

LOUNGES 2024

GMP-gerechte Kalibrierung

26.04.2024

www.testotis.de

AGENDA



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

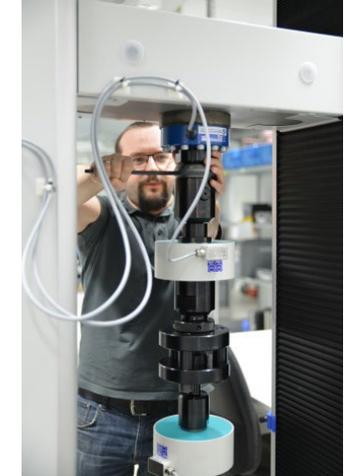
Datenerfassung in der Pharmaproduktion

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

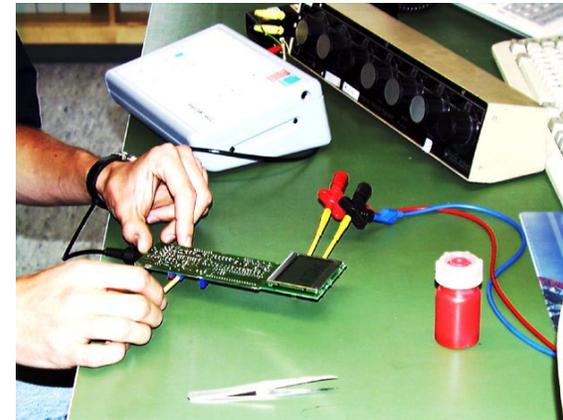
Unterschied Kalibrierung und Justage

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



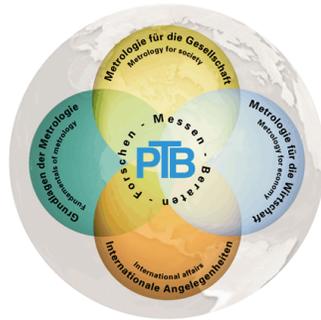
Deutsche Eichämter



Institutionen des Mess- und Kalibrierwesens in Deutschland

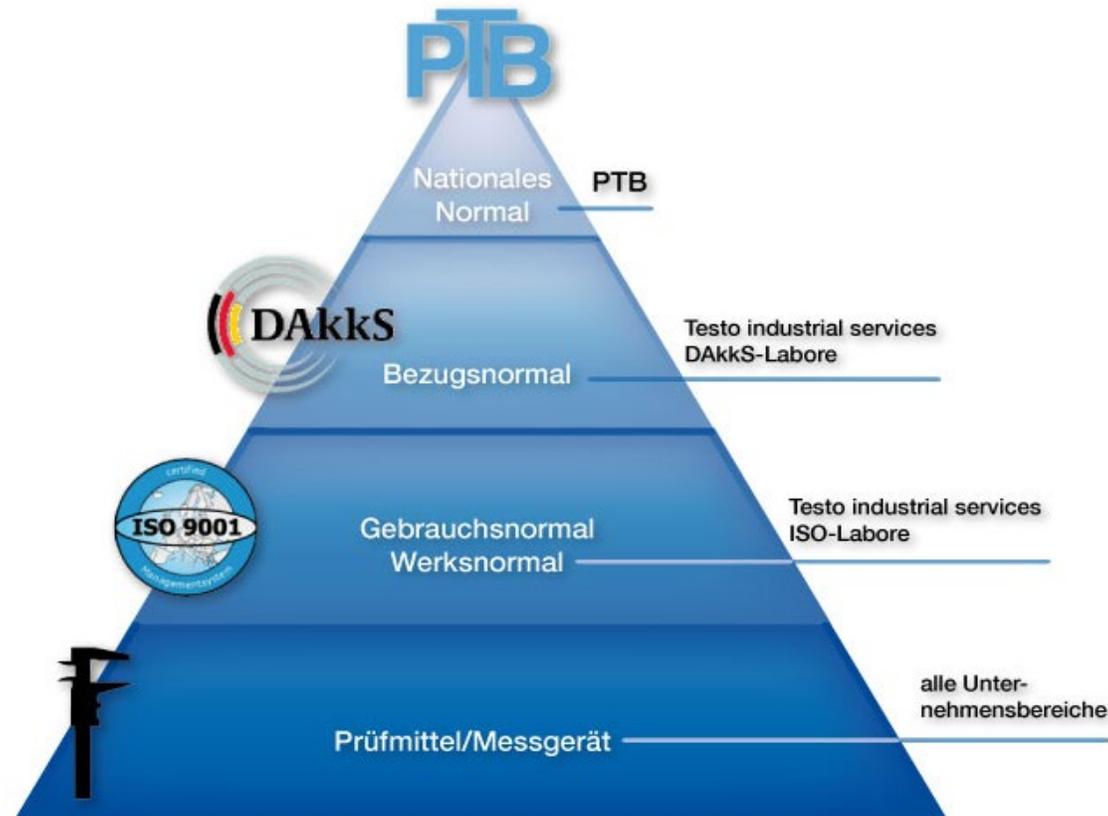


PTB
Physikalisch
Technische
Bundesanstalt



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	
Type	0560 8314	This calibration certificate documents the metrological traceability to national standards, which realize the units of measurement according to the International System of Units (SI). The DAkkS is signatory to the multilateral agreements of the European co-operation for Accreditation (EA) and of the International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) for the mutual recognition of calibration certificates. The user is obliged to have the object recalibrated at appropriate intervals.
Fabrikat/Serien Nr. Serial number	12301230	
Equipment Nr. Equipment number	1234567	Prüfmittel Nr. Test equipment no.
Prüfmittel Nr. Test equipment no.	---	
Auftraggeber Customer	Musterfirma GmbH DE12345 Musterstadt	Auftragsnummer Order No.
Auftragsnummer Order No.	123456 / 0520 0203	
Datum der Kalibrierung Date of calibration	15.04.2020	Datum der Rekalibrierung Date of re-calibration
Datum der Rekalibrierung Date of re-calibration	15.04.2021	

