

**The Business Designers****Pharma Compliance**

1–4 Reinigungsvalidierung und Toxikologie: Quo vadis?

**Efficient IT**

5–7 Datenmigration in der Life-Sciences-Branche

8–10 Risikomanagement in der IT-Praxis

18–19 Datenintegrität

**The Technology Designers****Q/V Compliance**

11–13 Labor-Umzugsprojekt

**Building Design**

14–15 BIM-Boom:  
Mehr als 3D-Planung

**Prozess Design**

16–17 Explosionsschutz – ATEX,  
EX-Zonen & Co.

**Chemengineering Gruppe****Kurz-News/Veranstaltungen**

20 POWTECH 2016 in Nürnberg



Nur rein ist noch nicht valid: Reinigungsvalidierungen sind nicht zu unterschätzen.

The Business Designers

# Reinigungsvalidierung und Toxikologie: Quo vadis?

Ein kleiner Wegweiser im Dickicht der toxikologischen Anforderungen aus dem neuen Annex 15 des EU-GMP-L Leitfadens.

Der neue Annex 15 bringt nicht nur Neuerungen und Klarstellungen für Qualifizierungen von Geräten und Anlagen sowie Prozessvalidierungen, sondern auch einige neue, nicht zu unterschätzende Anforderungen bei der Reinigungsvalidierung. Die bisher verwendeten und akzeptierten Kriterien, das 10-ppm-Kriterium bezogen auf die zulässige Menge für eine Substanz oder das  $\frac{1}{1000}$ -Dosiskriterium bezogen auf die therapeutische Dosis des Vorproduktes ( $\frac{1}{1000}$  im Folgeprodukt), werden nun durch den PDE-Wert (Permitted Daily Exposure) des Vorproduktes abgelöst, ein Kriterium, das auf einer toxikologischen Bewertung beruht. Wie ist dieses Kriterium zu verstehen und zu verwenden und was bedeuten all die neuen Abkürzungen? Gibt es Unterschiede zum ADE oder ADI, was ist der DNEL und welchen Einfluss hat die Anwendung des toxikologischen Kriteriums auf bestehende Reinigungsvalidierungen?

## Was ist neu im Annex 15?

Ab dem 1. Oktober 2015 gilt der neue Annex 15. Bezug nehmend auf die Kapitel 3 und 5 des GMP-Leitfadens werden hier nun die Anforderungen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen konkretisiert. Im Kapitel 10.6 des Annexes wird für die >

Liebe Leserin, lieber Leser

Chemengineering feiert dieses Jahr das 20-jährige Bestehen. Im Verlauf der 20 Jahre wurde das Unternehmen laufend weiterentwickelt und steht nun als erfolgreiches und verlässliches Unternehmen mit beiden Beinen am cGMP-regulierten Markt. Der stete Anspruch, unsere Kunden mit neuestem und aktuellem Wissen, langjähriger Erfahrung und hoher Qualität bei Planungs- oder Beratungsprojekten erfolgreich zu unterstützen, findet am Markt nachhaltige Resonanz. Die Kombination von Kreativität, einer ausgeprägten Eigenverantwortung und einem hohen Qualitätsbewusstsein erleben Sie von uns nicht nur in den Projekten, sondern auch in unserem Newsletter, welchen wir ebenfalls seit unserer Gründung regelmässig publizieren.



In der vorliegenden Ausgabe erläutern die Business Designer die Komplexität der Reinigungsvalidierung. Der neue Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens birgt einige Anforderungen. Raimund Brett und Dr. Hiltrud Lenke haben sich damit auseinandergesetzt.

Auch die IT birgt in der regulierten Life Science Branche einige Herausforderungen. So ist und bleibt die Datenmigration bei einem Wechsel von Hard- und Software eine trickreiche Angelegenheit. Wie Sie diese Hürde behördengerecht meistert lesen Sie im Beitrag von Léon van Deurse. Ganz grundsätzlich ist es ratsam, die Augen vor den IT-Risiken nicht zu verschliessen und ein proaktives IT-Risikomanagement zu betreiben. Dr. Thomas Karlewski und Sieghard Wagner zeigen Ihnen Ansatzpunkte für eine effiziente Vorgehensweise auf, welche auf die wichtigsten Punkte fokussiert.

«War da sonst noch etwas?», fragt sich Dr. Peter Schober im Bereich der Datenintegrität. «Das ist eigentlich ein altes und etabliertes Thema», werden Sie sich vielleicht sagen. Mehrere erst kürzlich publizierte Warning-Letters der FDA zeigen allerdings, dass dieses Thema bei Inspektionen wieder in den Fokus rückt.

Ganz andere Herausforderungen hatte Olaf Maassen zu meistern, als er die Verantwortung für den Umzug eines Labors während des laufenden Betriebs hatte. Seinen Erfahrungsbericht lesen Sie auf Seite 11.

Dipl. Ing. Architekt Tamàs Kapsa gibt Ihnen einen Einblick in die neuesten Trends von Building Information Modeling, welches weit mehr ist als 3D-Planung und sich mit Informationen aus dem Projektmanagement um weitere Dimensionen erweitern lässt.

Den Abschluss dieses Newsletters bildet der Beitrag von Dr. Heinrich Dörr, der betrachtet, was zur Sicherstellung der Anforderungen aus dem Explosionsschutz zu beachten ist.

An Hand der o. a. unterschiedlichen Themen können Sie erkennen, wie umfassend und auch spezialisiert unser Unternehmen jetzt aufgestellt ist: Das ist das Ergebnis einer 20-jährigen kontinuierlichen und nachhaltigen Entwicklung. Gerne bringen wir unsere Erfahrung und unser Wissen in Ihre Projekte ein.

Dr. Armin Mayer

Festlegung der erlaubten maximalen Verschleppung von Rückständen in das Folgeprodukt eine toxikologische Bewertung gefordert, die in der «EMA Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification on the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities» beschrieben ist. Gemäss der EMA-Richtlinie soll hierfür der PDE-Wert ermittelt werden.

Im Annex und in der EMA-Richtlinie wird der PDE nur für die Kontamination von Arzneimitteln durch Wirkstoffe, nicht aber für die Kontamination durch Reinigungsmittel aufgeführt. Bei Reinigungsmitteln war es bisher üblich, für die Festlegung des maximalen Rückstandes den ADI zu verwenden. Dieser ADI wird ebenfalls berechnet, und zwar basierend auf dem NOEL, welcher vom LD<sub>50</sub>-Wert abgeleitet wird. Reinigungsmittel fallen als chemische Stoffe unter die Regelungen von REACH (Europäische Chemikalienverordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe). Entsprechend der REACH-Verordnung kommt hier eine weitere Abkürzung ins Spiel, und zwar der DNEL.

#### Was bedeuten die Abkürzungen?

Es sind also eine Vielzahl neuer Abkürzungen und Berechnungen im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung eingeführt worden und nicht alle sind einfach nachvollziehbar. Mitunter werden bestimmte Abkürzungen auch synonym verwendet.

Um die neuen Anforderungen umzusetzen, ist es daher wichtig, die Begrifflichkeiten und Abkürzungen zu verstehen. In Tabelle 1 sind häufig verwendete Abkürzungen und Begriffe mit Erläuterungen zusammengestellt.

#### Was bedeuten die neuen Anforderungen für die Reinigungsvalidierung im Hinblick auf den Wirkstoff?

Die Berücksichtigung der toxikologischen Eigenschaften eines Wirkstoffes für die Festlegung der Grenzwerte für die maximal erlaubte Verschleppung in ein Folgeprodukt stellt eine Herausforderung dar. Es müssen die verfügbaren toxikologischen Daten eines Wirkstoffes gesammelt und ausgewertet werden, um daraus die PDE-Werte abzuleiten. Gemäss der EMA-Richtlinie müssen alle toxikologischen Daten rückverfolgbar sein, die Angabe der Quelle ist also

**TABELLE 1: ZUSAMMENSTELLUNG DER RELEVANTEN ABKÜRZUNGEN**

Abkürzung	Definition	Erläuterung
ADE	Allowable Daily Exposure, Acceptable Daily Exposure	Identisch zu PDE
ADI	Acceptable Daily Intake	Der ADI bezeichnet die Dosis eines chemischen Stoffs, bei der eine lebenslange tägliche Einnahme als medizinisch unbedenklich betrachtet werden kann. Der ADI leitet sich vom NOEL-Wert ab.
DNEL	Derived No Effect Level	Er beschreibt den Expositionsgrenzwert, unterhalb dessen ein Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt.
DMEL	Derived Minimal Effect Level	Der DMEL ist die abgeleitete Expositionshöhe, die einem geringen theoretisch möglichen Risiko, dass es zu einer Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit kommt, entspricht. Er spiegelt ein niedriges, tolerierbares Risiko wider. DMEL-Werte werden vor allem für krebserzeugende Stoffe aufgestellt, für die sich keine toxikologische Wirkschwelle ermitteln lässt.
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	Der NOAEL entspricht der höchsten Dosis oder Expositionskonzentration eines Stoffs in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine statistisch signifikante behandlungsbedingte schädigende Wirkung beobachtet werden kann.
NOEL	No Observed Effect Level	Der NOEL entspricht der höchsten Dosis oder Expositionskonzentration eines Stoffs in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine statistisch signifikante behandlungsbedingte Wirkung beobachtet oder erwartet werden kann.
LD <sub>50</sub>	Letale Dosis 50	Der LD <sub>50</sub> -Wert gibt die Menge eines chemischen Stoffs an, bei der 50 Prozent einer Population bestimmter Lebewesen sterben.
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	Niedrigste Dosis eines verabreichten chemischen Stoffs, bei der in subchronischen oder chronischen Studien noch Schädigungen beobachtet wurden.
LOEL	Lowest Observed Effect Level	Niedrigste Dosis eines verabreichten chemischen Stoffs, bei der in subchronischen oder chronischen Studien noch Wirkungen beobachtet wurden.
PDE	Permitted Daily Exposure	Der PDE bezeichnet die Menge eines Stoffs, bei der es unwahrscheinlich ist, dass sie Nebenwirkungen hervorruft, wenn eine Person dieser Menge lebenslang ausgesetzt ist. Die Begriffe PDE und ADE werden von der EMA als synonym erachtet.
TTC	Threshold of Toxicological Concern	Der TTC ist ein pragmatisches Vorgehen zur Risikobeurteilung basierend auf dem Prinzip, dass ein Expositionslimit für Menschen von chemischen Stoffen bestimmt werden kann, unter dem eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für ein wahrnehmbares Risiko besteht.

zwingend erforderlich. Die Bewertung der toxikologischen Daten muss unter Mitwirkung eines Experten erfolgen. Die Beteiligung eines Toxikologen ist somit unerlässlich.

