationale Normale zurückgeführt** (= Traceability/Rückführbarkeit)
  2. aktuellen Kalibrierstatus kennzeichnen
  3. Kalibrierergebnisse aufzeichnen (Zertifikate/Messprotokolle)
  
- ▶ → Sicherstellung gültiger und zuverlässiger Überwachungs- und Messergebnisse
  - Konformität von Produkten mit festgelegten Anforderungen nachweisen

## Pharma-Branche

- ▶ EG-GMP Leitfaden, Kapitel 3.41
- ▶ FDA: Code of Federal Regulations, §211.160
- ▶ ISO 9001:2015 Kapitel 7.1.5
- ▶ GAMP
- ▶ ISO 13485 Medizinprodukte

## Automobilbranche

- QS 9000
- IATF 16949

# Unterschied Kalibrierung und Justage

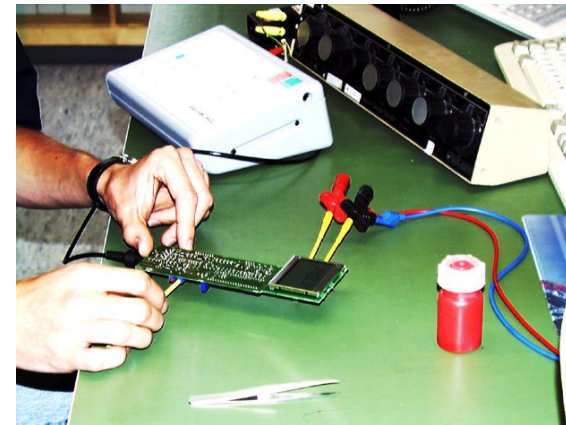


## Kalibrierung

- ▶ Messabweichungen am fertigen Messgerät **feststellen**
- ▶ **kein technischer Eingriff**

## Justage

- ▶ **Einstellen** und Abgleichen auf kleinstmögliche Abweichung zum richtigen Wert
- ▶ **Eingriff am Messgerät erforderlich**



# Justagegrenzen und warum frühzeitig justieren?



- ▶ Ursachen / Gründe für Justagen:
  - ermittelter Wert eines Sensors außerhalb zul. Akzeptanzgrenzen? → kann durch Justage korrigiert werden
  - Drift
    - Alterung Messtechnik
    - Temperaturdrift (durch äußere/innere Temperatur/-änderung)
    - Manuelle Manometer: Drift durch Alterung der Messmembran möglich
  
- ▶ Festlegung von Aktionsgrenzen (prozentuale Ausschöpfung zulässiger Abweichung)
  - Ermöglichung von „Zukunftsjustagen“, mit Rücksicht auf mögliche Drifts
  - Vermeidung von Abweichungen bei zukünftigen Kalibrierungen
  - Andernfalls: Abweichung bei Kalibrierung („Justage notwendig“)
    - → bedeutet auch immer Dokumentation einer Abweichung im GMP-Sinne

# Anforderungen an ein Kalibrierlabor / DIN EN ISO/IEC 17025

- ▶ Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (ISO/IEC 17025:2017):
- ▶ als Ergebnis der Umsetzung von ISO/IEC Guide 25 und EN 45001, die sie beide ersetzt hat

Mitgeltende deutsche Normen sind:

- ▶ **DIN EN ISO 9001**
- ▶ DIN EN ISO 9002
- ▶ DIN EN ISO 45020
- ▶ und das VIM (= Internationales Wörterbuch der Metrologie)

**Akkreditierungsstellen, welche die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien anerkennen, sollten diese internationale Norm als Grundlage für ihre Akkreditierungen nutzen.**



