



Qualitätsmanagement

Permanente Sicherstellung der Qualität

METTLER TOLEDO



Qualitätsmanagement

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	2
2. Qualitätsmanagement-Systeme	4
3. Eignungsnachweis für den Routinebetrieb	8
4. Prüfmittelüberwachung im Routinebetrieb	20
5. Rückführbarkeit	25
6. Glossar	28
7. Weiterführende Literatur	32
8. Zertifikate	34

1. Einleitung

Diese Broschüre beschäftigt sich mit den Anforderungen verschiedener Qualitätsmanagement-Systeme (QM-Systeme) und möchte Hinweise zu deren Erfüllung anhand von praktischen Beispielen aufzeigen. Ein Grossteil der verschiedenen QM-Systeme besitzen sehr ähnliche Anforderungen, wobei sich die Nomenklatur für ähnliche Vorgänge unterscheiden kann. In dieser Broschüre werden die generellen Anforderungen von QM-Systemen am Beispiel der *Qualifizierung / Validierung* sowie der *Prüfmittelüberwachung* beleuchtet.



1.1. Qualitätsmanagement, warum?

Qualität wird hier im übergeordneten Sinn, sowohl für produzierte Güter als auch für Dienstleistungen oder Forschungsergebnisse, verstanden. In all diesen Bereichen erfährt das Thema «*Permanentes Sicherstellen der Qualität*» weltweit ein immer stärker werdendes Interesse. Als Grund hierfür kann man sich die folgenden zwei Beispiele vor Augen führen:

- Für die Kundenzufriedenheit eines produzierenden Unternehmens ist es wichtig, jederzeit eine gleichbleibend hohe Qualität der eigenen Produkte zu garantieren. Hierfür muss die Qualität der Zukaufteile gleichbleibend hoch sein, und die internen Abläufe der Wertschöpfung müssen mit entsprechender Sorgfalt ausgeführt werden.
- In der Vergangenheit kam es zu Missverständnissen und unterschiedlichen Interpretationen von Forschungsergebnissen. Diese Unklarheiten können Gefahren bergen, nicht zuletzt für die Gesundheit des Menschen.

Qualitätsmanagement bewirkt, dass Vorgänge durchsichtig und nachvollziehbar werden. Fehlerhafte Prozesse können identifiziert und optimiert werden, wodurch eine enorme Sicherheit für interne Abläufe gewonnen wird.

Ein weltweit tätiges Unternehmen besitzt durch das Erfüllen der Anforderungen eines QM-Systems einen wesentlichen Vertrauensvorsprung, da es bereit ist, international anerkannte Standards zu erfüllen.

- Die Produkte besitzen ein hohes Qualitätsimage, was die Konkurrenzfähigkeit steigert.
- Qualitätsbeanstandungen können nachvollzogen werden. Dies bildet eine Entscheidungsgrundlage, ob Beanstandungen zu Recht erfolgt (Haftungsfragen).
- Nachweis der Sorgfaltspflicht als Lieferant.
- Interne Vorgänge werden kontrolliert und können optimiert werden.

Die durchzuführenden Massnahmen für ein erfolgreiches Qualitätsmanagement verursachen Kosten. Es ist daher angebracht, die Aktivitäten auf ein wirtschaftlich vernünftiges Mass zu beschränken und solche Massnahmen zu fördern, die einen hohen Nutzen versprechen.

1.2. Aufgaben des Unternehmens zum Element Prüfmittelüberwachung

Werden die Abläufe in einem Unternehmen nach den Anforderungen eines QM-Systems durchgeführt, kann man prinzipiell drei relevante Aufgabenblöcke unterscheiden:

1. Eignungsnachweis für den Routinebetrieb

- Qualifizierung
- Validierung
- Systemeignungstest

2. Überwachung der Prüfmittel während des Routinebetriebes

Qualitätsmanagement-Systeme wie z.B. ISO9001, GLP/GMP (Good Laboratory / Manufacturing Practice) und andere setzen Standards für die Vorgehensweise und für Massnahmen eines aktiven Qualitätsmanagements.

3. Dokumentation

Eine der wichtigsten Voraussetzungen ist die lückenlose Dokumentation aller durchgeführten Abläufe und Tätigkeiten. Es muss sichergestellt sein, dass alle Ergebnisse im Nachhinein transparent, rückführbar und somit nachvollziehbar für unabhängige Dritte sind.

Zur Sicherstellung, dass ein Unternehmen die Anforderungen erfüllt, werden regelmäßige Überprüfungen (Audits) intern oder durch einen unabhängigen externen Prüfer (Auditor) durchgeführt.

Grundsätzliche Regeln der Dokumentation nach der Guten Laborpraxis:

1. Was nicht dokumentiert ist, wurde formal auch nicht durchgeführt.
2. «W»-Regel: **Wer** hat **Was** **Wann** **Womit** und **Warum** gemacht?
3. Die Dokumentation unterliegt einer Archivierungspflicht über 15 bis 30 Jahre.

```

-- Dichte Festkoerper --

Datum:      03-Feb-2000
Zeit:       09:45

METTLER TOLEDO
Waage
Modell:    AG204
SNR:      1113123456

ID:        .....

Fluessigkeit:
H-2-O      0.9982 g/cm3
Temp.      20.0 °C

Gewicht in Luft:
           60.0020 g
Gewicht in Fluessigkeit:
           49.9997 g
Volumen des Koerpers:
           1.625 cm3

Dichte:    5.988 g/cm3
           =====

Unterschrift:

.....
----- ENDE -----
    
```

```

-- Dichte Fluessigkeit --

Datum:      03-Feb-2000
Zeit:       10:37

METTLER TOLEDO
Waage
Modell:    AG204
SNR:      1113123456

ID:        .....

Temp. der Fluessigkeit:
           .....

Verdr. Fluessigkeit:
           10.0023 g

Dichte:    1.000 g/cm3
           =====

Unterschrift:

.....
----- ENDE -----
    
```

Program	Intensity	Weight	Density	Temp
0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.1111	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
2.2222	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
3.3333	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
4.4444	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5.5555	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
6.6666	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
7.7777	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
8.8888	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
9.9999	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
10.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
11.1111	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
12.2222	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
13.3333	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
14.4444	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
15.5555	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
16.6666	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
17.7777	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
18.8888	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
19.9999	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
20.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

2. Qualitätsmanagement-Systeme

Die folgenden Ausführungen zu den verschiedenen QM-Systemen sind nicht vollständig, sondern versuchen die wichtigsten Unterschiede und Anwendungsbereiche herauszustellen.

Alle Systeme enthalten eine wesentliche Gemeinsamkeit: Sie fordern, dass «Messgeräte aller Art» vor ihrer Inbetriebnahme qualifiziert werden und im Routinebetrieb in regelmässigen Abständen überprüft bzw. kalibriert werden. Dar gestellt sind neben international gültigen Systemen auch solche mit regional eingeschränkter (z.B. europaweiter) Gültigkeit, da ein international tätiges Unternehmen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch in solche Länder exportiert.

Prinzipiell können QM-Systeme in *universelle* oder *branchenspezifische* unterteilt werden. *Ein Unternehmen kann freiwillig einem QM-System entsprechen oder muss den Anforderungen eines gesetzlich verankerten QM-Systems genügen.* Umfassendere Informationen finden Sie in der entsprechenden Fachliteratur. Siehe auch Literaturliste am Ende dieser Broschüre.

2.1. Universelle QM-Systeme

Allgemeine QM-Systeme können von Unternehmen jeder Branche für einen frei wählbaren Geltungsbereich angestrebt werden.

ISO 9000 ff

Internationaler Standard, der sich mehr und mehr zu einem eigenständigen Qualitätsmerkmal entwickelt.

- Definieren der Abläufe
- Dokumentation in einem Qualitätsmanagement-Handbuch
- Integrierte QM-/QS-Einheit, überwacht durch einen Qualitätsbeauftragten (Unternehmensführung)
- Prüfungen und Überwachung der Prüfmittel und Instrumente
- Interne Audits
- Korrekturmassnahmen
- Rezertifizierung alle 3 Jahre

ISO 17025

Weltweit gültige Anerkennung für Prüflaboratorien. Das Prüflaboratorium bekommt durch die Akkreditierung den Status einer unabhängigen Institution.

- Sichert die Qualität der Prüfung (inhaltliche Anforderungen), nicht aber die Beurteilung der Ergebnisse.
- Akkreditierung für einen definierten Geltungsbereich («Scope») auf Methodenbasis. Andere Methoden, die in demselben Labor durchgeführt werden, sind nicht akkreditiert.
- Validierung
- Prüfungen und Überwachung der Prüfmittel
- Rezertifizierung alle 5 Jahre

ISO 14001

International gültiges Umweltmanagement-System übergreifend für alle Tätigkeiten am Standort

- Einhaltung der gesetzlichen Umweltvorschriften
- Dokumentation in einem Umweltmanagement-Handbuch
- Kontinuierliche Verbesserung





- Erkennen der umweltrelevanten Prozesse
- Zielsetzung formulieren, Veröffentlichen einer Umweltpolitik
- Review in regelmässigen Intervallen (Bewertung durch Beauftragten der Unternehmensführung)
- Korrekturmassnahmen
- Schulung der Mitarbeiter in umweltrelevanten Aspekten
- Interne und externe Kommunikation
- Interne Audits
- Notfallvorsorge und -massnahmen
- Umwelterklärung (nur für EMAS, EU-Raum)

2.2. Spezielle QM-Systeme

In verschiedenen Branchen (z.B. Chemie, Pharmazie) wird das Erfüllen der Auflagen von QM-Systemen vorgeschrieben. In einigen Ländern sind diese Anforderungen in der Gesetzgebung verankert. Sollen Produkte in ein solches Land exportiert werden, muss der Lieferant das Erfüllen der entsprechenden Kriterien nachweisen.

GLP: «Good Laboratory Practice»

Die Grundsätze der «Guten Labor-Praxis» geben einen formalen Rahmen für die Durchführung von Sicherheitsprüfungen an chemischen Produkten und haben in vielen Ländern Gesetzescharakter. Insbesondere in Laboratorien der Chemie – der Pharma – sowie in der Pflanzenschutzindustrie kommen die Grundsätze der GLP zur Anwendung. Der formale Aspekt ist studienorientiert und besonders für langfristige Prüfvorhaben geeignet.

- GLP wurde ursprünglich als Kriterium für die Zulassung von Medikamenten eingeführt und ist zusätzlich für umweltrelevante Substanzen (Chemikalien aller Art) gültig.
- Die Verbesserung des Laborstandards vermittelt Sicherheit und gegenseitiges Anerkennen von Labordaten.
- Die Richtlinien beziehen sich auch auf die Organisation und das Personal, z.B. Leitung der Prüfeinrichtung und Prüfleiter.
- Überwachung/Überprüfung durch «GLP-Inspektoren» und durch eine interne, von der Leitung der Prüfeinrichtung unabhängige «Quality Assurance Unit» (QAU).
- Keine Aussage über die Richtigkeit und Präzision der Resultate oder die Eignung einer verwendeten Methode.
- Wiederkehrende Überprüfung alle vier Jahre. Die Inspektion ist mit grossem formalem Aufwand verbunden.

GMP: «Good Manufacturing Practice»

Dieses Qualitätsmanagement-System kommt für die Herstellung und Analytik im gesetzlich geregelten Bereich der pharmazeutischen Industrie zur Anwendung. Die Grundsätze der «Guten Herstellungspraxis» sind denen der GLP sehr ähnlich.

Die Qualitätssicherung ist zuständig für die:

- Festlegung der Verantwortungsbereiche für die Anwendung von GMP bei der Arzneimittelherstellung
- Durchführung von Validierungen sowie Inprozesskontrollen
- Freigabe jeder Produktionscharge
- Durchführung von Selbstinspektionen

Gefordert sind:

- Definierte und validierte Herstellungsvorgänge
- Ausreichend qualifiziertes und geschultes Personal
- Geeignete Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Genehmigte Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen
- Umfassende Herstdokumentation

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auch bei diesem QM-System bei der Dokumentation.



«Good Clinical Practice»

GCP bezieht sich auf klinische Prüfungen von Pharmaka im Zusammenhang mit Menschen.

