



Schweizerische Gesellschaft für Sterilgutversorgung
Société Suisse de Stérilisation Hospitalière
Società Svizzera di Sterilizzazione Ospedaliera

20. Schweizerische Fachtagung über die Sterilisation
Journées Nationales Suisses sur la Stérilisation

Klima + Sterilisation

19.– 20. Juni 2024 im Kongresshaus Biel/Bienne

Climat + stérilisation

19 – 20 juin 2024 au Palais des Congrès à Biel/Bienne

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

LUU-PHAN Son, Biomedizingenieur



Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

NORME INTERNATIONALE

ISO 22441

Première édition
2022-08

**Stérilisation des produits de santé —
Vapeur de peroxyde d'hydrogène à
basse température — Exigences pour
la mise au point, la validation et le
contrôle de routine d'un procédé de
stérilisation pour dispositifs médicaux**

*Sterilization of health care products — Low temperature vaporized
hydrogen peroxide — Requirements for the development, validation
and routine control of a sterilization process for medical devices*

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Übersicht

- **Verfahrensparameter**
- **Verfahrensspezifikationen**
- **Leistungsqualifizierung**
 - Die 10 wichtigsten Punkte der Leistungsqualifizierung
 - Parametrische und mikrobiologische PQ
 - Biologische und chemische Indikatoren
 - PCD (Process Challenge Device)
 - Ablauf der PQ-Versuche
 - Verfahrensrückstände
- **Aspekte bezüglich VH_2O_2**
 - Gleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase von H_2O_2

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Niedertemperatursterilisation

Quelle: Auszug aus der ISO-Norm 22441

Einleitung

...

Die **Kinetik der Inaktivierung** von Mikroorganismen durch den Einsatz physikalischer oder chemischer Wirkstoffe für die Sterilisierung von Medizinprodukten kann allgemein als exponentielle Beziehung zwischen der Anzahl überlebender Mikroorganismen und der Intensität der Behandlung mit dem Sterilisationsmittel beschrieben werden. Dies bedeutet zwangsläufig, dass **unabhängig von der Intensität der Behandlung** immer eine endliche Wahrscheinlichkeit besteht, dass ein Mikroorganismus überlebt.

....

Dieses Exponentialprinzip gilt nur, wenn die Peroxidmenge unendlich grösser als die Menge der zu sterilisierenden Mikroorganismen ist.

Sterilisationsmittel (Ziff. 5.1)

