

**TCVN 7392-1 : 2009
ISO 11135-1 : 2007**

Xuất bản lần 1

**TIỆT KHUẨN SẢN PHẨM CHĂM SÓC SỨC KHỎE –
ETYLEN OXIT –
PHẦN 1: YÊU CẦU TRIỂN KHAI, ĐÁNH GIÁ XÁC NHẬN
VÀ KIỂM SOÁT THƯỜNG QUY QUÁ TRÌNH TIỆT KHUẨN
ĐỐI VỚI THIẾT BỊ Y TẾ**

*Sterilization of health care products – Ethylene oxide –
Part 1: Requirements for development, validation and routine control
of a sterilization process for medical devices*

HÀ NỘI – 2009

Mục lục

	Trang
Lời nói đầu	4
Lời giới thiệu	5
1 Phạm vi áp dụng.....	7
2 Tài liệu viện dẫn	8
3 Thuật ngữ và định nghĩa.....	9
4 Hệ thống quản lý chất lượng	18
5 Mô tả tác nhân tiệt khuẩn.....	19
6 Mô tả quá trình và thiết bị	19
7 Xác định sản phẩm	21
8 Xác định quá trình.....	23
9 Đánh giá xác nhận.....	24
10 Theo dõi và kiểm soát thường quy	29
11 Tháo dỡ sản phẩm khỏi quá trình tiệt khuẩn	30
12 Duy trì hiệu quả của quá trình	30
Phụ lục A (quy định) Xác định tỉ lệ gây chết của quá trình tiệt khuẩn – Phương pháp tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạt nhiễm	33
Phụ lục B (quy định) Xác định thận trọng tỉ lệ gây chết của quá trình tiệt khuẩn – Phương pháp tiếp cận khả năng hủy diệt	36
Phụ lục C (tham khảo) Hướng dẫn chung	38
Thư mục tài liệu tham khảo	59

Lời nói đầu

TCVN 7392-1 : 2009 và **TCVN 7392-2 : 2009** thay thế TCVN 7392 : 2004.

TCVN 7392-1 : 2009 hoàn toàn tương đương ISO 11135-1 : 2007.

TCVN 7392-1 : 2009 do Tiểu ban kỹ thuật tiêu chuẩn quốc gia TCVN/TC 210/SC2 *Trang thiết bị y tế* biên soạn, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng đề nghị, Bộ Khoa học và Công nghệ công bố.

Bộ tiêu chuẩn TCVN 7392 (ISO 11135) *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Etylen oxit*, gồm các tiêu chuẩn sau:

- TCVN 7392-1 : 2009 (ISO 11135-1 : 2007) Phần 1: Yêu cầu triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với thiết bị y tế;
- TCVN 7392-2 : 2009 (ISO/TS 11135-2 : 2008) Phần 2: Hướng dẫn áp dụng TCVN 7392-1 (ISO 11135-1).

Lời giới thiệu

Thiết bị y tế vô khuẩn là loại trang thiết bị không có vi sinh vật sống sót. Các tiêu chuẩn quốc tế quy định yêu cầu đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn, yêu cầu cần thiết để cung cấp thiết bị y tế vô khuẩn mà những thiết bị này đã được giảm thiểu sự lây nhiễm vi sinh vật một cách ngẫu nhiên từ tất cả các nguồn. Tuy nhiên, thiết bị y tế sản xuất dưới các điều kiện sản xuất chuẩn phù hợp với các yêu cầu trong hệ thống quản lý chất lượng (xem ví dụ trong TCVN/ISO 13485 (ISO 13485) trước khi tiệt khuẩn có thể có vi sinh vật, mặc dù có số lượng ít. Thiết bị y tế như vậy là không vô khuẩn. Mục đích của tiệt khuẩn là khử hoạt tính vi sinh vật tạp nhiễm và vì vậy thiết bị y tế không vô khuẩn trở thành thiết bị y tế vô khuẩn.

Tính động học của sự khử hoạt tính vi sinh vật nuôi cấy thuần chủng bằng các tác nhân vật lý và/hoặc hóa học được sử dụng để tiệt khuẩn thiết bị y tế nói chung có thể được mô tả bằng mối quan hệ hàm số mũ giữa số lượng vi sinh vật còn sống sót với mức độ xử lý bằng etylen oxit; điều này có nghĩa là luôn có một xác suất hữu hạn mà một vi sinh vật có thể sống sót không phụ thuộc mức độ xử lý được áp dụng. Để xử lý, xác suất sống sót được xác định bằng số lượng và sức kháng của các vi sinh vật và môi trường mà trong đó vi sinh vật sống sót trong thời gian xử lý. Điều đó dẫn đến một thiết bị y tế bất kỳ trong số thiết bị y tế được đưa vào quá trình tiệt khuẩn không thể được bảo đảm vô khuẩn và sự vô khuẩn của số thiết bị y tế đã được tiệt khuẩn được xác định bằng xác suất có vi sinh vật sống sót tồn tại trên thiết bị y tế.

Tiêu chuẩn này mô tả các yêu cầu mà khi đáp ứng sẽ cung cấp một quá trình tiệt khuẩn có hoạt tính diệt khuẩn thích hợp bằng etylen oxit dùng để tiệt khuẩn các thiết bị y tế. Hơn nữa, sự phù hợp với các yêu cầu đảm bảo rằng hoạt tính này là đáng tin cậy và độ tái lập có thể được dự đoán, với sự tin cậy hợp lý, có thể có một mức xác suất thấp có vi sinh vật sống sót tồn tại trên sản phẩm sau khi tiệt khuẩn. Quy định kỹ thuật về xác suất là một vấn đề đối với cơ quan có thẩm quyền và có thể khác nhau giữa các quốc gia (xem ví dụ trong EN 556-1 và ANSI/AAMI ST67).

Yêu cầu chung của hệ thống quản lý chất lượng đối với thiết kế, triển khai, sản xuất, lắp đặt và dịch vụ được đưa ra trong TCVN/ISO 9001 (ISO 9001) và các yêu cầu cụ thể đối với hệ thống quản lý chất lượng đối với sản xuất thiết bị y tế được nêu trong TCVN/ISO 13485 (ISO 13485). Các tiêu chuẩn về hệ thống quản lý chất lượng thừa nhận rằng, đối với một số quy trình được sử dụng trong sản xuất hoặc tái xử lý, hiệu quả của các quá trình có thể không được xác minh đầy đủ bằng kiểm tra và thử nghiệm sản phẩm tiếp theo. Sự tiệt khuẩn là một ví dụ của một quá trình như vậy. Vì lý do này, các quy trình tiệt khuẩn được đánh giá xác nhận để sử dụng, tính năng của các quá trình tiệt khuẩn được theo dõi thường quy và các trang thiết bị được bảo dưỡng.

Tiếp xúc với một quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận đúng, kiểm soát chính xác không chỉ là yếu tố duy nhất kết hợp với việc cung cấp đáng tin cậy bảo đảm rằng sản phẩm vô khuẩn và việc này phù hợp đối với dự định sử dụng sản phẩm. Do đó một số xem xét cần chú ý, bao gồm:

TCVN 7392-1 : 2009

- a) trạng thái vi sinh vật của nguyên liệu thô và/hoặc thành phần đầu vào;
- b) đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy của bất kỳ quy trình làm sạch và tẩy rửa thường dùng trên sản phẩm;
- c) kiểm soát môi trường, trong đó sản phẩm được sản xuất hoặc tái xử lý, lắp ráp và đóng gói;
- d) kiểm soát thiết bị và các quá trình;
- e) kiểm soát nhân viên và vệ sinh cá nhân;
- f) cách thức và vật liệu bao gói sản phẩm;
- g) điều kiện bảo quản sản phẩm.