# Institutionen des Mess- und Kalibrierwesens in Deutschland



Physikalisch Technische Bundesanstalt



Deutsche Akkreditierungsstelle



Deutscher Kalibrierdienst



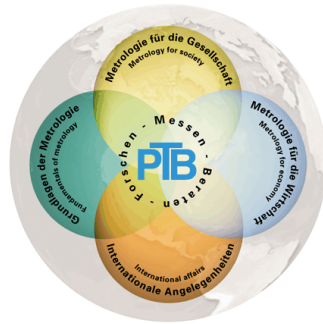
Deutsche Eichämter



# Institutionen des Mess- und Kalibrierwesens in Deutschland

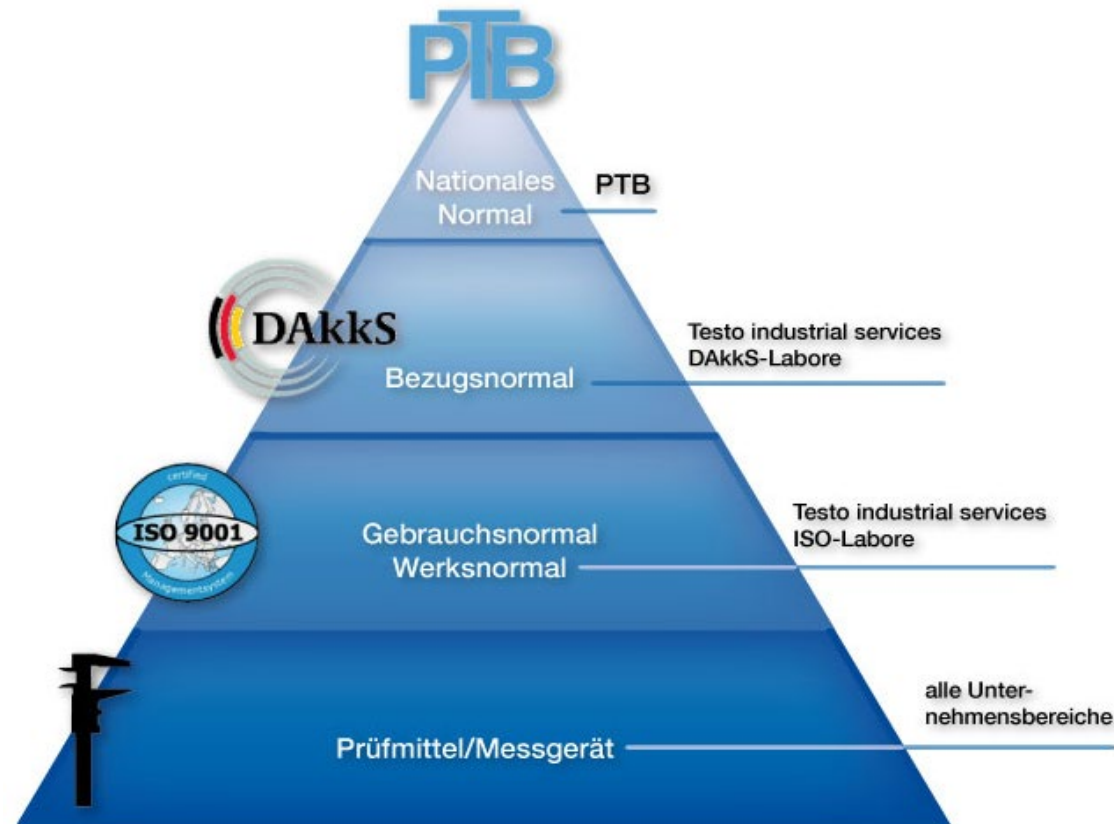


**PTB**  
Physikalisch  
Technische  
Bundesanstalt



# Rückführbarkeit/Rückverfolgbarkeit

- ▶ **Messergebnisse** durch eine ununterbrochene **Kette** von Kalibrierungen auf nationale oder internationale **Normale** beziehen



# Unterschiede DAkkS- und ISO-Kalibrierungen



## DAkkS-Kalibrierung

- ▶ höchste Zuverlässigkeit
- ▶ vor Gericht verbindlich
- ▶ unter staatlicher Aufsicht
- ▶ internationale Gültigkeit
- ▶ ideal für:
  - Werksnormale
  - Pharmazie
  - Medizintechnik
  - Sachverständige

## ISO-Kalibrierung nach ISO 10012-1

- ▶ Prüfmittelüberwachung und Kalibrierung
  
- ▶ erfüllen Anforderungen von:
  - ISO 9001:2015
  - ISO 10012: 2004
  - GMP - FDA

# Unterschiede DAkkS- und ISO-Kalibrierungen



Welche Kalibrierung für welche Anwendung?

- ▶ Richtlinien verlangen für normale Prüfmittelkalibrierung an keiner Stelle eine DAkkS-Kalibrierung
- ▶ Es liegt somit beim Anwender, die geeignete Zertifizierungsart festzulegen
- ▶ **Aber:** Werks- und Gebrauchsnormale müssen höhere Genauigkeits- und Zuverlässigkeitsanforderungen erfüllen
  - → Kalibrierung in einem akkreditiertem Laboratorium nach DAkkS

# Dokumentation: Kalibrierzertifikat



## DAkkS-Zertifikat

Kalibrierlaboratorium für elektrische, mechanische, dimensionelle, thermodynamische, analytische und Durchfluss-Messgrößen  
 Calibration laboratory for electrical, mechanical, dimensional, thermodynamic, analytical and flow rate measured quantities

