

So ermitteln Sie das richtige Kalibrierintervall

Anhand von Beispielen für die Life Sciences Industrie

Von **Florian Kraftschik**

marketing@de.endress.com

Mai 2017

Messgeräte spielen in der industriellen Verfahrenstechnik eine wichtige Rolle. Sie liefern entscheidende Daten aus geschlossenen Rohrleitungen und Behältern. Messwerte geben Auskunft über Prozessbedingungen, die qualitäts-, prozess- und sicherheitsrelevant sind und in vielen Fällen direkt für die Regelung und Steuerung von Anlagen verwendet werden.

Jedoch gibt es kein Messgerät ohne eine Messunsicherheit, d.h. die Abweichung des angezeigten Wertes vom wahren Wert. Je nach Art und Funktion einer Messstelle sind die maximal zulässigen Messunsicherheiten höher oder geringer. Allen Geräten ist deshalb gemein, dass sie regelmäßig kalibriert werden müssen. Bei der Kalibrierung eines Feldgeräts erfolgen der Nachweis und die Dokumentation, dass die Prozessdaten mit der erforderlichen Genauigkeit erhoben wurden.

Wann genau der richtige Zeitpunkt zur Gerätekalibrierung gekommen ist, lässt sich nicht pauschal beantworten. Auch einschlägige Regelwerke geben hierüber nur unzureichend Auskunft. So heißt es beispielsweise sinngemäß: ‚Messgeräte müssen in regelmäßigen Abständen kalibriert oder mit geeigneten Methoden überprüft werden‘. Offen bleibt so eine explizite Nennung dieser regelmäßigen Abstände oder eine Aussage darüber, welche Methoden für die Überprüfung geeignet sind. Qualitäts-Standards wie ISO 9001 oder Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) empfehlen hingegen eine Verwendung risikobasierter Kalibrierintervalle. Häufig werden aufgrund der bestehenden Unklarheiten Kalibrierintervalle mangels besseren Wissens pauschal auf ein Jahr festgesetzt, was der Heterogenität der verschiedenen Messstellen jedoch nicht gerecht wird. Während also die eine Messstelle längst noch nicht hätte kalibriert werden müssen, wäre eine Rekalibrierung andernorts seit geraumer Zeit notwendig.

Wann ist nun der richtige Zeitpunkt für eine Rekalibrierung? Diese Frage soll in diesem Whitepaper beantwortet werden. Wir erläutern Ihnen die verschiedenen Entscheidungskriterien und zeigen anhand von Beispielen aus der Life Sciences Industrie, wie eine einfache Kalibrierplanung aussehen kann.

Die Kriterien für die Bestimmung des Kalibrierintervalls im Überblick

Der optimale Kalibrierzyklus und die zu erreichenden Messgenauigkeiten richten sich nach verschiedenen Kriterien des Messgeräts und der Prozessanforderungen.

- Diese Kriterien sind einerseits vom Gerät selbst, andererseits jedoch auch von den Prozessbedingungen abhängig. So ist beispielsweise die Kalibrierung von Messstellen zur Sterilisationsüberwachung eine wichtige und qualitätsrelevante Aufgabe. Nur so kann ein steriles System für den nächsten Batch zuverlässig sichergestellt werden. Das gleiche gilt für CIP-Anlagen: Nur der exakte Einsatz von Reinigungsmitteln, Fließgeschwindigkeiten und Temperaturen gewährleistet ein optimales Reinigungsverfahren. Manche Geräte halten die erforderlichen Messungenauigkeiten über einen größeren Zeitraum ein als andere und müssen deshalb seltener kalibriert werden. Ist der Messwert eines Gerätes weniger stabil, so neigt es i.d.R. schneller zu sogenannten Drifts, d.h. die angezeigten Messwerte entfernen sich immer weiter von den tatsächlich vorherrschenden Prozessbedingungen.
- Zweitens gilt es beim Kalibrieren die **Messunsicherheit** miteinzubeziehen. Die Messunsicherheit errechnet sich aus der Messungenauigkeit eines Geräts, addiert mit weiteren Unsicherheitsfaktoren wie Fehler durch wechselnde Prozessbedingungen oder Ablesefehlern. Wenn bei einer Messstelle gewisse Genauigkeitsgrenzen eingehalten werden sollen, muss die Messunsicherheit als Schwankungsbreite um den gemessenen Wert berücksichtigt werden.
- Drittens muss geprüft werden, wie **kritisch eine Messstelle ist**. Kritisch kann ein Messgerät zum Qualität, Prozess und Sicherheit sein, d.h. zum Beispiel, dass Abweichungen von der Spezifikation zu einer Fehlcharge führen können. Aus den Daten zur Messwertstabilität, zur Messunsicherheit und der Analyse, wie kritisch eine Messstelle ist, kann nun mit verschiedenen Verfahren abgeleitet werden, wie häufig eine Kalibrierung vorgenommen werden kann und zu welchem Zeitpunkt eine Neujustierung erforderlich ist.

