



## *Validatie van stoomautoclaven*

# Validatie van Stoomautoclaven

- Introductie
- Definitie Validatie
- Normen
- Praktijk
- Kalibratie
- Aandachtspunten



**group**

---



**Antwerpen 1947**

*... uw Life Science Partner*



**Headquarters**

*Egemin Consulting geeft professioneel cGMP-advies aan de 'life science industry' (Pharma, Biotech, Medical Devices, Ziekenhuizen, Laboratoria.....) en haar supply chain partners.*

***VALIDATION & COMPLIANCE  
Expert Team***

We hebben 58 mensen die enkel bezig zijn met validatieprojecten, zowel in Vlaanderen, Wallonië, Nederland en Zwitserland

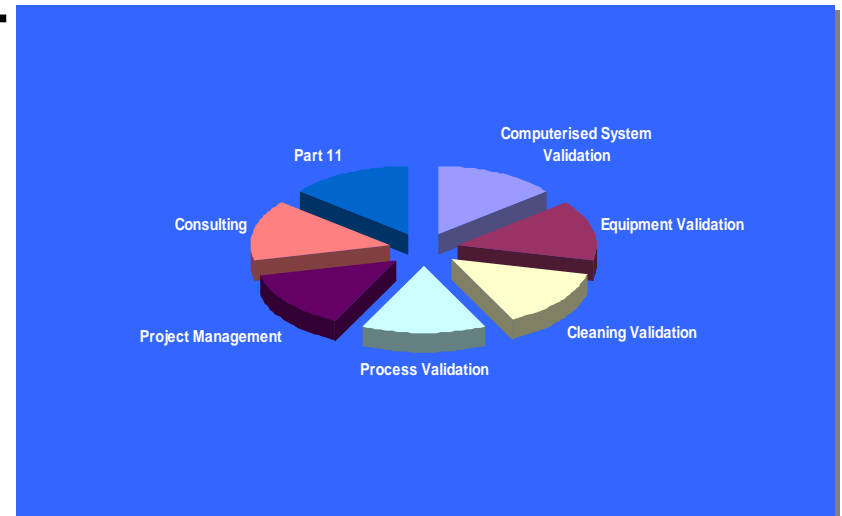


## **Validatie & Compliance**

- **Supplier audits**
- **cGMP Compliance assessments**
- **Risico analyses (CA, FMEA, Hazop, ...)**
- **Uitwerken van compliance programma's over:**
  - **Validatie, CSV, VMP**
  - **21 CFR Part 11**
  - **Training**
- **Systeem testen**
- **Commissioning & Qualification**
- **Project Management**

## Validatie & Compliance

- Schrijven van procedures over: gebruik, testen, onderhoud, kalibratie, backup en recovery, ...
- Domeinen:
  - Facilities
  - Equipment
  - Labo
  - Computer systemen
  - Reiniging
  - (thermische) processen
  - Methoden



- **Referenties**

- ♥ Johnson & Johnson: Janssen Pharmaceutica (B)  
Cilag (CH)  
Centocor (NL)  
Cordis (NL)

- ♥ Pharmacia (Pfizer)

- ♥ Alcon

- ♥ Innogenetics

- ♥ Baxter

- ♥ CAF-DCF (Red Cross)

- ♥ Schering-Plough Labo

- ♥ Organon (NL)

- ♥ Rode Kruis Vlaanderen (BTC)