Prinzipiell unterliegen vorklinische experimentelle Laborprüfungen bei der Entwicklung von Pharmazeutika der GLP-Pflicht. Gehen die Experimente über in die klinische Phase, wird nach dem QM-System GCP verfahren, während die Herstellung des zugelassenen Arzneimittels den GMP-Regularien unterliegt.

«Hazard Analysis of Critical Control Point»

HACCP sichert die Lebensmittelqualität in der Lebensmittelherstellung und in Einrichtungen zur Gemeinschaftsverpflegung. Generell soll über eine Risikoanalyse und eine Fehlervermeidungsstrategie die gesundheitliche Unbedenklichkeit der Lebensmittel garantiert werden. HACCP ist ein Teilsystem innerhalb eines Qualitätsmanagement-Systems, das sich mit den Prozessen der Lebensmittelverarbeitung auseinandersetzt.

Spezielle Gefahrenpunkte (CCP: «Critical Control Points») in der Lebensmittelverarbeitung werden identifiziert, das spezifische Risiko dieser Gefahrenpunkte beurteilt und präventive Massnahmen zu deren Beherrschung definiert.



HACCP folgt im wesentlichen den folgenden Grundsätzen:

1. Ermittlung und Bewertung denkbarer Gefährdungen auf allen Stufen der Lebensmittelherstellung
2. Identifizierung der kritischen Gefahrenpunkte (CCP, Critical Control Point)
Beispiel: Abschätzen des Risikos an unterschiedlichen Orten der Fleischzerlegung, dass eine Kontamination durch Bakterien erfolgen kann.
3. Bestimmen derjenigen Stellen, Behandlungs- oder Verfahrensstufen, an denen sich die potentielle Gefährdung ausschalten oder verringern lässt.
4. Festlegen der kritischen Grenzwerte, deren Einhaltung sicherstellt, dass der kritische Gefahrenpunkt unter Kontrolle ist.
5. Einrichten eines Systems zur Überwachung der CCP's durch planmässige Prüfungen oder Beobachtungen.
6. Festlegung von Korrekturmassnahmen, die zu ergreifen sind, sobald die Überwachung anzeigt, dass ein bestimmter CCP nicht mehr unter Kontrolle ist.
7. Einrichten von Bestätigungsverfahren mit ergänzenden Prüfungen oder Massnahmen, die ein einwandfreies Funktionieren des HACCP-Systems sicherstellen.
8. Einrichten einer Dokumentation, die alle mit diesen Grundsätzen und ihrer Anwendung zusammenhängenden Verfahren und Berichte umfasst.

Das HACCP-Konzept erfordert betriebsspezifische Hygiene- und Prüfpläne für Produkt- und Produktionshygiene, Betriebs- und Personalhygiene, Reinigung, Desinfektion und Schädlingsbekämpfung. Darüber hinaus muss das Personal ausreichend geschult werden.

Gesetzliche Bestimmungen

	Arzneimittelgesetz	PharmBetrv	Arzneibücher	Eichgesetz	91/356 EWG	EG-Leitfaden	PIC-Leitfaden	PIC-PH 4/93 (SMF)	WHO-Richtlinie	FDA CFR 211	OECD-GLP	ISO 9000 ff
Geräteauswahl nach Prozess												X
Verfahrensqualifizierung		X			X	X	X	X	X	X	X	X
Kalibriervorschriften			X		X	X	X	X	X	X	X	X
Akzeptanzkriterien (Präzision, Richtigkeit)										X		X
Geplante Korrekturmassnahmen										X		X
Protokolle						X	X	X	X	X	X	X
Schlussfolgerungen (Freigabe, Sperrung)						X	X		X			
Bewertung vorangegangener Q-Prüfungen bei fehlerhaftem Messgerät												X
Logbuch vorgeschrieben						X	X		X	X		
Zeitliche Planung									X	X	X	X
Tägliche Überprüfung, Überprüfung vor Benutzung									X			
Kalibrierstatus am Gerät									X			X
Sicherstellung geeigneter Lagerung und Handhabung												X
Schutz vor Verststellungen												X
Einsatzort definiert												X
Eindeutige Prüfmittelidentifizierung												X

Tabelle nach Hörig

3. Eignungsnachweis für den Routinebetrieb

Zu Beginn eines neuen Prozessablaufes müssen die Anforderungen im Hinblick auf die erwünschte Produktqualität definiert werden, z.B. die notwendige Reproduzierbarkeit eines Messresultates. Besteht ein Prozess aus mehreren Schritten, muss der mögliche Fehler jedes individuellen Schrittes für sich betrachtet und zu einer Gesamtfehlergrösse am Ende des Prozesses zusammengefasst werden.

Für jeden Einzelschritt des Gesamtprozesses müssen daher die folgenden Schritte durchgeführt werden:

1. Qualifizierung des Gerätes

Die erforderliche Leistungsfähigkeit eines Messinstrumentes ergibt sich aus dem geforderten Qualitätsziel.

- Neukauf: Kann das Instrument das geforderte Qualitätsziel theoretisch erreichen (technisches Datenblatt)?
- Die Qualifizierung am Einsatzort erbringt den Nachweis, dass das Gerät das geforderte Qualitätsziel tatsächlich erbringt.

2. Validierung der Methode

Sind die Messresultate der Methode für die geplante Verwendung von ausreichender Qualität, um das geforderte Qualitätsziel zu erreichen? In der Praxis wird häufig die Methode mit dem bereits qualifizierten Instrument selbst überprüft. Eine separate Systemeignungsprüfung entfällt in diesem Fall.

3. Systemeignungsprüfung

Nachdem Gerät und Methode zunächst getrennt überprüft wurden, wird in einem weiteren Schritt die sogenannte Systemeignungsprüfung durchgeführt. Hierbei wird festgestellt, ob beide Komponenten auch im Zusammenspiel die erwartete Leistung erzielen.

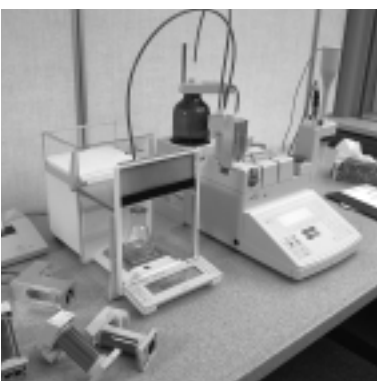
3.1. Qualifizierung der Geräte

Die Qualifizierung und Kalibrierung von Geräten umfasst 6 Bereiche. Für den Anwender sind 4 davon qualitätsrelevant, so dass deren Durchführung lückenlos dokumentiert werden muss:

1. Design Qualification
2. Installation Qualification
3. Operational Qualification
4. Performance Qualification

Die Qualifizierung ist abhängig vom jeweiligen Aufstellort, da das Messinstrument je nach Umgebungsbedingungen unterschiedlichen Einflüssen unterliegen kann. Daher ist es sinnvoll, für die Qualifizierung Standard-Arbeitsanweisungen (SOP's) zu definieren, die sicherstellen, dass die Qualifizierung zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

- Gleiche Gerätetypen an verschiedenen Orten
- Qualifizierung desselben Gerätes durch unterschiedliche Personen



Die 6 relevanten Schritte für die Qualifizierung von Geräten

Qualification		Aktion	Verantwortlichkeit
Specification Qualification	S.Q.	Produktentwicklung	Forschung und Entwicklung
Construction Qualification	C.Q.	Produktion und abschliessender Test	Produktion
Design Qualification	D.Q.	Definition der Eigenschaften	Anwender
Installation Qualification	I.Q.	Installation vor Ort	Anwender
Operational Qualification	O.Q.	Grundkalibrierung	Anwender
Performance Qualification	P.Q.	Testen mit bekannten Standards	Anwender

«Design Qualification» (D.Q.)

Innerhalb der «Design Qualification» legt der Anwender die Anforderungen an ein Gerät fest.

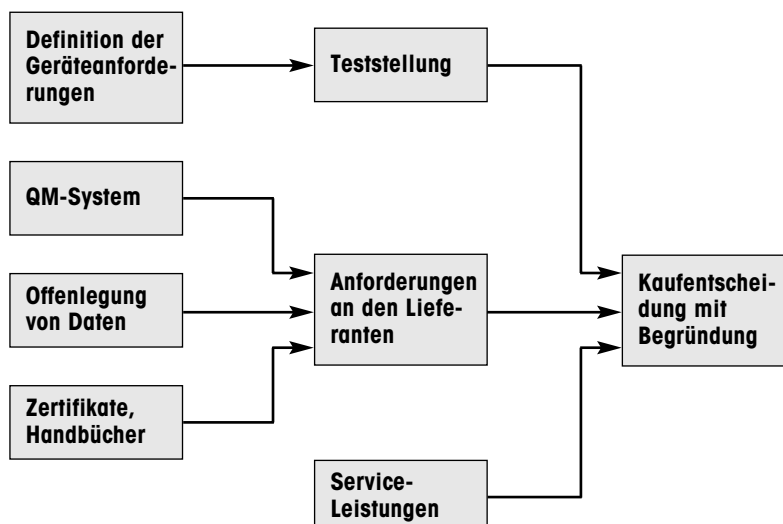
Die Design Qualification erfordert, dass die erwünschte Messgenauigkeit definiert wird. Der Anwender muss sich über die zu verwendende Methode vorab informieren, um die möglichen Fehlergrößen abschätzen zu können. Geräte mehrerer Hersteller können z.B. anhand von Datenblättern oder im Praxistest bewertet werden.

Für die begründete Kaufentscheidung sollten auf jeden Fall Leistungen des Lieferanten miteinbezogen werden, die über die Messleistung des Gerätes hinausgehen, z.B. Garantie- und Serviceleistung.

Produziert der Lieferant nach einem QM-System, kann er die Design Qualification des Anwenders unterstützen. Eine Validierungserklärung über die Herstellung des Produktes versichert, dass das Produkt nach den Anforderungen des QM-Systems (generell) entwickelt und produziert wurde.

Die Richtlinie ISO9001 selbst sagt nichts über die definierten Schritte der Qualitätssicherung des Herstellers aus. Daher kann der Hersteller den nach ISO9001 zertifizierten Ablauf als zusätzliche Information bereitstellen.

Schematische Darstellung der Design Qualifizierung



Erklärung über die Validierung von Laborwaagen und deren Zubehör

Alle Produkte des Geschäftsbereiches Labor von METTLER TOLEDO werden inklusive interner Software und Zubehör im Rahmen des nach ISO 9001 zertifizierten Qualitätsmanagement-Systems entwickelt und hergestellt. Darin sind die folgenden Typenreihen enthalten:

Präzisionswaagen	B, B-S, BB, GB, GB-S, GG-S, GL, PB, PB-S, PG, PG-S, PJ, PM, PR, SAG, SB, SG, SR
Mikro- und Analysenwaagen	AX, AB, AB-S, AE, AG, AJ, AM, AT, CB, CG-S, M3, MT, MX, UM3, UMT, UMX
Drucker	GA, LC-P, HA-P43
Feuchte-Analysegeräte	HB, HG, HR, LJ, LP

Die Designvalidierung erfolgt nach firmenspezifischen Vorgaben zum Produkt- und Softwareentwicklungsprozess (siehe schematische Darstellung).

Die entsprechenden Validierungsberichte dieser Prozessabläufe und weiterführende Dokumentation wie z. B. Quellcodes können nach Absprache bei METTLER TOLEDO eingesehen werden.



Mario Hochstrasser
General Manager



Markus Gross
Marketing Manager

Greifensee, 2001

Produktentwicklungsprozess bei METTLER TOLEDO

Produkt	Software
Ideenphase	
Erstellen eines Produktbildes	Definition: Softwareeigenschaften
Studienphase	
Grundlagen für die Produktentwicklung	Voraussetzungen für Software/Hardware-Basis
Projektstart	
Definition: Produkthanforderungen, Modell	Softwarekonzept und Schnittstellen zur Hardware
Phase Prototyp	
Funktionsfähiger Prototyp, Testphase	Spezifikation der Anforderungen und Realisierungsplan
Pilotserie	
Funktionelles Produzieren unter Serienbedingungen, Testphase	Erstellen einer B-Version von Produkt-, Produktions- und Service-Software
Serienanlauf	
Herstellen der geplanten Stückzahlen, Testphase	Validierung der Software
Freigabe zur Lieferung	
Termingerechte Lieferfähigkeit	Definition der Betreuungsform



«Installation Qualification» (I.Q.)

