

# pharma technologie journal

Herausgeber:  
CONCEPT HEIDELBERG



## Analytische Qualitätskontrolle und pharmazeutische Mikrobiologie



EDITIO CANTOR VERLAG

# pharma technologie

---

journal

## Analytische Qualitätskontrolle und pharmazeutische Mikrobiologie

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG

Anhang: Hersteller- und Dienstleisterverzeichnis



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

# Vorwort

Die aktuellen Erfahrungen bei GMP-Inspektionen der FDA in den USA und auch der überwachenden Behörden in Europa zeigen nach wie vor einen zunehmenden Fokus auf den Bereich der Qualitätskontrolle, sowohl in der physikalisch-chemischen Analytik als auch im Bereich der pharmazeutischen Mikrobiologie. Seit dem Barr-Urteil, Anfang der 1990er Jahre in den USA, behandeln immer mehr Regelwerke konkrete Anforderungen im Bereich der pharmazeutischen Analytik und Mikrobiologie.

Das vorliegende ‚pharma technology journal‘ enthält sowohl aktualisierte Beiträge aus früheren Journalen als auch eigene, neue Beiträge, die für diese Ausgabe erstellt wurden. Im Folgenden erhalten Sie eine kurze Zusammenstellung aller Beiträge in diesem neuen Journal.

Die systematische Auswahl und Qualifizierung sowie die regelmäßige Überwachung von Geräten und Prüfmitteln ist ein wichtiges Element zur Gewährleistung valider und reproduzierbarer Untersuchungsergebnisse. Sie ist somit auch unverzichtbarer Bestandteil aller Qualitätssicherungssysteme. Deshalb behandelt ein grundlegender Beitrag die Kalibrierung und Qualifizierung von Prüfmitteln. Erst nach erfolgreicher Kalibrierung/Qualifizierung dürfen mit einem Gerät analytische Ergebnisse im GMP-Labor ermittelt werden.

Ein Schwerpunkt in der analytischen Qualitätskontrolle liegt auf den Wirk- und Hilfsstoffen (Ausgangsstoffen): Was ist bei der Probenahme von Wirk- und Hilfsstoffen sowie von Packmaterialien zu beachten und welche grundsätzlichen statistischen Grundlagen gibt es dazu? Seit einigen Jahren hat sich in der Wareneingangskontrolle von Ausgangsstoffen die Nahinfrarotspektroskopie (NIR) etabliert, mit der auf rasche und effiziente Weise die EU-GMP-Anforderung an die Identifizierung jedes einzelnen Gebindes von Wirk- und Hilfsstoffen umgesetzt werden kann.

Weiterhin werden die Kontrolle von Neben- und Abbauprodukten von Arzneimitteln thematisiert. Für die Überprüfung dieser Verunreinigungen in Arzneimitteln sind Spezifikationen für die Abbauprodukte des Wirkstoffs und evtl. der Hilfsstoffe sowie für die sonstigen Verunreinigungen festzulegen. Die Menge an Verunreinigungen im Arzneimittel wird bei jeder Freigabeuntersuchung und zu jedem Stabilitätszeitpunkt anhand dieser Spezifikationen überprüft, um die erforderliche Wirksamkeit und die Sicherheit des Arzneimittels zu gewährleisten.

Die Herstellung und die Kontrolle eines Arzneimittels im europäischen Raum erfolgen gemäß den registrierten, bei den Behörden eingereichten Zulassungsunterlagen. Alle Änderungen, die später implementiert werden, müssen in einem funktionierenden Qualitätsmanagement-System kontrolliert und dokumentiert ablaufen. Ein Beitrag behandelt dieses wichtige Thema, wie Systeme geschaffen werden können, die die Durchführung und Nachvollziehbarkeit der Maßnahmen ausreichend begleiten, sodass die Qualität, die Sicherheit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels weiterhin gewährleistet sind.

Sowohl in der pharmazeutischen Produktion als auch im Labor müssen schriftlich festgelegte Vorgaben für die Reinigung von Räumlichkeiten und Ausrüstung vorliegen, dies gilt insbesondere auch für die mikrobiologischen Labors. Damit eng verknüpft ist die Schulung der Mitarbeiter.

Während der Hygieneplan und die Schulung der Mitarbeiter schon immer zu den Grundanforderungen im GMP-Umfeld gehören, sind mikrobiologische Risikobewertungen, wie sie das Arzneibuch fordert, im europäischen Raum vergleichs-

weise neu. Behördliche Vorgaben sind bisher nicht bekannt. Ein Beitrag schildert deshalb einige Beispiele aus der Praxis und gibt Hilfestellungen, mit denen der Mikrobiologe seinen Ermessensspielraum verantwortungsvoll und angemessen nutzen kann.

Bei den mikrobiologischen Untersuchungen im Rahmen der pharmazeutischen Qualitätskontrolle wird üblicherweise nur ein Teilbereich der mikrobiellen Realität erfasst, nicht aber jede Keimart. Bei den mikrobiologischen empirisch begründeten Untersuchungsmethoden ist dabei die Art, Auswahl und Qualität der eingesetzten Nährmedien sehr wesentlich. Deshalb werden die Grundzüge der Herstellung und Qualitätskontrolle von Nährmedien und der Aufbau und die Pflege einer Stammsammlung erläutert.

Ziel dieses Journals ist es, dem Leser eine Übersicht interessanter Themen im Bereich der pharmazeutischen Qualitätskontrolle und der pharmazeutischen Mikrobiologie und damit einen guten Einblick in die aktuellen Anforderungen und deren praktische Umsetzung zu geben. Es ist dabei gelungen, eine Reihe renommierter Autoren aus der pharmazeutischen Industrie und von pharmazeutischen Auftragslaboratorien zu gewinnen.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des ‚pharma technologie journal‘ wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

**Dipl.-Ing. Eberhard Münch**

*Albrecht GmbH, Langen*

**Dr. Heinrich Prinz**

*PDM-Consulting, Groß-Zimmern*

**Dr. Wolfgang Schumacher**

*F. Hoffmann-La Roche AG, Basel (Schweiz)*

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe ‚pharma technologie journal‘ werden Praxisberichte publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das ‚pharma technologie journal‘ wird seit 1980 von CONCEPT HEIDELBERG herausgegeben. Mit der Ausgabe ‚Aktuelle Aspekte der Pharma-Technik‘ 1999 übernahm der ECV · Editio Cantor Verlag in Aulendorf die Betreuung der Schriftenreihe in ständiger Abstimmung sowohl mit dem Bandherausgeber als auch mit dem wissenschaftlichen Beirat.

Das ‚pharma technologie journal‘ wird in unregelmäßigen Abständen weitergeführt.