- ♥ Merck Sharp & Dohme

- ♥ Helvoet Pharma

- ♥ SGS Biopharma

- ♥ Laboratoires Serono

- ♥ Bio Rad RSL

- ♥ Ion Beam Application

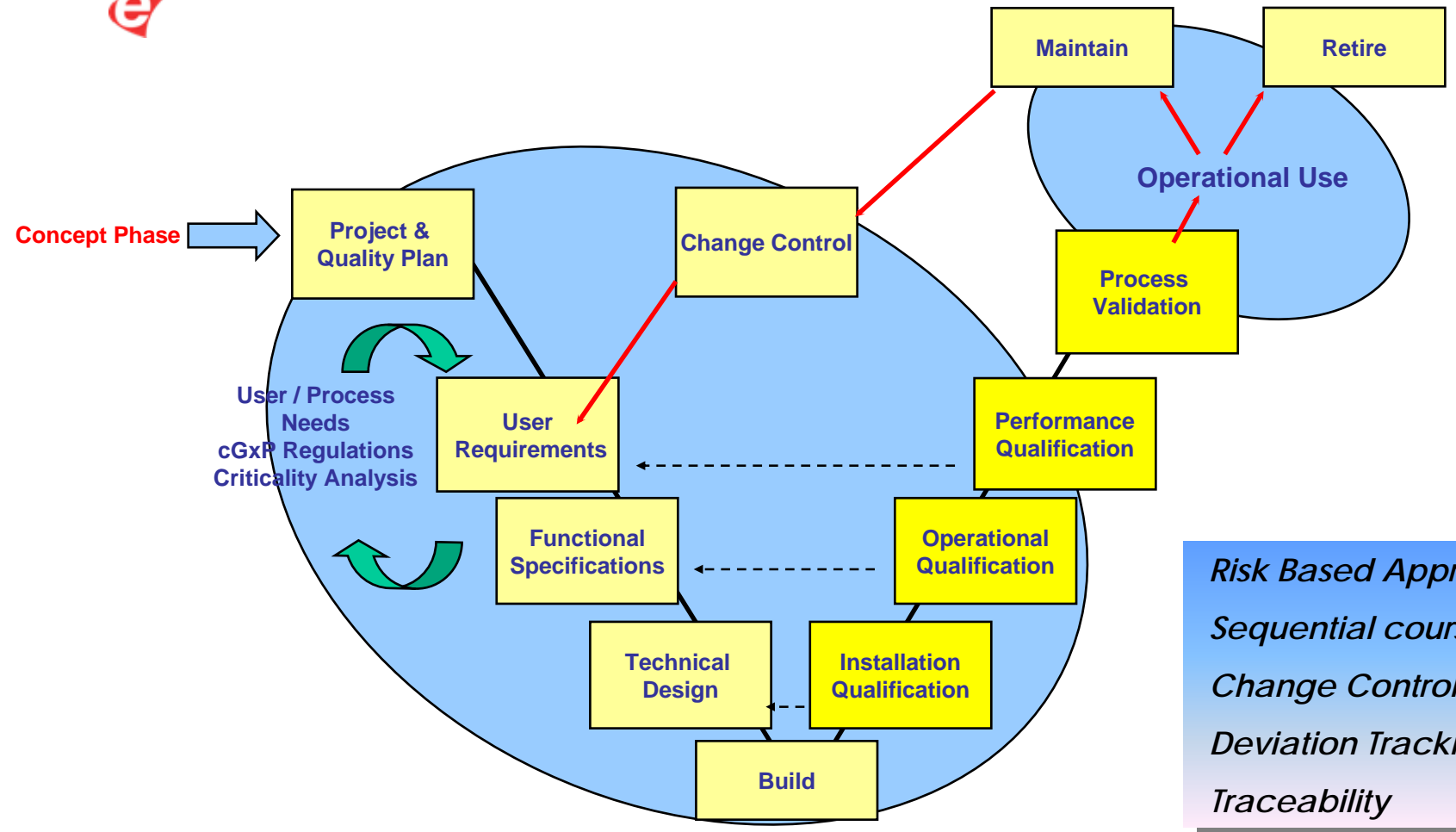
- ♥ Terumo Europe

.....

## Marc van Daele

- 15 jaar ervaring in validatie
- Eerste kennismaking bij Griffith Micro Science (latere Sterigenics) als uitvoerder van bestaande protocols voor ETO-sterilisatie
- Later rapporteren van uitgevoerde protocols
- Implementatie van een MES systeem
- Transfer van productie van Herentals naar Verviers
- Sinds  $\pm$  5 jaar in dienst bij Egemin Consulting
- Reeds 3 jaar projectleider bij Schering Plough voor een remediatieproject van Computer Systemen
- Verantwoordelijke Thermische Validatie bij Egemin Consulting

# Introductie Definitie Validatie Normen Praktijk Kalibratie Aandachtspunten



Concept      Engineering      Realisation      Commissioning      Operational use

## Wat is de definitie van Validatie

**Establish documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes.**

Met gedocumenteerd bewijs aantonen dat met een hoge grens van waarschijnlijkheid aantoont dat een specifiek proces op herhaalbare wijze een product produceert dat voldoet aan vooraf bepaalde specificaties en kwaliteitsnormen

## Wat is de definitie van Validatie

Met **gedocumenteerd bewijs** aantonen dat met een hoge grens van waarschijnlijkheid aantoonbaar is dat een specifiek proces op herhaalbare wijze een product produceert dat voldoet aan vooraf bepaalde specificaties en kwaliteitsnormen

## Wat is de definitie van Validatie

Met gedocumenteerd bewijs aantonen dat met een **hoge grens van waarschijnlijkheid** aantoont dat een specifiek proces op herhaalbare wijze een product produceert dat voldoet aan vooraf bepaalde specificaties en kwaliteitsnormen

## Wat is de definitie van Validatie

Met gedocumenteerd bewijs aantonen dat met een hoge grens van waarschijnlijkheid aantoonbaar dat een **specifiek proces** op herhaalbare wijze een product produceert dat voldoet aan vooraf bepaalde specificaties en kwaliteitsnormen

## Wat is de definitie van Validatie

Met gedocumenteerd bewijs aantonen dat met een hoge grens van waarschijnlijkheid aantoonbaar dat een specifiek proces op **herhaalbare wijze** een product produceert dat voldoet aan vooraf bepaalde specificaties en kwaliteitsnormen

## Wat is de definitie van Validatie

Met gedocumenteerd bewijs aantonen dat met een hoge grens van waarschijnlijkheid aantoonbaar is dat een specifiek proces op herhaalbare wijze een product produceert dat voldoet aan **vooraf bepaalde specificaties** en kwaliteitsnormen

- EN 258
- EN 554 wordt vervangen door ISO 17665-1
- Aanbevelingen Sterilisatie Ziekenhuizen