**testo**

**Kalibrierschein / Calibration Certificate**

erstellt durch das Kalibrierlaboratorium  
 issued by the calibration laboratory

Testo Industrial Services GmbH  
 Gewerbestraße 3  
 79199 Kirchzarten

Kalibrierzeichen  
 Calibration mark

**MUSTER**  
 D.K.  
 15070-01-01  
 2020-04

Gegenstand Object	testo 830-T4	Dieser Kalibrierschein dokumentiert die metrologische Rückführbarkeit auf nationale Normale zur Darstellung der Einheiten in Übereinstimmung mit dem internationalen Einheitensystem (SI). Die DAkkS ist Unterzeichnerin der multilateralen Übereinkommen der European co-operation for Accreditation (EA) und der International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) zur gegenseitigen Anerkennung der Kalibrierscheine. Für die Einhaltung eines angemessenen Frist für Wiederholung der Kalibrierung ist der Benutzer verantwortlich.
Hersteller Manufacturer	TESTO SE & Co. KGaA	
Typ Type	0560 8314	
Fabrikat/Serien Nr. Serial number	12301230	
Equipment Nr. Equipment number	1234567	
Prüfmittel Nr. Test equipment no.	---	
Auftraggeber Customer	Musterfirma GmbH DE12345 Musterstadt	
Auftragsnummer Order No.	123456 / 0520 0203	
Datum der Kalibrierung Date of calibration	15.04.2020	
Datum der Rekalibrierung Date of re-calibration	15.04.2021	

Dieser Kalibrierschein darf nur vollständig und unverändert weiterbetrieben werden. Auszüge oder Änderungen bedürfen der Genehmigung des ausstellenden Kalibrierlaboratoriums.  
 This calibration certificate may not be reproduced other than in full except with the permission of the issuing laboratory.

Datum  
Date

15.04.2020

Leiter des Kalibrierlaboratoriums  
Head of the calibration laboratory

Freigabe des Kalibrierscheins durch  
Approval of the certificate of calibration by

Max Mustermann  
Martina Musterfrau

Testo Industrial Services GmbH  
 Gewerbestraße 3  
 79199 Kirchzarten

Tel +49 7861 90901-8000  
 Fax +49 7861 90901-8010

www.testo.de  
 info@testo.de

1/3

## ISO-Zertifikat

**testo**

**Kalibrier-Zertifikat Calibration certificate**

**MUSTER**

Gegenstand Object	IR-Temperatur-Messgerät QuickTemp 860 T1	Hiermit bestätigen wir, dass das durchgeführte Kalibrieren des Messgerätesystems nach <b>ISO 9001:2015</b> sowie <b>ISO/IEC 17025:2017</b> erfolgt ist. Die Urkunden finden Sie auf <a href="http://www.testo.de">www.testo.de</a> . Die für die Kalibrierung verwendeten Messanrichtungen werden regelmäßig kalibriert und sind rückführbar auf die nationalen Normale der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) Deutschlands oder auf andere nationale Normale. Wo keine nationalen Normale existieren, entspricht das Messverfahren den derzeit gültigen technischen Regeln und Normen. Die für diesen Vorgang angefertigte Dokumentation kann eingesehen werden. Alle erforderlichen Messdaten sind in diesem Kalibrier-Zertifikat aufgelistet.
Hersteller Manufacturer	TESTO SE & Co. KGaA	
Typ Type description	0560 8601	
Serial Nr. Serial no.	---	
Inventory Nr. Inventory no.	---	
Prüfmittel Nr. Test equipment no.	---	
Equipment Nr. Equipment no.	12345678	
Standort Location	---	
Auftraggeber Customer	Musterfirma GmbH DE-12345 Musterstadt	
Kunden Nr. Customer ID no.	1234567	
Auftrags Nr. Order no.	123456 / 0520 0002	
Datum der Kalibrierung Date of calibration	27.04.2020	
Datum der empfohlenen Rekalibrierung Date of the recommended re-calibration	27.04.2021	

**Konformitätsaussage Conformity statement**

Messwert(e) innerhalb der zulässigen Abweichung<sup>1</sup>. Measured value(s) within the allowable deviation<sup>1</sup>.

Messwert(e) außerhalb der zulässigen Abweichung<sup>1</sup>. Measured value(s) outside of the allowable deviation<sup>1</sup>.

---

---

<sup>1</sup> Die ermittelte Messunsicherheit wurde nach EA-4-02 M:2013 mit einer Überdeckungsabrscheinlichkeit von 95% berechnet und enthält die Unsicherheit der Referenz, des Verfahrens sowie die Unsicherheit des Prüflings. Die Konformitätsaussage erfolgt in Anlehnung an ISO 14253-1:2017 auf Basis der Entscheidungsregel "Vertrauensniveau 50" gemäß 4. AA, 20120, DE.  
 The established measurement uncertainty was calculated according to EA-4-02 M:2013 with a coverage probability of 95% and contains the uncertainty of the reference, the method and the uncertainty of the unit under test. The statement of conformity is based on ISO 14253-1:2017 in accordance with the decision rule "Vertrauensniveau 50" (level of confidence 50) according to 4. AA, 20120, DE.

Dieser Kalibrierschein darf nur vollständig weiterbetrieben werden. Auszüge oder Änderungen bedürfen der Genehmigung des ausstellenden Kalibrierlaboratoriums. Kalibrierscheine ohne Unterschrift und Stempel haben keine Gültigkeit.  
 This calibration certificate may not be reproduced other than in full except with the permission of the issuing laboratory. Calibration certificates without signature and seal are not valid.