Warum dies notwendig ist, wird aus den zu berücksichtigenden Faktoren F1–F5 ersichtlich, die bei der Bestimmung des PDE einfließen:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Körpergewicht}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

- F1: Faktor für die Extrapolation zwischen Arten
- F2: Faktor für die Variabilität zwischen Individuen
- F3: Faktor, um Kurzzeitstudien (z. B. weniger als 4 Wochen) zur Toxizität mit wiederholter Wirkstoffgabe zu berücksichtigen.
- F4: Faktor im Fall schwerer Toxizität (z. B. nichtgenotoxischer Karzinogenität, Neurotoxizität oder Teratogenität)
- F5: Variabler Faktor, der angewendet wird, wenn kein NOAEL vorliegt. Wenn nur ein LOEL verfügbar ist, ist dieser Faktor in Abhängigkeit von der Schwere der Toxizität zu verwenden.

Liegt der PDE-Wert für einen Wirkstoff vor, kann aus diesem der Grenzwert für die maximal erlaubte Verschleppung von Rückständen (MACO, Maximum Allowed Carry-Over) in ein Folgeprodukt bestimmt werden.

$$MACO = PDE \times \frac{\text{Min. Chargengrösse des Folgeproduktes}}{\text{Max. humantherapeutische Tagesdosis des Folgeproduktes}^1}$$

Je nach PDE-Wert können sich deutlich andere Grenzwerte gegenüber denen ergeben, die basierend auf dem 10-ppm Kriterium oder dem 1/1000-Dosiskriterium ermittelt wurden. Wenn

die Grenzwerte strenger sind, muss gegebenenfalls das Reinigungsverfahren verbessert und die Methode neu validiert werden. Sind die Grenzwerte weniger streng, ist dieses Vorgehen nicht notwendig. In jedem Fall müssen bei neuen Reinigungsvalidierungen die Grenzwerte gemäss PDE-Konzept verwendet werden. Allerdings sollte der allgemeine Grundsatz beachtet werden, dass die Reinigung gemäss dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgen sollte und Kontaminationen auszuschliessen sind. Es empfiehlt sich also, die technisch machbare Reinigungsleistung zu berücksichtigen. Wenn diese z. B. mit dem 10-ppm-Kriterium nachgewiesen wurde, sollten bei neuen Reinigungsvalidierungen die Grenzwerte z. B. auf dem strengeren 10-ppm-Kriterium basieren, auch wenn die Grenzwerte gemäss PDE-Konzept höher liegen sollten.

Bei der toxikologischen Bewertung mithilfe des PDE-Konzeptes ist zu berücksichtigen, dass unter Umständen kein Schwellenwert für die genotoxische Aktivität zur Verfügung steht. In diesem Fall kann der in der «EMA Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities» definierte TTC (1,5 µg/Tag) als Kriterium für die Berechnung der Grenzwerte verwendet werden. Für genotoxische Substanzen, bei denen ausreichend Daten zur Kanzerogenität zur Verfügung stehen, darf der TTC-Ansatz nicht verwendet werden. Es muss stattdessen eine substanzspezifische Bewertung der akzeptablen Aufnahme erfolgen.

**Was bedeuten die neuen Anforderungen für die Reinigungsvalidierung im Hinblick auf die Reinigungsmittel?**

Bei der Berechnung der Grenzwerte für die Rückstände der Reinigungsmittel wurden schon immer die toxikologischen Eigenschaften der Reinigungsmittel berücksichtigt, da für die Grenzwerte der LD<sub>50</sub>-Wert zugrunde gelegt wird. Aus diesem wird unter der Annahme von Layton, dass bei 1/2000 des >

LD<sub>50</sub>-Wertes pro Tag keine toxischen Effekte mehr beobachtet werden, der NOEL-Wert abgeleitet. Unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors (SF) in Bezug auf den Anwendungsweg des Arzneimittels (topisch, oral oder parenteral) kann der ADI-Wert (ADI = NOEL / SF) und damit der MACO wie folgt berechnet werden:

$$\text{MACO} = \text{ADI} \times \frac{\text{Min. Chargengröße des Folgeproduktes}}{\text{Max. humantherapeutische Tagesdosis des Folgeproduktes}^1}$$

Reinigungsmittel fallen als chemische Stoffe unter die Regelungen der REACH-Verordnung. Das bedeutet, dass anstelle der LD<sub>50</sub>-Werte, die für neue chemische Produkte nicht mehr unbedingt erhoben werden, der DNEL-Wert zu verwenden ist, der für neue Substanzen gemäss REACH ermittelt wird. Dieser ist für einen Stoff in Bezug auf die wahrscheinlichsten Expositionswege (oral, dermal, inhalativ) und die wahrscheinliche Expositionsdauer und -häufigkeit anzugeben. Da der DNEL in mg/kg/Tag angegeben wird, ist bei der Berechnung der Grenzwerte das Körpergewicht zu berücksichtigen:

$$\text{MACO} = \text{DNEL} \times \frac{\text{Körpergewicht} \times \text{min. Chargengröße des Folgeproduktes}}{\text{Max. humantherapeutische Tagesdosis des Folgeproduktes}^1}$$

Da es sich bei Reinigungsmitteln oft um Mischungen handelt, gibt es meist nur den DNEL für die Bestandteile. In diesem Fall empfiehlt es sich, den DNEL des kritischsten Stoffes der Mischung zu verwenden, da für einzelne chemische Stoffe in der Regel auch mehr toxikologische Daten zur Verfügung stehen.

Wie auch schon für Wirkstoffe ausgeführt, sollte bei bestehenden Reinigungsvalidierungen der strengere Grenzwert zum Tragen kommen. Für Reinigungsvalidierungen, bei denen neue Reinigungsmittel verwendet werden, empfiehlt es sich, die Grenzwerte mit dem DNEL-Wert zu berechnen. Bei der Auswahl der Reinigungsmittel ist zu berücksichtigen, dass nur solche verwendet werden, für die ein DNEL-Wert vom Lieferanten des Reinigungsmittels angegeben wird.

### Fazit

Alle Reinigungsvalidierungen müssen in Hinblick auf die neue Guideline bewertet werden. Stehen ausreichende toxikologische Bewertungen als PDE-Werte für die Wirkstoffe und als DNEL-Werte für die Reinigungsmittel zur Verfügung, können diese für die Berechnung der Grenzwerte bei Reinigungsvalidierungen verwendet werden. In Zusammenhang mit den bestehenden Validierungen empfiehlt es sich, die Werte zu vergleichen und zu entscheiden, inwieweit eine Validierung mit neuen Akzeptanzkriterien erforderlich ist. Sollte die toxikologische Datenlage nicht ausreichend sein, ist zusammen mit einem Toxikologen eine mögliche Strategie für die toxikologische Bewertung und die sich daraus ableitenden Grenzwerte zu entwickeln. Dies kann insbesondere für klinische Prüfpräparate der Fall sein.

Reinigungsvalidierungen sind generell in ihrer Komplexität nicht zu unterschätzen und erfordern umfangreiches Fachwissen verschiedener Disziplinen. Unser Compliance-Team berät und unterstützt Sie gerne bei Ihren anstehenden Aufgaben. 

<sup>1</sup> Entspricht der Masse der Darreichungsform × der Einnahmehäufigkeit pro Tag.

#### Referenzen:

EU Guidelines for GMP for Medical Products for Human and Veterinary Use, Annex 15.

EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012: Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification on the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities.

D.W. Layton, B.J. Mallon, D.H. Rosenblatt, M.J. Small, Deriving allowable daily intakes for systematic toxicants lacking chronic toxicity data. Reg. Tox. Pharm. 7, 96–112, 1987.

EMA/CHMP/QWP/251344/2006: Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities.



#### The Business Designers

Raimund Brett  
Senior Consultant Pharma Compliance  
raimund.brett@chemengineering.com



#### The Business Designers

Dr. Hiltrud Lenke  
Senior Compliance Consultant  
hiltrud.lenke@chemengineering.com



# Datenmigration in der Life-Sciences-Branche – sicher und compliant? (Teil 1)

Datenmigration wird oft unterschätzt. Die Datenqualität ist von fundamentaler Bedeutung sowohl für den Projekterfolg als auch für ein valides und zuverlässiges System.

Dieser Artikel beschreibt die qualitätsrelevanten Aspekte der Datenmigration. Im nächsten Newsletter wird die QA-Rolle innerhalb dieser Vorgehensweise diskutiert.



IT-gestützte Geschäftsprozesse sammeln elektronische Daten, damit darauf aufbauend gute Entscheidungen getroffen werden können. Die zugehörigen Daten sind GxP-relevant, wenn solche Entscheidungen Auswirkungen auf die Patientensicherheit oder die Produktqualität haben. Im Zuge eines Systemwechsels oder -upgrades gilt dann Abschnitt 4.8 des EU-GMP-Annexes 11: «Werden Daten in ein anderes Datenformat oder System überführt, sollte im Rahmen der Validierung getestet werden, dass der Wert und die Bedeutung der Daten im Rahmen dieses Migrationsprozesses nicht verändert werden.»