■ **EN 258:**

- Handelt over het toestel
- Vooral bedoelt als norm voor fabrikant
- Beschrijft onder meer aan welke eisen een autoclaaf dient te voldoen
- Welke de eigenschappen dienen te zijn van de meetinstrumenten
- Eisen van de stoomkwaliteit en hoe men deze kan testen
- Voorbeelden van testen en acceptatiecriteria om aan deze norm te voldoen
  - Bowie & Dick test
  - Vacuüm test
  - Lege kamer studie

■ **Gebruik:**

- Typisch een norm waaraan de leverancier dient te voldoen en welke door hem dient aangetoond

- ISO - 17665-1 ( vervangt EN 554 ):
  - Handelt over de sterilisatieprocessen
  - Vooral bedoelt als norm voor validatie en dagelijks gebruik
  - Beschrijft onder meer aan welke eisen een autoclaaf dient te voldoen voor dagelijks gebruik
  - Hoe men de processen dient te valideren
  - Voorbeelden van testen om aan deze norm te voldoen
    - Thermische validatie van de sterilisatieprocessen
  
- Gebruik:
  - Typisch een norm waaraan de gebruiker dient te voldoen en welke door hem dient aangetoond (de gebruiker beslist welke processen hij wenst te gebruiken)

## ■ ISO - 17665-1:

- Periodieke testen, kalibraties, onderhoudstaken en her-kwalificatie op gespecificeerde intervallen zullen beoordeeld worden.
- Omgeving waar de produkten voorafgaand worden behandeld zal periodiek worden beoordeeld
- Wanneer gebruikt gemaakt wordt van Vacuüm systemen, dient op regelmatige tijdstippen een lekttest uitgevoerd
- Wanneer het sterilisatieproces gebruikt maakt van het verwijderen van lucht om een snel en efficiënt proces te verkrijgen dient men op regelmatige tijdstippen een stoom penetratietest uit te voeren.

# ISO-17665-1

- **Kalibratie:**
  - De accuraatheid en betrouwbaarheid van elk meetinstrument gebruikt voor controle, indicatie, en registratie dient periodiek te worden gecontroleerd
- **Onderhoud:**
  - Preventief onderhoud dient te worden voorzien ten opzichte van gedocumenteerde procedures
- **Herkwalificatie:**
  - herkwalificatie van een sterilisatieproces zal worden uitgevoerd op vastgestelde tijdstippen of na aanpassingen aan verpakking en/of de installatie

## ■ ISO - 17665-1:

- Alle gebruikte testinstrumenten dienen gekalibreerd te zijn en traceerbaar naar een nationale standaard
- De status van de kalibratie dient geverifieerd voor aanvang van de validatie
- Het te controleren toestel dient gekalibreerd te zijn voor aanvang van de validatie
- De te steriliseren ladingen en de wijze van verpakken dienen vast te staan
- De procesparameters dienen gekend te zijn
- Een lege kamer studie dient gekend te zijn
- Het aantal te gebruiken sensoren dient gekend te zijn
- Minstens drie runs voor elk te gebruiken sterilisatieproces
- De moeilijkst te steriliseren lading

# Protocol

- Identificatie van het toestel
- Verantwoordelijkheden
- Welke Programma's men gaat valideren
- Aantal cycli per programma
- Doel en beschrijving van de testen
- Acceptatiecriteria

**Ondertekend door auteur en verantwoordelijke van de afdeling**

## Meetapparatuur

- Thermokoppels    Voordeel: directe uitlezing via Kaye Val 2000  
                            Nadeel: inbrengen via doorgang in de autoclaaf
  - Premium
  - Ultra Premium
  - Kapton (hoge temp tot 300°C)
- Stand Alone Devices
  - Programmeerbaar
  - Draadloos



## Opzetten van set-up van het testmateriaal voor de studie:

- Duidelijke link met het protocol of toestel
- Unieke identificatie van thermokoppels
- Indien mogelijk definieer de gewenste berekeningen (vb min-max)
- geef de correcte Kalibratiepunten aan.(hoog, laag en check)
- geef de stabilisatiecriteria aan (vb: 0,012 voor IRTD, 0,2 voor de TH)
- specificeer de afwijkingcriteria (vb: 1°C ongecalibreerd, 0,5 gecalibreerd)
- Specificeer de meetinterval (vb: elke 30 seconden = afhankelijk van geheugen)

## Prekalibratie:

- voor aanvang van de studie
- 3 punts kalibratie
  - iets onder laagste temperatuur
  - iets boven hoogste temperatuur
  - Controle op setpunt van het te testen toestel

Kalibratie aan de hand van een IRTD  
(Intelligent Resistance Temperature Device)

- IRTD Jaarlijks ijk-certificaat toevoegen,
  - NIST traceable gekalibreerd
  - (National Institute of Standards and Technology)
- **Uitprint van het kalibratie-rapport toevoegen aan het dossier.**

## Plaatsen van de thermokoppels:

- Via een toegangspoort
- Steeds één op dezelfde plaats als sonde in afvoer (= sturing)

### **Minimum:**

Diagonaal in de hoeken, centraal in het middelpunt

Aandacht voor eventuele “worst case scenario’s”