CONCEPT HEIDELBERG  
Rischerstraße 8  
69123 Heidelberg (Germany)

Tel.: +49 (0)6221-84 440  
Fax: +49 (0)6221-844 484  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
Internet: [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort	.....	5
Annette Könemann	Qualifizierung und laufende Überwachung von Geräten und Prüfmitteln im Labor . . . . .	9
Manfred Karner	Probenzug von zugekauften Materialien (Hilfsstoffen, Wirkstoffen und Packmaterialien) . . . . .	22
Olaf Kunze	Statistische Grundlagen der Probenahme: Übersicht aus dem Blickwinkel einer Pharma-Qualitätskontrolle . . . . .	34
Armin Groh	Effiziente Einzelbinde-Identifizierung in der pharmazeutischen Industrie durch Einsatz von Nahinfrarot-Spektroskopie . . . . .	59
Manfred Fischer	Neben-/Abbauprodukte und Verunreinigungen in Arzneimitteln . . . . .	66
Heinrich Prinz	Change Control – Change Management . . . . .	82
Hanfried Seyfarth	Qualitätssicherung in mikrobiologischen Laboratorien: Hygieneplan und Schulung . . . . .	95
Gero Beckmann	Die „Brille“ des Mikrobiologen: Nährmedien und Referenz-Organismen im GMP-Umfeld . . . . .	129
Hanfried Seyfarth	Qualitätssicherung in mikrobiologischen Laboratorien – Validierung mikrobiologischer Untersuchungsverfahren . . . . .	146
Gero Beckmann	Risikobewertungen von Mikroorganismen im pharmazeutischen Betrieb – Chance und Herausforderung . . . . .	175

## Anhang

Autorenverzeichnis . . . . .	190
Lieferbare Titel pharma technologie journal – GMP Report . . . . .	191
Inserentenverzeichnis . . . . .	192
Hersteller- und Dienstleisterverzeichnis . . . . .	193

# Qualifizierung und laufende Überwachung von Geräten und Prüfmitteln im Labor

Annette Könemann  
Labor L+S AG,  
Bad Bocklet-  
Großenbrach

## Zusammenfassung

Die systematische Auswahl und Qualifizierung sowie die regelmäßige Überwachung von Geräten und Prüfmitteln ist ein wichtiges Element zur Gewährleistung valider und reproduzierbarer Untersuchungsergebnisse. Sie ist somit auch unverzichtbarer Bestandteil aller Qualitätssicherungssysteme, egal ob diese Systeme den Anforderungen der ISO/IEC 17025, den Good Manufacturing Practice(GMP)-Leitlinien oder den Good Laboratory Practice(GLP)-Regularien folgen.

Der Lebenszyklus eines Geräts oder Prüfmittels beginnt mit der Festlegung der Anforderungen für den beabsichtigten Verwendungszweck und der eigentlichen Beschaffung. Daran schließt sich eine Phase der Erstqualifizierung bis zur Freigabe des Geräts/Prüfmittels zur Nutzung an. Die anschließende regelmäßige Überwachung dient dazu, die Einhaltung der festgelegten Eigenschaften sicherzustellen und valide Untersuchungsergebnisse zu ermitteln. Der Lebenszyklus endet mit der Außerbetriebnahme des Geräts; auch hierzu sind im Vorfeld Regelungen zu treffen.

Häufig können Geräte und Prüfmittel nicht im eigenen Labor qualifiziert und/oder kalibriert werden, da die technischen Voraussetzungen nicht gegeben sind oder keine Personalkapazitäten zur Verfügung gestellt werden können. Hier ist eine Unterauftragsvergabe an qualifizierte externe Dienstleister, die ebenfalls in das eigene QS-System eingebunden sein müssen, erforderlich.

## Abstract

*Qualification and continuous monitoring of instruments and equipment in a laboratory*

The systematic selection and qualification as well as continuous monitoring of equipment and instruments is an important part to ensure valid and reproducible test results. Therefore, it is also a fundamental part of all Quality Management Systems, regardless if these systems follow the requirements of ISO/IEC 17025, the Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines or Good Laboratory Practice (GLP) regulations.

The life cycle of an instrument or equipment starts with the definition of the requirements for the intended application, followed by the purchase. After that step an initial qualification is performed which results in the release of the instrument/equipment. The subsequent continuous monitoring ensures compliance with the specified requirements and the provision of valid test results. The life cycle ends with the decommissioning of the instrument/equipment. For that reason, actions have to be defined in advance.

Sometimes, laboratories cannot perform their own qualification and/or calibration of instruments and equipment because the technical conditions are not met or the staff capacity is poor. Then it is necessary to subcontract the business to a qualified external service provider, which must be part of the Quality Management System of the lab.

**Key words** Computergestützte Systeme · externe Dienstleister · Gerätequalifizierung · Kategorisierung · Prüfmittel-Überwachung · Richtigkeit und Präzision

## 1. Gesetzliche bzw. normative Rahmenbedingungen

Qualitätssicherungssysteme wie die DIN EN ISO/IEC 17025 [1], der EU-GMP-Leitfaden [2] sowie die GLP-Regularien (OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis [3]) fordern eine regelmäßige, rückführbare und dokumentierte Überwachung von Geräten und Prüfmitteln, um sicherzustellen, dass durch ungeeignete oder nichtfunktionstüchtige Geräte und Prüfmittel die Aussagekraft und Richtigkeit von Prüfergebnissen nicht gefährdet ist.

In der ISO/IEC 17025:2005 [1] werden im Kap. 5.5. die Anforderungen an Einrichtungen beschrieben. Unter Einrichtungen fallen gemäß Norm alle Probenahme-, Mess- und Prüfeinrichtungsgegenstände, die für eine ordnungsgemäße Durchführung der Prüfungen und/oder Kalibrierungen erforderlich sind. Hier findet sich seit der letzten Normenänderung im Jahr 2005 auch ein Hinweis auf die Eignung der Software, die in Einrichtungen eingesetzt wird. Im Kap. 5.4.7 „Lenkung von Daten“ wird außerdem darauf hingewiesen, dass bei Nutzung automatisierter Einrichtungen Verfahren zum Schutz der Integrität der Dateneingabe, der Datenerfassung, der Datenspeicherung, der Datenübertragung und der Datenverarbeitung festgelegt werden.

Der EU-GMP-Leitfaden verwendet im Kap. 3 den Begriff Ausrüstung. In den Kap. 3.40 und 3.41, die auch für Laborgeräte Relevanz haben, findet man folgende Aussagen: *„Die Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Aufzeichnungen hierüber sollten aufbewahrt werden“* [2, Kap. 3.41] und *„Für Produktions- und Kontrollzwecke sollten im geeigneten Wäge- und Messbereich und mit der erforderlichen Genauigkeit arbeitende Waagen und Messgeräte zur Verfügung stehen“* [2, Kap. 3.40]. Zusätzlich zu diesen eher allgemeinen Aussagen enthält der EU-GMP-Leitfaden noch den Annex 15, der sich mit der Qualifizierung und Validierung beschäftigt, sowie den Annex 11, der Anforderungen an computergestützte Systeme beschreibt. Beide Annexe sind auch bei der Qualifizierung und Überwachung von Geräten von Bedeutung.