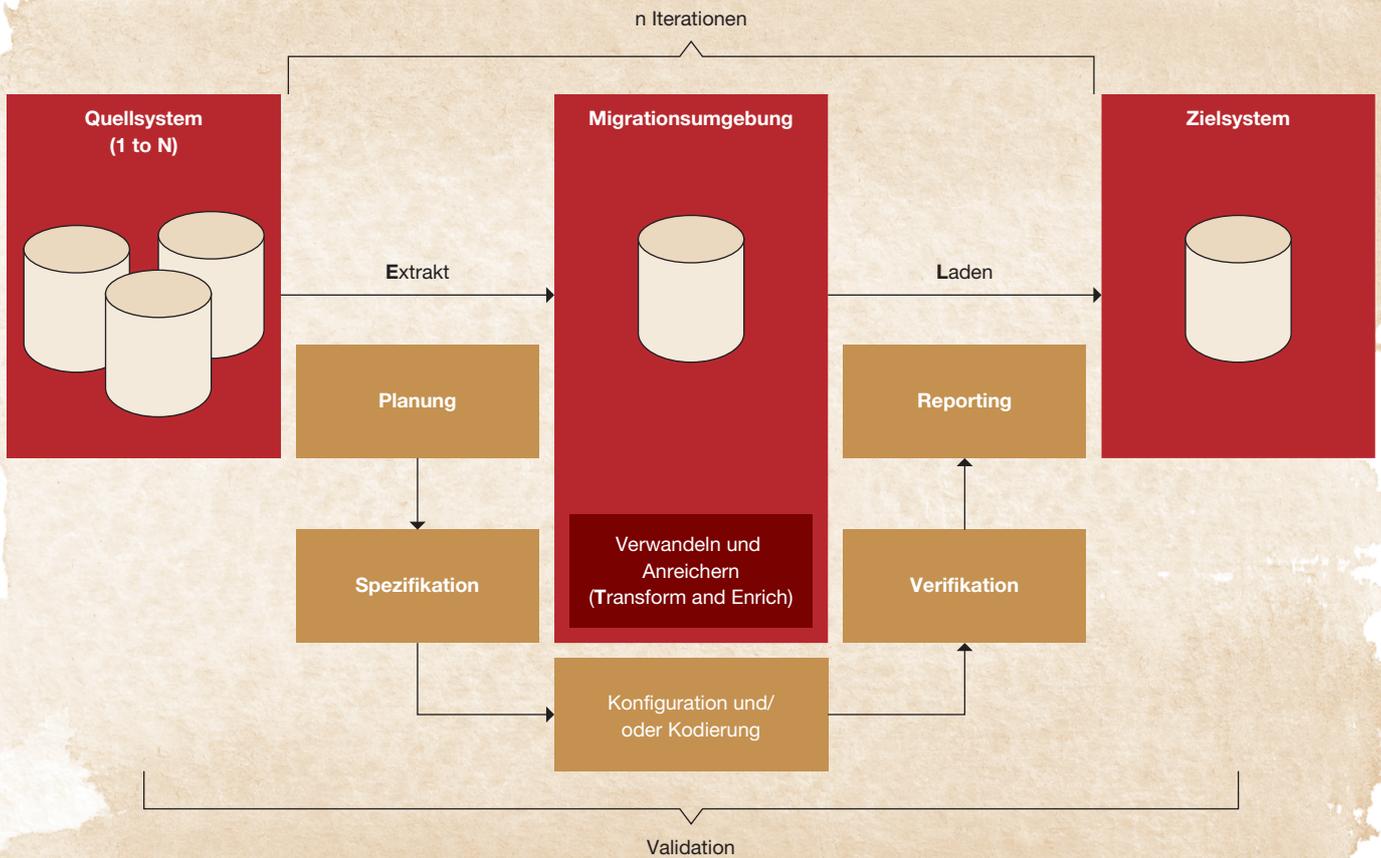
Abgrenzung: Der Fokus des vorliegenden Artikels liegt auf einem strukturierten Qualitätssicherungsansatz. Das Ziel ist es,

GxP-relevante Daten *konsistent, richtig und vollständig* vom Quellsystem in das Zielsystem zu transferieren. Der vorliegende Artikel beschäftigt sich weder mit technischen Detailspekten einer Datenmigration noch mit herausfordernden Themen wie Informationsmanagement oder dem operationellen Schnittstellenbetrieb.

## Datenmigrationsansatz

Unternehmen führen aus verschiedenen Gründen Datenmigrationsprojekte durch: aufgrund von Unternehmensereignissen (z. B. Fusionen und Übernahmen), neuen Geschäftsmodellen und -prozessen oder um Schritt zu halten mit dem Stand der Technik. Konzeptionell besteht jede Datenmigration aus mehreren Iterationen, in denen die Daten aus dem Quellsystem >

ABB. 1: DER ETL-PROZESS



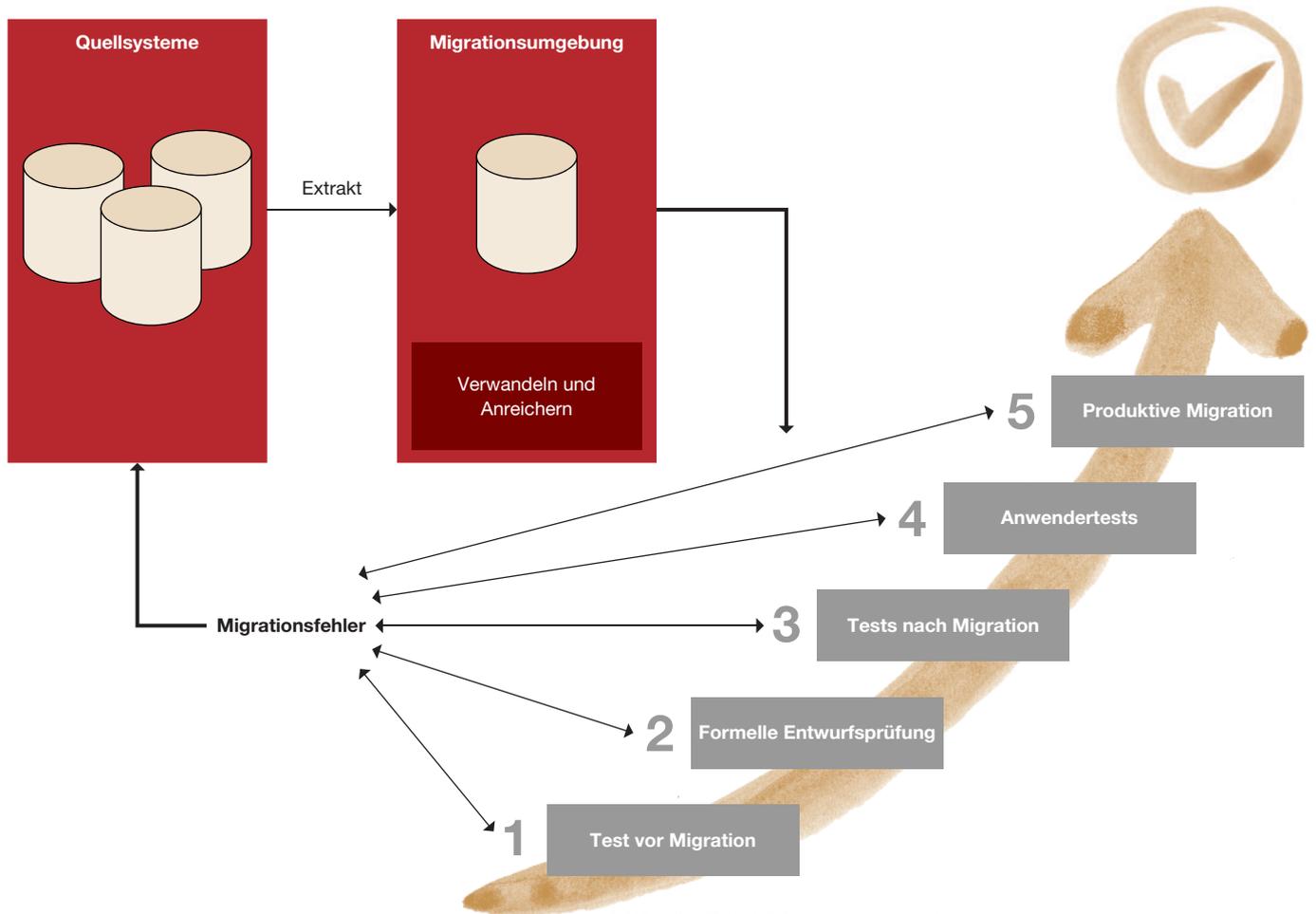
in eine Migrationsumgebung **Extrahiert**, **Transformiert** und in das Zielsystem **geladen (L)** werden (siehe Abb. 1 ETL-Prozess).

Um teure Geschäftsunterbrechungen zu verhindern und die Daten GxP-compliant zu migrieren, empfiehlt sich ein standardisiertes Vorgehen wie z. B. gemäss V-Modell, ergänzt durch nachfolgende Gesichtspunkte:

- **Gewissenhafte Planung und Koordination der Datenmigrationsaktivitäten** bis zur produktiven Migration und Validierung. Nach Abschluss des Migrationsprojektes wird die Datenhoheit an den operativen Betrieb übergeben.
- **Tiefgreifendes Verständnis der Geschäftsprozesse** und ihrer Datennutzung (inklusive Reportfunktionen und Schnittstellen) schon im Planungsprozess.
- **Etablierung einer Datenmigrationsrationalen**, die festlegt
  - welche Daten migriert werden (Stammdaten, aktuelle Transaktionsdaten, historische Daten?),
  - wie gegebenenfalls elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften migriert werden,
  - wie die Daten migriert werden (automatisch, manuell?),
  - wie mit nicht-migrierten Daten verfahren wird (welche Aufbewahrungsfristen gelten?).

- **Entwicklung eines Migrations- und Datenverifikationsansatzes** (z. B. welches Stichprobenverfahren wird für welches Datenobjekt und welche Datenmengen verwendet?).
- **Selektion geeigneter ETL-Tools und -Techniken** sowie Qualifizierung der ETL-Tools (OQ).
- **Für die PQ:** Verifizierung der syntaktischen Korrektheit der Datenmigration (wurden alle Datensätze migriert?) sowie deren semantischer Vollständigkeit und Korrektheit durch Verwendung der migrierten Daten in Integrationstestszenarien.
- **Unterstützung von externen Datenmigrationsexperten** einholen, wenn der eigenen IT die Mittel fehlen, um die Migration durchzuführen oder keine Routine in den bevorstehenden Aufgaben vorhanden ist.
- **Risikomanagement-Betrachtung** des gesamten Migrationsprojektes:
  - **Auf Business-Ebene:** Z. B. ein möglicher Reputationsverlust durch Datenmigrationsfehler oder die Folgekosten, die bei der Korrektur einer fehlgeschlagenen Migration entstehen könnten.

ABB. 2: DATENMIGRATIONSPRÜFUNG



- **Auf IT-Management-Ebene:** z. B. die Instabilität der Anwendung nach der Migration, Budgetüberschreitungen und Kosten von Projektverzögerungen.
- **Auf Datenmigrations-Ebene:** z. B. der Verlust von Datensätzen, Folgen von semantischen Fehlern (aus \$ 500 wird € 500) und Codefehlern, die einen unerwünschten Abbruch der Datenmigration oder einen Crash des Zielsystems zur Folge haben.

· **Anwendung von Konfigurationsmanagement und Änderungskontrollen** auf die Quell-, Migrations- und Zielumgebungen.

· **Identifikation, Dokumentation und Beseitigung aller Fehler**, die während des Migrationsprozesses angefallen sind, bevor das System freigegeben wird.

· **Festlegung von Daten, Rollen und Verantwortlichkeiten:** die Inhaberschaft, die Pflege, das Laden und die Validierung der Daten.

**Die Vorteile eines strukturierten Datenmigrationansatzes sind:**

- **Reduziertes Risiko:** Die Etablierung eines wiederholbaren und skalierbaren Prozesses minimiert Fehler.

- **Budgetkontrolle:** Ein pünktliches Bewältigen der Datenmigration kann teure Budgetüberschreitungen vermeiden.
- **Verbesserte Compliance:** Durch die Dokumentation aller relevanten Regeln sowie der getroffenen Entscheidungen und die Aktualisierung dieser Aufzeichnungen kann ein effektiver und effizienter Information-Governance-Prozess geschaffen werden.