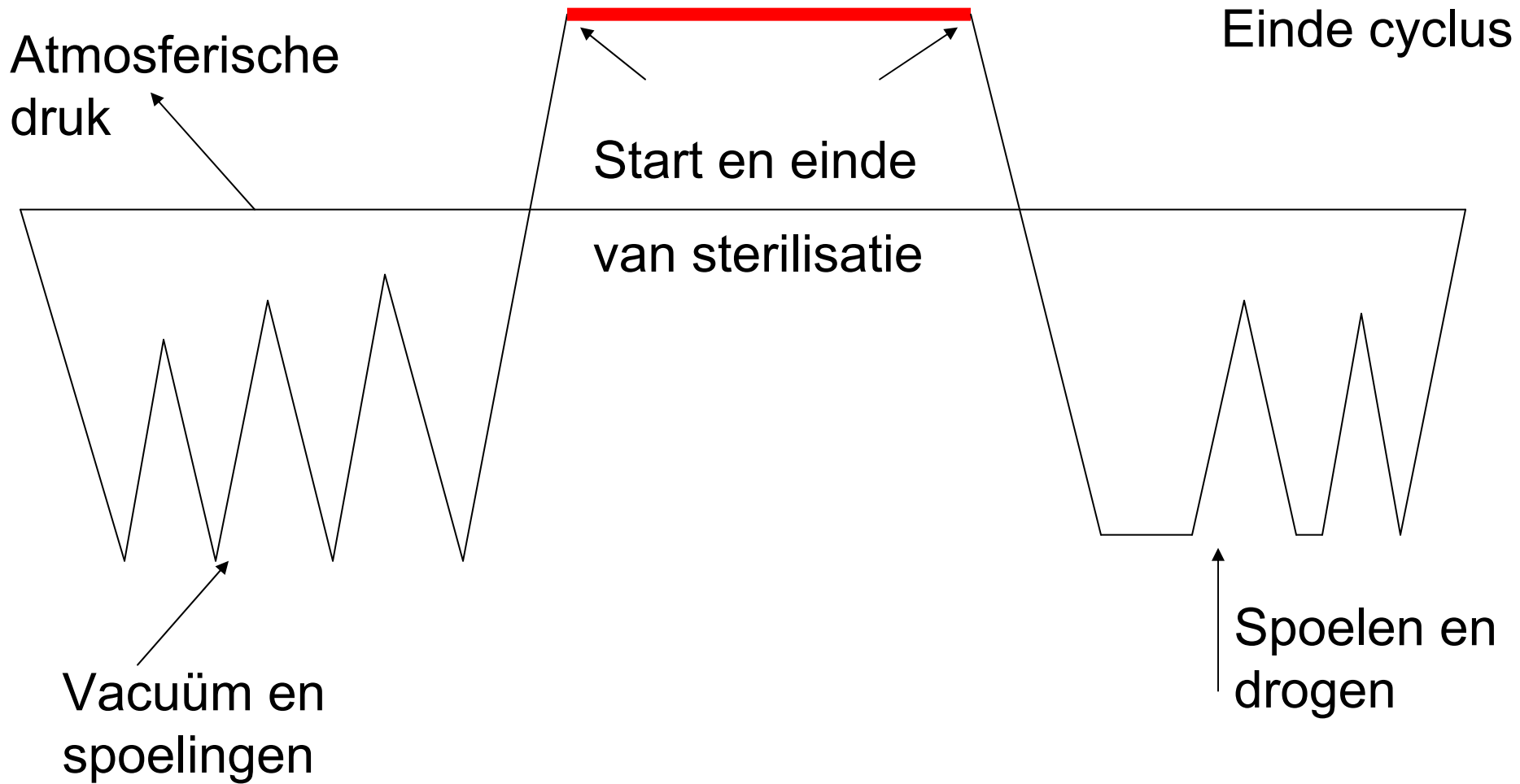
Niet rechtstreeks aan de wand plaatsen, steeds  $\pm 1$  cm van de muur.

