




GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

Qualitätssicherung in Forschung und Entwicklung und Nicht-Routineanalytik

Deutsche Ausgabe von
**Quality Assurance for Research and Development
and Non-routine Analysis**

Herausgegeben von EURACHEM/D

Mai 2001

Eurachem  **A FOCUS FOR
ANALYTICAL CHEMISTRY
IN EUROPE**

CITAC 
Co-Operation on International Traceability in Analytical Chemistry

Deutsche Ausgabe herausgegeben von EURACHEM/D
(Adresse: Postfach 90 04 40, 60444 Frankfurt/Main)

Autoren:

Prof. C Adams, Unilever, UK
Prof. K Cammann, ICBFhM, Deutschland
HA Deckers, RvA, Niederlande
Prof. Z Dobkowski, Ind. Chem. Res. Inst., Polen
D Holcombe, LGC, UK
Dr PD LaFleur, Kodak, USA
Dr P Radvila, EMPA, Schweiz
Dr C Rohrer, Lenzing AG, Österreich
Dr W Steck, BASF AG, Germany
P Vermaercke, S.C.K., Belgien

Übersetzer:

Dr. P Beaven, GKSS Forschungszentrum GmbH, Deutschland
Dr. M Krapp, Measurement Standards Laboratory, New Zealand
Prof. Dr. B Neidhart, GKSS Forschungszentrum GmbH, Deutschland

Endkorrektur:

Dr. W Steck, BASF AG, Deutschland

Kontaktadresse:

bernd.neidhart@gkss.de

Mit Unterstützung durch das GKSS Forschungszentrum, Geesthacht

Qualitätssicherung in Forschung und Entwicklung und Nicht-Routineanalytik

Dieses Dokument wurde im Wesentlichen von einer gemeinsamen EURACHEM/CITAC-Arbeitsgruppe erarbeitet, deren Zusammensetzung im Anhang A angegeben ist. An dieser Stelle möchte sich der Sekretär der Gruppe bei allen Einzelpersonen und Organisationen für ihre Beiträge in Form von Kommentaren, Ratschlägen und Hintergrundinformationen bedanken.

Die Erstellung dieses Leitfadens wurde teilweise durch eine Vereinbarung mit dem UK Department of Trade and Industry als Teil des National Measurement System Valid Analytical Measurement (VAM) Programms finanziell unterstützt.

Anmerkungen zu diesem Dokument sind willkommen und sollten an die folgende Anschrift gerichtet werden:

David Holcombe, Drafting Secretary for EURACHEM/CITAC R&D Working Group
LGC, Queens Rd, Teddington, Middlesex, TW11 0LY, United Kingdom.
Tel.: + 44 181 943 7613, Fax: + 44 181 943 2767, e-mail: dgh@lgc.co.uk

Gültige Sprache

Dieser Text darf frei in andere Sprachen übersetzt werden, falls dieses aber zu einer Kontroverse über die Auslegung des Inhaltes führen sollte, ist die englische Version verbindlich.

Copyright

Das Copyright der Richtlinien dieses Leitfadens ist Eigentum der Organisationen, die durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe (siehe Anhang A) vertreten wurden. Alle Rechte sind vorbehalten. Der Leitfaden kann für persönliche und nicht gewerbliche Zwecke heruntergeladen werden, aber kein Teil desselben darf von Personen ohne die schriftliche Zustimmung der EURACHEM- oder CITAC-Sekretariate in irgendeinem Informationssystem oder in irgendwelchen Medien verteilt, veröffentlicht oder gespeichert werden. Ausgenommen von dieser Regelung sind EURACHEM- oder CITAC-Mitglieder. Ebenso sollten Anfragen bezüglich der Übersetzung, Erstellung und Verteilung von Neuauflagen dieses Leitfadens an die Sekretariate von EURACHEM oder CITAC gerichtet werden.

INHALT

<i>Kapitel</i>	<i>Titel</i>	<i>Seite</i>
1	Absichten und Ziele	1
1.1	Für wen ist dieser Leitfaden gedacht?	1
1.2	Benutzung dieses Leitfadens	1
1.3	Schwerpunkt dieser Richtlinien	1
1.4	Kunden	2
2	Einleitung	2
2.1	Was ist Forschung und Entwicklung (F&E)?	2
2.2	Bedeutung der QS	3
2.3	Was sollte in F&E kontrolliert werden?	3
3	Definitionen	4
4	Grundsätze für die Durchführung valider analytischer F&E Messungen	5
5	Organisatorische Elemente der Qualitätssicherung	6
5.1	Administrative und technische Planung der Arbeiten	6
5.2	Übergreifendes und lokales Qualitätsmanagement	7
5.3	Aufbewahren von Aufzeichnungen und Lenkung von Dokumenten	7
5.4	Qualifikation, Ausbildung und Anleitung von Mitarbeitern	8
5.5	Ausrüstung und Einrichtung / Computergesteuerte Ausrüstung	10
5.6	Überwachung des Qualitätsmanagementsystems	10
5.7	Unterauftragsvergabe	11
6	Technische Qualitätselemente	12
6.1	Grundoperationen	12
6.2	Technische Leistungsfähigkeit des Laboratoriums	13
6.3	Methodik	13
6.4	Reagenzien, Referenzmaterialien und Kalibrierstandards	14
6.5	Kalibrierung und Rückführbarkeit	14
6.6	Leistungsfähigkeit der Geräte	15
6.7	Einsatz der Statistik	16
	<i>Experimentelles Konzept</i>	16
	<i>Charakterisierung der Leistungsfähigkeit einer Methode und die Bestimmung der Unsicherheit</i>	17
	<i>Entwicklung der Qualitätskontrolle</i>	18
	<i>Interpretation der Ergebnisse</i>	18
6.8	Technische Erfordernisse bezüglich besonderer Grundoperationen	18
	<i>Grundoperationen</i>	18
	<i>Probennahme</i>	18
	<i>Isolierung des Analyten durch Trennung und Anreicherung</i>	19
	<i>Messungen</i>	19
	<i>Validierung</i>	20
	<i>Messunsicherheit</i>	22
7	Qualitätselemente von analytischen Aufgaben	22
7.1	Vorbereitung und Planung vor Arbeitsbeginn	22
	<i>Aufgabendefinition und Projektplanung</i>	22
	<i>Projektplanung und Forschungsplan</i>	24
	<i>Ressourcenverwaltung einer Aufgabe</i>	25
7.2	Während des Arbeitsablaufs	26
	<i>Überwachung des Arbeitsablaufs / Kontrollauswertung</i>	26
	<i>Verifizierung von Daten</i>	27
	<i>Richtungswechsel</i>	28
7.3	Nach Abschluss der Arbeiten	28
	<i>Überprüfung des Erreichten</i>	28

	<i>Berichterstattung, Technologietransfer und Veröffentlichung</i>	28
	<i>Archivierung</i>	29
8	Externe Verifizierung	30
8.1	Gründe und Möglichkeiten	30
8.2	Formelle Begutachtung anhand konventioneller Qualitätsstandards	31
	<i>ISO Guide 25</i>	31
	<i>ISO 9001</i>	31
	<i>Gute Labor-Praxis (GLP)</i>	32
8.3	Benchmarking	32
	<i>Beschreibung</i>	32
	<i>Beispiele</i>	33
8.4	Besuch von Gutachtergruppen und peer review	33
8.5	Einstufung von Organisationen	35
8.6	Verfahren der externen Qualitätsprüfung	35
8.7	Schlussfolgerungen	36
9	Bibliographie und Literatur	37
Anhang A	- EURACHEM/CITAC-Arbeitsgruppe	45
Anhang B	- Fließdiagramm zum typischen Ablauf eines F&E-Projektes	47
Anhang C	- Fragebogen für analytische Prüfungen	48
Anhang D	- Vorschläge für die Akkreditierung von Prüfarten in F&E	49
Anhang E	- F&E zur Entwicklung von Analysengeräten	52

1 ABSICHTEN UND ZIELE

1.1 Für wen ist dieser Leitfaden gedacht?

- 1.1.1 Dieser Leitfaden wurde für Manager und Laborpersonal in Industrie und Hochschule entwickelt, die mit Planung, Durchführung und Management von Nicht-Routinemessungen in der analytischen Wissenschaft und dazugehöriger Forschung und Entwicklung (F&E) beschäftigt sind. Auch diejenigen, die für die Beurteilung der Qualität solcher Arbeiten verantwortlich sind, werden den Leitfaden nützlich finden. Er liefert Empfehlungen, mit deren Hilfe konformitätsbewertende Organisationen wie Akkreditierungs- oder Zertifizierungsstellen Bewertungskriterien festlegen können.

1.2 Benutzung dieses Leitfadens

- 1.2.1 Dieser Leitfaden soll die gute Praxis der Qualitätssicherung (QS) darlegen und unterstützen, zumindest aber eine Praxis, welche den professionellen Standards der Gutachtergruppe (peer group) entspricht. Viele dieser Empfehlungen sind bereits in einem früheren CITAC-Leitfaden (CG1) [1] beschrieben worden, der sich hauptsächlich mit Richtlinien für die Routineanalyse befasst, sowie in einem EURACHEM/WELAC- Leitfaden [2], welcher sich mit der Interpretation von EN 45001 und ISO 25 für Chemielaboratorien befasst. Zwischen guter Praxis in Routinesituationen und in Nicht-Routinesituationen ist ein hohes Maß an Überlappung vorhersehbar. Um Überschneidungen zu vermeiden, werden nur jene Empfehlungen unten wiederholt, die eine weitere Erklärung für Nicht-Routinezwecke erfordern. Wo die Richtlinien **nicht** erneut formuliert werden, wird Bezug auf den entsprechenden Teil der CITAC-Anleitung genommen. In diesem Sinn sollte dieser Leitfaden möglichst in Verbindung mit CG1 benutzt werden.

1.3 Schwerpunkt dieser Richtlinien

- 1.3.1 Die Diskussion über die Anwendung der verschiedenen etablierten Qualitäts-Standards/Regelwerke wie ISO 25 [3], EN 45001 [4], ISO 9000 [5] und die OECD-Grundsätze der Guten-Labor-Praxis (GLP) [6] in der Nicht-Routineanalytik hält immer noch an. GLP basiert auf Prüfungen, die häufig Nicht-Routineanalyse oder Entwicklungsarbeit einschließen. F&E ist daher mit dem Designelement der ISO 9001 kompatibel. Es wird jedoch oft argumentiert, dass die Nicht-Routineanalytik nicht ohne weiteres in ein hoch dokumentiertes und formalisiertes Qualitätssicherungssystem hineinpasst. Aus diesem Grund bezieht sich dieser Leitfaden hauptsächlich auf gute Praxis und weniger auf die Übereinstimmung mit formalen Standards. Diese beiden Ansätze sind nicht notwendigerweise widersprüchlich, aber um Übereinstimmung herzustellen, müssen gelegentlich Anforderungen erfüllt werden, die über die für die beste Praxis geltenden hinaus gehen. Andererseits umfasst kein Qualitätsstandard notwendigerweise alle Elemente der Aktivitäten, die als relevant für beste Praxis gelten können. Das Ziel ist es, Empfehlungen für Analytiker, ihre Kunden und Manager zu erstellen und nicht eine Schablone, die als Qualitätshandbuch für eine Organisation dienen könnte. Man beachte auch, dass eine externe Verifizierung, wie sie anhand formaler Qualitätsstandards durchgeführt werden kann, nicht obligatorisch ist, obwohl dies in manchen Fällen wünschenswert sein kann.

- 1.3.2 Es wird erwartet, dass Akkreditierungsstellen und andere evaluierende Organisationen die Möglichkeit nutzen, diesen Text für Anpassungszwecke zu übernehmen (z.B. für die Anpassung an die im Abschnitt 1.3.1 genannten veröffentlichten Standards/Regelwerke, sobald dieser Leitfaden veröffentlicht ist.

1.4 Kunden

Nicht-Routineanalytik, die durch diesen Leitfaden geregelt werden soll, kann für unterschiedliche Arten von Kunden durchgeführt werden, wie:

- andere Abteilungen innerhalb der gleichen Organisation, die nicht über die für die Aufgabe benötigten fachlichen Fähigkeiten verfügen
- externe Kunden, die spezielle Arbeiten in Auftrag geben
- Aufsichtsbehörden, die Arbeiten zur Unterstützung der Durchsetzung von gesetzlichen, aufsichtsrechtlichen oder genehmigungsrechtlichen Erfordernissen in Auftrag geben
- Förderkörperschaften, die große Arbeitsprogramme in Auftrag geben, innerhalb derer spezifische Aufgaben liegen.

2 EINLEITUNG

2.1 Was ist Forschung und Entwicklung (F&E)?

- 2.1.1 **Forschung** besteht aus wissenschaftlichen Untersuchungen, bei der die Entdeckung und Anwendung von neuen Fakten, Techniken und Naturgesetzen angestrebt wird [7]. Im Mittelpunkt steht die Erkundung des Unbekannten und damit Fragen, die vorher nicht gestellt wurden. Die Forschung wird durch ein breites Spektrum von Organisationen betrieben: Universitäten und Technische Hochschulen, behördliche und staatliche Einrichtungen, Industrie und Auftragsorganisationen. Forschungsprojekte variieren stark in Inhalt und Art, von der nie endenden Erforschung neuer Konzepte bis hin zu Arbeiten, die auf spezifische Ziele ausgerichtet sind.

Entwicklung in einem industriellen Kontext umfasst Arbeiten, die erledigt werden müssen, um die Spezifikation eines neuen Projektes oder neuer Herstellungsverfahren zu erstellen. Dabei werden viele Methoden wissenschaftlicher Fragestellung angewandt und neue Erkenntnisse gewonnen, aber das eigentliche Ziel ist, praktische ökonomische Lösungen zu finden.

Die kombinierte Bezeichnung **Forschung und Entwicklung** umfasst die industriellen oder staatlichen Aktivitäten, die sich auf die Suche nach neuen oder verbesserten Prozessen, Produkten usw. konzentriert, sowie auf mögliche Umsetzungen in Innovationen. Die Bezeichnung **F&E** schließt möglicherweise nicht den gesamten Umfang der Aktivitäten ein, die durch die Empfehlungen abgedeckt werden sollen, wurde aber von den Autoren als am besten geeignete und praktische Bezeichnung verwendet.

- 2.1.2 Diese Richtlinien sollen analytische Arbeiten oder Messungen abdecken, die aus verschiedenen Gründen als Nicht-Routine einzustufen oder für die erforderlichen Verfahren noch nicht etabliert sind, z.B.:

- Für das analytische Problem existieren bereits Methoden, die aber vorher noch nicht auf die bestimmte jetzt vorliegende Probenart angewandt wurden. Die vorhandenen Methoden müssen evaluiert und gegebenenfalls erweitert oder angepasst werden;
- das analytische Problem ist völlig neu, kann aber mit vorhandenen Methoden oder Techniken bearbeitet werden;
- das analytische Problem ist völlig neu, es gibt keine etablierte Methode, und deshalb muss eine neue Methode entwickelt werden.

Anhang E enthält Vorschläge für F&E-Arbeiten zur Entwicklung von analytischen Geräten.

2.2 Bedeutung der QS

In der Routine-Analytik ist die Qualitätssicherung eingeführt und anerkannt, was in F&E bisher weniger der Fall ist.

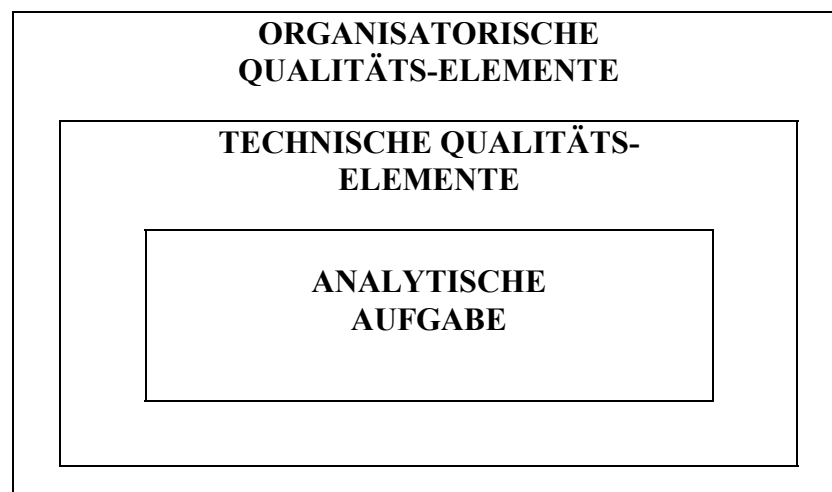


Abb. 1: Verschachtelte Struktur der Aktivitäten

2.3 Was sollte in F&E kontrolliert werden?

Abbildung 1 zeigt eine hierarchische Vorgehensweise zur Qualitätssicherung innerhalb einer Organisation. Der äußere Rahmen beinhaltet die Elemente der Qualitätssicherung, die auf alle Ebenen der Aktivitäten innerhalb der Organisation zutreffen. Diese sogenannten *organisatorischen Qualitätselemente* werden in Kapitel 5 beschrieben. Beispiele auf dieser Ebene umfassen eine Qualitätsmanagementstruktur mit einer definierten Rolle innerhalb der Organisation, ein Qualitätssicherungssystem, dokumentierte Vorgaben für Schlüsselaktivitäten, eine Einstellungs- und Ausbildungspolitik für das gesamte Personal usw. Der nächste Rahmen enthält die *technischen Qualitätselemente*, die in Kapitel 6 beschrieben werden. Sie bilden eine aus spezifischen QS-Elementen bestehende Teilmenge, welche die technischen Aktivitäten der Organisation betreffen. Diese sind z. B. Richtlinien und Vorgaben für die Gerätekalibrierung und Leistungstests, die Verwendung von Kalibrierstandards und Referenzmaterialien und die Anwendung von statistischen Verfahren.

Der innere Rahmen beinhaltet die Qualitätselemente der analytischen Aufgabe. Sie werden in Kapitel 7 beschrieben und stellen die Aktivitäten dar, die für bestimmte Projekte oder einzelne analytische Aufgaben erforderlich sind. Sie umfassen die Planung, die Steuerung und die Berichterstattung, die zu Beginn, während und bei Abschluss einer F&E-Arbeit empfohlen werden.

3 DEFINITIONEN

Akkreditierung - Verfahren, nach dem eine autorisierte Stelle die formelle Anerkennung erteilt, dass eine Stelle oder Person kompetent ist, bestimmte Aufgaben auszuführen (ISO/CASCO 193 (Rev. 2), 1.11 [8], ISO Guide 2:1996, 12.11) [9].

Zertifizierung - Verfahren, nach dem eine dritte Seite schriftlich bestätigt, dass ein Produkt, ein Prozess oder eine Dienstleistung mit festgelegten Anforderungen konform ist (ISO/CASCO 193 (Rev. 2), 4.1.2 [8], ISO Guide 2:1996, 15.1.2) [9].

Vertrag - Vereinbarung mit festgelegten Bedingungen zwischen zwei oder mehreren Parteien. In der Analytik entspricht dies normalerweise einer Vereinbarung zwischen einem Labor (Auftragnehmer), das die Arbeit ausführt, und einem Kunden (Auftraggeber); darin werden der Preis bestimmt, eine Zeitskala vereinbart und ggf. andere spezifizierte Bedingungen festgelegt.

Kunde – Erwerber von Waren oder Dienstleistungen.

Projekt – Eine Forschungs- oder Studienaufgabe, ein Plan, Vorhaben oder Antrag [10]. Im Zusammenhang mit der Analytik besteht ein Projekt aus einer abgegrenzten Aufgabe, die mit einer bestimmten Problemstellung beginnt, und die Durchführung einer oder mehrerer Teilaufgaben beinhaltet, um zur Problemlösung zu führen (s. auch Studie).

Qualitätssicherung (QS) - Alle geplanten und systematischen Tätigkeiten, die innerhalb des QM-Systems verwirklicht sind und die wie erforderlich dargelegt werden, um ausreichend Vertrauen zu schaffen, dass eine Einheit die Qualitätsanforderungen erfüllen wird (ISO 8402:1994, 3.5) [11].

Qualitätslenkung (QL) - Arbeitstechniken und Tätigkeiten, die zur Erfüllung von Qualitätsanforderungen eingesetzt werden (ISO 8402:1994, 3.4) [11].

Registrierung - Verfahren, nach dem eine Stelle relevante Merkmale eines Produktes, eines Prozesses oder einer Dienstleistung oder nähere Angaben über eine Stelle oder Person in einer geeigneten, der Öffentlichkeit zugänglichen Liste angibt (ISO/CASCO 193 (Rev. 2), 1.10 [8], ISO Guide 2:1996, 12.10).