Chemengineering konnte seine Kombination aus technologischem und methodischem Fachwissen sowie Expertise in den Life Sciences bei Kunden unter Beweis stellen. Diese bewährte Vorgehensweise bieten wir gerne auch für Ihre Herausforderungen bei der Datenmigration an.



The Business Designers  
Léon van Deurse  
Senior Consultant  
Efficient IT  
leon.vandeurse@chemengineering.com



# Risikomanagement in der IT-Praxis – was bedeutet das in einem CSV-Projekt?

Mit dem GAMP5© wurde erstmalig ein Konzept für ein Risikomanagement im Life Cycle eines Computersystems in der regulierten Industrie vorgestellt.

Die Kenntnis der möglichen systemischen Risiken für Produktqualität oder Patienten ist der Schlüssel zur Skalierung der Massnahmen im Validierungsprojekt und im regulären Betrieb eines Systems. Die Bausteine R1 bis R7 des GAMP5©-Risikomanagements (siehe Abb. 1) bieten die Ansatzpunkte für eine effiziente Vorgehensweise, welche auf die notwendigen, also risikobehafteten Punkte fokussiert. Die Umsetzung ist oftmals mangelhaft und Nutzenpotenziale, wie z. B. im Anhang M3 des GAMP5© formuliert, werden häufig nicht ausgeschöpft. Methoden und Hilfsmittel der CSV sollten daher gezielt und gepaart mit einem bewussten Umgang mit dem Risiko eingesetzt werden. Über Periodic Reviews der validierungspflichtigen Systeme können regelmässig Erfahrungen gesammelt und das Risikomanagement im IT-Umfeld weiterentwickelt werden.



Blind auf beiden Augen, was IT-Risikomanagement betrifft?

## Rahmenbedingungen

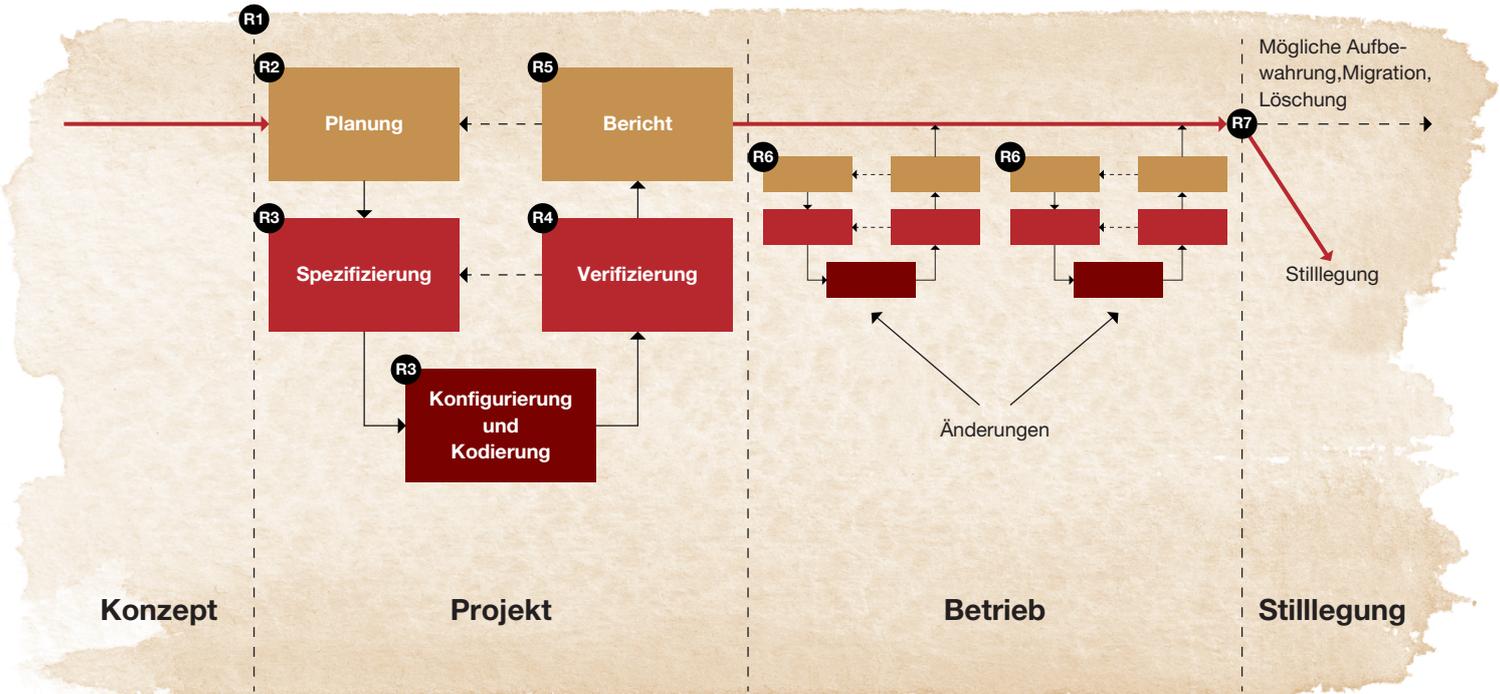
Die Pharmaindustrie ist nicht erst seit dem GAMP5© (2008) mit dem Begriff «risk-based approach» konfrontiert. Die ICH Guideline Q9 Quality Risk Management wurde drei Jahre zuvor veröffentlicht. Bereits im GAMP3© (Annex 18 «Risk Assessment») und GAMP4© (Anhang M3 «Guideline for Risk Assessment») gab es Ansätze zur Risikobeurteilung und -steuerung bezüglich eines systemischen Risikos für Produktsicherheit und -qualität. Erst in der Version 5 wurde es zu einem Risikomanagement über den gesamten Lebenszyklus. Auch der

EU-GMP-Leitfaden greift in der Neufassung des Annexes 11 und des Annexes 15 das Thema auf. Die Medizinprodukte-industrie kennt Risikomanagement schon seit den 90er-Jahren als Bestandteil des Qualitätssicherungssystems gemäss gültiger EG-Richtlinien.

## Einfluss auf die Projektarbeit in einem CSV-Projekt

Die regulierte Industrie muss diese Forderungen erfüllen. Anhang M3 des GAMP5© begründet zusätzlich den Nutzen des Risikomanagements:

ABB. 1: RISIKOMANAGEMENT NACH GAMP5©



Quelle: Abbildung M3.3, GAMP5© – Ein risikobasierter Ansatz für konforme GxP-computergestützte Systeme, © Copyright ISPE 2008. Alle Rechte vorbehalten. www.ispe.org

- R1: Basis-Risikobewertung
- R2: Risikobasierte Entscheidungen während der Planung
- R3: Funktionale Risikobewertungen
- R4: Risikobasierte Entscheidungen während der Testplanung
- R5: Risikobasierte Entscheidungen während der Planung der betrieblichen Aktivitäten
- R6: Funktionale Risikobewertungen während der Änderungslenkung
- R7: Risikobasierte Entscheidungen während der Stilllegungsplanung

- Erkennung und Behandlung von Risiken für Patientensicherheit, Produktqualität und Datensicherheit
- Anpassung der Lebenszyklusaktivitäten und der zugeordneten Dokumentation nach Systemauswirkung und Risiken
- Begründung des Einsatzes von Lieferantendokumentation
- Bessere Kenntnis potenzieller Risiken und möglicher Kontrollen
- Erkennung von Bereichen, für die Detailinformationen benötigt werden.
- Verbesserung der Geschäftsprozesskenntnis

Risikomanagement ist aber mehr als nur Risikobewertung und -entscheidung sowie Festlegung der risikominimierenden Massnahmen. Es beinhaltet folgende Teilprozesse:

1. Risikobeurteilung: Identifikation von Risiken, deren Beurteilung und Bewertung
2. Risikosteuerung: Festlegung von Massnahmen zur Risikominimierung einschliesslich Akzeptanz des verbleibenden Restrisikos
3. Risikoüberwachung: Revision der Risikobeurteilung und -steuerung, ausgehend von der Beobachtung des tatsächlichen Risikoniveaus

Meistens werden Risikobeurteilung (R1, R3 – siehe Abb. 1) und Risikosteuerung (besser Risikominimierung, R2, R4, R5 – siehe Abb. 1) eines softwaregestützten Geschäftsprozesses im Einführungsprojekt noch ausführlich durchgeführt, während der Implementierung eines vollständigen Risikomanagement-Regelkreises meist weniger Aufmerksamkeit gewidmet wird.

Gerade letzteres ist wichtig und muss in den Change-Management-Prozess (R6 – siehe Abb. 1) sowie in den Betriebsalltag der Administration und der Benutzer des Systems integriert werden.

### Betrachtungsebenen in der Risikobeurteilung und -steuerung in der CSV

Neben den Zeitpunkten der Risikobetrachtung im Life Cycle eines computergestützten Systems (siehe Abb. 1, R1 – R7) sind in der Praxis drei Systemebenen für die Risikoanalyse von Interesse:

*Zeitpunkt R1: Basis-Risikobewertung zu Beginn eines Projekts (auch High Level Risk Assessment, Initiale Risikoanalyse oder Risikoanalyse 1 [RAI])*

Sie stellt mithilfe der «predicate rules» fest, ob ein System oder ein mithilfe eines Computersystems ausgeführter Prozess potenziell GxP-kritisch ist. Auf diese Weise werden kritische Bereiche identifiziert und andere ausgeschlossen.

*Zeitpunkt R3 (1): Funktionale Risikobewertung in der Spezifikationsphase (auch Funktionale Risikoanalyse oder Risikoanalyse 2 [RAII])*

Sie stellt methodisch fest, welche Hardware-, Daten- oder Prozesselemente wirklich in der Prozessdurchführung GxP-kritisch sind, welches die Abhilfe (risikominimierende Massnahme) ist und welche Nachweise dafür im Verifikationstest erbracht werden müssen. >

### Zeitpunkt R3 (2): Funktionale Risikobewertung in der Konfigurations-/Kodierungsphase (oder Risikoanalyse 3 [RAIII])

Sie stellt methodisch fest, welche Risiken in einer individuell entwickelten Komponente zu einem Computersystem stecken könnten, wie bereits auf der Entwicklungsebene risikominimierende Massnahmen greifen und welche Nachweise im Entwicklungsprozess gefordert werden.

Bei komplexen Systemen (z. B. ERP, MES, LIMS) ist die Basis-Risikobewertung (RAI) das Mittel der Wahl, um herauszufinden, welche Systemkomponenten im Fokus sind. Für einfache Systeme reicht im Allgemeinen die Gesamteinstufung (GMP-kritisch oder nicht) auf Systemebene aus. Anschliessend ergeben in beiden Fällen die funktionalen Risikobewertungen (RAII und/oder RAIII) der als kritisch eingestufteten Komponenten oder Systeme die Testtiefe und die geforderten Testnachweise gegen die jeweilige Design-Spezifikation als Basis für die Entscheidungen zum Zeitpunkt R4 und R5 (siehe Abb. 1) aufgrund der Testergebnisse.

