

Das richtige Kalibrierintervall

Ermittlung und Festlegung

Markus Salemink und Frank Mager

Testo industrial services GmbH, Kirchzarten

Messstellen finden sich überall in der pharmazeutischen Industrie und sind so vielfältig und individuell wie die einzelne Anwendung. Man findet beispielsweise im Labor die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), in der Produktion die festinstallierte Temperatursmessstelle oder in der Qualitätskontrolle einen Messschieber. Messstellen und die damit ermittelten Messergebnisse sind tägliche Basis für die Entscheidung, ob etwas spezifikationskonform ist. Aufgrund dieser Tragweite fordern nicht nur die EU-GMP-Richtlinien [1], sondern auch die DIN EN ISO 9001 [2], dass qualitätsrelevante Messstellen zu kalibrieren sind. Hierbei besteht große Unsicherheit in Bezug auf die Häufigkeit, mit der Kalibrierungen durchgeführt werden sollen. Offizielle Stellungnahmen sind rar, da die Festlegung anwendungsspezifisch erfolgen sollte. Diese anwendungsspezifische Festlegung führt dazu, dass die gleiche Messtechnik aufgrund unterschiedlicher Kritikalität und Prozessanforderungen abweichende Kalibrierintervalle haben kann. Der Anwender steht damit vor der Anforderung, für seine Messstelle das geeignete Intervall zu ermitteln. Die Eignung ist dann gegeben, wenn minimiertes Risiko mit vertretbaren Kosten im Einklang ist. Dies untermauert auch die Deutsche Gesellschaft für Qualität e.V. in Ihrem DGQ-Band 13-61 „Prüfmittelmanagement“, Kapitel 4.3.1, mit der Aussage: *„Das Intervall sollte aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten so ausgedehnt wie möglich, aus messtechnischen Gesichtspunkten aber so gewählt werden, dass Veränderungen des Prüfmittels erkannt und in ihrem Trend beobachtet werden können, um das Prüfmittel rechtzeitig zu justieren oder reparieren, damit es nicht zum Überschreiten der Fehlergrenzen kommen kann“* [3].

Einleitung

Ein „richtiger“ Kalibrierzyklus ist wichtig, um die Einhaltung der spezifizierten Qualität des Prüfmittels fortlaufend nachzuweisen und hiermit die vergangenen Messergebnisse zu verifizieren. Das Risiko von Fehlmessungen soll minimiert und daraus resultierende Folgekosten vermieden werden. Doch wie findet man das passende Kalibrierintervall, ohne die wirtschaftlichen Faktoren

aus den Augen zu verlieren? In den relevanten Normen finden sich hierzu nur Hinweise wie „in festgelegten Abständen“ oder „regelmäßig“. Was bedeutet dies und auf welchen Grundlagen kann man eine Entscheidung fällen?

Die Unternehmensberatung Frost & Sullivan veröffentlichte im August 2012 eine Marktanalyse über den Europäischen Kalibriermarkt [4]. Während der Europäische Kalibriermarkt 2011 1,09 Mrd. US-Dollar betrug, gehen

Experten 2018 von einem Volumen bis zu 1,55 Mrd. US-Dollar aus. Die Kosten für die Kalibrierung sind meist direkt proportional zum Kalibrierintervall. Dies sind aber lediglich die direkten Kosten für die Kalibrierung, ohne zusätzliche Aufwände zu betrachten. Betrachtet man die Aufwands- und Kostenseite der gesamten Kalibrierung, setzen sich die Gesamtkosten aus vielen Einzelfaktoren, wie z.B. Kalibrierkosten, Prüfmittelkosten, Personalkosten, Stillstandszeiten und Dokumentation/Archivierung zusammen. Fast alle Kostenelemente der Kalibrierung wirken proportional auf die Gesamtkosten, d.h., je kürzer man ein Kalibrierintervall bestimmt, umso höher werden die Kosten insgesamt.