In der **Routineanalytik** ist das analytische Problem bereits bekannt. Für die Lösung des Problems gibt es ein geeignetes, validiertes Verfahren, das meist regelmäßig verwendet wird. Der mit der Nutzung des Verfahrens verbundene Umfang an Personalschulung, Kalibrierung und Qualitätslenkung wird vom Probendurchsatz bestimmt.

Studie - Eine sorgfältige oder eingehende Untersuchung [10].

Anmerkung: Die Verwendung der Begriffe 'Projekt' und 'Studie' in diesem Leitfaden bedeutet nicht, dass der Leitfaden nur bei GLP Arbeiten anwendbar ist.

System (Qualität) – Zur Verwirklichung des Qualitätsmanagements erforderliche Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Mittel. (ISO 8402:1994, 3.6) [11].

Die Verwendung des Begriffes *System* in diesem Leitfaden ist allgemeinerer Art und bezieht sich auf die Infrastruktur, innerhalb derer ein Labor analytische Arbeit ausführt. Es stellt somit in diesem Zusammenhang nicht unbedingt ein Qualitätssystem dar. Dies entspricht gänzlich der ISO-Definition.

Aufgabenstellung - keine offizielle Definition. Die Verwendung des Begriffs Aufgabenstellung in diesem Leitfaden beschreibt ein abgegrenztes Arbeitspaket. Mehrere Aufgabenstellungen bilden ein Projekt oder eine Studie.

Validierung - Bestätigung aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines Nachweises, dass die besonderen Forderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt worden sind (ISO 8402:1994, 2.18) [11].

Verifizierung - Bestätigung aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines Nachweises, dass festgelegte Forderungen erfüllt worden sind (ISO 8402:1994, 2.17) [11].

4 GRUNDSÄTZE FÜR DIE DURCHFÜHRUNG VALIDER ANALYTISCHER F&E MESSUNGEN

Sechs wichtige Grundsätze sind von Laboratorien, welche analytische Messungen durchführen, zu befolgen [12]:

- I **Analytische Messungen sollen vereinbarte Forderungen erfüllen.** In der Routineanalytik ist die Definition des Problems, zu dessen Lösung die analytische Arbeit durchgeführt wird, normalerweise relativ einfach. Im Bereich von F&E ist die Beschreibung des Problems meist ein Teil der Definition des Projekts. Der Kunde hat möglicherweise nur eine unklare Vorstellung bezüglich des Problems und davon wie die chemische Analytik zur Lösung beitragen kann. Er wird sich bei der Auswahl eines geeigneten technischen Arbeitsplans auf die Sachkenntnisse des Labors verlassen. Bei der Ausarbeitung des Programms müssen Kosten- und Zeitfaktoren berücksichtigt werden. Im Arbeitsplan wird auch festgelegt, in welcher Form die Ergebnisse berichtet werden sollen und dass Messergebnisse nur im Zusammenhang mit dem jeweiligen Arbeitsplan verwendet werden dürfen. Die Verwendung von Ergebnissen außerhalb der im Arbeitsplan festgelegten Rahmenbedingungen kann zu Missverständnissen oder Missbrauch führen.
- II **Analytische Messungen sollen mit Methoden und Geräten durchgeführt werden, die auf Eignung geprüft worden sind (fit for purpose).** Für den Erfolg jeglicher Art von Messung ist entscheidend, dass geeignete, gut gewartete und kalibrierte Geräte zur Durchführung verwendet werden. Die Sicherstellung der Eignung der Methode für den vorgesehenen Zweck durch Evaluierung der Leistungsmerkmale in angemessenem Umfang ist von größter Bedeutung

-
- III **Mitarbeiter, die analytische Messungen ausführen, sollen für die Durchführung der Aufgabe sowohl qualifiziert als auch kompetent sein.** Bei F&E-Arbeiten kann möglicherweise eine Gewährleistung der Kompetenz des Personals in Bezug auf den gesamten Umfang der erforderlichen Sachkenntnis nicht gegeben werden. Zum Beispiel können die Anforderungen zu Beginn der Arbeit nicht ausreichend eingeschätzt werden. Es ist auch möglich, dass der Analytiker nicht viel Erfahrung bezüglich des aktuellen Problems hat, er sollte aber zumindest über Basiswissen der zugrunde liegenden Konzepte verfügen, die die Arbeit betreffen.
- IV **Es sollen regelmäßige unabhängige Begutachtungen der technischen Leistung eines Labors stattfinden.** Eine laborinterne Qualitätssicherung kann nur die Widerspruchsfreiheit (Vergleichbarkeit) von Messungen, die innerhalb dieses Labors durchgeführt werden, nachweisen. Die unabhängige (externe) Begutachtung der Leistungsfähigkeit, Messungen durchzuführen, ermöglicht den Vergleich mit den Leistungen ähnlicher Laboratorien. Dies kann durch Teilnahme an Eignungsprüfungen oder Messungen an gut charakterisierten Referenzmaterialien erfolgen. Es muss aber beachtet werden, dass die Möglichkeiten für eine solche unabhängige Begutachtung in einem F&E-Umfeld begrenzt sein können.
- V **Analytische Messergebnisse, die an verschiedenen Standorten gemessen werden, sollten widerspruchsfrei (vergleichbar) sein.** Die Verwendung von Referenzmaterialien (wenn vorhanden) und das Abschätzen der Messunsicherheit der benutzten Verfahren stellen die Rückführbarkeit sowie die Vergleichbarkeit mit ähnlichen Messungen anderer Laboratorien sicher.
- VI **Qualitätslenkung und Qualitätssicherung von Organisationen, die analytische Messungen durchführen, sollen gut definiert sein.** Die verschiedenen Maßnahmen zur Absicherung der Qualität von Messungen innerhalb eines Labors sollen in einem Qualitätssystem, das für Transparenz und konsequente Implementierung sorgt, aufgenommen werden. Wenn möglich, sollte durch externe Überprüfung die Funktion des Qualitätssystems bestätigt werden.

5 ORGANISATORISCHE ELEMENTE DER QUALITÄTSSICHERUNG

- 5.1 **Administrative und technische Planung der Arbeiten** (vgl. auch CITAC-Guide CG1, Abschnitt 11 [1])
- 5.1.1 Laboratorien, die analytische F&E-Projekte durchführen, müssen für Planung, Überwachung, Durchführung und Berichtswesen über Personal mit geeigneten organisatorischen und technischen Fähigkeiten verfügen. Dies wird genauer in Abschnitt 7.1.3 behandelt.
- 5.1.2 Bei der gleichzeitigen Durchführung mehrerer Projekte in einem Laboratorium empfiehlt sich die Koordinierung der Nutzung der Labor-Einrichtungen durch das Projekt-Management. Das Management muss zu jeder Zeit über die verschiedenen im Laboratorium laufenden Projekte informiert sein und mögliche Risiken einer gegenseitigen Beeinflussung der Projekte bezüglich Ressourcenverfügbarkeit und möglichen Querkontaminationen berücksichtigen. In ähnlicher Weise ist bei Projekten mit Einbezug mehrerer Abteilungen eines Laboratoriums oder Beiträgen externer Laboratorien eine geeignete Koordination erforderlich, um einen ungestörten Ablauf der Arbeiten ohne nachteilige Auswirkungen auf die Qualität sicherzustellen.

5.2 Übergreifendes und lokales Qualitätsmanagement

5.2.1 Unabhängig von einer formalen Anerkennung des Qualitätsmanagements eines Laboratoriums entsprechend geltender Standards empfiehlt sich die formelle oder informelle Nutzung eines Qualitätsmanagement-Systems zur Umsetzung der erklärten Qualitätspolitik. In der Regel bedarf es hierzu Mitarbeiter mit spezieller Verantwortung für Qualität, die innerhalb des Laboratoriums als Anlaufstelle und Koordinator für Fragen der Qualitätssicherung fungieren. Aufgaben der Qualitätssicherung sind auch auf verschiedenen niedrigeren Ebenen, zum Beispiel in Teams, Arbeitsgruppen oder Abteilungen wahrzunehmen. Dazu können einzelne Mitarbeiter qualitätsbezogene Aufgaben als Teil ihrer Pflichten zugewiesen bekommen. Alle Mitarbeiter sollten wissen, welche Rolle ihnen innerhalb des Laboratoriums bei der Qualitätssicherung zukommt.

5.2.2 Qualitätsmanagement im F&E-Bereich kann eine heikle Aufgabe darstellen. Dabei muß ein Gleichgewicht zwischen einem angemessenen Kontrollniveau und der Vermeidung von negativer Beeinflussung der Kreativität gefunden werden.

5.3 Aufbewahren von Aufzeichnungen und Lenkung von Dokumenten

5.3.1 Das Aufbewahren von Aufzeichnungen über im Laboratorium vorhandene oder gesammelte Informationen und Daten dient der Zusammenstellung von Berichten, dem Vergleich mit anderen Daten (aktuell oder zurückliegend), der Wiederholung von Arbeitsgängen und der Entwicklung neuer oder ähnlicher Verfahren. Das Aufbewahren von Aufzeichnungen und die Lenkung von Dokumenten sind für ein Laboratorium so wichtig, dass dafür eine zentrale Strategie einschließlich Mitarbeiterschulung und Kompetenzbeurteilung erforderlich ist. Diese Strategie umfaßt typischerweise:

- Verwendung unterschiedlicher Medien zur Aufbewahrung von Aufzeichnungen
- Berücksichtigung externer Faktoren (z. B. Erfordernisse für Aufzeichnungen bei Patentanmeldungen)
- Mindeststandards für Informationen über bestimmte Arbeitsschritte
- Verwendung von Formularen und anderen genehmigten Vordrucken
- Lesbarkeit, Klarheit, Layout der Informationen sowie Einfachheit des Wiederauffindens von Daten
- Rückführbarkeit der Aufzeichnungen bezüglich Zeit, Datum, Sachbearbeiter, Probe, Ausrüstung und Projekt
- Einsatz von Rückverfolgungsroutinen
- Autorisierung von Aufzeichnungen durch Unterschrift und andere Verfahren
- Verfahren, um die Vollständigkeit der Aufzeichnungen zu gewährleisten
- Beschränkung der Vervielfältigung von Querverweisen
- Regelungen bezüglich Ergänzung von Aufzeichnungen und zugehörige Autorisierung
- Regelungen über die aufzubewahrenden Mindestmengen an Datenmaterial, Aufzeichnungen und anderen wichtigen Informationen.

5.3.2 Wichtige Informationen sollten sofort oder unmittelbar nach Abschluss der Arbeit aufgezeichnet werden.

5.3.3 Die Lenkung von Dokumenten sollte alle formalen Dokumente, die bei der analytischen Arbeit Verwendung finden, umfassen. Dies beinhaltet alle Dokumente, die im Rahmen des Qualitätssicherungssystems (wie im Qualitätssicherungs-Handbuch definiert) Verwendung finden und deren Format, Inhalt und Verwendung geprüft und freigegeben werden müssen. Die Nutzung eines hierarchischen Ansatzes zur Dokumentation des Qualitätssystems ist für ein Laboratorium nicht ungewöhnlich. Dies gewährleistet ein Höchstmaß an Flexibilität, wenn sich Arbeitsabläufe ändern. Die nachfolgende Tabelle zeigt vier Ebenen der Dokumentation:

Ebene	Dokumentation	Thema / Beispiele
1. (höchste)	Qualitätspolitik des Unternehmens	Qualitätshandbuch
2.	<ul style="list-style-type: none"> • formalisierte interne Verfahren, die im gesamten Labor angewendet werden • andere (externe) normative Dokumente 	Standard-Arbeitsanweisungen (engl.: standard operation procedure, SOP) relevante Gesetze, Vorschriften, Standards (ISO/CEN usw.), offizielle Methoden (z.B. AOACI), Anwendungsregeln (engl.: codes of practice, COP)
	technische Betriebsanleitungen (spezifische Anwendungen)	<i>In-house</i> -Methoden
4. (niedrigste)	Aufzeichnungen	Gerätehandbücher, Aufzeichnungen zur Kalibrierung, Laborjournale und andere Rohdaten, Schriftverkehr, Berichte

5.3.4 Den Mitarbeitern sollten eindeutige Verantwortlichkeiten in der Dokumentenlenkung zugewiesen werden. Um ein Höchstmaß an Flexibilität zu erreichen, sollte die Freigabebefugnis auf einer möglichst niedrigen Managementebene angesiedelt werden. Dabei ist jedoch zu beachten ist, dass die ermächtigten Personen über ausreichend Sachkenntnis verfügen müssen, um fundierte Entscheidungen treffen zu können.

5.3.5 Alle der Lenkung unterworfenen Dokumente sollten in ein System zum Wiederauffinden und Archivieren von überarbeiteten oder ersetzten Versionen eingebunden sein. Geeignete Einrichtungen für die Archivierung von Informationen sollten verfügbar und ihre Benutzung in der Strategie zur Dokumentenlenkung beschrieben sein. Zur Lenkung der Dokumente wird die Verwendung eines computergestützten Systems empfohlen. Dabei ist jedoch sicherzustellen, dass nur befugte Mitarbeiter Zugriff auf das System haben.

5.4 Qualifikation, Ausbildung und Anleitung von Mitarbeitern (vgl. auch CITAC CG1, Abschnitt 10 [1])

5.4.1 Analytische F&E ist von Mitarbeitern auszuführen, die über angemessene Erfahrung, Fachkenntnis und Kompetenz zur Durchführung der jeweiligen Aufgabe verfügen. Geeignete Qualifikationen können akademischer, beruflicher oder technischer Art sein, vorzugsweise mit einer Spezialisierung in Analytischer Chemie. Die Qualifikationen können

aber auch durch „training on the job“ erworben werden. Für leitende Personen in F&E ist ein hoher Qualifikationsstand und tätigkeitsrelevante Erfahrung notwendig. Diesbezügliche Empfehlungen sind in [13] zu finden. Die für bestimmte analytische Arbeiten erforderlichen Anteile von akademischer Qualifikation und praktischer Erfahrung können von Land zu Land variieren.

Die Mitarbeiter sollten entsprechend ihrer Tätigkeit „training on the job“ erhalten. Das Weiterbildungsprogramm sollte regelmäßig begutachtet und wenn erforderlich den auszuführenden Arbeiten angepasst werden.

- 5.4.2 Es gehört in den Verantwortungsbereich des Managements, für jede Aufgabe in Abhängigkeit von Schwierigkeitsgrad und Fähigkeiten des Sachbearbeiters ein angemessenes Maß an Anleitung zu gewährleisten. Dabei können den Analytikern als Teil ihrer Ausbildung auch ungewohnte Aufgaben übertragen werden. In diesen Fällen sollte das Management besonders auf eine angemessene Überwachung achten.
- 5.4.3 Analytiker in F&E müssen über besondere Fähigkeiten verfügen oder sich diese aneignen. Zum Beispiel müssen sie ein ausgeprägtes Beurteilungsvermögen dafür entwickeln, wie die Analyse anzugehen und das beste Verfahren auszuwählen ist und wie die Untersuchungsergebnisse zu interpretieren sind. Gelegentlich werden Probleme auftreten, die außerhalb des Erfahrungsbereiches des Analytikers und möglicherweise auch des Laboratoriums liegen. Deswegen sollten Erfahrungen in Literaturrecherche und anderen Techniken der Informationsgewinnung vorhanden sein. Analytiker sollten ihre Fachkenntnisse durch das Lesen wissenschaftlicher Literatur, durch die Teilnahme an Seminaren und Kursen sowie berufsbezogenen Aktivitäten pflegen und weiterentwickeln und Kontakt zu Kollegen halten, die als Experten in verschiedensten Bereichen der Analytik mit Ratschlägen helfen können. Analytiker sollten ihre Kenntnisse bezüglich Qualitätssicherung immer auf dem neuesten Stand halten. Das Management muß sicherstellen, dass den Mitarbeitern alle Mittel zur Aufrechterhaltung ihrer Qualifikationen in der beschriebenen Weise zur Verfügung stehen.
- 5.4.4 Die Personalunterlagen sind ein wichtiger Aspekt bei der Sicherstellung der Eignung von Mitarbeitern für analytische Aufgaben. Diese Unterlagen sollten mindestens folgende Informationen enthalten:
- Ausbildung, die zu formaler Qualifikation führt, z.B. akademischer, beruflicher, technischer/berufsbegleitender* Art
 - methodologische/technische Fachkenntnis
 - Teilnahme an externen und/oder internen Weiterbildungskursen
 - relevantes „training on the job“
 - Erfahrungen aus früheren F&E-Arbeiten bezüglich der abgedeckten Arbeitsgebiete
 - Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen, Posterpräsentationen und gehaltenen Vorträge.

* *Berufsbegleitende Ausbildung beinhaltet praktische Ausbildung und begleitendes Studium der entsprechenden Theorie für eine bestimmte Tätigkeit. Ein Teil der Ausbildung kann innerhalb des Laboratoriums erfolgen, die Fachkompetenz sollte jedoch von Unabhängigen geprüft und durch eine förmliche Qualifikation zuerkannt werden [14 – 16].*

5.5 Ausrüstung und Einrichtung (vgl. CITAC CG1, Abschnitt 12) / **Computergesteuerte Ausrüstung** (vgl. CITAC CG1, Abschnitt 17 und Anlage C [1] sowie GLP – Anleitung [17])

- 5.5.1 Geräte sollten nach technischen Spezifikationen, die der erwarteten Nutzung und erforderlichen Leistungsfähigkeit entsprechen, angeschafft werden. Wenn auf dieser Basis ein Gerät verkauft wird, haben Verkäufer oder Hersteller erforderlichenfalls den Nachweis zu führen, dass das Gerät die geforderten Spezifikationen erfüllt. Neu angeschaffte Geräte sollten vor der Übernahme in die Routinearbeit formal in Betrieb genommen werden, damit korrekte Funktion und Übereinstimmung mit den entsprechenden Spezifikationen überprüft werden können [18].
- 5.5.2 Es sollte eine Liste für Ausrüstungsgegenstände geführt werden, die den Namen des Ausrüstungsgegenstandes, Kennzeichnung, Bestellunterlagen und erforderlichenfalls die zugehörigen Bedienungsanleitung enthält. Außerdem sollten Aufzeichnungen über – Kalibrierung und Wartung geführt und aufbewahrt werden.
- 5.5.3 In F&E ist es nicht ungewöhnlich, dass ein Ausrüstungsgegenstand innerhalb einer kurzen Zeitspanne von verschiedenen Personen, für mehrere Anwendungen und möglicherweise in verschiedenen Projekten eingesetzt wird. Für diesen Fall empfehlen sich spezielle Vorkehrungen zur Regelung von Reinigung und Wartung der Gegenstände. Außerdem sollten detaillierte Aufzeichnungen geführt werden, wofür, wann und durch wen der Gegenstand benutzt worden ist. Dies kann dazu beitragen, unerwartete Effekte durch mögliche Querkontaminationen zu reduzieren.
- 5.5.4 F&E-Arbeit kann das Modifizieren vorhandener oder das Entwickeln neuer Ausrüstungsgegenstände beinhalten. Bei Entwicklung und Konstruktion sollten die geltenden Grundsätze von Technik und Wissenschaft angewandt werden. Methodvalidierungsverfahren, der Einsatz von Blindproben, Standards und Probenreferenzmaterialien können bei der Inbetriebnahme eingesetzt werden.

5.6 Überwachung des Qualitätsmanagementsystems (vgl. CITAC CG1, Abschnitt 18 [1])

- 5.6.1 Die regelmäßige und systematische Überwachung der Qualität ist zur Sicherstellung der Anpassung an die Erfordernisse des Laboratoriums und die ordnungsgemäße Funktion notwendig. Die Überwachung kann von externen Stellen (verschiedene Arten der externen Begutachtung werden in Abschnitt 8 genauer beschrieben) oder intern durch Labormitarbeiter durchgeführt werden. Wenn ein formales Qualitätssicherungssystem besteht, wird die interne Begutachtung entsprechend formaler Verfahren durchgeführt. Diese werden als Audit oder Review bezeichnet. [19 – 22].
- 5.6.2 Eine Möglichkeit für die interne Begutachtung eines Laboratoriums ist die Schulung von eigenen Mitarbeiter in der Funktion eines internen Auditors. Das Laboratorium wird durch die Einbeziehung seiner Mitarbeiter in die Überwachung des Qualitätssicherungssystems profitieren. Jeder Mitarbeiter aus jeder Organisationsebene kann Begutachter sein. Die Begutachter sollten an den zu begutachtenden Arbeiten nicht selbst beteiligt sein, aber ausreichend technisches Fachwissen und Erfahrung besitzen, um die Arbeit kritisch prüfen zu können.