### Vollständige Implementierung eines Risikomanagement-Prozesses

Der erste Teil des Risikomanagements ist getan, das Projekt mit dem Validierungsbericht abgeschlossen und das computerisierte System in Betrieb. Dies ist aber nur die halbe Miete. In jedem Change Request sind die erfolgten Risikobewertungen aus den Vorphasen zu überprüfen und zu dokumentieren (R6, siehe Abb. 1) – bis hin zur Stilllegung eines Systems, bei welcher das mit dem Abschalten des Systems verbundene Risiko zu beurteilen ist (R7, siehe Abb. 1).

Werden nur die beiden Teilprozesse Risikobeurteilung und -steuerung ausgeführt, fehlt der dritte Teilprozess: die Risikoüberwachung (vgl. Aufzählung oben). Die Vorgaben hierzu sind nicht sehr ausgeprägt. Wie erwähnt, sollte ein Überprüfungsverfahren für eine erfolgreiche Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen etabliert werden, um die Prozessqualität des Risikomanagements zu prüfen und gegebenenfalls verbessernde Aktionen einzuleiten.

Ein erfolgreiches Risikomanagement im IT-Umfeld ist ein Steuerungsinstrument, um systemische Risiken für Produktqualität und Patientensicherheit zu minimieren und den Erfolg der Massnahmen sicherzustellen. Im Rahmen der Periodic Review eines Systems sollte daher geprüft werden:

- Sind die einmal gemachten Aussagen noch gültig?
- Treffen die Bewertungen noch zu?
- Sind die Massnahmen heutzutage immer noch die richtigen und waren sie erfolgreich?

### Ausblick

Leider weichen Theorie und Praxis noch voneinander ab. Ein Hinterfragen der bisherigen Risikoeinschätzungen im Rahmen der Risikoüberwachung würde den Weg in beide Richtungen öffnen:

- weniger Kontrollen und schlankere Abläufe bei weniger strenger neuer Beurteilung oder
- zusätzliche Massnahmen bei strengerer neuer Beurteilung unter neuen Gesichtspunkten.

Der Artikel «Risikomanagement nach GAMP5©» von Sieghard Wagner, Pharm. Ind. 77, Nr.7, 1012–1022 (2015), widmet dem Thema eine ausführlichere Diskussion. 

#### The Business Designers

Dr. Thomas Karlewski  
Managing Consultant  
Efficient IT

thomas.karlewski@chemengineering.com



#### The Business Designers

Sieghard Wagner  
Senior Consultant  
Efficient IT

sieghard.wagner@chemengineering.com



# Labor-Umzugsprojekt

## Umzug von QK- und F&E-Labors in einen Neubau

2014 wurde Chemengineering von der Biotest AG mit dem Umzug verschiedener Labore (QK und F&E) und der Abteilung Wareneingang Plasma (WEP) in einen Neubau beauftragt. Die besondere Herausforderung lag dabei in der Notwendigkeit, den laufenden Betrieb der umzuziehenden Abteilungen aufrecht zu erhalten, wobei erfahrungsgemäss im Neubau mit unerwarteten Störungen gerechnet werden musste.



Umzugsprojekte bei laufendem Betrieb sind eine besondere Herausforderung.

Die Biotest AG stellt aus menschlichen Blutplasmaspended Blutgerinnungsmedikamente und Medikamente für die Intensivmedizin her. Im Rahmen einer Erweiterung am Standort Dreieich wurden ein neues Gebäude für den Wareneingang und begleitende Labors erstellt. Der Neubau gliedert sich in vier Bauteile (a–d, siehe Abb. 1). Die Bauteile c und d werden vom WEP genutzt. Hier wird das angelieferte Blutplasma in Empfang genommen und in Bauteil d in einer auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlten Kühlzelle eingelagert. In Bauteil a befinden sich QK-Labors. In diesen Labors werden unter anderem Plasmaproben aus dem WEP geprüft. Im ersten Obergeschoss befinden sich ausserdem noch Büroräume. Im zweiten Obergeschoss sind Labors der biologischen Sicherheitseinstufung S2 und S3\*\* für eine Forschungsabteilung untergebracht. Weitere Büros, Pausenräume usw. befinden sich im Bauteil b.

### Teilprojektleitung und Koordination des Umzugs

Der Auftragsumfang von Chemengineering umfasste die Teilprojektleitung und Koordination für den Umzug aller hier untergebrachten Abteilungen. Am Anfang des Projekts stand

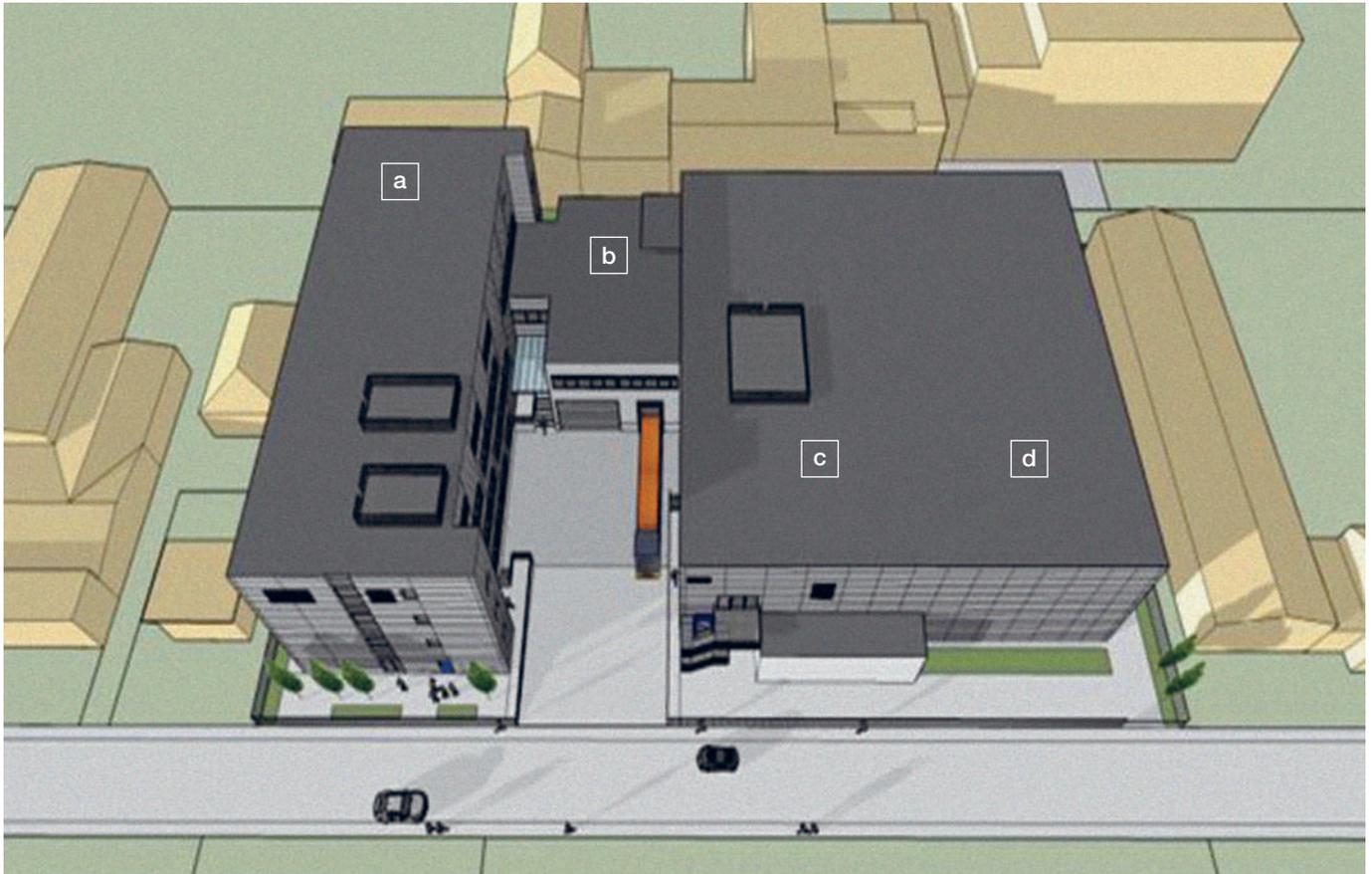
die Erstellung des Umzugs-Masterplans. Dieser beschreibt die Bedingungen und das Vorgehen für den Umzug und legt die Vorgehensweise, die zu erstellenden Dokumente sowie die Verantwortlichkeiten fest.

Ein Teil der Labors musste im laufenden Betrieb umziehen, damit weiterhin Proben bearbeitet werden konnten. Ein Ausfall der Labors bzw. des WEP hätte einen direkten Einfluss auf die Produktion und somit wirtschaftliche Auswirkungen gehabt. Der Umzug wurde daher in verschiedenen Phasen geplant, die sich wie folgt aufgliederten:

### Phase 0

- Einkauf, Installation und gegebenenfalls Qualifikation von neu zu erwerbendem Equipment
- Erstellung der erforderlichen Dokumente (Umzugsrisikoprüfung, Terminplan, Umzugslisten, Ausschreibungsunterlagen usw.)
- Vergabe externer Arbeiten >

ABB. 1: NEUBAU BAUTEILE A BIS D



Bildquelle: Biotest AG «Neubau i14 Umzugsmasterplan»

### Phase 1

- Umzug des ersten Teils des Equipments unter Erhaltung der Funktionsfähigkeit des Bestandslabors

### Phase 2 (nach Herstellung der Funktionsfähigkeit des Labors im Neubau)

- Umzug des zweiten Teils des Equipments

Die Phase 0 fand für alle umziehenden Abteilungen zeitgleich statt. Die Phasen 1 und 2 wurden abteilungsspezifisch betrachtet und bei Bedarf pro Arbeits-/Laborbereich einer Abteilung aufgliedert.

Als Vorbereitung für den Umzug und zur Erstellung der Ausschreibungsunterlagen wurde pro Abteilung das umziehende Equipment (Laborgeräte, Chemikalien, Reagenzien, Büromaterialien, PC usw.) erfasst.