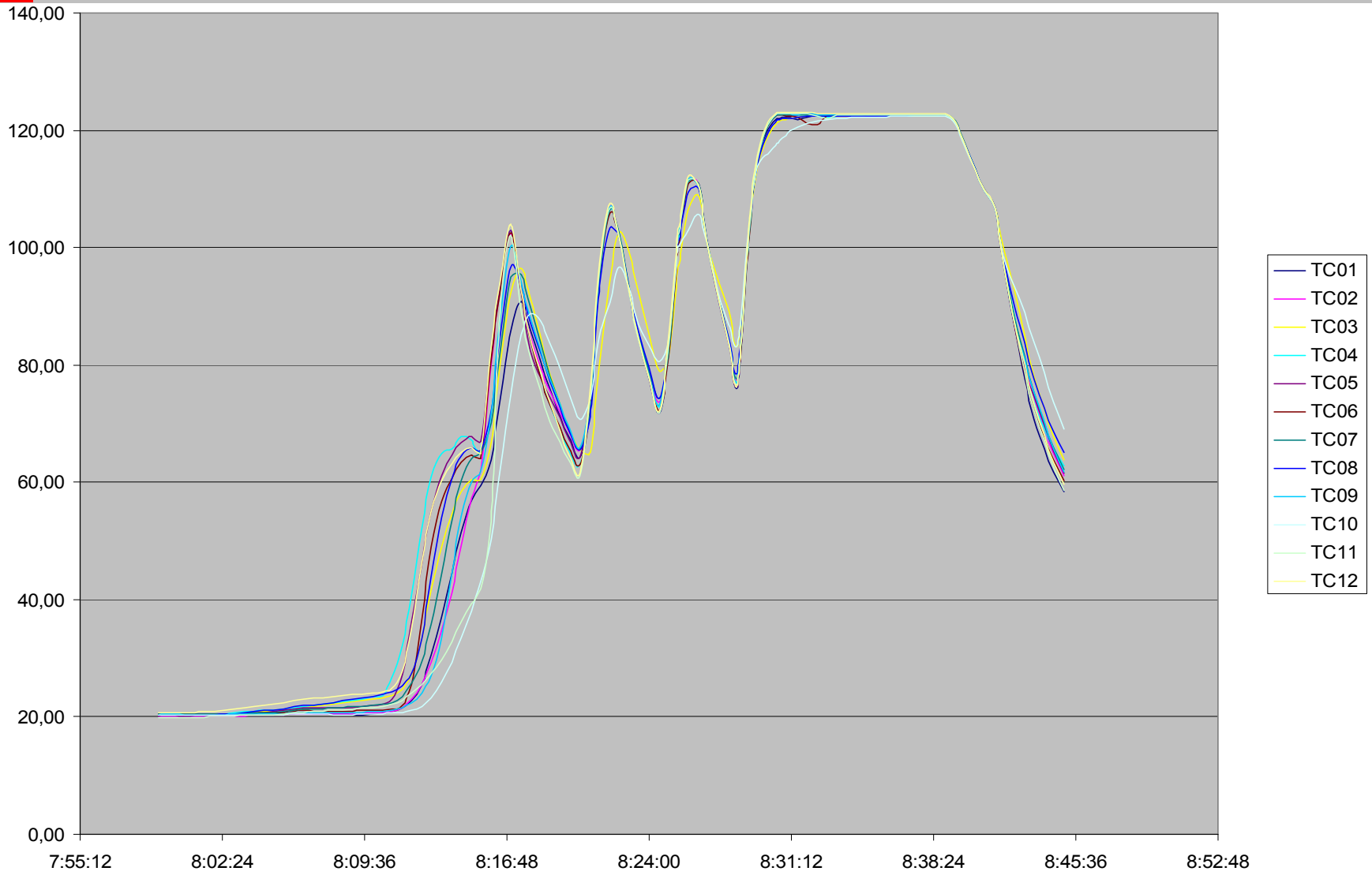
- Noteer welke thermokoppel op welke plaats
- Verifieer of er eventueel locaties zijn waar extra aandacht dient besteed.

- **Lektest** na inbrengen van de thermokoppels  
De druk mag ten hoogste 1,3 mbar/minuut (0,13 kPa/min) toenemen
- **Bowie & Dick test**  
De meter moet volledig gelijkmatig kleuren volgens prEN 867-3
- **Lege Kamer** Studie per gebruikte temperatuur

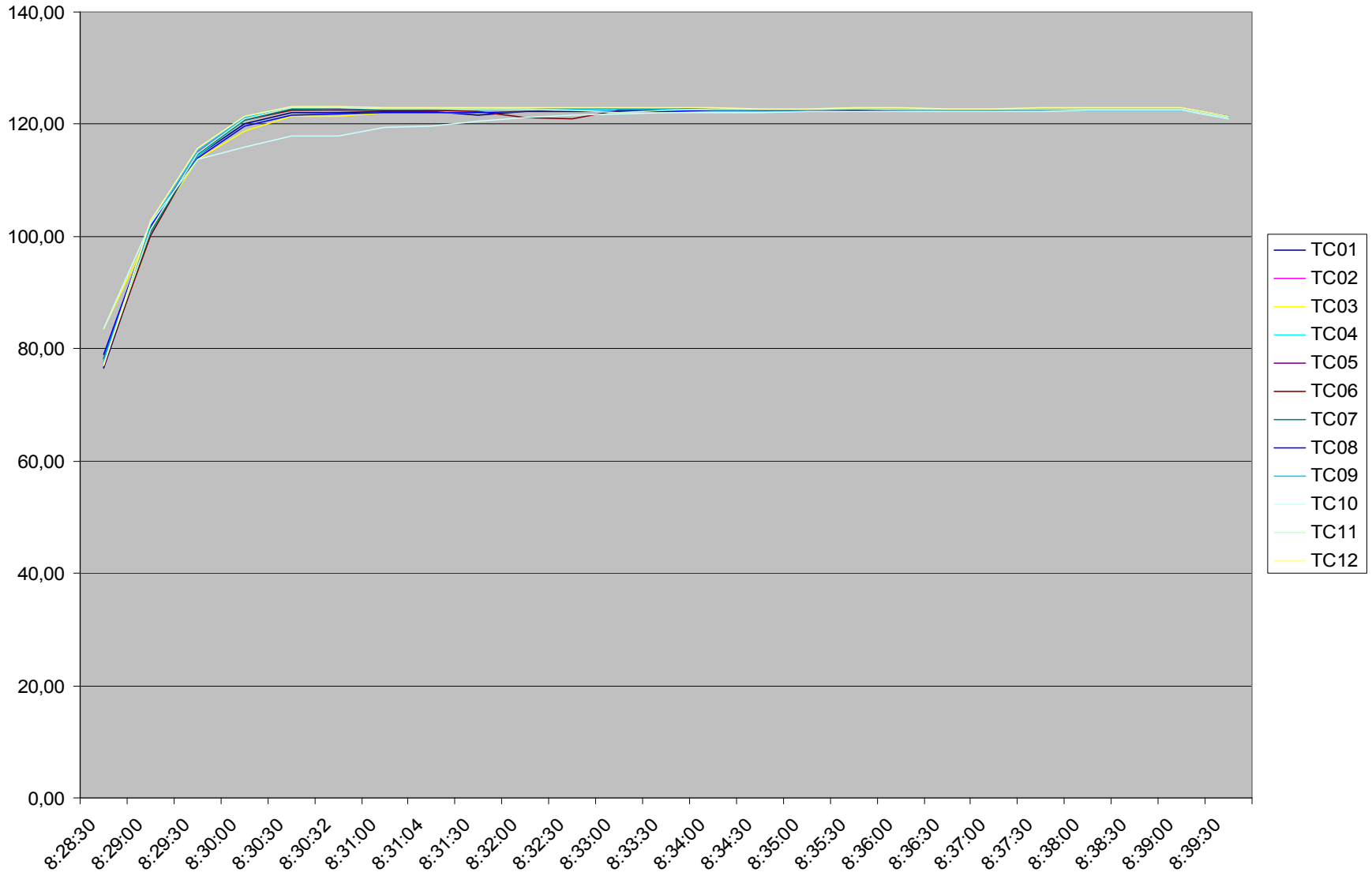
## ■ 3 maal belading per gebruikt programma