- 5.6.3 Alle Bereiche eines Laboratoriums, deren Aktivitäten die Qualität beeinflussen, sollten in systematischer Weise begutachtet werden, in der Regel einmal pro Jahr. Begutachtungen sollten die Angemessenheit der Verfahren prüfen und sicherstellen, dass die Verfahren eingehalten werden, dass geeignete Aufzeichnungen aufbewahrt und dass angemessene Maßnahmen ergriffen werden. Idealerweise sollte ein Zeitplan abgearbeitet werden, der über einen vereinbarten Zeitraum hinweg die Begutachtung des gesamten Qualitätssicherungssystem abdeckt. Es ist unnötig, das gesamte betriebliche Leistungsspektrum eines Laboratoriums zu untersuchen, die Prüfung sollte vielmehr stichprobenartig erfolgen. Im Forschungsbereich empfiehlt sich die Auswahl und Prüfung ganzer Projekte oder Studien.
- 5.6.4 Auch wenn das Qualitätssicherungssystem eines Forschungslabors nicht vollständig nach den Erfordernissen geltender Qualitätsstandards dokumentiert ist, kann eine angemessene Begutachtung durchgeführt werden, wenn für die Arbeiten ein Arbeitsplan existiert. Folgende Fragen könnten beispielsweise bei der Begutachtung eines Arbeitsplanes gestellt werden:
- Ist die analytische Aufgabe klar beschrieben und verstanden?
 - Gibt es einen analytischen Arbeits- oder Forschungsplan und gibt es Belege für einen geeigneten Versuchsaufbau?
 - Sind der Aufgabenleiter und andere technische Mitarbeiter ausreichend kompetent?
 - Sind die angewandten Methoden und Ausrüstungsgegenstände „fit-for-purpose“?
 - Ist das Niveau der Kalibrierung ausreichend und die Rückführbarkeit angemessen?
 - Welche Maßnahmen werden zur Bestätigung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse ergriffen und sind die Ergebnisse plausibel (z.B. Doppelbestimmungen, Verwendung von (zertifizierten) Referenzmaterialien, dotierten Proben, Gegenprüfung durch andere Mitarbeiter, weitere interne oder externe Qualitätskontrollen)?
 - Ist die Arbeit abgeschlossen und enthält der Prüfbericht ausreichende Informationen (Messergebnisse, Interpretation, Bezugnahme auf Kundenerfordernisse)?
 - Sind die Aufzeichnungen ausreichend für den Zweck?
 - Werden geplante Meilensteine und Fertigstellungstermine eingehalten?
 - Werden alle wichtigen aufsichtsrechtlichen Vorschriften erfüllt?
- 5.6.5 Wenn Änderungen der Verfahren notwendig sind, sollten Mitarbeiter bestimmt werden, die diese in einem vereinbarten Zeitrahmen umsetzen. Der Abschluss dieser Änderungsmaßnahmen sollte bestätigt werden.
- 5.6.6 In F&E sind ad-hoc Änderungen bestehender Verfahren nicht ungewöhnlich. Diese können die Leistung von Soft- oder Hardware, die Datensammlung, Berechnungen und Ergebnissinterpretationen nachteilig beeinflussen. Diese Änderungen dürfen nicht zu einem versehentlichen Qualitätsverlust führen. Deswegen sollte ein einfaches System eingeführt werden, nach dem Änderungen so aufgezeichnet werden, wie sie auftreten und das sicherstellt, dass Änderungen evaluiert und - wo erforderlich - Korrekturmaßnahmen ergriffen wurden.

5.7 Unterauftragsvergabe

- 5.7.1 Das Laboratorium sollte mit dem Kunden Rücksprache halten, bevor irgend ein Teil des vereinbarten Auftrages als Unterauftrag vergeben wird.

5.7.2 Wenn ein Laboratorium (A) einen Unterauftrag an ein zweites Laboratorium (B) vergibt, sollte der Qualitätsstandard von B mindestens dem von A entsprechen. A sollte dabei angemessene Verfahren nutzen, um sich von der Qualität der Fähigkeiten und der Arbeit von B zu vergewissern. Dies kann zum Beispiel folgende Punkte umfassen:

- Begutachtung der Qualität des Unterauftragnehmers
- Aufstellung einer Liste von Laboratorien, die als Unterauftragnehmer anerkannt sind
- Überprüfung des wissenschaftlichen Inhaltes von Datenmaterial und Berichten der Unterauftragnehmer
- Einschränkung des Spielraumes des Unterauftragnehmers, im Rahmen des Auftrages unabhängig zu arbeiten
- Überprüfung der Arbeit des Unterauftragnehmers anhand der Ausgangsspezifikationen und Festlegung von Korrekturmaßnahmen soweit erforderlich.

Man beachte, dass der Unterauftragnehmer und das beauftragende Laboratorium zwei verschiedene Laboratorien innerhalb derselben Organisation sein können und das Arrangement damit ausschließlich intern ist.

6 TECHNISCHE QUALITÄTSELEMENTE

6.1 Grundoperationen

6.1.1 F&E-Projekte können als eine Zusammenstellung einzelner Aufgaben oder Arbeitspakete betrachtet werden. Jedes Arbeitspaket besteht aus einer Anzahl von Verfahrenseinheiten, die ihrerseits aus Modulen zusammengesetzt sind. Die Module schließlich enthalten Grundoperationen der Routine. Verfahrenseinheiten charakterisieren sich dadurch, dass sie voneinander unabhängig sind. Nach Abschluß einer Verfahrenseinheit kann die Arbeit unterbrochen und die Messprobe oder der Extrakt (zwischen)gelagert werden, ohne dass hierdurch der nächste Analysenschritt beeinflusst wird. Abbildung 2 verdeutlicht dies.

6.1.2 Dieser modulare Ansatz der Planung von F&E-Projekten hat den Vorteil, dass zumindest einige Komponenten aus bereits abgeschlossenen Projekten, die dem Laboratorium vertraut sind und die möglicherweise sogar routinemäßig durchgeführt werden, mehr oder weniger unverändert in neue F&E-Arbeiten übernommen werden können. Desweiteren bietet diese Vorgehensweise Vorteile im Hinblick auf die Entwicklung der Kompetenzen von Mitarbeitern und auch bezüglich der Dokumentation der Verfahren.

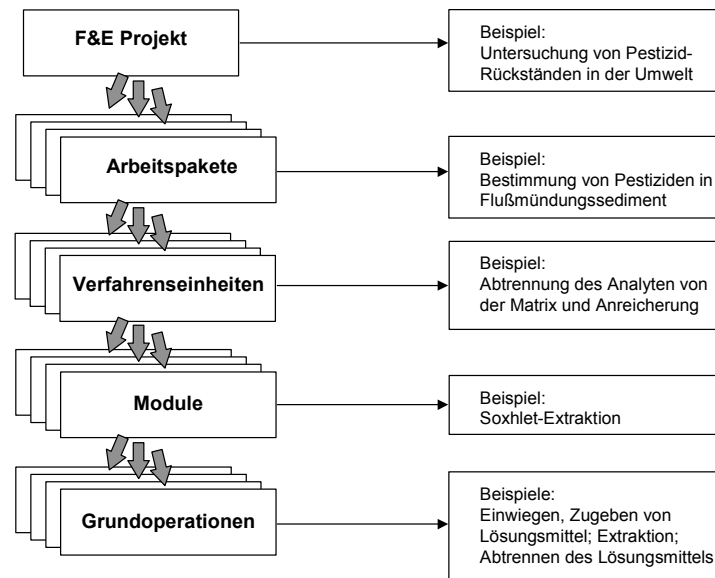


Abbildung 2: Darstellung der Aufgliederung von F&E-Projekten in Grundoperationen

6.2 Technische Leistungsfähigkeit des Laboratoriums

Es ist üblich, dass die grundsätzliche Anerkennung der Laborleistungsfähigkeit über *Prüfarten* (siehe Anlage D3) erfolgt. Dies bedeutet, dass einem Laboratorium die Kompetenz für die Durchführung einer ganzen Reihe ähnlicher Methoden zuerkannt wird, wenn das Laboratorium seine Kompetenz in der Ausführung einer dieser Methoden nachgewiesen hat. Dieser logische, aber wissens- und erfahrungsorientierte Ansatz ermöglicht die Demonstration gültiger analytischer Messungen gegenüber externen Experten, ohne aufwendige Validierung aller einzelnen Grundoperation, Module oder Verfahrenseinheiten.

6.3 Methodik

- 6.3.1 Es ist wahrscheinlich, dass *Grundoperationen* und vielleicht sogar *Module* (vgl. Abbildung 2) soweit einer Routine entsprechen und/oder mit anderen Verfahren übereinstimmen, dass eine vollständige Dokumentation als Standard-Arbeitsanweisungen (SOP) gewährleistet ist. Dementsprechend kann durch Kombination von SOPs verschiedener Grundoperationen oder Module jedes neue Analysenverfahren beschrieben werden, wodurch die neue Dokumentation auf ein Minimum beschränkt wird. Die Darstellung neuer Messmethoden durch die Kombination bestehender SOPs bietet eine Reihe von Vorteilen durch Nutzung bereits vorhandener Validierungsinformationen sowie Abschätzung der Messunsicherheiten. Die Validierung des gesamten Arbeitspaketes oder der Gesamtaufgabe wird häufig notwendig sein, kann aber durch Verwendung von Referenzmaterialien usw. erfolgen. In der Praxis könnten SOPs sogar ganze Arbeitspakete abdecken. Hierbei ist jedoch Vorsicht geboten, da dies zu einer Reduzierung der Flexibilität der Arbeitsschritte führen kann.
- 6.3.2 SOPs enthalten Informationen, auf die Analytiker bei der Durchführung eines bestimmten Arbeitsschrittes zurückgreifen können, um ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten. Die genaue Einhaltung einer gut beschriebenen SOP kann die Konsistenz von für einen bestimmten Prozess gewonnenen Daten zwischen verschiedenen Analytikern, verschie-

denen Laboratorien und über Zeiträume hinweg verbessern. Demnach sollte eine SOP alle wichtigen Informationen enthalten, um Mehrdeutigkeiten zu vermeiden. Eine gut beschriebene SOP hilft auch Auditoren beim Nachvollziehen von Arbeitsabläufen und der Begutachtung der Gültigkeit von Daten. Im F&E-Bereich sollen mit fortschreitenden wissenschaftlichen Erkenntnissen auch SOPs überprüft und geändert werden, um Verbesserungen (z.B. in der Arbeitsgeschwindigkeit, in der Einsparung von Material und Geld, bei der Abfallerzeugung usw.) umzusetzen. Es muß dazu überzeugend gezeigt werden, dass die neuen Ergebnisse vergleichbar oder besser sind als die mit der bestehenden Version der SOP erhaltenen. Veränderungen müssen vor ihrer Durchführung gemäß der Qualitätslenkungs politik freigegeben werden.

- 6.3.3 Wenn SOPs noch nicht vorhanden oder nicht erforderlich sind, sollten zur Beschreibung der angewandten Verfahren zeitgleich zur Arbeit Notizen gemacht werden. Die Aufzeichnungen sollten ausreichend detailliert sein, um gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt die Verfahren wiederholen zu können. Wenn mehrere Verfahren ausprobiert wurden, bevor ein zufriedenstellendes Verfahren gefunden wurde, sollten auch Aufzeichnungen der Fehlversuche aufbewahrt werden, um diese zukünftig zu vermeiden.

6.4 Reagenzien, Referenzmaterialien und Kalibrierstandards (vgl. CITAC CG1, Abschnitt 13 u. 16 [1])

- 6.4.1 Den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Reagenzien, Referenzmaterialien und Kalibrierstandards (d.h. den chemischen und physikalischen Messstandards) sollte besondere Aufmerksamkeit gelten. Nachlässige Herstellung oder mangelhafte Lagerung können zu einer unbeabsichtigten Verschlechterung führen. Dies ist besonders wichtig, wenn chemische Metabolite oder Verbindungen, über die wenig bekannt ist, beteiligt sind. In manchen Fällen kann die Zugabe von Konservierungstoffen oder die Lagerung unter Inertgas (z.B. Ar oder N₂) angebracht sein.

- 6.4.2 Reagenzien, Kalibrierstandards und Referenzmaterialien, die für bestimmte F&E-Anwendungen hergestellt wurden, sollten ausreichend gekennzeichnet und ausschließlich für ihren Verwendungszweck benutzt werden, um Kontamination durch breite Verwendung zu verhindern. Einzelheiten der Herstellung usw. sollten in SOPs festgehalten werden.

6.5 Kalibrierung und Rückführbarkeit (vgl. CITAC CG1, Abschnitt 15 [1])

- 6.5.1 Die Kalibrierung legt für spezifizierte Bedingungen die Wechselwirkungen zwischen dem Messsystem und dem zu messenden Parameter fest. Zur Kalibrierung wird gewöhnlich ein Referenzmaterial bekannter Zusammensetzung oder ein Kalibrierstandard, dessen interessierende Eigenschaft (z.B. die chemische Reinheit) genau charakterisiert ist, verwendet.

- 6.5.2 In F&E ist es eher wahrscheinlich, dass Kalibrierstandards nicht vorhanden oder, falls verfügbar, nur schlecht charakterisiert sind. Wenn die Stöchiometrie des Kalibrierstandards nicht bekannt ist, sollte eine Menge ungefähr eingewogen und die exakte Menge der Analytkomponente anhand einer absoluten Messmethode (Coulometrie, Volumetrie, Gravimetrie) bestimmt werden. Wenn kein geeigneter Kalibrierstandard zur Verfügung

steht, sollte die Methode zur Bestimmung der Detektoransprache auf die Eigenschaften des Analyten dargelegt werden.

- 6.5.3 Die Validierung der Verfahrenseinheit ist gemeinsam mit einer ausreichenden Rückführbarkeit wichtig, um die Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten mit Daten ähnlicher Messungen zu anderen Zeitpunkten, durch andere Analytiker, andere Laboratorien oder unter Anwendung verschiedener Methoden und anderer Proben zu gewährleisten. Rückführbarkeit kann durch Kalibrierung mit verschiedenartigen Kalibrierstandards, Referenzmaterialien oder sogar standardisierten Verfahren erreicht werden. Bei der Anwendung standardisierter Verfahren ist jedoch Vorsicht geboten, da diese häufig systematische Abweichungen (Bias) aufweisen, die schlecht kontrollierbar sein können.
- 6.5.4 In der chemischen Analytik ist die Rückführbarkeit zu SI oft nur in Verbindung mit einem gewissem Unsicherheitsgrad möglich. Die Rückführbarkeit kann auf einen nationalen oder internationalen (Kalibrier)Standard erfolgen, welcher als Bezugspunkt von der betroffenen Analytikergemeinschaft akzeptiert ist und zu dem alle Interessierten über eine Kette von untergeordneten Standards direkt oder indirekt Zugang haben. In ähnlicher Weise kann Rückführbarkeit auch zu einer Referenzmethode hergestellt werden.
- 6.5.5 Die Rückführbarkeit eines Messergebnisses zu SI (engl.: traceability to SI) darf nicht mit der Rückführbarkeit eines Messergebnisses auf seine entsprechende Probe (engl.: traceability to the sample, auch: Rückverfolgbarkeit, engl.: trackability) verwechselt werden.

6.6 Leistungsfähigkeit der Geräte

- 6.6.1 Für die Ausstattung, Konstruktion und Installation von Geräten in F&E sind die betriebsbedingten und leistungsbezogenen Qualifikationen ebenso bedeutend wie in der Routineanalytik. Die Konstruktion und die betriebsbedingten Qualifikationen sind in Abschnitt 5.5.1 kurz behandelt. Dieser Abschnitt behandelt betriebsbedingte und leistungsbezogene Qualifikationen:
- Funktioniert das Gerät bzw. System in der spezifischen Anwendung und was könnten mögliche Störungen sein ?
 - Arbeitet das Gerät dauerhaft in der gewünschten Art und Weise (dauerhafte “fitness for purpose”)?
- 6.6.2 In F&E reicht es nicht aus, bestehende Tätigkeiten anzupassen, ohne nachzuweisen, dass die eingesetzten Geräte auch bei der neuen Anwendung ordnungsgemäß funktionieren. Beim Einsatz von neuartigen oder modifizierten Geräten muss unter Umständen geprüft werden, ob die Leistungsangaben des Herstellers aufgrund der Modifikation des Geräts nicht mehr zutreffen.
- 6.6.3 Der best mögliche Leistungstest für jedes kalibrierte analytische Gerät besteht in der Untersuchung eines zertifizierten Referenzmaterials (engl.: certified reference material, CRM) und der Gewinnung eines Ergebnisses, welches innerhalb des angegebenen Bereichs der Messunsicherheit liegt. Dies dient zur Validierung des gesamten Verfahrens, sofern die Matrices des CRM und der Proben ähnlich sind und das CRM dem gesamten Analysenverfahren unterworfen wird [23 – 25].

- 6.6.4 In F&E sind CRM häufig nicht verfügbar, und oft können auch Eigenschaften der Probe nicht mit bestehenden nationalen oder internationalen Standards oder einer Kalibrierprobe in Beziehung gesetzt werden. Statt dessen können betriebseigene Referenzmaterialien verwendet werden. Es empfiehlt sich, die Eigenschaften von ein oder zwei Materialien entsprechend dem Umfang des Verfahrens zu charakterisieren. Diese können dann für Leistungstests der Geräte, für Kalibrierungen und für die Qualitätskontrolle verwendet werden. Zur Prüfung bestimmter Leistungsparameter, z.B. der Auflösung zweier Verbindungen in einem Trennprozess, können auch spezifische Mischungen von Analyten hergestellt werden.
- 6.6.5 In kritischen Fällen empfiehlt sich zur Überprüfung von Messergebnissen die Verwendung verschiedener Analysenverfahren und/oder Techniken, die jeweils für verschiedene Interferenzen besonders empfindlich sind. Diese Überprüfung ist wertvoller als z.B. Interlabor-Vergleiche mit einer begrenzten Anzahl von Labors, in denen jeweils genau die gleichen Gesamtverfahren und Meßmethoden verwendet werden. Interlabor-Vergleiche mit einer größeren Zahl von teilnehmenden Laboratorien und mit unterschiedlichen Techniken sind dagegen noch nützlicher.
- 6.6.6 Dort, wo die F&E-Arbeit in der Messung einer großen Anzahl von ähnlichen Proben unter Anwendung eines bestimmten Analysenverfahrens besteht, können Kontrollproben und Datenblätter verwendet werden, um die dauerhafte Stabilität der Geräteleistung zu überwachen.

6.7 Einsatz der Statistik

- 6.7.1 Statistische Methoden stellen ein wertvolles Instrument bei der Entwicklung und der Verwendung von analytischen Methoden dar. Während der Anwendungsdauer einer F&E- Methode kann die Statistik in vier grundlegenden Bereichen eingesetzt werden:
- I bei der experimentellen Entwicklung der Methode;
 - II bei der Charakterisierung der Leistungsfähigkeit und der Robustheit sowie der Bestimmung der Meßunsicherheit der Methode;
 - III bei der Qualitätskontrolle der Methode (sobald diese eingesetzt wird);
 - IV bei der Interpretation von Verteilungen von Meßergebnissen.
- 6.7.2 In jedem dieser Bereiche kann in Abhängigkeit von den verschiedenen zu untersuchenden Parametern eine Vielfalt statistischer Methoden angewendet werden oder notwendig sein. Derartige chemometrische Anwendungen können auch zur Einsparung von Zeit und Kosten führen. Eine detaillierte Darstellung dieses Bereiches geht über den Umfang dieses Leitfadens hinaus. Hinweise auf eine Anzahl geeigneter Texte sind in Kapitel 9 aufgelistet.
- 6.7.3. *Experimentelles Konzept*
- 6.7.3.1 Unter das experimentelle Konzept fallen die technischen Erfordernisse bezüglich besonderer Grundoperationen (Probenentnahme, Trennung des Analyts, Messung, Validierung, Messunsicherheit). In jedem Analysenverfahren kann die Leistungsfähigkeit durch eine Anzahl verschiedener Variablen, wie z.B. Matrix-Interferenzen der Proben, Reagenz-Konzentrationen, Temperatur, Derivatisierungszeit, usw. beeinflusst werden. Das experimentelle Konzept dient gewöhnlich der Beschreibung der verschiedenen Faktoren, die das

Ergebnis eines Experiments beeinflussen können. Dabei wird das Experiment so gestaltet, dass die Auswirkung dieser Faktoren minimiert wird. Des Weiteren wird die statistische Analyse benutzt, um die Auswirkungen dieser Faktoren zu bestimmen. Zum Beispiel wird erst die Prüfung der Robustheit darüber Auskunft geben, ob eine bestimmte Methode in täglicher Anwendung funktioniert und inwieweit Teile der Methode bei Veränderungen gefährdet sind und daher einer Qualitätskontrolle unterzogen werden müssen. Als Teil des Entwicklungsprozesses kann Regressions- oder multiple Regressionsanalyse in Verbindung mit ANOVA- (“ANalysis Of Variance”) und MANOVA-Bestimmungen (“Multiple ANalysis Of Variance”) angewendet werden [26, 27].