Kiểu lây nhiễm trên sản phẩm được tiết khuẩn khác nhau và điều này tác động dựa trên hiệu quả của một quá trình tiết khuẩn. Sản phẩm đã được sử dụng trong việc chăm sóc sức khỏe và đã được tiết khuẩn theo hướng dẫn của nhà sản xuất (xem ISO 17664) nên được coi như trường hợp đặc biệt. Mặc dù áp dụng một quá trình làm sạch, các sản phẩm như vậy có một loạt cách lây nhiễm sinh học tiềm tàng và nhiễm dư lượng chất vô cơ và/hoặc hữu cơ. Do đó, điều quan trọng là phải đặc biệt chú ý đến việc đánh giá xác nhận và kiểm soát các quá trình làm sạch và tẩy rửa được sử dụng trong khi tái xử lý.

Các yêu cầu của tiêu chuẩn này là phần quy định bắt buộc phải tuân theo. Những hướng dẫn nêu trong phụ lục tham khảo không phải là bắt buộc áp dụng và không được cung cấp như một danh mục cho các chuyên gia đánh giá. Những hướng dẫn cung cấp các giải thích và phương pháp được coi là biện pháp thích hợp phù hợp với các yêu cầu. Các phương pháp khác với các phương pháp đưa ra trong hướng dẫn có thể được sử dụng nếu chúng đạt được các yêu cầu của tiêu chuẩn này.

Triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiết khuẩn bao gồm một số khâu riêng lẻ nhưng các hoạt động có quan hệ với nhau; chẳng hạn: hiệu chuẩn, duy trì, xác định sản phẩm, xác định quá trình, xác nhận chất lượng lắp đặt, xác nhận chất lượng vận hành và xác nhận chất lượng tính năng. Trong khi các hoạt động theo yêu cầu của tiêu chuẩn này đã được nhóm lại với nhau và được trình bày theo một trật tự riêng, tiêu chuẩn này không yêu cầu các hoạt động được thực hiện theo trật tự đã đưa ra. Các hoạt động được yêu cầu không nhất thiết phải liên tục, vì chương trình triển khai và đánh giá xác nhận có thể được lặp lại. Việc thực hiện các hoạt động khác nhau này có thể liên quan đến một số cá nhân và/hoặc các tổ chức riêng, mỗi người đảm nhận một hoặc nhiều các hoạt động này. Tiêu chuẩn này không quy định các cá nhân hoặc tổ chức riêng thực hiện các hoạt động.

Khi xác định sự phù hợp của etylen oxit (EO) đối với tiết khuẩn thiết bị y tế, điều quan trọng là sự an toàn của bệnh nhân được đảm bảo bằng cách giảm thiểu sự tiếp xúc với dư lượng EO, etylen clorohydrin (ECH) và etylen glycol (EG) trong khi sử dụng sản phẩm thông thường [xem TCVN 7393-7 (ISO 10993-7)].

Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Etylen oxit – Phần 1: Yêu cầu triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với thiết bị y tế

*Sterilization of health care products – Ethylene oxide –
Part 1: Requirements for development, validation and routine control
of a sterilization process for medical devices*

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định các yêu cầu triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với thiết bị y tế bằng etylen oxit.

CHÚ THÍCH 1: Mặc dù phạm vi áp dụng của tiêu chuẩn này chỉ giới hạn đối với thiết bị y tế, tiêu chuẩn này còn quy định các yêu cầu và cung cấp hướng dẫn có thể áp dụng cho các sản phẩm chăm sóc sức khỏe khác.

Quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận và kiểm soát theo các yêu cầu của tiêu chuẩn này không được thừa nhận là có hiệu quả trong khử hoạt tính các tác nhân gây ra bệnh não như bệnh thần kinh của cừu, bệnh bò điên và bệnh Creutzfeld Jacob có ở trong Spongiform. Từng quốc gia riêng đã đưa ra khuyến cáo cụ thể đối với việc xử lý các vật liệu có khả năng nhiễm các tác nhân này.

CHÚ THÍCH 2: Xem ví dụ trong ISO 22442-1, ISO 22442-2 và ISO 22442-3.

Tiêu chuẩn này không nêu chi tiết yêu cầu quy định về việc chỉ rõ một thiết bị y tế là vô khuẩn.

CHÚ THÍCH 3: Các yêu cầu của quốc gia hoặc khu vực cần chú ý về việc chỉ rõ thiết bị y tế là "vô khuẩn". Xem ví dụ trong EN 556-1 hoặc ANSI/AAMI ST67.

Tiêu chuẩn này không quy định hệ thống quản lý chất lượng để kiểm soát tất cả các giai đoạn sản xuất thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH 4: Thực hiện một cách hiệu quả các quy trình đã được xác nhận và được lập thành văn bản là cần thiết cho triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với thiết bị y tế. Vì vậy các quy trình được xem xét thường quy là yếu tố của hệ thống quản lý chất lượng. Việc xem xét không phải là yêu cầu của tiêu chuẩn này để có một hệ thống quản lý chất lượng toàn diện trong sản xuất hoặc tái xử lý, nhưng các yếu tố của hệ thống quản lý chất lượng là các yếu tố cần thiết tối thiểu để

TCVN 7392-1 : 2009

kiểm soát quá trình tiệt khuẩn được viện dẫn bắt buộc ở những chỗ thích hợp trong nội dung tiêu chuẩn (xem cụ thể trong Điều 4). Các quy định hiện hành của quốc gia và/hoặc khu vực đối với các điều khoản về thiết bị y tế có thể yêu cầu bổ sung về hệ thống quản lý chất lượng toàn diện và đánh giá hệ thống đó bởi bên thứ ba.

Tiêu chuẩn này không quy định yêu cầu về an toàn nghề nghiệp liên quan đến thiết kế và vận hành các phương tiện tiệt khuẩn bằng etylen oxit.

CHÚ THÍCH 5: Để có thông tin đầy đủ hơn về an toàn, xem ví dụ trong Thư mục tài liệu tham khảo. Quy định hiện hành của quốc gia và khu vực cũng có thể có.

CHÚ THÍCH 6: Etylen oxit có tính độc, dễ cháy và nổ. Khi sử dụng cần chú ý tới quy định hiện hành về yêu cầu an toàn khi tiếp xúc với etylen oxit.

Tiêu chuẩn này không đề cập đến tiệt khuẩn bằng công nghệ bơm trực tiếp etylen oxit hoặc hỗn hợp của nó vào bao gói sản phẩm riêng biệt hoặc quá trình tiệt khuẩn liên tục.

Tiêu chuẩn này không đề cập đến phương pháp phân tích để xác định mức dư lượng etylen oxit và/hoặc các sản phẩm phản ứng của nó.

CHÚ THÍCH 7: Để có thông tin đầy đủ hơn, xem TCVN 7391-7 (ISO 10993-7).

CHÚ THÍCH 8: Cần chú ý tới quy định hiện hành của pháp luật quy định giới hạn mức dư lượng etylen oxit có trên hoặc trong dụng cụ và sản phẩm y tế.

2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau đây là cần thiết để áp dụng tiêu chuẩn này. Đối với các tài liệu viện dẫn ghi năm công bố thì áp dụng bản được nêu. Đối với các tài liệu viện dẫn không ghi năm công bố thì áp dụng phiên bản mới nhất, bao gồm cả các sửa đổi, bổ sung (nếu có).

