

# Kalibriermanagement

Nutzen und Optimierungsvorschläge

Markus Kopf und Markus Salemink • Testo Industrial Services, Kirchzarten

**Korrespondenz:** Markus Salemink, Testo Industrial Services GmbH, 79199 Kirchzarten;  
**e-mail:** msalemink@testotis.de

## Zusammenfassung

Kalibrierungen zählen für Unternehmen in der Pharma- und Life Science-Branche weitgehend zu den Support- und nicht zu den Kernprozessen. Sie werden durch betriebszugehörige Kalibrierteams, Maschinenhersteller oder externe Dienstleister durchgeführt. Ein etabliertes und in die Qualitätssysteme der Unternehmen integriertes Kalibriermanagement findet man selten. Der ISPE-Industriestandard GAMP® Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management (nachfolgend GAMP®-Leitfaden) [1] gibt die Richtung vor, jedoch liegt die Herausforderung in der praktischen Umsetzung innerhalb des eigenen Unternehmens. Während in der Praxis der Begriff Kalibriermanagement häufig mit der Organisation der Kalibrierung gleichgesetzt wird, beinhaltet Kalibriermanagement nach dem GAMP®-Leitfaden einen umfassenderen Ansatz. Zentral ist die risikobasierte Betrachtung der Messtechnik. Kalibrieranforderungen folgen meist den Spezifikationen der Messstelle ohne den eigentlichen Produktionsprozess abzubilden. Messstellen müssen katalogisiert und mit Planungswerkzeugen verknüpft werden. Durch historisch bedingte Kalibriertermine werden vorhandene interne Ressourcen nicht optimal ausgeschöpft oder externe Ressourcen ineffizient eingesetzt. Schlüssige Planungskonzepte schaffen schlanke Prozesse und reduzieren Aufwände. Neben geschultem Personal und geeignetem wie verfügbarem kalibriertem Equipment bilden ein übergeordnetes Änderungs- und Abweichungsmanagement wesentliche Bestandteile des Kalibriermanagements. Die Einführung eines solchen Systems stellt zunächst einen Mehraufwand dar. Der langfristige Nutzen, der daraus resultiert, wird bisher unterschätzt.

## Autoren



Markus Kopf

Markus Kopf studierte Biotechnologie und Umwelt- und Verfahrenstechnik und beendet sein Studium 2013 mit der Masterthesis zum Thema Kalibriermanagement. Im Anschluss folgte der Einstieg in den technischen Außendienst bei Testo Industrial Services. Dort wird er vorwiegend Hersteller aus der Pharmabranche bei der Umsetzung ihrer Qualitätssysteme unterstützen.



Markus Salemink

Markus Salemink ist seit 2008 bei Testo Industrial Services tätig. Nach Ende seines Studiums des Bioingenieurwesens begann er im technischen Außendienst für Dienstleistungen in der pharmazeutischen Industrie. Hier konnte er umfangreiche Erfahrungen im Bereich der Kalibrierung, Qualifizierung und Validierung erlangen. 2011 wechselte er als Marktmanager in den technischen Vertrieb.

## Einleitung

Die Kalibrierung ist eine wichtige Maßnahme zur Qualitätssicherung in einem produzierenden Unternehmen. Gerade im Bereich der pharmazeutischen Industrie, die den Fokus auf hohe Qualitätsstandards legt, gibt es sowohl in der Organisation der Kalibrierprozesse als auch in der Durchführung häufig Verunsicherung. Dieser Sachverhalt wird unter anderem durch „warning letters“ der FDA untermauert. So wird im November 2012 in einem veröffentlichten Schreiben beanstandet: „Failure to establish and maintain adequate procedures to ensure that equipment is routinely calibrated, [...] [2]“ oder im Juli 2012: „[...] failed to calibrate [...] in accordance with an established written program [...] [3]“. Die Organisation der Kalibrierung sowie der vor- und nachgelagerten Prozesse sollten in ein funktionierendes, ganzheitliches Managementsystem eingebettet werden. Der „warning letter“ vom November 2012 zeigt deutlich, dass robuste Prozesse in Hinblick auf die Einhaltung von Kalibrierintervallen angestrebt werden sollten. In der Praxis liegt die Terminierung häufig in der Verantwortung einzelner Personen und ist von deren Arbeitsgüte abhängig. Eine Kalibrierung ist per se ein Blick in die Vergangenheit.