Die OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis [3] beinhalten im Kap. „Räumlichkeiten und Einrichtungen“ einige Aussagen zur Handhabung von Geräten, Materialien und Reagenzien. Es wird aufgeführt, dass Geräte regelmäßig zu überprüfen und ggf. zu kalibrieren sowie zu warten und zu reinigen sind. Wenn Kalibrierungen durchgeführt werden, müssen diese auf nationale oder internationale Messstandards rückführbar sein. Auch dieses Regelwerk schließt die Validierung computergestützter Systeme ein. Darüber hinaus gibt es ein GLP-Konsensdokument [4], welches die Anwendung der GLP-Grundsätze auf computergestützte Systeme beschreibt.

## 2. Unterscheidung Prüf-/Messmittel und Geräte

Prüf- und Messmittel dienen in erster Linie dazu, Geräteparameter zu überwachen oder Prozesse zu regeln, zu steuern oder zu protokollieren. Dies können bei Laborgeräten, aber auch in Herstellungsprozessen z. B. Temperatur- und Feuchtigkeitfühler oder optische Einheiten z. B. zur Erkennung von Partikeln oder Trübungen sein.

Geräte sind alle Einrichtungen im Labor, die während einer Prüfung an der Entstehung der Ergebnisse mitwirken bzw. diese beeinflussen. Dies können sowohl komplexe computergestützte Systeme sein, wie z. B. High Performance Liquid Chromatography(HPLC)- bzw. Gaschromatographie(GC)-Anlagen und Identifizierungssysteme, als auch einfachere Laborgeräte wie Brut- und Kühlschränke oder Sicherheitswerkbänke. Alle Prüfmittel und Geräte können im Fall mangelnder Funktionstüchtigkeit direkt oder indirekt Einfluss auf die Prüfergebnisse haben.

## 3. Auswahl von Geräten/Prüfmitteln und Beschaffen

Um Geräte und Prüfmittel optimal nutzen zu können, muss eine sachgerechte Auswahl der Ausrüstung im Hinblick auf den geplanten Einsatzzweck stattfinden. Die Anforderungen an die zu beschaffenden Geräte oder Prüfmittel werden schriftlich fixiert. Dies erfolgt bei kleineren Geräten i. d. R. in einem formalisierten Vorgehen (z. B. ein Formblatt) zur Design-Qualifizierung. Bei größeren Geräten kann es erforderlich sein, zur detaillierten Beschreibung der Anforderungen aus Sicht des Benutzers ein ausführliches Lastenheft, auch User Requirement Specification (URS) genannt, zu erstellen. Die Anforderungen werden dem Lieferanten kommuniziert, damit er eine Aussage treffen kann, ob sein Gerät die gewünschten Anforderungen erfüllen kann. Nach Übersendung eines Lastenhefts erstellt der Lieferant i. d. R. ein Pflichtenheft, welches die Kriterien der Umsetzung der Anforderungen aus dem Lastenheft beschreibt. Sollten aufgeführte Anforderungen nicht einhaltbar sein, müssen vom Lieferanten Alternativen aufgezeigt und vom Projektverantwortlichen bewertet und genehmigt werden.

Die Inhalte von Lastenheften können je nach Gerät und dem damit verbundenen Qualifizierungsprozedere variieren. Ein Lastenheft könnte z. B. folgende Punkte beinhalten:

- Kurzbeschreibung des Geräteeinsatzes
- einzuhaltende Anforderungen und Vorschriften
  - aus GMP-Sicht
  - technische Anforderungen
  - bauliche Vorschriften
  - andere anzuwendende Vorschriften (z. B. Arbeitssicherheit/Umweltschutz)
- Beschreibung der geforderten Funktionen und Ausstattung, Einstellparameter, technische Maße
- Beschreibung von Hard- und Softwareanforderungen bei computergestützten Systemen
- Vorgabe von Akzeptanzkriterien, die erreicht werden sollen
- Anforderungen an durchzuführende Tests (Art, Umfang) und die für die Tests erforderliche Messausrüstung (z. B. Rückführbarkeit auf höherwertige Normale)
- Beschreibung der eingesetzten Materialien, Werkstoffe, Oberflächenbeschaffenheit

- Beschreibung der konstruktiven Anforderungen (z. B. Filtersysteme, Medienversorgung, Erweiterungsmöglichkeiten)
- Umgebungsbedingungen, unter denen das Gerät laufen soll
- Schnittstellen und Kompatibilität zu anderen Systemen
- Sicherheitseinrichtungen (Schutzklassen/Verriegelungen)
- Anforderungen an die Dokumentation
- Anforderungen an die Lieferung und den anschließenden Service

Bei der Anschaffung größerer Geräte oder Anlagen, z. B. eines Isolators, wird der Installationsqualifizierung i. d. R. noch eine Werksabnahme vorangestellt. Der gebräuchliche englische Begriff ist Factory Acceptance Test (FAT) und bezeichnet die Abnahme einer Anlage oder eines Geräts durch den Kunden beim Hersteller. Hier werden in erster Linie Prüfungen durchgeführt, die später an der fertig installierten Anlage nicht mehr ohne Weiteres durchführbar sind. Darüber hinaus wird die Vollständigkeit der im Lasten-/Pflichtenheft beschriebenen Anforderungen und Funktionen geprüft. Findet der Test erfolgreich statt, kann die Abnahme abgeschlossen und das Gerät an den Kunden ausgeliefert werden.

Der häufig in diesem Zusammenhang zitierte Site Acceptance Test (SAT) umfasst die Abnahme beim Kunden und die Verifizierung der Umgebung, in der das Gerät oder die Anlage aufgestellt werden soll (Anschlüsse, Umgebungsbedingungen, Arbeitssicherheitskriterien). Sie kann im Hinblick auf die Qualifizierungsschritte bereits Bestandteil der Installations- und Funktionsqualifizierung eines Geräts sein.

Alle Geräte werden zur Ermittlung des notwendigen Qualifizierungs- und Validierungsumfangs einer Kategorisierung unterzogen. Ergibt sich daraus die Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen für computergestützte Systeme festzulegen, kann z. B. die Good Automated Manufacturing Practice (GAMP®) [5] oder die United States Pharmacopeia (USP) [6] zugrunde gelegt werden.

Eine Kategorisierung von Geräten nach USP <1058> [6] könnte z. B. wie in Tab. 1 dargestellt vorgenommen werden.

Tab. 1. Kategorisierung von Laborgeräten und Prüfmitteln.

Kategorie	Kriterien	Beispiele
A	Das Gerät erzeugt keine Daten und das Gerät ist kein Messnormal.	Mixer Zentrifugen Ultraschallbad
B	Das Gerät erzeugt Daten und/oder das Gerät wird als Messnormal genutzt und/oder das Gerät überwacht physikalische Parameter (Druck/Temperatur/Fluss) und es ist kein Computer integriert oder separat angeschlossen.	Waagen Thermometer pH-Meter Tiratoren Kalibriegewichte Variable Pipetten
C	Das Gerät erzeugt Daten und/oder das Gerät überwacht physikalische Parameter (Druck/Temperatur/Fluss) und ein Computer ist integriert oder separat angeschlossen	HPLC GC Temperatur-Überwachungs-Systeme Dissolution-Tester

Für jede Kategorie muss der Qualifizierungsumfang im Vorfeld definiert werden. Dies kann bei Kategorie A eine ausschließliche Erfassung und Inbetriebnahme der Geräte ohne umfangreiche Funktionstests und Routine-Überwachungen sein. Bei Kategorie B kommen üblicherweise die im Nachfolgenden beschriebenen Qualifizierungsphasen zur Anwendung. Die Kategorie C erfordert i. d. R. noch eine zusätzliche Validierung der eingesetzten Software. Hierzu gehören, ganz allgemein gesagt, die Festlegung von Passwörtern und Zugriffsrechten, die Weiterverarbeitung von elektronischen Daten und die Überprüfung von Schnittstellen sowie das Vorhandensein und die Funktion eines Audit-Trails.