TCVN 7391-1 (ISO 10993-1), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm*

TCVN 7391-7 (ISO 10993-7), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 7: Dư lượng sau tiệt trùng bằng etylen oxit*

TCVN ISO 10012 (ISO 10012), *Hệ thống quản lý đo lường – Yêu cầu đối với quá trình đo và thiết bị đo.*

TCVN/ISO 13485:2004 (ISO 13485:2003), *Dụng cụ y tế – Hệ thống quản lý chất lượng – Yêu cầu đối với mục đích chế định*

ISO 11138-1:2006, *Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 1: General requirements (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chất chỉ thị sinh học – Phần 1: Yêu cầu chung)*

ISO 11138-2:2006, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chất chỉ thị sinh học – Phần 2: Chất chỉ thị sinh học đối với quá trình tiệt khuẩn bằng etylen oxit)*

ISO 11140-1, *Sterilization of health care products — Chemical indicators — Part 1: General requirements (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chất chỉ thị hóa học – Phần 1: Yêu cầu chung)*

ISO 11737-1, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products (Tiệt khuẩn thiết bị y tế – Phương pháp vi sinh vật – Phần 1: Xác định quần thể vi sinh vật trên sản phẩm)*

ISO 11737-2, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process (Tiệt khuẩn thiết bị y tế – Phương pháp vi sinh vật – Phần 2: Thử nghiệm vô khuẩn thực hiện trong đánh giá xác nhận quá trình tiệt khuẩn)*

ISO 14161, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Guidance for the selection, use and interpretation of results (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chất chỉ thị sinh học – Hướng dẫn lựa chọn, sử dụng và biểu thị kết quả)*

ISO 14937:2000, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Yêu cầu chung đối với sự mô tả tính chất tác nhân tiệt khuẩn và triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với thiết bị y tế).*

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Tiêu chuẩn này sử dụng các thuật ngữ và định nghĩa sau:

3.1

Sự thông khí (aeration)

Một phần của quá trình tiệt khuẩn trong đó etylen oxit và/hoặc các sản phẩm phản ứng của nó loại khỏi thiết bị y tế cho đến khi đạt mức đã định trước.

CHÚ THÍCH: Sự thông khí có thể được tiến hành bên trong máy tiệt khuẩn và/hoặc trong một khoang hoặc phòng riêng biệt.

3.2

Khu vực thông khí (aeration area)

Một khoang hoặc một phòng để tiến hành thông khí.

TCVN 7392-1 : 2009

3.3

Vi sinh vật tạp nhiễm (bioburden)

Quần thể vi sinh vật sống sót trên hoặc trong sản phẩm và/hoặc hệ thống ngăn vô khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.2]

3.4

Chất chỉ thị sinh học (biological indicator)

Hệ thống thử nghiệm có các vi sinh vật sống sót có sức kháng nhất định với quá trình tiệt khuẩn đã được quy định.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.3]

3.5

Hiệu chuẩn (calibration)

Tập hợp các hoạt động được thiết lập về mối quan hệ giữa các giá trị của một đại lượng biểu thị bằng một dụng cụ đo hoặc hệ thống đo, hoặc các giá trị biểu thị bằng một đơn vị đo vật liệu hoặc một vật liệu đối chứng, với các giá trị tương ứng được thực hiện bởi các chuẩn, trong các điều kiện đã quy định.

[TCVN 6165:1996 (VIM:1993), định nghĩa 6.11]

3.6

Chất chỉ thị hóa học (chemical indicator)

Hệ thống thử nghiệm thể hiện sự thay đổi trong một hoặc nhiều biến số của quá trình đã được xác định trước dựa trên sự thay đổi hóa học hoặc vật lý do tiếp xúc với quá trình.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.6]

3.7

Điều hòa (conditioning)

Xử lý sản phẩm trong chu trình tiệt khuẩn nhưng thực hiện trước khi nạp etylen oxit vào để đạt được nhiệt độ và độ ẩm tương đối đã định trước.

CHÚ THÍCH: Phần này của chu trình tiệt khuẩn có thể được thực hiện tại áp suất khí quyển hoặc trong chân không.

Xem 3.25, tiền điều hòa.

3.8

Giá trị D (D value)

Giá trị D_{10} (D_{10} value)

Thời gian hoặc liều bức xạ yêu cầu để khử hoạt tính đến 90 % của quần thể vi sinh vật thử nghiệm trong điều kiện đã được công bố.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.11]

CHÚ THÍCH: Trong tiêu chuẩn này, giá trị D có liên quan tới thời gian tiếp xúc.

3.9

Triển khai (development)

Hành động để làm chi tiết hơn một quy định kỹ thuật.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.13]

3.10

Thiết lập (establish)

Xác định bằng sự đánh giá có tính chất lý thuyết và khẳng định bằng thực nghiệm.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.17]

3.11

Thời gian bơm etylen oxit (ethylene oxide injection time)

Khoảng thời gian của giai đoạn bắt đầu đưa etylen oxit vào khoang lần thứ nhất và kết thúc khi ngừng bổ sung khí etylen oxit hoặc hỗn hợp khí etylen oxit.

3.12

Thời gian tiếp xúc (exposure time)

Thời gian trong đó các thông số của quá trình được duy trì trong khoảng sai số cho phép.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.18]

CHÚ THÍCH: Trong tiêu chuẩn này, đó là khoảng thời gian của chu trình tiệt khuẩn từ thời điểm kết thúc bơm etylen oxit vào đến khi bắt đầu chuyển etylen oxit ra.

3.13

Lỗi (fault)

Một hoặc nhiều thông số của quá trình nằm ngoài khoảng sai số cho phép của chúng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.19]

3.14

Thổi sạch (flushing)

Quy trình mà etylen oxit bị loại khỏi khối tải và khoang bằng một trong các cách sau:

- a) nạp lần lượt nhiều lần không khí đã lọc hoặc khí trơ và hút chân không khoang hoặc
- b) liên tục chuyển không khí đã lọc hoặc khí trơ qua khối tải hoặc khoang.

3.15

Chu trình phân đoạn (fractional cycle)

Quá trình trong đó thời gian tiếp xúc bị giảm so với thời gian quy định trong quá trình tiệt khuẩn.

3.16

Nửa chu trình (half cycle)

TCVN 7392-1 : 2009

Chu trình tiệt khuẩn trong đó thời gian tiếp xúc được giảm bằng 50 % so với quá trình tiệt khuẩn.

3.17

Sản phẩm chăm sóc sức khỏe (health care product)

Thiết bị y tế bao gồm thiết bị y tế chẩn đoán *in vitro* hoặc sản phẩm dùng để chữa bệnh, bao gồm dược phẩm có đặc tính sinh học.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.20]

3.18

Xác nhận chất lượng lắp đặt (installation qualification)

IQ

Quá trình thu nhận và lập hồ sơ nhằm chứng minh thiết bị được cung cấp và lắp đặt theo đúng quy định kỹ thuật của chúng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.22]

3.19

Thiết bị y tế (medical device)

Bất kỳ một công cụ, dụng cụ thí nghiệm, đồ dùng, máy móc, thiết bị, mô cấy, chất thử hoặc dụng cụ hiệu chuẩn *in vitro*, phần mềm, nguồn vật liệu hoặc các vật phẩm liên quan khác, được nhà sản xuất dự kiến sử dụng đối với con người một cách đơn lẻ hoặc kết hợp với nhau với một hoặc nhiều mục đích cụ thể là:

- chẩn đoán, phòng ngừa, giám sát, điều trị hoặc giảm nhẹ bệnh tật;
- chẩn đoán, giám sát, điều trị, giảm nhẹ hoặc phục hồi thương tổn;
- nghiên cứu, thay thế, sửa chữa hoặc hỗ trợ trong quá trình giải phẫu hoặc sinh lý học;
- kiểm soát sự thụ thai;
- tẩy trùng thiết bị y tế;
- cung cấp các thông tin cho mục đích y tế bằng các phương tiện xét nghiệm *in vitro* các mẫu lấy từ cơ thể người;

và những thiết bị tuy không hoạt động theo đúng công dụng ban đầu của nó trong hoặc trên cơ thể người bằng các phương tiện dược lý học, miễn dịch học hoặc chuyển hóa, nhưng các chức năng của chúng có thể được hỗ trợ bằng chính những phương tiện trên.