Stempel Seal

Fachverantwortlicher Supervisor  
 Bearbeiter Technician

Max Mustermann  
 Martina Musterfrau

Testo Industrial Services GmbH  
 Gewerbestraße 3  
 79199 Kirchzarten

Tel +49 7861 90901-8000  
 Fax +49 7861 90901-8010

www.testo.de  
 info@testo.de

Seite 1/2  
 Page

# GMP-GERECHTE KALIBRIERUNG

- ▶ Definition und regulative Anforderungen an Kalibrierungen
- ▶ **Begrifflichkeiten der Kalibrierung und Konformitätsaussage**
- ▶ Definition kritischer Messstellen/  
Messstellenrisikoanalyse (MRA)

## Vom Sensor zur Messkette



- ▶ Sensor:
  - jedes Messgerät
  - erfasst Messgröße als Eingangssignal → wandelt in Ausgangssignal um
  
- ▶ Messkette:
  - Reihe von Mess- und Hilfsgeräten mit Sensoren an Darstellung von Messsignalen beteiligt
  
- ▶ **Wichtig:** generell sind bei Kalibrierungen komplette Messketten von Sensoren (über evtl. Messumformer etc.) bis zu kalibrierrelevanten Anzeigen zu kalibrieren



# Begrifflichkeiten und Definitionen rund um die Kalibrierung

## Wahrer Wert

- ▶ ideeller Wert
- ▶ ideale Messung
- ▶ nicht ermittelbar



## Richtiger Wert

- ▶ „Bekannter“ Wert der Messgröße
- ▶ Abweichung vom wahren Wert vernachlässigbar
- ▶ Mittelwert aus einer Reihe von Messungen

# Begrifflichkeiten und Definitionen rund um die Kalibrierung

▶ **Genauigkeit (qualitativ):**

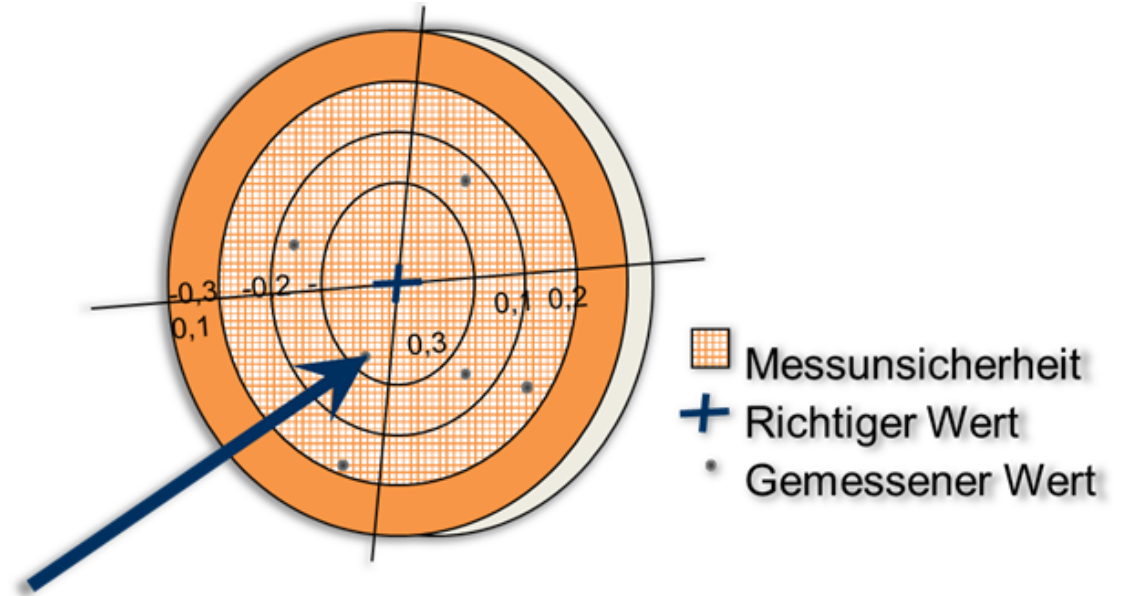
- Abweichung des Messwertes eines Messgerätes vom richtigen Wert (im Mittel)

▶ **Messtoleranz bzw. zulässige Abweichung:**

- Hersteller:
  - Bauartbedingter, spezifischer Parameter einer Messeinrichtung; bestimmt die mögliche Genauigkeit
- Kunde:
  - Spezifischer, ermittelter Prozessparameter

# Messunsicherheit - Definition

- ▶ Begriff „Unsicherheit“ eher negativ konnotiert
- ▶ **Genau das Gegenteil ist der Fall!**
- ▶ Drückt Vertrauensgehalt eines Messergebnisses aus
  - beschreibt einen Bereich, in dem der richtige Wert der Messung lokalisiert sein **muss**