Bei allen Geräten und Prüfmitteln ist weiterhin zu beachten, dass der vorgesehene Lieferant im Lieferantenmanagementsystem des Auftraggebers bereits freigegeben ist oder neu aufgenommen wird (siehe auch Kap. „Anforderungen an externe Lieferanten“).

#### 4. Qualifizierung von Geräten/Prüfmitteln

Nach Eintreffen des Geräts folgt die Installationsqualifizierung (IQ = Installation Qualification). Abhängig vom Gerät und von den intern zur Verfügung stehenden Ressourcen kann diese entweder mit hauseigenem Personal oder durch einen beauftragten Dienstleister, i. d. R. der Lieferant, durchgeführt werden.

Die Installationsqualifizierung hat zum Ziel, dass die gelieferten Geräte oder Prüfmittel nach Bestellung und Spezifikation (Lastenheft und/oder Design Qualification) ordnungsgemäß angeschlossen und in Betrieb genommen werden. Abschließend erfolgt eine Überprüfung und Genehmigung der Montage auf Basis evtl. vorliegender Rohrleitungs- und Instrumentenschemata sowie der im Lastenheft beschriebenen Anforderungen.

Im Rahmen der Funktionsqualifizierung (OQ = Operational Qualification) werden die Grundfunktionen eines Geräts unter den beabsichtigten Umgebungsbedingungen überprüft. Ausführungsgrundlage für die Funktionsqualifizierung ist ein Qualifizierungsplan, eine Qualifizierungsvorschrift oder ein Formblatt mit Beschreibung der einzusetzenden Prüfverfahren/Funktionstests sowie der einzuhaltenden Akzeptanzkriterien.

Bei Geräten, die über Messfühler verfügen, die eine Grundkalibrierung erfordern (z. B. Brutschranke mit Temperaturfühler), müssen für die Überprüfung des Messmittels geeignete Prüfnormale eingesetzt werden, die auf höherwertige Standards rückführbar sind. Zudem müssen die Kalibrierprotokolle vollständig der Qualifizierungsdokumentation beigelegt werden.

Werden alle festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllt, kann zur nächsten Qualifizierungsphase übergegangen werden.

Die Leistungsqualifizierung (PQ = Performance Qualification) dient dem Probelauf eines Geräts unter laborüblichen Bedingungen, wobei alle relevanten Parameter im Routineeinsatz noch einmal hinreichend geprüft werden. Häufig dient die Leistungsqualifizierung auch zur Überprüfung von Worst-Case-Szenarien, z. B. zur Überprüfung des Temperaturverlaufs einer sehr voll beladenen Brutkammer oder der Türöffnungen im Routinebetrieb.

Bei Prüf- und Messmitteln entfällt diese Phase i. d. R., da Funktions- und Leistungsqualifizierung hinsichtlich der Prüfparameter und Prüfbedingungen identisch sind (z. B. pH-Meter, Volumenmessgeräte, Temperaturmessgeräte etc.).

Bei größeren Laborgeräten dagegen ist eine Leistungsqualifizierung unabdingbar. Am Beispiel des Autoklaven wird deutlich, dass während der OQ und der PQ unterschiedliche Ziele verfolgt werden. Die Funktionsqualifizierung belegt lediglich, dass der Autoklav in der Lage ist, die geforderte Temperatur über einen definierten Zeitraum an verschiedenen Messpunkten im Autoklaven ohne Bela-

dung zu halten. Dagegen liefert die Leistungsqualifizierung wichtige Informationen, wie sich der Autoklav bei verschiedenen Beladungen an diesen vorher festgelegten Messpunkten verhält. Aus diesen Daten können dann Schlussfolgerungen für den Routineeinsatz gezogen werden, nämlich wie z. B. Routine-Beladungsschemata aussehen müssen oder welche Sicherheitszuschläge bei der Autoklavierzeit benötigt werden.

Die Qualifizierungsphase endet nach Abschluss aller Qualifizierungsschritte mit der Freigabe des Geräts zur Nutzung im Routinebetrieb. In Einzelfällen kann es erforderlich werden, eine Vorabfreigabe durchzuführen, wenn z. B. die Leistungsqualifizierung über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden muss. Die Gründe für die Vorabfreigabe und die Basis, aufgrund welcher Parameter eine Vorabfreigabe stattfindet, wie auch die möglicherweise dafür abweichenden Akzeptanzkriterien sollten im Vorfeld genau definiert werden. Eine sog. begleitende Leistungsqualifizierung kann z. B. bei der Qualifizierung einer Wasseraufbereitungsanlage zur Anwendung kommen. Die PQ läuft hier über einen längeren Zeitraum, i. d. R. ein Jahr, um ausreichend Datenmaterial zur Festlegung der Routine-Überwachungs-Parameter zu sammeln.

## 5. Laufende Überwachung/Kalibrierung von Geräten und Prüfmitteln

Nach Abschluss der Qualifizierung werden auf Basis einer Risikobewertung oder aufgrund von bisherigen Erfahrungswerten der Umfang und die Intervalle für Requalifizierungen und Routine-Überwachungen sowie deren Akzeptanzkriterien festgelegt. Darüber hinaus ist auch zu prüfen, ob regelmäßige vorbeugende Wartungen stattfinden sollen und ob hierfür ein Wartungsvertrag benötigt wird.

Die für die Überprüfung von Geräten eingesetzten Prüf- und Messmittel sollten in jedem Fall kalibrierbar, justierbar und/oder, soweit dies erforderlich ist, eichfähig sein. Dabei sind die Begriffe wie folgt zu definieren [7]:

### Kalibrieren

Ermitteln der systematischen Messabweichung einer Messeinrichtung *ohne Veränderung der Messeinrichtung*. Dies ist z. B. bei der Überprüfung von Laborwaagen mit geeichten Gewichten der Fall. Hier wird lediglich das Eichgewicht mit der Waagenanzeige verglichen.

### Justieren

Minimieren der systematischen Messabweichungen *durch Veränderung der Messeinrichtung*, soweit für die vorgesehene Anwendung erforderlich. Hierunter fällt z. B. die Selbstjustierung von Waagen bei Betätigen der CAL-Taste. Das eingebaute Gewicht wird aktiviert, die Waagenanzeige wird mit dem Eichgewicht abgeglichen.