6.7.3.2 Statistische Methoden sind bei der Entwicklung von Plänen für die Probennahme sehr wichtig. Sofern diese ordnungsgemäß angewandt werden, ermöglichen sie das Erzielen der gewünschten Ergebnisse mit einem Minimum an Proben und nachfolgenden Analysen. Für bestimmte Arten der Probennahme sind international verfügbare Standards zur Anwendung statistischer Berechnungsmethoden veröffentlicht worden [28]. Umfassende Kenntnisse bezüglich der Vorgeschichte einer Probe helfen jedoch erheblich bei der Entwicklung eines durchdachten Probennahmeplans und reduzieren außerdem Zeit und Kosten bei der Probennahme.

6.7.3.3 Die SIMPLEX – Optimierung kann sowohl für die zügige Methodenentwicklung in den Fällen, in denen eine ganze Reihe von Faktoren die Leistungsfähigkeit der Methode beeinflusst, angewendet werden als auch in den Fällen, in denen die Untersuchung aller möglichen Kombinationen unüberschaubar viel Arbeit mit sich bringen würde [29]. Andere Spezialtechniken, die in ähnlicher Weise eingesetzt werden können, umfassen z.B.: Vollständige Faktorpläne, Unvollständige Faktorpläne und Taguchi-Pläne.

6.7.3.4 In manchen Fällen können bei einer großen Anzahl von zu bearbeitenden Proben nur wenige Ergebnisse mit “positivem” Ausgang erwartet werden. In diesen Fällen können “Screening”-Techniken angewendet werden, um die große Anzahl negativer Proben auszusondern und die positiven Proben zurückzubehalten, die dann genauer untersucht werden können.

6.7.4 *Charakterisierung der Leistungsfähigkeit einer Methode und die Bestimmung der Unsicherheit*

Dies beinhaltet die Auswertung verschiedener Parameter wie z.B. Präzision, Richtigkeit, usw., die die Leistungsfähigkeit der Methode kennzeichnen. Der Auswertung folgt eine Beurteilung, ob die so gekennzeichnete Leistungsfähigkeit ausreicht, um den Anforderungen an die Methode auch zu genügen. Dieses Verfahren wird allgemein als Validierung einer Methode (vgl. Abschnitt 6.8.5) bezeichnet. Bei der Bestimmung der Meßunsicherheit werden ähnliche Maßnahmen ergriffen wie bei der Validierung einer Methode. Diese bestehen in der Ermittlung, Bestimmung und abschließenden Rekombination aller möglichen Quellen von Meßunsicherheit, die in allen Schritten des Analysenverfahrens auftreten können. Ziel ist die Ermittlung eines umfassenden Maßes für die Messunsicherheit (vgl. Abschnitt 6.8.6). Sowohl bei der Validierung der Methode als auch bei der Bestimmung der Meßunsicherheit werden einfache statistische Größen wie z.B. Durchschnitt, Standardabweichung, Varianz, usw. verwendet.

6.7.5 *Entwicklung der Qualitätskontrolle*

Die für eine neue Methode entwickelten Verfahren zur Qualitätskontrolle sollten sich auf diejenigen Parameter konzentrieren, die die Methode in kritischer Weise beeinflussen können. Bei F&E Arbeiten kann das Auffinden geeigneter Proben zur Qualitätskontrolle jedoch Probleme bereiten; darüber hinaus sind Dokumentationstechniken in Nicht-Routinesituationen von geringerer Relevanz. Kontrollkarten finden jedoch immer noch Anwendung, z. B. für die Überwachung der Instrumentenkalibrierung. Der Schwerpunkt der Qualitätskontrolle in F&E ist wahrscheinlich am besten auf die Sicherstellung der ordnungsgemäßen Gerätefunktion und –kalibrierung zu richten. Die gefundenen Werte sollten dabei anhand von verfügbarem Referenzmaterial und durch Mehrfachbestimmungen (aufeinanderfolgend und zufällig bezogen, zur Überwachung der kurzfristigen und langfristigen Veränderungen) überwacht werden.

6.7.6 *Interpretation der Ergebnisse*

Die mit der Validierung von Methoden und der nachfolgenden Entwicklung einer angemessenen Qualitätslenkung verbundenen Probleme in F&E sollten bei der Auswertung von Datensätzen berücksichtigt werden. In diesem Falle sind Techniken zur Erkennung von Ausreißern und zum Abschätzen der Verteilung von Ergebnissen, wie z.B. die Standardabweichung, von besonderer Bedeutung.

6.8 **Technische Erfordernisse bezüglich besonderer Grundoperationen**

6.8.1 *Grundoperationen*

Die meisten Situationen der analytischen F&E bestehen aus folgenden Grundoperationen (die untergeordnete Module und Verfahrenseinheiten aufweisen können): Probennahme, Probenvorbereitung, Abtrennung des Analyten von der Matrix und Anreicherung, Messung, Berechnung sowie Darstellung und Interpretation des Ergebnisses. Diesbezügliche Anleitungen sind im allgemeinen auf Informationen, die für die F&E Arbeit spezifisch oder von Bedeutung sind, beschränkt.

6.8.2 *Die Probennahme* (vgl. auch CITAC CG1, Abschnitt 19 [1])

6.8.2.1 Umfangreiche Anleitungen zur Probennahme sind in der wissenschaftlichen Literatur vorhanden [28]. Tatsächlich sind die meisten Ratschläge bezüglich der Probennahme für Routinemessungen auch im Bereich von F&E anwendbar.

6.8.2.2 Wenn F&E-Arbeiten die Entwicklung neuer Analysenverfahren zur Anwendung an echten Proben zum Ziel haben, ist bei der Methodenentwicklung die spätere tatsächliche Probengröße (Volumen, Masse) zu berücksichtigen. Während der verschiedenen Phasen der Entwicklung können größere Mengen echter Proben, z. B. für die Validierung der Methode usw., nützlich sein.

6.8.2.3 Die F&E-Arbeit kann auch darin bestehen, bestimmte Arten von Proben zu nehmen, die bisher nicht bekannt waren und die unbekannt oder ungewohnte Analyte bzw. Analytgehalte oder Matrix-Typen aufweisen. Die Proben können auch unbekannt Gefahren darstellen oder Probleme hinsichtlich Stabilität, Handhabung und Lagerung der Proben auf-

weisen. Die Probennahmestrategie sollte potentielle Probleme vorwegnehmen und falls möglich für geeignete Spielräume sorgen. Kundenangaben bezüglich der zu erwartenden Probenzusammensetzung sollten mit Vorsicht behandelt werden. Probennahmepläne sollten detailliert ausgeführt werden, selbst wenn ein Teil der aufgezeichneten Informationen später nicht benötigt wird. Die mit der F&E- Arbeit betrauten Analytiker sollten ihr Fachwissen nutzen, um zu einer möglichst sachgerechten Probennahme beizutragen. Wo angemessen, sollten die Verfahren ebenfalls aufgezeichnet werden.

6.8.2.4 In ähnlicher Weise sollten die Lagerungsbedingungen für unbekannte Proben mit entsprechender Vorsicht gewählt werden. In problematischen Fällen ist es dringend angeraten, Proben nach einer Untersuchung bis zur Absicherung der Meßergebnisse anhand geeigneter Überprüfungen aufzubewahren.

6.8.2.5 Bei Proben, die zum Zwecke der F&E genommen worden sind, kann es sein, dass wenig über ihre Homogenität bekannt ist. Hier sind diesbezügliche Untersuchungen besonders wichtig, bevor die Proben zur Reduzierung der effektiven Gesamtmenge in Teilproben aufgeteilt werden. Maßnahmen zur Homogenisierung der Probe dürfen deren Integrität nicht beeinträchtigen. Bei inhomogenen Proben kann es angebracht sein, verschiedene Phasen voneinander zu trennen und diese Phasen als unterschiedliche Proben zu behandeln. Umgekehrt kann es auch angebracht sein, die Proben zu homogenisieren. Die mit der Entnahme von Teilproben verbundene Unsicherheit, die durch den Homogenitätsgrad bestimmt wird, kann durch eine spezifische Studie, bei der weitere Teilproben entnommen werden und schließlich die Unsicherheit statistisch bestimmt wird, abgeschätzt werden.

6.8.2.6 Eine gute Hilfe kann eine einzelne Standard-Arbeitsanweisung sein, die die Bandbreite der verschiedenen im Labor angewandten Methoden zur Probeprobereitung (Solvatisierung, Auflösung, Aufschluß, Extraktion, Oberflächenreinigung, Schmelzen, Verbrennung, usw.) beschreibt und detaillierte Angaben über die speziellen Vorsichtsmaßnahmen enthält, die bezüglich der verschiedenen Gruppen von Analyten zu treffen sind. In der SOP sollte auch die Anwendung der Methoden für Blindproben (dotiert und nicht dotiert), Referenzmaterialien und andere Kalibrierproben sowie andere Materialien, die zur Qualitätskontrolle benutzt werden, beschrieben sein.

6.8.3 *Isolierung des Analyten durch Trennung und Anreicherung*

Für Trennung und Anreicherung stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Bei der Auswahl des für eine bestimmte Anwendung besten Verfahrens spielt die Erfahrung des Analytikers eine wichtige Rolle. Für eine nachträgliche Überprüfung sollten die Aufzeichnungen die Auswahl eines bestimmten Verfahrens logisch nachvollziehbar machen.

6.8.4 *Messungen*

6.8.4.1 Das Meßverfahren besteht darin, ein kalibriertes Gerät zur Bestimmung der bereinigten Meßsignale der Proben sowie verschiedener unterschiedlicher Blindproben zu nutzen. Änderungen in der Gerätefunktion während einer Meßreihe und zwischen verschiedenen Meßreihen können durch den Gebrauch von Qualitätskontrollproben und Kalibrier-Standards überwacht werden.

-
- 6.8.4.2 Unter Umständen kann diese Bestimmung mehrfach wiederholt werden, um eine statistische Datenbehandlung dieser Messung zu ermöglichen. Bestimmungen von mehreren Teilproben derselben Probe können benutzt werden, um (wenigstens schätzungsweise) die Wiederholpräzision bezüglich der Analysenmethode zu bestimmen. In den Fällen, in denen der Verdacht besteht, dass Interferenzen auftreten, können die von der Meßprobe durch Verwendung eines externen Kalibrier-Standards (d.h. einer Kalibrierkurve) gewonnenen Ergebnisse überprüft werden, indem die Meßproben mit bekannten Mengen des zu analysierenden Analyten dotiert werden.
- 6.8.4.3 Blindwertkorrekturen für Messungen sollten durchgeführt werden, indem die tatsächlichen Konzentrationen der Probe und der Blindprobe über die jeweiligen Geräteanzeigen zunächst einzeln berechnet und dann voneinander subtrahiert werden. Die Vorgehensweise bei der zuerst das Meßsignal der Blindprobe von dem Meßsignal der Meßprobe abgezogen und dann das Ergebnis anhand des Nettosignals des Meßinstrumentes berechnet wird, ist nicht zu empfehlen.
- 6.8.5 *Validierung* (vgl. auch CITAC CG1, Abschnitt 22 [1])
- 6.8.5.1 Seitens des Testlabors und seitens seiner Mitarbeiter besteht eine klare Verantwortlichkeit, das Vertrauen des Kunden oder des Nutzers der bereitgestellten Daten zu rechtfertigen. Dies hat dadurch zu geschehen, dass verlässliches Datenmaterial zur Verfügung gestellt wird, welches zur Lösung des analytischen Problems geeignet ist. Dies impliziert, dass hausintern entwickelte Methoden in angemessener Weise validiert, dokumentiert und vor ihrer Verwendung freigegeben werden. Die Validierung für routinemäßige Arbeiten ist normalerweise recht einfach, kann aber teuer und zeitaufwendig sein. Für Methoden, die im Laufe einer F&E-Arbeit angewendet oder entwickelt worden sind, ist die Validierung ebenso wichtig, aber weniger einfach. Hierfür ist eine allgemeine Anleitung durch EURACHEM [31] entwickelt worden.
- 6.8.5.2 Für die Beschreibung der Leistungsfähigkeit einer Methode bestehen verschiedene Möglichkeiten. Die Richtigkeit einer neuen Methode kann anhand einer bereits anerkannten (validierten) Methode überprüft werden. Die Wiederholpräzision der Methode kann mit Hilfe von Referenzmaterialien und die Vergleichspräzision kann durch Interlabor-Vergleiche beurteilt werden. Im Bereich von F&E bestehen viele dieser Wahlmöglichkeiten nicht. Die Mittel zur Durchführung einer Validierung können auf die Verwendung hausinterner Referenzmaterialien und die Einschätzungen der Messunsicherheiten durch Anwendung des Fehlerfortpflanzungsprinzips, wobei man sich auf ein fundiertes Verständnis der theoretischen Grundsätze der Methode und die praktische Erfahrung der wissenschaftlichen Mitarbeiter verlassen muß, beschränkt sein.
- 6.8.5.3 Ein geeigneter Grundprozess zur Behandlung von Datenmaterial sollte auch die Validierung des Gesamtverfahrens umfassen. Dies bedeutet die Berücksichtigung der Evaluierung verschiedener Leistungsmerkmale der Methode und ihrer Eignung in Bezug auf die analytischen Erfordernisse. Hierbei handelt es sich um die Berücksichtigung von Parametern wie z.B. Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze, dynamischer Messbereich, Empfindlichkeit, Wiederholpräzision (gleicher Analytiker, gleiches Gerät, gleiches Labor, gleicher Tag, Vergleichspräzision (unterschiedliche Analytiker, unterschiedliche Geräte, unter-

schiedliche Laboratorien, anderer Tag), Genauigkeit* (Abweichung vom wahren Wert) und andere Eigenschaften (z.B. Robustheit der Methode).

- 6.8.5.4 Das erforderliche Ausmaß einer Validierung und die hierfür aufzuwendende Mühe ist vom beabsichtigten Gebrauch einer Methode oder Technik abhängig. Dort, wo neue Methoden oder Techniken (oder solche, die selten angewendet werden) zur Anwendung kommen, rechtfertigen die Kundenforderungen nach einer verlässlichen Methodik in manchen Fällen umfangreiche Bemühungen um die Validierung. In vielen Situationen ist jedoch eine umfassende Validierung nicht notwendig oder möglich. Hier muß das professionelle Beurteilungsvermögen des Analytikers darüber entscheiden, welche Grundprozesse gesondert untersucht werden müssen und welche Leistungen anderer Grundprozesse anhand vergleichbarer Systeme abgeschätzt werden können. Das Ausmaß der Validierung und die hieraus resultierenden Folgen im Hinblick auf Zeit und Kosten ist eines der Kernthemen, über das sich Analytiker und Kunde verständigen müssen, wenn eine Methodenentwicklung in Auftrag gegeben wird.
- 6.8.5.5 Es wird allgemein davon ausgegangen, dass F&E einen gesteigerten Aufwand zur Validierung erfordert, da selten angewandte oder völlig neue Verfahren oder Methoden zur Anwendung kommen. Der oben beschriebene Ansatz der Strukturierung in Verfahrenseinheiten eröffnet die Möglichkeit der Kombination der einzelnen Arbeitsschritte zu unterschiedlichsten Meßmethoden. Wenn diese Einheiten einzeln validiert werden können, ermöglicht dies eine Abschätzung der Gesamtleistungsfähigkeit der kombinierten Module und bedingt nur noch einen Minimalaufwand für weitere Validierung oder Verifizierung. Es ist nicht notwendig, alle Verfahrenseinheiten für jeden möglichen Analyten zu definieren, sondern es reicht aus, dies für eine Gruppe von Analyten mit ähnlicher Matrix durchzuführen.
- 6.8.5.6 Idealerweise sollten Studien zur Wiederfindung für jeden Analyten einzeln durchgeführt werden. Dies kann durch Verwendung einer der Probenmatrix ähnlichen synthetischen Matrix oder durch Zugabe des Analyten zu einem Aliquot der Teilprobe (Aufstocken) und nachfolgender Bestimmung der erhöhten Konzentration geschehen. Der Wiederfindungsfaktor hängt häufig stark von der Matrix der Probe ab. Hinweise auf akzeptable Wiederfindungsraten für ähnliche Analyt/Matrix-Kombinationen sind in der Literatur verfügbar. Ob Ergebnisse im Falle von nicht-quantitativen Wiederfindungen zu berichtigen sind, ist Thema intensiver Diskussion [32], im Zweifelsfalle sollten jedoch die Wünsche des Kunde berücksichtigt werden. Berichte sollen deutlich darauf hinweisen, ob Daten aufgrund nicht-quantitativer Wiederfindungen korrigiert wurden.
- 6.8.5.7 Idealerweise sollten in analytischen Verfahren Matrixeffekte ermittelt werden, so dass Blindwertkorrekturen ordnungsgemäß durchgeführt werden können. In der analytischen F&E ist die Suche nach systematischen Fehlern jedoch von größerer Bedeutung, da in diesem Bereich hierüber *per se* sehr wenig bekannt ist. Systematische Fehler sollten wann immer ermittelt und wenn möglich beseitigt werden.
- 6.8.5.8 Es ist darauf hinzuweisen, dass die Validierung von Analysenmethoden auf unterschiedlichen Niveaus erfolgen kann. Die Analyse von zertifizierten Referenzmaterialien mit ähnlicher Matrix wie die der Meßproben liefert das höchste Maß an Vertrauen für hausinterne

*Anmerkung des Übersetzers: Gemeint ist Richtigkeit (*trueness*); im englischen Text ist fälschlicherweise *accuracy* verwendet.

Validierungen. Wenn die erhaltenen Meßergebnisse innerhalb des angegebenen Vertrauensintervalls liegen, ist das gesamte Analysenverfahren unter Kontrolle und alle enthaltenen Verfahrenseinheiten sind automatisch von der Validierung eingeschlossen. Dies bedeutet, dass sowohl eine weitergehende Validierung der Methode oder des Gerätes als auch die Erfüllung anderer, eher formeller Forderungen nicht erforderlich ist. Weitere Mechanismen der Validierung sind nachfolgend in Reihenfolge absteigender Sicherheit beschrieben:

- Teilnahme an Laborvergleichsversuchen
- Durchführung einer begrenzten Anzahl von Kontrollanalysen der Probe in einem anderen Testlabor
- Anwendung mehrerer Methoden, die jeweils unterschiedliche Interferenzmöglichkeiten aufweisen und Erzielen ein und desselben Ergebnisses
- Mehrfachbestimmung einer hausinternen Probe mit bekanntem Gehalt

6.8.6 *Messunsicherheit* (vgl. auch CITAC CG1, Abschnitt 21 [1])

6.8.6.1 Die Meßunsicherheit sollte in einer allgemein üblichen, in sich schlüssigen und einfach zu interpretierenden Art und Weise ermittelt und angegeben werden. Eine detailliertere Anleitung zu diesem Thema ist von EURACHEM [32] veröffentlicht worden. Wenn angebracht, sollte die Meßunsicherheit zusammen mit dem Meßergebnis angegeben werden, so dass der Nutzer das mit dem Ergebnis verbundene Vertrauensmaß selbst beurteilen kann.

6.8.6.2 Den größten Einfluß auf die Meßunsicherheit haben normalerweise die Probennahme und die Genauigkeit der Bestimmung der Wiederfindungsfaktoren. Beiträge zur Meßunsicherheit aufgrund der Leistungsmerkmale der Meßgeräte sind im allgemeinen weniger bedeutend.