In einer Umzugsliste pro Abteilung wurden folgende Punkte festgehalten:

- Gerätebezeichnung
- Bestands- oder Neugerät
- alter Standort
- neuer Standort
- Geräteangaben (Hersteller, Gewicht, Abmessungen)
- Kritikalität für den Laborbetrieb
- Empfindlichkeit gegen Erschütterungen oder Temperatur
- Gefährdungspotenzial (Biostoff/Gefahrstoff)
- Geräteverantwortlicher (Ansprechpartner für den Umzug aus der Abteilung)

- Erfordernis Herstellersupport
- Geräteanschlüsse (Strom, Wasser, Abwasser, Druckluft usw.)
- Kosten bei Neubeschaffung für Versicherung
- Umzugszeitpunkt (Phase)

In Zusammenarbeit mit den Ansprechpartnern aus den Abteilungen wurde ein Terminplan für den Umzug der Laborgeräte erstellt. Im Grobterminplan wurden Meilensteine für den Start des Umzugs, vorbereitende Massnahmen und die einzelnen Umzugsphasen dargestellt. Unter der jeweiligen Phase wurden pro Abteilung die Geräte aufgelistet.

Für jedes Gerät wurden im danach aufgestellten Feinterminplan die Aktivitäten für den Umzug bis zum Routinebetrieb bzw. bei Neugeräten für die Beschaffung bis zum Routinebetrieb definiert.

Im nächsten Schritt wurde ein Lastenheft für die Ausschreibung des Umzugs erstellt. In diesem Lastenheft wurden das Vorgehen für den Umzug sowie die Verantwortlichkeiten für die einzelnen Schritte beim Umzug beschrieben. Der Terminplan, die Umzugslisten und Pläne der Gebäude waren im Anhang des Lastenhefts ebenfalls Teil der Ausschreibungsunterlagen.

Durch die detaillierten Ausschreibungsunterlagen konnten sehr gut vergleichbare und qualitativ hochwertige Angebote ausgewertet werden, was im Vergabegespräch mit den Firmen zu grosser Verhandlungssicherheit und vertrauenswürdigen Preisen führte.

Ein Ausfall der Infrastruktur  
hat direkten Einfluss  
auf den wirtschaftlichen Erfolg.



Das ausgewählte Umzugsunternehmen erstellte ein Umzugshandbuch. Dieses wurde vor dem Umzug den Mitarbeitern der umziehenden Abteilungen vorgestellt und diente als Leitfaden für den Umzug. Im Umzugshandbuch fanden sich Informationen zu:

- den Ansprechpartnern inkl. der Kontaktdaten des Umzugsunternehmens, der umziehenden Abteilungen und des Projektteams,
- den zu verwendenden Verpackungsmaterialien,
- dem Ablauf des Umzugs für die einzelnen Abteilungen,
- der Kennzeichnung des Umzugsgutes,
- der Position des Fundbüros und des Packmaterialpools.

Zum Ende der Bauphase erfolgte die Lieferung der Neugeräte. Hier musste die Anlieferung, Einbringung, Aufstellung und Inbetriebnahme koordiniert und betreut werden. Die Liste der Neugeräte umfasste kleinere Laborgeräte wie Waagen und Zentrifugen sowie Kühl-, Gefrier- und Tiefgefrierschränke (-80 °C) und drei Autoklaven. Die Herausforderung war hierbei die Koordination der verschiedenen Lieferanten und die Abstimmung mit der Bauleitung.

Während des ganzen Projekts wurde eng mit dem Projektteam für den Neubau zusammengearbeitet. Dies war unabdingbar, da Verzögerungen auf der Baustelle auch einen direkten Einfluss auf die Umzugsplanung hatten. Auch nach Beginn des Umzugs musste das Vorgehen mit der Bauleitung eng abgestimmt werden, da noch einige Restarbeiten im Neubau zu erfolgen hatten.

Die sehr detaillierte Planung und die gute Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Parteien ermöglichten einen erfolgreichen Umzug. Die Labors und der WEP sind ohne umzugsbedingte Betriebsausfälle in den Neubau umgezogen und haben den Betrieb aufgenommen.

#### Fazit

Bei komplexen Umzugsvorhaben im laufenden Betrieb ist die detaillierte Planung und die enge Zusammenarbeit zwischen Projektleitung, Betrieb und Umzugsfirma der Schlüssel zum Erfolg. Chemengineering unterstützt Sie gerne bei der Abwicklung Ihres Umzugs. Durch unsere langjährige Erfahrung bei der Abwicklung von solchen Projekten garantieren wir Ihnen einen reibungslosen Projektablauf. 



The Technology Designers  
Olaf Maassen  
Projektingenieur  
olaf.maassen@chemengineering.com



# BIM-Boom: Mehr als 3D-Planung

Building Information Modeling (BIM) ist eine computerbasierte Methode, um den Informationsaustausch in der Planung, der Ausführung und der Bewirtschaftung von Gebäuden zu optimieren.

Im Verlauf des BIM-Planungsprozesses wird ein 3D-Modell eines ganzen Gebäudes erstellt, wobei alle relevanten Gebäudedaten digital erfasst und miteinander verknüpft werden. Aus diesem Modell können sämtliche Gebäudepläne in 2D, GMP-relevante Layouts sowie Baumateriallisten, Raumlisen, Raumbücher, Türlisten, Möbellisten, Visualisierungen etc. erstellt werden.



Statt aufwendigem Modellbau eignet sich 3D-Planung zur effizienten Ausführung von Bauprojekten.

## **BIM in der Planung**

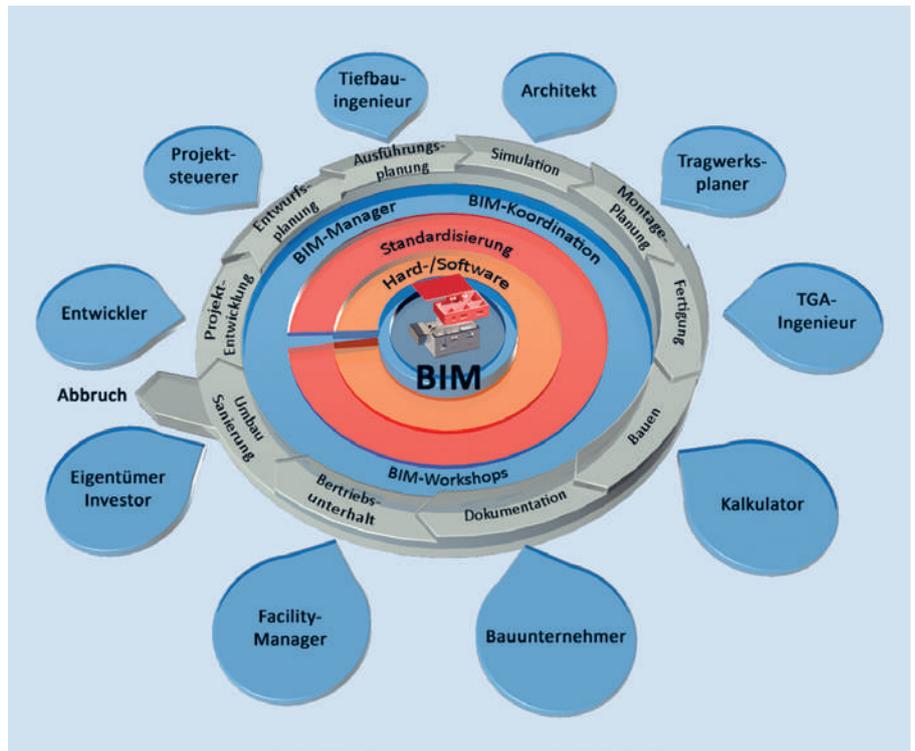
Das 3D-Modell entsteht aus den Teilmodellen aller Fachplaner und eignet sich daher bestens für die Kollisionsprüfung. Gegenüber der klassischen Planungsmethode können in der BIM-Planung sämtliche Änderungen sofort an einem 3D-Projektmodell erfasst werden. Dieses 3D-Modell ist für alle Projektteilnehmer sofort verfügbar, wodurch alle Beteiligten fortlaufend auf dem neuesten Stand sind. Grossprojekte werden heutzutage im Bereich der 4D/5D-Planung dargestellt. In der 4D-Planung wird das 3D-Projektmodell mit dem Terminplan verknüpft. Wird das Modell zusätzlich noch mit der Kostenkalkulation vernetzt, spricht man von einer 5D-Planung.

## **BIM in der Ausführung**

BIM weist grosses Potenzial auf, um Ausführung und Planung effizienter zu verknüpfen. Bestehende Gebäude können mit Laserscan in 3D überführt und die entstandenen Daten direkt ins 3D-Baumodell integriert werden. Ein BIM-Plan unterstützt zudem die Produktion von vorfabrizierten Bauteilen oder die Arbeit automatisierter Baumaschinen.

## **BIM in der Bewirtschaftung**

Bei konventionellen Planungsmethoden endet die Planungstätigkeit mit der Abschlussdokumentation. Mit BIM dagegen lassen sich Gebäudepläne für den ganzen Lebenszyklus eines



Bildquelle: BCS CAD + Information Technologies GmbH

Gebäudes pflegen – von der ersten Konzeptidee über Planung und Ausführung bis hin zum Rückbau. Allfällige spätere Änderungen und Umbauten können in dasselbe 3D-Modell integriert werden. So kann dank BIM auch das Facility Management viel effizienter werden.

**Gegenwart und Zukunft der BIM**

BIM ist in der Planung heute schon Realität. Die Arbeitsmethode ist in vielen Ländern im öffentlichen Bereich bereits gesetzlich vorgeschrieben (USA und Finnland seit 2007, Norwegen und Dänemark seit 2008, Grossbritannien und Singapur seit 2012). Für Deutschland gibt es seit 2014 einen Leitfaden für BIM-Planungen von BMVBS<sup>1</sup>. 2015 wurde ein österreichischer BIM-Standard eingeführt<sup>2</sup>.

In der Schweiz geht das Merkblatt SIA 2051 über die BIM-Methode in der ersten Jahreshälfte 2016 in Vernehmlassung. Die schnelle Reaktion der Bauwirtschaft zeigt das Beispiel des Neubaus des Felix-Platter-Spitals in Basel im Jahr 2015 mit rund 18 000 m<sup>2</sup>. In diesem Fall hat die Bauherrschaft eine BIM-Planung als Pflicht ausgeschrieben. Im selben Jahr führten die Architekten Herzog & de Meuron mit der Gruner AG und den ZPF Ingenieuren ein erfolgreiches Pilotprojekt durch, in dem überprüft wurde, wie die BIM-Zusammenarbeit in der schweizerischen gesetzlichen Umgebung funktionieren könnte.