Ein Überschreiten der Kalibrierintervalle führt folglich zur verspäteten Entdeckung fehlerhafter Messwerte und Daten. Dementsprechend kann dies zur Auslieferung von potentiell fehlerhaftem Produkt führen. In Hinblick auf diese Tatsache sind automatisierte Prozesse, die eine Terminverfolgung und eine Bewer-

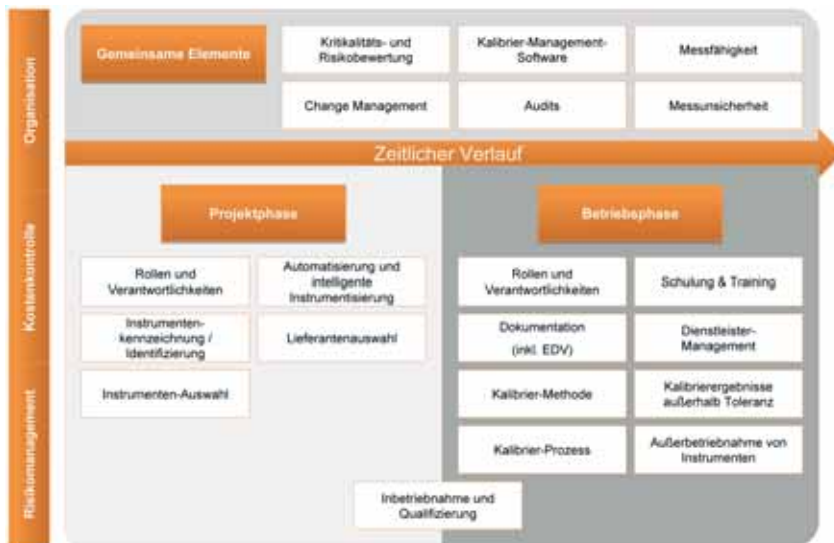


Abb. 1: Lebenszyklus Kalibriermanagement (Quelle: [6]).

tung der Kalibrierergebnisse vornehmen, anzustreben.

Neben der Terminierung der Kalibrierung zeigen sich häufig Mängel bei der Bewertung der Kalibrierergebnisse. Diese muss festgelegten Regeln folgen. Es sollte geprüft werden inwiefern zulässige Toleranzen und Messunsicherheiten der geforderten Prozessgenauigkeit Rechnung tragen.

Eine 2012/2013 durchgeführte Umfrage mit über 200 Teilnehmern aus der pharmazeutischen Industrie offenbart auch bei der technischen Durchführung von Kalibrierungen Mängel. So geben über 26 % der Befragten an, dass es Defizite im Umgang mit dem Thema Messunsicherheit gibt [4]. Dieses Ergebnis ist verglichen mit einer Aussage im GAMP®-Leitfaden umso brisanter. Diese besagt, dass es ohne die Angabe eines Betrags für die Messunsicherheit bei der Kalibrierung keine Rückführung auf nationale oder internationale Normale geben kann [5]. Folglich beinhaltet eine vollständige Kalibrierung zwingend eine Angabe der Messunsicherheit.

Das Ziel dieses Fachartikels soll ein Überblick über benötigte Elemente für ein effektives Kalibriermanagement sein. Diese Elemente helfen bei der Organisation, erhöhen die Compliance zu internen und externen Anforderungen und steigern das Prozessverständnis.

## Was ist Kalibriermanagement?

Der Begriff Kalibriermanagement ist nicht einheitlich definiert. Teilweise wird schon die einfache Terminpla-

nung für anstehende Kalibrierungen als Management bezeichnet. Das weitreichende oder allgemeine Verständnis umfasst einen ganzheitlichen Ansatz zur Organisation der Instrumentierung in einem Unternehmen. Die Durchführung der Kalibrierung und deren Dokumentation stellen nur einen Teilaspekt dar. Der GAMP®-Leitfaden definiert einen Lebenszyklus für das Kalibriermanagement. Dieser umfasst geregelte Abläufe und definierte Vorgehensweisen von der Beschaffung der Messtechnik bis zur Außerbetriebnahme bzw. Stilllegung der Anlage. Im Mittelpunkt steht der risikobasierte Ansatz. Der Aufwand, mit dem das Kalibriermanagement betrieben wird, richtet sich nach der Kritikalität der Prozesse. So soll eine umfangreiche sowie kosten- und aufwandseffektive Durchführung gewährleistet werden. Überdies erfordert das Ausführen eines Kalibriermanagements unter kontrol-