In den nächsten Absätzen werden die aufgelisteten Kriterien zur Bestimmung von Kalibrierintervallen nun ausführlich erläutert.

1.) Messwertstabilität

Trotz des Einsatzes von qualitativ hochwertigen Bauteilen in einem Messgerät, kann sich im Laufe der Zeit die Stabilität der Sensoren bzw. Messsysteme verändern. Ausgehend von dem Nominalwert des Messgeräts ändert sich beispielsweise die Frequenz oder die Spannung über einen bestimmten Zeitraum. Die Drift elektronischer Bauteile kann hierbei auf den Einfluss der Umgebungstemperatur, die Alterung oder Belastung von elektronischen Bauteilen zurückgeführt werden. Entsprechend müssen Geräte mit geringerer Messwertstabilität öfter kalibriert und gegebenenfalls justiert werden als Geräte mit einer hohen Messwertstabilität, d.h., sie haben einen kürzeren Kalibrierzyklus.

Die Messwertstabilität eines Gerätetyps kann durch empirische Untersuchungen, also durch eine Erhebung und Aufzeichnung der Messdaten über einen längeren Zeitraum ermittelt werden. Oftmals wer-

den Daten zur Messwertstabilität auch direkt vom Messgerätehersteller erhoben und zur Verfügung gestellt.

Ein Einflussfaktor auf die Messwertstabilität ist die Qualität des eingesetzten Messgeräts. Folglich ist ein langzeitstabiles Messgerät länger stabil als ein weniger hochwertiges Instrument unter den gleichen Bedingungen.

Verfügt ein Messgerät über eine hohe Messwertstabilität, so kann der Kalibrierzyklus gegebenenfalls verlängert werden. Besonders dann, wenn der Kalibrieraufwand für ein Gerät sehr hoch ausfällt, weil es z.B. schwierig auszubauen oder zu kalibrieren ist, kann es sich lohnen, auf besonders langzeitstabile Geräte zu setzen und damit den Kalibrieraufwand zu reduzieren. Diese langzeitstabilen Geräte machen die Kalibrierung jedoch nicht dauerhaft komplett hinfällig.