Das Europäische Parlament hat am 15.1.2014 eine Empfehlung für den Einsatz von computergestützten Methoden wie BIM ausgesprochen<sup>3</sup>. Entsprechend der EU-Richtlinie sollen alle 28 Mitgliedstaaten bis 2016 die Nutzung von BIM bei der Realisierung von öffentlich finanzierten Bau- und Infrastrukturprojekten fördern bzw. verpflichtend anordnen können. In

einem Bericht von 2012 schätzte die EU-Kommission die Ersparnisse bei öffentlichen Einrichtungen, die BIM bereits implementiert haben, auf 5 bis 20 Prozent. Eine Ersparnis von fünf Prozent würde im europäischen Ausschreibungsmarkt, der auf rund zwei Billionen Euro geschätzt wird, eine Kostenminderung von 100 Milliarden Euro pro Jahr bedeuten.

**BIM bei Chemengineering**

3D-Planung hat bei Chemengineering bereits mehr als 20 Jahre Tradition. Die Anlage- und Rohrleitungsplanungen mit Kollisionsprüfungen in 3D sind bei Chemengineering tägliche Praxis. Softwarelösungen und Koordinationsarbeit zwischen den verschiedenen Abteilungen mit 2D- und 3D-Planung werden fortlaufend weiterentwickelt. Die neu installierte Architektursoftware REVIT von Autodesk wird den Anforderungen im Bereich Gebäude- und Reinraumplanung vollumfänglich gerecht. Der Informationstransfer zwischen Reinraumplanung und Anlageplanung wurde erfolgreich getestet. Damit sind wichtige Schritte getan, unseren Kunden die gewohnt hohe Chemengineering-Qualität in einem BIM-Umfeld anbieten zu können.

1 www.bbsr.bund.de  
 2 www.austrian-standards.at  
 3 www.detail.de/artikel/man-spricht-bim-11914



The Technology Designers  
 Tamás Kapsa  
 Dipl. Ing. Architekt  
 Building Design Gruppe  
 tamas.kapsa@chemengineering.com



# Explosionsschutz – ATEX, EX-Zonen & Co.

Pflichten des Anlagebetreibers hinsichtlich der Anforderungen aus dem Explosionsschutz.

Betreiber und Planer von Prozessanlagen aus den verschiedensten Bereichen wie Chemie, Pharmazie und Biotechnologie werden oft mit der Frage konfrontiert, was bei ihrer Anlage zur Sicherstellung der Anforderungen aus dem Explosionsschutz (ATEX) zu beachten ist.



Explosionsschutzkonzepte sind anspruchsvolle Auflagen der Behörden.

## Was soll geschützt werden?

Die Richtlinien zum Explosionsschutz regeln Massnahmen zur Verhinderung von Explosionen und zum Schutz der Mitarbeiter vor der Explosion von gefährlicher, explosionsfähiger Atmosphäre und damit verbundener unkontrollierter Flammen- und Druckwirkung sowie schädlichen Reaktionsprodukten.

Unter explosionsfähiger Atmosphäre versteht man ein explosionsfähiges Gemisch aus brennbaren Gasen, Dämpfen, Nebeln oder Stäuben und Luft oder Sauerstoff. Gefährlich wird dieses, wenn es in gefahrdrohender Menge von mehr als 10 l auftritt.

Explosionsgefahren, die von Explosivstoffen und instabilen Substanzen sowie von physikalischen Vorgängen ausgehen, werden im Rahmen des Explosionsschutzes nicht betrachtet. Hierzu zählen z. B. Gefahren durch Sprengstoffe, Druckgasflaschen und Dampfkesselanlagen.

## Gesetzliche Anforderungen

Die zentralen Richtlinien auf dem Gebiet des Explosionsschutzes in der EU sind die ATEX-Richtlinien 94/9/EG (Produktrichtlinie)<sup>1</sup> und 1999/92/EG (Betriebsrichtlinie). Verbindlich sind die länderspezifischen Gesetze und Verordnungen, in denen die ATEX-Richtlinien auf nationaler Ebene umgesetzt sind. Dieses sind zum Beispiel die in Deutschland gültige Explosionsschutzverordnung, die Betriebssicherheitsverordnung, Gefahrstoffverordnung und die Verordnung explosionsfähige Atmosphäre (VEXAT) für Österreich. Für die Schweiz wurden die ATEX-Richtlinien von der Schweizerischen Unfallversicherungsanstalt (SUVA) im Merkblatt 2153 konkretisiert.

Eine umfangreiche Sammlung der relevanten in Deutschland gültigen Regeln zum Thema findet sich in der Regel 113-001 (ehemals BGR 104) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV). Hier findet sich auch eine Samm-

lung von relevanten technischen Regeln für Betriebssicherheit (TRBS).

### Die zentrale Frage im Explosionsschutz

Die zentrale Frage lautet, ob die Bildung einer gefährlichen explosionsfähigen Atmosphäre möglich ist. Kann diese Frage mit Nein beantwortet werden, ist der Explosionsschutz für den betrachteten Bereich nicht relevant. Dies ist der Fall, wenn brennbare Substanzen nur in kleinstmengen oder gar nicht auftreten. Kann jedoch eine explosionsfähige Atmosphäre in gefahrdrohender Menge auftreten, so müssen die Regeln des Explosionsschutzes beachtet und umgesetzt werden.

### Was ist zu tun?

#### Primäre Explosionsschutz-Massnahmen

Ziel dieser Massnahmen ist es, die Bildung einer gefährlichen explosionsfähigen Atmosphäre zu verhindern. Dazu zählen beispielsweise:

- Substitution kritischer Komponenten durch unbrennbare oder weniger flüchtige
- Inertisierung von Anlagen oder Anlagenteilen mit Inertgasen wie Stickstoff
- Verdünnung brennbarer Flüssigkeiten mit inerten Komponenten wie z. B. Wasser
- Reduzierung der Menge an brennbaren Komponenten, so dass die gefahrdrohende Menge an explosionsfähiger Atmosphäre nicht erreicht wird.
- Befeuchtung von Stäuben und regelmässige Reinigungsmassnahmen zur Reduzierung der Staubmengen

Meist gelingt es durch diese Massnahmen nur, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der explosionsfähigen Atmosphäre und deren Ausdehnung zu reduzieren. Damit sind jedoch einfachere und meist kostengünstigere Ausführungen von weiteren erforderlichen Schutzmassnahmen möglich.

#### Sekundäre und tertiäre Schutzmassnahmen

Lässt sich das Auftreten einer gefährlichen explosionsfähigen Atmosphäre nicht sicher verhindern, sind weitere Explosionsschutz-Massnahmen erforderlich. Dazu zählt das Einteilen der Anlagen nach den Kriterien Wahrscheinlichkeit und möglicher Dauer des Auftretens von explosionsfähiger Atmosphäre in

Explosionsschutz-Zonen. Auf Basis der Zoneneinteilung dürfen nur zugelassene Bauteile in den Bereichen eingesetzt werden, um Zündquellen zu eliminieren. Dies führt zur Verhinderung der Zündung einer vorhandenen explosionsfähigen Atmosphäre, was als sekundärer Explosionsschutz bezeichnet wird.

Der sogenannte konstruktive Explosionsschutz, der die Auswirkungen einer möglichen Explosion auf ein unbedenkliches Mass reduziert, wird als tertiärer Explosionsschutz bezeichnet. Hierunter wird z. B. die druckfeste Bauweise verstanden oder das Absichern der Anlage gegen den Explosionsdruck mit Sicherheitseinrichtungen wie Berstscheiben und Klappen.

#### Im Explosionsschutz-Dokument dokumentieren

Es liegt in der Verantwortung des Arbeitgebers, ein Explosionsschutz-Dokument zu erstellen, in dem die Explosionsrisiken für die betrachtete Anlage ermittelt und bewertet werden. Zudem sind die Zoneneinteilung und alle nötigen Explosionsschutz-Massnahmen in diesem Dokument aufzuführen. Das Dokument muss auf dem neusten Stand gehalten werden und ist daher nach Umbau- und Erweiterungsmassnahmen der Anlagen anzupassen.

#### Fazit

Kommen in Anlagen brennbare Stoffe zum Einsatz, so sind die Anforderungen aus dem Explosionsschutz in den überwiegenden Fällen durch den Anlagenbetreiber als Arbeitgeber umzusetzen. In diesen Fällen muss der Anlagenbetreiber ein Explosionsschutz-Dokument erstellen, in dem diese Anforderungen wie zum z. B. die Einteilung in EX-Zonen sowie die Bewertung und Umsetzung geeigneter Explosionsschutz-Massnahmen dokumentiert werden.

Als kompetenter Partner in Sachen Explosionsschutz unterstützt Sie Chemengineering gerne bei der Umsetzung dieser anspruchsvollen Pflichten. 

<sup>1</sup> Ab Mai 2016 ersetzt durch die Produktrichtlinie 2014/34/EU.



The Technology Designers  
Dr. Heinrich Dörr  
Projektingenieur  
heinrich.doerr@chemengineering.com



# Datenintegrität – war da noch etwas?

Ein altes Ziel näher betrachtet.

Seit den jüngsten Veröffentlichungen mehrerer Warning Letters<sup>1</sup> betreffend Themen der Datenintegrität ist diese bei Inspektionen gerade für die FDA wieder intensiv in den Fokus gerückt. Dieser Artikel beschreibt Hintergründe und praktische Erfahrungen damit.



Datenintegrität ist im Fokus der Behörden.

## Die Ausgangssituation

Datenintegrität ist natürlich keine neue Forderung der Regularien. Bereits im 21 CFR Part 11, im Jahr 1997 veröffentlicht, wird gefordert, «... to ensure the authenticity, integrity, and, when appropriate, the confidentiality of electronic records, and to ensure that the signer cannot readily repudiate the signed record as not genuine»<sup>2</sup>; detaillierter ist dies ausgeführt im Guidance-Dokument «Scope and Applications»<sup>3</sup>. Das EU-GMP-Kap. 4 fordert Datenintegrität in Bezug auf Dokumentation<sup>4</sup>. Gemeinsam mit Patientensicherheit und Produktqualität bildet die Datenintegrität die zentrale Zielsetzung für den risikobasierten Validierungsansatz im EU GMP Annex 11<sup>5</sup> und des GAMP5<sup>6</sup>.

Alleine von Januar 2014 bis Januar 2016 gab es 71 Warning Letters der FDA mit Findings zu Themen der Datenintegrität.<sup>7</sup> Dabei handelte es sich teilweise um eklatante Versäumnisse, aber auch um absichtliche Manipulationen. Zu den top Findings zählten zum Beispiel nicht dokumentierte Abweichungen, Rückdatierung von Dokumenten, nicht

zeitnahe Aufzeichnungen, «Testing into Compliance», Vernichtung von Originaldaten.

## Praktisches Vorgehen

Die Forderung nach Datenintegrität ist nicht auf elektronische Daten beschränkt. Überall wo (GxP-)relevante Daten erzeugt, gespeichert, elektronisch oder manuell übertragen und ausgewertet werden, kann die Datenintegrität gefährdet sein.