Kalibrierung ist eine qualitätssichernde Maßnahme und ökonomische Faktoren sind hierbei zweitrangig – aus Compliance Sicht ist diese Aussage sicherlich richtig. Das Management hingegen hat die Aufgabe, Kosten zu vermeiden oder zu verringern, und das ohne Einfluss auf die Qualität.

Dieser Beitrag soll verschiedene praxisnahe Methoden zur Ermittlung des optimalen Kalibrierintervalls aufzeigen, die sich gleichzeitig auf Empfehlungen offizieller Institutionen zurückführen lassen, robuste Prozesse schaffen, die Qualität steigern und bestenfalls parallel dazu auch die Kosten reduzieren.

Kalibrierintervalle – gelebte Praxis

Die Pflicht, für kritische, die Produktqualität direkt oder indirekt beeinflussende Messinstrumente oder Maßverkörperungen eine regelmä-

flige Kalibrierung zu planen und durchzuführen, lässt sich regulatorisch an vielerlei Stellen herleiten. Als Beispiel kann hier stellvertretend der EU GMP-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis, Kapitel 3.41, angeführt werden, welcher aussagt: „Die Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Geeignete Aufzeichnungen hierüber sollten aufbewahrt werden“ [1] oder die ISO 9001 mit „in festgelegten Abständen oder vor dem Gebrauch kalibriert und/oder verifiziert werden“ [2].

Neben der regulatorischen Verpflichtung ergibt sich diese Notwendigkeit auch aus einem Risikobewusstsein und somit der gelebten Praxis heraus. Risikomanagement ist in der pharmazeutischen Industrie ebenfalls Pflicht [5] und sollte damit auch auf Kalibrierungen angewendet werden. Im Gegensatz zu den festgelegten Eichfristen in der Eichordnung [6] fehlen konkrete, verbindliche Vorgaben für diese Kalibrierintervalle in den regulatorischen Dokumenten.

Unstrittig in der Praxis ist eine initiale Erstkalibrierung des Messinstruments zum Nachweis der korrekten Installation, Funktion und Inbetriebnahme, also z.B. Parametrierung und Einbindung in ein Steuerungs- oder weiterverarbeitendes System sowie anschließende, regelmäßige Rekalibrierungen.

In der Praxis oft zu wenig beachtet ist der retrospektive Charakter einer Kalibrierung. Hier sollte man bedenken, dass eine Kalibrierung lediglich eine Beurteilung vergangener Messergebnisse ist. Bereits bei der ersten Messung nach der Kalibrierung kann keine sichere Aussage über die spezifikationskonforme Messgenauigkeit getroffen werden. Diese Sicherheit wird erst bei der nächsten, erfolgreichen Kalibrierung erlangt (Abb. 1).

Auf die Wahl des Kalibrierintervalls hat dieser Aspekt einen wesentlichen Einfluss. Eine nicht bestandene Kalibrierung zieht eine Betrachtung und Beurteilung aller Messergebnisse

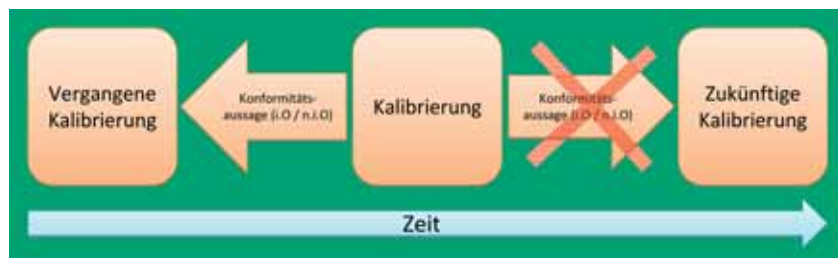


Abb. 1: Retrospektiver Charakter einer Kalibrierung (Quelle: Testo industrial services GmbH).

seit der letzten erfolgreichen Kalibrierung nach sich – u. U. mit großen wirtschaftlichen oder qualitätsrelevanten Folgen, wie z. B. einem Rückruf von produzierten Gütern.