1. Bij de start van de sterilisatiefase mag de doorwarmtijd niet meer dan 15 seconden bedragen voor sterilisatiekamers met een laadruimte tot 800L.
2. De temperatuur in de volle kamer tijdens de sterilisatiefase moet binnen de volgende grenzen blijven  $[(T \text{ instelparameter sterilisatie}) < T \text{ kamer} < T \text{ instelparameter sterilisatie} + 3^{\circ}\text{C}]$ .
3. Voor de lege kamer bedraagt de temperatuurschommeling op elke locatie minder dan  $1^{\circ}\text{C}$ .
4. De gemiddelde afwijking tussen minimum en maximum temperatuur in de kamer bedraagt tijdens de sterilisatiefase niet meer dan  $2^{\circ}\text{C}$   $[(T_{\text{kamer max.}} - T_{\text{kamer min.}}) < 2^{\circ}\text{C}]$ .
5. Stoom heeft een temperatuur binnen het sterilisatie temperatuur bereik en is conform de stoomdruk

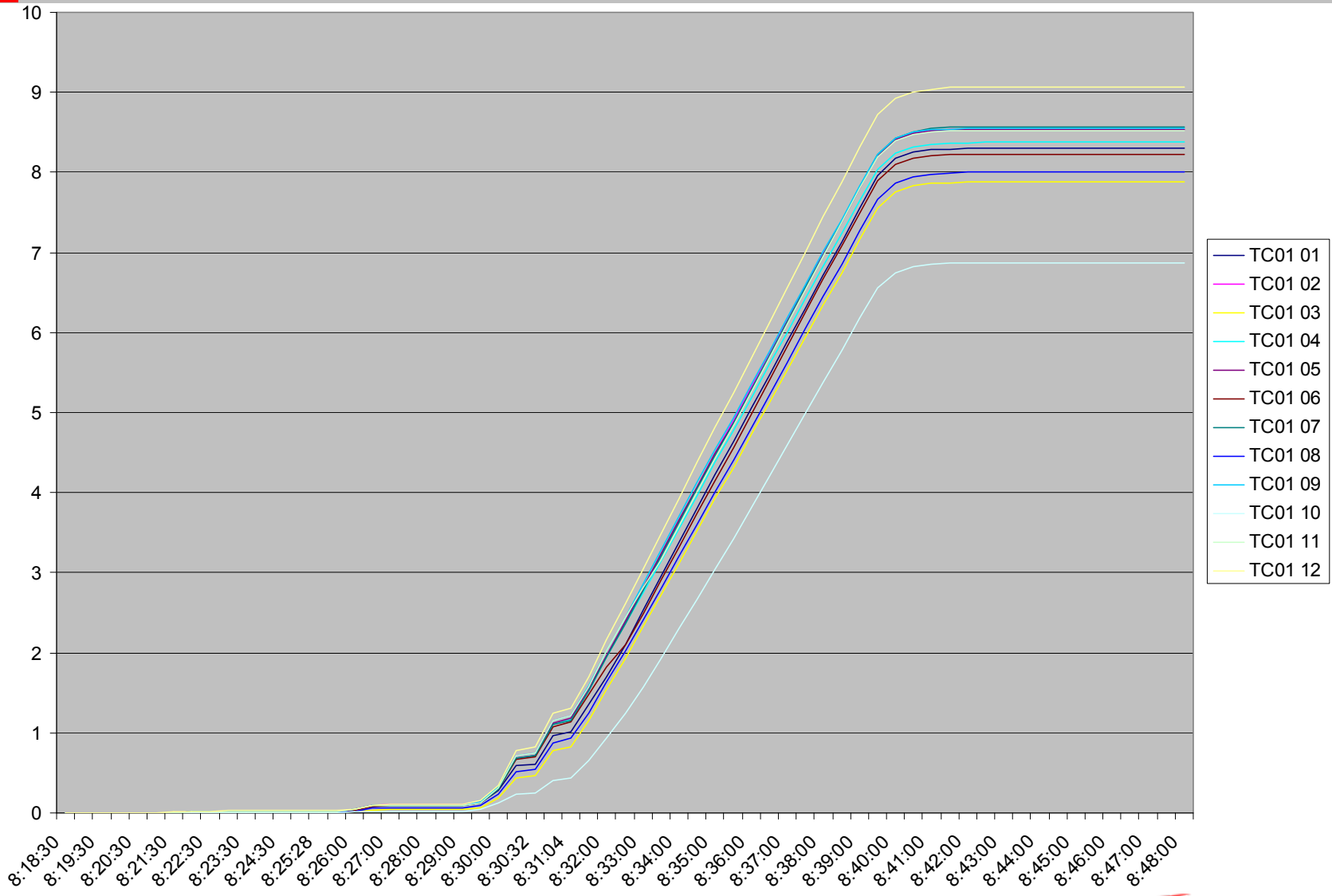




# Introductie Definitie Validatie Normen **Praktijk** Kalibratie Aandachtspunten



# Introductie Definitie Validatie Normen **Praktijk** Kalibratie Aandachtspunten



## Inhoud Rapport:

- Identificatie van het uitgevoerde protocol
- Identificatie van het geteste toestel
- Kalibratiecertificaten van testapparatuur
- Opsomming van de uitgevoerde testen
- Beoordeling van de bekomen resultaten
- Alle resultaten in bijlage
- Alle gegevens in het rapport volgens fallen file principe

**Ondertekend door auteur en verantwoordelijke van de afdeling**

Kan er een verdedigbaar proces of produkt certificaat bestaan zonder de meetzekerheid van een uitgebreid kalibratie programma ?