2.) Berücksichtigung der Messunsicherheit

Ein wichtiger Punkt bei der Kalibrierung von Messgeräten ist die Miteinbeziehung von Messunsicherheiten. Die Messunsicherheit bezeichnet eine Abweichung des angezeigten Werts vom tatsächlichen Wert des gemessenen Mediums. Die Messunsicherheit bezeichnet die Summe aus der gerätespezifischen Messungenauigkeit und aus weiteren Ungenauigkeitsfaktoren wie z.B. wechselnde Prozessbedingungen, Ablesefehler etc. Bei der Messungenauigkeit wird zwischen wahren Wert (= tatsächliche/r Temperatur / Druck / Massedurchfluss etc.) und richtigem Wert (= angezeigter Wert des Messwerts unter Berücksichtigung der Messungenauigkeit) unterschieden.ⁱ Wird z.B. ein Referenzmedium mit einer Temperatur von 0 °C (wahrer Wert) gemessen, so kann auch eine angezeigte Temperatur von -0,05 °C noch ein richtiger Wert sein, wenn dieser innerhalb der Messungenauigkeit des Geräts liegt. Um von der Messungenauigkeit zur Messunsicherheit zu gelangen, werden andere Fehlergrößen statistisch ermittelt und zur Messungenauigkeit addiert. Somit ist die Messunsicherheit wie eine gewisse Bandbreite zu sehen, in der der richtige Wert positiv oder negativ vom wahren Wert abweicht. Diese Messungenauigkeit muss nun auch beim Kalibrieren berücksichtigt werden. Wird bei der wiederholten Kalibrierung eine Drift festgestellt und driftet das Messgerät in die Nähe des Maximum Permissible Error (MPE), so sollte dieser MPE auch unter Miteinbeziehung der Messunsicherheit nicht überschritten werden. Andernfalls wäre es sinnvoll, das Gerät zu justieren. In der Regel wird die Messunsicherheit nur bei der akkreditierten Kalibrierung durch einen akkreditierten Kalibrierdienstleister berücksichtigt.

3.) Kritische Messstellen (qualitäts-, prozess- oder sicherheitskritisch)

Die Bewertung, wie kritisch eine Messstelle ist, ist enorm wichtig. Letztlich gibt diese Bewertung eine Auskunft darüber, wie gravierend die Auswirkung eines Messfehlers für den Prozess, die hergestellten Produkte sowie für die Anlage selbst ist.

Werden mit einer Messstelle sehr sensible und hochgradig kritische bzw. qualitätsrelevante Prozessdaten erhoben, wie beispielsweise die Leitfähigkeit im Reinstwasser, kommt der regelmäßigen Kalibrierung ein sehr viel höherer Stellenwert zu als etwa bei Messstellen, die nur eine Information liefern sollen. Höchst kritische Messstellen sind aus diesem Grund des Öfteren redundant aufgebaut. Die Frage, wie kritisch eine Messstelle ist, hat derweil zwei verschiedene Dimensionen:

- Daten können erstens **kritisch für Qualität und Prozess** sein. Eine mögliche Abweichung der Messwerte von den tatsächlichen Bedingungen im Prozess schlägt sich letztendlich in einer Reduzierung der Qualität der Produkte nieder. Abweichungen können hier z.B. zur Folge haben, dass Rezepturen nicht eingehalten oder die Relationen von Reagenzien verändert werden, wodurch sich ihre chemischen Eigenschaften ändern. Ebenfalls können Abweichungen von der Spezifikation dazu führen, dass nachgelagerte Prozessschritte unter Umständen nicht durchgeführt werden können. Das Resultat wären beispielsweise steigender Ausschuss, Anlagenstillstände und nicht zufriedenstellende Resultate, alle diese Punkte äußern sich letztlich durch Kostensteigerungen in der Produktion.
- Zweitens können Daten **kritisch für die Sicherheit** für Personal und Umwelt sein. Während im ersten Fall der Prozess und das Produkt in Gefahr sind, so kann sich dieser zweite Punkt schnell zu einer Gefahr für die Anlage selbst, die Mitarbeiter oder in extremen Fällen gar für Mensch und Umwelt auswachsen. Denn in verfahrenstechnischen Anlagen werden auch giftige Stoffe, ätzende Chemikalien oder gesundheitsschädigende Stoffe verarbeitet. Zudem herrschen in Prozessen oft extreme Bedingungen wie hohe Prozessdrücke, sehr heiße bzw. kalte Temperaturen oder Flüssigkeiten mit ätzenden Eigenschaften. Ebenfalls sollte in die Betrachtung einfließen, ob bei einem Unfall „nur“ die Anlage oder ggf. ein Mensch, viele Menschen oder gar die Bevölkerung größerer Gebiete gefährdet sind. Solche „Extremfälle“ treten aber eher selten in der Life Sciences Industrie auf. Die Ermittlung des möglichen Schadensausmaßes sowie die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Defektes können Aufschluss darüber geben, wie kritisch eine Messstelle ist. Diese Daten können auch mithilfe einer Matrix aufbereitet werden, um eine bessere Übersicht auf den ersten Blick zu generieren.
- Um sich einer sinnvollen Kalibrierfrequenz zu nähern, hilft die **Matrix zur Beurteilung des Status von Messstellen** gemäß des GAMP-Guides (Good Automated Manufacturing Practice). Auf der X-Achse wird die Auswirkung abgebildet, die ein Über- oder Unterschreiten der Spezifikation herbeiführt. Die Y-Achse bildet den Ermittlungsaufwand der Messabweichung ab. Wenn klare Frühwarnindikatoren für eine signifikante Abweichung von den geforderten Messunsicherheiten vorliegen, fällt der Ermittlungsaufwand geringer aus als wenn die Messunsicherheit sich erst spät – z.B. durch mangelnde Produktqualität oder offensichtliche Sicherheitsmängel – offenbart. Aus der Kombination der beiden Werte lässt sich die erforderliche Kalibrierfrequenz grob ablesen. Fällt mindestens einer der beiden Werte auf X- oder Y-Achse gering aus, so reicht ein längerer Kalibrierzyklus (grüne Felder). Die gelben Felder markieren hingegen einen mittleren Kalibrierzyklus während die roten Felder eine hohe Kalibrierfrequenz anzeigen. Hierbei handelt es sich um ein eher grobes Raster, das sich jedoch dafür schnell und einfach umsetzen lässt, weil es die Komplexität um die Datengrundlage radikal reduziert.