Dieser Kalibrierschein darf nur vollständig und unverändert weiterverbreitet 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	Hermit bestätigen wir, dass das durchgeführte Kalibrieren ein Management-System nach ISO 9001:2015 sowie ISO/IEC 17025:2017 entspricht. 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	Herby we confirm that the performing calibration laboratory is working with a management system according to ISO 9001:2015 and ISO/IEC 17025:2017 . Accreditation certificates can be found under www.ptb.de . The measuring installations used for calibration are regularly calibrated and traceable to the national standards of the German Federal Physical Technical Institute (PTB) or other national standards. Should no national standards exist, the measuring procedure corresponds with the technical regulations and norms valid at the time of the measurement. The documents established for this procedure are available for viewing. All the necessary measured data can be found on this calibration certificate.
Serial Nr. Inventory no.	---	
Standort Location	---	Auftraggeber Customer
Prüfmittel Nr. Test equipment no.	---	
Equipment Nr. Equipment no.	12345678	Kunden Nr. Customer ID no.
Standort Location	---	
Auftraggeber Customer	Musterfirma GmbH DE-12345 Musterstadt	Datum der Kalibrierung Date of calibration
Kunden Nr. Customer ID no.	1234567	
Auftrags Nr. Order no.	123456 / 0520 0002	Datum der empfohlenen Rekalibrierung Date of the recommended re-calibration
Datum der Kalibrierung Date of calibration	27.04.2020	

Konformitätsaussage Conformity statement

Messwert(e) innerhalb der zulässigen Abweichung¹. Measured value(s) within the allowable deviation¹.

Messwert(e) außerhalb der zulässigen Abweichung¹. Measured value(s) outside of the allowable deviation¹.

¹ 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 Entscheidungsgrenze "Vertrauensniveau 50" gemäß 4. AA, 2012:02, 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, 2012:02, DE.

Dieser Kalibrierschein darf nur vollständig weiterverbreitet 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):**