In Ermangelung klarer regulatorischer Vorgaben und dem gleichzeitig nachvollziehbaren Wunsch nach einer einfach zu verwaltenden Kalibrierintervall-Systematik kommt es in der Praxis oftmals zu pauschalen und übergeordneten Festlegungen der Kalibrierintervalle, wie z. B. dass alle Temperaturmessstellen jährlich zu kalibrieren sind. Diese scheinbar effiziente und vor allem bei Auditierungen einfach darzulegende Systematik wird jedoch durch die fehlende risikobasierte Herangehensweise der einzelnen Messstelle hinsichtlich der Prozessanforderungen, dem Driftverhalten, der Art und Häufigkeit des Einsatzes der Messtechnik, der Umgebungsbedingungen und vor allem hinsichtlich der Kritikalität (Kalibrierung außerhalb) nicht gerecht. Die Herausforderung hierbei ist die Gratwanderung zwischen individueller Betrachtung einer Messstelle und gleichzeitig abteilungsübergreifender Konsistenz bei der Festlegung.

Die individuelle Betrachtung führt schnell zu einem hohen administrativen Aufwand und birgt die Gefahr fehlender Konsistenz. Im Gegenzug bietet sie aber eine detaillierte und risikobasierte Spezifikation. Manuelle Prozesse bergen die Gefahr von Anwenderfehlern. Infolgedessen wird hoher administrativer Aufwand betrieben, der den Fehlerquellen entgegen wirken soll. Die Lösung hierfür ist eine individuelle Betrachtung je-

der Messstelle mit Hilfe systemgestützter Prozesse, um Fehlerquellen zu vermeiden. Hierbei ist eine effektive Katalogisierung und Kategorisierung der Messstellen über Abteilungsgrenzen hinweg obligatorisch. Dies kann z. B. im Rahmen einer Messstellenrisikoanalyse erfolgen.

Arten von Kalibrierintervallen

In keinem Regelwerk sind Kalibrierintervalle vorgeschrieben, aber es gibt einige Leitlinien und Empfehlungen für die Ermittlung von Kalibrierintervallen. Generell kann man Kalibrierintervalle auf drei verschiedenen Wegen festlegen (Abb. 2): Kalibrierintervalle können fix, variabel oder dynamisch sein.

Fixe Intervalle werden einmal festgelegt und sind über einen langen Zeitraum gültig. Diese Vorgehensweise ist unkompliziert und bindet scheinbar wenig Ressourcen, da nach Festlegung keine Aufwände hinsichtlich einer Neubetrachtung aufgewendet werden müssen. Fixe Intervalle lassen sich leicht historisch auswerten und Prognosen über das Verhalten der Messeinrichtung in der Zukunft ableiten.

Variable Intervalle richten sich nach dem Einsatzzweck des Messmittels und werden nach Bedarf durchgeführt. Dies kann vor und/oder nach dem Einsatz des Messmittels erfolgen. Hierbei zeigt sich in der Praxis, dass häufig nur eine Kalibrierung vor Einsatz durchgeführt wird. Klassische Beispiele hierfür sind pH-

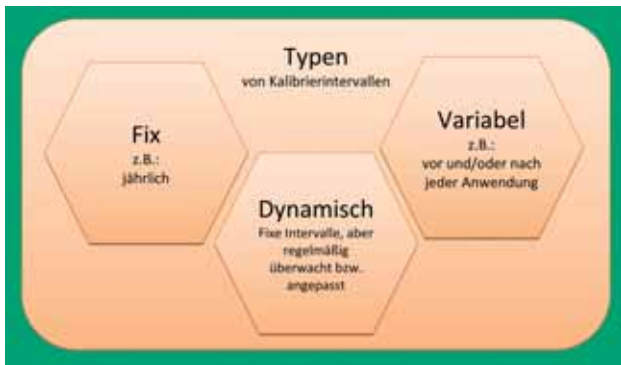


Abb. 2: Verschiedene Arten von Kalibrierintervallen (Quelle: Testo industrial services GmbH).