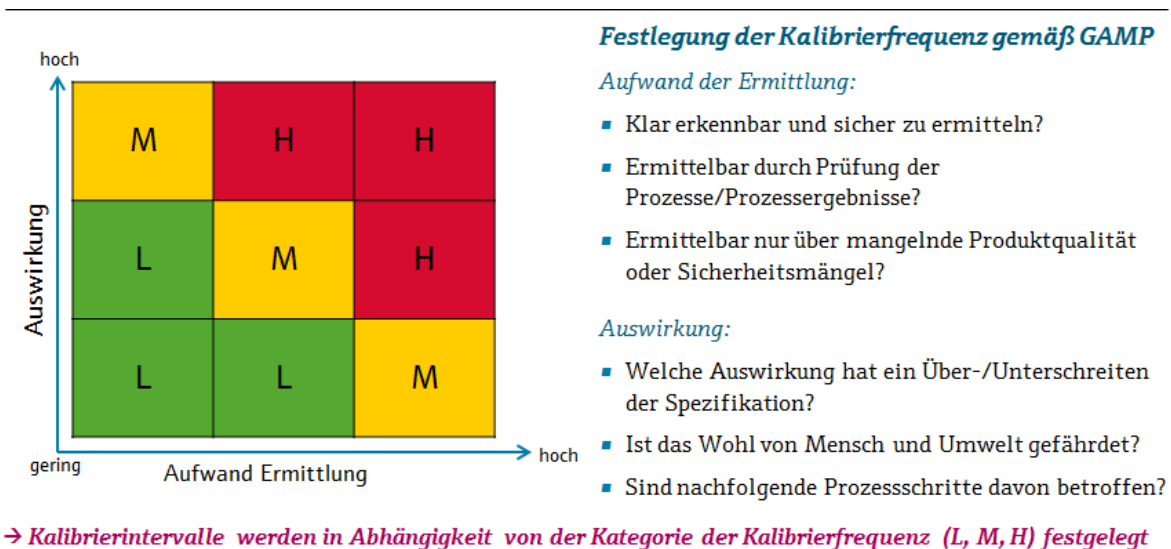


Abb. 1: Festlegung der Kalibrierfrequenz gemäß GAMP

Nicht zu früh, nicht zu spät, sondern genau richtig

Erfolgt die Kalibrierung in zu langen Zyklen, so zeigen die ermittelten Werte ggf. ein Überschreiten des zulässigen MPE. Schlimmstenfalls hat eine solche Abweichung negative Auswirkungen auf die Qualität von Prozessen und Produkten – bis hin zu Sicherheitsmängeln der Anlage. Werden Geräte hingegen zu früh kalibriert, so sind die Messwertungenauigkeiten zwar höchstwahrscheinlich jederzeit im grünen Bereich, jedoch steigen auch die Kosten für die regelmäßig wiederkehrende Arbeit.

