

Qualität im analytischen Labor

Qualitätssicherungssysteme
Maßnahmen zur Qualitätssicherung
Der ganzheitliche Qualitätsgedanke

Herausgegeben von
Stavros Kromidas

Mit Beiträgen von
M. Bender, A. Boenke, F. Eßer, L. Ferley
Ch. Gertz, G. Görlitz, J. Guardiola
R. Klinkner, S. Kromidas, J. S. Morkowski
G. Papke, R. Rauchschwalbe, H.-J. Strüh



Weinheim • New York
Basel • Cambridge • Tokyo

Inhaltsverzeichnis

Qualitätssicherungssysteme

1 Akkreditierung - *ein Mittel zur Sicherung und Steigerung der Qualität im Laboratorium* 1

Fjedor Eßer

| | | |
|-------|--|----|
| 1.1 | Einführung | 2 |
| 1.2 | Rückblick | 4 |
| 1.3 | Qualitätssicherung - Qualitätsmanagement | 8 |
| 1.4 | Verlauf eines Akkreditierungsverfahrens | 10 |
| 1.4.1 | Erste Kontaktaufnahme | 13 |
| 1.4.2 | Antragstellung | 16 |
| 1.4.3 | Laborbegehung | 20 |
| 1.4.4 | Eigentliche Akkreditierung | 28 |
| 1.5 | Akkreditierungsorganisationen und -Institutionen | 31 |
| 1.6 | Ausblick | 32 |
| 1.7 | Literatur | 33 |

2 Die Praxis der GLP als QS-System in der chemischen Industrie 35

Rudolf Rauchschwalbe

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1 | Einführung | 36 |
| 2.2 | Geltungsbereich | 36 |
| 2.3 | Internationale Anpassung | 40 |
| 2.4 | Was heißt Qualität im Labor? | 41 |
| 2.5 | Qualitätskosten | 42 |
| 2.6 | Was unterscheidet ein Labor unter GLP von einem nicht-GLP-Labor? | 43 |
| 2.7 | Erfahrungen bei der Umsetzung von GLP | 44 |
| 2.7.1 | SOPs | 44 |
| 2.7.2 | Motivation | 45 |