=

Wasserstoffperoxiddampf + Wasserdampf

=

$\text{VH}_2\text{O}_2 + \text{VH}_2\text{O}$

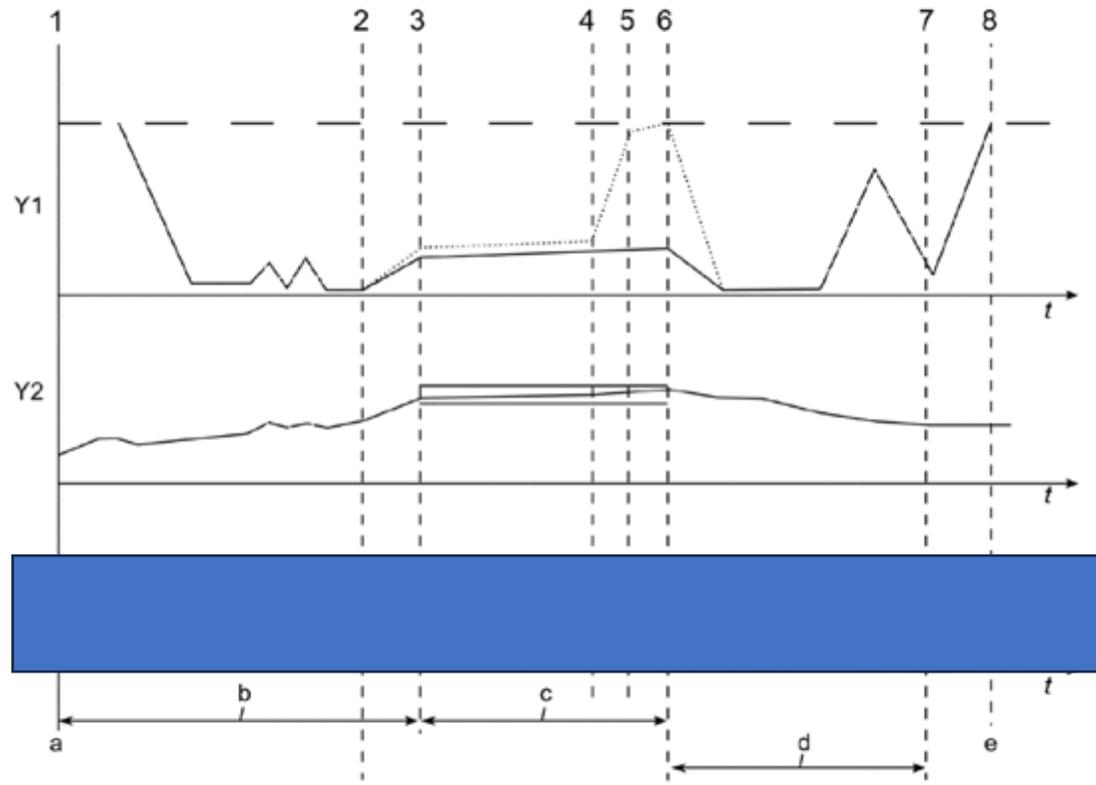
Niedertemperatur: < 60 °C

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Verfahrensparameter (Ziff. 6.2 u. Anhang F)

Quelle: Auszug aus der ISO-Norm 22441

Exemple schématique d'un cycle de stérilisation à la vapeur de peroxyde d'hydrogène (VH2O2)