# Messunsicherheit - Herleitung



- ▶ **Messgerät:** bauartbedingte spezifische **Messtoleranz**
  - Trägheit des Messaufnehmers, Anzahl der Digits in der Anzeige, etc.
- ▶ **Beeinflussung durch äußere Faktoren**
  - Umgebungstemperatur, relative Feuchte, etc.
- ▶ **Gesamtheit eines Messverfahrens/Verwendung von Hilfsmitteln → Instabilität**
  - Schwingverhalten, räumliche Verteilung im Becken, etc.
- ▶ **Zusammenfassend:** Verfahren, Messgerät, Umgebung, Messobjekt, Bediener
- Summe dieser Einflüsse auf die Messung = Gesamt-Messunsicherheit bzw. Messunsicherheitsbudget



# Bedeutung von Messunsicherheit und Abweichung



## Messunsicherheit

- ▶ **Qualität** der Kalibrierung
- ▶ beeinflusst durch Kalibriergegenstand, Messeinrichtungen, Messverfahren und Umgebungsbedingungen
- ▶ → je kleiner, desto besser Einflussfaktoren beherrscht

## Abweichung

- ▶ **Quantität** der Kalibrierung
- ▶ um welchen Wert die Messergebnisse der Messreihe vom richtigen Wert abweichen
- ▶ zufällige oder systematische Ursachen

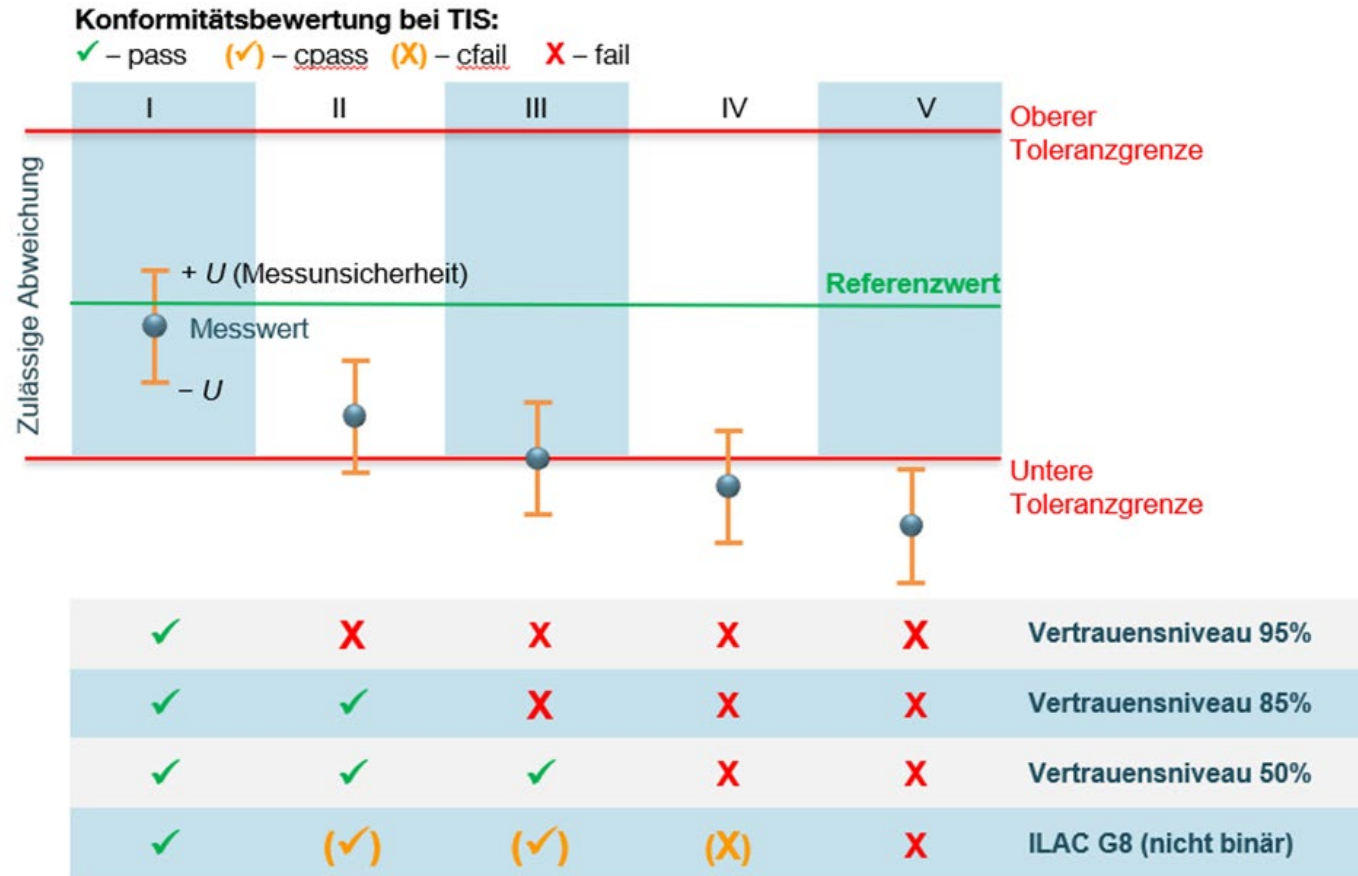
## Toleranz

- ▶ [akzeptabler] Bereich, in dem ein Messwert liegen darf (zulässige Abweichung)
- ▶ Messwerte außerhalb können mit Justagen korrigiert werden