Die «Installation Qualification» beschreibt alle Schritte zur Installation eines Gerätes bis zur Inbetriebnahme. Hierzu gehört die Kontrolle auf Vollständigkeit und die Sicherstellung, dass sich das Gerät nach erfolgter Installation in betriebsbereitem Zustand befindet (SOP).

Viele Lieferanten sind bei der Installation behilflich oder geben ausführliche Angaben zur ordnungsgemässen Installation der Geräte innerhalb der Betriebsanleitung an. Alle Arbeitsschritte müssen durch die ausführende Person dokumentiert und archiviert werden.

An vielen Orten hat sich die Verwendung eines «Geräte-Logbuches» bewährt. Sämtliche Aktionen, die an einem Instrument während der Qualifizierung oder der routinemässigen Überprüfung im späteren Betrieb durchgeführt werden, können in das Logbuch eingetragen werden und sind somit stets präsent. Der Hersteller kann dem Anwender vorgefertigte Logbücher zur Verfügung stellen, die Checklisten zur Installation oder Vorschläge für Standard-Arbeitsanweisungen beinhalten.



«Operational Qualification» (O.Q.)

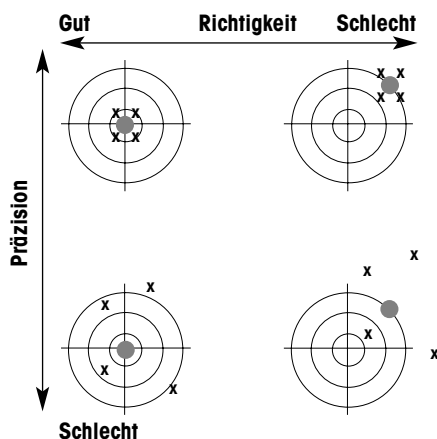
Die «Operational Qualification» ist an den jeweiligen Aufstellort des Instrumentes gebunden. Wird dessen Standort verändert, muss sie erneut durchgeführt werden.

Vor der Inbetriebnahme sind die folgenden Arbeitsschritte durchzuführen, um das Gerät den spezifischen Umgebungsbedingungen anzupassen und seine Leistungsfähigkeit zu überprüfen:

1. Vor Beginn der eigentlichen Qualifizierung muss eine ausreichende Akklimatisationsphase an die jeweiligen Umgebungsbedingungen gewährleistet werden. Schwanken die Umgebungsbedingungen während eines Tages, muss ebenfalls sichergestellt werden, dass dies ohne Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des Instrumentes bleibt.
2. Überprüfung aller Parameter, die die Leistungsfähigkeit eines Gerätes beeinflussen und somit die Präzision einer Messung herabsetzen können. Die Prüfung ist nach einer Standardarbeitsanweisung durch ausreichend geschultes Personal durchzuführen und durch ein Kalibrierzertifikat nachvollziehbar zu dokumentieren.

Folgende kritischen Parameter sollten für eine zeitliche und örtliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse überprüft werden:

Schema zur Unterscheidung zwischen Richtigkeit und Präzision



Präzision:

Ausmass der gegenseitigen Übereinstimmung mehrerer Messwerte (Einzelmessungen x), die Präzision ist unabhängig von der Lage des wahren Wertes (Zentrum der Zielscheibe).

Richtigkeit:

Ausmass der Abweichung vom wahren Wert, im Chart: Abstand der Einzel- oder Mittelwerte (●) vom Zentrum.

Richtigkeit, systematische Messabweichung

Qualitative Bezeichnung für das Ausmass der Annäherung des Ergebnisses an einen wahren Wert. Störeinflüsse, die z.B. von einem verwendeten Sensor herrühren, führen zu systematischen Abweichungen.

Präzision, Messabweichung ohne Systematik

Wiederholpräzision (Wiederholbarkeit). Qualitative Bezeichnung für das Ausmass der gegenseitigen Annäherung zwischen Ergebnissen aufeinanderfolgender Messungen derselben Substanz, ausgeführt unter denselben Messbedingungen.

Vergleichspräzision (Reproduzierbarkeit). Qualitative Bezeichnung für das Ausmass der gegenseitigen Annäherung zwischen Ergebnissen von Messungen derselben Substanz, ausgeführt unter veränderten Messbedingungen. Dies beinhaltet z.B. die zeitliche Stabilität der Messergebnisse bei ändernden Umgebungsbedingungen.

Bestimmungsgrenzen. Kleinste und grösste Eingangsgrösse (Messbereich), die mit der definierter Messsicherheit (relative Eintretenswahrscheinlichkeit in %) eingehalten werden kann.

Linearität. Innerhalb der Bestimmungsgrenze sollte ein proportionaler Zusammenhang zwischen Ein- und Ausgangsgrösse sichergestellt werden.

Dieselben Parameter sind ebenso ausschlaggebend für die Validierung einer Methode.

3. Training: Durch geeignete Schulungsmassnahmen wird der Nachweis erbracht, dass alle Anwender das Gerät ordnungsgemäss und fehlerfrei bedienen können.

Beispiel: Grundkalibrierung von elektronischen Waagen Richtigkeit (systematische Messabweichung)

Die Justierung der Empfindlichkeit stellt sicher, dass der im Waagendisplay angezeigte Wert dem tatsächlich aufliegenden Gewicht entspricht.

Überprüfen der Linearität. Die Linearität stellt den Zusammenhang zwischen Ablesewert und aufliegendem Gewicht im gesamten Wägebereich sicher.

Wiederholpräzision (Wiederholbarkeit)

Die Wiederholbarkeit am Aufstellort ist stark abhängig von der Leistungsfähigkeit einer elektronischen Waage, den jeweiligen Umgebungsbedingungen sowie der Erfahrung des Bedienpersonals. Sie sollte daher vor Ort von einem Anwender selbst bestimmt werden.

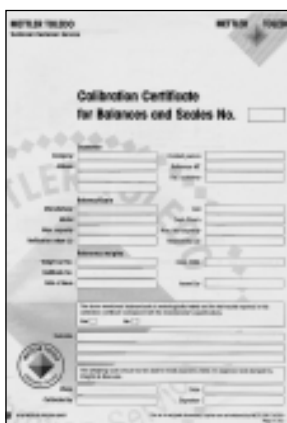
Vergleichspräzision (Reproduzierbarkeit)

Ausmass der Annäherung zwischen Ergebnissen, beispielsweise

- erhalten von unterschiedlichen Benutzern
- an unterschiedlichen Aufstellorten der Waage
- auf verschiedenen Waagen
- zu verschiedenen Zeitpunkten, z.B. nach einer Woche.

Bestimmungsgrenze (Minimaleinwaage am Aufstellort)

Die Messgenauigkeit einer Wägung ist abhängig von der absoluten Einwaage – je kleiner die Einwaage, desto grösser wird der relative Fehler. Es empfiehlt sich daher, die erlaubte Messtoleranz in % zu definieren und das korrespondierende Minimalgewicht zu bestimmen.



Die Grundkalibrierung einer Waage sollte unbedingt durch entsprechend ausgebildetes Personal, z.B. einen ausgewiesenen Servicetechniker, durchgeführt werden.

Beispiel: «Operational Qualification»-Titratoren

Zertifizierung und Rezertifizierung von:

- Büretten
- Bürettenantrieb
- Sensoreingänge der verwendeten Elektroden, z.B. Temperatursensor
- Schulung des Personals

Spezielle Applikationsbroschüren mit Beispielen von Standardarbeitsanweisungen für generelle und spezifische Systemeignungstests sind verfügbar.

«Performance Qualification» (P.Q.)

Um die Leistung des Gerätes für den Einsatz unter Betriebsbedingungen nachzuweisen, erfolgt jeweils ein Probelauf mit mehreren firmeneigenen Substanzen (in der Regel 3). Die Durchführung dieses Schrittes hängt stark von der jeweiligen Anwendung ab, ist aber insbesondere bei der Durchführung von Wäageapplikationen (z.B. Stückzählen oder Füllmengenkontrolle) sinnvoll. Auch bei einfachen Wägungen können bei speziellen Substanzen Probleme auftreten, z.B. durch elektrostatische Aufladung.

Beispiel für durchgeführte Tests an elektronischen Waagen:

- Bestimmen der Wiederholbarkeit durch eine praxisnahe Zweifachmessung für die Einwaage von typischen Tarawerten und Einwägemengen eines Labors.
- Bestimmen der Wiederholbarkeit durch mehrfaches Auflegen derselben Substanz über einen längeren Zeitraum hinweg.
- Einfaches Auflegen eines zertifizierten Gewichtes zur Überprüfung der Empfindlichkeit.

Bei erfolgreich abgeschlossenem Test erfolgt die Freigabe des Gerätes für den Routinebetrieb.

Die Gerätequalifizierung wird mit einem abschließenden Bericht beendet.

3.2. Validierung

Die Validierung umfasst die systematische Überprüfung aller wesentlichen Arbeitsschritte und der Einrichtung für einen Prozess oder ein Verfahren. Das Ziel der Validierung ist, die Qualität des Prozesses sicherzustellen, wenn festgelegte Produktions- und Kontrollverfahren eingehalten werden.

Die Validierung ist der dokumentierte Nachweis, dass ein Prozess, ein Verfahren oder eine Methode mit hoher Sicherheit geeignet ist, eine spezifische Aufgabe zu erfüllen.

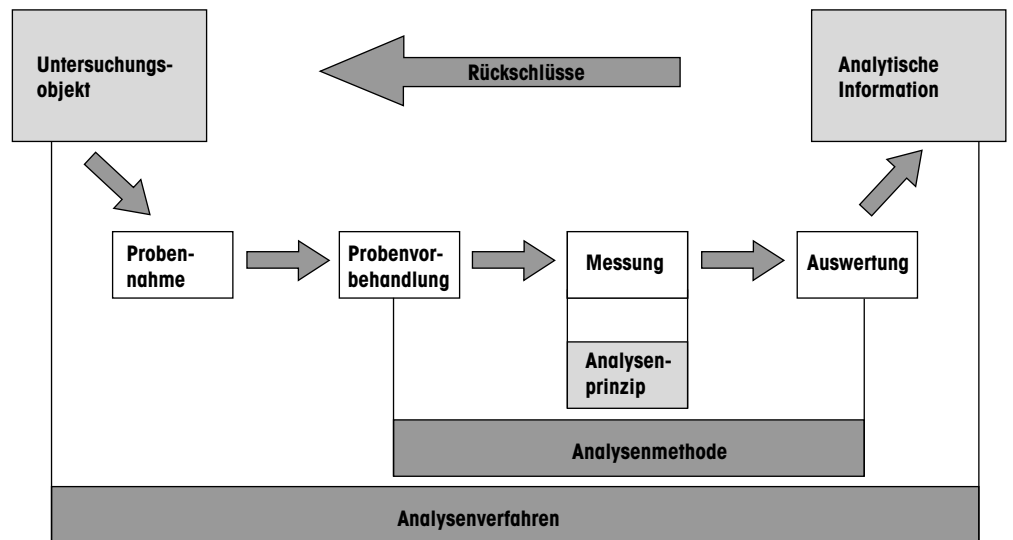
Eine Validierung muss geplant werden, und die Planung muss begründet werden. Über die Durchführung der Validierungsplanung existieren z.B. Richtlinien für den Bereich der Pharmaindustrie in der US-Pharmakopöe.

Mit der Methodvalidierung wird nachgewiesen, dass sich eine Analysenmethode für die vorgesehene Anwendung eignet. Um nachzuweisen, dass die Ergebnisse für eine spezielle Anwendung innerhalb einer definierten Messabweichung liegen, muss die Methode überprüft werden. Die Validierung eines Verfahrens beinhaltet die durchgeführte Methode sowie das Handling verwendeter Substanzen. Alle Arbeitsschritte müssen berücksichtigt und getrennt überprüft werden.

Die Software alleinstehender Messgeräte (Firmware) muss in der Regel nicht validiert werden.

Zur Überprüfung der Analysenmethode werden im Prinzip die gleichen Parameter wie in der Qualifizierung überprüft (siehe Kapitel 3.1.3.). Der Unterschied ist, dass die Parameter auf die Methode bezogen werden und nicht auf die Leistungsfähigkeit des Instrumentes.