Légende

- Y1 pression
- Y2 température
- Y3 concentration
- t temps

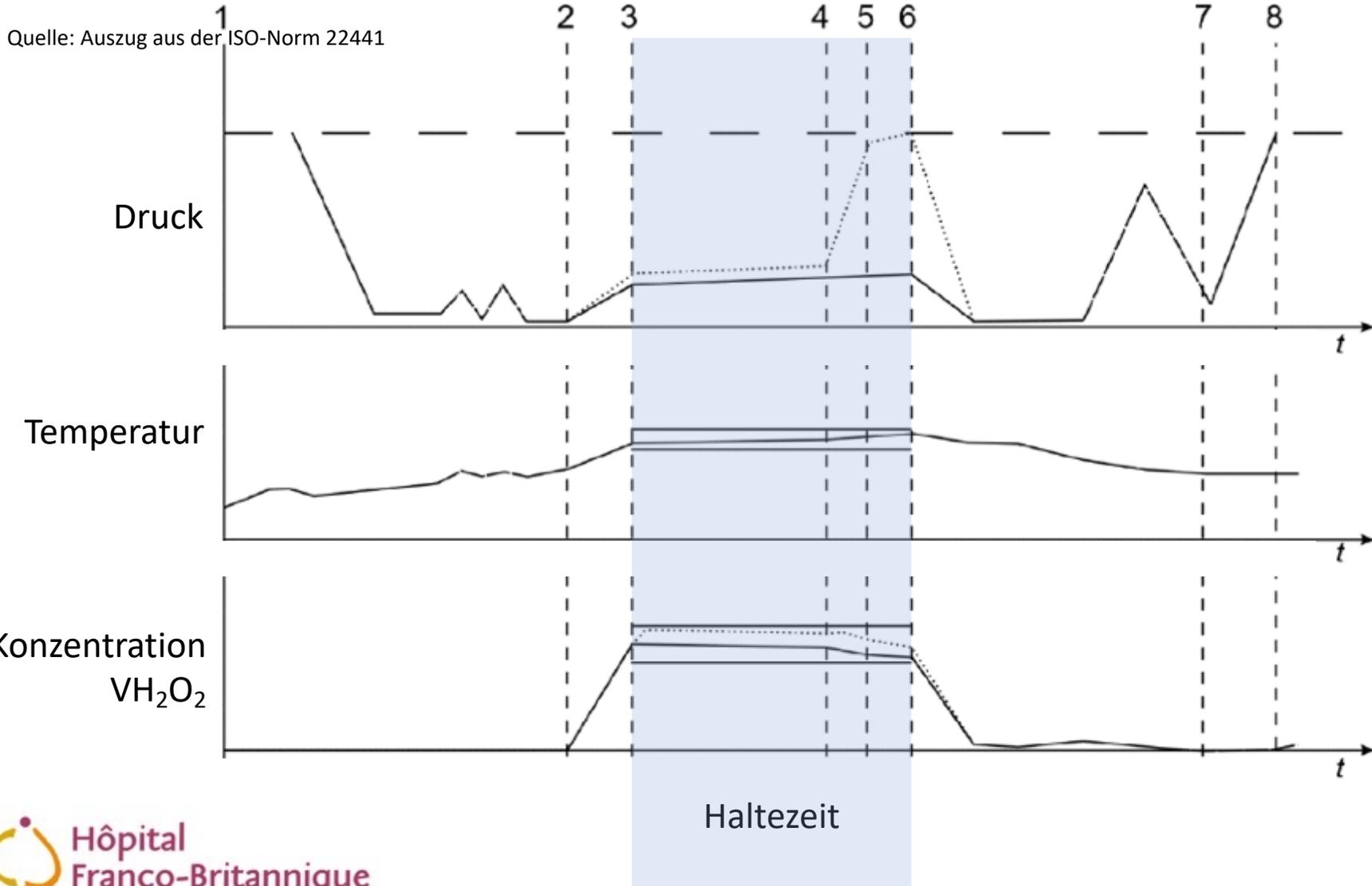
Y3 kann nicht abgeleitet werden

- a début du cycle
- b étape de conditionnement
- c temps de maintien
- d étape de purge
- e fin du cycle

- 1 début du cycle de stérilisation
- 2 début de la phase d'exposition
- 3 début du temps de maintien
- 4 début de l'impulsion/des impulsions d'injection d'air ou de gaz inerte (le cas échéant)
- 5 fin de l'impulsion/des impulsions d'injection d'air ou de gaz inerte (le cas échéant)
- 6 fin du temps de maintien et début de l'étape de purge
- 7 fin de l'étape de purge et début de l'admission d'air
- 8 « cycle terminé »

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ **Verfahrensparameter (Ziff. 6.2 u. Anhang F)**



- Verfahrensparameter:**
- VH₂O₂-Konzentration (direkt oder indirekt gemessen)
 - Druck
 - Temperatur
 - Dauer

Légende

- 1 début du cycle de stérilisation
- 2 début de la phase d'exposition
- 3 début du temps de maintien
- 4 début de l'impulsion/des impulsions d'injection d'air ou de gaz inerte (le cas échéant)
- 5 fin de l'impulsion/des impulsions d'injection d'air ou de gaz inerte (le cas échéant)
- 6 fin du temps de maintien et début de l'étape de purge
- 7 fin de l'étape de purge et début de l'admission d'air
- 8 « cycle terminé »

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ **Verfahrensspezifikationen (Ziff. 6.2 u. Anhang F)**

Verfahrensparameter

- VH_2O_2 -Konzentration
- Druck
- Temperatur
- Dauer

Zum Beispiel Vorbehandlung der Charge

- Temperatur
- Feuchtigkeit

Zum Beispiel Einschränkungen bezüglich Charge

- Konfiguration
- Temperatur
- Materialtyp
- Verpackungssystem
- Grösse oder Masse der Sterilisationscharge

Position der chemischen und/oder biologischen Indikatoren

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Leistungsqualifizierung (Ziff. 9.4)