**ELPRO**

GMP-konformes Monitoring  
in Reinraum, Produktion und Lager

we prove it.

 www.elpro.com

lierten Bedingungen den Einsatz von Änderungs- und Abweichungsmanagement.

Der GAMP®-Leitfaden teilt das Kalibriermanagement in Projekt- und Betriebsphase ein. Die Managementbausteine werden in einem Lebenszyklus angeordnet. Stellt man diesen in einem zeitlichen Verlauf dar, so erhält man eine modifizierte Darstellung (siehe Abb. 1 Lebenszyklus Kalibriermanagement) [6].

Die Kernkonzepte Risikomanagement, Kostenkontrolle und Organisation sind Grundlage für alle Managementtätigkeiten. Die Kalibrierung,

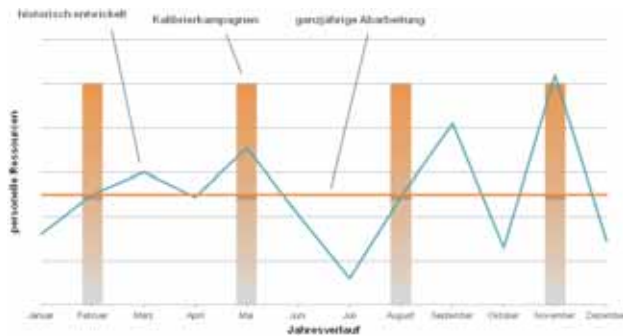


Abb. 2: Terminierung (Quelle: Testo Industrial Services).

als ein Bestandteil des gesamten Managements, wird aufgeteilt in die organisatorische Abwicklung (Kalibrierprozess) und die technische Durchführung (Kalibriermethode). In der Projektphase ist der Prozess Grundlage für alle Anforderungen an die Messtechnik. Dies sollte in der Dokumentation entsprechend transparent dargestellt werden.

### Risikobasierter Ansatz

Spätestens mit der Veröffentlichung des Annex 20, EU-GMP-Leitfaden im Jahre 2005 und dem Verweis auf die ICH Q9 im aktuellen EU-GMP Leitfaden Teil 3 aus 2011 ist Risikomanagement für alle Bereiche des Qualitätssystems des Herstellers Pflicht [7, 8]. Als Verantwortlicher im pharmazeutischen Unternehmen sollte man sich die Frage stellen, ob man selbst eine sinnvolle Anwendung für den Kalibrierprozess gefunden hat. Da sich

die häufig verwendete Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) nur bedingt für einen effektiven risikobasierten Ansatz im Kalibriermanagement eignet, müssen andere Wege und Werkzeuge gefunden werden. Das Risikomanagement dient nicht nur der Erfüllung regulatorischer Anforderungen, sondern lenkt den Fokus auf wesentliche Risiken. Gefährdungen für die Patientensicherheit und den Prozess sollen erkannt und Gefahren minimiert werden.

Gerade Aspekte, welche die Messtechnik oder die Kalibrierung betreffen, werden nur bedingt risikobasiert betrachtet. Oft werden Kalibrierspezifikationen im Betrieb aufgrund historischer Gegebenheiten weitergeführt, statt sie mit Hilfe von Risikoanalysewerkzeugen neu zu bewerten.

Eine sinnvolle Umsetzung des risikobasierten Ansatzes für das Kalibriermanagement kann durch eine Messstellenrisikoanalyse (MRA) erreicht werden. Hierbei werden alle Messstellen im Unternehmen erfasst und hinsichtlich Qualitäts- sowie Risikorelevanz bewertet. Die MRA dient zum einen als Datenbasis aller relevanten Informationen einer Messstelle und zum anderen als fundierte Entscheidungsgrundlage für die Einstufung der Kritikalität. Die MRA sollte dazu genutzt werden, eine Harmonisierung der Anforderungen an Messstellen im Unternehmen zu erreichen.