[TCVN/ISO 13485 (ISO 13485), định nghĩa 3.7]

CHÚ THÍCH: Định nghĩa này từ TCVN/ISO 13485 (ISO 13485) do Global Harmonization Task Force (GHTF 2002) xây dựng.

3.20

Vi sinh vật (microorganism)

Thực thể có kích thước cực nhỏ, bao gồm vi khuẩn, nấm, đơn bào và vi rút.

CHÚ THÍCH: Một tiêu chuẩn cụ thể có thể không cần chứng minh hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn trong việc khử hoạt tính tất cả các loại vi sinh vật được xác định trong định nghĩa ở trên đối với đánh giá xác nhận và/hoặc kiểm soát thường quy của quá trình tiệt khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.26]

3.21

Xác nhận chất lượng vận hành (operational qualification)

OQ

Quá trình thu nhận và lập hồ sơ nhằm chứng minh thiết bị được lắp đặt vận hành trong giới hạn đã được xác định, khi được sử dụng đúng với các bước trong quy trình vận hành của chúng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.27]

3.22

Khả năng hủy diệt (overkill)

Quá trình tiệt khuẩn được thể hiện khi thực hiện ít nhất 12 Giảm số loga bào tử (SLR) cho một chất chỉ thị sinh học có sức kháng bằng hoặc lớn hơn sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm.

3.23

Tháo dỡ theo thông số (parametric release)

Tuyên bố rằng sản phẩm đã vô khuẩn, dựa trên hồ sơ chứng minh rằng thông số của quá trình đã nằm trong khoảng sai số cho phép.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.29]

CHÚ THÍCH: Phương pháp tháo dỡ quá trình này không bao gồm việc sử dụng các chất chỉ thị sinh học.

3.24

Xác nhận chất lượng tính năng (performance qualification)

PQ

Quá trình thu nhận và lập hồ sơ nhằm chứng minh thiết bị đã được lắp đặt vận hành đúng với các bước của quy trình vận hành, các hoạt động của thiết bị phù hợp với các tiêu chí đã được xác định trước và như vậy sản phẩm đã đáp ứng được quy định kỹ thuật của chúng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.30]

3.25

Tiền điều hòa (preconditioning)

TCVN 7392-1 : 2009

Xử lý sản phẩm trước chu trình tiệt khuẩn trong phòng hoặc khoang để đạt được các giới hạn quy định về nhiệt độ và độ ẩm tương đối.

3.26

Thiết bị kiểm chứng quá trình (process challenge device)

PCD

Thiết bị được thiết kế để tạo sức kháng xác định đối với quá trình tiệt khuẩn và dùng để đánh giá tính năng của quá trình.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.33]

3.27

Thông số của quá trình (process parameter)

Giá trị được quy định cho một biến số của quá trình.

CHÚ THÍCH: Quy định kỹ thuật đối với một quá trình tiệt khuẩn bao gồm thông số của quá trình và sai số cho phép của chúng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.34]

3.28

Biến số của quá trình (process variable)

Điều kiện trong quá trình tiệt khuẩn, mà những thay đổi của chúng làm biến đổi hiệu quả của chất diệt khuẩn.

VÍ DỤ: Thời gian, nhiệt độ, áp suất, nồng độ và độ ẩm.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.35]

3.29

Sản phẩm (product)

Kết quả của một quá trình.

[ISO/TCVN 9000 (ISO 9000:2005), định nghĩa 3.4.2]

CHÚ THÍCH: Trong tiêu chuẩn này, sản phẩm là hữu hình và có thể là vật liệu thô, trung gian, phụ kiện lắp ráp và sản phẩm chăm sóc sức khỏe.

3.30

Thể tích khối sản phẩm (product load volume)

Khoảng không gian xác định do sản phẩm chiếm chỗ trong thể tích khoang có thể sử dụng.

3.31

Sự lựa chọn nuôi cấy được công nhận (recognized culture collection)

Nơi cất giữ tài liệu làm căn cứ cho *Sự công nhận quốc tế về cung cấp các vi sinh vật cho mục đích Bằng sáng chế và Quy chuẩn* theo Hiệp ước Budapest.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.38]

3.32

Vi sinh vật đối chứng (reference microorganism)

Dòng vi khuẩn thu được từ sự lựa chọn nuôi cấy được công nhận.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.39]

3.33

Xác nhận chất lượng lại (requalification)

Lập lại một phần đánh giá xác nhận để khẳng định quá trình quy định vẫn được tiếp tục chấp nhận.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.40]

3.34

Dịch vụ (services)

Sự cung cấp từ một nguồn bên ngoài, cần thiết cho chức năng đúng của thiết bị.

VÍ DỤ: Điện, nước, khí nén, hệ thống thoát nước.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.41]

3.35

Cụ thể (specify)

Quy định chi tiết trong một tài liệu được phê chuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.13]

3.36

Giảm số lôga bào tử (Spore Log Reduction)

SLR

Yếu tố, được biểu diễn bằng lôga cơ số 10, mô tả việc giảm số lượng các bào tử trên một chất chỉ thị sinh học được tạo ra bằng cách tiếp xúc với các điều kiện cụ thể.

CHÚ THÍCH: SLR có thể được tính bằng lôga của quần thể ban đầu trừ lôga của quần thể cuối cùng của chất chỉ thị sinh học. Xem công thức sau:

$$SLR = \log N_0 - \log N_u$$

trong đó

N_u là quần thể cuối cùng của chất chỉ thị sinh học;

N_0 là quần thể ban đầu của chất chỉ thị sinh học.

Nếu không có sinh vật sống sót, không thể tính được SLR thực sự. Nếu có một sinh vật sống sót hoặc dương

TCVN 7392-1 : 2009

tính được thừa nhận, SLR được báo cáo là "lớn hơn" log N_0 .

3.37

Vô khuẩn (sterile)

Không có vi sinh vật có khả năng sống sót.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.43]

3.38

Sự vô khuẩn (sterility)

Trạng thái hoàn toàn không có vi sinh vật sống sót.

CHÚ THÍCH: Trong thực tế, không có tuyên bố nào về sự không có các vi sinh vật được chứng minh.

Xem 3.40, sự tiệt khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.45]

3.39

Mức đảm bảo vô khuẩn (sterility assurance level)

SAL

Xác suất của một vi sinh vật có thể sống sót có mặt trên một đơn vị sản phẩm sau khi tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH: Thuật ngữ SAL có một giá trị định lượng, thường biểu thị là 10^{-6} hoặc 10^{-3} . Khi áp dụng giá trị định lượng này để đảm bảo sự vô khuẩn, SAL biểu thị là 10^{-6} có giá trị thấp hơn, nhưng cung cấp sự đảm bảo vô khuẩn lớn hơn nhiều so với SAL biểu thị là 10^{-3} .

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.46]

3.40

Sự tiệt khuẩn (sterilization)

Quá trình đã được đánh giá để đưa ra một sản phẩm không có vi sinh vật nào sống sót.

CHÚ THÍCH: Trong một quá trình, bản chất sự khử hoạt tính của vi sinh vật được mô tả như hàm số mũ, chính vì vậy, sự sống sót của các vi sinh vật trên một sản phẩm riêng biệt có thể được thể hiện bằng thuật ngữ xác suất. Trong khi xác suất này có thể giảm đến số rất nhỏ, nhưng sẽ không bao giờ giảm đến không.

Xem 3.39, mức đảm bảo vô khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.47]

3.41

Chu trình tiệt khuẩn (sterilization cycle)

Việc xử lý trong khoang kín bao gồm quá trình loại bỏ không khí, điều hòa (nếu dùng), bơm etylen oxit, tiếp xúc với etylen oxit, loại bỏ etylen oxit và thổi sạch (nếu dùng) và đưa không

khí/khí
trở vào.