m.a.w Meten = weten :

Ben ik er wel zeker van dat de temperatuur in mijn autoclaaf 121,1 °C bedraagt?

Hoe zeker ?

## KALIBRATIE =

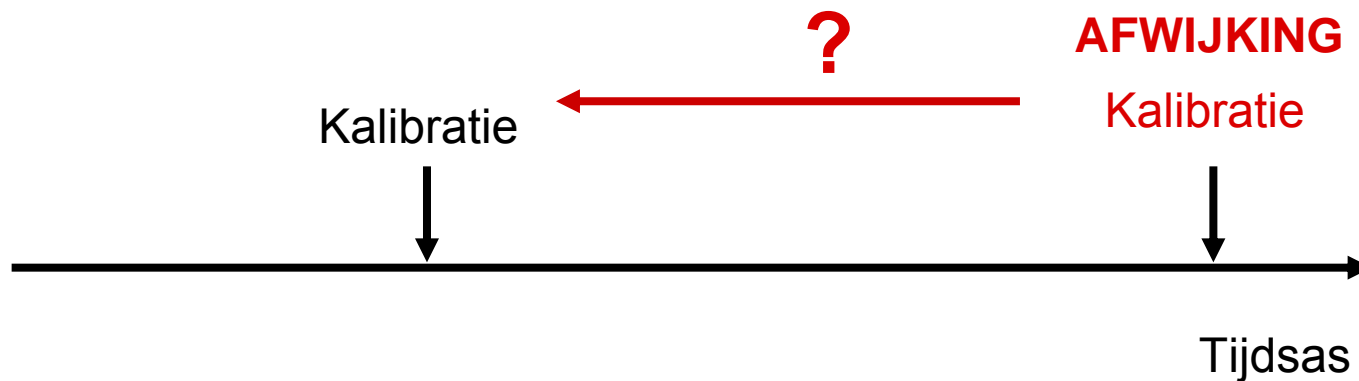
‘een relatie vastleggen tussen een gemeten of geregelde waarde van een meetsysteem en de gekende waarde van een meetstandaard, al of niet gevolgd door een corrigerende of correctieve maatregel, dit om veiligheidskritikaliteit, productkwaliteit of andere redenen.’

‘Het bepalen van de afwijking van een meetmiddel, standaard of het vaststellen van de waarde van een referentiemateriaal door middel van een vergelijking met een primaire standaard.’

‘Het vergelijken van een meetinstrument met gekende nauwkeurigheid met een ander meet instrument met minder nauwkeurigheid.’

‘Het vaststellen van de afwijkingen van een meetinstrument.’

‘Kalibratie is niet alleen aantonen dat de toekomst correct gemeten wordt, kalibratie gaat ook kijken naar het verleden ... ‘



## Justeren

‘Het verrichten van handelingen nodig om het meetmiddel of referentiemateriaal zodanig nauwkeurig te laten functioneren dat het geschikt is voor het gebruikdoel.’

‘Systematisch de meetfout verwijderen’

## Ijken

‘Het vaststellen of het meetmiddel, meetsysteem of refentiemateriaal geheel voldoet aan de bij de aard van het onderzoek behorende en op het tijdstip van de vaststelling geldende wettelijke voorschriften, mogelijk resulterend in het waarmerken van het geijkte door middel van het aanbrengen van een ijkmerk.’