### Richtiges Zeitmanagement

Das Kernkonzept Organisation wird meist dem gesamten Kalibriermanagement gleichgesetzt. Die Organisation beschreibt jedoch lediglich den Ablauf und die Planung der Kalibrierung. In der Praxis zeigt sich, dass die

wiederkehrenden Termine für die Rekalibrierung meist vom Zeitpunkt der Inbetriebnahme der jeweiligen Anlage abhängig sind. Dieses Vorgehen kann über Jahre hinweg sehr ressourcenintensiv sein, denn Synergieeffekte durch effiziente Planung werden hierbei nicht genutzt. Die Terminierung sollte grundsätzlich den Modellen kontinuierlicher Auslastung oder Kampagne folgen (siehe Abb. 2 Terminierung).

Die Abwicklung der Kalibrierungen in mehreren Kampagnen ermöglicht gebündelte Kalibrierungen über kurze Zeiträume. Mögliche Einschränkungen für die Produktion werden so auf wenige kurze Zeiträume beschränkt. Die konstante Durchführung der Kalibrierungen gestattet dagegen, wenige Mitarbeiter ganzjährig mit Kalibrieraufgaben zu beauftragen. Es entsteht ein gleichbleibend niedriger Aufwand für Kalibrieraktivitäten. Das Modell sollte entsprechend der Betriebs- und Produktionsabläufe gewählt werden. Entscheidet man sich dafür, die Kalibrierungen durch externe Ressourcen durchführen zu lassen, dann sollte man sich zwingend für eines der Modelle entscheiden, da diese einen effizienten Einsatz externer Ressourcen erst möglich machen.

### Übergeordnete Dokumentation

Um ein Kalibriermanagement im GMP-regulierten Umfeld aufzubauen, müssen qualitätssichernde Prozesse und deren Dokumentation beachtet werden. Wie jeder Arbeitsablauf im pharmazeutischen Unternehmen müssen Kalibrierungen nach aktuellen SOPs (Kalibrieranweisungen) durchgeführt werden. Neben SOPs müssen ebenfalls grundlegende Verfahren wie Änderungskontrolle oder Abweichungsmanagement angewendet werden. Änderungskontrolle muss unter anderem in folgenden Bereichen etabliert sein [9]:

- Neue/veränderte Prozessbedingungen, die Änderungen an Kalibrierbereichen, -toleranzen und -intervallen erforderlich machen.

- Veränderte Umgebungsbedingungen, welche die Eignung der Instrumentierung beeinflussen und ggf. eine Änderung der Kalibrierintervalle erforderlich machen.
- Austausch von Equipment führt zur Anpassung der Kalibrierverfahren.
- Neukategorisierung von Messstellen aufgrund von Änderungen am Mess- oder Prozessequipment.

Wie bei jeder anderen Änderung in qualitätsrelevanten Prozessen [10] müssen auch bei der Messtechnik ein geregelter Ablauf und eine strukturierte Dokumentation gewährleistet sein. Änderungen werden über das allgemeine Änderungsmanagement abgewickelt. Es kann sinnvoll sein, hierfür eigene Formulare zu entwickeln, die Änderungen an der Messtechnik homogen und umfassend beschreiben. Neben einem Kontrollsystem für geplante Änderungen muss eines für ungeplante Abweichungen bestehen. Generell wird für das Nichteinhalten von Spezifikationen bei der Kalibrierung produktkritischer Instrumente eine Abweichung dokumentiert. Defekte an Instrumenten oder das fehlerhafte Handling von Messequipment sollten ebenfalls als Abweichung behandelt werden. Hierbei sollte besonderes Augenmerk darauf gerichtet werden, ob die Gültigkeit der Kalibrierung in Mitleidenschaft gezogen