Meter oder Waagen, die arbeitstäglich kalibriert und direkt justiert werden – ohne eine Betrachtung der vorherigen Messungen. Im Einzelfall können variable Kalibrierintervalle sicherlich sinnvoll sein, denn gerade selten eingesetzte oder hochkritische Prüfmittel haben so eine aktuelle Kalibrierung und damit höchstmögliche Sicherheit in die Messwerte. Diese Art der Kalibrierung ist kaum planbar und erfordert bei regelmäßig eingesetzten Geräten einen hohen Ressourcenaufwand. Häufig wird diese Art der Kalibrierung mit einer fixterminierten Kalibrierung kombiniert und dient als zusätzliche Sicherheit.

Dynamische Intervalle sind temporär fixe Kalibrierintervalle, die nach jeder Kalibrierung oder in definierten Abständen neu betrachtet werden. Hierbei dienen historische Daten für eine Neubetrachtung, die zunächst einmal erhoben werden müssen. Eine andere mögliche Herangehensweise mit prospektivem Charakter kann gerade bei Messsystemen, welche einem Verschleiß unterliegen, angewandt werden. Hierbei trägt man dem Verschleiß- und Abnutzungsrisiko mit Hilfe einer sukzessiven Intervallverkürzung im Lebenszyklus Rechnung. Während Justagen bei fixen Intervallen als gegeben angenommen und die Messergebnisse rückbetrachtend analysiert werden, führt dies bei einem dynamischen System meist zu kürzeren Kalibrierintervallen und somit zu

einer gesteigerten Prozesssicherheit. Umgekehrt können mehrere aufeinanderfolgende Kalibrierungen ohne die Notwendigkeit einer Justage als rationale Grundlage für eine datenbasierte Verlängerung des Kalibrierintervalls dienen und somit laufende Kalibrierkosten senken. Die Angemessenheit

der Intervallverlängerung wird wiederum mit den Daten der Folgekalibrierungen nachgewiesen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass dynamische Kalibrierintervalle risikobasiert die Vorteile der guten Planbarkeit von fixen Intervallen mit der maximalen Prozesssicherheit von variablen Intervallen vereinen.

Empfehlungen von offiziellen Institutionen

Nachfolgend werden Vorgehensweisen und Empfehlungen der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) [7], der International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) [8] und der Good Automated Manufacturing Practice (GAMP®) der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) [9] vorgestellt:

■ DAkkS-Leitlinie

Die DAkkS-Leitlinie 71 SD 4 027 „Leitlinie und Beispiele für Kalibrier- und Überwachungsfristen von Einrichtungen für Laboratorien im Gesundheitlichen Verbraucherschutz“ [7] empfiehlt für Laborgeräte typische fixe Kalibrierintervalle. Für elektronische Thermometer, Prüfgewichte oder Manometer etwa wird ein jährliches Intervall empfohlen. Die Intervalle sind teils sehr unterschiedlich und reichen von arbeitstäglicher Überprüfung, z.B. pH-Meter, über

halbjährliche Kalibrierung bei Pipetten bis hin zu einem Intervall von 15 Jahren bei Flüssigkeits-Glasthermometern. Für den Prüfmittelverantwortlichen ist diese Art der Empfehlung sehr komfortabel und erlaubt ihm, die Kalibrierintervalle schnell, pragmatisch und unkompliziert festzulegen. In einem Audit besteht die Gefahr, dass man lediglich auf die Leitlinie als Entscheidungshilfe verweist. Diese ist jedoch lediglich eine Empfehlung, und ein reiner Verweis wird weder einem risikobasierten Ansatz noch den tatsächlichen Anforderungen an die einzelne Messstelle gerecht.