7 **QUALITÄTSELEMENTE VON ANALYTISCHEN AUFGABEN**

7.1 **Vorbereitung und Planung vor Arbeitsbeginn**

7.1.1 *Aufgabendefinition und Projektplanung*

7.1.1.1 Planung und Vorbereitung sind ein kritischer Teil der analytischen F&E, vor allem dort, wo neue analytische Methoden entwickelt werden oder eine umfangreiche Validierung generischer Methoden erforderlich ist. Der in die Planung einzubringende Aufwand hängt von der Komplexität und den Erfordernissen der Arbeit, der vorhandenen Erfahrung, dem Anteil des Unbekannten oder Neuartigen an der Gesamtaufgabe, der Anzahl der beteiligten Personen oder Organisationen, den Ausgaben für neue Ausstattung, den Folgen, die aufgrund falscher Ergebnisse entstehen würden, der Dauer der Arbeiten, Terminvorgaben, usw. ab. Ein wie in Anhang B abgebildetes Fließdiagramm kann bei der Planung hilfreich sein. Als Faustregel gilt, dass der erforderliche Planungsumfang umso höher ist, je risikoreicher eine Arbeit ist. Deshalb ist bei der Kostenermittlung für eine Projektarbeit die richtige Abschätzung der benötigten Ressourcen für die Planung oder die nachfolgenden Management-Phasen wichtig. Die Struktur des Projekts sollte hinreichend flexibel sein, um das kreative Lösen von Problemen zu ermöglichen. Das Projektteam ist für die Pla-

nungsaktivitäten innerhalb des Projektes und die Bereitstellung der erforderlichen Ressourcen verantwortlich. Dies umfaßt die folgende Aktivitäten:

- Festlegung des Umfangs der Aufgabenstellung
- Planung von Meilensteinen
- Festlegung der Ziele
- Bereitstellung von Ressourcen und Kostenermittlung
- Überwachung der Verträge
- Überwachung der Finanzen
- Änderungs-Management
- Kundenbeziehung

7.1.1.2 Die erste Phase der Planung besteht in der Definition der Aufgabenstellung. Hierbei sollten für weiteres, detaillierteres Planen oder die Beurteilung der Tragfähigkeit des Vorgehens hinreichend Informationen gesammelt und bereitgestellt werden. Entscheidungskriterien bezüglich des Durchführens oder Nicht-Durchführens von Maßnahmen sollten so früh wie möglich in die Projektstruktur eingearbeitet werden. Die Herstellung einer guten Beziehung zum Kunden ist von wesentlicher Bedeutung, um sicherzustellen, dass der Arbeitsauftrag in ausreichender Weise definiert wird, und so die Chancen für ein produktives Projektergebnis maximiert werden. Die Definition der Aufgabenstellung kann folgende Aktivitäten umfassen:

- Art des Problems, mit dem sich die Arbeit befaßt, unter Berücksichtigung der Kundenforderungen
- Absichten, Ziele, erwartete Informationen, Verwendungszweck der Ergebnisse/Daten, beabsichtigter Gebrauch der Informationen
- Art des Materials/des Produktes/der Matrix, die analysiert werden soll/verfügbare Materialmenge/Sicherheitsüberlegungen
- Probennahmeverfahren/Probennahmepläne, statistische Methoden
- zu analysierenden/bestimmenden Elemente/Spezies/Meßgrößen/Eigenschaften
- Methodologie, anzuwendende generische Methoden, zerstörungsfreie bzw. nicht-zerstörungsfreien Methoden
- erforderliche Genauigkeit (oder Präzision, Bias, usw. sofern angemessen) und zugehörige Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der Ausstattung
- Validierungsverfahren und Verwendung von Referenzmaterialien, Standards, Referenzmethoden
- Zeitpunkt des Arbeitsabschlusses
- verfügbare Ressourcen (Personal, Ausstattung)
- erwartete Durchführung von Unteraufträgen
- wo erforderlich, Erfolgs- bzw. Mißerfolgskriterien
- erwartete/zulässige Kosten und Ausgaben
- für die Definition und Ausführung des Auftrages erforderliche Bezugnahme auf Forschungsarbeiten und Literaturübersicht
- erforderliches Vertraulichkeitsmaß
- Erfordernisse und Regelung der Archivierung
- Regelung des geistigen Eigentumsrechtes
- mögliche Strategien der Verbreitung und Verwertung.

7.1.1.3 Zur Definition des Arbeitsauftrages kann ein Fragebogen benutzt werden. Für das im Anhang C abgebildete Beispiel wurde ein Fragebogen aus der Routinearbeit überarbeitet. Man beachte, dass dieser nicht vollständig ist, sondern nur einen Teil der zu behandelnden Fragestellungen beinhaltet.

7.1.1.4 Wenn nur eine begrenzte Anzahl von Proben zur Verfügung steht, ist es von besonderer Bedeutung, über eine klare Strategie zu verfügen, bevor mit der Arbeit begonnen wird. Hier ist die Anwendung zerstörungsfreier Methoden in Betracht zu ziehen.

7.1.2 *Projektplanung und Forschungsplan*

7.1.2.1 Sobald die Definition der Aufgabenstellung abgeschlossen ist, kann die Erstellung eines Forschungsplanes oder mehrerer Forschungspläne erfolgen. Dabei sollte das Labormanagement den Kunden und die Labormitarbeiter von Anfang an einbeziehen, um sicherzustellen, dass das abgeschlossene Projekt den Kundenerfordernissen bestmöglich gerecht wird, dass es technisch durchführbar ist und dass im vorgegebenen Zeitrahmen die erforderlichen Ressourcen verfügbar sind. Das Projekt sollte eine Struktur aufweisen, die die Überwachung des Projektfortschritts ermöglicht. Dazu gehören die logische Abfolge von Teilaufgaben oder Arbeitspaketen, die Festlegung von Entscheidungspunkten, an denen die Arbeitsrichtung bei Bedarf geändert werden kann, und Kontrollpunkte für das Erreichen von Teilerfolgen (Meilensteine, Zielzeitpunkte). Alle vertraglichen oder technischen Fragestellungen sollten vor Beginn der analytischen Arbeiten geklärt sein. Insbesondere bei komplexen Arbeitsabfolgen kann der Gebrauch eines Fließdiagramms wie in Anlage B abgebildet, eines Entscheidungsbaumes oder eines anderen Diagramms das Verfahren verdeutlichen.

7.1.2.2 Der Forschungsplan definiert:

- **Zielsetzungen:** Festlegung eindeutiger End- (und wo erforderlich auch Zwischen-) Ziele (meßbare Zielsetzungen einschließlich Entscheidungskriterien bezüglich des Durchführens oder Nicht-Durchführens von Maßnahmen, Akzeptanz-Kriterien).
Festlegung, welche Fragen in den jeweiligen Phasen beantwortet werden sollen und welche zugehörigen Ergebnisse/Daten zur Beantwortung erforderlich sind.
- **Strategien:** Skizzierung der in den verschiedenen Phasen zu verfolgenden Strategien. Wo erforderlich, Unterteilung der Aufgaben in handhabbare, definierte Arbeitspakete (Verfahrenseinheiten) mit konkreten Zielsetzungen.
- **Ressourcen:** Definition der in den jeweiligen Phasen benötigten Ressourcen (Personal, Ausstattung, Einrichtungen, Verbrauchsmaterial).
- **Zeitplan:** Definition von Beginn und Ende des Projektes, Stichtagen für das Erreichen von Zwischenzielen und des kritischen Pfades zur Beendigung der Arbeiten.

7.1.2.3 Forschungspläne sollten die vorgegebenen Aufgaben so detailliert wie notwendig definieren. Bezüglich gesonderter Aufgaben kann der Plan in einem einfachen Eintrag in einem Notizbuch oder Formular bestehen. Größere, komplexere Aufgaben oder Aufgaben, in

denen Zeit und Kostenzwänge bestehen oder risikoreiche oder bedeutende Investitionen von dem Ergebnis der Arbeit abhängen, erfordern einen detaillierteren Plan. Falls erhebliche Zweifel bestehen, dass die Arbeit erfolgreich auf einem einzelnen Weg abgeschlossen werden kann, sollten Alternativpläne definiert werden.

7.1.2.4 Ein Arbeitspaket besteht typischerweise aus einem abgegrenzten Arbeitsstück mit:

- festgelegten Zeiten/Datumsangaben für Beginn und Abschluss der Arbeit
- notwendigen Startbedingungen (insbesondere, wenn das Arbeitspaket Teil einer Reihe von Arbeitspaketen ist)
- einem Ziel (dessen Erreichen den erfolgreichen Abschluß des Arbeitspaketes kennzeichnet)
- einem Budget, das finanzielle, zeitliche und sonstige Beschränkungen von Ressourcen beinhaltet
- der Information über etwaige besondere Erfordernisse bezüglich Ressourcen
- einer Beschreibung der jeweiligen Aufgabe und Verantwortlichkeiten der beteiligten Mitarbeiter auf allen Ebenen vom Management bis hin zum Techniker
- einer Beschreibung der Berichterstattung über Fortschritte und Erreichen des Zieles.

7.1.2.5 Meilensteine sind (üblicherweise) am Ende eines Arbeitspaketes liegende Punkte, an denen eine Beurteilung und Entscheidung erfolgt. Ihre Festlegung erfolgt normalerweise im Zeitrahmen des Gesamtprojektes. Es sind Punkte, an denen über Fortsetzung, Abbruch oder Wahl eines bestimmten Pfades im Arbeitsplan zur Ergreifung weiterer Maßnahmen entschieden wird. Wenn erforderlich, sollte der Kunde in wichtige Entscheidungen einbezogen werden.

7.1.2.6 Zur Unterstützung von Projektplanung und -kontrolle [33] stehen eine Reihe von Hilfsmitteln zur Verfügung. Diese beinhalten:

- Balken-Diagramme(Gantt-Diagramm)
- PERT-Diagramm (engl.: Programme Evaluation and Review Technique, Technik zur Programmabschätzung und -überprüfung)
- CPM (engl.: Critical Path Method, Methode des kritischen Pfades).

7.1.3 *Ressourcenverwaltung einer Aufgabe*

7.1.3.1 Große Projekte oder Projekte mit mehreren Aufgabenstellungen werden unter Umständen unter Einbeziehung von Wissenschaftlern aus verschiedenen Abteilungen des Labors und möglicherweise von spezialisierten Unterauftragnehmern durchgeführt. Hier hat das Projektmanagement die besonders wichtige Aufgabe, sicherzustellen, dass das Projektteam reibungslos zusammenarbeitet, und dass alle Gruppenmitglieder sich Ihrer Aufgaben und Verantwortlichkeiten bewußt sind. Besonderes Augenmerk sollte auf folgenden Punkte gerichtet werden:

- Festlegung der Hierarchie des Projektmanagements einschließlich der Bestimmung von Arbeitsbereichsleitern und Definition der Kompetenzen und Verantwortlichkeiten aller Gruppenmitglieder

- Einbeziehung aller zu dem Projekt gehörigen Mitarbeiter (einschließlich des Kunden) bei der Definition der Aufgaben und Arbeitsaufträge und bei der Planung des Projektes
- Festlegen eindeutiger Aufgaben und Zielen, die anspruchsvoll aber erreichbar sind
- frühzeitige Absprache mit dem Management von Spezialisten in anderen Abteilungen oder Organisationen, die an dem Projekt beteiligt sind. Ungeklärte Fragen bezüglich Prioritäten und Arbeitsbelastung sowie Budgetbeiträgen beeinträchtigen häufig die Gruppenarbeit.
- Kommunikation: In angemessenen Abständen sind Besprechungen zum Austausch von Informationen, zur Problemlösung, Beratung, Berichterstattung, Koordination und Entscheidungsfindung durchzuführen.

Auch bei kleineren, einfacheren Projekten können und sollten dieselben Grundsätze in einer angepaßten Form angewandt werden.

7.1.3.2 In der Planungsphase kann die Ressourcenverwaltung folgende Punkte umfassen:

- Abwägung der für das Projekt erforderlichen Fähigkeiten und Einrichtungen durch Vergleich mit dem Verfügbaren, sowie Pläne zur Abdeckung etwaiger Mängel. Dies beinhaltet besondere Betrachtung von Umweltschutz, Spezialausrüstung und -reagenzien, Schutzkleidung, Dekontaminationsverfahren
- Kostenermittlung des geplanten Personaleinsatzes und für Einrichtungen sowie das Festsetzen von Budgets für die verschiedenen Teile des Gesamtprojektes (Zeit- und Finanzplan)
- Aufstellen eines Arbeits-Zeitplanes in Übereinstimmung mit den Kundenforderungen unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von Personal und Einrichtungen in den jeweiligen Phasen
- Verfügbarkeit und Bereitstellung von Ressourcen für festgelegte Aufgaben und/oder vereinbarte Zeitpunkte/Entscheidungspunkte (z. B. Meilensteine) unter Einbezug der Ressourcenverteilung in den Projektplänen
- Definition eines Systems zur Überwachung des Zeit- und Ressourceneinsatzes im Projekt
- Identifizierung potentieller Probleme bei der Entsorgung von Proben, Reagenzien und durch die Arbeit kontaminierter Gerätschaften.

7.2 Während des Arbeitsablaufs

7.2.1 Überwachung des Arbeitsablaufs / Kontrollauswertung

7.2.1.1 Arbeitsfortschritt und Stand der Ausgaben sollten durch Vergleich der abgeschlossenen Arbeiten und verbrauchten Ressourcen mit den geplanten Budgets zu passenden Zeitpunkten, typischerweise in regelmäßigen Abständen oder bei Erreichen eines Meilensteins, kontrolliert werden. Informelle Überprüfungen sollten durch die Labormitarbeiter jeweils gemäß dem Arbeitsfortschritt durchgeführt werden. Unerwartete Schwierigkeiten oder Ergebnisse sowie größere Abweichungen von Zielvorgaben können außerordentliche Überprüfungen und Zwischenberichte verbunden mit Neuplanung der Arbeit und Neuverteilung der Ressourcen erfordern.

7.2.1.2 Mitteilungen an das Labormanagement oder den Kunden über Fortschritte sollten in Form und Zeitabständen den Vereinbarungen der Planungsphase entsprechen. Typischerweise enthalten diese Berichte folgende Punkte:

- Überprüfung und Bewertung der Projektpläne
- Angaben, ob die Arbeiten planmäßig verlaufen und ob die gesetzten Ziele rechtzeitig/verspätet oder überhaupt erreicht werden
- Bericht über den technischen Fortschritt unter Angabe von abgeschlossenen Arbeiten und Mißerfolgen/Rückschlägen
- Information über die Ressourcen.

7.2.1.3 Effektives Projektmanagement erfordert klare und umfassende Fortschrittsberichte und Aufzeichnungen über Labordaten und Beobachtungen bezüglich Meilensteinen oder Zielen. Dadurch wird erreicht, dass während des Projektes gefällte Entscheidungen und entsprechende Gründe leicht verständlich sind und Laborarbeiten und Ergebnisse falls erforderlich wiederholt werden können. Die Aufzeichnungen umfassen Laborbücher, Computerausdrucke, Gerätebücher mit Angabe aller Aktivitäten, Arbeitsbedingungen und Geräteeinstellungen, Beobachtungen während der experimentellen Arbeit sowie Begründungen für taktisches Vorgehen und/oder Änderungen von Plänen.

7.2.1.4 Letztendlich sollte das Niveau der aufgezeichneten Daten den Anforderungen des Kunden, Richtlinien für wissenschaftliche Veröffentlichungen, veröffentlichten Standardmethoden oder anderen Erfordernissen wie zum Beispiel Patenten oder Lizenzen, entsprechen. Die Aufzeichnungen sollten anderen Wissenschaftlern die Wiederholung der Experimente und die Erarbeitung vergleichbarer Daten ermöglichen. Deswegen gelten folgende Kriterien:

- Aufzeichnung aller experimentellen Details, Beobachtungen und Daten, die für die etwaige Wiederholung der Arbeiten erforderlich sind
- Aufzeichnungen sollten zeitnah erfolgen und so aktuell wie möglich gehalten werden
- Aufzeichnungen sollten zu den jeweiligen Proben, Aufgabenstellungen oder Projekten, Personen und Zeiten rückverfolgbar sein
- Aufzeichnung auch über Einzelheiten bei erfolgloser Arbeit – im Bereich F&E ist die Berichterstattung sowohl über Mißerfolge als auch Erfolge wertvoll.

7.2.2 *Verifizierung von Daten*

7.2.2.1 Die Verifizierung von Daten dient der Prüfung, ob eine neue oder übernommene Methode übereinstimmende Ergebnisse für eine bestimmte Probe hervorbringt. Falls die Ergebnisse nicht mit bekannten Daten übereinstimmen, muß das Analysenverfahren so lange verbessert werden, bis die erforderliche Übereinstimmung erreicht ist. Das Management sollte sich darüber bewußt sein, dass die Kosten für die Validierung von Daten und Methoden einen bedeutenden Teil der Gesamtkosten von F&E- Arbeiten darstellen.

7.2.2.2 Die in Abschnitt 6.8.1 aufgelisteten Grundoperationen können sich gegenseitig beeinflussen, tragen aber einzeln zur Streuung von Ergebnissen bei. Eine schrittweise Verifizierung kann oft unpraktisch sein, obgleich die Untersuchung bestimmter Leistungseigenschaften bestimmter Phasen der Arbeitsabfolge durchaus machbar und nützlich sein kann. Im Bereich von F&E kann die Plausibilität von Daten entweder durch den Gebrauch von

Literaturdaten, theoretische Betrachtungen oder durch speziell hergestellte Referenzmaterialien und Modellsubstanzen überprüft werden.

7.2.3 *Richtungswechsel*

Wo eine Prüfung der Arbeit zeigt, dass eine bestimmte Vorgehensweise wahrscheinlich erfolglos sein wird, müssen Ziele und/oder gewählte Strategien und Aufgaben geändert werden. Eine solche Änderung kann bereits in der Planung vorhergesehen worden sein. Änderungen sollten wo erforderlich mit dem Kunden abgesprochen und in einem Bericht begründet werden.

7.3 **Nach Abschluss der Arbeiten**

7.3.1 *Überprüfung des Erreichten*

7.3.1.1 Die abgeschlossene Arbeit sollte zur Auswertung des Erreichten durch das Management überprüft werden. Die in allen Phasen des Projektes gesammelten Erfahrungen können für die zukünftige Planung und Durchführung ähnlicher Arbeiten genutzt werden. Der Abschlußbericht deckt typischerweise folgende Punkte ab:

- Aspekte der technische Errungenschaften, wie zum Beispiel Abweichung der Ergebnisse von Zielen, auftretende Probleme und Vorgehensweisen zur Lösung, Brauchbarkeit der Ergebnisse
- Einhaltung der im Budget veranschlagten Kosten und Zeitvorgaben einschließlich Erläuterungen zu Abweichungen, Zuordnung von Ausgaben zu technischen Errungenschaften
- Arbeitsqualität der einzelnen Projektmitarbeiter
- Konsequenzen des Projektes und Ergebnisse für das Labor (Organisation, Personal, Ausrüstung, Methoden und Verfahren, Möglichkeiten der Verbreitung und Verwertung)
- Kundenzufriedenheit.

7.3.1.2 Die Bewertung des Erreichten kann durch eine Begutachtung durch externe Experten (peer review), z. B. bei Veröffentlichung von Daten in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, oder durch ein Audit von dritter Seite ergänzt werden.

7.3.2 *Berichterstattung, Technologietransfer und Veröffentlichung*

7.3.2.1 Über F&E- Arbeiten kann auf unterschiedliche Weise Bericht erstattet werden. In erster Linie sollte der Bericht für den Kunden in der vorher vereinbarten Form abgefaßt werden und in einer Sprache geschrieben sein, die der Kunde leicht verstehen kann. Der Bericht sollte ausreichend Informationen enthalten, um dem Kunden bzw. einem späteren Anwender oder Begutachter des Berichts das Nachvollziehen der Argumente und gegebenenfalls das vollständige oder teilweise Wiederholen der experimentellen Arbeit und Erarbeiten vergleichbarer Ergebnisse zu ermöglichen. Folgende Punkte sollten besonders beachtet werden:

- die Bedeutung der Meßergebnisse sollte durch die Art der Berichterstattens nicht verzerrt werden

-
- für das Runden von Zahlen und die Angabe von Dezimalstellen und signifikanten Ziffern sollten die entsprechenden Konventionen beachtet werden
 - die Angabe von Ergebnissen sollte, wo erforderlich, eine Schätzung der zugehörigen Meßunsicherheit und des entsprechenden Vertrauensintervalls beinhalten.

7.3.2.2 Im Vergleich zu wissenschaftlichen Veröffentlichungen enthalten Projektberichte typischerweise projektorientierte Informationen (technische oder finanzielle Angaben usw.), Schlußfolgerungen und Empfehlungen. Sie stellen die Untersuchungsergebnisse gewöhnlich in einer weniger technischen Art und Weise dar.

7.3.2.3 Die Verbreitung oder Verwertung der Arbeit ist dann von besonderer Bedeutung, wenn die Arbeit für ein breiteres Publikum interessante Daten, Beobachtungen, neue Methoden, Techniken oder neues Wissen liefert. Die Verbreitung und Verwertung kann in unterschiedlicher Form erfolgen: Vorträge, Veröffentlichungen in Fachzeitschriften, Patente, Lizenzen, Standards oder Ausbildungsmaterial. Die Genehmigung zur Verbreitung oder Verwertung ist vom Labor, vom Kunden oder von sonstigem Besitzer des geistigen Eigentumes einzuholen. Wenn Aussicht auf eine Übernahme der neuen Methode in größerem Umfang besteht, kann eine weitergehende Beurteilung der Leistungsfähigkeit, z. B. durch kooperative Studien, erforderlich sein. Die Methodik muß eindeutig und ausreichend detailliert beschrieben sein, um anderen das Nachvollziehen der Argumente und die Wiederholung der Arbeit zu ermöglichen, da anderenfalls die Glaubwürdigkeit nachteilig beeinflusst werden kann.