### Eichen

Überprüfung einer Messeinrichtung bzgl. der Anforderungen aus der Eichvorschrift und bei Erfüllung dieser Forderungen deren diesbezügliche Kennzeichnung. Der Eichung unterliegen in erster Linie Messgeräte, die zur Erfassung und Verrechnung im geschäftlichen Verkehr benutzt werden. Laut Eichgesetz ist die Eichung eine hoheitliche Aufgabe, die nur von entsprechend autorisierten Stellen durchgeführt werden darf.

Alle zur Geräte-Überwachung eingesetzten Messmittel müssen einen nachweisbaren Rückbezug auf nationale bzw. internationale Normale haben. Existiert für einen bestimmten Messwert kein nationales Normal, dann muss sich das Unternehmen eigene Normale erstellen und seine Herkunft nachweisen und pflegen.

## 6. Rückführbarkeit von Messmitteln in Deutschland (nach [8])

Als oberste Ebene der Kalibrierhierarchie in Deutschland ist als natur- und ingenieurwissenschaftliches Staatsinstitut und technische Oberbehörde für das Messwesen die Physikalisch Technische Bundesanstalt (PTB) zuständig. Sie sorgt für die Realisierung und Bereithaltung der nationalen Normale. Durch regelmäßigen Informationsaustausch und Vergleiche wird der Anschluss an internationale Normalen gewährleistet.

Die nächste Ebene bilden die im Deutschen Kalibrierdienst (DKD) zusammengeschlossenen Kalibrierlaboratorien. Diese werden von der PTB akkreditiert; die hier verwendeten Bezugsnormalen werden in regelmäßigen Abständen mit den nationalen Normalen verglichen (kalibriert).

Die nächste Stufe der Kalibrierhierarchie stellen die Gebrauchsnormale dar, die in den Abteilungen der Betriebe eingesetzt und regelmäßig mit Bezugsnormalen verglichen werden.

Die unterste Ebene bilden dann die Prüfmittel selbst, die bei den vielfältigen Messaufgaben in Produktionsbereichen und nachgeschalteten Prüfungen Anwendung finden.

In jeder Stufe der Kalibrierhierarchie wird also das jeweilige Messmittel mit einem Normal verglichen, dessen Messabweichung jeweils durch Vergleich (Kalibrierung) mit einem mit geringerer Messunsicherheit behafteten Normal ermittelt wurde. Auf der obersten Stufe wird durch regelmäßige Ringvergleiche dafür gesorgt, dass den nationalen Normalen auch im internationalen Vergleich ihre geringe Messunsicherheit bestätigt wird. Je mehr Messvorgänge zwischen den nationalen Normalen und den letztlich zur Anwendung kommenden Messgeräten liegen, desto größer ist die Messunsicherheit.

Die vom Prüflaboratorium ermittelten Referenz-Messnormalen sind nur für die Kalibrierung und nicht für andere Zwecke zu verwenden. Referenz-Messnormale sind regelmäßig von einer kompetenten Stelle, die für die Rückführbarkeit auf nationale oder internationale Messnormale sorgen kann, zu kalibrieren.

## 7. Festlegung der Anforderungen an Geräte sowie Prüf- und Messmittel

Die Überprüfung der Prüf- und Messmittel erfolgt prinzipiell nach dem Verfahren des direkten oder indirekten Vergleichs auf der Basis vorher festgelegter Anforderungen. Für jedes Prüf- und Messmittel ist mindestens die Art der Kalibrierung, die geforderte Genauigkeit, die Messunsicherheit und die Prüfintervalle festzulegen.

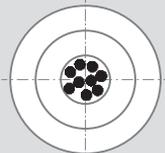
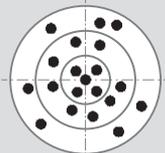
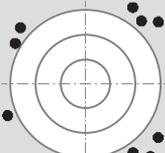
### 7.1 Genauigkeit

Bei der Festlegung der Genauigkeit von Prüfmitteln können verschiedene Quellen herangezogen werden. Die United States Pharmacopeia [6] legt z. B. Anforderungen an Thermometer (Chapter <21>), Volumenmessgeräte (Chapter <31>) und Waagen bzw. Gewichte (Chapter <41>) fest. In der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) [9] werden unter den „General Notices“ auch einige Anforderungen an Geräte genannt. In verschiedenen Normen finden sich ebenfalls genauere Ausführungen zu einzelnen Prüfmitteln. So beschreibt z. B. die DIN 12650, Teil 2 „Volumenmessgeräte mit Hubkolben“ [10], die Prüfbedingungen, die Durchführung und die Fehlergrenzen zur Untersuchung von Kolbenhubpipetten. Weiterhin können Bedienungsanleitungen der Geräte- oder Prüfmittel-Hersteller nützliche Aussagen über die Anforderungen an das Gerät oder Prüfmittel und Empfehlungen enthalten. Zur Festlegung der Genauigkeit und der Prüfintervalle sind aber auch die Messunsicherheiten der jeweiligen Prüfmittel, Umgebungseinflüsse,

Einsatzbedingungen und das Ausmaß evtl. Folgeschäden bei Prüfmittel-Ausfall zu berücksichtigen.

Zur statistischen Auswertung der Messergebnisse ist es erforderlich, für jedes Gerät/Prüfmittel Kenngrößen zur Beschreibung der Genauigkeit festzulegen. Als Kenngrößen einer Volumenmessung werden z. B. die Standardabweichung, die Richtigkeit und die Präzision herangezogen. Wie sich die beiden Begriffe Richtigkeit und Präzision in der Praxis unterscheiden, veranschaulicht Tab. 2. Das Zentrum der Zielscheibe repräsentiert den Soll-Wert, die Treffer symbolisieren die einzelnen Ist-Werte.

Tab. 2. Kenngrößen Richtigkeit und Präzision (aus [11]).

<p><b>Richtigkeit gut:</b> Alle Treffer liegen dicht um das Zentrum, also um den Soll-Wert.</p> <p><b>Präzision gut:</b> Alle Treffer liegen dicht beieinander.</p> <p><b>Ergebnis:</b> Geringe systematische Abweichung und enge Streuung der Geräte. Die zulässige Grenze wird nicht ausgeschöpft.</p>	
<p><b>Richtigkeit schlecht:</b> Obwohl alle Treffer dicht beieinander liegen, ist das Ziel (Soll-Wert) trotzdem verfehlt.</p> <p><b>Präzision gut:</b> Alle Treffer liegen dicht beieinander.</p> <p><b>Ergebnis:</b> Große systematische Abweichung. Geräte, die außerhalb der Fehlergrenze liegen, müssen aussortiert und repariert werden.</p>	
<p><b>Richtigkeit gut:</b> Im Mittel liegen die Treffer gleichmäßig um das Zentrum verteilt.</p> <p><b>Präzision schlecht:</b> Keine groben Fehler, allerdings sind die Treffer weit verstreut.</p> <p><b>Ergebnis:</b> Alle Abweichungen sind „gleich wahrscheinlich“. Geräte, die außerhalb der Fehlergrenze liegen, müssen aussortiert werden.</p>	
<p><b>Richtigkeit schlecht:</b> Die Treffer liegen weit vom Zentrum entfernt.</p> <p><b>Präzision schlecht:</b> Die Treffer sind weit verstreut.</p> <p><b>Ergebnis:</b> Diese Messgeräte sind von minderwertiger Qualität.</p>	

## 7.2 Prüfintervalle

Die Zeiträume für die Wartung und Überprüfung müssen so gewählt sein, dass ein einwandfreies Funktionieren der Geräte sichergestellt ist und Defekte rechtzeitig erkannt werden können. Dies ist u. a. von der Einsatzhäufigkeit des Geräts abhängig. Wird ein Messgerät täglich zu Analysezwecken eingesetzt, sollte es auch in kürzeren Intervallen geprüft werden (z. B. täglich). Ist der Einsatz des

Geräts auf wenige Tage im Jahr beschränkt, so genügt eine Überprüfung unmittelbar vor der Benutzung. Weiterhin sind auch die Umgebungsbedingungen (Standort), die Stabilität des Messsystems und die Empfindlichkeit des Prüfmittels zu berücksichtigen. Optimale Prüfzyklen können erst nach längerer Einsatzzeit und nach der Durchführung mehrerer Prüfungen ermittelt werden.