## Konformität

- ▶ Übereinstimmung oder Nicht-Übereinstimmung der Messwerte mit definierter Toleranz
- ▶ je nach Einstufung inkl./zzgl. Messunsicherheit

# Konformität - Entscheidungsregeln bei Testo Industrial Services



- ▶ 95% entspricht 14253-1 Standard DAkKS-Kalibrierschein
- ▶ 50% entspricht Standard ISO-Zertifikat

# GMP-GERECHTE KALIBRIERUNG

- ▶ Definition und regulative Anforderungen an Kalibrierungen
- ▶ Begrifflichkeiten der Kalibrierung und Konformitätsaussage
- ▶ **Definition kritischer Messstellen/  
Messstellenrisikoanalyse (MRA)**

# Kalibriermanagement - Organisation

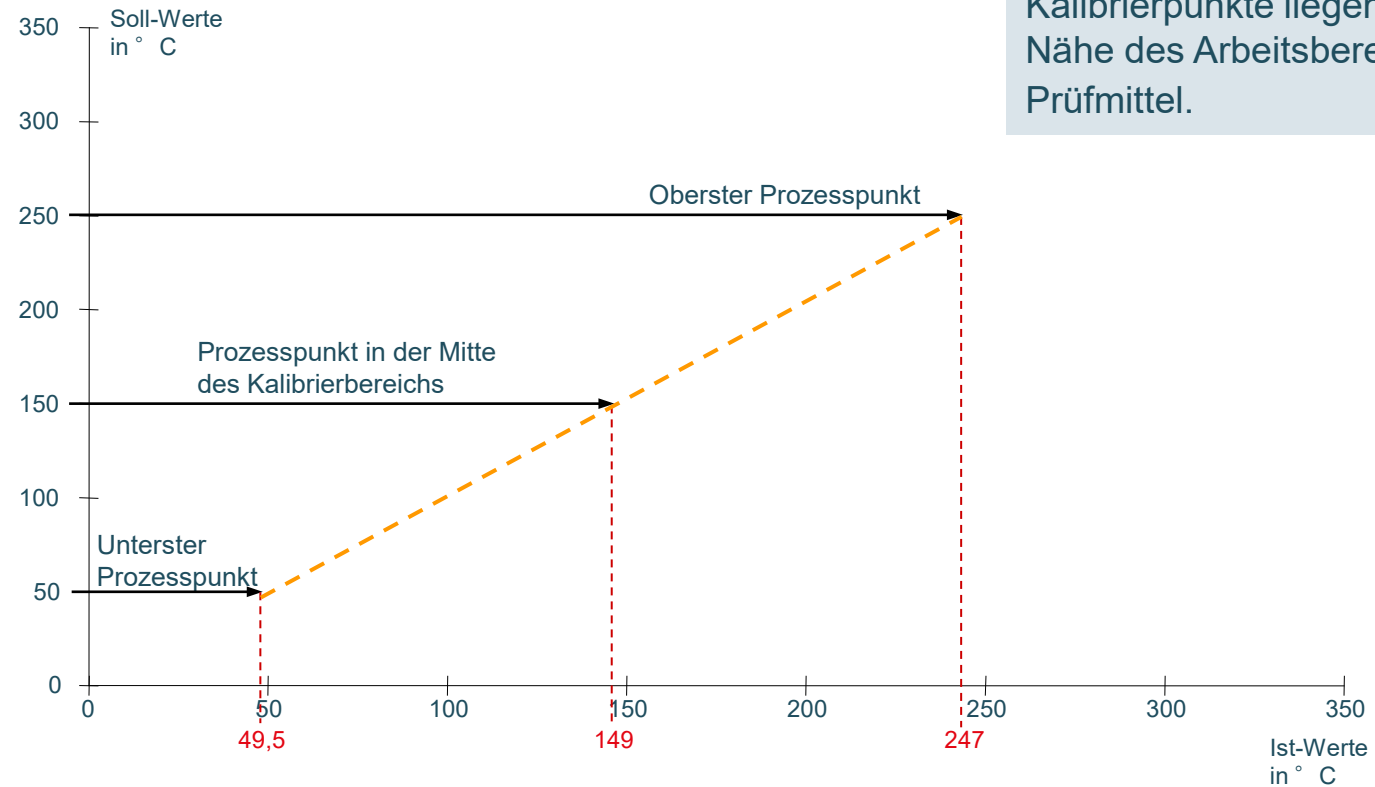
Identifizierung	▶ Übergeordnete Anlage; EMSR; Messaufgabe; Messkette; <b>MRA</b>
Prozessanforderung	▶ Arbeitsbereich; erf. Genauigkeit; <b>MRA</b>
Kritikalität	▶ Produkt-/Prozess-kritisch, betriebswirtschaftlich kritisch, sicherheitsrelevant, unkritisch; <b>MRA</b>
Einstufung	▶ Kalibrier-/Eich-relevant, Störmelde-relevant, Sicherheitsprüfungen erforderlich; <b>MRA</b>
Merkmale	▶ Typ; Messbereich; Genauigkeit; <b>MRA</b>
Kalibrierdaten	▶ Kalibrierpunkte; zul. Toleranz; Kalibrierintervall; Kalibrieranweisung; zul. max. MU; <b>SOP, QSA</b>
Grenzwerte	▶ Festlegung Warn- und Aktionsgrenzen und Art der Alarmierung; <b>MRA</b>