7.3.3 *Archivierung*

7.3.3.1 Archivierung umfaßt hauptsächlich das sichere Lagern von Proben, analytischen Aufzeichnungen, Ergebnissen, Methoden und anderen Informationen für eine spätere Wiedergewinnung und Verwendung. Die jeweilige Archivierungsmethode und der Aufbewahrungszeitraum hängen vom Grund und dem Objekt der Aufbewahrung ab. Aufbewahrung kann aufgrund verschiedener Gründe erforderlich sein:

- gesetzliche oder behördliche Anforderungen
- Anforderungen des Kunden oder einer anderen externen Stelle (z.B. Akkreditierungsstelle)
- Verifizierung früherer Arbeiten und Verfahren in einer späteren Phase des Projektes
- Validierung von Methoden und Ergebnissen nach Abschluß der Laborarbeiten sowie der Berichterstattung/Veröffentlichung
- Eignungsprüfungen oder gemeinschaftliche Prüfung von Proben
- Kundenanfragen nach der Berichterstattung oder Überprüfung durch externe Fachkollegen*
- Probleme im Zusammenhang mit der Wiederholung einer Arbeit oder von Ergebnissen
- Technologietransfer
- Aufbewahrung der Informationen nutzt dem Labor.

* Anmerkung des Übersetzers: Aus dem englischen Text wird nicht deutlich, wie die Reihenfolge der Maßnahmen ist.

- 7.3.3.2 Proben sollten normalerweise so lange aufbewahrt werden, bis ausgeschlossen werden kann, dass erneutes Testen erforderlich sein wird oder die Proben so an Qualität verloren haben, dass eine erneutes Testen sinnlos wäre (es sei denn, die Zersetzung der Proben ist Teil der Untersuchungsarbeit).
- 7.3.3.3 Ein effektives Archivierungssystem gibt einen vollständigen Überblick über den Inhalt und ermöglicht das schnelle Auffinden der gesuchten Gegenstände. Es empfiehlt sich die Nutzung einer Datenbank mit Suchfunktionen. Diese bietet Schutz bei Krankheit, Tod oder sonstigen Verlust des Fachpersonals und trägt durch Verhinderung unerwünschter Wiederholung bereits durchgeführter Arbeiten bei, Zeit und Geld einzusparen.
- 7.3.3.4 Wenn nicht ausreichend Archivraum zur Verfügung steht, kann Schriftmaterial gewöhnlich in elektronischer oder fotografischer Form archiviert werden. Sicherheitskopien sollten in räumlich entfernten, feuersicheren Lagern aufbewahrt werden. Die gleichzeitige Nutzung oder das Verbot unterschiedlicher Medien in verschiedenen Bereichen ist von den Gegebenheiten abhängig.
- 7.3.3.5 Die Aufbewahrung von Daten, Berichten und anderen nützlichen Informationen sollte in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Vorgaben und den Erfordernissen des Kunden erfolgen.

8 EXTERNE VERIFIZIERUNG

8.1 Gründe und Möglichkeiten

Ein Labor kann die Qualität seiner Arbeit durch interne Begutachtung überwachen. Eine externe Begutachtung kann für folgende Aspekte von Nutzen sein:

- Demonstration der Qualität der eigenen Arbeit gegenüber Kunden, Aufsichtsbehörden, Geldgebern oder anderen externen Beteiligten
- Vergleich des eigenen Qualitätsniveaus mit anderen zur Ermittlung von Verbesserungsmöglichkeiten.

Die Anwendung eines strukturierten Qualitätssicherungssystem und dessen Gebrauch zur Steuerung der Leistungsfähigkeit stellt für ein Routinelabor ein einfaches Verfahren dar. Die inhaltlich ständig wechselnde Arbeit in einem F&E-Labor hingegen erfordert einen flexibleren und weniger bürokratischen Ansatz. Es besteht die weit verbreitete Ansicht, dass die fehlende Flexibilität konventioneller, formeller Qualitätssicherungssysteme und die damit verbundenen externen Begutachtung die in F&E erforderliche geistige und praktische Kreativität einschränken. Für die externe Begutachtung in F&E stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Auswahl:

- formelle Begutachtung entsprechend einem konventionellen Qualitätsstandard (ISO Guide 25, ISO 9000 und Gute Labor Praxis)
- Benchmarking (s. S. 32)
- Besuch von Arbeitsgruppen und Begutachtung (peer review) von Veröffentlichungen
- Einordnung von Labors in eine Rangordnung
- externe Qualitätsprüfung.

8.2 Formelle Begutachtung anhand konventioneller Qualitätsstandards

8.2.1 *ISO Guide 25* [3]

8.2.1.1 Der ISO Guide 25 ist der traditionell bevorzugte Weg für Routinelabors. Die formelle Akkreditierung nach von diesem Guide abgeleiteten Standards ermöglicht eine unabhängige Begutachtung nach objektiven Kriterien, ob ein Labor die Kompetenz zur Durchführung bestimmter Kalibrierungen oder analytischer Messungen besitzt. Die Begutachtung spezifischer Meßmethoden wird von Fachkollegen anderer Organisationen durchgeführt, die bezüglich dieser Messungen über entsprechende Fachkenntnis verfügen und die technische Validität der angewandten Verfahren beurteilen können. Die Akkreditierung wird aufgrund der jeweiligen Kompetenz des Labors bei der Durchführung von Messungen gewährt. Die Akkreditierung schließt weder Randgebiete, wie administrative Vorgänge, die mit den Messungen nichts zu tun haben, noch den vielleicht wichtigeren Gesichtspunkt der fachkundigen aber trotzdem subjektiven Interpretation von Meßergebnissen ein. Die Akkreditierung kann die Verlässlichkeit eines Meßergebnisses nicht garantieren. Sie liefert jedoch die Bestätigung, dass die Bedingungen, unter denen die Messung durchgeführt wurden, die Wahrscheinlichkeit für die Zuverlässigkeit der Messung maximiert. Selbst dort, wo kein förmlicher Nachweis der Übereinstimmung mit dem ISO Guide 25 vorliegt, bietet dessen Beachtung den Laboratorien noch ein sehr nützliches Modell der technischen Qualitätssicherung zur Regelung der Qualität von F&E-Arbeit.

8.2.1.2 Da die Akkreditierung auf der Grundlage bestimmter Meß- oder Prüfverfahren gewährt wird, ist die Anwendung auf F&E derzeit schwierig und teuer. Die 1998 überarbeitete Version des ISO Guide 25 beinhaltet viele Aspekte des ISO 9001 [34]. Die im ISO Guide 25 verwendete Definition von F&E entspricht jedoch nicht notwendigerweise der im vorliegenden Dokument verwendeten Definition*. Theoretisch kann eine aus objektiven, nicht routinemäßigen Messungen bestehende F&E-Arbeit, die vollständig dokumentiert und validiert werden kann, formell akkreditiert werden, vorausgesetzt das Labor hält dies für wirtschaftlich sinnvoll.

8.2.1.3 Manchmal ist eine Akkreditierung für eine Gruppe von Prüfungen (Prüfarten) anstatt für einzelne, spezifische Prüfungen möglich. Dies gilt insbesondere dann, wenn das fragliche Labor über ein anerkanntes Qualitätssicherungssystem und über ein hohes Niveau an nachgewiesener Fachkunde bezüglich dieser Gruppe von Prüfungen verfügt. Es müßte möglich sein, diese Akkreditierung auf ganze Typen von Prüfarten auszudehnen (vgl. Anhang D). Ob Akkreditierung auch für die in Abschnitt 6 beschriebenen Grundoperationen gewährt werden könnte, kann nur gemutmaßt werden. Obwohl es sich dabei um eine logische Fortentwicklung des Prinzips der Akkreditierung von Prüfarten handelt, akkreditieren die Akkreditierungsstellen derzeit nur ganze Tests und nicht einzelne Module eines Prüfverfahrens. Anhang D beschreibt einige Vorschläge, wie die Akkreditierung von F&E-Arbeit über Prüfarten erlangt werden könnte.

8.2.2 *ISO 9001* [5].

8.2.2.1 Der Standard ISO 9001 ist unspezifisch bezüglich der Ausführung technischer Arbeiten. Die Zertifizierungsbegutachtung zielt primär auf das Management von Abläufen und die

* Anmerkung des Übersetzers: Aus dem englischen Text ist nicht ersichtlich, auf was sich 'dieses Dokument' bezieht.

Begutachter haben normalerweise kein relevantes technisches Hintergrundwissen. ISO 9001 erfordert keine spezifische Begutachtung der Validität der Arbeit und ermöglicht es einem Labor, eigene Qualitätsstandards zu setzen. Die Vorzüge der Zertifizierung liegen demnach in der Begutachtung des Managements aller Abläufe; diese gewährleistet für sich alleine jedoch nicht die Validität der Arbeit.

8.2.2.2 Der wesentliche Vorzug der Anwendung des ISO 9001 im Bereich F&E liegt in der Nutzung für Organisationssteuerung und Aspekte des Projektmanagements der Arbeit. Es gibt keinen Grund, weshalb ein Labor für Organisation, Management und Ausführung von F&E-Arbeiten nicht nach ISO 9001 zertifiziert sein kann, wenn für die technische Seite der Arbeit die technisch relevanten Anforderungen des ISO Guide 25 zugrunde gelegt werden.

8.2.3 *Gute Labor-Praxis (GLP)* [6].

Ein Labor, das nach GLP (OECD Grundsätze der Guten Labor Praxis) arbeitet, muß nachgewiesen haben, dass es über ein Managementsystem und über Laborarbeitsanweisungen verfügt, die Dritten das Nachvollziehen jeder GLP entsprechenden Prüfung ermöglicht. GLP befaßt sich intensiv mit der Rückverfolgbarkeit der verwendeten Materialien, insbesondere der Prüfgegenstände, sowie mit der Qualität der Beschreibung analytischer Methoden. GLP befaßt sich als solches nicht mit den technischen Elementen der Qualitätssicherung, wie zum Beispiel Genauigkeit oder Präzision. Viele der in GLP geforderten Elemente des Laborsystems tragen jedoch erheblich zum Erreichen der technischen Qualität bei. Die Ursprünge der GLP gehen auf toxikologischen Testmethoden im Zusammenhang mit der Registrierung von Produkten zurück. Theoretisch gibt es jedoch keinen Grund, weshalb GLP nicht für alle Arten von Messungen angewandt werden kann. Die Eignung einer Arbeit für die formelle Anerkennung der Übereinstimmung mit den GLP-Richtlinien hängt von der Politik der nationalen Organe ab, die die Grundsätze der GLP in dem jeweiligen Land regeln.

8.3 Benchmarking

8.3.1 *Beschreibung*

Benchmarking ist ein ständiger, systematischer Verbesserungsprozeß, in dem ein Labor/eine Organisation seine eigenen Vorgehensweisen und Verfahren mit entsprechenden Aktivitäten in anderen Organisationen vergleicht. Dies kann auf unterschiedlichen Ebenen und mit verschiedenen Partnern (nicht notwendigerweise Laboratorien) geschehen, nämlich intern, extern, mit Wettbewerbern, mit Partnern ohne Wettbewerb sowie nach einem Höchststandard (die anerkannten Führer in dem jeweiligen Verfahren stellen die Messlatte dar, engl.: best-practice). Beim Benchmarking mit anderen Organisationen ist ein Verhaltenskodex zur Sicherzustellung eines effektiven, effizienten und redlichen Prozesses, der auch beide Parteien schützt, unerlässlich. Abb. 3 zeigt einen typischen Benchmarking-Prozess:

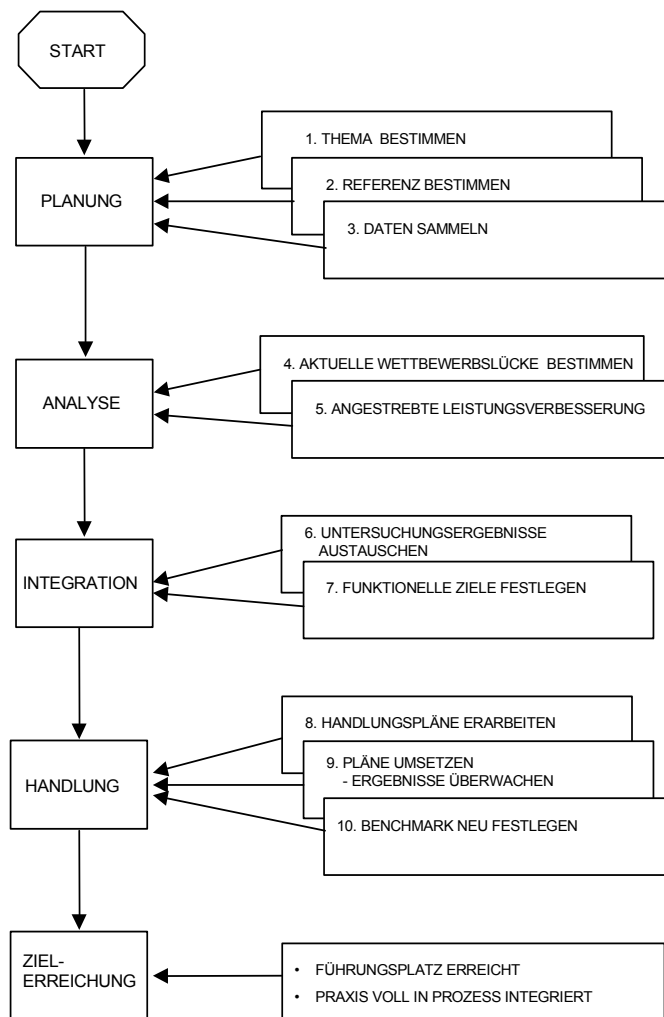


Abb.3: Benchmarking

8.3.2 Beispiele

- Extern: Ein Labor kann seine Beschaffungsverfahren durch Vergleich mit einer anderen Organisation, die für ihr gutes Beschaffungsverfahren bekannt ist, überprüfen
- Intern: Die Gruppe A in einem Labor akquiriert nur 10 % der möglichen Aufträge während Gruppe B desselben Labors 50 % akquiriert. Durch Vergleich mit dem Verfahren zur Auftragsakquisition von Gruppe B, sollte Gruppe A ihre Erfolgsquote bei der Akquisition von Aufträgen verbessern können.

8.4 Besuch von Gutachtergruppen und peer review

8.4.1 Diese Arten der Überprüfung beziehen in die Evaluierung eines Labors Gruppen von erfahrenen Fachkollegen ein, die wahrscheinlich aus ganz unterschiedlichen Bereichen kommen. Die Evaluierung kann entweder das Labor selbst oder die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit des Labors betreffen.

8.4.2 Im ersten Fall wird die Evaluierung wahrscheinlich anhand der festgelegten Ziele des Labors mit Schwerpunkt auf der Qualität der wissenschaftlichen Arbeit, der Mitarbeiter

und der Ausstattung durchgeführt. Die Prüfergruppen arbeiten typischerweise für im Bereich F&E tätige Förderinstitutionen und werden auch im akademischen Bereich gerne für Begutachtungen eingesetzt. Die Aufgabenbereiche variieren von Gruppe zu Gruppe, und es gibt keine allgemein anerkannten Kriterien, nach denen Begutachtungen durchgeführt werden. Folgende Bereiche können abgedeckt werden:

- Angemessene Ausbildung und Qualifikation der Mitarbeiter entsprechend ihren Aufgaben und Vertrautsein mit den Zielen ihrer Arbeit
- Bewußtsein des Personals für die Wichtigkeit von Veröffentlichungen in ihrem Fachgebiet
- Qualität und Verfügbarkeit der wissenschaftlichen Infrastruktur
- Angemessenheit der Ressourcen
- Ausmaß der wissenschaftlichen Zusammenarbeit
- Wirksamkeit von Technologietransfer
- Management des F&E- Programms
- Übereinstimmung der Projektorganisation mit Kundenbedürfnissen.

8.4.3 Der Vorteil der Prüfung durch besuchende Expertengruppen besteht in der Konzentration auf die Qualität der Wissenschaft. Die momentan praktizierte Umsetzung dieses Konzeptes hat jedoch auch Nachteile:

- Fehlen aufeinander abgestimmter und transparenter Prüfkriterien
- Tendenz zur rückblickenden Bewertung von Arbeiten
- Subjektivität der Prüfung und Anfälligkeit für Voreingenommenheit.

8.4.4 Begutachtungsbesuche anlässlich von Akkreditierung/Zertifizierung/Registrierung (vgl. oben) und Kundenbesuche stellen eine spezielle Unterart von Gutachtergruppen/peer review dar. Im Falle der Kundenbesuche fehlt den Besuchenden unter Umständen die technische Fachkunde in den betroffenen Fachgebieten.

8.4.5 Peer review, die Prüfung von Veröffentlichungen durch Fachkollegen, auch bekannt als Zitierungsanalyse, umfaßt:

- Begutachtung der Anzahl und der Qualität der vom geprüften Labor in der Fachpresse platzierten Veröffentlichungen
- Begutachtung der Anzahl der Zitierungen dieser Veröffentlichungen durch Kollegen desselben Forschungsgebietes.

Die Ursprünge der Zitierungsanalyse gehen auf gesetzliche Bestimmungen zurück, sie stellt jedoch heute ein oft benutztes, bedeutendes Instrument dar, das von den Informationswissenschaften bis hin zu einer Bandbreite anderer Fachgebiete übernommen wurde. Der wissenschaftliche Zitierungsindex (engl.: Scientific Citation Index, SCI) wurde erstmals 1961 veröffentlicht. Vier besondere Anwendungen wurden genannt [35, 36]:

1. Begutachtung des Einflusses einzelner Personen, Institutionen und Fachzeitschriften
2. Untersuchung von Hypothesen zu Geschichte und Soziologie der Wissenschaft
3. Studium der Leistungskriterien von Informationsrecherche und -wiederfindung
4. Evaluierungswerkzeug.

In zunehmendem Maße wird die Zitierungsanalyse bei der Bestimmung der Produktivität einer Abteilung oder als Maßstab für den Wert der Arbeit einer Abteilung verwendet [37, 38].

8.4.6 Einige Fachzeitschriften nehmen nur solche Arbeiten zur Veröffentlichung an, die einer ausreichenden Überprüfung durch Fachkollegen (peer review) unterzogen worden sind. (Dies ist heute die allgemein übliche Erscheinungsform des peer review.) Folglich ist es schwieriger, etwas in diesen Zeitschriften zu veröffentlichen. Aus Sicht der Zitierungsanalyse wird durch die Veröffentlichung in einer angesehenen Fachzeitschrift ein besseres Ergebnis erzielt als durch eine Veröffentlichung in einer weniger angesehenen Zeitschrift – der sogenannte Einflußfaktor (engl.: impact factor). Das Institut für Wissenschaftliche Information veröffentlicht jährlich Kriterien, nach denen Fachzeitschriften ihrem Ansehen nach in eine Rangfolge eingeordnet werden. Dieses System hat seinen Wert, da die veröffentlichte Arbeit häufig die Kompetenz und Fachkunde des veröffentlichenden Labors widerspiegelt. Ein Labor kann das Ansehen seiner Arbeit ganz bewußt steigern, indem es so häufig wie möglich in den angesehensten Fachzeitschriften veröffentlicht. Auf der anderen Seite sind Veröffentlichungen nicht immer möglich und Labors, die nicht veröffentlichen, liefern deswegen nicht unbedingt schlechte Arbeit ab. Es sei auch darauf hingewiesen, dass sich der Status einer Zeitschriften im Laufe der Zeit ändern kann. Die Zitierungsanalyse hat eine Reihe anderer Nachteile, so dass sie bei ausschließlicher Verwendung eine gefährliche Technik darstellt:

- Methodische Arbeiten werden häufiger zitiert als empirische oder theoretische Arbeiten, auf sie wird tendenziell eher aus Gründen der Nützlichkeit als aufgrund ihres innovativen oder neuartigen Charakters bezug genommen
- Arbeiten, die ihrer Zeit voraus sind, werden nicht zitiert, da andere Wissenschaftler an dem selben Arbeitsgebiet nicht interessiert sind
- Zitierungen unterliegen oft Unstimmigkeiten, z. B. durch fehlerhafte Schreibweise
- Zitierungen sind selten vollständig oder umfassend. Das Zählen von Zitierungen ist hauptsächlich als Hinweis zu verstehen, und Vergleiche können nur dann gezogen werden, wenn zitierbare und zitierte Literatur vergleichbar ist
- negative oder widersprüchliche Zitierungen deuten auf geringen Wert der Arbeit hin.