wurde. Die Auswirkungen auf das Produkt müssen geprüft und Maßnahmen wie die Kalibrierung der Messgeräte definiert werden. Bei Out of Tolerance (OOT)-Ergebnissen bei der Kalibrierung ist der Einfluss auf den Prozess und gegebenenfalls auf das Produkt zu prüfen. Temperaturfühler in Sterilisationsprozessen werden beispielsweise in den meisten Fällen als prozess- oder produktkritisch angesehen. OOT-Ergebnisse bei der Kalibrierung solcher Fühler ziehen generell eine vergangenheitsbezogene Untersuchung der Prozesse und Produkte nach sich. Auch hier besteht prinzipiell die Möglichkeit eigene Abweichungsformulare für das Kalibriermanagement einzuführen. Ist jedoch eine Abweichungsdokumentation etabliert, welche die notwendigen Prozesse im Bereich Messtechnik abbilden kann, sollte diese verwendet werden. Häufig ruft die Nutzung zweier Systeme für ähnliche Aufgaben Verunsicherungen und Missverständnisse hervor. Die Prozesse sollen deshalb so einfach und einheitlich wie möglich und so komplex wie nötig gehalten werden.

## Software

Es gibt verschiedene Möglichkeiten das Kalibriermanagement und insbesondere die Planung der Kali-

briertermine durch Softwarelösungen zu unterstützen. Die Umfrage [4] zeigt, dass ein Großteil (47 %) der Anwender auf klassische Tabellenkalkulationssoftware zurückgreift. Textverarbeitungsprogramme werden von 17 % genutzt und 36 % der Befragten nutzen verschiedene kommerzielle Softwarelösungen. Generell sollten beim Softwareeinsatz die Möglichkeiten und Herausforderungen solcher Tools bedacht werden. Die konzentrierte Sammlung aller relevanten Daten in einem Programm und eine Möglichkeit zur Terminerinnerung sind Mindestanforderungen an eine Kalibriermanagementsoftware. Historische Kalibrierdaten sollten mit Hilfe der Software analysiert werden können. Diese Analyse ermöglicht es, potentielle Langzeitdrifts festzustellen und entsprechende Maßnahmen für die Zukunft zu etablieren. Der Einsatz von Software in qualitätsrelevanten Einsatzgebieten erfordert zudem eine Validierung. Zuletzt wird sich Art und Weise des Softwareeinsatzes nach der Komplexität und dem Umfang der Kalibrieraktivitäten im Betrieb richten. So kann das Führen von Tabellenkalkulationen für Betriebe mit 500 Messstellen durchaus angebracht sein, während ein Werk mit 5000 Stellen den Einsatz einer spezifischen Software in Betracht ziehen könnte.

# Verpackungskennzeichnung

**BLUHM**  
systeme



## Sauber, schnell, exakt

- super kompakt und leicht installierbare Systeme
- intuitiv bedienbar, industriebewährt und zuverlässig
- für schnelle, saubere und exakte Beschriftungen



## Dienstleistermanagement

Kalibrierungen werden oftmals an Maschinenlieferanten oder externe Dienstleister vergeben. Die Verantwortung, dass Kalibrieranweisungen zur Verfügung gestellt und korrekt befolgt werden, trägt jedoch der Betreiber der Anlage. Dieser sollte die Expertise des Dienstleisters durch ein Audit oder andere geeignete Maßnahmen prüfen. Ein Nachweis der Akkreditierung nach ISO 17025 [11] bietet Sicherheit in Bezug auf die Kompetenz des Dienstleisters. Diese setzt voraus, dass das Kalibrierlabor über geeignete Einrichtungen, Expertenwissen und Fachpersonal für die Durchführung der Kalibrierungen verfügt. Umfang und Art der Dokumentation der Kalibrierung sollten im Vorfeld der Kooperation klar definiert werden. Besonders die exakte Identifikation der Messtechnik über die Kennzeichnung auf Zertifikaten und Marken sollte gegeben sein. Die Rückführung auf nationale oder internationale Normale und das eingesetzte Kalibrierverfahren sind zu dokumentieren. Während die Gestaltung sowie der Informationsgehalt von DAkS-Zertifikaten (DAkS = Deutsche Akkreditierungsstelle) einheitlich vom Deutschen Kalibrierdienst (DKD) vorgegeben sind, gibt es bei der Erstellung von Werkskalibrierzertifikaten keine verbindlichen Regeln. Die ISO 10012 [12] empfiehlt sinn gemäß unter anderem folgende Inhalte:

