

Validatie Masterplan BSL-3 faciliteit CLDR



umcg

1 Contents

1.	Inleiding, doel en scope.....	4
1.1	Inleiding.....	4
1.2	Doel.....	4
1.3	Scope.....	4
2	Afkortingen en begrippen	5
2.1	Afkortingen	5
2.2	Begrippen.....	5
3	Het V-model	6
4	Ontwerpfase.....	7
4.1	Programma van Eisen (PvE)	7
4.2	Good Engineering Practice (GEP).....	8
4.3	Van pre-design tot detailed design.....	8
4.4	Riskmanagement in de ontwerpfase	8
4.4.1	SWIFT (Structured What If Technique).....	9
4.4.2	FMEA (Failure Mode and Effect Analysis).....	9
4.5	Design review/Peer review	9
4.6	Design Qualification (DQ).....	10
4.7	Change Management.....	10
5	Asset hiërarchie (AH) en System Impact Analyse (SIA)	10
5.1	Asset hiërarchie (AH)	10
5.2	System Impact Analyse (SIA).....	11
5.2.1	Criteria voor het vaststellen van de impact.....	11
5.2.2	Impact.....	11
6	Validatieproces tijdens realisatie	12
6.1	Commissioning versus validatie	12
6.2	FAT/SAT.....	13
6.2.1	Factory Acceptance Test (FAT)	13
6.2.2	Site Acceptance test (SAT).....	14
6.3	Validatieplanning	14
6.4	Validatieproces	14
6.4.1	Installation Qualification (IQ)	14
6.4.2	Operational Qualification (OQ).....	15
6.4.3	Performance Qualification (PQ)	15
6.5	Biological Performance Qualification (BPQ)	16

6.6	Deviaties.....	16
6.7	Validatie documentatie.....	17
7	Organisatie, taken en verantwoordelijkheden.....	17
7.1	Inrichten validatie teams	17
7.1.1	Validatie Core team	17
7.1.2	Uitvoerend Validatie team	18
7.2	Verantwoordelijkheden deelnemende validatieleden	18
7.3	Uitwerking verantwoordelijkheden per functie	22
7.4	Werkend Gebouw	22
8	Kwaliteitsmanagement.....	22
8.1	Documentenbeheer	22
8.2	Opslaan van technische informatie	22
9	Overdracht.....	22
9.1	Oplevering.....	22
9.2	Documentatie	22
10	Ingebruikname	22
10.1	Onderhoudsmanagement.....	23
10.1.1	Maintenance Qualification (MQ)	23
10.1.2	Hervalidatie	23
10.1.3	Training.....	23
11	Referenties	24

1. Inleiding, doel en scope

1.1 Inleiding

Het UMCG is voornemens om een nieuw te bouwen Centraal Laboratorium voor Diagnostiek & Research (CLDR) te realiseren, gevestigd op het oude UCP terrein aan de Antonius Deusinglaan. In het CLDR wordt een BSL-3 faciliteit voorzien ten behoeve van diagnostiek en research met al dan niet genetische gemodificeerde micro-organismen van risiconiveau 3.

Gelet op het belang en de wettelijke verplichting om de risico's van deze werkzaamheden zo goed mogelijk in te perken, is besloten om naast commissioning aanvullend die systemen die impact hebben op biosafety en biosecurity te onderwerpen aan validatie.

Commissioning komt bij alle bouwprojecten voor en betreft werkzaamheden die zijn gericht op een goed geplande en goed gedocumenteerde oplevering en inbedrijfstelling van een gebouw met garantie van overeengekomen kwaliteitsniveau en prestatie-eisen van alle componenten van het gebouw, de technische installaties en apparatuur.

Validatie van een BSL-3 faciliteit is het aantonen dat de aan biosafety en biosecurity gerelateerde kritische systemen van de laboratoria, bijbehorende technische installaties en laboratoriumapparatuur zodanig zijn ontworpen, geïnstalleerd, functioneel getest en gedocumenteerd, dat zij in staat zijn om adequaat en veilig te functioneren in overeenstemming met het Programma van Eisen en bijbehorende wettelijke eisen en normen.

Dit validatie Masterplan (VMP) beschrijft op hoog abstractieniveau het validatietraject van ontwerp, realisatie tot en met in gebruik name van de BSL-3 faciliteit. Elk van de opeenvolgende stappen in dit proces dienen nader te worden uitgewerkt in procedures. Het VMP en de samenhangende procedures maken deel uit van het kwaliteitsmanagementsysteem van het UMCG.

1.2 Doel

Doel van het VMP is om een planmatige strategie te ontwikkelen die door de opdrachtnemer (ontwerpteam en aannemer) zal worden gevolgd om de met het oog op biosafety en biosecurity aangewezen kritische systemen van de BSL-3 faciliteit te ontwerpen, te construeren en te testen op aantoonbaar goed en veilig functioneren én of wordt voldaan aan het gestelde in het Programma van Eisen ([ref.1](#)) alsmede relevante wettelijke eisen en normen.

Deze strategie heeft betrekking op de voorbereiding, planning, uitvoering en acceptatie van het validatieproces en heeft geen vrijblijvend karakter.

De grove verdeling is als volgt: Het PvE en SIA zullen door het UMCG worden opgesteld, vervolgens stelt het ontwerpteam het VO, final en detailed ontwerp op en het UMCG betrokken blijft bij de Risk Assessments en de reviews. Na de DQ volgt de realisatie en is de aannemer verantwoordelijk, waarbij de aannemer onder leiding van een validatiemanager de diverse validatiestappen volgt. Het UMCG is hierbij betrokken via de validatieteams (zie hoofdstuk 7 voor meer details).

1.3 Scope

De scope van dit VMP betreft de BSL-3 faciliteit bestaande uit:

- Laboratorium ruimten (TB-unit, VHK unit, VIR-unit en de killtank-ruimte)
- Technische installaties van de BSL-3 faciliteit

- Gebouw gebonden apparatuur
- Laboratorium apparatuur

Biologische veiligheid wordt bewerkstelligd door meerdere factoren. Primair van belang is de fysische inperking die verspreiding van het biologisch risico moet borgen. Daarnaast gelden strikte procedures voor hen die de werkzaamheden verrichten binnen de inperking. Dit VMP richt zich uitsluitend op de validatie van de fysische inperking en installatie gerelateerde processen. Validatie van bijvoorbeeld desinfectiemethodes en wijze van inactivatie van biologisch materiaal vallen buiten de scope van dit VMP, maar dienen niettemin ter hand worden genomen.