Die Prinzipien für die Sicherstellung der Datenintegrität wurden im griffigen Kürzel ALCOA bzw. ALCOA+ (siehe Tabelle 1) zusammengefasst.<sup>8</sup> Dies kann für die Praxis nur ein Anfangspunkt sein. Erst durch die genaue prozessorientierte Betrachtung der tatsächlichen Arbeitsweise ist man in der Lage, konkrete Gefährdungen der Datenintegrität aufzudecken.

Dabei ist auf Details zu achten:

- Wie verlässlich sind manuelle Aufzeichnungen und Übertragungen?

**TABELLE 1: ALCOA+ IM ÜBERBLICK**

ALCOA+ Kürzel	Anforderung	Fragen/Bemerkungen
A Attributable (Zuschreibbar)	Wer hat die Aktion ausgeführt und wann? Wenn ein Datensatz geändert wurde, wer hat das warum gemacht? Verbindung zu Rohdaten	Wer, Wann? Rohdaten
L Legible (Lesbar)	Daten müssen dauerhaft in einem beständigen Speichermedium aufgezeichnet werden und lesbar sein.	Sind die Daten lesbar und dauerhaft aufgezeichnet?
C Contemporaneous (Gleichzeitig/Zeitnah)	Daten sollten zeitnah aufgezeichnet werden, Zeitstempel sollten einer chronologischen Ordnung folgen	Daten wurden zeitnah aufgezeichnet?
O Original (Original)	Rohdaten – Die Aufzeichnung entspricht den tatsächlichen Daten.	Sind die Daten eine Originalaufzeichnung oder eine zertifizierte, echte Kopie?
A Accurate (Korrekt)	Exakt – Die Aufzeichnung spiegelt genau das wieder, was passiert ist.	Aufzeichnung ist fehlerfrei bzw. wurde nicht editiert ohne dokumentierte Ergänzung.
+ Complete (Vollständig)	Gesamtschau – Die Aufzeichnung zeigt das komplette Bild.	Sämtliche Daten zur Probe, einschliesslich Wiederholungsmessungen und -auswertungen, liegen vor. Forderung der 21 CFR 211.194
+ Consistent (Konsistent)	Widerspruchsfrei – Die Daten sind in sich stimmig.	Zeit- und Datumsstempel spiegeln die chronologische Abfolge?
+ Enduring (Dauerhaft)	Unverändert – Lesbare Aufzeichnung über gesamte Aufbewahrungszeit	Aufzeichnungen erfolgen in kontrolliert geführten Arbeitsblättern, Logbüchern oder elektronisch und sind kontrolliert und dauerhaft?
+ Available (Verfügbar)	Im Zugriff – Die Aufzeichnungen sind lesbar/druckbar.	Daten sind verfügbar, zugänglich für Review/Audit während des gesamten Aufbewahrungszeitraums.

- Könnten Daten unbemerkt verändert oder gelöscht werden?
- Ist das Berechtigungskonzept für die computerisierten Systeme noch aktuell, sicher und passt es zur Organisation?
- Ist eine eventuell vorhandene Audit-Trail-Funktionalität in Betrieb?

Speziell die Verwaltung von Rohdaten im Labor, der Produktion und anderen Bereichen erfordert oft auch ein Überdenken des Speicherkonzeptes. Bisweilen finden sich gewachsene Strukturen, welche mit der Zeit für die Datenintegrität potenziell risikobehaftete Schwachstellen aufweisen (z. B. ungesicherte Zwischenspeicherung von Rohdaten).

- Könnten papierbasierte Aufzeichnungen bzw. Dokumente unbemerkt ausgetauscht werden?
- Könnte die Datenaufzeichnung unvollständig sein?

Dabei sollte auch die Möglichkeit absichtlicher Manipulationen in die Betrachtung einbezogen werden:

- Könnten OOS-Ergebnisse einfach aussortiert werden, d. h. ohne Untersuchung?
- Könnten Messungen einfach wiederholt werden?
- Wenn ja, wäre das zumindest im Audit Trail erkennbar?

Ein Audit Trail wird generell als wichtiges Mittel angesehen, um eventuell unbefugte Aktionen und Unregelmässigkeiten an einem computerisierten System zu erkennen.

Die speziellen Anforderungen an den Audit Trail sind im 21 CFR Part 11 dargelegt. Mit Hilfe eines Audit Trail Reviews, gefordert im EU GMP Annex 11, kann der Nachweis der Authentizität, z. B. ergänzend zur Chargenprüfung, erbracht werden.

Im Prinzip wird dabei die Betrachtung risikobasiert auf GxP-kritische Datenobjekte der Audit-Trail-Aufzeichnungen fokussiert. In der praktischen Umsetzung zeigen sich dabei oft Herausforderungen, wenn die gemeinsame Auswertung verschiedener Audit-Trail-Aufzeichnungen aufgrund von unterschiedlichen Datenstrukturen und proprietären Dateiformaten erschwert wird.

Neben diesen rein technischen Erwägungen und Hilfsmitteln liegt ein wesentlicher Erfolgsfaktor in der Einstellung des

Menschen selbst. Nähere Untersuchungen<sup>9</sup> zeigten, wie sich durch Faktoren wie Firmenkultur oder Zeit- und Leistungsdruck Nachlässigkeiten und Fehler einschleichen können, die sich negativ auf die Datenintegrität auswirken. Entscheidend ist es, im Unternehmen durchgängig ein Bewusstsein für ethisches Verhalten, die Aufrechterhaltung von Qualität und ihrer möglichen Gefährdung zu verankern.

Es lohnt sich, die eigene Arbeitsweise unter dem Blickwinkel der Datenintegrität zu hinterfragen, sei es, um die eigene Prozesssicherheit zu optimieren oder auch nur, um für die nächste Inspektion vorbereitet zu sein. Beugen Sie möglichen Fallstricken vor und nutzen Sie die Erfahrungen der Business Designer. 

Referenzen:

- 1 Beispiele abgerufen von <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2014/ucm421544.htm>  
<http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm361553.htm>  
<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm432709.htm>
- 2 21 CFR Part 11, §11.10  
Abgerufen von <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11>
- 3 Abgerufen von <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
- 4 Abgerufen von [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter4\\_01-2011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf)
- 5 Abgerufen von [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11\\_01-2011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf)
- 6 GAMP5®: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, (ISPE Publications, Florida, USA, January 2008).
- 7 Auswertung aus FDA's Electronic Reading Room.
- 8 Woollen, S. W. (2010, Summer) Data Quality and the Origin of ALCOA, Newsletter of the Southern Regional Chapter Society of Quality Assurance. Abgerufen von <http://www.southernqa.org/newsletters/Summer10.DataQuality.pdf>
- 9 «Analyzing the state of Data Integrity Compliance in the Indian pharmaceutical Industry», Ernst & Young LLP, 2015.  
Abgerufen von [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-data-integrity-compliance-in-the-pharma-industry/\\$FILE/ey-data-integrity-compliance-in-the-pharma-industry.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-data-integrity-compliance-in-the-pharma-industry/$FILE/ey-data-integrity-compliance-in-the-pharma-industry.pdf)



The Business Designers

Dr. Peter Schober  
Senior Consultant  
Efficient IT

[peter.schober@chemengineering.com](mailto:peter.schober@chemengineering.com)



# Kurz-News/Veranstaltungen

## POWTEC 2016 in Nürnberg

### Besuchen Sie uns vom 19. bis 21. April 2016 an der POWTEC in Nürnberg

Die Leitmesse für mechanische Verfahrenstechnik, Analytik und Handling von Pulver und Schüttgut. Erneut trifft sich die Welt der mechanischen Verfahrenstechnik auf der POWTECH 2016 in Nürnberg. Rund 900 Firmen aus über 25 Ländern zeigen ihre Produktpalette und wir sind dabei!

Erfahren Sie aus erster Hand mehr über unsere Engineering- und Consultingleistungen und unsere Projektbetrachtungsweise im Rahmen der Vortragsreihe in den Bereichen Anlagenplanung, Projektmanagement und Pharmaprozesse. GxP-Compliance in allen Lagen – seit 20 Jahren!

Gerne erwarten wir Sie mit ein paar kulinarischen Spezialitäten aus unserer Heimat an unserem Stand 2-230.

Den Gutscheincode für Ihr kostenloses Eintrittsticket erhalten Sie bei [powtech@chemgineering.com](mailto:powtech@chemgineering.com)

**Wir freuen uns auf Ihren Besuch!**

### Vorträge unserer Fachspezialisten an der POWTECH 2016

Wir empfehlen Ihnen folgende Vorträge von unseren Chemgineering-Experten:

Datum/Zeit/Ort	Thema	Referent
19.4.2016 11.00 Uhr Forum Halle 2	Simulation von Reinmedien-Anlagen	Philipp Michel
21.4.2016 11.45 Uhr Forum Halle 3A	Investitionsprojekte vorbereiten, Entscheidungen begründen	Paul Grube
21.4.2016 13.30 Uhr Forum Halle 3A	Umbau von Steuerungen in pharmazeutischen Anlagen	Steffen Wöllner

### Chemgineering Gruppe

#### The Business Designers

##### Chemgineering Business Design AG

Spengler Park Areal  
Binningerstrasse 2  
4142 Münchenstein | Schweiz  
T +41 61 467 89 00

##### Chemgineering Business Design GmbH

Kreuzberger Ring 13  
65205 Wiesbaden | Deutschland  
T +49 611 77 88 70

##### Chemgineering Business Design GmbH

Gußhausstraße 22  
1040 Wien | Österreich  
T +43 1 255 74 13 13

#### The Technology Designers

##### Chemgineering Technology AG

Spengler Park Areal  
Binningerstrasse 2  
4142 Münchenstein | Schweiz  
T +41 61 467 54 54

##### Chemgineering Technology GmbH

Kreuzberger Ring 13  
65205 Wiesbaden | Deutschland  
T +49 611 77 88 70

##### Chemgineering Technology GmbH

Gußhausstraße 22  
1040 Wien | Österreich  
T +43 1 255 74 13 13

##### Chemgineering d.o.o.

Suboticka 23  
11000 Belgrad | Serbien  
T +381 11 241 25 55

#### Impressum

Herausgeber: Chemgineering Holding AG  
Unternehmenskommunikation, Maya von Krannichfeldt  
Spengler Park Areal | Binningerstrasse 2  
4142 Münchenstein | Schweiz  
[www.chemgineering.com](http://www.chemgineering.com)  
Gestaltung: WOMM Werbeagentur AG, Basel  
Druck: Schwabe AG, Muttentz/Basel  
Auflage: 8000 Exemplare  
Gedruckt auf FSC-zertifiziertem Papier



*viable solutions  
for life sciences*