| | | |
|----------|--|----|
| X | Inhaltsverzeichnis | |
| 2.8 | Organisation einer Prüfeinrichtung | 46 |
| 2.9 | Studie/Prüfung | 47 |
| 2.9.1 | Kurzzeitprüfungen | 48 |
| 2.9.2 | Prüfmustercharakterisierung | 49 |
| 2.9.3 | Identifizierung von Prüfmustern | 50 |
| 2.10 | Rohdaten-Dokumentation | 50 |
| 2.11 | Computer im Labor | 51 |
| 2.11.1 | Computer-Einsatz allgemein | 51 |
| 2.11.2 | Rohdaten-Dokumentation mit Computer | 53 |
| 2.12 | Berichtsprüfung | 55 |
| 2.13 | Statement of Compliance (SOC) | 55 |
| 2.14 | Archivierung | 56 |
| 2.15 | Behördliche Inspektion | 58 |
| 2.15.1 | GLP-Bescheinigung | 59 |
| 2.15.2 | Wiederholung der Inspektion | 59 |
| 2.16 | Nutzen | 60 |
| 2.17 | Resümee | 60 |
| 2.18 | Literatur | 61 |
| 3 | Vergleich zwischen Guter Laborpraxis und Akkreditierung nach EN 45001 | 63 |
| | <i>Roman Klinkner</i> | |
| 3.1 | Einführung | 64 |
| 3.2 | Historie und Zielsetzung der QS-Systeme | 64 |
| 3.3 | Geltungsbereich und Einsatzgebiete | 67 |
| 3.4 | Überwachungsstellen | 70 |
| 3.5 | Unterschiedliche Nomenklaturen | 71 |
| 3.6 | QS-Elemente und ihre Bedeutung in beiden Systemen | 72 |
| 3.6.1 | Aufbauorganisation und Verantwortlichkeiten | 72 |
| 3.6.2 | Geeignete räumliche, personelle und apparative Ausstattung | 73 |
| 3.6.3 | Personalqualifikation | 74 |
| 3.6.4 | /^Geräte und Kalibrierung | 75 |
| 3.6.5 | Elektronische Datenverarbeitung | 76 |
| 3.6.6 | Proben, Muster und Prüfgegenstände | 78 |
| 3.6.7 | Dokumente und deren Lenkung | 79 |
| 3.6.8 | Prüfmethoden, Prüfverfahren | 81 |
| 3.6.9 | Aufzeichnungen, Rohdaten | 83 |
| 3.6.10 | Prüfberichte | 84 |
| 3.6.11 | Internes Qualitätssicherungsprogramm | 85 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.6.12 | Unteraufträge | 86 |
| 3.7 | Besondere Forderungen der GLP | 87 |
| 3.8 | Besondere Forderungen der Akkreditierung | 88 |
| 3.9 | Kosten und Wirtschaftlichkeit | 89 |
| 3.10 | Ausgewogenheit von QS-Maßnahmen | 90 |
| 3.11 | Andere wichtige QS-Systeme im Laborbereich | 91 |
| 3.12 | Zusammenfassung und Ausblick | 93 |
| 3.13 | Anhang | 95 |
| 4 | Qualitätssicherung im analytischen Labor - worauf es ankommt | 99 |
| | <i>Günter Papke</i> | |
| 4.1 | Einführung, Definitionen | 100 |
| 4.2 | Regelwerke, Literatur | 101 |
| 4.3 | Eckpfeiler für ein Qualitätssicherungs-Konzept im Analysenlabor | 102 |
| 4.4 | Realisierung des Qualitätssicherungs-Konzeptes | 103 |
| 4.4.1 | QS-System, QS-Handbuch gemäß DIN/EN 45001 | 103 |
| 4.4.2 | Dialog zwischen den Partnern Auftraggeber und Labor | 105 |
| 4.4.2.1 | Definition der Untersuchungsziele durch den Kunden | 105 |
| 4.4.2.2 | Auswahl des geeigneten Verfahrens durch das Labor | 106 |
| 4.4.2.3 | Prozedere nach der Ergebnis vorlage | 106 |
| 4.4.2.4 | „Rahmenvertrag“ | 106 |
| 4.4.3 | Adäquate Qualifikation von Labor und Auftraggeber | 107 |
| 4.4.4 | Richtige Anwendung der AQS | 107 |
| 4.4.4.1 | Interne AQS | 107 |
| 4.4.4.2 | Externe AQS/AQK (Ringversuche) | 112 |
| 4.4.5 | AQS in Spezialfällen | 113 |
| 4.4.5.1 | Für langwierige Analysen (z.B. organischer Spurenkomponenten) | 113 |
| 4.4.5.2 | Selten angewandte Analysenverfahren | 113 |
| 4.4.6 | Strategische Vorgehensweise | 114 |
| 4.4.7 | QS-<bei der Probenahme und Probenvorbereitung | 119 |
| 4.5 | Fazit, Ausblick | 120 |
| 4.6 | Erläuterungen, Literaturhinweise | 121 |
| 4.7 | Anhang | 122 |
| 4.7.1 | Zusammenstellung von Regelwerken für die Begriffe Qualität und Qualitätssicherung | 122 |
| 4.7.2 | Auszug aus dem QS-Handbuch der HLfU | 124 |
| 4.7.3 | Auszug aus einem Meßplatz-Handbuch des Zentrallabors der HLfU | 125 |

| | | |
|-------|---|-----|
| XII | Inhaltsverzeichnis | |
| 4.7.4 | Behandlung von Unstimmigkeiten und Reklamationen (Auszug aus dem Rahmen-QS-Handbuch der HLfU) | 127 |
| 4.7.5 | Gekürzter Auszug aus dem Kapitel 10 der Euroguide „AQC for water analysis“ (1993) | 130 |

Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung

| | | |
|----------|---|-----|
| 5 | Standardreferenzmaterialien (CRMs) - Anforderungen und Einsatz | 135 |
| | <i>Achim Boenke</i> | |
| 5.1 | Einführung | 136 |
| 5.2 | Herstellung von zertifizierten Referenzmaterialien (CRMs) | 138 |
| 5.2.1 | Grundlegende Charakteristika, Anforderungen und Spezifikationen | 138 |
| 5.2.2 | Durchführbarkeitsstudien | 140 |
| 5.2.3 | Homogenität | 144 |
| 5.2.4 | Stabilität | 146 |
| 5.2.5 | Zertifizierung | 148 |
| 5.2.5.1 | Anforderungen an die Analysen verfahren | 148 |
| 5.2.5.2 | Design der Zertifizierungsstudie | 149 |
| 5.2.5.3 | Bewertung der Resultate | 150 |
| 5.3 | Einsatz von zertifizierten Referenzmaterialien (CRMs) | 153 |
| 5.4 | Wer stellt zertifizierte Referenzmaterialien (CRMs) her? | 155 |
| 5.5 | Literatur | 156 |
| 6 | Ringversuche als Mittel zur Qualitätssicherung von Methoden und Laboratorien | 159 |
| | <i>^Gerhard Görlitz</i> | |
| 6.1 | Einführung | 160 |
| 6.2 | Organisation und Ablauf eines Ringversuchs | 160 |
| 6.2.1 | Zielsetzung des Versuchs und Wahl der Organisationsform | 160 |
| 6.2.2 | Auswahl der Methode | 162 |
| 6.2.3 | Auswahl des Prüfmaterials | 163 |
| 6.2.4 | Vorversuch | 164 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 6.2.5 | Ausschreibung | 164 |
| 6.2.6 | Ringversuchsunterlagen | 165 |
| 6.2.7 | Auswertung | 168 |
| 6.2.8 | Berichterstattung und Publikation | 169 |
| 6.3 | Statistik | 170 |
| 6.4 | Graphische Darstellung | 172 |
| 6.4.1 | Box- und Whisker-Plot | 172 |
| 6.4.2 | Das „Sprit Level“-Design nach Youden | 173 |
| 6.5 | Bewertung und Anwendung von Ringversuchsergebnissen | 175 |
| 6.6 | Ringversuche zur Beurteilung von Laboratorien | 177 |
| 6.7 | Zusammenfassung | 178 |
| 6.8 | Literatur | 179 |

| | | |
|---|--|-----|
| 7 | Methodenvalidierung und Bewertung von Analysenergebnissen | 181 |
|---|--|-----|

Christian Gertz

| | | |
|-------|--|-----|
| 7.1 | Einführung | 182 |
| 7.2 | Definitionen | 183 |
| 7.2.1 | Genauigkeit (accuracy) | 184 |
| 7.2.2 | Richtigkeit (trueness, accuracy of the mean) | 184 |
| 7.2.3 | Präzision (precision) | 185 |
| 7.2.4 | Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze (limit of detection and limit of determination) | 186 |
| 7.2.5 | Spezifität und Selektivität (specifity and selectivity) | 187 |
| 7.2.6 | Linearität und Arbeitsbereich (linearity and range) | 188 |
| 7.2.7 | Robustheit (ruggedness) | 188 |
| 7.3 | Methodenvalidierung | 189 |
| 7.3.1 | Auswahl der Arbeitsmethode und Erstellung einer Arbeitsanweisung | 190 |
| 7.3.2 | Arbeitsbereich und Kalibrierfunktion | 191 |
| 7.3.3 | Berechnung der Verfahrenskenngrößen | 192 |
| 7.3.4 | Überprüfung einzelner Verfahrensschritte und Prüfung auf Interferenzen | 198 |
| 7.3.5 | Prüfung der Robustheit | 200 |
| 7.3.6 | Revalidierung | 201 |
| 7.4 | Bewertung von Analysenergebnissen unter Anwendung von Wiederhol- und Vergleichspräzision | 202 |
| 7.5 | Schlußbemerkung | 205 |
| 7.6 | Literatur | 206 |