■ ILAC-Leitlinie

Die ILAC-Leitlinie „Guidelines for the determination of calibration intervals of measuring instruments“ [8] unterscheidet grundsätzlich zwischen der initialen Festlegung eines Kalibrierintervalls und der Anpassung aufgrund von erhobenen Daten während des Lebenszyklus. Bei der initialen Festlegung sollten Gesichtspunkte wie Herstellerempfehlungen, erwartete Beanspruchung und Einsatzhäufigkeit, Umgebungseinflüsse, erforderliche Messgenauigkeit, zulässige Toleranz, Driftverhalten und gesammelte wie veröffentlichte Daten zu vergleichbaren Anwendungen einbezogen werden. Bei der Anpassung der Intervalle aufgrund erhobener Daten im Lebenszyklus stellt die Leitlinie fünf Methoden vor (Abb. 3).

Der Vergleich der Methoden ergibt keinen grundsätzlichen Favoriten, der immer zu wählen ist, denn alle Methoden haben Vor- und Nachteile. Die Entscheidung für eine Methode ist immer eine Abwägung zwischen individueller Betrachtung und Aufwand. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine statistische Auswertung vergangener Ergebnisse die grundsätzlich beste Entscheidungsgrundlage liefert, da alle Einflussfaktoren der einzelnen Messstelle einbezogen werden. Um dieses Vorgehen praktikabel zu gestalten, sollten geeignete Softwaretools zur Anwendung kommen.

Methoden	Method 1: Automatic adjustment or "staircase" (calendar-time)	Method 2: Control chart (calendar-time)	Method 3: "In-use" time	Method 4: In service checking, or "black-box" testing	Method 5: Other statistical approaches
Kommentare	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Automatische Verlängerung, wenn Fehler < 80% bei der Kalibrierung ➤ Nachteil: Individuelle Behandlung jedes Prüfmittels; schwierige Handhabung ➤ Sollte nicht bis zum Exzess betrieben werden => Nicht so lange verlängern bis Kalibrierung außerhalb! 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SQC (Statistische Qualitäts Kontrolle) ➤ Signifikante Kalibrierpunkte gegen Zeit auftragen ➤ Betrachtung Verteilung Kalibrierergebnisse und Drift ➤ Ableiten des idealen Kalibrierintervalls 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wie Methode 2 aber bezogen auf Arbeitsstunden 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ z.B. tägliche Kontrolle kritischer Parameter ➤ Bei Abweichung => vollständige Kalibrierung ➤ Nachteil: Definition kritischer Parameter schwierig ➤ Sehr individuelle Betrachtung einzelner Messgeräte 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Andere statistische Verteilungen, die explizit für ein Instrument oder eine Instrumentengruppe entwickelt werden, idealerweise in Kombination mit entsprechenden Softwaretools

Abb. 3: Methoden zur Anpassung des Kalibrierintervalls nach ILAC-G24:2007 [8].

I. Bewertung

		H	M	N
Einfluss	A	1	1	2
	B	1	2	3
	C	2	3	3
		Risikoklasse		

1) Einfluss auf Patientensicherheit:

A	Hoher Einfluss
B	Mäßiger Einfluss
C	Niedriger Einfluss

2) Bewertung des Instruments bzw. der Prozess- und Messbedingungen:

Hoch	Verhalten des Instruments unbekannt; keine Information über stabiles Verhalten bzw. Betrieb vorhanden <u>ODER</u> Schwierige Prozessbedingungen mit hohen Mess- und Regelanforderungen; Anwendung täglich oder wöchentlich
Mittel	Verhalten des Instruments bekannt; Information über stabiles Verhalten bzw. Betrieb vom Hersteller vorhanden <u>ODER</u> Stabile Prozessbedingungen mit Mess- und Regelanforderungen; Anwendung monatlich
Niedrig	Verhalten des Instruments gut bekannt; Information über stabiles Verhalten bzw. Betrieb vom Hersteller und über historische Daten vorhanden <u>ODER</u> Stabile Prozessbedingungen mit Mess- und Regelanforderungen; Anwendung viertel- bis halbjährlich