2 Afkortingen en begrippen

2.1 Afkortingen

- BPQ: Biological Performance Qualification
- BI: Biologische Indicator
- DD: Detail Design
- DI: Direct Impact
- DQ: Design Qualification
- DR: Design Review
- FAT: Factory Acceptance Test
- FMEA: Failure Mode and Effect Analysis
- GBS: Gebouwbeheerssysteem
- GEP: Good Engineering Practice
- HAZOP: Hazard and Operability analysis
- HVAC: Heating, Ventilation and Air Conditioning
- II: Indirect Impact
- I/O: Input/Output test
- IQ: Installation Qualification
- KMS: Kwaliteitsmanagementsysteem
- MQ: Maintenance Qualification
- NI: No Impact
- OQ: Operational Qualification
- P&ID: Piping and Instrumentation Diagram
- PQ: Performance Qualification
- PR: Peer Review
- PvE: Programma van Eisen
- SAT: Site Acceptance Test
- SIA: System Impact Assessment
- SOP: Standard Operation Procedure
- SWIFT: Structured What if Technique
- TIC: Technisch informatie centrum
- URS: User Requirements Specification

2.2 Begrippen

Biosafety

Containment principles, technologieën en praktijken die worden geïmplementeerd om onbedoelde blootstelling aan biologische agentia of het onbedoeld vrijkomen ervan te voorkomen ([ref.2](#)).

Biosecurity

Principes, technologieën en praktijken die worden geïmplementeerd voor de bescherming, controle en verantwoording van biologische materialen en/of apparatuur, vaardigheden en gegevens. Biosecurity heeft tot doel te beschermen tegen ongeoorloofde toegang, verlies, diefstal, misbruik of opzettelijke vrijlating (ref.2).

Commissioning

Alle werkzaamheden die zijn gericht op een goed geplande en goed gedocumenteerde oplevering en inbedrijfstelling van een gebouw met garantie van overeengekomen kwaliteitsniveau en prestatie-eisen van alle componenten van het gebouw, de technische installaties en apparatuur.

Validatie

Het aantonen dat de kritische systemen van de laboratoria, bijbehorende technische installaties en laboratoriumapparatuur zodanig zijn ontworpen, geïnstalleerd, functioneel getest en gedocumenteerd, dat zij in staat zijn om adequaaf en veilig te functioneren in overeenstemming met het Programma van Eisen en bijbehorende wettelijke eisen en normen.

Systeem

Een systeem is een entiteit die is samengesteld uit meerdere kleinere, met elkaar samenhangende, of op elkaar inwerkende componenten, en die door de relaties tussen de componenten enige mate van samenhang, ordening en complexiteit vertoont.

In het kader van dit VMP wordt een ruimte, technische installatie of laboratoriumapparatuur aangeduid als een systeem.

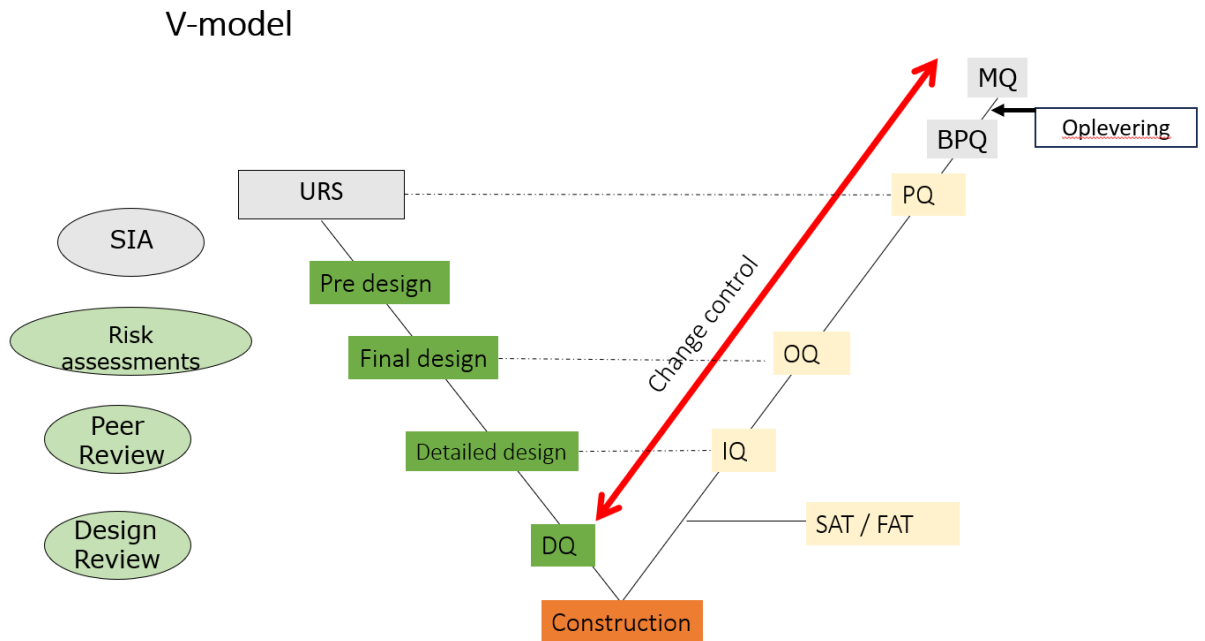
Kritisch

Een systeem, component of proces is kritisch wanneer de hoedanigheid ervan impact heeft op biosafety of biosecurity.

3 Het V-model

Voor het ontwerp en de validatie van de BSL-3 faciliteit wordt gebruik gemaakt van het V-model als afgebeeld in figuur 1. Dit V-model is opgedeeld in verschillende opeenvolgende fasen. Iedere fase wordt afgesloten met een opleverdocument. Dit opleverdocument met bijbehorende producten is het startpunt voor de volgende fase. Een volgende fase kan pas worden gestart als de vorige fase zonder restpunten is afgerond en is goedgekeurd.

In de volgende hoofdstukken worden de verschillende fasen nader uitgewerkt.



Figuur 1: V-Model project BSL-3 CLDR

- URS: Users Requirements (= PvE: Programma van Eisen)
- SIA: System Impact Assessment
- DQ: Design Qualification
- SAT: Site Acceptance Test
- FAT: Factory Acceptance Test
- IQ: Installation Qualification
- OQ: Operational Qualification
- PQ: Performance Qualification
- BPQ: Biological Performance Qualification
- MQ: Maintenance Qualification

Legenda

UMCG
Ontwerpteam + UMCG
Ontwerpteam
Aannemer
Aannemer + UMCG

4 Ontwerpfase

4.1 Programma van Eisen (PvE)

Het Programma van Eisen ([ref.1](#)) is een belangrijk uitgangsdokument voor ontwerp, realisatie en validatie van de BSL-3 faciliteit. Het PvE beschrijft samen met de snapshots de voorgenomen laboratoriumprocessen en welke voorzieningen daarvoor nodig zijn om een functioneel en veilig gebruik van de BSL-3 faciliteit te garanderen. Daar waar reeds bekend zijn testcriteria met grenswaarden uitgeschreven die worden meegenomen in ontwerp en validatie. Gaande de uitwerking van het ontwerp worden meerdere testcriteria met grenswaarden gedefinieerd en toegevoegd aan het PvE. Onderdeel van het PvE zijn de ruimtestaten en diverse URS van installaties, gebouw gebonden apparatuur en laboratoriumapparatuur.