3.42

Khối tiệt khuẩn (sterilization load)

Sản phẩm được hoặc đã được tiệt khuẩn đồng thời trong cùng một quá trình tiệt khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.48]

3.43

Quá trình tiệt khuẩn (sterilization process)

Một loạt các hoạt động hoặc vận hành cần để đạt được yêu cầu quy định về sự vô khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.49]

CHÚ THÍCH: Một loạt các hoạt động hoặc vận hành này bao gồm việc tiền xử lý (nếu cần), tiếp xúc với etylen oxit dưới các điều kiện xác định và bất kỳ điều kiện sau xử lý cần thiết cho việc loại bỏ etylen oxit và tác dụng phụ của chúng. Chúng không bao gồm bất kỳ hoạt động làm sạch, tẩy rửa hoặc đóng gói có trước quá trình tiệt khuẩn.

3.44

Tác nhân tiệt khuẩn (sterilizing agent)

Thực thể vật lý hoặc hóa học, hoặc sự kết hợp của các thực thể có hoạt tính diệt khuẩn đủ để đạt được sự vô khuẩn dưới các điều kiện xác định.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.50]

CHÚ THÍCH: Trong tiêu chuẩn này, tác nhân tiệt khuẩn là etylen oxit hoặc hỗn hợp của etylen oxit và một chất làm loãng.

3.45

Đường cong sống sót (survivor curve)

Đồ thị biểu diễn về sự khử hoạt tính của một quần thể vi sinh vật tiếp xúc ngày càng tăng với tác nhân chất diệt khuẩn dưới các điều kiện đã được công bố.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.51]

3.46

Phép thử sự vô khuẩn (test of sterility)

Vận hành kỹ thuật được thực hiện như một phần của việc triển khai, đánh giá xác nhận hoặc xác nhận chất lượng lại để xác định sự có hoặc không có vi sinh vật sống sót trên sản phẩm hoặc các bộ phận của sản phẩm.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.53]

3.47

TCVN 7392-1 : 2009

Thể tích khoang tiệt khuẩn có thể sử dụng (usable sterilization chamber volume)

Khoảng không gian xác định bên trong khoang tiệt khuẩn, không bị hạn chế bởi các phần cố định hoặc di động và có sẵn để nhận khối tiệt khuẩn.

VÍ DỤ: Khoảng không gian có thể sử dụng trên tấm nâng hàng có kích thước đã được xác định.

CHÚ THÍCH: Thể tích lưu thông bên trong khoang thì không được coi là khoảng không gian có thể sử dụng.
[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.55]

3.48

Đánh giá xác nhận (validation)

Quy trình được lập thành văn bản để nhận được, ghi chép lại và giải thích các kết quả cần thiết để chứng minh rằng một quá trình sẽ tạo ra sản phẩm ổn định phù hợp với các quy định kỹ thuật đã được xác định trước.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.55]

4 Hệ thống quản lý chất lượng

4.1 Tài liệu

4.1.1 Phải quy định quy trình triển khai, đánh giá xác nhận, kiểm soát thường quy và tháo dỡ sản phẩm khỏi quá trình tiệt khuẩn.

4.1.2 Các tài liệu và hồ sơ theo yêu cầu của tiêu chuẩn này phải được các nhân viên được chỉ định xem xét và phê duyệt (xem 4.2.1). Các tài liệu và hồ sơ phải được kiểm soát phù hợp với các điều khoản áp dụng của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

4.2 Trách nhiệm quản lý

4.2.1 Phải quy định trách nhiệm và thẩm quyền đối với việc thực hiện và đáp ứng các yêu cầu được mô tả trong tiêu chuẩn này. Trách nhiệm phải được giao cho các nhân viên có năng lực phù hợp với các điều khoản có thể áp dụng của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

4.2.2 Khi các yêu cầu của tiêu chuẩn này được thực hiện bởi các tổ chức có hệ thống quản lý chất lượng riêng, trách nhiệm và quyền hạn của mỗi bên phải được quy định.

4.3 Thực hiện sản phẩm

4.3.1 Quy trình mua bán phải được quy định. Các quy trình này phải phù hợp với những điều khoản áp dụng của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

4.3.2 Quy trình nhận dạng và truy tìm nguồn gốc của sản phẩm phải được quy định. Các quy trình này phải phù hợp với những điều khoản áp dụng của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

4.3.3 Một hệ thống phù hợp với các điều khoản áp dụng của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485) hoặc ISO 10012 phải được quy định để đáp ứng các yêu cầu của tiêu chuẩn này, phải được quy định để hiệu chuẩn tất cả các trang thiết bị, bao gồm cả thiết bị đo cho mục đích thử nghiệm.

4.4 Đo lường, phân tích và cải tiến – Kiểm soát sản phẩm không phù hợp

Quy trình kiểm soát các sản phẩm được xem là không phù hợp và hành động sửa chữa, khắc phục và phòng ngừa phải được quy định. Các quy trình này phải phù hợp với những điều khoản áp dụng của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

5 Mô tả tác nhân tiệt khuẩn

5.1 Tác nhân tiệt khuẩn

Thành phần, điều kiện bảo quản và thời hạn sử dụng đối với tác nhân tiệt khuẩn phải được quy định.

CHÚ THÍCH: Đối với tiêu chuẩn này, tác nhân tiệt khuẩn là etylen oxit hoặc một hỗn hợp etylen oxit và một chất pha loãng.

5.2 Hiệu quả của chất diệt khuẩn

Dữ liệu về hiệu quả của chất diệt khuẩn phải được nghiên cứu khi có đề xuất sử dụng etylen oxit ngoài phạm vi thành phần cấu tạo đã được công nhận rộng rãi, hoặc khi sử dụng một chất pha loãng mới.

CHÚ THÍCH: Sự khử hoạt tính vi sinh vật bằng etylen oxit phải được lập thành văn bản đầy đủ trong tài liệu. Tài liệu này cung cấp kiến thức về cách thức mà trong đó biến số của quá trình ảnh hưởng đến sự khử hoạt tính của vi khuẩn. Tiêu chuẩn này không yêu cầu viện dẫn các nghiên cứu chung về sự khử hoạt tính của vi khuẩn.

5.3 Ảnh hưởng của vật liệu

Những ảnh hưởng của etylen oxit trên nhiều loại vật liệu được sử dụng để sản xuất thiết bị y tế phải được lập thành văn bản đầy đủ và các văn bản như vậy có giá trị cho việc thiết kế và nghiên cứu các thiết bị y tế đã được tiệt khuẩn bằng etylen oxit. Tiêu chuẩn này không yêu cầu thực hiện các nghiên cứu cụ thể về ảnh hưởng của vật liệu, nhưng yêu cầu thực hiện các nghiên cứu về ảnh hưởng của etylen oxit trên sản phẩm (xem Điều 7). Các vật liệu và kết quả của tất cả các phép thử, cùng với các tiêu chí về đặc tính của vật liệu đã được đánh giá phải được ghi lại.

5.4 Xem xét môi trường

TCVN 7392-1 : 2009

5.4.1 Ảnh hưởng tiềm tàng đến môi trường vận hành của quá trình tiệt khuẩn phải được đánh giá và các biện pháp bảo vệ môi trường phải được nhận thức rõ. Sự đánh giá này, bao gồm các tác động tiềm tàng và các biện pháp kiểm soát phải được lập thành văn bản.

5.4.2 Người sử dụng etylen oxit phải tuân thủ các yêu cầu thích hợp của địa phương, quốc gia và quốc tế về việc lưu tâm tới sự phát ra, loại bỏ etylen oxit và các chất pha loãng của chúng.