8.4.7 Patente und Lizenzen stellen andere Formen der Verbreitung und Verwertung dar, die als Maßstab für die Arbeitsergebnisse eines Labors verwendet werden können.

8.5 Einstufung von Organisationen

Die Einordnung von Organisationen in eine Rangfolge besteht in dem Vergleich von Labors anhand einer Anzahl gemeinsamer Kriterien und ihrer Einordnung aufgrund des vorgenommenen Vergleiches.

8.6 Verfahren der externen Qualitätsprüfung (auch bekannt als Eignungsprüfungen)

Die Teilnahme an externen Programmen zur Qualitätsbegutachtung liefert einen externen Leistungsmaßstab. Für Nichtroutine- oder F&E-Arbeiten können geeignete Prüfprogramme schwierig zu finden sein oder ein unrealistisches Bild der Leistung liefern. Andere Arten von Inter-Laborvergleichen wie zum Beispiel gemeinsame Studien sind für

F&E-Arbeiten vielleicht geeigneter, stellen jedoch nicht denselben Maßstab für die Bewertung der Laborleistung dar. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass diejenigen Laboreignungsprüfungen den verlässlichsten Maßstab bilden, bei denen die teilnehmenden Labors die Prüfproben als solche unbekannt, d. h. „blind“ erhalten.

8.7 Schlussfolgerungen

- 8.7.1 Keine einzelne Begutachtungsmethode ragt als bestgeeignetste Methode für die Qualitätsüberwachung in Nichtroutine- und F&E-Arbeit heraus. Wenn eine externe Begutachtung erforderlich sein sollte, empfiehlt sich die Kombination verschiedener Ansätze und die Beschränkung förmlicher Begutachtungen wo irgend möglich auf die Teile des Qualitätssicherungssystems, die von Projekt zu Projekt unveränderlich bleiben, also auf die Managementebenen und die technische Infrastruktur. Dies könnte für ein dreistufiges Qualitätssicherungssystem folgendermaßen umgesetzt werden:

Qualitätselemente	Verifizierung	
	formell	informell
organisatorisch	<ul style="list-style-type: none"> • Zertifizierung gemäß ISO 9001 	<ul style="list-style-type: none"> • ISO Guide 25 beachten • Benchmarking • Selbstbegutachtung
technisch	<ul style="list-style-type: none"> • Akkreditierung gemäß ISO Guide 25/ EN 45001 	<ul style="list-style-type: none"> • ISO Guide 25 beachten • besuchende Gruppen • Benchmarking • peer review
analytische Aufgabe	<ul style="list-style-type: none"> • GLP-Registrierung • Eignungsprüfungen 	<ul style="list-style-type: none"> • GLP-Richtlinien beachten

- 8.7.2 Die Grundsätze der oben beschriebenen informellen Verifizierung können bei Bedarf in eine formellere Form gebracht werden, indem die selbsterklärte Einhaltung bestimmter Standards, Anleitungen oder Verfahren durch geeignete externe Institutionen, wie z. B. eine besuchende Gruppen oder Berater unabhängig begutachtet wird. Dabei sind zu untersuchen

Eingangsvoraussetzungen:

- Vorhandensein von Projektplänen, wo ausgearbeitete Methoden nicht verfügbar sind
- Wartungs- und Kalibrierpläne
- Führung von Aufzeichnungen.

Arbeitsergebnisse:

- Berichte und Veröffentlichungen
- ausreichende Teilnahme an relevanten Eignungsprüfungen, externe Qualitätsbegutachtung oder andere Laborvergleichen.

- 8.7.3 Ein gut funktionierendes Qualitätssicherungssystem sollte nicht die Kreativität in F&E unterdrücken und ist für die Sicherung des reibungslosen Transfers von Forschungstechnologie in diagnostische oder kommerzielle Anwendungen von entscheidender Bedeutung. Mitarbeiter in der Forschung müssen Verständnis für die Qualitätsanforderungen der Kunden haben und Qualität muß in jeden Arbeitsvorgang eingearbeitet werden.

9 BIBLIOGRAPHIE & LITERATUR

(a) *Im Text zitierte Literatur:*

1. "International Guide to Quality in Analytical Chemistry - An Aid to Accreditation", CITAC CG1, ed. 1, 12/95, ISBN 0 948926 09 0.
2. EAL-G4 – "Accreditation for Chemical Laboratories - Guidance on the interpretation of the EN 45000 series of Standards and ISO/IEC Guide 25", ed. 1, 4/93 (originally EURACHEM/ WELAC GD1/WGD2).
3. ISO/IEC Guide 25:1990, 3rd edition, "General requirements for the competence of calibration and testing laboratories".
4. EN 45001:1989, "General criteria for the operating of test laboratories".
Anmerkung: CEN-Standard entsprechend [3].
5. ISO 9000 series of standards (hauptsächlich ISO 9001:1994, "Quality systems - model for quality assurance in design/development, production installation and servicing", ISO 9002:1994, "Quality systems - Model for quality assurance in production and installation"; ISO 9003:1994, "Quality systems - model for quality assurance in production and installation" u.a.).
6. "The OECD Principles of Good Laboratory Practice", Environmental Monograph No. 45, OCDE/GD (92)32, Organisation for Economic Co-operation and Development, 1992.
7. "McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms", 4th ed., Parker, 1989.
8. ISO/CASCO 193 (Rev. 2) - ISO/CASCO discussion paper providing up-to-date references on terminology between full updates of ISO Guide 2.
9. ISO/IEC Guide 2:1996, "Standardisation and related activities - General vocabulary".
10. "Chambers 21st Century Dictionary", Chambers, 1996. ISBN: 0 550 10588 3.
11. ISO 8402:1994, "Quality - Vocabulary".
12. "The Manager's Guide to VAM", Department of Trade and Industry, UK, 9/96, (erhältlich bei LGC).
13. Kellner, R., "The WPAC-EUROCURRICULUM on Analytical Chemistry", Fresenius J. Anal. Chem., 1993, **347**, 1-2.
14. "The Monitor (The Journal for NVQ Professionals)", National Council for Vocational Qualifications, 222 Euston Rd, London, NW1 2BZ.
15. "Data News", National Council for Vocational Qualifications, 222 Euston Rd, London, NW1 2BZ.

-
16. "Development of Evidence Requirements and Assessment Guidelines for an NVQ and SVQ in Analytical Chemistry", Report to the Royal Society of Chemistry, Sept. 1996, UK.
 17. "The Application of GLP Principles to Computer Systems, Advisory Leaflet No. 1", UK GLP Compliance Programme, London 1989.
 18. Bedson, P. J., "Guidance on equipment qualification for analytical instruments", *J. Accred. & QA.*, 1996, 1, 265-274.
 19. ISO 10011-1:1990, "Guidelines for auditing quality systems. Part 1: Auditing".
 20. ISO 10011-2:1991, "Guidelines for auditing quality systems. Part 2: Qualification criteria for quality system auditors".
 21. ISO 10011-3:1991, "Guidelines for auditing quality systems. Part 3: Management of audit programmes".
 22. EAL-G3 - "Internal Quality Audits and Reviews", European Accreditation of Laboratories.
 23. ASTM D 3864 - 96: "Standard Guide for Continual On-line Monitoring Systems for Water Analysis".
 24. prEN 50228-1, "Performance requirements and test methods for control and monitoring pH analysers for use in the water industry. Part 1: Specification and test methods for assessing performance under laboratory conditions".
 25. prEN 50228-2, "Performance requirements and test methods for control and monitoring pH analysers for use in the water industry. Part 2: Procedures and test methods for assessing performance under field conditions".
 26. Aruajo, P. W., Brereton, R.G., "Experimental design II. Optimisation", *Trends in Analytical Chemistry*, 1996, **15**(2), 63 - 70.
 27. Caulcutt, R., "Statistics in Research and Development", Chapman and Hall, London, 1983.
 28. Thomas, C. L. Paul, Schoefield, H., "Sampling Source Book - An indexed biography of the literature of sampling", Butterworth Heinemann, 1st ed. 1995. ISBN 0-7506-1947-3 (>2300 sampling references).
 29. Brereton, R.G., "Chemometrics - applications of mathematics and statistics to laboratory systems", Ellis Horwood, Chichester, 1990. ISBN 0-13-131350-9.
 30. "Harmonised guidelines for the use of recovery information in analytical measurement", IUPAC, in Vorbereitung.

-
31. "The Fitness for Purpose of Analytical Methods - A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics", EURACHEM, 1st ed. 1998, ISBN 0-948926-12-0.
 32. "Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement", EURACHEM, 1st ed. 1995, ISBN 0-948926-08-2.
 33. Lock, D. (Editor), "Gower Handbook of Project Management", Gower, 2nd ed., 1994, ISBN 0-566-07391-9.
 34. ISO/IEC Guide 25, revision of 3rd edition, 6th draft 1996, circulated for public comment, ISO CASCO WG10, International Standards Organisation, Geneva.
 35. Peritz, B.C, "On the objectives of citation analysis: problems of theory and method", Journal of the American Society for Information Science, 1992, **43** (6), 448-451.
 36. Snyder, H., Cronin, B., and Davenport, E., "What's the use of citation? Citation analysis as a literature topic in selected disciplines of the social sciences", Journal of Information Science, 1995, **21** (2), 75-85.
 37. Bradley, S.J., Willett, P. and Wood, F.E., "A publication and citation analysis of the department of information studies, University of Sheffield, 1980-1990", Journal of Information Science, 1992, **18**, 225-232.
 38. Sandison, A., "Thinking about citation analysis", Journal of Documentation, 1989, **45** (1), 59-64.

(b) Ausgewählte Bibliographie

Literatur

Thema*

Anderson, E.S., Grude, K.V., Hang, Y., "Goal Directed Project Management", Kogan Page, 2 nd ed. 1995, ISBN 0 7494 1389 1.	Projektmanagement
ANSI Z1-13-19XX "Quality System Guidelines for Research (draft)".	F&E
"AOAC Peer Verified Methods Program - Manual on policies and procedures", AOAC International, Arlington VA 22201-3301, USA.	Lebensmittelanalyse
Association of Public Analysts, "A Protocol for Analytical Quality Assurance in Public Analysts' Laboratories", APA, London, 1986.	Allgemeine QS
ASTM D 4210-89: "Standard Practice for Intra laboratory Quality Control Procedures and a Discussion on reporting Low-Level Data".	QL

* Abkürzungen: QS-Qualitätssicherung; QL-Qualitätslenkung; RM-Referenzmaterial; ZRM-Zertifiziertes Referenzmaterial.

<u>Literatur</u>	<u>Thema</u>
ASTM E 882-87: "Standard Guide for Accountability and Quality Control in the Chemical Analysis Laboratory".	QL
Bamfield, P., "Research and Development Management in the Chemical Industry", VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1996, ISBN 3-527-28778-7.	F&E- Management
BS2846 part 4:1976. (ISO 2854) "Techniques of estimation relating to means and variances".	Statistik
BS2846 part 7:1984. "Tests for departure from normality".	Statistik
BS3534 part 1:1993. "Statistics - Vocabulary and symbols – Probability and general statistical terms".	Statistik
BS 4778:Part 2:1991, "Quality vocabulary, part 2, Quality concepts and related definitions".	Terminologie
BS 5700:1984, + AMD 5480:1987, "Guide to process control using quality control chart methods and cusum techniques". (Ergänzung zu BS 5701:1980 and BS 5703:1980).	Statistik, QL
Carr-Brion, K. G., Clarke, J. R. P., "Sampling Systems for Process Analysis" Butterworth Heinemann, 2 nd ed. 1996, ISBN 0-7506-1247-9.	Probenentnahme
Caulcutt, R., Boddy, R., "Statistics for Analytical Chemists", Chapman and Hall, London, 1991.	Statistik
Chatfield, C., "Statistics for technology", Chapman and Hall, London 3 rd ed. (revised) 1995, ISBN 0412 25340 2.	
"Criteria for evaluating acceptable methods of analysis for Codex purposes", Codex Alimentarius Commission on Methods of Analysis and Sampling (CX/MAS 95/3; 1995).	Lebensmittel- analyse
Cook S., "Practical Benchmarking - A manager's guide to creating a competitive advantage", Kogan Page, London, ISBN 0-7494-1551-7.	Benchmarking
Dietrich, C. F., "Uncertainty, calibration and probability", Adam Hilger, London, 2 nd ed. 1991.	Meßunsicherheit
Dux, J. P., "Handbook of Quality Assurance for the Analytical Chemistry Laboratory", Van Nostrand Reinhold, New York, 1986.	Allgemeine QS

LiteraturThema

- “Estimating uncertainties in testing - A guide to estimating and reporting uncertainties of measurement in testing”, British Measurement and Testing Association (BMTA), 1st ed. October 1994. Meßunsicherheit
- Funk, W., Dammann, V., and Donnevert, G., “Quality Assurance in Analytical Chemistry”, VCH Weinheim 1995, ISBN 3-527-28668-3.
- Garfield, F. M., “Quality Assurance Principles for Analytical Laboratories”, Association of Official Analytical Chemists, Arlington VA, 1992. Allgemeine QS
- “Guidelines for Collaborative Study - Procedures to Validate Characteristics of a Method of analysis”, AOAC International, revised May 1994, ursprünglich erschienen in J. Assoc. Off. Anal. Chem., 1989, **72**, 694-704. Gemeinsame Studie
- Günzler, H., “Accreditation and Quality Assurance in Analytical Chemistry”, Springer Verlag, 1994, ISBN 3-540-60103-1. Allgemeine QS
- “Harmonised guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories”, (IUPAC), Pure & Appl. Chem., 1995, **67** (4), 649-666. QL
- “Harmonised Protocols for the Adoption of Standardised Analytical Methods and for the presentation of their Performance Characteristics”, (IUPAC), Pure & Appl. Chem., 1990, **62** (1), 149-162. Gemeinsame Studie
- ISO 3534-1:1993, “Statistics - Vocabulary and symbols – Part 1: Probability and general statistical terms”. Statistik, Terminologie
- ISO 3534-2:1993, “Statistics - Vocabulary and symbols – Part 2: Statistical quality control”. Statistik, Terminologie
- ISO 3534-3:1985, “Statistics - Vocabulary and symbols – Part 3: Design of experiments”. Statistik, Terminologie
- ISO 5725-1:1994, “Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 1. General principles and definitions”. Terminologie Genauigkeit
- ISO 5725-3:1994, “Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 3. Intermediate measures of the precision of a standard measurement method”. Genauigkeit

Literatur**Thema**

ISO 5725-6:1994, "Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Use in practice of accuracy values".	Genauigkeit
ISO 78-2:1982, "Layouts for standards - Part 2: Standard for chemical analysis", (under revision).	Dokumentation von Methoden
ISO 7870:1993, "Control charts - General guide and introduction".	Statistik, QL
ISO 7873:1993, "Control charts for arithmetic average with warning limits".	Statistik, QL
ISO 7966:1993, "Acceptance control charts".	Statistik, QL
ISO 8258:1991, "Shewhart control charts".	Statistik, AQL
"ISO VIM International vocabulary of basic and general terms in metrology", 2 nd ed., 1993.	Terminologie
ISO/CD 5725-5, "Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 5. Alternative methods for the determination of the precision of a standard measurement method".	Genauigkeit
ISO/DIS 11095 (April 1993), "Linear calibration using reference materials".	RM, ZRM
ISO/IEC (with BIPM, IFCC, IUPAC, IUPAP, OIML): "Guide to the expression of uncertainty in measurement", 1994. ISBN 92 67 10188 9.	Meßunsicherheit
ISO/IEC Guide 33:1989, "Uses of certified reference materials".	ZRM
ISO/TAG4/WG3:1993, "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement".	Meßunsicherheit
Karlöf, B., and Östblom, S., "Das Benchmarking Konzept – Wegweiser zur Spitzenleistung in Qualität und Productivität", Verlag Vahlen, ISBN 3 8006 1831 1.	Benchmarking
Kateman, G., Buydens, L., "Quality Control in Analytical Chemistry", J Wiley & Sons, 1991.	Allgemeine QS, QL
Litke, H. D., "Projekt management - Methoden, Techniken, Verhaltensweisen", Carl Hanser Verlag, Munchen, 1991, ISBN 3-446-15836-7.	Projektmanagement

Literatur**Thema**

- McNair, C.J., and Leibfreid, K.H.J., "Benchmarking: A Tool for Continuous Improvement", Harper Business, London, 1992. Benchmarking
- Mesley, R. J., Pocklington, W. D., Walker R. F., "Analytical Quality Assurance - A Review", *Analyst*, 1991, **116** (10), 975-1092. Allgemeine QA
- Miller, J. C., and Miller, J. N., "Statistics for Analytical Chemistry", Ellis Horwood and Prentice Hall, London, 3rd ed. 1993, ISBN 0-13-030990-7. Statistik
- Murdoch, J., "Control Charts", Macmillan 1979. Statistik, QL
- "Nomenclature for the Presentation of Results of chemical analysis (IUPAC Recommendations 1994)", *Pure & Appl. Chem.*, 1994, **66** (3), 595-608. Terminologie, Statistik
- Parkany, M., "Quality Assurance for Analytical Laboratories". Special publication 130, Royal Society of Chemistry, UK. ISBN 0-85186-705-7. Allgemeine QS
- Prichard, F.E., "Quality in the Analytical Chemistry Laboratory", ACOL, Wiley, 1995, ISBN 0-471-95541-8. Allgemeine QS
- Prichard, E., Mackay, G.M., Points, J., "Trace Analysis - A structured approach to obtaining reliable results", Royal Society of Chemistry, 1996, ISBN 0-85404-417-5. QS speziell für die Spurenanalytik
- "Protocol for the Design, Conduct and Interpretation of Method-Performance Studies, (IUPAC)", *Pure & Appl. Chem.*, 1995, **67** (2), 331-343. Collaborative study
- Safety Series No. 50-SG-QA16 "Quality Assurance for Research and Development", International Atomic Energy Authority. F&E
- Taylor, B. N., Kuyatt, C. E., "Guidelines for evaluating and expressing uncertainty in NIST measurement results 2, NIST technical note 1297, National Institute of Standards and Technology, 1994. Meßunsicherheit
- Taylor, J. K., "Quality Assurance of Chemical Measurements", Lewis, Michigan, 1987, ISBN 0-87371-097-5. Allgemeine QS
- "Report on Minimum Criteria to Assure Data Quality", USA - Environment Protection Agency, July 1989. Allgemeine QS, Umweltanalytik

Literatur**Thema**

“Validation of test methods - General principles and concepts (sic)”, Committee paper EAL/GA(96)58, European Accreditation of Laboratories, Oct. 1996. Validierung von Methoden

Youden, W. J., and Steiner, E. H., “Statistical Manual of the AOAC”, Association of Official Analytical Chemists, 1975. Statistik

Zairi, DR M., and Leonard, P., “Practical Benchmarking: A Complete Guide”, Chapman and Hall, Cambridge, 1994. Benchmarking

Anhang A

Zusammensetzung der EURACHEM/CITAC Arbeitsgruppe für F&E/Nicht-Routineanalytik

Name	Arbeitgeber	Land	Branche	Organisations-Zugehörigkeiten
Prof C Adams	Unilever	Großbritannien	Industrie/ Hochschule	DIRAG, EURACHEM-UK
Prof K Cammann	ICBFhM	Deutschland	Hochschule	EURACHEM, EUROLAB, ISO/IUPAC/AOAC
ir HA Deckers	RvA	Niederlande	Industrie	WOBAC, EUROLAB, EAL
Prof Z Dobkowski	Ind. Chem. Res. Inst.	Polen	Staatliche Einrichtung	Polish Chem. Soc., AOAC, EURACHEM
Mr D Holcombe	LGC	Großbritannien	Staatliche Einrichtung	ISO/IUPAC/AOAC
Dr P D LaFleur	Kodak	USA	Industrie	CITAC
Dr P Radvila	EMPA	Schweiz	Staatliche Einrichtung	SAPUZ, EUROLAB- CH, EURACHEM
Dr C Rohrer	Lenzing AG	Österreich	Industrie	
Dr W Steck	BASF AG	Deutschland	Industrie	CITAC, EURACHEM
ir P Vermaercke	S.C.K.	Belgien	Industrie	BELTEST

Weitere Beiträge zu diesem Leitfaden durch:

- (a) CITAC-Arbeitsgruppe mit Mitgliedern aus:
Australien, Belgien, China, Deutschland, Großbritannien, Hong-Kong, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Österreich, Rußland, Schweiz, Vereinigte Staaten.
- (b) EURACHEM Mitglieder (voll, assoziiert sowie Gäste bei Sitzungen der Arbeitsgruppe) aus:
AOACI, FECS, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rußland, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten, Zypern, Kommission der EU.
- (c) Verschiedene Kollegen aus Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Kanada, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Republik, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Ungarn, Vereinigte Staaten, Zypern, dem SMT-Programm, der Europäischen Kommission.