Het PvE BSL3 d.d. 28-12-2023 is geschreven gelijktijdig met de totstandkoming van de lay-out en wordt geleidelijk bijgewerkt om actueel te blijven gedurende de levenscyclus van een faciliteit. Het PvE is onderwerp van de change control procedure.

4.2 Good Engineering Practice (GEP)

Voor het BSL-3 hanteren we de Good Engineering Practice als ontwerpmethode. Good Engineering Practice wordt gedefinieerd als een combinatie van normen, specificaties, codes, regelgevende en industriële richtlijnen, evenals geaccepteerde engineering- en ontwerpmethoden die bedoeld zijn om faciliteiten te ontwerpen, bouwen, exploiteren en onderhouden, waarbij niet alleen rekening wordt gehouden met naleving van regelgeving, maar ook met veiligheid, kosten, milieubescherming en bruikbaarheid. Normen en specificaties worden geleverd door erkende bronnen.

GEP-gebaseerde documentatie is waardevol voor een efficiënt validatieproces.

De International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE) heeft diverse handboeken gepubliceerd over deze methodiek. Echter, geheel gericht op farmaceutische engineeringactiviteiten met als doel de kwaliteit van het product te garanderen. Biocontainment engineering heeft een geheel ander doel en wel het inperken van het biologische risico. Bij het toepassen van de GEP methodiek, dient hiermee rekening te worden gehouden. Zie ook onder punt 6.1.

4.3 Van pre-design tot detailed design

Het ontwerptraject bestaat uit drie opeenvolgende fasen, van grof naar fijn: het voorontwerp, het definitieve ontwerp en het detail- ofwel uitvoeringsontwerp. In principe vormt de output van de ene ontwerpfase de input voor de volgende fase. Het resultaat van elke fase wordt onderworpen aan een risicoanalyse (zie 4.4).

Het Detailontwerp is een integraal ontwerp pakket en omvat onder meer (detail)tekeningen, specificaties, berekeningen, Piping and Instrumentation Diagram (P&ID's), procesbeschrijvingen met proceseisen, User Requirements Specification (URS) met installatie- en apparatuur-eisen, en ruimtestaten. Dit, tezamen met de resultaten van de risicoanalyses en de bevindingen uit de Design- en Peerreviews (zie 4.5), vormt het pakket dat onderworpen wordt aan de Design Qualification (zie 4.6).

4.4 Riskmanagement in de ontwerpfase

Een belangrijk onderdeel van het risicomanagement zijn de risicoanalyses. Volgens het V-model (zie figuur 1) wordt per ontwerpfase een risicoanalyse uitgevoerd om potentiële risico's in kaart te brengen en te beheersen. Hiervoor zijn meerdere methoden beschikbaar:

- SWIFT (Structured What If Technique)
- FMEA (Failure Mode and Effect Analysis)
- Barrier based method – BowTie
- HAZOP (Hazard and Operability Study)
- ea.

De keuze tussen deze methodologieën hangt af van meerdere factoren zoals de complexiteit van het ontwerp, de teamexpertise en de beperkingen van de middelen. Voor laboratoria worden veelal de scenario-gebaseerde SWIFT en de detailgerichte FMEA toegepast. Beide methoden hebben voor- en nadelen (zie 4.4.1. en 4.4.2.). Maar voor beide geldt dat het succes van een risicoanalyse primair wordt bepaald door de gespecialiseerde kennis, ervaring en inzichten van het deelnemende team onder leiding van een moderator en notulist.

4.4.1 SWIFT (Structured What If Technique)

De SWIFT is een risicoanalyse methode die wordt gebruikt om systematisch potentieel ongewenste gebeurtenissen of faalscenario's te identificeren door middel van gestructureerd brainstormen op (sub)systeemniveau. Veelal wordt deze methode toegepast op het Voorontwerp omdat deze geschikt is voor analyse op hoog niveau. De SWIFT is over het algemeen eenvoudiger en sneller dan andere methodieken. Verder behelst het een meer kwalitatieve benadering waarbij de risico-inschatting wordt gemaakt op basis van de formule $\text{risico} = \text{kans} \times \text{effect}$. Het risico wordt ingeschaald als laag, middel of hoog ([ref.4](#)).

4.4.2 FMEA (Failure Mode and Effect Analysis)

De FMEA betreft een gestructureerde aanpak voor het identificeren van potentiële faalwijzen van een systeem of proces. Deze risicoanalyse wordt veelal in de procesindustrie toegepast en is minder geschikt voor de specifieke aspecten van een laboratorium ontwerp. Daar staat tegenover dat deze methode meer gedetailleerd en dieper ingaat op de materie. En in die zin ook meer geschikt voor de verder uitgewerkte documentatie van het definitieve- en detailontwerp zoals P&ID's en/of processchema's. Vanwege het gedetailleerde karakter is de FMEA arbeidsintensiever en daardoor ook meer kostbaar. De FMEA is een kwantitatieve risicoanalyse waarbij het Risk Priority Number wordt vastgesteld op basis van de formule: $\text{Ernst/Effect} \times \text{Frequentie} \times \text{Detectiekans}$. Met name deze laatste parameter: Likelihood of detection (kans dat de fout wordt opgemerkt) is weinig passend voor een analyse van het ontwerp van een high containment faciliteit. FMEA biedt gedetailleerd inzicht in risico's en kan leiden tot zeer gerichte risicobeperkende maatregelen. Anderzijds kan de numerieke benadering een vals gevoel van veiligheid creëren.

4.5 Design review/Peer review

Tijdens de ontwerpfase wordt een Design review en een Peer review ingepland. Niet te vroeg, het ontwerp dient voldoende te zijn uitgewerkt om het te kunnen beoordelen. En niet te laat om waar nodig nog tijdig aanpassingen te kunnen doorvoeren. Het voorlopig ontwerp wordt aan een Design review onderworpen, hiermee wordt een review van het ontwerp door een onafhankelijk technisch adviseur bedoeld. Het definitieve ontwerp wordt aan een Peer review onderworpen door experts die aantoonbare ervaring hebben op het gebied van ontwerp en validatie van BSL-3 laboratoria en bijbehorende installaties.

Voorwaarde voor een waardevolle review is dat dit wordt uitgevoerd door een onafhankelijke, multidisciplinaire partij die aantoonbare kennis en ervaring heeft ten aanzien van de complexe techniek en processen van high containment laboratoria en bekend is met vigerende

voorschriften en -normen. Kwaliteit en nauwkeurigheid vormen de basis van elk ontwerp. Reviewers bieden een frisse blik om de plannen, technische schema's, berekeningen en specificaties e.d. kritisch te beoordelen en potentiële problemen in het ontwerp te identificeren voordat het kostbare fouten worden. De reviewers stellen na afloop een rapport op met bevindingen en adviezen.