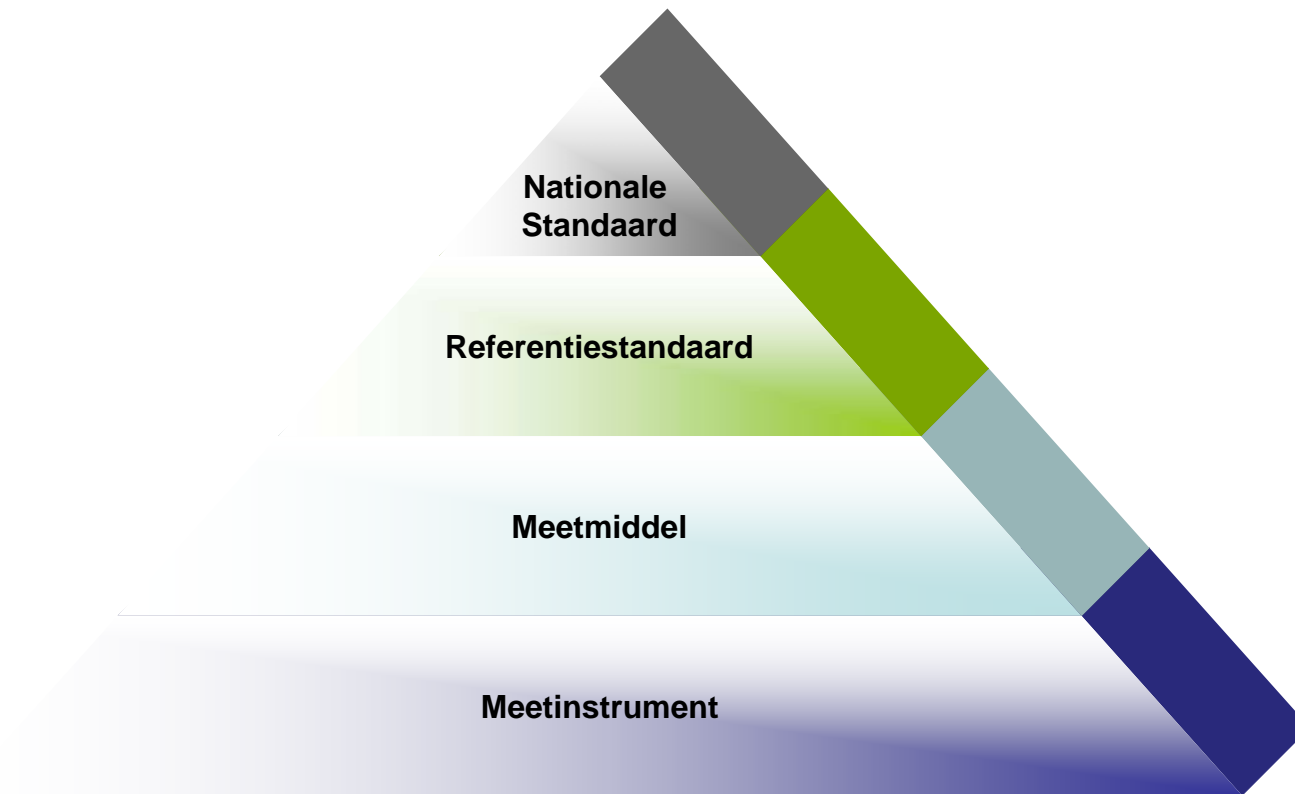
‘Het verifiëren of een meetmiddel aan wettelijke toleranties voldoet.

Het resultaat is: het meetmiddel voldoet wel of niet aan de vereiste toleranties.’

## Herleidbaarheid (sketen)

- Een kalibratiestandaard moet herleidbaar zijn naar een primaire standaard, waarbij de meetonzekerheid in de kalibratieresultaten moet worden verantwoord.
- De herleidsbaarheidsketen is een systeem van standaarden die afgeleid zijn van een nationale standaard.
- Naarmate hoger in de keten, hebben deze standaarden een nauwkeurigheid die een factor hoger ligt dan de standaarden eronder.
- Standaarden zullen steeds een nauwkeurigheidsgraad hebben die een factor hoger ligt dan het te kalibreren meetinstrument.

- Spoor naar een primaire standaard moet aantoonbaar zijn:  
metrologische structuur :



## Mogelijke aanpassingen met validatie-impact

- Vervanging van delen met impact op een proces parameter
- Vervanging van delen met impact op mogelijke lekken
- Vervanging van delen homogeniteit in de sterilisatiekamer
- Nieuwe hard – of software
- Aanpassingen aan parameters
- Aanpassingen aan het onderhoudsprogramma
- Aanpassingen aan verpakking of verpakkingsprocedure
- Aanpassingen aan de ladingsconfiguratie
- Toevoeging van specifieke nieuwe materialen

- Initiële validatie steeds laten uitvoeren
- Wanneer er aanpassingen zijn aan de installatie en/of de verpakking hervalideren
- Twee of driejaarlijks laten hervalideren (best na onderhoudsbeurt)
- In het onderhoud ook kalibratie laten voorzien van alle kritische meetinstrumenten
- Controle van de uitgevoerde programma's dient dagelijks te gebeuren