Um das Kalibrierintervall in der Praxis möglichst exakt zu bestimmen, können deshalb verschiedene Modelle zur Anwendung kommen. Ein Modell zur Optimierung von Kalibrierzyklen arbeitet in drei Schritten:

- Erstens wird eine „As Found as Left“-Analyse gefahren, bei der bestehende Kalibrierdaten aus bereits vorhandenen Kalibrierprotokollen ausgelesen und analysiert werden. Dieser erste Punkt dient der Transparenz und ermöglicht es, sich einen groben Überblick über die Protokolle zu verschaffen und erste Trends abzulesen, an welchen Stellen eine Optimierung ein besonders hohes Einsparungspotential besitzt. Wenn diese erste Analyse einen Trend in Form einer Messwertverschiebung in Richtung Warn- oder Aktionsgrenze offenlegt, kann ggf. eine vorzeitige Justage helfen, ein Überschreiten zulässiger Ungenauigkeiten vorzubeugen. Wenn sich hingegen zeigt, dass sich ein Wert über mehrere Kalibrierungen nicht wesentlich verändert, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass sich der Wert auch bis zur nächsten Kalibrierung nicht signifikant verändert. Dementsprechend kann das Kalibrierintervall unter zusätzlicher Berücksichtigung der Punkte zwei und drei verlängert werden.
- Als zweiter Schritt kommen statistische Verfahren auf der Grundlage von Daten über die Langzeitstabilität der Messwerte zum Einsatz. Diese Daten werden in der Regel durch Hersteller von Messgeräten erhoben und lassen, statistisch ausgewertet, eine gute Prognose über die Langzeitsta-

bilität einer Klasse von Messgeräten zu. Aus diesen aggregierten Messdaten kann ermittelt werden, wann mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Messwertverschiebung kritischen Ausmaßes zu erwarten ist.

- **Dritter Schritt:** Die Monte-Carlo-Methode basiert im Wesentlichen auf den beiden vorhergehenden Schritten, berücksichtigt jedoch neben der Entwicklung einer Messwertverschiebung auch weitere Unsicherheitsfaktoren wie Fehler beim Einbau einer Messstelle oder Auswirkungen von Umweltbedingungen auf den Messwert. Die Methode nutzt die bereits vorliegenden, historischen Kalibrierdaten für eine Messstelle und simuliert mögliche Drifts auf Grundlage des statistischen Datenmaterials. Als Ergebnis der Simulation wird eine Wahrscheinlichkeitsfunktion (PDF, vgl. Abb. 2, Simulation von Messwertverschiebungen mit der Monte-Carlo-Methode) ausgegeben, wann die Messwertverschiebung den MPE überschreitet. Je kritischer dabei eine Messstelle ist, desto niedriger sollte der Wert für das überschrittene Signifikanzlevel α sein. Dieser Wert kann direkt über den Kalibrierzeitpunkt beeinflusst werden. Wird früher kalibriert, sinkt α , bei späterer Kalibrierung steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Aktionsgrenze überschritten wird.