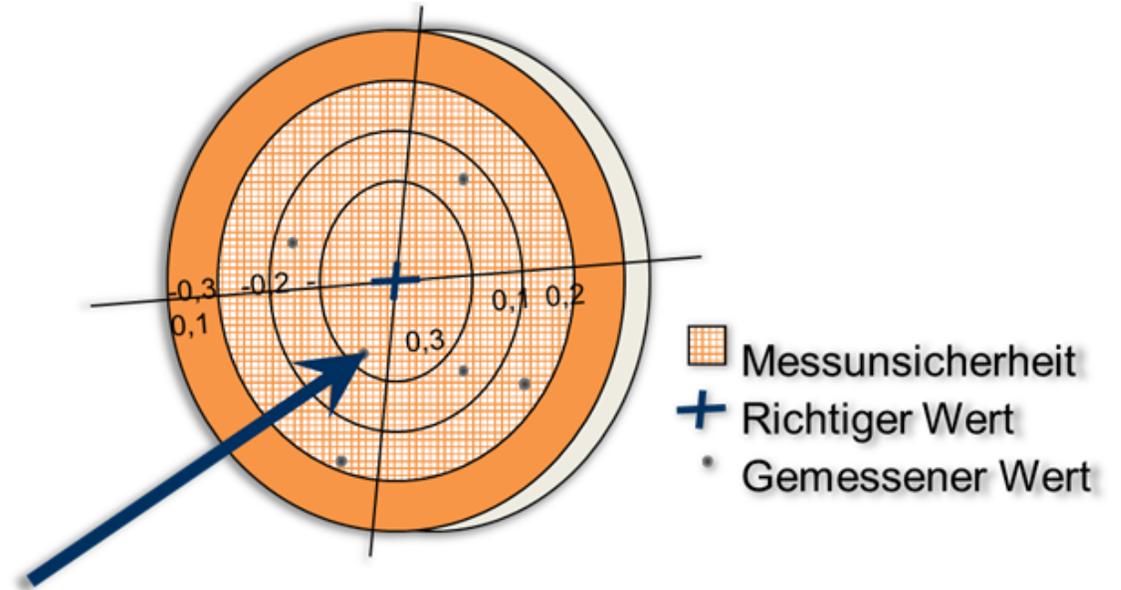
- Abweichung des Messwertes eines Messgerätes vom richtigen Wert (im Mittel)