| | | |
|-------|---|-----|
| XIV | Inhaltsverzeichnis | |
| 8 | Bedeutung eines LIMS in der Qualitätssicherung | 207 |
| | <i>Manfried Bender</i> | |
| 8.1 | Einführung | 208 |
| 8.2 | Material- und Informationsfluß | 209 |
| 8.3 | Labortypen | 211 |
| 8.4 | Datenkreise | 213 |
| 8.5 | LIMS-Funktionen | 216 |
| 8.5.1 | Stammdatenbearbeitung | 217 |
| 8.5.2 | Probenannahme | 218 |
| 8.5.3 | Probenbearbeitung | 219 |
| 8.5.4 | Ergebnisvalidierung | 220 |
| 8.5.5 | Fertigmelden und Befundverteilung | 220 |
| 8.5.6 | Archivierung | 220 |
| 8.6 | Zusammenfassung | 221 |
| 8.7 | Literatur | 222 |

Der ganzheitliche Qualitätsgedanke

| | | |
|------|---|-----|
| 9 | Qualitätskosten | 223 |
| | <i>Jaime Guardiola</i> | |
| 9.1 | Einführung | 224 |
| 9.2 | Definition | 225 |
| 9.3 | Sichtbare und nicht sichtbare Qualitätskosten | 225 |
| 9.4 | Kosten der Qualität | 226 |
| 9.5 | Qualitätskostenarten | 226 |
| 9.6 | Senkung der Qualitätskosten | 226 |
| 9.7 | Optimierung der Qualitätskosten | 228 |
| 9.8 | Qualitätsniveau; Anforderung | 228 |
| 9.9 | Das Projekt Qualitätskosten | 229 |
| 9.10 | ,% Qualitätskostenerfassung | 230 |
| 9.11 | Aktivität/Kosten-Matrix | 231 |
| 9.12 | Der ständige Verbesserungsprozeß | 232 |
| 9.13 | Prüfkosten; Sicherung und Sicherstellung der Qualität | 234 |
| 9.14 | Präventive Qualitätssicherung | 235 |
| 9.15 | Automationsgrad und Wirtschaftlichkeit; Kostenminimierung | 236 |
| 9.16 | Schlußbetrachtung | 238 |
| 9.17 | Literatur | 238 |