6 Mô tả quá trình và thiết bị

6.1 Mô tả quá trình

6.1.1 Phạm vi các biến số của quá trình và thiết bị cần thiết để thực hiện quá trình tiệt khuẩn an toàn và độ tái lập phải được xác định và lập thành văn bản.

6.1.2 Mô tả quá trình phải bao gồm:

- a) tiền điều hòa (nếu sử dụng);
- b) chu trình tiệt khuẩn;
- c) thông khí (nếu sử dụng).

6.1.3 Mô tả chu trình tiệt khuẩn phải bao gồm:

- a) loại bỏ không khí;
- b) điều hòa (nếu sử dụng);
- c) bơm etylen oxit;
- d) duy trì điều kiện quy định trong thời gian tiếp xúc;
- e) loại bỏ etylen oxit;
- f) thổi sạch (nếu sử dụng);
- g) nạp không khí/khí trơ.

6.1.4 Việc (tiền) xử lý sản phẩm để đạt được nhiệt độ và độ ẩm quy định trong khối tải phải được hoàn thành bằng tiền điều hòa và/hoặc điều hòa và phải thực hiện trong các điều kiện được kiểm soát. Độ ẩm sử dụng để tiền điều hòa và/hoặc điều hòa sản phẩm phải được tạo ra bằng hơi nước.

6.1.5 Sai số đối với các biến số của quá trình, bao gồm nhưng không hạn chế đối với nhiệt độ, độ ẩm, nồng độ etylen oxit, áp suất/chân không và thời gian phải được thiết lập và quy định.

6.1.6 Các phương tiện theo dõi và kiểm soát các biến số của quá trình phải được xác định và quy định.

6.2 Mô tả thiết bị

6.2.1 Các quy định kỹ thuật đối với thiết bị được sử dụng phải được xây dựng và lập thành văn bản. Các quy định kỹ thuật này phải bao gồm khu vực tiền điều hòa (nếu sử dụng), máy tiệt khuẩn và môi trường thông khí.

CHÚ THÍCH: Một số khía cạnh thiết kế thiết bị có thể bị chi phối bởi các tiêu chuẩn hoặc quy định hiện hành của quốc gia hoặc khu vực.

6.2.2 Quy định kỹ thuật phải bao gồm:

- a) mô tả thiết bị cùng với bất kỳ hạng mục phụ trợ cần thiết, bao gồm nguyên vật liệu xây dựng;
- b) thành phần cấu tạo của tác nhân diệt khuẩn và các phương tiện được dùng để cung cấp cho khoang;
- c) mô tả mọi khí khác sử dụng trong quá trình và các phương tiện được dùng để cung cấp cho khoang;
- d) độ tinh khiết và chất lượng của hơi nước đảm bảo phù hợp để sử dụng với thiết bị và sản phẩm;
- e) mô tả thiết bị theo dõi, kiểm soát và ghi lại quá trình tiệt khuẩn, bao gồm đặc điểm của bộ cảm biến và vị trí của chúng;
- f) những lỗi được ghi nhận bằng thiết bị diệt khuẩn;
- g) những đặc tính an toàn, kể cả những đặc tính bảo vệ người và môi trường;
- h) yêu cầu lắp đặt, kể cả những yêu cầu kiểm soát sự phát xạ, nếu có.

6.2.3 Phần mềm sử dụng để kiểm soát và/hoặc theo dõi quá trình phải được chuẩn bị và đánh giá xác nhận phù hợp với các yếu tố của hệ thống chất lượng, nhằm cung cấp các bằng chứng đã được lập thành văn bản về phần mềm đã đáp ứng các quy định kỹ thuật thiết kế cho chúng.

CHÚ THÍCH: Để biết thêm thông tin, chú ý được chỉ ra trong ISO/IEC 90003.

6.2.4 Các phương tiện phải được cung cấp để đảm bảo rằng lỗi trong chức năng kiểm soát không dẫn đến lỗi trong việc ghi chép thông số của quá trình, ví dụ một quá trình không hiệu quả lại được ghi là có hiệu quả.

CHÚ THÍCH: Điều này có thể được thực hiện hoặc bằng cách sử dụng hệ thống độc lập để kiểm soát và theo dõi hoặc bằng cách kiểm tra chéo giữa kiểm soát và theo dõi, trong đó xác định bất kỳ sự khác biệt và chỉ ra một lỗi.

7 Xác định sản phẩm

7.1 Quy định chung

7.1.1 Xác định sản phẩm phải được thực hiện trước khi đưa ra sản phẩm, đóng gói hoặc kiểu chất tải mới hoặc có thay đổi.

7.1.2 Sự chứng minh tính tương đương (có viện dẫn đến các kiểm chứng cho quá trình tiệt khuẩn) với sản phẩm, bao gói hoặc kiểu chất tải đã được đánh giá xác nhận trước phải được xem xét để đáp ứng yêu cầu của 7.1.1. Bất cứ sự chứng minh tính tương đương nào cũng phải lập thành văn bản.

7.1.3 Sản phẩm phải được thiết kế để cho phép sự thâm nhập của độ ẩm và etylen oxit vào các vị trí khó tiệt khuẩn nhất.

7.1.4 Việc đóng gói phải được thiết kế để cho phép loại bỏ không khí và sự thâm nhập của độ ẩm và etylen oxit.

7.1.5 Phải chứng minh được rằng quá trình tiệt khuẩn đã được quy định có hiệu quả tại các vị trí khó tiệt khuẩn nhất bên trong sản phẩm. Điều này có thể được thực hiện bằng sự chứng minh sự tương đương với một sản phẩm đã đánh giá xác nhận trước đó hoặc dùng thiết bị kiểm chứng quá trình (PCD) cho thấy đủ điều kiện cho quá trình tiệt khuẩn. Sự tương đương cũng có thể được chứng minh bằng việc thực hiện xác định quá trình và đánh giá xác nhận sản phẩm mới.

7.2 An toàn và tính năng của sản phẩm

7.2.1 Phải khẳng định rằng sản phẩm và việc bao gói chúng đáp ứng các yêu cầu đã được quy định về an toàn, chất lượng và tính năng sau khi áp dụng quá trình tiệt khuẩn đã được xác định tại hầu hết việc kiểm chứng thông số của quá trình đối với sản phẩm/bao gói. Ảnh hưởng của sai số cho phép đối với các thông số của quá trình phải được xem xét.

CHÚ THÍCH: Kiểm soát thiết kế là một khía cạnh đã được đưa ra trong TCVN 8023 (ISO 14971).

7.2.2 Nếu nhiều chu trình tiệt khuẩn được phép, hiệu quả của việc xử lý như vậy trên sản phẩm và việc bao gói của chúng phải được đánh giá xác nhận.

CHÚ THÍCH: Xem ISO 17664.

7.2.3 An toàn sinh học của sản phẩm sau khi tiếp xúc với quá trình tiệt khuẩn phải được thiết lập theo TCVN 7391-7 (ISO 10993-7) và bất kỳ phần tiếp theo nào của TCVN 7391 (ISO 10993) được áp dụng.

7.2.4 Giới hạn cho phép tối đa đối với dư lượng etylen oxit trong thiết bị y tế được tiệt khuẩn bằng etylen oxit được nêu trong TCVN 7391-7 (ISO 10993-7), có nghĩa là phải được thiết lập để giảm mức dư lượng etylen oxit sao cho các sản phẩm được xử lý phù hợp với các yêu cầu của TCVN 7391-7 (ISO 10993-7).

7.3 Chất lượng vi sinh vật

7.3.1 Một hệ thống phải được quy định và duy trì để đảm bảo chất lượng vi sinh vật và độ sạch của sản phẩm đưa tiệt khuẩn được kiểm soát và không gây tổn hại đến hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn.

