

LOGFILE Leitartikel 35/2022

Kalibrierung der Messstellen bei Pharmawassersystemen

Auszug aus dem [GMP-BERATER, Kapitel 5.E.10](#)

von Fritz Röder

Die Kalibrierung der Messstellen ist von enormer Bedeutung, denn nur mit richtigen Werten kann der Zustand der Anlage korrekt interpretiert werden. Die Kalibrierung ist auch eine grundsätzliche Vorgabe aus dem EU-GMP-Leitfaden (Punkt 3.41 EU-GMP-Leitfaden). Deshalb ist es unbedingt notwendig, die Kalibrierung von qualitätsrelevanten Messeinrichtungen genauso regelmäßig durchzuführen wie Wartungen.

Die Festlegung, welche Messeinrichtungen zu kalibrieren sind (**kritische Messeinrichtungen**), sollte über eine Risikoanalyse erfolgen und eine Einteilung in verschiedene Risikoklassen beinhalten. Eine solche Einteilung hat den Vorteil, dass die Begründung zur Festlegung des Kalibrierintervalls eine Rationale hat. Zusätzlich existiert bei Wassersystemen die Besonderheit, dass manche Online-Sensorik (z. B. TOC, Leitfähigkeit) eventuell für die Freigabe des Wassers als Inhaltsstoff verwendet wird – hier wird das „PAT-Konzept“ gelebt. Ist dies der Fall, haben die Daten dieser Sensoren eine besondere Kritikalität und werden durch den Leiter der Qualitätskontrolle genehmigt.

Bei der Risikoanalyse sollten die Messstellen nach folgenden Aspekten bewertet werden:

- kritisch für das Produkt
- kritisch für den Prozess
- kritisch für die Anlage
- kritisch für die Sicherheit
- nicht kritisch

Abbildung 1 zeigt eine mögliche Klassifizierung und Festlegung von Kalibrierintervallen auf Basis dieser Aspekte.

Klassifizierung	
Kategorie 1 Kritisch für Produkt, Prozess	Direkter Einfluss auf die Qualität des Produktes. Eine Kalibrierung ist zwingend erforderlich Intervall: ¼-jährlich bis jährlich
Kategorie 2 Kritisch für Anlage, Sicherheit	Der Einfluss auf die Qualität ist bedingt und damit nicht direkt. Die Kalibrierung ist zwingend erforderlich, kann aber in einem größeren Intervall durchgeführt werden als bei Kategorie 1 Intervall: Max. 2 Jahre
Kategorie 3 Nicht kritisch	Kein direkter Einfluss auf die Qualität, Messwerte haben rein informativen Charakter. Kalibrierung muss nicht zwingend durchgeführt werden. Es reicht eine Vergleichsmessung aus. Intervall: Max. 5 Jahre

Abbildung 1 Risikoklassifizierung von Messstellen

Zusätzlich zur Kritikalität eines Parameters können auch noch weitere Argumente in die Festlegung der Messgenauigkeit und der Kalibrierfrequenz mit einbezogen werden, z. B.:

- Wie genau kann die betreffende Sensorik überhaupt ausgeführt werden? Beispielsweise können Kräfte/Drücke sehr präzise und in Echtzeit gemessen werden. Ein TOC-Messgerät kann zwar auch sehr genau messen, allerdings bewegen sich typische Messwerte im Bereich der Bestimmungsgrenze (LOQ), wo es eben ungenauer wird. Zudem liefert ein TOC-Messgerät aufgrund seiner Methodik ca. alle 5-10 Minuten einen Messwert.
- Wie stabil läuft der Wasseraufbereitungsprozess? Wie stark schwankt er? Welche Erfahrungen liegen bereits damit vor?
- Gibt es weitere Messeinrichtungen, die supportive Daten liefern und bei einem Ausfall der primären Messung ersatzweise herangezogen werden könnten

Eine Übersicht über alle Messeinrichtungen, unabhängig von der Kategorie, muss vorhanden sein. Dies ist ein wesentlicher Punkt innerhalb einer Inspektion. Die Kalibrierungen der Messstellen müssen in das Wartungssystem aufgenommen werden und dort nach dem gleichen Vorgehen wie ein Wartungsvorgang bearbeitet und dokumentiert werden. *Abbildung 2* zeigt die Zuordnung relevanter Messstellen eines Wassersystems zu den vorgenannten Kategorien unter gleichzeitiger Angabe der Kalibrierintervalle.

Messstellen eines Wassersystems		
Messstelle	Kategorie	Intervall
Temperatur	Kat. 1	halbjährlich bis jährlich
Leitfähigkeit	Kat. 1	halbjährlich bis jährlich
TOC	Kat. 1	vierteljährlich bis jährlich
Ozon	Kat. 1	halbjährlich bis jährlich
UV-Sensor	Kat. 2	alle 2 Jahre
Durchfluss	Kat. 2	alle 2 Jahre
Druck	Kat. 3	alle 3 Jahre
Füllstand	Kat. 3	alle 3 bis 5 Jahre

Abbildung 2 Klassifizierung und Kalibrierintervalle relevanter Messstellen

Es wird darauf hingewiesen, dass ein TOC-Messgerät zusätzlich zur Kalibrierung einem System Suitability Test unterzogen wird.

Für die Kalibrierung müssen folgende Punkte festgelegt und im Rahmen gelenkter Dokumente beschrieben sein:

- Kalibrierfrequenzen mit Abweichungen
- Identifizierungscode der Messstelle
- Kalibrierungsbereich

- Kalibriergenauigkeit
- Anzahl der Kalibrierpunkte
- Kalibriervorschrift
- Ggf. Justagegrenzen, wenn vorhanden

Die Prüfmittel müssen ausreichend genau sein (Richtwerte 3 bis 10 mal genauer als die eingesetzten Messinstrumente).

Festgestellte Abweichungen bei der Kalibrierung müssen im Abweichungsmanagement des QS-Systems vom Betreiber bearbeitet werden. Wichtig bei einer Abweichung dieser Art ist die Risikobewertung bezogen auf die Produktqualität.

Autor

Fritz Röder

Global Engineering Manager bei Merck Healthcare KGaA

E-Mail: roederfritz@gmpbuero.de

GMP-BERATER

Aktuelles GMP-Wissen auf einen Klick



Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen? Gehen Sie kein Risiko ein.

Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Fordern Sie [hier](#) den Demozugang des GMP-BERATERs Online kostenlos und unverbindlich an.

[> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:

[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter](#)

[LOGFILE an!](#)