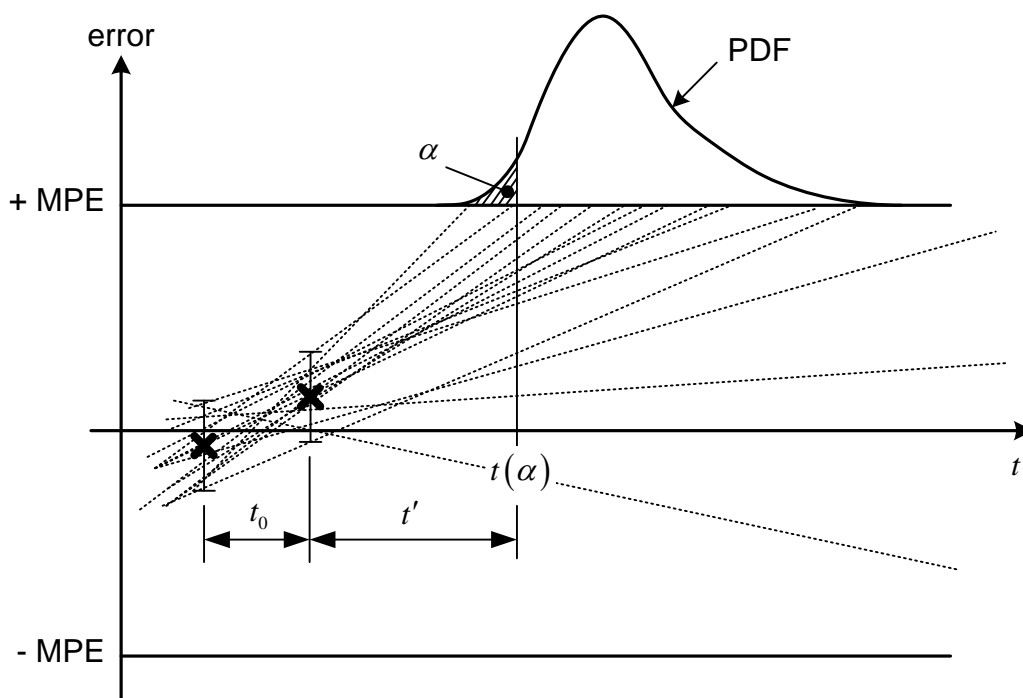


Abb. 2: Simulation von Messwertverschiebungen zur Ermittlung von PDF (Probability Distribution Function, Wahrscheinlichkeitsfunktion) und α (überschrittenes Signifikanzlevel) mit der Monte-Carlo-Methodeⁱⁱ

Kann man die Kalibrierung selbst vornehmen?

Regelmäßig wiederkehrende Kalibrierprojekte mit vielen unterschiedlichen Messstellen werden schnell komplex, vor allem wenn sich darunter besonders kritische Messgeräte befinden. Die Herausforderungen wachsen zudem, wenn die Kalibrierung gänzlich ohne oder mit minimiertem Anlagenstillstand

gefahren werden soll. Wer sich nicht sicher ist, ob er eine Kalibrierung zur Wahrung der Qualität ohne weiteres in Eigenregie durchführen kann, kann sich von externen, akkreditierten Kalibrierdienstleistern beraten lassen. Diese kennen in der Regel die Anforderungen verschiedener Branchen, minimieren Anlagenstillstände und sorgen für eine hohe Sicherheit und Zuverlässigkeit in der Dokumentation der Kalibrierdaten und bei der Ausstellung von Kalibrierscheinen. Von letzterem profitiert der Auftraggeber bei regelmäßig stattfindenden Audits oder bei Inspektionen, wenn er eine lückenlose Dokumentation aller qualitätsrelevanten Vorgänge vorweisen kann.

In der Life Sciences Industrie ist die Produktion stark reguliert um relevante Qualitätsstandards zu sichern. Die Entscheidung für ein Kalibrierintervall obliegt dem Betreiber und richtet sich nach der Kritikalität seiner Messstellen. Verschiedene Richtlinien, Normen oder Standards beschreiben sinnvolle Vorgehensweisen bei der Bestimmung von Messwertabweichungen und Kalibrierintervalle. Die Durchführung von auf internationale Normale rückführbaren Kalibrierungen kann einen hohen Aufwand bedeuten. Daher ist die Durchführung durch einen akkreditierten Kalibrierdienstleister empfehlenswert.

ⁱ GUM: Internationale Organisation für Normung, ISO/IEC Guide 98-3:2008: Uncertainty of measurement - Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement. ISO, Genf 2008.

ⁱⁱ Die Monte-Carlo-Methode ist ein von Endress+Hauser patentiertes Verfahren zur Optimierung von Kalibrierzyklen.