II. Detektion

		H	M	G
Risikoklasse	1	M	K	K
	2	L	M	K
	3	L	L	M
		Kalibrierintervall		

3) Detektion

H	Klar sichtbar, Fehler werden schnell erkannt
M	Erkennbar durch Prozesskontrollen oder Endergebnisse
G	Nur durch Produkt- oder Sicherheitsfehler erkennbar

4) Kalibrierintervall

Kurz	Erstkalibrierung vierteljährig; ggfs. Verlängerung anhand der Kalibrierergebnisse
Mittel	Erstkalibrierung halbjährig; ggfs. Verlängerung anhand der Kalibrierergebnisse
Lang	Erstkalibrierung einjährig oder 2-jährig; ggfs. Verlängerung anhand der Kalibrierergebnisse

Abb. 4: Modifizierte Darstellung zur Ermittlung eines Kalibrierintervalls nach GAMP® [9] (Quelle: Testo industrial services GmbH).

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

■ ISPE GAMP

Der ISPE GAMP [9] „A Risk-Based Approach to Calibration Management“ ist zwar eine Leitlinie, wird aber im pharmazeutischen Umfeld häufig als Richtlinie oder Standard herangezogen. Der GAMP konzentriert sich sehr auf die risikobasierte Festlegung der Intervalle und bietet hierfür eine konkrete Vor-

gehensweise. Neben den bereits genannten Kriterien, bezogen auf die Messtechnik, steht der Einfluss auf die Patientensicherheit an oberster Stelle. Der GAMP geht hierbei weniger auf messtechnische Besonderheiten einzelner Messgrößen ein, sondern vermittelt ein übergreifendes Qualitätsverständnis. Dieser Ansatz setzt voraus, dass messtechnisches Wissen beim Anwender bekannt ist, und zielt daher stark auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Qualitätsmanagement und Technik ab. Dies gibt dem Anwender große Freiheiten bei der Wahl der Intervalle, nimmt ihn aber damit in die Verantwortung, richtige Entscheidungen zu treffen. Dieses Vorgehen wird in zwei Schritte unterteilt: Im ersten Schritt wird der Einfluss der Messstelle auf die Patientensicherheit festgelegt („direct Impact“ oder „indirect Impact“). Auf Basis dieser Festlegung wird im zweiten Schritt unter Berücksichtigung der Entdeckungswahrscheinlichkeit das Kalibrierintervall ermittelt (Abb. 4).

Bei der Erstfestlegung beruht die Entscheidung aufgrund fehlender Datenbasis in erheblichem Maß auf Einschätzungen, welche sich im späteren Betrieb als unzutreffend erweisen können. Bei kritischen Messstellen, die direkten Einfluss auf die Produktqualität haben, sollte ein möglichst kurzes Kalibrierintervall gewählt werden, damit das Risiko auf ein vertretbares Maß reduziert wird. Diese kritischen Messstellen sollten neben der Kalibrierung regelmäßigen Funktionsprüfungen unterworfen werden. Sobald erste Daten aus Folgekalibrierungen vorliegen, kann

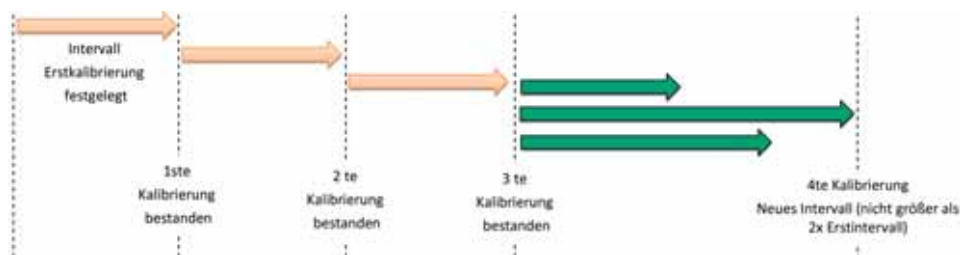


Abb. 5: Modifizierte Darstellung zur Anpassung von Kalibrierintervallen nach GAMP® [10] (Quelle: Testo industrial services GmbH).