▶ **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

Toleranz

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

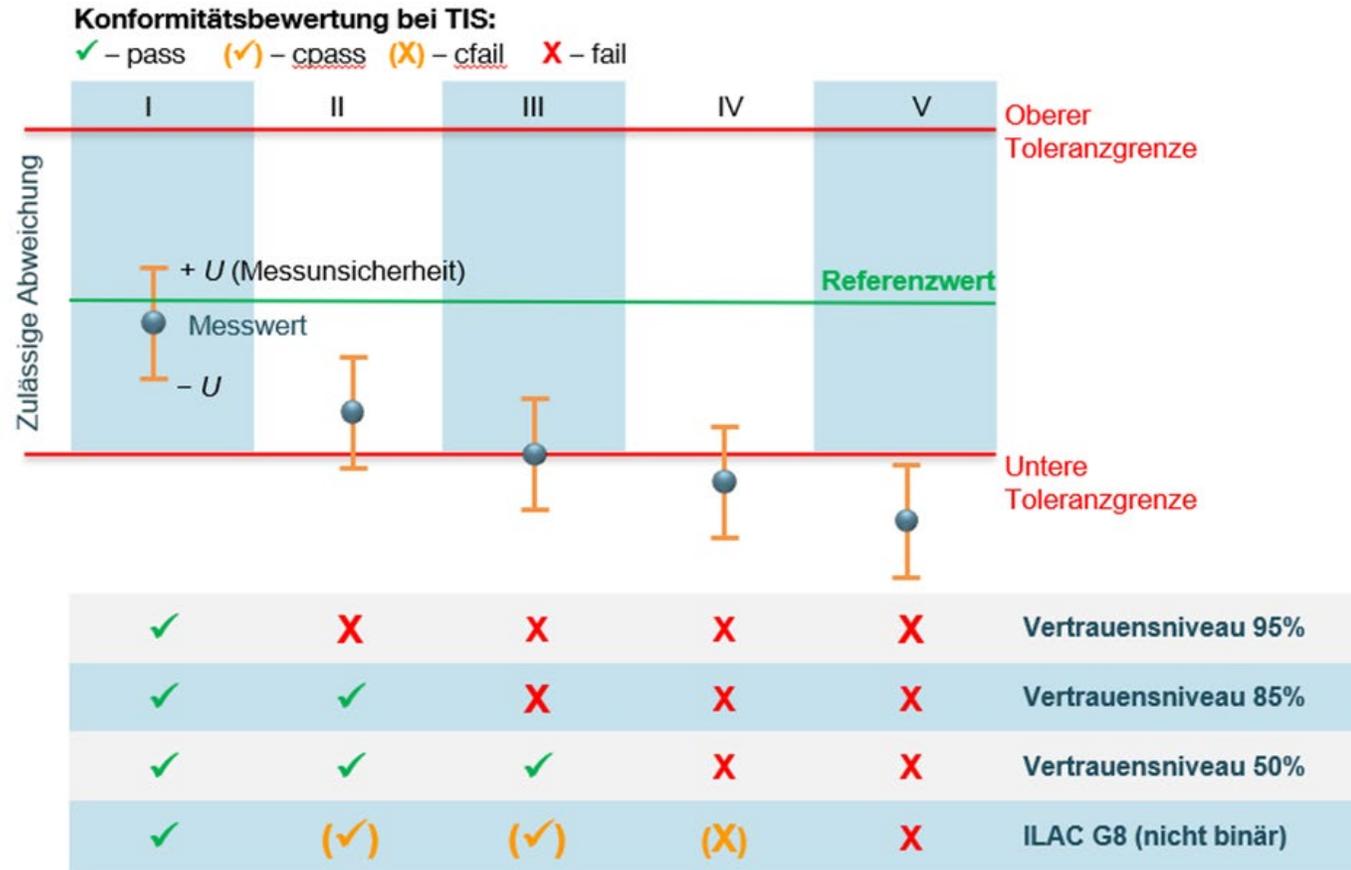
Abweichung

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

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)**

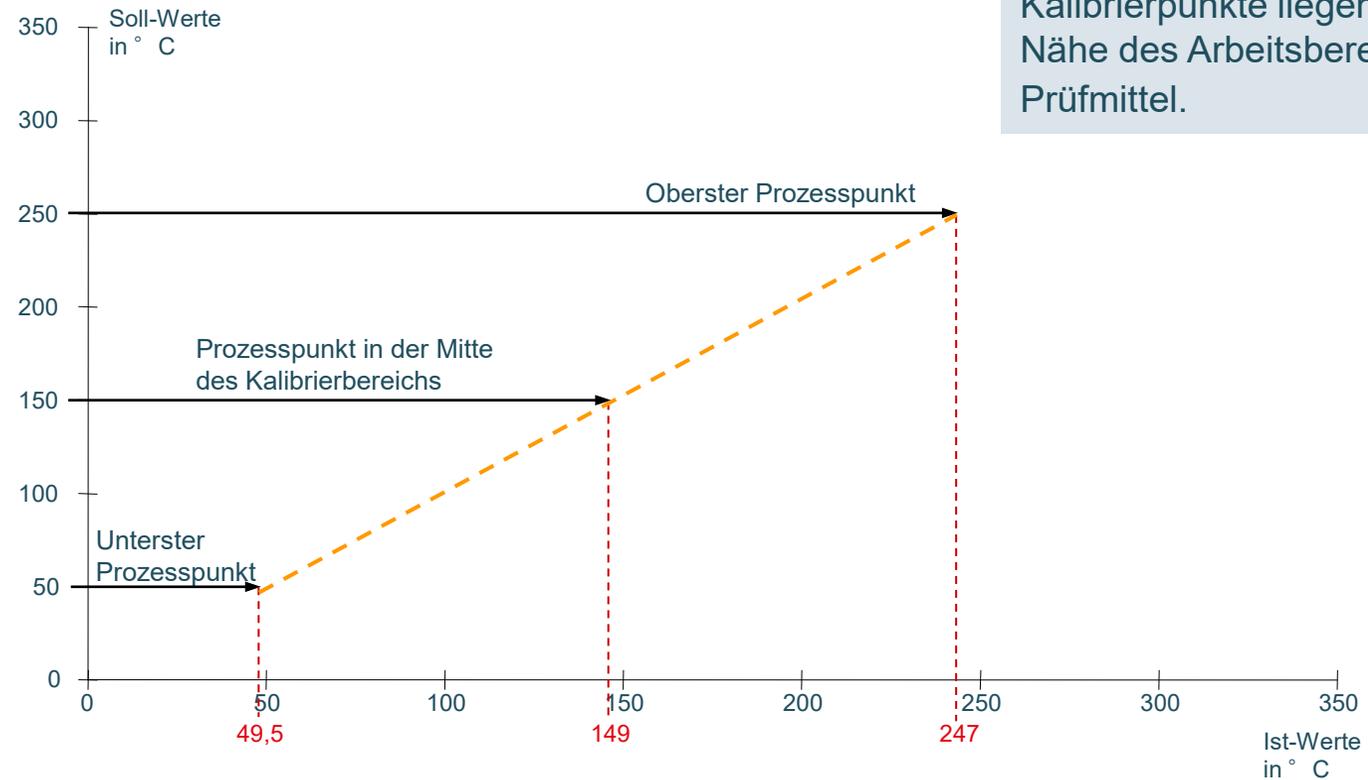
Kalibriermanagement - Organisation