Der analytische Prozess



1. Richtigkeit
2. Wiederholpräzision
3. Vergleichspräzision
4. Systematische Messabweichung
5. Bestimmungsgrenzen
6. Linearität

Zusätzlich werden folgende Parameter der Methode untersucht:

Selektivität.

Fähigkeit eines Analyseverfahrens, eine Komponente in Anwesenheit anderer zu bestimmen, ohne dass die Analyse beeinflusst wird.

Spezifität, Robustheit.

Anfälligkeit gegenüber Störkomponenten. Das analytische Verfahren darf nicht durch Störkomponenten überlagert werden.

Nachweisgrenze.

Die Nachweisgrenze ist die unterste Grenze des Messsystems, unterhalb der sich kein definierter Wert mehr bestimmen lässt.

Validierungsvorschläge nach USP 26 – NF 21

Merkmal	Kategorie I (Gehaltsbestimmung)	Kategorie II (Grenzprüfung)	Kategorie II (quantitative Bestimmung)	Kategorie III (quantitative Bestimmung)
Präzision	+	–	+	+
Richtigkeit	+	+	+	+
Nachweisgrenze	–	+	–	+
Bestimmungsgrenzen	–	–	+	+
Selektivität	+	+	+	+
Bereich	+	+	+	+
Linearität	+	+	+	+
Robustheit	+	+	+	+

Die zu definierenden Grenzwerte für die genannten Punkte hängen von der Anwendung und den möglichen Folgen eines auftretenden Fehlers ab. Für Analysen von Lebens- oder Arzneimitteln sind z.B. engere Grenzwerte als für die Analyse von Reinigungsmitteln erforderlich. Der Ablauf einer Validierung ist jedoch grundsätzlich der gleiche.

Revalidierung.

Eine Revalidierung ist in der Regel erforderlich:

- bei Änderung der Zusammensetzung, des Verfahrens oder der Ansatzgrösse
- bei prozessbeeinflussenden Änderungen an Einrichtungen
- bei Einsatz neuer Einrichtungen
- nach grösseren Revisionen an Maschinen oder Apparaten
- bei Änderung der Kontrollmethoden
- bei Ergebnissen der Inprozess- und Endkontrolle, die eine Revalidierung als angezeigt erscheinen lassen.

Validierung am Beispiel von Titrations-Methoden

Ermittlung der Richtigkeit

Durchführung: Titration einer Serie mit Referenzsubstanzen bekannter Konzentration

Ergebnis: Der *Mittelwert* \bar{x} . Die Differenz zwischen Mittelwert und dem wahren Wert (der Referenzsubstanz) ist ein Mass für die Richtigkeit.

Ermittlung der Wiederholbarkeit (Wiederholpräzision)

Durchführung: Titration von Mehrfach-Serien einer Probe mit demselben Messverfahren, demselben Messgerät, durch denselben Benutzer im selben Labor und innerhalb einer kurzen Zeitspanne.

Ergebnis: Die *relative Standardabweichung* *RSD*; eindeutige Ausreisser werden eliminiert und jede Serie statistisch ausgewertet. Die Standardabweichung ist ein Mass für die Wiederholpräzision.

Ermittlung der Reproduzierbarkeit (Vergleichspräzision)

Durchführung: Titration von Mehrfach-Serien einer Probe unter veränderten Messbedingungen, z.B. mit anderem Titrator mit unterschiedlichen chemischen Einflüssen, durch andere Benutzer in einem anderen Labor zu verschiedenen Zeiten.

Ergebnis: Die *relative Standardabweichung* *RSD*; eindeutige Ausreisser werden eliminiert und jede Serie statistisch ausgewertet. Die Standardabweichung ist ein Mass für die Vergleichspräzision.



Systematische Messabweichung (Chart 1)

Durchführung: Titration einer Probenserie mit unterschiedlicher Probenmenge unter denselben Messbedingungen. Der Titriermittelverbrauch wird jeweils gegen die zugehörige Probenmenge aufgetragen und mit Hilfe einer linearen Regression die Gerade $y = a + bx$ ermittelt, wobei a den y-Achsen-Durchgang und b die Steigung der Geraden darstellt.

Ergebnis: Die Differenz zwischen Nullpunkt und *y-Achsen-Durchgang* a der Geraden ist die systematische Messabweichung.

Linearität (Chart 2)

Die Linearität einer Titrationsmethode gibt an, für welchen Konzentrationsbereich der zu untersuchenden Probe genaue Ergebnisse erhalten werden.

Durchführung: Titration einer Probenserie mit jeweils signifikant unterschiedlicher Probenmenge unter denselben Messbedingungen. Das Resultat wird jeweils gegen die zugehörige Probenmenge aufgetragen und mit Hilfe einer linearen Regression die Gerade $y = a + bx$ ermittelt.

Ergebnis: Die *Steigung* b der Geraden ist ein Mass für die Linearität der Titrationsmethode. Sie sollte im Idealfall Null sein, das heisst, das Resultat ist unabhängig von der Probenmenge.

Ermittlung der Bestimmungsgrenze (Chart 3)

Durchführung: Titration von Mehrfach-Serien unter denselben Messbedingungen, wobei für jede Serie die Probenmenge kontinuierlich abnehmen muss.

Ergebnis: Die *relative Standardabweichung (RSD)*: Aus der kleinsten Probenmenge, die mit einer genügend tiefen RSD bestimmt werden kann, ergibt sich die Bestimmungsgrenze.

Methoden-Validierung am Beispiel von elektronischen Waagen

Beispiel 1: Wägen hygroskopischer oder zersetzlicher Substanzen

Für hygroskopische oder zersetzliche Substanzen ist ein einfacher Wägevorgang ungeeignet. In diesem Fall muss der Anwender einen Ablauf der Wägung definieren, der ein reproduzierbares und genaues Resultat ermöglicht.

Eine mögliche Massnahme wäre das Arbeiten unter Schutzglas (Probenentnahme, Wägung und Probenweiterverarbeitung). Der Vorgang muss als Standardarbeitsanweisung definiert und entsprechend dokumentiert werden.

Die Methodenvalidierung muss in diesem Fall sicherstellen, dass der definierte Ablauf tatsächlich geeignet ist.

Beispiel 2: Festkörper-Dichtebestimmung mit einer Analysenwaage

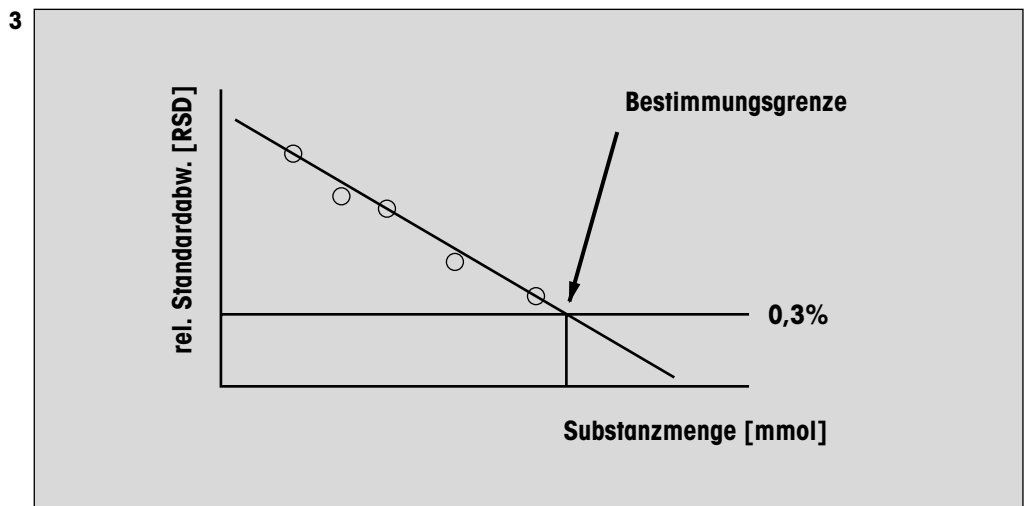
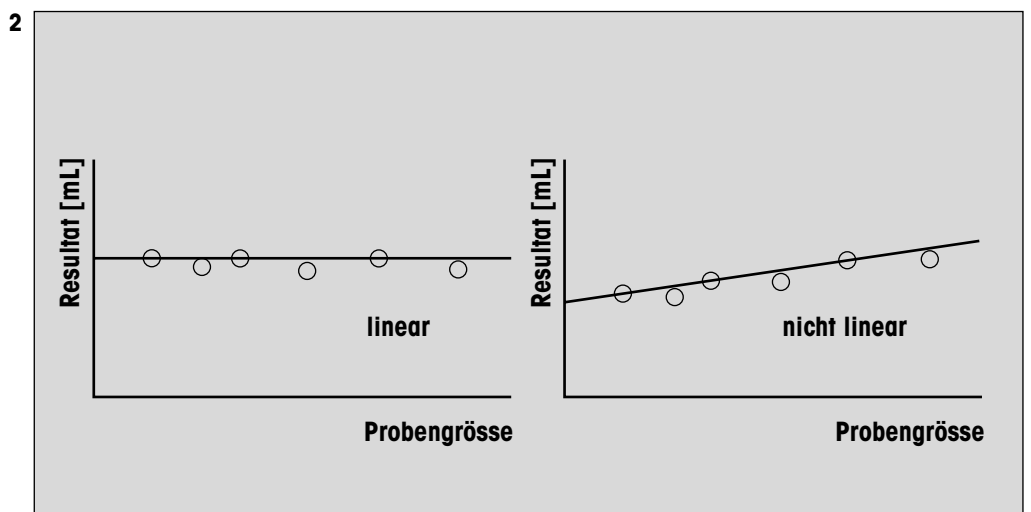
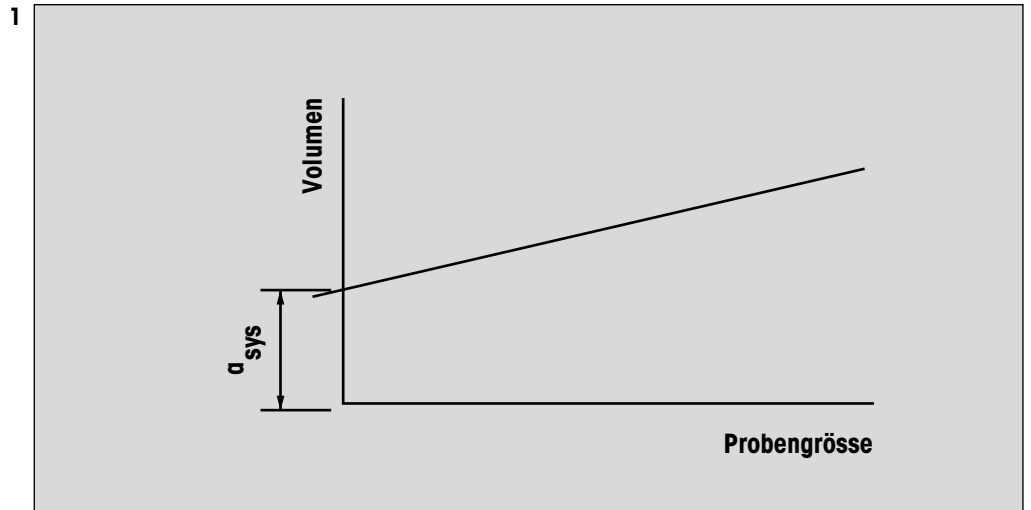
Die Dichtebestimmung nach dem Archimedisches Prinzip kann durch eine zweifache Messung desselben Prüflings in unterschiedlichen Medien bekannter Dichte (z.B. Luft und Wasser) erfolgen. Die Methode wird durch spezielle Funktionen in der Waage oder einem Auswertegerät unterstützt.

Richtigkeit. Bestimmung eines Referenzkörpers bekannter Dichte nach der definierten Methode. Überprüfung der systematischen Abweichung durch manuelles Berechnen der Dichte anhand der abgelesenen Wägewerte.

Wiederholpräzision. Mehrfache Bestimmung desselben Körpers.

Vergleichspräzision. Bestimmung desselben Körpers auf unterschiedlichen Waagen oder mit unterschiedlichen Hilfsflüssigkeiten.