7.3.2 Hiệu quả của hệ thống được xác định trong 7.3.1 phải được chứng minh. Đối với thiết bị y tế được cung cấp để dùng một lần, sự chứng minh này phải bao gồm đánh giá về vi sinh vật tạt nhiễm ở khoảng thời gian được xác định theo ISO 11737-1. Đối với thiết bị y tế có thể sử dụng lại, sự chứng minh này phải bao gồm sự đánh giá về hiệu quả của việc làm sạch đã được quy định và của quá trình tẩy rửa, nếu có. Điều này cũng phải bao gồm sự đánh giá về sự nhiễm bẩn hữu cơ hoặc vô cơ.

CHÚ THÍCH: Yêu cầu cung cấp thông tin cho việc tái xử lý trang thiết bị có thể tiệt khuẩn lại được đưa ra trong ISO 17664.

7.4 Tài liệu

Các kết quả của sự xác định sản phẩm phải được lập thành văn bản.

8 Xác định quá trình

8.1 Quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận phải được quy định trước khi đưa ra sản phẩm, bao gói hoặc kiểu chất tải mới hoặc có thay đổi.

8.2 Các hoạt động xác định quá trình phải được thực hiện trong khoang tiệt khuẩn đã qua các quy trình xác nhận chất lượng lắp đặt (IQ) và xác nhận chất lượng vận hành (OQ) (xem 9.1 và 9.2).

Xác định quá trình có thể được thực hiện trong một máy tiệt khuẩn dùng để nghiên cứu hoặc trong thiết bị được dùng để tiệt khuẩn sản phẩm.

8.3 Phải thiết lập quá trình tiệt khuẩn áp dụng đối với sản phẩm đã được xác định.

8.4 Tài liệu và hồ sơ sẽ hỗ trợ tính hợp lệ của các thông số của quá trình và sai số cho phép của chúng như định nghĩa trong quy định kỹ thuật của quá trình.

8.5 Tỷ lệ khử hoạt tính của chu trình phải được xác định bằng cách sử dụng một trong những phương pháp được mô tả trong Phụ lục A hoặc B hoặc bằng một phương pháp đã được công nhận thay thế để minh chứng sự đạt được mức đảm bảo vô khuẩn (SAL) đã yêu cầu.

TCVN 7392-1 : 2009

8.6 Các chất chỉ thị sinh học được sử dụng như một phần của sự thiết lập quá trình tiệt khuẩn phải:

- a) phù hợp với Điều 5 và 9.5 của ISO 11138-2:2006;
- b) cho thấy có sức kháng với etylen oxit ít nhất phải bằng sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm được tiệt khuẩn;
- c) được đặt trong sản phẩm tại vị trí mà các điều kiện tiệt khuẩn khó đạt được nhất hoặc được đặt trong một PCD.

Tính phù hợp của PCD phải được xác định nếu PCD được sử dụng để xác định, đánh giá xác nhận hoặc theo dõi và kiểm soát thường quy quá trình. PCD phải tương đương hoặc kiểm chứng quá trình nhiều hơn bộ phận khó tiệt khuẩn nhất của sản phẩm.

CHÚ THÍCH: Để có thông tin về việc lựa chọn, sử dụng và giải thích về các chất chỉ thị sinh học, xem ISO 14161.

8.7 Chất chỉ thị sinh học được cung cấp một cách thương mại được sử dụng trong việc xác định quá trình tiệt khuẩn phải phù hợp với các điều áp dụng của ISO 11138-1.

8.8 Khi chất chỉ thị hóa học được sử dụng như một phần của việc xác định quá trình tiệt khuẩn thì những chất này phải phù hợp với ISO 11140-1.

Không được dùng chất chỉ thị hóa học như cách duy nhất trong việc thiết lập quá trình tiệt khuẩn.

8.9 Nếu thực hiện các phép thử vô khuẩn trong khi xác định quá trình tiệt khuẩn thì chúng phải phù hợp với ISO 11737-2.

9 Đánh giá xác nhận

9.1 Xác nhận chất lượng lắp đặt

9.1.1 Xác nhận chất lượng lắp đặt (IQ) phải chứng minh được thiết bị tiệt khuẩn và bất kỳ phụ kiện nào đã được cung cấp và lắp đặt thì phù hợp với quy định kỹ thuật của chúng.

9.1.2 Phải thiết lập và quy định tất cả thiết bị dùng để cung cấp etylen oxit, bao gồm tất cả các phụ kiện.

9.1.3 Quy trình vận hành thiết bị (xem 6.2) phải được quy định. Các quy trình này phải bao gồm nhưng không hạn chế đối với:

- a) hướng dẫn vận hành từng bước;
- b) điều kiện lỗi, chỉ ra cách thức và hành động khắc phục;
- c) hướng dẫn để duy trì và hiệu chuẩn;

d) chi tiết về địa chỉ liên lạc cho các hỗ trợ kỹ thuật.

9.1.4 Phải quy định vị trí lắp đặt thiết bị, bao gồm bất kỳ dịch vụ nào cần thiết. Bất kỳ chú ý và điều khoản đặc biệt nào cũng phải được xác định.

VÍ DỤ: Kiểm tra các điều kiện bảo quản etylen oxit đáp ứng các yêu cầu do nhà cung cấp cũng như bất kỳ yêu cầu thích hợp nào của quốc gia, khu vực hoặc địa phương.

9.1.5 Hướng dẫn lắp đặt phải được lập thành văn bản, bao gồm hướng dẫn thích hợp về sức khỏe và an toàn của con người.

9.1.6 Bản vẽ của thiết bị được lắp đặt, hệ thống ống nước và thiết bị bổ sung khác phải được hoàn thành trong thời gian IQ.

9.2 Xác nhận chất lượng vận hành

9.2.1 Trước khi xác nhận chất lượng vận hành (OQ), phải khẳng định sự hiệu chuẩn của tất cả các thiết bị (bao gồm các thiết bị thử nghiệm) dùng để theo dõi, kiểm soát, hiển thị hoặc để ghi lại (xem 4.3.3).

9.2.2 Xác nhận chất lượng vận hành (OQ) phải chứng minh rằng thiết bị được lắp đặt có thể cung cấp quá trình đã được quy định (xem Điều 8) trong khoảng sai số cho phép đã được xác định.

OQ được thực hiện cùng với thiết bị không tải hoặc sử dụng vật liệu thử thích hợp.

9.3 Xác nhận chất lượng tính năng

9.3.1 Quy định chung

9.3.1.1 Xác nhận chất lượng tính năng (PQ) phải được thực hiện khi giới thiệu sản phẩm, bao gói hoặc kiểu chất tải mới hoặc có thay đổi, thiết bị hoặc thông số của quá trình, trừ khi được chứng minh là tương đương với sự kết hợp của một sản phẩm, bao gói hoặc kiểu chất tải đã được đánh giá xác nhận trước đó. Chứng minh sự tương đương bằng văn bản.

PQ được thực hiện trong thiết bị dùng để tiệt khuẩn sản phẩm.

9.3.1.2 PQ phải sử dụng sản phẩm để chứng minh rằng sự vận hành thiết bị phù hợp theo tiêu chí đã được xác định trước và quy trình sản xuất sản phẩm là vô khuẩn.

9.3.1.3 Khối tải được dùng để PQ phải đại diện cho khối tải được tiệt khuẩn thường quy và phải được xác định dựa trên khối tải được kiểm chứng thường quy nhất.

TCVN 7392-1 : 2009

Khối tải có thể bao gồm sản phẩm hoặc vật liệu có đặc điểm tương tự với đặc điểm của khối tải đã được tiết khuẩn một cách thường quy.

CHÚ THÍCH: Khi sản phẩm có thể bán được dùng trong đánh giá xác nhận, xem 7.2 và 11.3.