Die 10 wichtigsten Punkte der Leistungsqualifizierung

1. Position der Produkte angegeben (Ziff. 9.4.1)
2. Charge und Verpackung mit realer Konfiguration identisch (Ziff. 9.4.2 und 9.4.4)
3. Am schwierigsten zu sterilisierende Prüfcharge (Ziff. 9.4.4)
4. Messung der Verfahrensparameter (VH_2O_2 , P , T , $Dauer$) (Ziff. 9.4.5)
5. Mikrobiologischer Inaktivierungsgrad $\geq 10^{12}$ (Overkill-Verfahren Anhang D)
6. Korrelation zwischen VH_2O_2 , P , T und t sowie *Routineüberwachungssystem* (Ziff. 9.4.3)
7. Reaktion der biologischen Indikatoren (BI) (Ziff. 9.4.5)
8. Reaktion der chemischen Indikatoren, falls verwendet (Ziff. 9.4.5)
9. Integrität des Sterilbarrieresystems (Ziff. 9.4.5)
10. Verfahrensrückstände (Ziff. 9.4.12)

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Leistungsqualifizierung (Ziff. 9.4)

Parametrische und mikrobiologische PQ

Parametrische PQ

Messung der physikalischen Verfahrensparameter (VH_2O_2 , P , T , $Dauer$) während des gesamten Zyklus

Berechnung des Inaktivierungsgrads auf Basis des D-Werts

Erwartetes Ergebnis: Inaktivierungsgrad für den gesamten Zyklus $\geq 10^{12}$

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Leistungsqualifizierung (Ziff. 9.4)

Parametrische und mikrobiologische PQ

Mikrobiologische PQ

Verwendung eines biologischen Indikators 10^6 , Versuche mit Halbzyklus, Overkill-Methode (Anhang D)

Wenn die Inaktivierung von 10^6 Mikroorganismen bestätigt ist → Extrapolation auf gesamten Zyklus

Erwartetes Ergebnis: Inaktivierungsgrad für den Halbzyklus $\geq 10^6$

Wenn die Behandlungsintensität des zweiten Halbzyklus mindestens gleich hoch ist wie beim ersten, dann gilt:

Inaktivierungsgrad für den gesamten Zyklus $\geq 10^{12}$

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Leistungsqualifizierung (Ziff. 9.4)

Quelle: Auszug aus der ISO-Norm 22441

Biologische und chemische Indikatoren

Biologischer Indikator (Ziff. 8.5)

ISO-Norm 11138-6 zurzeit in Bearbeitung

«Biological indicators for hydrogen peroxide sterilization processes»

Chemischer Indikator (gemäss ISO-Norm 11140-1) (Ziff. 8.6)

- Darf nicht das einzige Mittel für die Bestimmung des Sterilisationsverfahrens sein.
- Darf nicht als Indikator verwendet werden, um zu beweisen, dass das geforderte SAL erreicht wurde

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Leistungsqualifizierung (Ziff. 9.4)

PCD (Process Challenge Device)

Relevanz muss mit Studien belegt werden (Ziff. 8.8)

- Nachweis, dass PCD im Vergleich zu einer realen Charge ein *Worst Case* ist
- Festlegung der ungünstigsten Position

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Leistungsqualifizierung (Ziff. 9.4)

Ablauf der PQ-Versuche

3 aufeinanderfolgende Zyklen pro Studie (Ziff. 9.4.11)

Jede Studie entspricht:

- 1 Produktfamilie
 - 1 Verpackungssystem
 - 1 Sterilisatorprogramm

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441 → Leistungsqualifizierung (Ziff. 9.4)

Verfahrensrückstände

Quelle: Auszug aus der ISO-Norm 22441

Gasförmig (Ziff. 5.4.5)

→ VH_2O_2 am Ende des Sterilisationsverfahrens gemessen

Flüssig (Ziff. 11.4)

→ Sichtkontrolle

Die Grenzwerte für Verfahrensrückstände auf bzw. in den Materialien des Produkts müssen auf einer gemäss der ISO-Norm 10993-17 durchgeführten Bewertung der Gesundheitsrisiken basieren.

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Aspekte bezüglich VH_2O_2 (Anhang I)

Gleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase von H_2O_2

Wie soll mit dem Phänomen der H_2O_2 -Kondensation nach Einspeisung der Lösung umgegangen werden?