Einfluss der Probengröße auf das analytische Messergebnis



Linearität. Die Linearität ist in diesem Fall von Masse und Volumen abhängig. Es ist daher zweckmässig, Referenzkörper unterschiedlicher Materialien mit bekannter Dichte zu verwenden, die sich in Masse und Volumen unterscheiden.

Bestimmungsgrenzen. Bestimmung der Dichte mit unterschiedlichen Probengrössen (Volumina) zur Bestimmung des Messbereiches.

Beispiel 3: Probenhandhabung

Sollte die Einwaage in einem Wägeschiffchen mit Lösungsmittel ausgespült werden, oder reicht ein einfaches Entleeren desselben?

Validierung am Beispiel von Geräten zur Bestimmung der Feuchte

Die Validierung sollte aus einer Kombination einer Referenzmethode und Ringversuchen des Feuchtebestimmungsgerätes bestehen.

Die Hauptfehlerquelle bei der Feuchtebestimmung ist die thermische Zersetzung der Proben, die unter Umständen dennoch zu einem stabilen und reproduzierbaren Endresultat führen kann. Soll dieser Effekt ausgeschlossen werden, muss die Probensubstanz zur Validierung *thermoanalytisch* (Referenzmethode) untersucht werden. Andere beeinflussende Faktoren sind Probenmenge, Probenverteilung oder schwankende Luftfeuchtigkeit in der Umgebung.

Wird als Referenzmethode der Trockenofen mit einer Differenzwägung gewählt, sollten mit der Substanz vorab einige Messreihen im Trockenofen durchgeführt werden. Es muss mit dieser Methode ein stabiles und reproduzierbares Ergebnis zuverlässig erreichbar sein, das als Referenz für die Methodenvalidierung eingesetzt werden kann.

Das Resultat der Referenzmethode muss mit der verwendeten Methode des Feuchtebestimmungsgerätes nachvollzogen werden können. Enthält ein Feuchtebestimmungsgerät mehrere Methoden oder Abschaltkriterien, können diese anhand der Referenzmethode überprüft werden. Das Feuchtebestimmungsgerät kann entsprechend angepasst werden.

Soll der Prozess der Feuchtebestimmung auf Geschwindigkeit optimiert werden (z.B. zur Prozesssteuerung), kann unter Umständen auf die Richtigkeit des Ergebnisses verzichtet werden, wenn die Resultate reproduzierbar sind und die gemessene Abweichung im Verhältnis zum richtigen Wert konstant bleibt. Der Messwert muss dann um diesen konstanten Faktor korrigiert werden.

3.3. Systemeignungstest

Ein Systemeignungstest (ssT: «System Suitability Test») belegt, ob das Messsystem für die vorgesehene Messung oder Bestimmung unter Einhaltung der definierten Toleranzen geeignet ist. Mit einem ersten Test wird die Funktionsfähigkeit des Messsystems geprüft, mit wiederholten Tests der aktuelle Zustand im Routinebetrieb kontrolliert (Prüfmittelüberwachung).

Der Systemeignungstest kann Teil der Methodenvalidierung sein und wird üblicherweise als Standardarbeitsanweisung ausgelegt, vor allem, wenn die Systemprüfung regelmässig erfolgt. Mit geeigneten Arbeitsanweisungen lässt sich die Systemeignung bzw. Funktionsfähigkeit des gesamten Messsystems sicherstellen.

Im Folgenden werden Vorschläge für Systemeignungstests verschiedener Geräte vorgestellt.



Systemeignungstests für Titratoren

Beispiel: Titerbestimmung.

Sowohl die Funktionsfähigkeit des Messsystems als auch die Genauigkeit der Methode wird anhand einer Referenzsubstanz (Urtiter) überprüft.

Entsprechende Methoden für die wichtigsten Titriermittel sind in der Regel in Titratoren bereits integriert.

Systemeignungstests für elektronische Waagen

Beispiel: Dichtebestimmung.

Der Systemeignungstest kann hier z.B. aus einem Teil der Methodenvalidierung bestehen. Die Dichtebestimmung eines Referenzkörpers bekannter Dichte stellt die Funktionalität von Waage und Dichtebestimmungsmethode sicher.

Beispiel: Feuchtebestimmung mit einem Feuchtebestimmungsgerät.

Der Systemeignungstest zur Feuchtebestimmung kann anhand einer Referenzmethode mit einem Trockenofen erfolgen. Die Referenzmethode besteht z.B. aus einer Differenzwägung vor und nach einem definierten Trocknungsvorgang, in der Regel 2 – 3 Stunden bei 105 °C. Die Methodenvalidierung muss vorab sicherstellen, dass sich die Referenzsubstanz beim Trocknungsvorgang nicht zersetzt und reproduzierbare Ergebnisse liefert.



4. Prüfmittelüberwachung im Routinebetrieb

Ist der Systemeignungstest erfolgreich beendet worden, kann der Routinebetrieb aufgenommen werden. In regelmässigen Abständen muss nach einem standardisierten Ablauf (SOP) überprüft werden, ob die jeweilige Messleistung der Geräte noch innerhalb der ursprünglich festgelegten Toleranzen liegt. Dies gewährleistet eine Vergleichbarkeit der Prüfergebnisse, auch wenn die Prüfung von unterschiedlichen Personen durchgeführt wird.

4.1. Inhalte der Prüfung

Je nach Sicherheitsanforderung des Benutzers, verwendetem Instrument oder eingesetzter Methode kann der Inhalt der regelmässigen Prüfung unterschiedlich umfangreich ausfallen. Für die eigentliche Prüfroutine können Teile aus der bereits durchgeführten Qualifizierung, Validierung oder dem Systemeignungstest übernommen oder leicht abgewandelt werden. Der Umfang dieser Prüfung ist in der Regel jedoch wesentlich geringer, so dass die Prüfung unter Umständen auch mehrmals am Tag erfolgen kann.

Der Inhalt und die Durchführung der regelmässigen Prüfroutine muss eindeutig definiert und dokumentiert werden. Es muss sichergestellt sein, dass unterschiedliche Personen an verschiedenen Orten die gleichen Handgriffe durchführen und eine vergleichbare Qualität der Messergebnisse erhalten wird. Unumgänglich ist deshalb, für die Prüfung eine Standard-Arbeits-Anweisung (SOP) zu definieren.

Ein- bis zweimal jährlich sollte eine umfangreichere Kalibrierung durchgeführt werden, die der Qualifizierung des Instrumentes entspricht und die Rückverfolgbarkeit (Kapitel 5) sicherstellt.

4.2. Standardarbeitsanweisungen (SOP: «Standard Operating Procedure»)

Bei der Dokumentation nach den einschlägigen QM-Normen spielt die SOP eine wichtige Rolle. Die SOP ist stets auf die konkrete Methode und die Bedingungen vor Ort abgestimmt.

In der Praxis wird eine vom Anwender selbst formulierte SOP von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sehr viel aufmerksamer gelesen und befolgt, als eine, die von einer anonymen Stelle (da- zu oft mit ungewohnten Formulierungen) verfasst wurde.

Hilfreich bei der Erstellung einer SOP ist eine Checkliste, die in etwa folgende Punkte berücksichtigt:

METTLER TOLEDO		Titration Application No. M527	
Titler of 1/5 KMnO₄ 0.1 mol/L			
Sample:	Primary standard di-sodium oxalate 25.00 mg	Instrument:	METTLER TOLEDO DL55 METTLER ST204 Sample changer METTLER FOR T6050 (220) Pipette (80 INHALE) 510
Substance:	Na ₂ C ₂ O ₄ M = 134.00, z = 2	Method:	METTLER Method M007
Preparation:	Stock 1% solution w/v, 100 mL	Accessories:	Class Model MB 101005 Peristaltic pump MF-4534
Titrate:	Preparation percentage 0.1% KMnO ₄ = 0.1 mol/L	Indicator:	EM140
Result:			
Method	8007 1542 1/5 100mg 0.1 mol/L	Method	Mettler Toledo M007
Measurement	24.34g/1995 17.117	Method	Mettler Toledo M007
Unit		Method	Mettler Toledo M007
ALL RESULTS			
No.	ID	Sample size and results	
1	M02704	0.02000 g	OK
		0.0001	OK
2	M02704	0.01700 g	OK
		0.0001	OK
3	M02704	0.01500 g	OK
		0.0001	OK
4	M02704	0.01200 g	OK
		0.0001	OK
5	M02704	0.01000 g	OK
		0.0001	OK
6	M02704	0.00700 g	OK
		0.0001	OK
STATISTICS			
Mean result	0.1	0.0001	OK
Mean value	0.1	0.0001	OK
Standard deviation	0.0001	0.0001	OK
1st standard deviation	0.0001	0.0001	OK
DATA			
Titration	1/5 100mg 0.1 mol/L		
Run time	0.1	0.0001	

Verantwortlichkeiten für die SOP aus dem Bereich GLP:

Leitung der Prüfeinrichtung ordnet an, dass SOP geschrieben und mit Datum und Unterschrift versehen genehmigt wird.

Prüfleiter stellt sicher, dass die SOP vorliegt, und kann stellvertretend für die Leitung Genehmigungen erteilen.

Personal befolgt die SOP.

GLP-Qualitätssicherung überprüft, ob eine gültige SOP vorliegt, befolgt wird und gegebenenfalls Änderungen dokumentiert werden.

Formalien:

1. Verwendung von SOP-Formblättern
2. Name der Prüfeinrichtung
3. Datum der Erstellung der SOP
4. SOP-Ablage-Kennzeichnung (Schlüsselplan)
5. Seitenangabe (1 von...)
6. Titel
7. Gültigkeitsdatum (erster Tag der Gültigkeit)
8. Änderungshinweis
9. Benennung der für die Durchführung verantwortlichen Stellen
10. Datum und Unterschriften von: Ersteller, Prüfer, Freigebendem
11. Verteiler

Angaben zum Inhalt der SOP:

1. Notwendiges Material
2. Beschreibung der Arbeitsschritte
3. Beschreibung der Dokumentation
4. Datenverarbeitung und Auswertung
5. Aufzubewahrende Unterlagen, Proben etc.
6. Archivierungshinweise

4.3. Festlegung von Warn- und Eingreifgrenzen

Die maximal zulässige Messabweichung der Prüfung muss eindeutig definiert werden. Aufgrund dieser Definition können Warn- und Eingreifgrenzen für die regelmässigen Prüfungen festgelegt werden.

Vorgeschlagen wird, die Warngrenze auf ca. $\frac{1}{3}$ und die Eingreifgrenze auf ca. $\frac{2}{3}$ der für die Prüfung zulässigen Maximalabweichung zu legen. Dies hat den Vorteil, dass sogar bei Überschreitung der Eingreifgrenze das angestrebte Qualitätsziel erreicht werden kann. Kostenintensive Nachmessungen oder das Sperren ganzer Produktchargen können so vermieden werden.

Beispiel zur Definition von Warn- und Eingreifgrenze bei der Prüfung einer Waage

Wert der kleinsten erwünschten Einwaage:	240 mg	
Prüfung bei:	200 mg	
Erforderliche Messgenauigkeit:	1 %	
Maximal zulässige Messabweichung:	2 mg	
– Warngrenze:	0,7 mg	(ca. $\frac{1}{3}$ der Einwaage)
– Eingreifgrenze:	0,14 mg	(ca. $\frac{2}{3}$ der Einwaage)

In der SOP zur Prüfung der Waage müssen durchzuführende Massnahmen bei einem Überschreiten der Warn- bzw. Eingreifgrenze geregelt werden.

Beispiel: Massnahmen bei Erreichen oder Überschreiten der Warngrenze:

- Messinstrument justieren
- Erneut kalibrieren (prüfen)
- a) Waage ist innerhalb der Toleranz: → Prüfintervall verkleinern
- b) Instrument bleibt ausserhalb der Toleranz: → Service anfordern

Massnahmen bei Erreichen oder Überschreiten der Eingreifgrenze:

- Instrument unverzüglich ausser Betrieb nehmen
- Instrument als defekt kennzeichnen
- Kundendienst anfordern
- Vor erneuter Inbetriebnahme erneut kalibrieren.

4.4. Prüfintervalle

Empfehlung: Mehrfache Überprüfung durch den Anwender
 Grundkalibrierung 1x pro Jahr durchführen

Der Abstand zwischen zwei Prüfungen richtet sich, ebenso wie die Prüftoleranz, nach dem jeweiligen Sicherheitsbedürfnis. Grundsätzlich gilt: Je höher die Bedeutung der Wägebearbeitnisse für die Produktqualität ist, desto häufiger sollte geprüft werden.