| | | |
|----------------------------|---|------------|
| 10 | Grundsätze der QS im Prüfwesen | 239 |
| <i>Janusz S. Morkowski</i> | | |
| 10.1 | Einführung | 240 |
| 10.2 | Qualitätsmanagement | 240 |
| 10.2.1 | Qualitätspolitik | 241 |
| 10.2.2 | Qualitätsprogramm | 242 |
| 10.3 | QS im Prüflabor | 245 |
| 10.3.1 | Standardarbeitsanweisungen SAA und LOG-Bücher von Prüfmitteln | 246 |
| 10.3.2 | Standardarbeitsanweisungen SAA für Prüfverfahren | 246 |
| 10.3.3 | Prüfplan und Arbeitsprotokoll | 246 |
| 10.3.4 | Prüfbericht/Untersuchungsbericht | 247 |
| 10.4 | Elemente und logistische Regelungen des QS-Systems | 247 |
| 10.4.1 | Rückverfolgbarkeit und Archivierung der Prüfobjekte | 248 |
| 10.4.2 | Kennzeichnung der Prüfmittel | 248 |
| 10.4.3 | Lenken (Beherrschen) von Dokumenten | 248 |
| 10.4.4 | Vertraulichkeit von Standardarbeitsanweisungen SAA | 249 |
| 10.4.5 | Ankommende und abgehende Sendungen | 249 |
| 10.4.6 | Qualitätssicherungshandbuch QSHB | 249 |
| 10.4.7 | Interne Qualitätsaudits | 252 |
| 10.4.8 | Klassifikation des Qualitätssicherungs-Systems | 252 |
| 10.4.9 | Begriffe | 252 |
| 10.5 | Verkehr mit Auftraggebern | 253 |
| 10.5.1 | Vertrags- bzw. Auftragsüberprüfung | 253 |
| 10.5.2 | Unteraufträge an Dritte | 253 |
| 10.5.3 | Management größerer Projekte | 254 |
| 10.5.4 | Beanstandungen durch Auftraggeber | 255 |
| 10.5.5 | Vertraulichkeit gegenüber Dritten | 255 |
| 10.6 | Qualitätsförderung | 255 |
| 10.6.1 | Schulen des Personals | 256 |
| 10.6.2 | Validierung und Freigabe von Prüfverfahren | 256 |
| 10.6.2.1 | Die verschiedenen Validierungsmethoden | 257 |
| 10.6.2.2 | Freigabe validierter Prüfverfahren und Zuständigkeit | 261 |
| 10.6.3 | Überwachung der Prüfmittel | 262 |
| 10.6.3.1 | Dokumentation und Kennzeichnung | 263 |
| 10.6.3.2 | Phasen der Überwachung | 263 |
| 10.6.3.3 | Referenzgrößen | 264 |
| 10.6.4 | Qualität von Ergebnissen und Verfahren | 265 |
| 10.7 | Schlußbemerkungen | 266 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| XVI | Inhaltsverzeichnis | |
| 11 | Qualitätskriterien bei der Analytik von biologischen Proben | 277 |
| | <i>Hans-Joachim Strüh</i> | |
| 11.1 | „Ganzheitliche“ Qualität? | 278 |
| 11.2 | Qualitätsprüfung von Pflanzen (Beispiel) | 278 |
| 11.2.1 | Messung einzelner Prüfparameter | 280 |
| 11.2.2 | Beurteilung der „technischen“ Qualität | 281 |
| 11.2.3 | Beurteilung der Gebrauchswert-Qualität | 283 |
| 11.2.4 | Beurteilung der biologischen und therapeutischen Qualität. | 287 |
| 11.3 | Zusammenfassung | 289 |
| 11.4 | Literatur | 290 |
| 12 | Qualitätsmanagement im Laborbereich | 291 |
| | <i>Lutz Ferley</i> | |
| 12.1 | Der Ärger mit der Qualität | 292 |
| 12.2 | Die Laborarbeit als Prozeß | 293 |
| 12.2.1 | Die ISHIKAWA-Analyse | 294 |
| 12.2.2 | Die Fehlermöglichkeiten und Einflußanalyse (FMEA). | 296 |
| 12.2.3 | Statistische Prozeßregelung (SPC) und Statistische Qualitätsregelung (SQC). | 302 |
| 12.3 | Das Labor als Dienstleistungsbetrieb. | 306 |
| 12.3.1 | Das Messen der Kundenzufriedenheit | 309 |
| 12.3.2 | Quality Function Deployment (QFD). | 310 |
| 12.4 | Ist das alles wirklich nötig? | 319 |
| 12.5 | Literatur | 320 |
| 13 | Qualität und Bio-Logik | 321 |
| | <i>Stavros Kromidas</i> | |
| 13.1 | Einführung | 322 |
| 13.2 | Die Erfolgskonzepte der Natur. | 323 |
| 13.2.1 | Flexibilität - erfolgreicher als Spezialisierung? | 324 |
| 13.2.2 | Logik und Bio-Logik | 325 |
| 13.2.3 | Einige Beispiele. | 328 |
| 13.3 | Was ist Qualität? | 332 |
| 13.3.1 | Funktionstüchtigkeit als Merkmal der Qualität | 333 |
| 13.3.2 | Qualität; Produkt- und Produktionsqualität | 334 |

| | | |
|---|--------------------------------------|-----|
| 13.4 | Die Welt des Labors | 338 |
| 13.4.1 | Es gäbe eine Organisation | 339 |
| 13.4.2 | ... die funktionieren soll | 339 |
| 13.4.3 | Qualität im Laboralltag | 341 |
| 13.4.4 | Praktische Konsequenzen | 341 |
| 13.5 | Schlußwort | 346 |
| 13.6 | Literatur | 346 |
| Anhang 1 Deutsche und englische Abkürzungen aus dem Bereich „Qualitätssicherung und Normen“ | | 347 |
| Anhang 2 Definitionen und Erläuterungen | | 351 |
| Anhang 3 OECD GLP Consensus Document No. 7 (deutsche Übersetzung) | | 365 |
| Anhang 4 OECD GLP Consensus Document No. 8 (deutsche Übersetzung) | | 377 |
| Register | | 387 |