Anhang I: thermischer Ansatz bezüglich Gleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase von H_2O_2 während des Zyklus
Andere Faktoren mit Einfluss auf dieses Gleichgewicht:

- Erreichter Vakuumdruck
 - Temperatur
 - Einspeisungsgeschwindigkeit
 - Sterilisationscharge

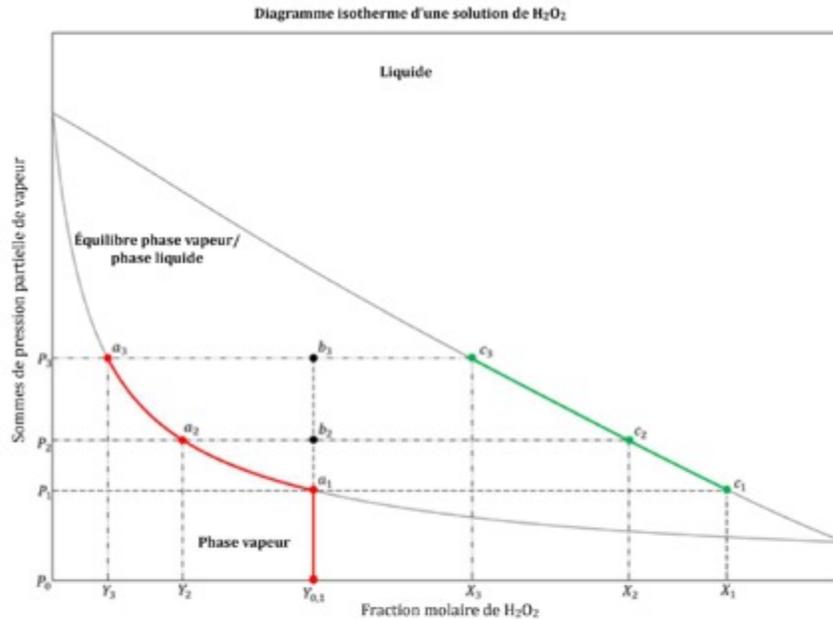
Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Aspekte bezüglich VH_2O_2 (Anhang I)

Quelle: Auszug aus der ISO-Norm 22441

I.3 Gleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase

Das Gleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase einer idealen Lösung kann mithilfe der **Antoine-Gleichung**, des **Raoult'schen Gesetzes** und des **Dalton-Gesetzes** ermittelt werden. Anschliessend können die Beziehungen des Gleichgewichts zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase einer Lösungsmischung bei einem gegebenen Druck und konstanter Temperatur als isothermes Phasendiagramm (Abb. I.1) dargestellt werden.



I.1 — Évolution d'une composition de solution de H_2O_2 en fonction de la pression P à une température T donnée

Y et a correspondent à la fraction molaire de H_2O_2 et à la composition de la phase vapeur, X et b correspondent à la fraction molaire de H_2O_2 et à la composition de la phase liquide, et p correspond à la pression de l'équilibre phase vapeur/phase liquide.