4.6 Design Qualification (DQ)

De DQ is de laatste stap van de ontwerpfase en het begin van de validatie. Tijdens de DQ wordt getoetst of:

- het ontwerp voldoet aan het PvE en bijbehorende wettelijke eisen en normen;
- is ontworpen volgens Good Engineering Practice;
- het ontwerp zodanig is gespecificeerd dat de onderlinge afhankelijkheid en verbinding van alle systeemonderdelen zijn gegarandeerd;
- de beheersmaatregelen uit de risicoanalyses zijn geïmplementeerd;
- de aanbevelingen uit de Peer review en Design review zijn overgenomen;
- de faciliteit (ruimten, technische installaties en laboratoriumapparatuur) naar verwachting goed en veilig zal functioneren;
- de aangewezen kritische systemen met impact op biosafety en biosecurity valideerbaar zijn.

4.7 Change Management

Change management is een belangrijk onderdeel van het kwaliteitsmanagement en moet garanderen dat de BSL-3 faciliteit, inclusief technische installaties en laboratoriumapparatuur, in een gevalideerde staat blijft. De change control procedure, nog op te stellen, gaat in nadat het ontwerp de Design Qualification (DQ) succesvol heeft doorlopen. Iedere wijziging tijdens realisatie, commissioning, validatie en zelfs na ingebruikname, dient onderworpen te worden aan de Change Control procedure. Indien de gewenste of noodzakelijke wijziging betrekking heeft op een kritisch onderdeel in relatie tot biosafety of biosecurity, dan is opnieuw een risicoanalyse vereist om de consequenties van de wijziging in kaart te brengen en eventuele aanvullende beheersmaatregelen te treffen. Van belang is om alle wijzigingen te communiceren met de juiste personen en partijen, formele goedkeuring te verkrijgen en vooral zorgvuldig te documenteren in het kwaliteitsmanagementsysteem (conform de nog op te stellen procedure).

5 Asset hiërarchie (AH) en System Impact Analyse (SIA)

5.1 Asset hiërarchie (AH)

Alvorens te kunnen vaststellen welke systemen van het ontwerp onderworpen moeten worden aan validatie, is van cruciaal belang dat er een hiërarchische indeling beschikbaar is van alle systemen van de BSL-3 faciliteit. Hiervoor dient een asset hiërarchie te worden ingericht: een logische index van alle systemen en componenten met onderlinge relatie.

Veelal wordt de AH weergegeven in de vorm van een piramide waarin zichtbaar wordt gemaakt de opbouw van de systemen van grof naar fijn. Het aantal lagen van de piramide bepaald de detaillering van de AH.

Allereerst dienen de grenzen van ieder systeem te worden gedefinieerd. Zo is bijvoorbeeld een autoclaaf een omvangrijk systeem met vele componenten. Maar de benodigde stoom valt onder de noemer van een ander systeem: de stoomgenerator.

Door een logische codering aan te brengen is het mogelijk om de onderlinge relatie van de diverse systemen inzichtelijk te maken. Uiteindelijk dient ieder component een unieke codering te krijgen.

Het inrichten van een AH is niet alleen onontbeerlijk voor het commissioning- en validatieproces, maar ook voor onderhoud en het identificeren van de oorzaak in geval van storingen na ingebruikname.

De asset hiërarchie maakt deel uit van het kwaliteitsmanagementsysteem.

5.2 System Impact Analyse (SIA)

De SIA is een proces waarmee de impact van systemen op biosafety en biosecurity wordt bepaald. Om deze impact te kunnen bepalen, dienen hiervoor eerst criteria te worden vastgesteld (zie 5.2.1.). Aan de hand van deze criteria wordt per (sub)systeem bepaald of het impact heeft op biosafety of biosecurity en zo ja, welke mate van diepgang van het validatieproces moet worden doorlopen. IQ/OQ of ook PQ of zelfs BPQ. Het resultaat van de SIA bepaalt de omvang van het Validatieprogramma.

5.2.1 Criteria voor het vaststellen van de impact

Voor systemen van het ontwerp die op enigerlei wijze impact hebben op biosafety of biosecurity geldt naast de standaard commissioning, aanvullend ene mate van validatie.

De beoordeling of een systeem gevalideerd moet worden, is gebaseerd op de volgende criteria.

Ieder systeem van de BSL-3 faciliteit dat direct of indirect impact heeft op:

- Integriteit van de BioContainment barrière (bijv. vloeren, wanden, plafonds, doorvoeren, kanaal- en leidingwerk);
- Luchtbehandeling (bijv. luchttoevoer- en luchtafvoersystemen, GBS, monitoring- en registratiesystemen);
- Decontaminatie en Destructie (bijv. VHP-ruimtedesinfectie, autoclaven, killtank);
- Response bij incidenten en calamiteiten (bijv. brandblussysteem, alarmeringen, noodvoorzieningen als noodstroom en UPS);
- Veiligheid medewerkers (bijv. onwelalarm, nooddrukknop op interlock)
- Biosecurity/beveiliging (bijv. toegangsbeveiliging, camera's)

5.2.2 Impact

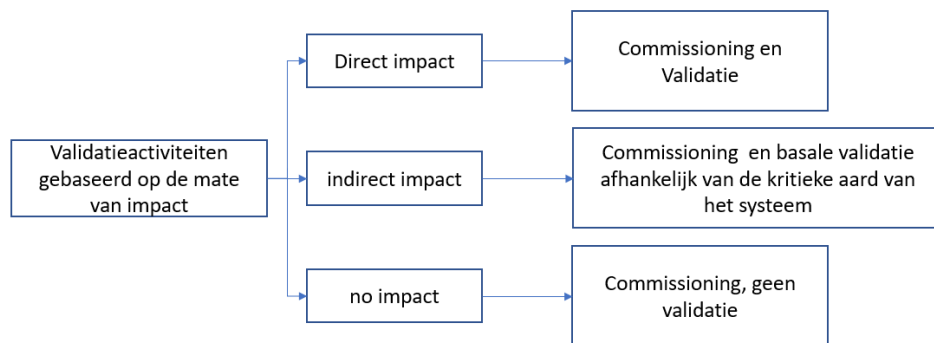
Bij de beoordeling aan de hand van de vastgestelde criteria of een systeem of component impact heeft op biosafety of biosecurity, kunnen zich drie situaties voordoen:

- Het systeem of component heeft directe impact: voorbeeld de autoclaaf op grond van het criterium 'Decontaminatie en Destructie'. Commissioning, FAT, SAT, IQ, OQ, PQ en zelfs BPQ.