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

Prozessanforderung / Kalibriergrenzen



- ▶ Arbeitsbereich
- ▶ Genauigkeit



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

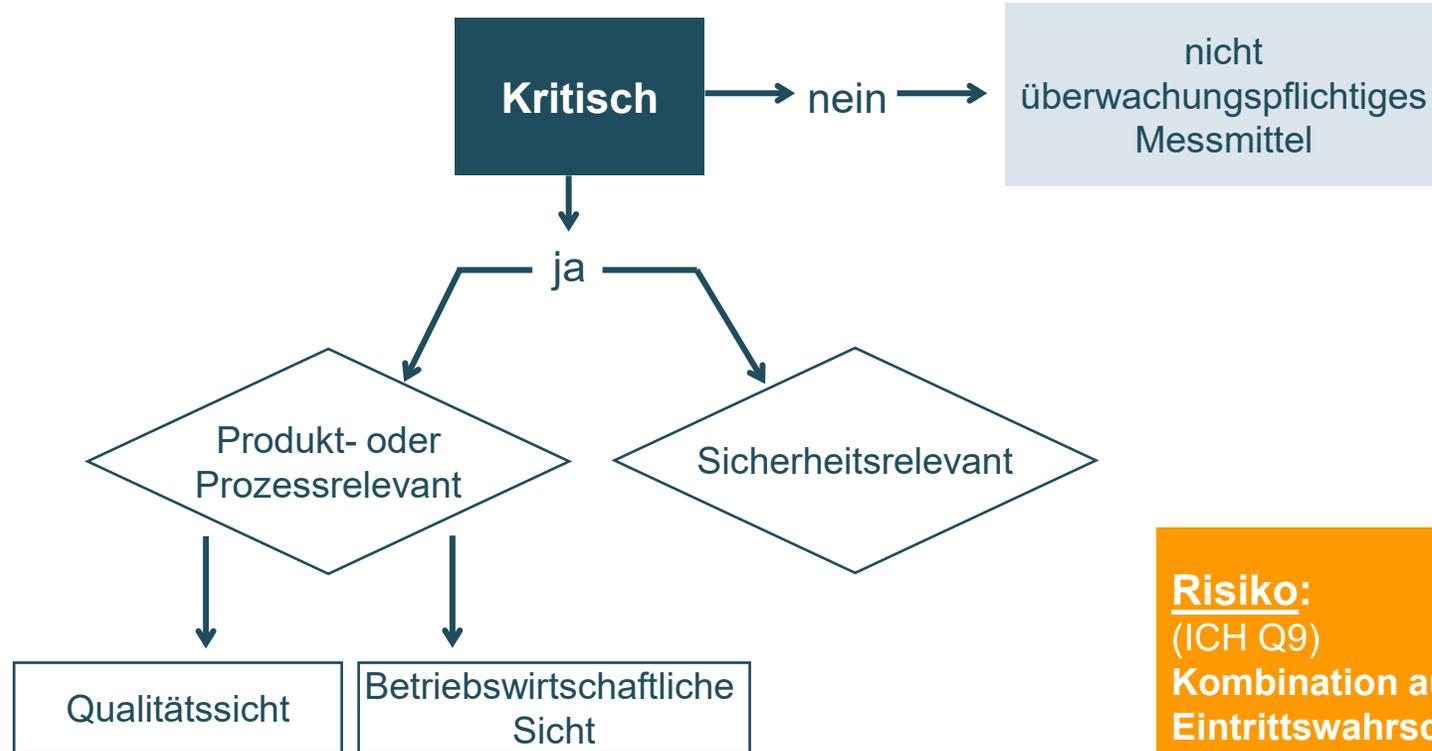
Prüfmittelidentifizierung/Prüfmittleignung



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

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