Die DIN ISO 10012 [12] beschreibt im Anhang A ausführlich verschiedene Methoden zur Ermittlung von Prüfintervallen (aus [7]):

1. Automatische oder schrittweise Anpassung: Werden die festgelegten Anforderungen innerhalb eines vorher festgelegten Zeitraums erfüllt, kann das Zeitintervall verlängert werden. Können Toleranzen nicht eingehalten werden, muss das Zeitintervall der Überprüfung verkürzt werden.
2. Qualitätsregelkarte: Bei jeder Überprüfung werden die gleichen Kalibrierpunkte ausgewählt und die Ergebnisse auf eine Regelkarte aufgetragen. Aus diesen Eintragungen können die Streuung und die Drift berechnet und somit die Zuverlässigkeit des Geräts/Prüfmittels ermittelt werden.
3. Kalenderzeit: Die Prüfintervalle können zunächst der „technischen Intuition“ folgend festgelegt werden. Nach Ablauf der Zeit werden die Geräte/Prüfmittel ermittelt, die zu große Abweichungen aufweisen oder auf andere Weise fehlerhaft sind. Wenn der Anteil der fehlerhaften Prüfmittel zu hoch ist, muss das Intervall verkürzt werden.
4. Einsatzdauer: Abwandlung von 3., jedoch wird das Prüfintervall in Einsatzstunden und nicht in Kalendermonaten des Einsatzes ausgedrückt.
5. Prüfung während des Einsatzes oder Black-Box-Prüfung: Kritische Parameter werden häufig (täglich oder noch häufiger) mit einer tragbaren Kalibriereinrichtung oder vorzugsweise sog. Black-Box, die speziell für die Überprüfung der gewählten Parameter konstruiert ist, überprüft. Ergibt die Prüfung mit der Black-Box, dass die Einrichtung nicht den Vorschriften entspricht, wird diese einer vollständigen Prüfmittel-Überwachung unterzogen.

### 7.3 Dokumentation

Für die Geräte- und Prüfmittel-Überwachung sind Prüfablaufpläne in Form von Standard-Arbeitsanweisungen zu erstellen, die Folgendes festlegen sollten: Geltungsbereich, Verantwortlichkeiten, Bedienung der Prüfmittel, genaue Beschreibung der Abläufe bei der Kalibrierung/Justierung, Prüfintervalle, Toleranzwerte, Maßnahmen bei Über- bzw. Unterschreiten von Toleranzen, Wartungsintervalle, Wartungsmaßnahmen, Reinigung und Pflege.

Zur Erfassung aller Ergebnisse von Prüfungen eignen sich Geräte-Logbücher, Regelkarten oder entsprechend paginierte Formblätter. Eine komfortable Lösung ist die direkte Übernahme der Daten in die EDV. Auf dem Markt wird dazu umfassende Software angeboten. Zum Teil ist die Geräte- und Prüfmittel-Überwachung auch ein Bestandteil von Labor-Informations- und Managementsystemen (LIMS).

Alle anfallenden Ergebnisse der Geräte- und Prüfmittel-Überwachung sind zu dokumentieren und in einem Bericht festzuhalten, der auch Abweichungen von festgelegten Toleranzbereichen und einzuleitende Maßnahmen bei Abweichungen beschreibt. Werden Kalibrierungen von einem externen Dienstleister durchgeführt, müssen die Kalibrierzertifikate geprüft und aufbewahrt werden.

## 8. Umgang mit fehlerhaften Prüfmitteln

Sollten im Routinebetrieb Funktionsstörungen an Geräten sowie Prüf- und Messmitteln auftreten, Beschädigungen festgestellt oder Prüfintervalle überschritten werden, so könnten diese möglicherweise zu nicht validen Prüfergebnissen füh-

ren. Solche Vorkommnisse sollten auf jeden Fall im Rahmen eines Abweichungssystems bewertet und entsprechende Korrekturmaßnahmen sollten daraus abgeleitet werden. Werden z.B. bei der monatlichen Kalibrierung einer Pipette Ergebnisse außerhalb der festgelegten Toleranzen erzielt, müssen prinzipiell alle damit bearbeiteten Prüfungen und deren Ergebnisse bis zur letzten Überprüfung in Frage gestellt werden.

Als initiale Maßnahme wird man i. d. R. eine erneute Kalibrierung durchführen, um das Erstergebnis zu bestätigen. Kann dieses bestätigt werden, muss das Gerät sofort gesperrt und von einer weiteren, auch versehentlichen Benutzung ausgeschlossen werden. Wird das Erstergebnis nicht bestätigt, ist es nicht ausreichend, das Gerät mit einer einmaligen Wiederholungsmessung für den Routinebetrieb wieder freizugeben. Hier sind Verfahren zu etablieren, die ausreichend belegen, dass es sich bei der ersten Messung um einen Mess- oder Bedienfehler gehandelt hat. In der Regel werden üblicherweise mindestens drei Messungen durchgeführt, die alle innerhalb der festgelegten Toleranzgrenzen liegen müssen. Kann mit normalen Labormitteln keine Behebung des Fehlers erzielt werden oder ist eine Reparatur notwendig, so ist das Gerät klar zu kennzeichnen und von weiterer Benutzung auszuschließen. Nach durchgeführter Reparatur ist eine Funktionsprüfung mit angeschlossener Kalibrierung durchzuführen. Erst wenn alle Systemkomponenten nachweislich einwandfrei arbeiten, kann das Gerät in den Routinebetrieb zurückgeführt werden.

## 9. Außerbetriebnahme von Geräten und Prüfmitteln

Der Lebenszyklus eines Geräts endet mit der Außerbetriebnahme. Abhängig vom Gerät/Prüfmittel kann es erforderlich sein, eine abschließende Kalibrierung oder einen Eignungstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass das Gerät bis zur Außerbetriebnahme einwandfrei funktionierte. Häufig ist dies nicht mehr möglich, da Geräte defekt und nicht mehr funktionsfähig sind. Dann sollte zumindest eine abschließende Bewertung im Hinblick auf die Verwertbarkeit der mit diesem Gerät/Prüfmittel erzeugten Daten und Prüfergebnisse stattfinden.