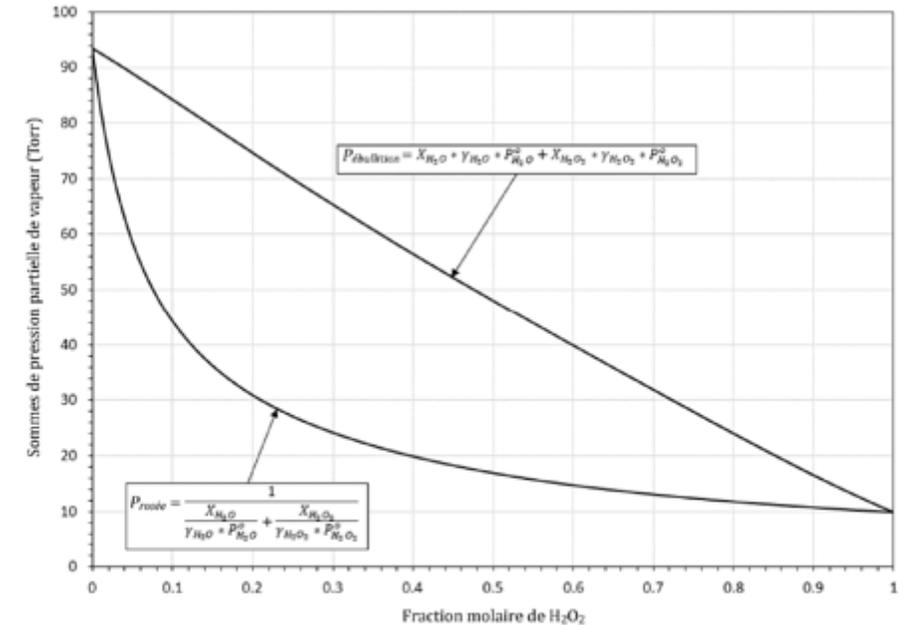


Figure I.2 — Diagramme isotherme du système H_2O_2/H_2O à une température de 50 °C

NOTE 1 Formule I.1 pour la Figure I.2 :

$$X_{H_2O_2} = 1 - X_{H_2O}$$

(I.1)

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Aspekte bezüglich VH_2O_2 (Anhang I)

Quelle: Auszug aus der ISO-Norm 22441

I.5 Faktoren, die das Gleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase beeinflussen können

Temperatur und Druck sind die beiden Hauptfaktoren, die das Gleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigkeitsphase des Wasserstoffperoxiddampfs (VH_2O_2) in der Kammer beeinflussen können. Wie einleitend erklärt, können aber noch andere Faktoren dieses Gleichgewicht beeinflussen, zum Beispiel die **Materialien und die Form der Medizinprodukte**.

Das Kondensationsphänomen tritt unregelmässig auf und hängt von den Oberflächeneigenschaften der Materialien ab (**hydrophile oder hydrophobe, glatte oder raue Oberfläche**).

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Aspekte bezüglich VH_2O_2 (Anhang I)

Quelle: Auszug aus der ISO-Norm 22441

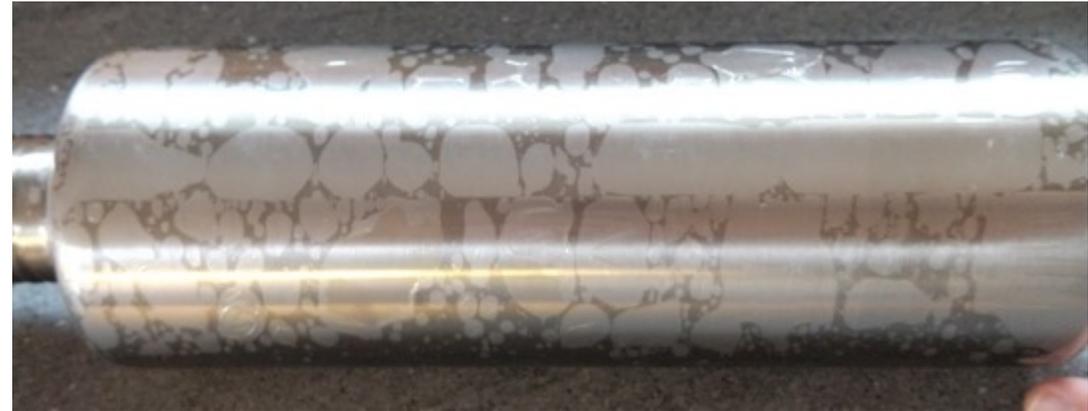
I.6 Auswirkungen der Kondensation auf die Wirksamkeit der Sterilisation

Die Auswirkungen einer Mikrokondensation auf die Wirksamkeit der Sterilisation wurden von zahlreichen Autoren beschrieben. Über die Notwendigkeit einer Kondensation für den Mechanismus der mikrobiologischen Inaktivierung mit Wasserstoffperoxid wird debattiert. Berichten zufolge bildet sich **unabhängig vom Feuchtigkeitsgrad und von der Wasserstoffperoxidkonzentration** durch Mikrokondensation ein mikroskopischer Wasserstoffperoxidfilm auf der Oberfläche der Kammer. **Dabei handelt es sich um einen entscheidenden Faktor** für die schnelle mikrobiologische Inaktivierung. Es wurde nachgewiesen, dass die **Mikrokondensation die mikrobiologische Inaktivierung fördert** und die für die Inaktivierung notwendige Zeit verkürzt. Die **Bildung von kondensationsbedingten Tropfen sollte jedoch vermieden** werden. In anderen Veröffentlichungen wird hingegen argumentiert, die Kondensation sei ein unkontrollierbarer Prozess, der unerwünschte Probleme während des Verfahrens verursachen könne.