- Het systeem of component heeft indirecte impact. Een reduceer van de CO2 incubator heeft als functie om de hoeveelheid CO2 gas volgens specificatie aan de incubator toe te dienen. Geen impact op biosafety of biosecurity. Als echter dit reduceer tevens dient als verplichte terugslagvoorziening in de gasleiding, dan is deze functie gerelateerd aan de integriteit van de biocontainment barrière en in die zin indirect impact. Commissioning, IQ en hooguit OQ.
- Het systeem of component heeft geen impact. Bijvoorbeeld een koelkast. Deze dient volgens specificatie te functioneren, is voorzien van een CE-keurmerk maar valt niet onder een van de criteria en valt derhalve buiten het validatieprogramma.

Systemen of componenten kunnen op grond van meerdere criteria onder de noemer directe impact vallen. Zo is het HEPA filter deel van de luchtbehandeling maar geldt tevens als belangrijk onderdeel van de integriteit van biocontainment barrière.

In figuur 2 wordt weergegeven welke testactiviteiten volgen na bepaling van de impact.



Figuur 2

6 Validatieproces tijdens realisatie

6.1 Commissioning versus validatie

Commissioning is standaard in de bouw waarbij de kwaliteit, functionaliteit en prestatie van geleverde materialen en installaties worden getest, geïnspecteerd en gedocumenteerd. Commissioning start direct bij aanvang van de constructie en eindigt na het aantonen dat alle systemen integraal goed functioneren en presteren conform ontwerptekeningen, specificaties en gestelde eisen. Commissioning vindt plaats onder verantwoordelijkheid van de opdrachtnemer (aannemer/leverancier). Commissioning activiteiten worden uitgewerkt in een separaat Commissioning Master Plan en worden uitgevoerd volgens vooraf vastgestelde testschema's en protocollen die worden ondergebracht in een Kwaliteitsmanagementsysteem.

Voor een hoog-risico project zoals een BSL-3 faciliteit, wordt op basis van de vastgestelde criteria, kritische systemen met impact op biosafety of biosecurity aangewezen die naast commissioning, aanvullend worden gekwalificeerd of gevalideerd.

In de procestechnologie worden de termen commissioning, kwalificatie en procesvalidatie gehanteerd maar vanuit een geheel andere perspectief (ref.5). Hier hebben kwalificatie en procesvalidatie in de eerste plaats betrekking op en het verifiëren van aspecten die de productkwaliteit kunnen beïnvloeden. En commissioning houdt zich bezig met Good Engineering Practice (GEP), en richt zich op de apparatuur/faciliteit.

Aangezien voor high-containment niet het product maar de fysische inperking aanvullend verificatie verlangt, wordt in dit VMP niet kwalificatie maar uitsluitend de term validatie gebruikt, ongeacht de letter Q.

De enige procesvalidatie die is gerelateerd aan de fysische inperking, betreft het proces van de autoclaaf en de killtank. En daarvoor is de BPQ ingericht (zie punt 6.5). Uiteraard dienen ook de processen in de laboratoria te worden gevalideerd, maar deze vallen buiten de scope van dit VMP.

In principe start de validatie van de BSL-3 faciliteit eerst nadat alle integrale testen van het Commissioning programma hebben bewezen dat de faciliteit (ruimten, technische installaties en laboratoriumapparatuur) technisch gereed zijn.

Ook voor de validatie worden vooraf goedgekeurde testprocedures gehanteerd. De validatieactiviteiten worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een onafhankelijke validatiemanager waarbij zowel de aannemer als ook medewerkers van de opdrachtgever (BVF, onderhoudspersoneel en gebruikers) worden betrokken bij het opstellen en de uitvoering van de testprotocollen en beoordeling van de testresultaten.

Resultaten uit het commissioning programma kunnen worden gebruikt voor de validatie op voorwaarde dat:

- het kritische systeem (inclusief gerelateerde systemen) tussen de overeenkomstige commissioning test en validatie test niet meer is gewijzigd;
- de commissioning test vooraf is goedgekeurd door de validatiemanager en de opdrachtgever, evenals behaalde testresultaten;
- de commissioning test wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een gemandateerde vertegenwoordiger van de opdrachtgever;
- De testprotocollen en resultaten van de commissioning test zijn gedocumenteerd in het kwaliteitsmanagementsysteem.

6.2 FAT/SAT

6.2.1 Factory Acceptance Test (FAT)

Voorafgaand aan de levering en plaatsing van veelal zelfstandige installaties kan bedongen worden dat de leverancier een FAT test uitvoert om aan te tonen dat de installatie naar behoren functioneert en voldoet aan de specificaties van de URS. De gewenste testprotocollen worden vooraf vastgelegd. Eventuele afwijkingen dienen eerst te worden opgelost alvorens de installatie te vervoeren naar de plaats van bestemming. Afsproken

kan worden dat de opdrachtgever of gemandateerde als getuige (witness) de FAT testen bijwoont. Een FAT test wordt altijd gevolgd door een SAT test.

6.2.2 Site Acceptance test (SAT)

Eenmaal 'on site', volgt de SAT en wordt de installatie opnieuw getest conform een vooraf overeengekomen testprotocol. Op locatie wordt de installatie veelal aangesloten op lokale voorzieningen (elektra, perslucht, monitoringsystemen) en kunnen de testen onder praktijkcondities worden uitgevoerd. Bij deze testen van de totale functionaliteit is in ieder geval de opdrachtgever of gemandateerde aanwezig om bij bewijs van de gewenste kwaliteit en functionaliteit de installatie af te nemen. Om bekend te raken met de installatie is het goed gebruik om ook onderhoudspersoneel en of gebruikers bij de SAT te betrekken.

6.3 Validatieplanning

Validatie heeft alles te maken met verantwoordelijkheid, maar ook met belangen in de vorm van tijd en geld. Wat zegt het PvE, wat wordt bedoeld in het definitief en detail/uitvoerend ontwerp? Is de realisatie conform, voldoet en presteert het geheel aan de verwachtingen en aan de uitvraag? Waren de uitvraag en de prestatiecriteria voldoende SMART?

Dit alles zijn risico's in een project en daarom is het van belang om naast commissioning ook de validatie van de kritische systemen van de BSL-3 faciliteit tijdig in te bedden in de projectplanning zodat alle deelnemende partijen bekend zijn met dit proces en zich daaraan conformeren.

Validatie neemt veel tijd in beslag en enige marge om onverhoopte tegenslag in de resultaten op te kunnen vangen, voorkomt dat de oplevering en daarmee ook de veiligheid en de kwaliteit, onder druk komen te staan.

6.4 Validatieproces

Het validatieproces omvat een aantal sequentiële stappen. Ieder systeem met directe of indirecte impact (zie 5.2.2) doorloopt tenminste de IQ en afhankelijk van het systeem in kwestie ook de volgende stappen. Eerst nadat de ene fase geheel is doorlopen en alle restpunten zijn opgelost, de rapportage is beoordeeld en geaccordeerd, kan de volgende fase worden gestart mits op basis van een vooraf goedgekeurd testprotocol (ref.3).