Alle Geräteunterlagen (Qualifizierungen, Kalibrierungen, Routineprüfungen) müssen im Rahmen der betriebsintern festgelegten Aufbewahrungsfristen entweder elektronisch oder in Papierform aufbewahrt werden. Bei computergestützten Systemen ist dies etwas aufwendiger, da hier auch die Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Integrität der Daten über den festgelegten Archivierungszeitraum sichergestellt werden müssen.

Sofern mit dem Gerätelieferanten oder Dienstleister ein Wartungsvertrag abgeschlossen wurde, ist dieser zu kündigen oder auf ein neues Gerät zu übertragen. Auch individuelle Geräteunterlagen wie Vorschriften zur Kalibrierung, Reinigung, Qualifizierung etc. sind ggf. außer Kraft zu setzen. Werden Geräte und Prüfmittel in einer Datenbank oder einem LIMS geführt, muss der Status entsprechend geändert werden.

## 10. Anforderungen an das Personal zur Geräte- und Prüfmittel-Überwachung

Neben den organisatorischen, sachlichen und technischen sowie apparativen Voraussetzungen für die Durchführung der Geräte- und Prüfmittel-Überwachung muss die Qualifikation der Ausführenden sichergestellt sein und nach festgelegter Zeitdauer wieder bestätigt werden. Außerdem ist eine hinreichende Überwachung der mit Prüfaufgaben beauftragten Mitarbeiter notwendig, sodass nicht durch Nachlässigkeit und Unaufmerksamkeit fehlerhafte Resultate erzielt wer-

den. Für eigene Mitarbeiter des Betriebs ist dies i. d. R. unproblematisch, da diese meist in ein Schulungsprogramm, welches die Einhaltung der oben beschriebenen Anforderungen sicherstellt, eingebunden sind.

Bei externen Dienstleistern sollte die Eignung der Dienstleister bereits im Rahmen des Lieferantenbewertungssystems abgeprüft werden (s. Kap. 11). Eine zusätzliche Herausforderung ist es allerdings, auch die Eignung der ausführenden Personen sicherzustellen. Abhängig von der Art der Geräte kommen Lieferanten/Dienstleister nicht immer aus einem QS-regulierten Umfeld. Hier sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass aktuelle Schulungsnachweise der Servicetechniker, die tatsächlich vor Ort die Dienstleistungen ausführen, vorhanden sind.

## 11. Anforderungen an externe Lieferanten/Dienstleister

Der Gesamtumfang durchzuführender Geräte- und Prüfmittel-Überwachungen oder einzelne Teilschritte können bei Bedarf an externe Dienstleister (z.B. Gerätelieferant oder andere spezialisierte Firmen) vergeben werden. In jedem Fall sollten die beauftragten Firmen in das interne Lieferantenbewertungssystem des eigenen Betriebs aufgenommen werden. Dazu gehört zum einen der Abschluss eines Dienstleistungsvertrags (Service Level Agreement) und zum anderen die Auditierung des Dienstleisters. Sofern bei der Beauftragung von Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten an Geräten ein Vertragsabschluss noch nicht stattgefunden hat, müssen die Punkte des Vertrags an anderer Stelle, z. B. im Lastenheft, beschrieben sein. Eine Bewertung des Dienstleisters sollte jedoch im Vorfeld abgeschlossen sein, damit belegt werden kann, dass bestimmte Qualitätskriterien eingehalten werden.

Zu den wichtigsten Punkten, die mit externen Dienstleistern zu regeln sind, gehören die in Tab. 3 aufgeführten Kriterien.

Tab. 3. Anforderungen an externe Lieferanten/Dienstleister.

Auswahl des Dienstleisters	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Berücksichtigung der Anforderungen des Lieferantenmanagementsystems</li> <li>● Erfassung und Bewertung durch den Einkauf</li> <li>● Es erfolgt mindestens eine Bewertung mittels eines Fragebogens oder bei umfangreichen Projekten, wie z. B. aufwendigeren computer-gestützten Systemen, eine Auditierung des Lieferanten vor Ort.</li> </ul>
Beauftragung des Dienstleisters	<ul style="list-style-type: none"> <li>● eindeutige Festlegung des Umfangs und Regelung der Zuständigkeiten für die einzelnen Qualifizierungs- und Validierungsschritte</li> <li>● Einsichtnahme in eine vom Dienstleister zur Verfügung gestellte Musterdokumentation</li> <li>● Festlegung von Verfügbarkeit und Reaktionszeiten bei Störungen</li> <li>● Lieferfähigkeit von Ersatzteilen oder Ersatzgeräten</li> <li>● Zeitplanung für die Testdurchführung und Dokumentenerstellung festlegen</li> <li>● Klärung des Umgangs mit Abweichungen und Änderungen, die während der Qualifizierungsarbeiten auftreten können</li> </ul>

Forts. Tab. 3 nächste Seite.

Forts. Tab. 3.

Dokumentation	<ul style="list-style-type: none"><li>● Umfang und Inhalt genau definieren (abhängig von den internen Vorgaben an die Qualifizierungsdokumentation)</li><li>● Einhaltung der Vorgaben an eine vollständige Dokumentation (z. B. GMP, GLP, ISO 17025)</li><li>● Zurverfügungstellung von Kalibrierzertifikaten der eingesetzten Messinstrumente. Wenn dies nicht möglich ist, muss eine Rückführbarkeit auf die beim Dienstleister vorhandene Dokumentation gegeben sein. Es muss dann festgelegt werden, wie schnell die Dokumentation dem Betrieb zur Verfügung gestellt werden kann.</li><li>● Regelung der Aufbewahrung von Rohdaten, die von externen Dienstleistern erstellt werden</li><li>● Zurverfügungstellung der Schulungsdokumentation der Servicetechniker, die vor Ort die Qualifizierungs- oder Kalibrierungstätigkeiten ausführen</li></ul>
---------------	---

Auch wenn die Unterauftragsvergabe von Geräte- und Prüfmittel-Überwachungen sehr bequem erscheinen mag, da im Betrieb detailliertes technisches Fachwissen nicht vorhanden ist, bleibt die Verantwortung für ordnungsgemäße Qualifizierungs- und Kalibrierarbeiten immer beim Nutzer der Geräte und kann nicht auf den Hersteller oder Lieferanten übertragen werden.