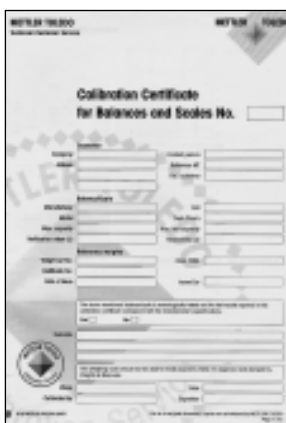
Eine allgemeine Regel zur Festlegung des Prüfintervalls kann wegen der Vielzahl der zu beachtenden Faktoren nicht aufgestellt werden.

Eine Möglichkeit zum Auffinden eines geeigneten Prüfintervalls ist die dynamische Anpassung des Intervalls nach einem definierten Verfahren, je nach erhaltenen Resultaten.

Beispiel: Zu Beginn wird die definierte Prüfung in zeitgleichen Abständen durchgeführt.

- Liegt das Messgerät bei dreimaliger Prüfung innerhalb der definierten Toleranz, kann das Prüfintervall verlängert, maximal verdoppelt werden.
- Liegt der Messwert einer Prüfung ausserhalb der Toleranz, wird der Prüfabstand halbiert.
- Ist der Aufwand für die Prüfung vertretbar, sollte das Prüfintervall beibehalten werden.

Bei neuen Messgeräten, deren Langzeitverhalten nicht bekannt ist, ist es sinnvoll, mit kurzen Prüfintervallen zu beginnen.



Methoden zur Revision der Intervalle nach ISO 10012

	Bewertung	Ergebnis	Vorteile	Nachteile	Anwendung
Methode 1 Automatische oder schrittweise Anpassung	Toleranzlage einzelner Prüfmittel	Individuelle Intervalländerung, z.B. $\pm 0,5$ Jahre	Einfache Methode, schnelle Anpassung	Individuelle Behandlung der Messmittel	Überschaubare Anzahl an Messmitteln ohne besondere Anforderungen, «Einsteigermethode»
Methode 2 Qualitätsregelkarte	Streuung und Drift fester Kalibrierpunkte je Prüfmittel	Individuelle Berechnung der Bestätigungsintervalle aus der mittleren Drift einer oder mehrerer Bestätigungen	Fundierte Bestimmung der Intervalle	Je komplizierter die Messmittel, um so aufwendiger viele Daten	Einfache Messmittel und automatische Datenverarbeitung
Methode 3 Kalenderzeit	Anzahl fehlerhafter Messmittel je Gruppe	Intervallanpassung ähnlicher Prüfmittel	Keine individuelle Behandlung	Unschärfe in der Beurteilung je nach Wahl der Gruppe	Grosse Anzahl ähnlicher Messmittel
Methode 4 Einsatzdauer	Anzahl der Einsatzstunden	Individuelle Intervallanpassung nach Einsatzart	Bestätigung direkt von Einsatzdauer abhängig Überwachung der Auslastung	Hohe Anfangskosten für Einbau eines Zählers etc.	Prüfmittel mit hohem Verschleiss
Methode 5 Blackbox (nur zur Zwischenprüfung)	Prüfergebnis kritischer Parameter	Entscheidung, ob Kalibrierung vorzeitig notwendig ist	Prüfung vor Ort geringer Aufwand	Zusätzliche Parameter können Ergebnis verfälschen, Entscheidung über kritische Parameter Rückführung der Blackbox	Komplizierte Geräte Prozessmessketten

Tabelle nach Hinn

4.5. Dokumentation der Prüfergebnisse

Die Dokumentation der regelmässigen Prüfungen durch den Anwender kann sehr einfach über einen angeschlossenen Messwertdrucker realisiert werden. Dies verhindert Übertragungsfehler der Messwerte und ermöglicht das einfache Integrieren der benötigten Parameter, wie Seriennummer, Uhrzeit, Datum und Benutzer.

Erforderliche Unterlagen für die Dokumentation:

- a) Handbücher / Bedienungsanleitungen
- b) *Firmeneigene SOP's* (Standard-Arbeits-Anweisungen)
z.B. Kalibrier-SOP, Wartungs-/Reinigungs-SOP etc.

4.6. Prüfmittelüberwachung am Beispiel von elektronischen Waagen

Die Überprüfung der Waage kann durch das Auflegen eines zertifizierten Gewichtes im Bereich des hauptsächlich verwendeten Wägebereiches, z.B. 100 g, erfolgen (praxisnahe Messung).

Beispiel einer SOP (Kurzprüfanweisung)

1. Kontrollgewicht besitzt Umgebungstemperatur.
2. Waage ist nivelliert.
3. Waage ist vor der Kontrolle mindestens 30 Minuten eingeschaltet oder im Modus «Standby».
4. Waagschale reinigen und auf freie Gängigkeit prüfen (kein Wägegut unterhalb der Waagschale liegend).
5. Waage justieren (wenn interne Justiergewichte vorhanden, sonst weiter mit Punkt 6).
6. Nullstellen.
7. Kontrollgewicht in der Mitte der Waagschale auflegen, Anzeigewert überprüfen.
8. Beim Überschreiten eines Grenzwertes, Vorgang wiederholen. Wird der Grenzwert erneut überschritten, Waage ausschalten, vom Netz trennen, als gesperrt kennzeichnen und Service anfordern.
9. Protokollieren der durchgeführten Arbeiten: Name, Datum, Zeit, Gerätetyp und Seriennummer der Waage, Unterschrift.

4.7. Prüfmittelüberwachung am Beispiel von Titratoren

Um mit einem Titrator genaue Resultate zu erhalten, müssen Büretten, Bürettenantriebe und Sensoreingänge mit Hilfe von zertifizierten Prüfmitteln kalibriert werden. Der Zustand des Gerätes muss auf nationale oder internationale Normen zurückzuführen sein.

Prüfung der Sensoreingänge.

Hier wird geprüft, ob die Signalübertragung und die Impedanzen der Sensoreingänge innerhalb der spezifizierten Fehlergrenzen den Sollwerten entsprechen. Zur Kalibrierung werden zertifizierte Widerstände und ein zertifiziertes Voltmeter verwendet, die die Rückverfolgbarkeit der Messung zum internationalen Volt-Normen erlauben.

Prüfung des Bürettenantriebes.

Hier wird geprüft, ob der Hubweg innerhalb der spezifizierten Fehlergrenzen dem Sollwert entspricht. Zur Kalibrierung wird ein zertifiziertes Mikrometer verwendet, das die Rückverfolgbarkeit der Messung zum internationalen Längen-Normal erlaubt.

Prüfung des Bürettenvolumens.

Hier wird geprüft, ob das ausgestossene Volumen der Bürette innerhalb der spezifizierten Fehlergrenzen dem Sollwert entspricht. 30%, 50% und 100% ihres Nennvolumens werden dosiert und gewogen. Die Masse wird mit derjenigen verglichen, die mit einer zertifizierten Referenzbürette desselben Nennvolumens unter denselben Bedingungen dosiert wird; dies erlaubt die Rückverfolgbarkeit der Messung zum internationalen Masse-Normal.

Das Verfahren beruht auf der DIN Norm 12650, die eine Fehlergrenze von 0,3% des Nennvolumens einer Bürette zulässt.

4.8. Dokumentation im Logbuch

Als Dokumentationsgrundlage für die durchgeführten Massnahmen (Installation, Pflege, Wartung, Kalibrierung usw.) kann ein Logbuch hilfreich sein. Das Logbuch wird einem Messinstrument zugeordnet und begleitet es über den gesamten Lebenszyklus. Alle durchgeführten Arbeiten werden in die entsprechenden Vorlagen des Logbuches eingetragen, wodurch die «History» des Gerätes transparent wird und jederzeit zur Verfügung steht.





5. Rückführbarkeit

Für die Durchführung messtechnischer Prüfungen müssen zertifizierte Prüfmittel (Prüfnormale) verwendet werden. Die Zertifizierung erfolgt in der Regel durch ein akkreditiertes Prüflabor, dessen Kompetenz sich auf die einzelnen akkreditierten Prüfvorgänge beschränkt. Durch die *Akkreditierung* hat das Prüflabor den Nachweis erbracht, dass es die Kompetenz besitzt, spezielle Prüfmittel mit entsprechender Genauigkeit herzustellen oder zu kalibrieren. Die Genauigkeit und die Grenzwerte des Kalibriervorgangs werden durch ein Zertifikat ausgewiesen. Die Prüfnormale müssen nach bestimmten Gebrauchsintervallen rezertifiziert werden.

Es muss sichergestellt werden, dass die Prüfnormale verschiedener akkreditierter Prüflabore miteinander übereinstimmen, der jeweils ausgewiesene Wert also dem wahren Wert entspricht. Rückführbarkeit oder Rückverfolgbarkeit bedeutet, die Messgröße des Prüfnormals auf eine allgemein gültige physikalische Basisgröße zurückzuführen.

Physikalische Basisgrößen

Basisgröße	Einheit	Symbol	Definition der Naturkonstante
Länge	Meter	m	Strecke, die das Licht im Vakuum während der Dauer von 1/299 792 458 Sekunde zurücklegt, praktische Bestimmung durch jodstabilisierte Laser.
Masse	Kilogramm	kg	keine Naturkonstante, Gewichte werden auf den internationalen Kilogramm-Prototyp (Urkilogramm) kalibriert.
Zeit	Sekunde	s	1 Sekunde entspricht dem 9 192 631 770fachen Schwingungsübergang eines Cäsium 133-Atoms im Grundzustand.
Elektrische Stromstärke	Ampere	A	Durch einen elektrischen Strom induzierte Kraft von 2×10^{-7} Newton zwischen zwei parallelen Elektroden im Abstand von 1m im Vakuum.
Temperatur	Kelvin	K	Der Triplepunkt von Wasser entspricht 273.16K.
Stoffmenge	Mol	mol	Stoffmenge mit einer Teilchenzahl, die derjenigen von 12 g des Kohlenstoffnuklids ^{12}C entspricht.
Lichtstärke	Candela	cd	Lichtstärke einer monochromatischen Strahlungsquelle der Frequenz 540×10^{12} Hz multipliziert mit 1/683 Watt/Steradian (Normierungskonstante).

Die Zertifizierung beinhaltet einen Vergleich von Prüfnormal und rückführbarer Basisgröße. Die Messabweichung und Toleranzen werden in einem Kalibrierzertifikat ausgewiesen. Ist die Rückführbarkeit eines Prüfnormales sichergestellt, kann es zur Justierung oder Kalibrierung eines Messinstrumentes eingesetzt werden. Die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der Messresultate werden somit vergleichbar, da die Leistungsfähigkeit verschiedener Messinstrumente auf die gleiche Basisgröße zurückgeführt werden kann.

5.1. Rückführbarkeit der Masse



Die Masse bildet eine Ausnahme, da sie die einzige Basis-Messgröße ist, die sich bisher nicht auf eine Naturkonstante zurückführen lässt. Zudem ist die erzeugte Gewichtskraft beim Wägen einer Masse abhängig vom Standort der Waage und nimmt mit zunehmender Entfernung vom Erdmittelpunkt ab. Bei empfindlichen Waagen macht sich dieser Effekt bereits in unterschiedlichen Etagen desselben Gebäudes bemerkbar.

Aus diesen Aussagen lassen sich zwei Forderungen für die genaue Massenbestimmung ableiten:

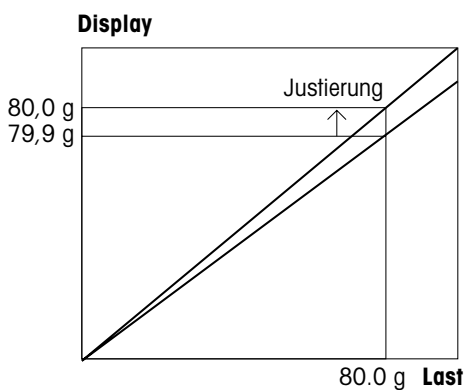
- Justierung der Waage am Aufstellort,
- Abgleich zwischen aufliegender Masse und angezeigtem Gewichtswert.