CITAC und EURACHEM

CITAC - Co-operation on International Traceability in Analytical Chemistry entstand aus einem internationalen Workshop, der in Verbindung mit der Pittsburgh Konferenz in Atlanta, März 1993 abgehalten wurde. CITAC hat die Förderung der Zusammenarbeit zwischen bereits bestehenden Organisationen zur Verbesserung der internationale Vergleichbarkeit von chemischen Messungen zum Ziel. Eine Arbeitsgruppe koordiniert Aktivitäten mit folgenden Zielen: die Erstellung eines Verzeichnisses von sich gegenwärtig in der Entwicklung befindlichen Referenzmaterialien, die Erarbeitung von Leitlinien eines Qualitätssicherungssystems für die Herstellung von Referenzmaterialien, die Erstellung eines Verzeichnisses von Aktivitäten, die sich mit chemischer Metrologie befassen, die Festlegung von Kriterien zum Erreichen der Rückführbarkeit auf das Mol, und die Erarbeitung einer internationalen Anleitung zu Qualität in Analytischer Chemie [1].

EURACHEM wurde 1989 gegründet, um eine Schnittstelle für Analytische Chemie und Fragen der Qualität innerhalb Europas zu schaffen. EURACHEM besteht aus einem Netzwerk von europäischen nationalen Laboratorien, die Interesse oder Verantwortlichkeit für chemische Analytik haben. Es schafft einen Rahmen, der die Zusammenarbeit zwischen Analytikern in ganz Europa zur Verbesserung der Qualität analytischer Messungen erleichtert und liefert ein Diskussionsforum für gemeinsame Probleme sowie für die Entwicklung von fundierten und ernsthaften Lösungsansätzen sowohl zu technischen als auch politischen Sachfragen.

Aktuelle Informationen zu EURACHEM-Aktivitäten sind über ein zweimal jährlich erscheinendes Rundschreiben oder im Internet unter <http://www.eurachem.org> erhältlich.

Die CITAC- und EURACHEM-Sekretariate können unter folgenden Anschriften erreicht werden:

CITAC

The CITAC Secretariat
IRMM
Retieseweg
B-2440 Geel
Belgium

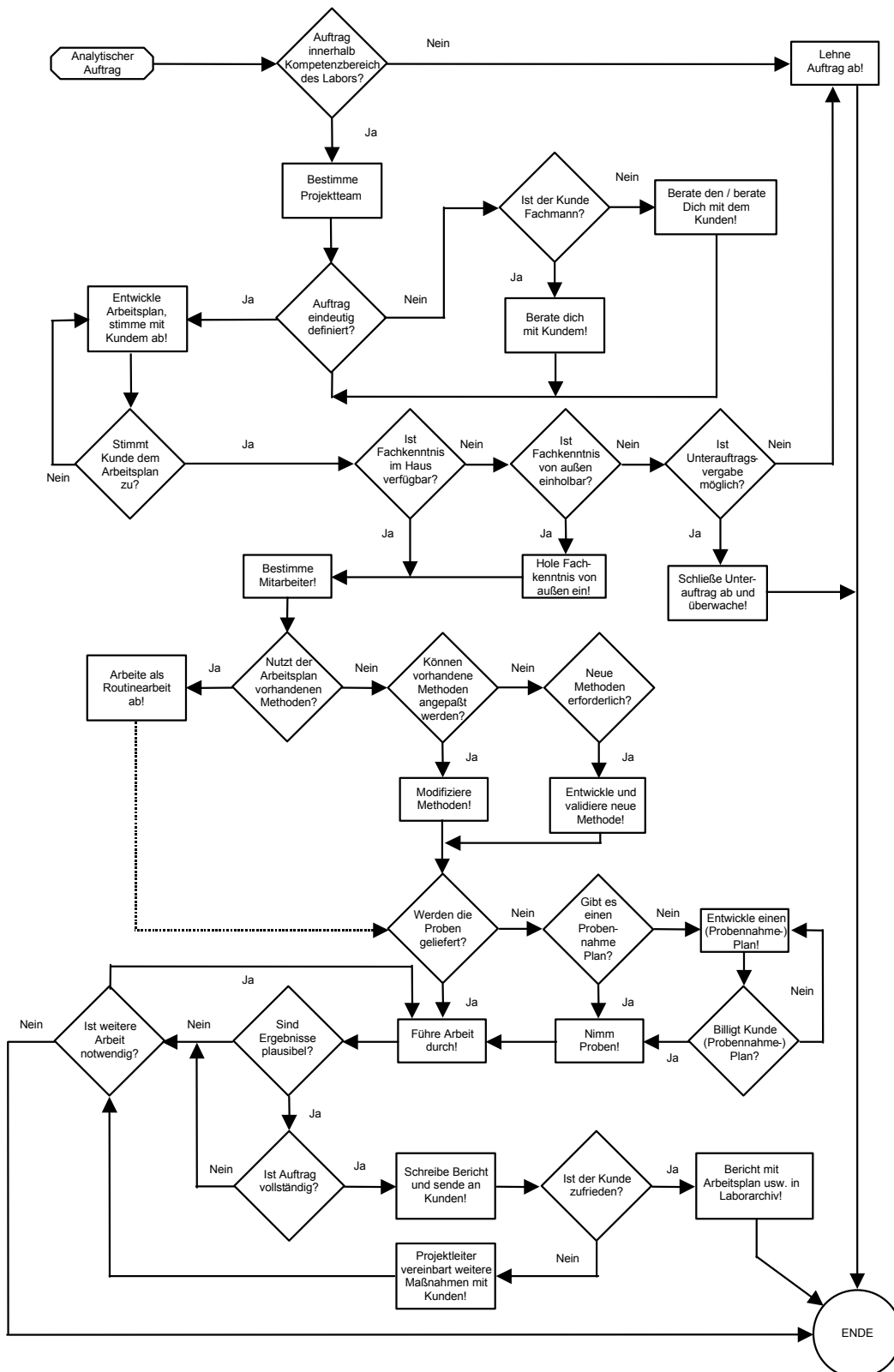
Tel.: +32 14 571 682
Fax: +32 14 571 863
e-mail: citac@irmm.jrc.be
Internet: <http://www.vtt.fi/ket/citac.html>

EURACHEM

The Eurachem Secretariat
BAM
D-12200 Berlin
Germany

Tel.: +49 30 8104 5596
Fax: +49 30 8104 5597
e-mail: eurachem@bam.de
Internet: <http://www.eurachem.org>

Anhang B Fließdiagramm zum typischen Ablauf eines F&E-Projektes



Anhang C Fragebogen für analytische Prüfungen

A. Kunde

Kontaktperson:

Tel / Fax:

Anschrift:

B. Problemstellung / Ziele / erforderliche Information

Gewünschte Analyse:

qualitativ / semi-quantitativ, Nachweisgrenze:

quantitativ, Konzentrationsbereich:.....

Frühere Analysen / Ergebnisse:

C. Kosten

Erwartete Kosten:

Obergrenze der Kosten:

D. Fertigstellungstermin / Zeitplan

Abgabetermine für Zwischenergebnisse / Zwischenberichte:

Stichtag für Abgabe Endergebnisse / Abschlußbericht:

E. Probennahme Kunde Labor andere

Datum der Probennahme:

Quelle / Hersteller:

.....
Verantwortliche Person:

Anzahl der Proben:

F. Beschreibung der Probe(n)

Kennzeichnung:

Ungefähre Zusammensetzung:

Hauptbestandteil: Nebenbestandteil:

Bestimmungszweck:

Verpackung / Stabilität:

Besonderheiten bei Lagerung / Transport / Stabilisierung:

Vorbehandlung / Vorkonditionierung:

Referenzmaterialien / Referenzproben:

G. Methodik

Beschreibung der verwendeten Methoden bei Probennahme, Probenvorbereitung, Messung

Standardmethode:

Allgemeine Methode:

Neue Methode: F&E für neue Methode:.....

Angepasste Methode: Validierung der angepassten Methode:.....

Anhang D Vorschläge für die Akkreditierung von Prüffarten in F&E

D1 Zweck

Die Akkreditierung von Prüffarten soll eine flexible Beschreibung für bestimmte Akkreditierungsbereiche ermöglichen. In diesem Anhang werden Bedingungen, unter denen eine Akkreditierung von Prüffarten erfolgen könnte, vorgeschlagen. Man beachte, dass die Verantwortlichkeit für das Definieren solcher Bedingungen ausschließlich bei den Akkreditierungsstellen liegt.

D2 Geltungsbereich

Diese Vorschläge richten sich besonders an jene analytischen Laboratorien, die eine Flexibilisierung ihres Akkreditierungsbereiches, besonders hinsichtlich F&E-Arbeit, anstreben.

D3 Definitionen

D3.1 *Prüffart*

„Teilgebiet (eines Prüfgebietes) mit ähnlichen technisch-methodischen Ausgestaltungen sowie mit vergleichbaren Kalibrier-, Validierungs- und Ausbildungsgrundlagen“. Prüffarten können technologie- oder anwendungsbezogen definiert werden.

Zum Beispiel:

- Gaschromatographie (oder vielleicht weiter gefasst „Trennungstechniken“)
- Atomspektroskopie
- Thermoanalyse
- Primärfeureigenschaften.

D3.2 *Prüfgebiet*

„Prüfgebiete sind größere Teilbereiche, die sich durch jeweils gemeinsame technische, methodische und ausbildungsbezogene Grundlagen auszeichnen“. Zum Beispiel:

- chemische und physiko-chemische Analyse
- biologische Untersuchungen
- labormedizinische Diagnostik.

D3.3 *Flexibilisierung*

Die Flexibilisierung des Akkreditierungsbereiches beinhaltet alle die Maßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn die Akkreditierung sich nicht ausschließlich auf einzelne Prüfverfahren bezieht.

D4 Allgemeines

Die Akkreditierung nach Prüffart ermöglicht Prüflaboratorien die Einführung neuer Prüfverfahren innerhalb der anerkannten Prüffart oder die Modifizierung vorhandener Methoden ohne vorher in jedem Einzelfall die Zustimmung der Akkreditierungsstelle einholen zu müssen. Sie ermöglicht auch eine Kompetenz-Bestätigung der analytischen F&E-

Aktivitäten und Nicht-Routineprüfungen auf der Grundlage von allgemeinen Anweisungen.

Die Bewilligung der Akkreditierung einer Prüfmethode erfolgt unter bestimmten Bedingungen und innerhalb der Grenzen, die vom Laboratorium durch bereits demonstrierte Erfahrungen mit dieser Prüfmethode festgelegt werden. Die Flexibilisierung des Akkreditierungsbereiches im Bezug auf die verwendeten Methoden (Prüfmethode) schließt eine Flexibilisierung bezüglich der verschiedenen zu analysierenden Prüfgegenstände nicht notwendigerweise mit ein.

D5 Empfohlene Bedingungen für die Akkreditierung von Prüfmethode

Bei der Akkreditierungsstelle sollten für jede Prüfmethode, für die ein Laboratorium eine Akkreditierung benötigt, folgende Unterlagen eingereicht werden:

- eine ausreichende Zahl von verschiedenen Prüfmethoden, SOP oder Prüfberichten
- Anweisungen für die Validierung oder Verifizierung im Rahmen der Prüfmethode
- entsprechende Aufzeichnungen zu Validierung und Verifizierung.

Die eingereichten Methoden müssen die ausreichende Prüfkompetenz ggf. sogar technische Kompetenz (z.B. technische Breite) innerhalb der beantragten Prüfmethode widerspiegeln. Bei neuen oder modifizierten Prüfmethoden ist eine vollständige Dokumentation und Validierung erforderlich. Im F&E-Bereich können entsprechenden Prüfberichte und/oder generische SOP anstelle von Prüfmethoden vorgelegt werden.

Das Laboratorium sollte ständig eine aktualisierte Liste der akkreditierten Methoden vorhalten. Diese Liste kann bei der Akkreditierungsstelle als Teil des Überwachungsverfahrens eingereicht werden, wobei neue oder modifizierte Methoden besonders gekennzeichnet werden.

D6 Begutachtung des Akkreditierungsbereiches

Bei der Akkreditierung von Prüfmethode richtet sich die Begutachtung insbesondere auf:

- die durch das Prüflabor zu treffenden notwendigen organisatorischen Voraussetzungen, um neue oder modifizierte Prüfmethode zu validieren oder verifizieren
- die Qualifikationen und Erfahrung von Personal und Management sowie die Weiterbildungspolitik
- den Stand der technischen Ausrüstung
- die Prüfverfahren
- das Qualitätsmanagementsystem
- die Aufzeichnungen von bereits durchgeführten Validierungen und Verifizierungen.

Der Begutachter ist für die Auswahl und Prüfung der wichtigsten Prüfverfahren und Ausrüstungsgegenstände verantwortlich. Die folgenden Kriterien können als Grundlage für eine solche Auswahl verwendet werden:

- die technische Komplexität der Prüfung
- die möglichen Konsequenzen von Fehlern bei Prüfungen

- die Nutzungshäufigkeit der Prüfungsmethoden
- das Verhältnis von Routine- zu Nicht-Routineprüfungen.

Der Umfang der stichprobenartigen Überprüfungen sollte die Akkreditierungsstelle von der Fähigkeit des Laboratoriums, neue Methoden einzuführen oder vorhandene Methoden zu modifizieren sowie F&E-Arbeiten durchzuführen, überzeugen können. Dabei dürfen die Begutachtungen dem Laboratorium aber keine übermäßigen Kosten auferlegen. Der Bericht des Begutachters sollte Prüfgegenstände und jeweils zugehörige Prüfungart bezeichnen.

D7 Akkreditierungsbereich bei Prüfarten

Der Akkreditierungsbereich kann folgendermaßen spezifiziert werden:

1. Prüfgebiet(e)
2. Prüfmethode(n)
3. Prüfverfahren
4. Prüfgegenstand (-gegenstände).

Anhang E: F&E zur Entwicklung von Analysengeräten

E1 Für F&E zur Entwicklung von analytischen Geräten wird folgende spezielle Ablauf empfohlen.

E2 **Einleitung**

Instrumentelle F&E umfaßt die Verbesserung von vorhandenen analytischen Systemen oder die Entwicklung von neuartigen Systemen. Der Ausgangspunkt für die F&E-Arbeit entsteht normalerweise aus dem Bedarf für neuartige Systeme mit folgenden Eigenschaften: schneller, empfindlicher, genauer, präziser, bessere Signalauflösung, weniger komplex (und einfacher in der Anwendung), wirtschaftlicher, umweltfreundlicher oder anwendbar auf unterschiedliche Kombinationen bestimmter Analyte/Matrices. Gelegentlich kann sie einen rein spekulativen Ausgangspunkt ohne Ausrichtung auf eine bestimmte Endanwendung haben, z.B. um das praktische Leistungsvermögen eines bestimmten Meßprinzips zu untersuchen.

Instrumentelle F&E-Projekte umfassen üblicherweise die Konstruktion und Evaluierung von Prototyp-Instrumenten. Dabei wird solange modifiziert und evaluiert, bis der Prototyp die Leistungsziele erfüllt oder weitere Entwicklungsarbeit für nicht vertretbar gehalten wird. Der Prototyp kann ein völlig neues Instrument oder ein Zusatzgerät (wie ein Detektor oder eine Chromatographiesäule) für ein bewährtes Instrument sein.

E3 **Planung**

Die Projektplanung für instrumentelle F&E erfordert die Definition von Zielen wie bei der herkömmliche analytische F&E auch. Der Forschungsplan umfaßt im wesentlichen die Darlegung einer Projektstrategie und die Definition von Kriterien zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Prototyps.

E4 **Experimentelle Entwicklung**

Das Projekt sollte Experimente zur Beurteilung und Validierung der Instrumentenleistung sowie zur Definition des Instrumentenverhaltens unter Kalibrierung umfassen. Die Langzeitstabilität / Bedienerfreundlichkeit sollten kontrolliert werden, bevor das Gerät in den Routinegebrauch übernommen wird. Die Kalibrierung sollte entweder durch externe Justierung oder durch interne Einstellungen vorgenommen werden. Dazu können geeignete Standards, Blindproben, Referenzmaterialien oder Prüfproben bekannter Zusammensetzungen benutzt werden.

Die Kriterien, die eine Verschlechterung der Instrumentenleistung verursachen, sollten identifiziert und wo möglich diesbezügliche Routinekontrollen eingeführt werden. Wo der Betrieb der Geräte besonders von den Fähigkeiten des Bedienungspersonals abhängt, sollten optimierte Betriebsbedingungen festgelegt werden. Als Bestandteil des Überwachungsprozesses sollten Kontrollverfahren mit Standards, Prüfproben, Prüfmischungen usw. eingesetzt werden.

Für den Fall, dass das in der Entwicklung befindliche Gerät Rohdaten oder Signale mittels Algorithmen verarbeitet, sollte der Zugriff auf die Rohdaten /Signale möglich sein,

damit die grundlegende Instrumentenleistung und die Signalaufbereitung unabhängig voneinander geprüft werden können.

Es gibt eine Reihe von Möglichkeiten zur Evaluierung und Validierung von neuartigen Instrumenten. Wenn andere Techniken/Verfahren/Instrumente für eine bestimmte Anwendung einer Messung bereits vorhanden sind, können diese für die parallele Evaluierung und Validierung des neuartigen Instrumentes verwendet werden. Gemeinschaftliche Prüfungen bilden eine weitere Möglichkeit der Evaluierung. Dies kann entweder unter Einbeziehung von mehreren Laboratorien, die alle das neuartige Gerät einsetzen, geschehen oder durch Vergleich der mit dem neuartigen Gerät im Entwicklungslabor gewonnenen Meßergebnissen mit Ergebnissen aus anderen Laboratorien, die anderen Methoden einsetzen.

E5 Datenaufzeichnung

Die Daten der Instrumentenevaluierung sollten die Bedingungen erfassen, unter denen das Gerät zufriedenstellend bzw. nicht zufriedenstellend arbeitet. Typischerweise umfaßt dies Informationen über Analyt- und Matrix-Zustand, das Vorhandensein von bestimmten chemischen, spektralen und physikalischen Störkomponenten, den Einfluß von Temperatur und Feuchtigkeit sowie elektrische und magnetische Einstellungen. Ausreichende Datenmengen sollten über längere Zeiträume und bei unterschiedlichen Bedingungen registriert werden, um die Zuverlässigkeit der Technologie zu demonstrieren.

E6 Berichte

Für den Fall einer erfolgreichen Geräteentwicklung bilden die Berichte der Prototypevaluierung und -validierung die Grundlage für den weiteren Einsatz der Methode, d.h. der Bericht wird zur tatsächlichen Betriebsanleitung. Diese sollte benutzerfreundliche Anweisungen bezüglich Gerätebetrieb, Anwendbarkeit, Leistungstests und Informationen zu Lagerung, Kalibrierung und Wartung beinhalten. Falls erforderlich, sollte die Rohsignalverarbeitung durch den Algorithmus zur Nulleichung erläutert werden, damit in Routineanwendungen keine falschen Annahmen beim Abzug von Blindwerten gemacht werden. Neuartige Geräte sollten Gerätequalifizierungsverfahren unterzogen werden, bevor sie in die Anwendung übernommen werden.

E7 Evaluierung

Wenn die Leistungsmerkmale des neuartigen Gerätes mit denen eines bereits vorhandenen Instrumentes überlappen, kann der Erfolg der F&E durch einen direkten Vergleich der beiden Geräte aufgrund vereinbarter Leistungskriterien evaluiert werden. Sofern die Entwicklung nicht für eine besondere Anwendung durchgeführt wurde, ist es vermutlich am einfachsten, das Gerät zunächst in einfachen Problemstellungen zu prüfen und sich anschließend mit anspruchsvolleren Problemen auseinanderzusetzen, wenn bereits eine gewisse Vertrautheit mit der Technik und dem Verhalten des Gerätes vorhanden ist. Ganz allgemein gilt, dass die korrekte Funktion eines Gerätes bei der Messung eines Analyten in einer bestimmten Matrix kein zufriedenstellender Beweis für die Tauglichkeit der Methode per se ist. Dies dürfte jedoch dort akzeptabel sein, wo diese bestimmte Analyt/Matrix-Kombination den Anlaß für die F&E-Arbeit darstellt.



GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER



Arbeitskreis EURACHEM/D

Gesellschaft Deutscher Chemiker
Arbeitskreis EURACHEM/D
Postfach 900 440
60444 Frankfurt am Main
Telefon 0 69/79 17-3 26
Telefax 0 69/79 17-3 22
E-Mail: ab@gdch.de
<http://www.uni-stuttgart.de/eurachem/>