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ Aspekte bezüglich VH_2O_2 (Anhang I)

Beispiel Einfluss Temperatur auf Charge



Physikalische Grenzen

Technische Grenzen

Messgrenzen

Grenzen der Materialien

Biologische Grenzen

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

→ **Verfahrensparameter (Ziff. 6.2 u. Anhang F)**

Schlussfolgerungen

Inaktivierungsgrad von **10¹²** bei den Endparametern...

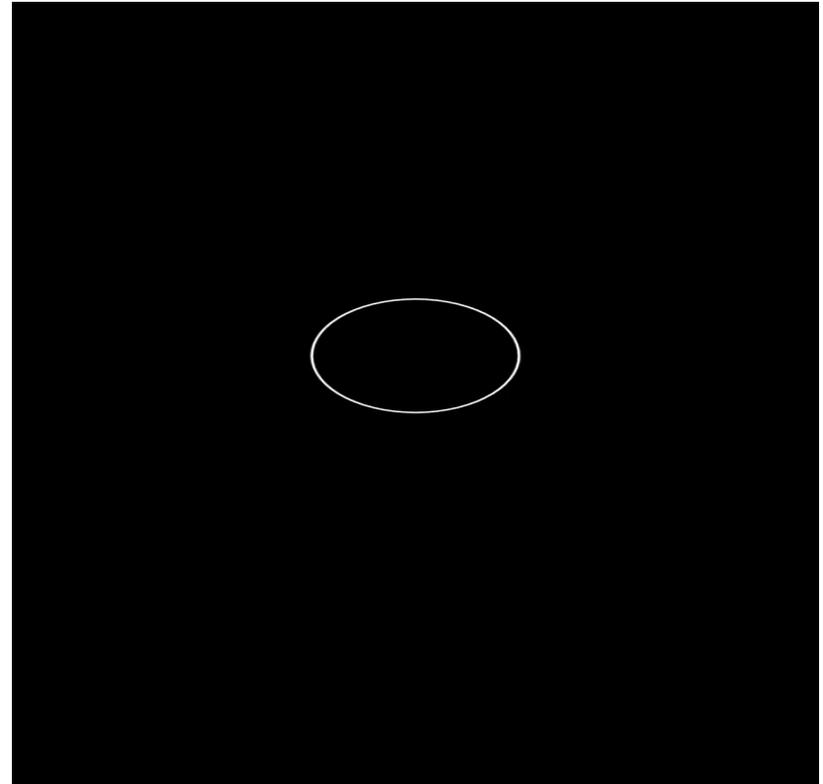
Eine **Extrapolation** der Parameter (Druck und Temperatur) erlaubt keine Schlussfolgerung bezüglich der VH_2O_2 -Konzentration

Vorheizen der Charge vor der VH_2O_2 -Einspeisung und -Verteilung...

Bei der mikrobiologischen PQ-Methode müssen alle **Halbzyklen einheitlich** sein.

Qualifizierung von Sterilisatoren gemäss der Norm 22441

Herzlichen Dank



Qualification des stérilisateurs selon la norme 22441

Welches Phänomen könnte die Ausbreitung (Homogenität) des VH₂O₂-Gases beim H₂O₂-Sterilisationszyklus beeinträchtigen?

1. Die Geometrie der kugelförmigen Charge
2. Eine Kammerwandtemperatur von $> 50^{\circ}\text{C}$
3. Die Kondensation des Gases auf der Charge mit einer Temperatur von $< 50^{\circ}\text{C}$
4. Ein Chargengewicht von $< 30\text{Kg}$