# Prozessanforderung / Kalibriergrenzen



- ▶ Arbeitsbereich
- ▶ Genauigkeit



Eine Kalibrierung sollte sich an der Praxis orientieren, d.h. die Kalibrierpunkte liegen in der Nähe des Arbeitsbereiches der Prüfmittel.

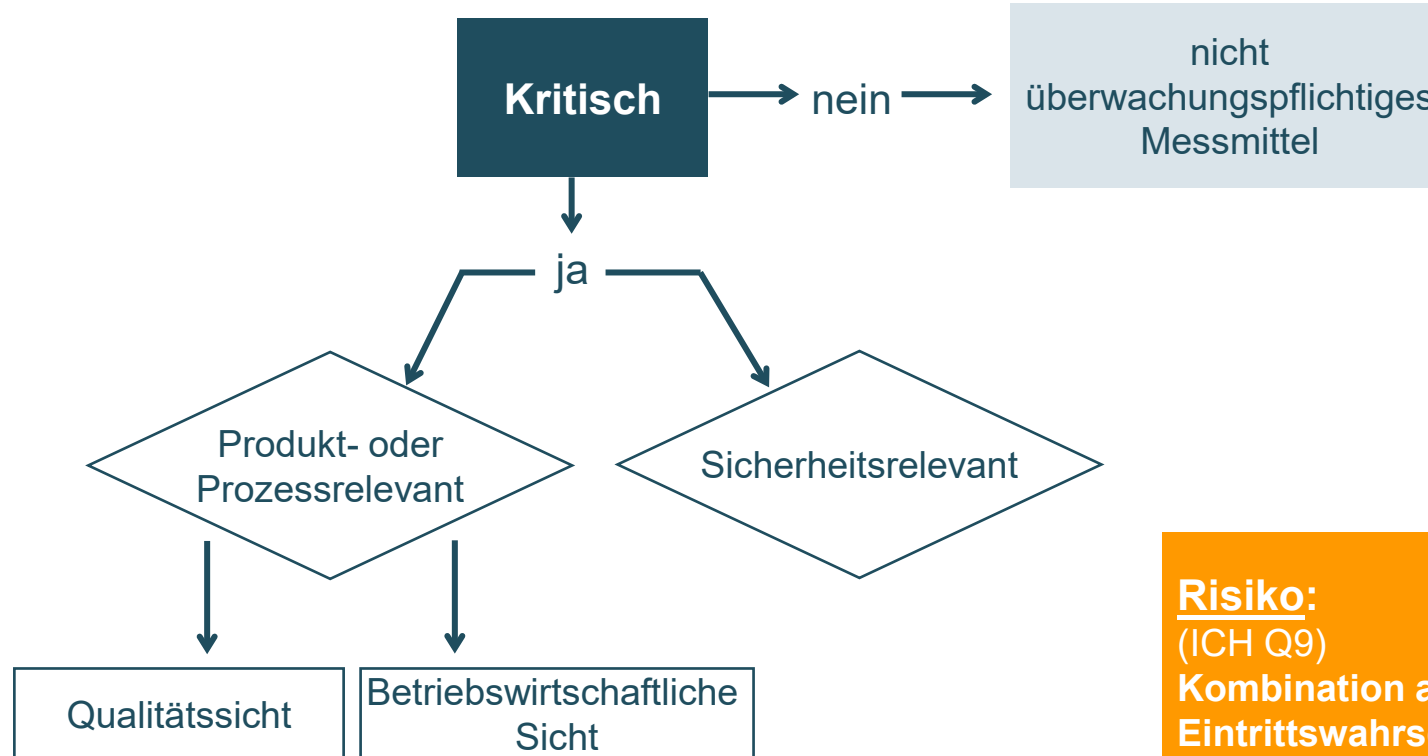
# Prüfmittelidentifizierung/Prüfmittleignung