De acceptatiecriteria worden voor elk systeem afzonderlijk gedefinieerd in de individuele validatieplannen of testprotocollen.

6.4.1 Installation Qualification (IQ)

Nadat de DQ is afgerond en de eindrapportage is goedgekeurd, kan worden gestart met het volgende validatiefase, de IQ.

De IQ is een gedocumenteerd proces waarbij wordt geverifieerd of alle onderdelen van het systeem correct zijn geïnstalleerd en geconfigureerd volgens de eisen die zijn vastgesteld in het detail ontwerp en de specificaties van de fabrikant. Daar waar van toepassing, wordt in deze fase benodigde training vastgelegd.

Tijdens de IQ worden onder meer de volgende zaken geverifieerd*:

- Compleetheit van geleverde systeemcomponenten;

- Beschikbaarheid van aansluitingen op nutsvoorzieningen aan de hand van de P&ID;
- Correcte installatie van de systeemcomponenten;
- Controle van de reserveonderdelenlijst;
- Afwerking, deурpakkingen en afdichtingen van geclassificeerde ruimtes;
- Kalibratie van kritische meetapparatuur of het verifiëren van een geldige kalibratiestatus;
- Kwalificaties van installateurs (bijv. lassen);
- Compleetheit van de documentatie: specificaties, technische tekeningen, gebruikers-manuals, certificaten, e.d.;
- I/O-test van geautomatiseerde systemen en controle van de juiste softwareversies.

6.4.2 Operational Qualification (OQ)

De OQ omvat de verificatie van het onder normale condities correct functioneren en presteren van het systeem en waarbij voldaan wordt aan de operationele specificaties en conform het gestelde in het definitieve ontwerp. Tijdens de OQ worden de grenzen van het proces bepaald waarbinnen het proces als beheerst kan worden beschouwd. Alle kenmerken van het systeem worden afzonderlijk getest om er zeker van te zijn dat ze voldoen aan het door de fabrikant gespecificeerde werkingsbereik.

Tijdens de OQ worden onder meer de volgende zaken geverifieerd*:

- Controle van alle functies van het systeem tijdens bedrijf (bedieningen, displays, recorders, alarmen, etc.);
- Werking van het systeem conform gedefinieerde acceptatiecriteria;
- Integriteitstesten van filters;
- Visualisatie van de luchtstroom;
- Deurvergrendelingen, vertragingen en alarmen;
- Lekdichtheidstesten van containment ruimten;
- Noodstroom en UPS testen met belasting en controle op herstel terug in normaal bedrijf;
- Controle van voltooiing training onderhoudspersoneel en of gebruikers;
- Compleetheit en bruikbaarheid van SOP's en manuals.

6.4.3 Performance Qualification (PQ)

Tijdens de PQ wordt het systeem als geheel getest evenals de interactie en onderlinge afhankelijkheid van andere systemen om aan te tonen dat het geheel over een tevoren vastgestelde periode functioneert conform het PvE en de operationele specificaties en reproduceerbare resultaten oplevert. De testprotocollen moeten deze interacties weerspiegelen. PQ betreft tevens de verificatie dat ook onder vooraf gedefinieerde afwijkende condities, het systeem het juiste resultaat blijft leveren.

Tijdens de PQ worden onder meer de volgende zaken geverifieerd*:

- Interactie tussen de luchtbehandeling, brandblussing en VHP;
- 'Temperature mapping' van de autoclaafkamer;
- Over- en onderdruktesten van de containment ruimten;

- Controle en documenteren of kritische parameters (bijv. temperatuur en druk) binnen de vastgestelde grenzen blijven over een zekere maar tevoren gedefinieerde periode.

* Bovenstaande opsomming van zaken die onder meer geverifieerd worden in de IQ, OQ en PQ fasen zijn bedoeld als voorbeeld, zijn geenszins uitputtend en gelden niet voor ieder systeem.

Samengevat:

Is het systeem compleet conform leveringsspecificaties (IQ), werkt het systeem conform operational specificaties (OQ) en werkt het systeem conform in interactie met gerelateerde systemen over een zekere periode en ook onder vooraf gedefinieerde afwijkende condities (PQ).

6.5 Biological Performance Qualification (BPQ)

De BPQ is bedoeld om een demarcatie aan te brengen in de verantwoordelijkheden tussen aannemer/leverancier en opdrachtgever. Strikt genomen vindt volgens het V-model de BPQ plaats na de overdracht, maar om praktische redenen kan de BPQ gelijk lopen met de PQ mits de verantwoordelijkheden helder zijn. De BPQ geldt met name voor de autoclaaf en de killtank. Voor deze installaties is de aannemer/leverancier verantwoordelijk tot en met de PQ, technisch gereed en presterend conform gestelde eisen ook onder (vooraf gedefinieerde) afwijkende condities. Vervolgens moet nog een procesvalidatie plaatsvinden om aan te tonen dat het biologisch materiaal ook daadwerkelijk is afgedood, de BPQ. Bewijs daarvoor wordt bereikt door het plaatsen van Biologische Indicatoren (BI's) in de model belading. Voor dit deel (de BPQ) is de opdrachtgever verantwoordelijk, die immers in het PvE vereiste tijd en temperatuur heeft bepaald voor deze afdoding.

Dit geldt echter niet voor het VHP-proces aangezien een geslaagde PQ van VHP uitsluitend met behulp van BI's kan worden aangetoond en derhalve onder de verantwoordelijkheid van de aannemer of installateur blijft tot aan de overdracht.

6.6 Deviaties

Tijdens het validatieproces kan het voorkomen dat gedefinieerde acceptatiecriteria, ook na herhaalde testen, niet worden gehaald. Aangezien het in geval van validatie altijd gaat om kritische systemen met impact op biosafety en biosecurity, dient de afwijking in ieder geval door de BVF en de validatiemanager te worden geëvalueerd en beoordeeld of de deviatie aanvaardbaar is. Eventuele acceptatie wordt schriftelijk vastgelegd. Kan de deviatie niet worden geaccepteerd, dan volgt de Root Cause Analysis (RCA) procedure om de oorzaak van betreffende afwijking te onderzoeken en welke correctie aan het systeem moet worden aangebracht om het testresultaat te verbeteren. Voor dit laatste is de Corrective and Preventative Action (CAPA) toepasbaar. Hiermee is deviatie, oorzaak en correctie gedocumenteerd.

Alvorens echter de aanpassing van het systeem door te voeren wordt altijd eerst de change control procedure doorlopen om de consequentie van de correctie in kaart te brengen (zie 4.7). Dit geldt ook voor deviaties tijdens de commissioning testen.