- Das zur Justierung verwendete Gewicht muss durch Vergleichswägungen rückführbar mit dem internationalen Prototyp des Kilogramms abgeglichen sein (wird durch Zertifizierung des Gewichtes ausgewiesen). Die ermittelten Werte werden in einem Kalibrierzertifikat dokumentiert.

Justierung der Waage am Aufstellort

Eine Waage bestimmt die Kraft, welche die Erdbeschleunigung auf ein aufliegendes Gewicht ausübt. Bei der Produktion einer Waage wird der Zusammenhang zwischen erzeugter Kraft und aufliegender Masse ermittelt.

Justierung der Empfindlichkeit



Beispiel:

- Auf der Waagschale liegt eine Masse von 80,0 g, im Display werden 79,9 g angezeigt.
- Nach dem Justieren der Empfindlichkeit werden im Display 80,0 g angezeigt.
- Im Unterschied zur Justierung stellt die Kalibrierung lediglich die Differenz beider Werte fest. Der jeweils angezeigte Wert muss um den ermittelten Kalibrierfaktor korrigiert werden.

Justierung: $80,0 \text{ g} = 80,0 \text{ g}$
 Kalibrierung: $79,9 \text{ g} \times \text{Faktor} = 80,0 \text{ g}$
 Der Kalibrierfaktor entspricht 1,0013

Prüfgewichte

Die Rückführbarkeit zertifizierter Gewichte wird durch eine Reihe von Vergleichswägungen sichergestellt. Jedes Land besitzt ein eigenes Gewichtsnormale, das nach bestimmten Zeitintervallen durch eine Vergleichswägung mit dem Urkilogramm kalibriert wird. Die Ländernormale dienen wiederum als Standard zur Herstellung weiterer Genauigkeitsklassen von Gewichten. Die Genauigkeitsklassen unterscheiden sich durch die Anzahl von Vergleichswägungen ausgehend vom Urkilogramm, da mit jeder zusätzlichen Wägung ein weiterer Messfehler resultiert.

Gewichte, die zur Justierung oder Prüfung von Waagen verwendet werden, müssen rückverfolgbar an nationale oder internationale Normale (Massestandards) angeschlossen sein. Dieser Nachweis wird durch einen offiziellen Kalibrierschein (Kalibrier-Zertifikat) eines akkreditierten Kalibrierlaboratoriums erbracht, in dem Nennwert und Messunsicherheit angegeben sind.

Durch die Bestätigung der Gewichtsklasse nach OIML (Organisation Internationale de Métrologie Légale) R111 wird zusätzlich sichergestellt, dass die Fehlergrenzen entsprechend der Gewichtsklassifizierung eingehalten werden und die Material- und Oberflächenqualität der internationalen Definition entsprechen.

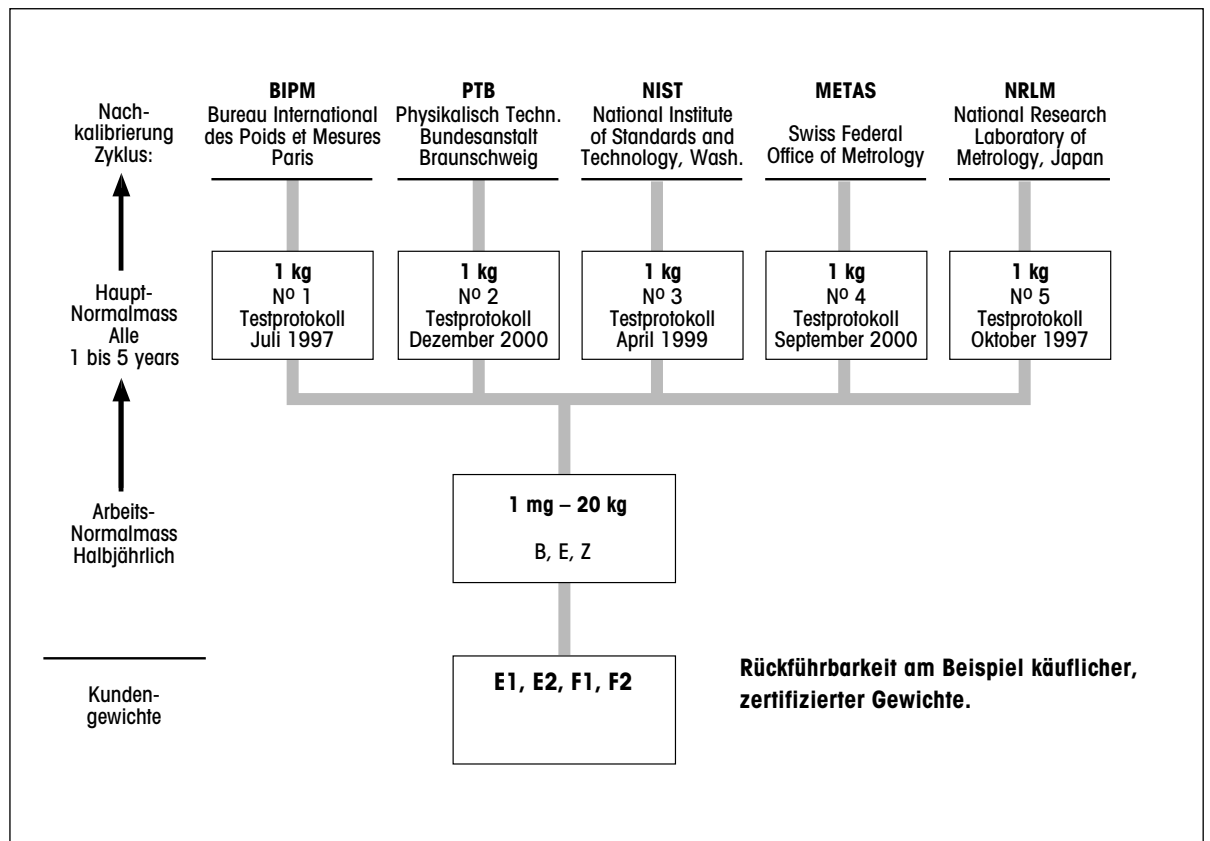
Bei der Auswahl der Kalibrier- bzw. Prüfgewichte hat es sich bewährt, nach folgendem Schema vorzugehen:

Empfohlene Genauigkeitsklasse der Gewichte

Auflösung der Waage	Klasse nach OIML R111
bis ca. 6.000 d	M1
bis ca. 30.000 d	F2
bis ca. 100.000 d	F1
über 100.000 d	E2

(Auflösung = Höchstlast / Ablesbarkeit)

Chart zur Rückführbarkeit zertifizierbarer Gewichte von METTLER TOLEDO



5.2. Rückverfolgbarkeit am Beispiel von Titratoren

Zur Durchführung der messtechnischen Prüfung eines Titrators werden zertifizierte Prüfmittel (Prüfnormale) verwendet: Widerstände, Mikrometer, Voltmeter, Referenzbüretten sowie eine Analysenwaage mit 0,1-mg-Ablesbarkeit. Der Hub des Bürettenantriebes, das tatsächlich dosierte Volumen und die gemessenen elektronischen Signale sind auf die internationalen Einheiten Kilogramm, Meter und Volt zurückzuführen.

Beispiel: Das Gewicht des dosierten Volumens wird gravimetrisch anhand einer Referenzflüssigkeit mit bekannter Dichte bestimmt.

6. Glossar

Akkreditierung: Durch eine massgebliche Stelle erfolgt der Kompetenznachweis, dass eine Stelle oder Person kompetent ist, eine bestimmte Aufgabe auszuführen.

Ablesbarkeit: Kleinste unterscheidbare Differenz zweier Anzeigewerte.

Auflösung: Anzahl individueller Messwerte innerhalb des Messbereichs.
Messbereich dividiert durch Ablesbarkeit.

Drift: Langsame Änderung eines metrologischen Merkmals eines Messgerätes.

Eichen: Die Eichung eines Messgerätes umfasst die nach den Eichvorschriften (z.B. Eichgesetz, Eichordnung) vorzunehmenden Eichprüfungen und Eichkennzeichnungen. Anmerkung: Das Wort «Eichen» ist nur in diesem Sinne anzuwenden und nicht – wie vielfach üblich – im Sinne von Kalibrierung oder Justierung.

Empfindlichkeit: Änderung der Ausgangsgrösse dividiert durch die korrespondierende Eingangsgrösse eines Messgerätes.

Genauigkeit: Fähigkeit eines Messgerätes, Werte der Ausgangsgrösse in der Nähe des wahren Wertes zu liefern (quantitative Grösse, vgl. Präzision).

Grenzwert einer Messabweichung (Messtoleranz): Für ein Messgerät durch Spezifikationen, Vorschriften usw. zugelassene Extremwerte für eine Messabweichung. Der Betrag der Grenzwerte ist die Fehlergrenze.
Das Ausmass einer Überschreitung des Grenzwertes ist der Messfehler.

Justieren: Tätigkeit, die ein Messgerät in einen gebrauchstauglichen Betriebszustand versetzt. Feststellen des Unterschiedes zwischen einem Soll- und Ist-Wert. Anschliessendes Justieren des Messinstrumentes unter Minimierung der Messabweichung. Eine Justierung kann automatisch, halbautomatisch oder manuell erfolgen.

Kalibrieren (vgl. Prüfen und Justieren): Feststellen des Unterschiedes zwischen angezeigtem und richtigem Wert. Die Abweichung wird durch einen Kalibrierfaktor angegeben. Jedes ermittelte Messergebnis muss mit diesem Faktor korrigiert werden.

Linearität: Konstanter Zusammenhang zwischen Ausgangs- und Eingangsgrösse (Messgrösse) über den gesamten Messbereich eines Messgerätes.

Messabweichung: Messergebnis minus den wahren Wert der Messgrösse (eines Messgerätes).

Messabweichung (relativ): Messergebnis dividiert durch den wahren Wert der Messgrösse.

Messbeständigkeit: Fähigkeit eines Messgerätes, seine metrologischen Merkmale zeitlich unverändert beizubehalten.

Messergebnis: Einer Messgrösse zugeordneter, durch eine Messung gewonnener Wert.
Berichtigtes Messergebnis: Das Messergebnis wird hinsichtlich der systematischen Abweichung korrigiert.

Messunsicherheit: Dem Messergebnis zugeordneter Parameter, der die Streuung der Messwerte kennzeichnet. Die Messunsicherheit setzt sich aus zufälligen und systematischen Fehlerkomponenten des Messergebnisses zusammen.

- Zufällige Messabweichung: Bedingt durch die Leistungsgrenze des Messinstrumentes, die Messunsicherheit kann z.B. als ein Vielfaches der ermittelten Standardabweichung angegeben werden.
- Systematische Messabweichung: In der Regel keine Normalverteilung. Ergibt sich aus Messabweichung minus der zufälligen Messabweichung.

Normal: Massverkörperung, Messgerät, Referenzmaterial oder Messeinrichtung zum Zweck, eine Einheit oder einen oder mehrere Grössenwerte festzulegen, zu verkörpern, zu bewahren oder zu reproduzieren.

OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit.

Pharmakopöe: Verzeichnis der offiziellen Arzneimittel mit Vorschriften über deren Zubereitung, Beschaffenheit, Analyse, Anwendung u.a.

Präzision: **Wiederholpräzision.** Ausmass der gegenseitigen Annäherung zwischen Messergebnissen aufeinanderfolgender Messungen derselben Messgrösse, ausgeführt unter denselben Messbedingungen (vgl. Wiederholbarkeit).

Vergleichspräzision. Ausmass der Übereinstimmung zwischen dem Messergebnis und einem wahren Wert der Messgrösse (vgl. Richtigkeit).

Erweiterte Vergleichspräzision. Ausmass der Übereinstimmung zwischen Messergebnissen derselben Messgrösse, gewonnen unter veränderten Messbedingungen (vgl. Reproduzierbarkeit).

Prüfung: Ermittlung eines Merkmales (messen, untersuchen) für eine Einheit und Vergleich mit festgelegten Forderungen. Feststellen, ob die Konformität für das Merkmal erzielt ist.

Prüfmittelüberwachung: Regelmässige Überprüfung eines Messmittels, ob die Leistungsfähigkeit den definierten Anforderungen genügt.