## Spezifikation

- ▶ Definition Arbeitsbereich / Messbereich
- ▶ Definition benötigte Prozessgenauigkeit  $\leftrightarrow$  Abgleich Genauigkeit Messmittel
- ▶ Material-/ Designspezifikation (steril/unsteril, etc.)
- ▶ Zugänglichkeit der Messstellen zur Kalibrierung/Wartung
- ▶ Definition der Messstrecke:
  - „Welche der Anzeigen ist qualitätsrelevant?“
  - „Welche der Anzeigen ist zu kalibrieren?“
  - „Was soll die Messstelle alles machen?“ (z. B. TIRC)
- ▶ Messstellenbezeichnung:
  - „Sind alle Messstellen eindeutig bezeichnet & beschriftet?“
  - „Rückführbar auf das R&I-Diagramm?“
- ▶ Einstufung der Sicherheits- oder Qualitäts-Relevanz
- **Messstellen-Risikoanalyse**

# Kalibriermanagement - Kritikalität



**Risiko:**  
(ICH Q9)  
**Kombination aus der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens und dem Ausmaß dieses Schadens**

# Prüfmittelidentifizierung/Prüfmittleignung GAMP – Calibration Management

Practical Approach to Calibration Management using the  
Good Automated Manufacturing Pactices

ISPE: International Society for Pharmacoepidemiology

ISPE GAMP 5 - Good Practice Guide: Calibration Management



## Anwendung:

Qualität, Sicherheit, Umweltaspekte und rechtliche Anforderungen der Pharmazie.

Für den gesamten Lebenszyklus des Instrumentenmanagements.

Baustein der Qualifizierung und Validierung.

## Zielsetzung:

**Eine praktische Vorgehensweise des Kalibrierungsmanagements zur Verfügung zu stellen, bestimmt für die pharmazeutische Industrie, zur Erfüllung der Bedingungen relevanter Regulierungsbehörden und zur Verbesserung der operativen Effektivität.**

## Wann ist eine Kalibrierung erforderlich?



- ▶ Kritikalitätsbewertung (GAMP GMP):
  - I Produktkritisches Instrument
    - dessen Fehler einen direkten Einfluss auf die Produktqualität haben kann
  - II Prozess/Systemkritisches Instrument
    - dessen Fehler einen direkten Einfluss auf die Prozess-/ Systemleistung haben kann, ohne Qualität oder Sicherheit des Produktes zu beeinflussen
  - III Sicherheits-/ Umgebungskritisches Instrument
    - dessen Fehler einen direkten Einfluss auf die Sicherheit/ Umgebung haben kann
  - IV Nichtkritisches Instrument
    - dessen Fehler keinen Einfluss auf Produktqualität, Prozess und System, Sicherheit und Umgebung hat
- ▶ → GAMP GMP-Einstufung Kategorie IV erfordert keine Kalibrierung

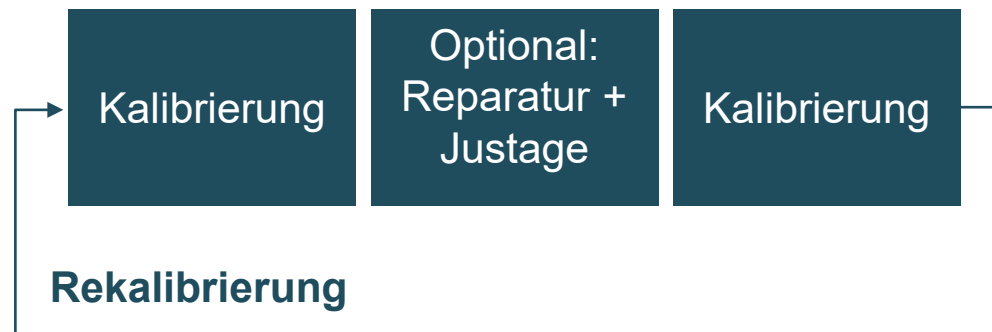
## Abschluss: was sagt die Kalibrierung aus?

Eine Kalibrierung ist eine Momentaufnahme; nach der ersten Kalibrierung können **keine Aussagen** über das **zeitliche Verhalten eines Messgerätes** getroffen werden.

Erst **nach einigen Kalibrierungen** lassen sich Vorhersagen über das **Verhalten** des Messgerätes **zwischen zwei Kalibrierungen treffen**.

Eine **Abschlusskalibrierung** dient dem Nachweis der („korrekten“) Messwertaufnahme [innerhalb der zul. Akzeptanzbereiche] durch den installierten Sensor **retrospektiv** bis zur vorherigen Kalibrierung.

Austausch durch kalibrierte Sensoren ersetzt somit nicht die Abschlusskalibrierung; der o.g. Nachweis muss dennoch erbracht und dokumentiert werden.



*Blick in die Vergangenheit!*

IHR DIREKTER KONTAKT ZU UNS

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**



**Patrick Teichmann**  
**Experte Qualifizierung/  
Validierung GxP-Services**

Tel.: +49 151 29265114

E-Mail: [pteichmann@testotis.de](mailto:pteichmann@testotis.de)

**Besuchen  
Sie uns am  
Stand I2.6**