6.7 Validatie documentatie

Als eerder genoemd beschrijft dit validatie Masterplan (VMP) het validatietraject in grote lijnen. Het feitelijke validatieprogramma voor de BSL-3 faciliteit van het CLDR wordt nader uitgewerkt in validatieplannen. Daarin wordt op basis van de SIA beschreven welke systemen en processen aan validatie worden onderworpen, met welke diepgang en met welke acceptatiecriteria. De uitvoering van de testen wordt vastgelegd in protocollen of SOP's. Op basis van de rapportages per systeem en per validatiefase (IQ, OQ, PQ), wordt het validatie-eindrapport opgesteld dat na goedkeuring wordt getekend door opdrachtgever, de validatiemanager en de opdrachtnemer. Het validatie-eindrapport wordt pas getekend nadat alle restpunten zijn opgelost.

Het totale pakket is onderdeel van het managementkwaliteitssysteem. Een deel van deze documentatie en testprotocollen zullen na ingebruikname worden gebruikt voor de hervalidatie tijdens onderhoud.

7 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden

Het BSL3 is onderdeel van het te realiseren CLDR. Dit betekent dat het ontwerp en realisatie-traject onderdeel is van het Integraal Project Management (IPM) CLDR. Vanuit het IPM CLDR is, gezien de uitdagingen van een dergelijke functie, een specifieke projectcoördinator aangewezen om dit onderdeel verder uit te werken. De projectcoördinator rapporteert aan het IPM CLDR. Het BSL3 kent een projectgroep, die bestaat uit een afvaardiging namens de MMBI op het gebied van TB, VHK, Virologie, de BVF namens Dwarsverband Patiëntenzorg team Biologische Veiligheid, de adviseur techniek namens beheer en de projectcoördinator. Deze zal t.z.t. aangevuld worden met de Validatiemanager (liefst voor het Definitief Ontwerp) en specifieke technisch beheerder BSL3 (wordt zsm geworven).

7.1 Inrichten validatie teams

Om helder onderscheid te kunnen maken in verantwoordelijkheden en taken en om de belasting van betrokkenen te verdelen, is het inrichten van een Validatie Core Team en een Uitvoerend Validatie team een werkbare variant.

7.1.1 Validatie Core team

Taken van het Validatie Core team zijn onder meer:

- aansturing Uitvoerend Validatie team;
- vrijgifte van de validatieplannen en de validatie testprotocollen opgesteld door de validatiemanager;
- beoordeling van de testresultaten, inclusief eventuele deviaties van de testresultaten;
- toezien dat restpunten per validatiefase worden opgelost alvorens de volgende fase te starten;
- goedkeuren van de deelrapportages per systeem en per validatiefase;
- goedkeuren van de validatie eindrapportage met advies naar opdrachtgever voor de overdracht.

Wie maken onderdeel uit van het Core validatie team:

- validatiemanager (namens projectleider)
- UMCG technisch adviseur W (installatie adviseur)

- UMCG technisch adviseur E (installatie adviseur)
- BVF
- MMBI chef de diagnostiek
- MMBI hoofd BSL3 onderzoek

7.1.2 Uitvoerend Validatie team

Taken van het Uitvoerend Validatie team zijn onder meer:

- voorbereiding van de te testen systemen en beschikbaarheid van o.a. noodzakelijke en gekalibreerde testapparatuur;
- deelname aan de uitvoering van validatieactiviteiten conform protocol;
- uitwerking van de testresultaten in de documentatie;
- uitvoering geven aan deviatie- en change control management procedure;
- overdracht validatieresultaten in de vorm van deel- en eindrapportage aan het Validatie Core team ter beoordeling en goedkeuring.

Wie maken onderdeel uit van het Uitvoerend validatie team:

- validatiemanager (namens projectleider)
- BSL3 technisch beheerder
- Laboratoriumcoördinator MMBI diagnostiek
- Laboratoriumcoördinator MMBI BSL3 onderzoek
- Kwaliteitsmedewerker MMBI
- Installatie adviseur
- Installateurs W/E (uitvoerders namens aannemer)
- Bouwkundig aannemer
- Inrichters en leveranciers

7.2 Verantwoordelijkheden deelnemende validatieleden

Validatie vraagt om een gezamenlijke aanpak waarbij ieders rol, taak en verantwoordelijkheid helder zijn geformuleerd. Veelal wordt hiervoor de RASCI matrix gehanteerd:

R Responsible (Verantwoordelijk):

Degene die verantwoordelijk is voor de uitvoering. Verantwoording wordt afgelegd aan de persoon die *accountable* is.

A Accountable (Eindverantwoordelijk):

Degene die (eind)verantwoordelijk is en bevoegd om goedkeuring te geven aan het resultaat. Als het erom gaat, moet deze persoon verantwoording kunnen af leggen, een eindoordeel kunnen vellen en vetorecht hebben. Er is slechts één persoon Accountable.

S Supportive (Ondersteunend)

Deze persoon is ondersteunend voor het resultaat, neemt deel aan de validatieactiviteiten.

C Consulted (Geraadpleegd)

Deze persoon geeft (mede) richting aan het resultaat, hij/zij wordt voorafgaand aan beslissingen of acties verplicht geraadpleegd. Dit is tweerichtingscommunicatie.

I Informed (Geïnformeerd)

Degene die geïnformeerd wordt over de beslissingen, over de voortgang, bereikte resultaten en rapportages. Dit is eenrichtingscommunicatie.

Activiteit	Validatie management			Opdrachtnemer (ontwerp)	opdrachtnemer (uitvoering)	Opdrachtgever
	validatie manager	Core validatie team*	Uitvoerend validatie team*	gemandateerde van architect / installatieadviseur	gemandateerde van aannemer / installateur	gemandateerde UMCG
VMP / procedures	R	C	I	I	I	A
Asset hiërarchie	R	C	I	R	I	A
SIA per systeem en met welke diepgang	R	R	C	I	I	A
Validatieplanning	A	C	S	R	R	I
Risicoanalyses	R	C	S	S	I	A
Design/ Peerreview	R	C	S	S	I	A
Design Qualification	R	C	I	S	S	A
Validatie procedures / protocollen opstellen	A	C	S	R	R	I
FAT /SAT testen	R	C	S	R	R	A
uitvoering IQ, OQ, PQ	A	C	S	R	R	I
testresultaten						
- accorderen	R	R	C	I	I	A
- deviaties	R	R	C	C	C	A

Uitvoering BPQ, accorderen incl. deviaties	R	R	R	I	S	A
Change control	A	C	S	R	R	I
Deel en eind rapportages						
- opstellen	A	C	S	-	R	I
- accorderen	R	R	R	C	C	A
ACCEPTATIE EN INGEBRUIKNAME	R	R	C	R	R	A
uitvoering MQ en hervalidatie tijdens Garantie periode	-	C	S	-	R	A
uitvoering MQ en hervalidatie nadat Garantie periode is afgelopen	-	R	S	-	-	A

7.3 Uitwerking verantwoordelijkheden per functie

Wordt uitgewerkt bij de nog op te stellen procedures

7.4 Werkend Gebouw

De ingebruikname van het BSL3 in het CLDR, brengt nieuwe werkprocessen met zich mee. Deze werkprocessen dienen door de gebruikers voorafgaand aan de inhuizing uitgewerkt te worden in SOP's en werkinstructies. Het Werkend Gebouw managet dit onderdeel, evenals het gehele inhuistraject.