## Literatur

- [1] DIN EN ISO/IEC 17025:2005-08: Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien. Berlin: Beuth; 2005.
- [2] EU-GMP-Leitfaden Teil 1: Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel mit Bekanntmachungen zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV vom 27. Oktober 2006 sowie vom 18. Juli 2008 (Kap. 1) und vom 8. August 2011 (Kap. 4).
- [3] OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis. Neufassung; 1997.
- [4] GLP-Konsensdokument: „Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf computergestützte Systeme“, Bund/Länder-Arbeitskreis (BLAK)-GLP, Bundesanzeiger Nr. 231; 1996.
- [5] GAMP® Good Automated Manufacturing Practice. Supplier Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacturing, Version 5.0. Tampa: ISPE Headquarters.
- [6] United States Pharmacopeia. USP 37. Chapter <1058> Analytical Instrument Qualification. Rockville: U.S. Pharmacopeial Convention; 2013.
- [7] Opfer KA, Schröter G. Qualitätssicherung für Messgeräte (Waagen) von GLP/GMP bis DIN/ISO 9000. Praxistipps und Hinweise. Gießen: Fa. Mettler Toledo; o. J.
- [8] Testo. Prüfmittelmanagement und Kalibrierung, Die Forderungen der Richtlinien und deren praktische Umsetzung. 5/A. Lenzkirch: testo industrial services GmbH; 2013.
- [9] Europäische Pharmakopöe. 8/A. Stuttgart: Deutscher Apotheker; 2014.
- [10] DIN EN ISO 8655-2:2002-12, Teil 2: Volumenmessgeräte mit Hubkolben, Teil 2 Kolbenhubpipetten. Berlin: Beuth; 2002.
- [11] BRAND GMBH + CO KG. Arbeiten mit Laborgeräten – ein Leitfaden. Informationen zur Volumenmessung. Wertheim: BRAND GMBH + CO KG; o. J: S. 32. [http://www.brand.de/fileadmin/user/pdf/Information\\_Vol/Brochuere\\_Volumenmessung\\_DE.pdf](http://www.brand.de/fileadmin/user/pdf/Information_Vol/Brochuere_Volumenmessung_DE.pdf) letzter Zugriff: 15.10.2014.

# Probenzug von zugekauften Materialien (Hilfsstoffen, Wirkstoffen und Packmaterialien)

Manfred Karner  
Baxter AG,  
Wien (Österreich)

## Zusammenfassung

Der Probenzug ist der erste wesentliche Schritt der Qualitätskontrolle eines zugekauften Materials. Fehler bei diesem Prozessschritt können durch die beste Analytik im Nachhinein nicht mehr korrigiert werden. Somit ergeben sich enorme Anforderungen u. a. an Mitarbeiter, Probenzugs-Equipment, Probegefäße und Räumlichkeiten, welche oftmals unterschätzt werden. Der Probenzug ist nicht nur der verlängerte Arm des Labors, sondern es werden vielmehr beim Probenzug auch Prüfungen durchgeführt, die wesentlich zur Beurteilung „Freigabe oder Rückweisung“ einer zugekauften Charge beitragen. Die vermeintlich „einfache“ Tätigkeit verlangt Mitarbeiter, die ein hohes Maß an Qualitätsbewusstsein besitzen, konzentriert und fehlerfrei z. T. monotone Tätigkeiten durchführen und dabei auch mit physischen Belastungen umgehen können. Die Dokumentation unterliegt demselben Regelwerk wie jenem eines Prüflabors. Arbeitsschritte müssen in Arbeitsanweisungen festgelegt, alle Tätigkeiten müssen entsprechend dokumentiert werden und die Nach- bzw. Rückverfolgbarkeit muss gegeben sein.

## Abstract

*Material Sampling of Sourced Materials (Excipients, Active Ingredients and Packaging Materials)*

Incoming material sampling is the first essential step of the quality control of sourced materials. Errors that are made at this process step cannot be corrected at a later stage, not even by the means of the best analytics. Consequently, requirements for the personnel, sampling equipment, sampling containers and premises are enormous and often underestimated. Incoming material sampling not only serves as extended arm of the labs, but also houses tests that contribute to the assessment of incoming lots for “release or reject”. The activities, often perceived as “simple”, require personnel with a high degree of quality consciousness, with the ability to perform monotonous tasks in a concentrated manner without making any errors while also being able to cope with physical strain. The documentation is subject to the same regulatory system that is applied to an analytical lab. Work steps have to be defined in standard operating procedures, all activities have to be documented accordingly, trackability and traceability must be ensured.

**Key words** Probennahme · Qualitätskontrolle · zugekaufte Materialien · Referenzproben · Rückstellmuster · Identitätsprüfung

## 1. Anforderungen an die Probenahme

Ziel der Probenahme ist es, den entsprechenden Labors eine repräsentative Stichprobe für die Analyse zur Verfügung zu stellen, um die Qualität einer Gesamtmenge (Charge bzw. Anlieferung) beurteilen zu können. Der Probenzug ist der verlängerte Arm des Labors, die Musterzieher sind die Mitarbeiter im Unternehmen, die als einzige die *gesamte* angelieferte Ware begutachten und somit einen sehr kritischen Teil zur Beurteilung „Freigabe oder Rückweisung“ beitragen. Die Verantwortung des Probenzugs wird oft unterschätzt und muss den Mitarbeitern bewusst gemacht werden.

Der Probenzug ist der erste wesentliche Schritt der Qualitätskontrolle eines zugekauften Materials. Neben der Bemusterung selbst sind bereits hier wesentliche Prüfungen durchzuführen (Abb. 1):

- Gebinde – Sauberkeit, etwaige Feuchte, Beschädigungen, Beschaffenheit, Auffälligkeiten
- Auszeichnung des Herstellers und/oder des Lieferanten (Artikelnummer, Materialbezeichnung, Sicherheitshinweise)
- Hersteller-Lotnummer
- Gebindeart (Material des Gebindes)
- Gebindegröße
- Prüfung des Ablaufdatums
- intakte Versiegelung, u. a. bei chemischen Gebinden



Abb. 1. Kontrolle der Kennzeichnung bei der Warenübernahme.

Besteht eine Lieferung aus mehreren Hersteller-Lots, so müssen diese entsprechend getrennt und als separate Chargen beim Pharmazeuten in der Eingangskontrolle behandelt werden.

Bereits in dieser Phase der Wareneingangskontrolle findet ein Teil der wichtigen und seitens der Behörde geforderten Identitätskontrolle statt. Neben der beschriebenen Kontrolle der Gebindeauszeichnung und der somit verbundenen

## Autorenverzeichnis

Dr. Gero Beckmann	Institut Romeis Bad Kissingen GmbH Schlimpfofer Straße 21 97723 Oberthulba E-Mail: g.beckmann@institut-romeis.de
Dr. Manfred Fischer	Skyepharma AG Eptingerstrasse 61 CH-4132 Muttenz (Schweiz) E-Mail: m.fischer@skyepharma.ch
Armin Groh	Takeda GmbH Robert-Bosch-Straße 8 78224 Singen E-Mail: armin.groh@takeda.com
Manfred Karner	Baxter AG Industriestraße 67 A-1221 Wien (Österreich) E-Mail: manfred_karner@baxter.com
Annette Koenemann	Labor L+S AG Mangelsfeld 4, 5, 6 97708 Bad Bocklet E-Mail: annette.koenemann@labor-ls.de
Dr. Olaf Kunze	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Straße 76 35041 Marburg E-Mail: olaf.kunze@cslbehring.com
Dr. Heinrich Prinz	PDM-Consulting Zur Viehweide 4a 64846 Groß-Zimmern E-Mail: heinrich_prinz@web.de Tel. +49 (0)6071-391576
Dr. Hanfried Seyfarth	Kirschenweg 12 88400 Biberach E-Mail: Seyfarth-BC@t-online.de