- Beschreibung und eindeutige Kennzeichnung des zu kalibrierenden Instruments inklusive Herstellerangaben
- Datum, an dem die Kalibrierung abgeschlossen wurde
- Kalibrierergebnisse, falls zutreffend vor und nach einer Justage oder Reparatur
- Kalibrierintervall
- Identifikation des Kalibrierverfahrens
- Toleranzen für die Kalibrierung
- Umgebungsbedingungen

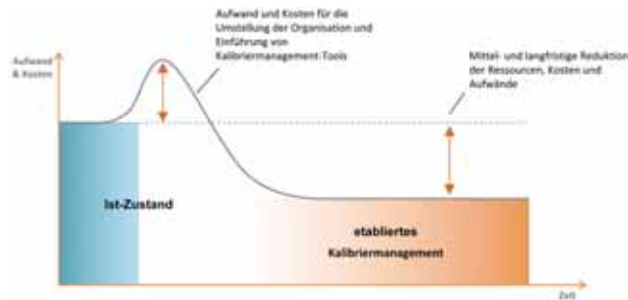


Abb. 3: Einsparpotential (Quelle: Testo Industrial Services).

- Referenz, die eingesetzt wurde, um die Rückführbarkeit zu gewährleisten inklusive Angabe der Messunsicherheit
- Identifikation der Person(en), die die Kalibrierung durchführen
- Identifikation der Person(en), die für die Sicherstellung der korrekt aufgezeichneten Informationen verantwortlich ist
- Eindeutige Identifikation (z. B. Seriennummer) jedes Kalibrierzertifikats und anderer betreffender relevanter Dokumente.

Bei Rückgabe an den Betreiber ist die Dokumentation der Kalibrierung auf Richtigkeit und das Gerät selbst auf Funktion zu prüfen.

## Fazit

Ein umfassendes Kalibriermanagement bietet Chancen und minimiert Risiken. Neue Prozesse im Arbeitsalltag zu etablieren, stellt in vielen Unternehmen je nach Umfang eine große Herausforderung dar. Der Prozessverantwortliche muss hierfür Fürsprecher im eigenen Unternehmen finden. Starke Partner wie Einkauf oder Geschäftsführung sollten davon überzeugt werden, dass initiale Investitionen im Laufe der Zeit zu teilweise erheblichen Einsparungen führen können (siehe Abb. 3: Einsparpotential). Die Umstrukturierung im Kalibriermanagement sollte vor allem durch die Qualitätssicherung oder allgemein das Qualitätsmanagement lanciert werden. Durch die intensive Auseinandersetzung mit Terminierung, Kalibrierpunkten, Kalibrierintervallen und der Frage

nach der Kritikalität werden die Entscheidungsprozesse durch Fakten gestützt und führen insgesamt zu einer höheren Akzeptanz bei Behörden und Auditoren. Durch die Umstrukturierung entstehen robustere Prozesse und vorhandene oder externe Ressourcen (Personal und Equipment) können optimal eingesetzt werden.

## Fachliteratur

- [1] Foss, Mark et al., GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management, 2. Auflage, ISPE, 2010.
- [2] <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2012/ucm327893.htm>, 27.03.2013.
- [3] <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2012/ucm314629.htm>, 27.03.2013.
- [4] Umfrage zum Thema Kalibriermanagement, Testo Industrial Services, 12/2012 +01/2013.
- [5] Foss, Mark et al., GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management, 2. Auflage, ISPE, 2010, S. 34.
- [6] Freie modifizierte Darstellung nach Foss, Mark et al., GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management, 2. Auflage, ISPE, 2010, S. 19.
- [7] Anlage 3 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV – vom 18. Juli 2008 (Banz. S. 2798) Anhang 20 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis.
- [8] EU-GMP Leitfaden Teil 3 / ICH Q9, Quality Risk Management, EMA/INS/GMP/79766/2011, European Medicines Agency (EMA), 31. Januar 2011.
- [9] Foss, Mark et al., GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management, 2. Auflage, ISPE, 2010, S. 29.
- [10] Anlage 3 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Oktober 2006 (Banz. S. 6887) Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil II Kapitel 13.10.
- [11] DIN EN ISO/IEC 17025 Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (ISO/IEC 17025:2005).
- [12] DIN EN ISO 10012, Messmanagementsysteme – Anforderungen an Messprozesse und Messmittel (ISO 10012:2003).