in Anlehnung an Abb. 5 das Kalibrierintervall angepasst werden. Hierbei sollte man das Intervall in einem Schritt maximal verdoppeln. Ein Intervall kann sich von drei Monaten über Jahre hinweg zu einem zweijährigen Intervall entwickeln, aber niemals über die Verdopplung innerhalb eines Schritts hinaus.

Fazit

Häufig fehlen bei der Festlegung des ersten Kalibrierintervalls fundierte Daten über das Verhalten und die Drift der jeweiligen Messstelle. Wenn vergleichbare Daten fehlen, dann ist die DAkkS-Leitlinie [7] ein guter Anhaltspunkt, um sich an gängigen Intervallen zu orientieren. Messstellenspezifische Risikofaktoren sollten jedoch möglichst in die Entscheidung einbezogen werden. Liegen Daten oder Erfahrungen ähnlicher Messstellen bereits vor, sollte direkt ein risikobasierter Ansatz gewählt werden. Eine praktikable Vorgehensweise bietet hierbei der GAMP-Leitfaden [9]. In der Praxis sind abteilungs- oder anlagenübergreifende Daten zu den Messstellen rar. Gerade diese Daten sind jedoch wichtig für fundierte Entscheidungen innerhalb des Unternehmens, weshalb Prozesse zur Erhebung etabliert werden sollten. Wenn Ergebnisse vergangener Kalibrierungen erhoben sind, führen geeignete statistische Maßnahmen zu einem passenden Kalibrierintervall. Mit vertretbarem Risiko verlängert sich bestenfalls das Kalibrierintervall und senkt damit die Kosten. Diese Vorgehensweise

bei der Festlegung orientiert sich am Risiko, basiert auf den erhobenen Daten, gibt Sicherheit im Audit und führt schließlich zum optimalen Kalibrierintervall.

■ LITERATUR

- [1] Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil I; Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Okt. 2006 (Banz. S. 6887); Kapitel 3.41.
- [2] DIN EN ISO 9001 Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen (ISO 9001:2008); Kapitel 7.6.
- [3] Deutsche Gesellschaft für Qualität e.V.; DGQ-Band 13-61 Prüfmanagement; 2. Auflage 2003; Kapitel 4.3.1.
- [4] Zanchi, Anna et al., End User Focus on Regulatory Compliance Spearheads Growth in the European Calibration Services Market, Frost & Sullivan Marktanalyse, 2012.
- [5] European Medicinal Agency Quality Risk Management (ICH Q9), Teil III, EU-GMP Leitfaden, Jan. 2011.
- [6] Eichordnung vom 12. Aug. 1988 (BGBl. I S. 1657); Teil 4; § 12.
- [7] DAkkS, 71 SD 4 027, Leitlinien und Beispiele für Kalibrier- und Überwachungsfristen von Einrichtungen für Laboratorien im Gesundheitlichen Verbraucherschutz, 17. Sept. 2012.
- [8] ILAC-G24:2007 / OIML D 10:2007 (E), Guidelines for the determination of calibration intervals of measuring instruments.
- [9] Foss, Mark et al., GAMP® Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Calibration Management, 2. Auflage, ISPE, 2010.

Korrespondenz:

Markus Salemink
Marktmanager Vertrieb GMP
Testo industrial services GmbH
Gewerbestr. 3
79199 Kirchzarten
e-mail: msalemink@testotis.de