8 Kwaliteitsmanagement

8.1 Documentenbeheer

De medische microbiologie UMCG heeft reeds een bestaand kwaliteitsmanagementsysteem (Manual Master), waarin de proces gerelateerde documenten betreffende BSL3 in kan worden opgenomen en worden beheerd (na overdracht aan de lijn).

8.2 Opslaan van technische informatie

Gedurende het ontwerptraject worden de eisen aan het BSL3 bijgehouden in Briefbuilder, onderzocht wordt of de protocollen, resultaten en reviews en dergelijke van het VMP hier ook kunnen worden opgeslagen.

De tekeningen worden na overdracht aan TIC overhandigd conform het overdrachtsprotocol. Gedurende het ontwerptraject zal Sharepoint ingezet kunnen worden als documentmanagementsysteem.

9 Overdracht

9.1 Oplevering

De opleveringsfase begint na aanvaarding van de volledig uitgevoerde Commissioning en Validatieprogramma en voltooiing van alle (rest)punten van de opleveringslijst.

De verdere uitwerking van de oplevering volgt door het UMCG, dit is afhankelijk van contractafspraken.

9.2 Documentatie

Bij overdracht wordt de volgende documentatie opgeleverd conform overdrachtsprotocol en aanvraag van het UMCG. Door de aannemer wordt tenminste de volgende documentatie opgeleverd aan het UMCG:

- Volledige documentatie van de Commissioning en Validatie activiteiten in definitieve, beoordeelde en geaccepteerde vorm.
- Garantierapporten;
- Servicecontracten;
- Definitieve inventarislijst van reserveonderdelen, speciaal gereedschap en onderhoudsmaterialen;
- Bedienings- en onderhoudshandleidingen;
- De as-build tekeningen.

10 Ingebruikname

10.1 Onderhoudsmanagement

10.1.1 Maintenance Qualification (MQ)

Ook nadat de BSL-3 faciliteit in bedrijf is genomen, dienen de ruimten, technische installaties en laboratoriumapparatuur in gevalideerde staat te blijven. Hiervoor is een onderhoudskwalificatieprotocol vereist (ref.3).

Gelet op biologische risico's binnen containment en de wettelijke eis om de containment barrière te handhaven, is het niet mogelijk om onderhoud te plegen aan de infrastructuur van de BSL-3 faciliteit tijdens bedrijf. Daarom vindt na fumigatie en vrijgifte jaarlijks een sequentiële shut-down plaats van de units van de BSL-3 faciliteit. De verschillende units worden beurtelings in onderhoud genomen om bedrijfscontinuïteit en met name de voortgang van de diagnostiek te waarborgen.

Het programma omvat zowel correctief als ook preventief onderhoud. En niet alleen aan kritische systemen, maar er vindt ook regulier onderhoud plaats aan bijvoorbeeld laboratoriumapparatuur, verlichting en controle op handblussers. Verder moet worden voldaan aan wettelijke verplichtingen zoals kalibraties, het jaarlijks testen van het biologisch veiligheidskabinet en de integriteit van de HEPA filters.

Om de duur van de shut-down periode van een unit beperkt te houden, is goede en tijdige voorbereiding van belang. Het onderhoudsprogramma wordt afgestemd met de gebruikers en de BVF mede vanwege noodzakelijke afronding of verplaatsing van de laboratorium werkzaamheden. Vervolgens worden afspraken gemaakt met de diverse firma's die, in de juiste volgorde, het onderhoud uitvoeren en altijd onder toezicht van het eigen gekwalificeerde onderhoudsteam.

Na onderhoud wordt de unit pas vrijgegeven als is aangetoond dat ruimten, installaties en apparatuur weer volwaardig beschikbaar zijn.

Zowel voor onderhoud als ook voor hervalidatie (zie 10.1.2) geldt bij afwijkingen van de testresultaten of wijzigingen van een kritisch systeem de deviatieprocedure c.q. change control procedure. Beoordeling daarvan wordt uitgevoerd door UMCG technisch medewerkers, de BVF en de kwaliteitsmedewerker.

Het onderhoudsprogramma en de test resultaten worden gedocumenteerd in het kwaliteitsmanagementsysteem.

10.1.2 Hervalidatie

In geval tijdens onderhoud reparatie of vervanging aan kritische systemen van de BSL-3 faciliteit plaats vindt, dan wel een wijziging in een gevalideerd proces, kan het noodzakelijk zijn om het systeem opnieuw te testen om de gevalideerde status blijvend te garanderen. Besluitvorming omtrent hervalidatie ligt veelal bij de onderhoudsmanager, de BVF en de QA. Hervalidatie kan ook noodzakelijk zijn op grond van een wettelijke verplichting of garantievoorzwaarde. Het doel hervalidatie is identiek aan de initiële validatie en kunnen dezelfde testprotocollen van het betreffende systeem worden gebruikt

10.1.3 Training

Gelet op de complexiteit van de techniek van een BSL-3 faciliteit en de verregaande consequenties bij onjuist handelen, is van groot belang dat een dedicated onderhoudsteam (inclusief ICT) wordt opgeleid. Ook om deze reden is het zinvol dat het onderhoudsteam al in

een vroeg stadium deelneemt aan het validatieproces om na overdracht voldoende kennis te hebben van de kritische systemen om deze te kunnen onderhouden. Kennis van biosafety en biosecurity maakt deel uit van de opleiding. Deelname en inhoud van de training worden gedocumenteerd.

11 Referenties

1. Programma van Eisen BSL-3_ CLDR_ UMCG versie 0.4 d.d.28-12-2023;
2. WHO Laboratory biosafety manual, 4th edition, 21 December 2020.
3. The National Institutes of Health (NIH) Design Requirements Manual (DRM) Revision 1.5: 03.26.2020;
4. Card AJ, Ward JR, Clarkson PJ. Beyond FMEA: The Structured What-If Technique (SWIFT). *Journal of Healthcare Risk Management*. 2012;31(4):23-29;
5. A Practical Approach to Commissioning and Qualification - A Symbiotic Relationship by Timothy D. Blackburn, PE *The Official Journal of ISPE PHARMACEUTICAL ENGINEERING®* July/August 2004, Vol. 24 No. 4;