Standardabweichung: Mass der Wiederholbarkeit einer Normalverteilung (Gaussche Glockenkurve) bei mehrfachem Durchführen einer Messung.
Für eine Normalverteilung (kein systematischer Einfluss auf die Fehlergrösse) gilt:

$$sd = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

\bar{n} = Anzahl der Einzelergebnisse x_i

\bar{x} = arithmetisches Mittel aus den Einzelergebnissen x_i

Reproduzierbarkeit (Erweiterte Vergleichspräzision): Ausmass der gegenseitigen Annäherung zwischen Messergebnissen derselben Messgrösse, gewonnen unter veränderten Messbedingungen. Eine gültige Feststellung der erweiterten Vergleichspräzision erfordert eine Angabe der veränderten Messbedingungen.

Die veränderten Bedingungen können umfassen:

- Messprinzip oder Messmethode
- Beobachter
- Messgerät
- Bezugsnormal
- Ort
- Benutzerbedingungen
- Zeit

Wird dasselbe Messprinzip bzw. dieselbe Messmethode angewendet, spricht man nicht mehr von «erweiterter Vergleichspräzision», sondern von Vergleichspräzision.

Referenzmaterial: Material oder Substanz ausreichender Homogenität, dessen Merkmalswerte so genau festgelegt sind, dass sie zur Kalibrierung von Messgeräten, zur Beurteilung von Messverfahren oder zur Zuweisung von Stoffwerten verwendet werden können.

Richtigkeit: Übereinstimmung eines ermittelten Ergebnisses mit dem tatsächlichen Wert. Wird z.B. sichergestellt durch die Justierung einer Waage.

Rückführbarkeit: Eigenschaft eines Messergebnisses oder eines Normals, durch eine ununterbrochene Kette von Vergleichsmessungen mit angegebenen Messunsicherheiten bezogen auf geeignete Normale von nationaler oder internationaler Gültigkeit.

Standard Arbeitsanweisung (SOP: «Standard Operating Procedure»): Definierte Arbeitsanweisung für einen Arbeitsgang, dessen Ablauf eindeutig dokumentiert ist. Die Anweisung muss genauestens befolgt werden, um eine Vergleichbarkeit der Resultate sicherzustellen.

Wiederholbarkeit Unterschied zweier unabhängiger Messergebnisse gemessen unter Vergleichsbedingungen
(Wiederholpräzision):

- gleiches Analyseverfahren
- dieselbe Beobachter
- identische Objekte (gleiche Probe, gleiches Material)
- innerhalb kurzer Zeitabstände
- dasselbe Messgerät
- derselbe Ort

Validierung: Die Forderung für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch kann erfüllt werden. Dies wird durch eine Untersuchung und einen geeigneten Nachweis dokumentiert.

Verifizieren: Eine festgelegte Forderung wird erfüllt. Dies wird durch eine Untersuchung und einen geeigneten Nachweis dokumentiert.

Zertifizierung: a) Verfahren, in dem eine neutrale Stelle bestätigt, dass ein Erzeugnis, ein Verfahren oder eine Dienstleistung die vorgeschriebenen Anforderungen erfüllt.
b) Summe aller Kalibrierungen eines Instrumentes.

7. Weiterführende Literatur

Deutsch, Herausgabe: METTLER TOLEDO

«Gute Laborpraxis» im Titrationslabor, Broschüre Nr. 14

Leitfaden zur Resultatkontrolle, Methodvalidierung und Gerätezertifizierung, Broschüre Nr. 15

Validierung von Titrationsmethoden, ein Leitfaden für Benutzer von METTLER TOLEDO Titratoren, Broschüre Nr. 16

Logbuch Titration

Logbuch Waagen

Logbuch TA

Waagenselektion: «Waagen im Qualitäts-Management», neue Q-Broschüre Waagen

Wägelexikon: praktischer Leitfaden der wägetechnischen Begriffe

AT-Buch: die neue Analysenwaage AT von METTLER TOLEDO

Grundlagen der Massebestimmung

Wägetisch-Empfehlungen: Vorschläge zum Bau von stabilen Labor-Wägetischen aus Kunststeinplatten

Wägefibel: Richtiges Arbeiten mit elektronischen Analysen-, Semikro- und Mikrowaagen

SQC-Leitfaden: für die Praxis der Qualitätskontrolle von Abfüllanlagen inklusive Gesetzessammlung verschiedener Länder

Ex-Broschüre: Einführung in den Explosionsschutz in der Bundesrepublik Deutschland

Schulversuche: Naturwissenschaftliche Gesetze «live» erleben – leicht erlernen

Eichgesetz und Waagen – ein Leitfaden

Deutsch, Herausgeber: diverse

«GLP»-Handbuch für Praktiker: Christ, G.A., Harston, S.J. and Hemberck, H.W., GIT Verlag GmbH, Darmstadt, 1992

Masse Wägewert, Kraft, Gewichtskraft, Gewicht, Last, Begriffe

Grundbegriffe der Messtechnik

Begriffe im Waagenbau

Metrologische Aspekte nichtselbsttätiger Waagen

Praxishandbuch Qualitätsmanagement – Lebensmittel, Kosmetika, Chemie

Statistische Methoden der Qualitätssicherung

Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz – ChemG):

vom 16. September 1980 in der Fassung vom 14. März 1990, § 19 und Anhang 1 zu ° 19 a Abs.

«Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)»

DAB 10, Deutsches Arzneibuch: 10. Ausgabe 1991, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Germany, Chapter V.6.20.4

DIN ISO 10012: Forderung an die Qualitätssicherung für Messmittel

Messunsicherheit und Fähigkeit, Qualität und Zuverlässigkeit 41:

M. Hernla, 1156-62 (1996)

Englisch, Herausgeber: diverse

The OECD Principles of Good Laboratory Practice: OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, Number 1, Paris 1992

Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products: EC III/2244/87-EN, 1989

USP XXIII, The United States Pharmacopeia: 23. edition, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, 1995, pp. 1768–1779

European Pharmacopoeia: 2. edition, Maisonneuve S.A., 57-Sainte-Ruffine, France 1980, Chapter V.6.20.4 (1987)

ISO/DIS 10012-1, Quality assurance requirements for measuring equipment: Part 1, Management of measuring equipment, Draft Version 1990

Variables affecting precision and accuracy in high performance liquid chromatography: Bakalyar, S.R. and Henry, R.A., J. of Chromatography 126, 327-345, 1976

Automation and Valication of HPLC-Systems: Erni, F. Steuer, W. and Bosshardt, H., Chromatographia 24, 201-207, 1987

Requirements and Tests for HPLC Apparatus and Methods in Pharmaceutical Quality Control: Maldener, G., Chromatographia 28, 85-88, 1989

How to Set Realistic System Suitability Criteria: Wiggins, D.E., LC-GC INT. 2, 44-50, 1989

Reproducibility Problems in Gradient Elution caused by Differing Equipment: Snyder, L.R. and Dolan, J.W., LC-GC INTL. 3, 28-39, 1990

Liquid reference materials for ultraviolet and visible spectrophotometry: Watson, C., Spectroscopy Europe 7 (3) 27-31, 1995

8. Zertifikate



Mettler-Toledo GmbH,
Laboratory & Weighing Technologies,
CH-8606 Greifensee, Switzerland
Phone +41-1-944 22 11, Fax +41-1-944 30 60
Internet: <http://www.mt.com>

AT Mettler-Toledo GmbH., A-1100 Wien
Tel. (01) 604 19 80, Fax (01) 604 28 80

AU Mettler-Toledo Ltd., Port Melbourne, Victoria 3207
Tel. (03) 9644 57 00, Fax (03) 9645 39 35

BE N.V. Mettler-Toledo s.a., B-1932 Zaventem
Tel. (02) 334 02 11, Fax (02) 334 03 34

BR Mettler-Toledo Ltda., 06455-000 Barueri/São Paulo
Tel. (11) 7295 1692, Fax (11) 421 3459

CA Mettler-Toledo Inc., Ontario, Canada
Tel (800) 638-8537 Fax (905) 681-8036

CH Mettler-Toledo (Schweiz) AG, CH-8606 Greifensee
Tel. (01) 944 45 45, Fax (01) 944 45 10

CN Mettler-Toledo (Shanghai) Ltd., Shanghai 200233
Tel. (21) 6485 04 35, Fax (21) 6485 33 51

CZ Mettler-Toledo, spol. s.r.o., CZ-12000 Praha 2
Tel. (02) 25 49 62, Fax (02) 242 475 83

DE Mettler-Toledo GmbH, D-35353 Giessen
Tel. (0641) 50 70, Fax (0641) 507 128

DK Mettler-Toledo A/S, DK-2600 Glostrup
Tel. (43) 270 800, Fax (43) 270 828

ES Mettler-Toledo S.A.E., E-08908 Barcelona
Tel. (93) 223 76 00, Fax (93) 223 76 01

FR Mettler-Toledo s.a., F-78222 Viroflay
Tel. (01) 309 717 17, Fax (01) 309 716 16

HK Mettler-Toledo (HK) Ltd., Kowloon
Tel. (02) 744 12 21, Fax (02) 744 68 78

HR Mettler-Toledo, d.o.o., HR-10000 Zagreb
Tel. (01) 230 41 47, Fax (01) 41 233 63 17

HU Mettler-Toledo, KFT, H-1173 Budapest
Tel. (01) 288 40 40, Fax (01) 288 40 50

IN Mettler-Toledo India Pvt Ltd, Mumbai 400 072
Tel. (22) 857 08 08, Fax (22) 857 50 71

IT Mettler-Toledo S.p.A., I-20026 Novate Milanese
Tel. (02) 333 321, Fax (02) 356 29 73

JP Mettler-Toledo K.K., Tokyo 143
Tel. (3) 5762 0606, Fax (3) 5762 0756

KR Mettler-Toledo (Korea) Ltd., Seoul 137-130
Tel. 82-2-3498-3500, Fax 82-2-3498-3555

KZ Mettler-Toledo CA, 480009 Almaty
Tel. (07) 3272 980 834, Fax (07) 3272 980 835

MY Mettler-Toledo (M) Sdn. Bhd., 40150 Selangor
Tel. (603) 784 55 773, Fax (603) 784 58 773

MY Mettler-Toledo (S.E.A.), 40150 Selangor
Tel. (603) 7845 5773, Fax (603) 7845 8773

MX Mettler-Toledo S.A. de C.V., México C.P. 06430
Tel. (05) 547 57 00, Fax (05) 541 65 13

NL Mettler-Toledo B.V., NL-4004 JK Tiel
Tel. (0344) 638 363, Fax (0344) 638 390

PL Mettler-Toledo, Sp. z o.o., PL-02-929 Warszawa
Tel. (22) 651 92 32 Fax (22) 651 71 72

RU Mettler-Toledo C.I.S. AG, 10 1000 Moskau
Tel. (95) 921 92 11, Fax (95) 921 63 53

SE Mettler-Toledo AB, S-12008 Stockholm
Tel. (08) 702 50 00, Fax (08) 642 45 62

SG Mettler-Toledo (S) Pte. Ltd., Singapore 139959
Tel. 65-6890 0011, Fax 65-6890 0012

SK Mettler-Toledo, SK-82104 Bratislava
Tel. (02) 434 27 496, Fax (02) 433 37 190

SI Mettler-Toledo, d.o.o., SI-1236 Trzin
Tel. (01) 562 1801, Fax (01) 562 1789

TH Mettler-Toledo (Thailand) Ltd., Bangkok 10310
Tel. 66-2-723 0300, Fax 66-2-719 6479

TW Mettler-Toledo Pac Rim AG, Taipei
Tel. (2) 2579 59 55, Fax (2) 2579 59 77

UK Mettler-Toledo Ltd., Leicester, LE4 1AW
Tel. (0116) 235 70 70, Fax (0116) 236 63 99

US Mettler-Toledo, Inc., Columbus, OH 43240
Tel. (614) 438 4511, Fax (614) 438 4900

For all other countries:

Mettler-Toledo GmbH
PO Box VI-400, CH-8606 Greifensee
Tel. +41-1-944 22 11, Fax +41-1-944 31 70

Technische Änderungen vorbehalten
© 02/2003 Mettler-Toledo GmbH,
Printed in Switzerland 11795148
MCG MarCom Greifensee



Unserer Umwelt zuliebe.
Diese Broschüre ist auf chlorfrei her-
gestelltem Recycling-Papier gedruckt.