Nếu vật liệu khác với sản phẩm được sử dụng, ít nhất phải thể hiện được sự kiểm chứng đối với quá trình tiết khuẩn như đối với sản phẩm.

Nếu khối tải được sử dụng lại cho chu trình đánh giá xác nhận, chúng cần được thông khí giữa các lần tiếp xúc để đảm bảo dư lượng etylen oxit trong khối tải không làm ảnh hưởng đến chất chỉ thị sinh học.

Khối tải phải được đánh giá lại ở một tần số đã được xác định trước cho phù hợp.

9.3.1.4 Phải quy định cách thể hiện sản phẩm tiết khuẩn, bao gồm cả kiểu chất tải của sản phẩm.

9.3.1.5 Nếu chất chỉ thị hóa học được sử dụng như một phần của PQ, chúng phải phù hợp với ISO 11140-1.

Không được sử dụng chất chỉ thị hóa học như biện pháp duy nhất của PQ.

9.3.2 Xác nhận chất lượng tính năng – Vi sinh vật

CHÚ THÍCH: Xem C.13 và C.14.

9.3.2.1 Xác nhận chất lượng tính năng vi sinh vật (PQ) phải chứng minh rằng các yêu cầu quy định đối với vô khuẩn được đáp ứng khi áp dụng quá trình tiết khuẩn. Các nghiên cứu phải được thực hiện trong khoang sản xuất, bằng cách sử dụng thông số của quá trình đã được xác định, được lựa chọn để thực hiện thì ít gây chết hơn là quá trình tiết khuẩn đã được quy định.

Trong khi xác nhận chất lượng tính năng vi sinh vật (PQ), thực tế thường giảm điểm đặt của một hoặc nhiều biến số của quá trình (chẳng hạn như nồng độ etylen oxit, nhiệt độ, độ ẩm) so với các điểm đặt được dùng trong tiết khuẩn thường quy. Các thông số đã được xác định có thể bằng hoặc thấp hơn mức tối thiểu đã quy định trong kiểm soát thường quy.

9.3.2.2 Xác nhận chất lượng tính năng vi sinh vật (PQ) phải khẳng định được hiệu quả của quá trình đã được xác định đối với sự kết hợp của sản phẩm/khối tải trong máy tiết khuẩn sản phẩm.

9.3.2.3 Phải xác định được tính gây chết của chu trình bằng cách sử dụng một trong các phương pháp được mô tả trong Phụ lục A hoặc Phụ lục B hoặc bằng một phương pháp đã được đánh giá khác để chứng minh sự đạt được SAL đã yêu cầu.

9.3.2.4 Nếu xác định quá trình được xác định một khoang nghiên cứu, xác nhận chất lượng tính năng vi sinh vật (PQ) phải bao gồm ít nhất ba phân đoạn hoặc chu trình bán tiết khuẩn trong máy

tiệt khuẩn sản phẩm để khẳng định số liệu từ khoang nghiên cứu. Tất cả các chất chỉ thị sinh học phải được khử hoạt tính bằng một hoặc nhiều chu trình đánh giá xác nhận này.

9.3.2.5 Thiết bị tiệt khuẩn thực hiện cùng các thông số của quá trình, cùng trải qua quá trình lắp đặt IQ và OQ, phải đủ điều kiện sau:

- a) hoặc trong cùng một cách như khoang ban đầu, hoặc
- b) sử dụng PQ đã được rút gọn để chứng minh sự đưa ra mức cần thiết để gây chết vi sinh vật; lý do đối với xác nhận chất lượng được rút gọn này phải được ghi lại và lập thành văn bản.

Ảnh hưởng của các vị trí địa lý khác nhau lên các đặc tính của khối tải phải được xác định.

9.3.3 Xác nhận chất lượng tính năng – Vật lý

9.3.3.1 PQ vật lý phải chứng minh được:

- a) độ tái lập của quá trình, khi chạy thử xác nhận chất lượng theo kế hoạch đã được lập, phải bao gồm tối thiểu là ba lần liên tiếp, đều đáp ứng được tất cả các tiêu chí chấp nhận đã quy định;
- b) các tiêu chí chấp nhận đã quy định được đáp ứng trong toàn bộ khối tải, trong khoảng thời gian các quy định kỹ thuật của quá trình thường quy được đề nghị.

Các yếu tố của PQ vật lý có thể được tiến hành trong thời gian PQ vi sinh vật. Nếu mục a) được thực hiện song song với PQ vi sinh vật, thì ít nhất một trong những hoạt động bổ sung xác nhận chất lượng phải được thực hiện để chứng minh là phù hợp với yêu cầu này. Nếu một lỗi có thể là do các yếu tố không có liên quan đến tính hiệu quả của quá trình đang được đánh giá xác nhận, điều này có thể được lập thành văn bản khi không liên quan đến tính năng của quá trình mà không cần thêm ba lần chạy thử liên tiếp thành công. Các ví dụ về loại lỗi này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, như mất điện, mất các dịch vụ khác, hoặc lỗi của các thiết bị theo dõi bên ngoài.

9.3.3.2 Phải khẳng định quy trình PQ vật lý sao cho:

- a) khi kết thúc thời điểm tiền điều hòa đã được xác định (nếu sử dụng), khối tiệt khuẩn ở trong phạm vi nhiệt độ và độ ẩm đã được xác định;
- b) thời gian trôi qua tối đa đã quy định từ lúc hoàn thành việc tiền điều hòa (nếu sử dụng) đến khi bắt đầu chu trình tiệt khuẩn là phù hợp;
- c) khí etylen oxit được tiếp nhận vào khoang tiệt khuẩn;
- d) áp suất tăng và lượng etylen oxit được sử dụng [xem 9.5.4 c)] hoặc nồng độ etylen oxit trong khoang của máy tiệt khuẩn [xem 9.5.5 b)] phải trong phạm vi quy định;

TCVN 7392-1 : 2009

- e) trong chu trình tiệt khuẩn, nhiệt độ và độ ẩm của khoang và các thông số của quá trình khác, nếu có, phải ở trong phạm vi ghi trong quy định kỹ thuật của quá trình tiệt khuẩn;
- f) nhiệt độ của khối sản phẩm trong khi tiếp xúc ở trong phạm vi đã xác định;
- g) trong khi thông khí, khối tiệt khuẩn ở trong phạm vi nhiệt độ quy định.

9.4 Thay đổi hình dạng khối tải

Phải chứng minh rằng có thay đổi hình dạng khối tải nhiều, phải đánh giá phạm vi mà sự thay đổi ảnh hưởng đến quá trình tiệt khuẩn. Phải chứng minh rằng tất cả sản phẩm được tiệt khuẩn có đạt mức đảm bảo vô khuẩn đã yêu cầu.

xét và phê chuẩn đánh giá xác nhận

Mục đích của hành động này là đảm bảo và có tài liệu tổng quan về dữ liệu đánh giá xác nhận để khẳng định tính chất có thể chấp nhận dựa vào quy trình đã được phê duyệt đối với quá trình tiệt khuẩn và phê duyệt quy định kỹ thuật của quá trình.

9.5.2 Các thông tin được thu thập hoặc được tạo ra trong khi xác định sản phẩm, xác định quá trình, IQ, OQ và PQ, bao gồm các kết quả từ sự nuôi cấy chất chỉ thị sinh học, phải được ghi lại và xem xét đối với tính chất có thể chấp nhận (xem 4.1.2). Các kết quả xem xét này phải được ghi lại.

9.5.3 Báo cáo đánh giá xác nhận phải được chuẩn bị. Báo cáo phải được người có trách nhiệm đã được chỉ định xem xét và phê duyệt.

9.5.4 Báo cáo đánh giá xác nhận sẽ mô tả và viện dẫn sản phẩm đã được đánh giá xác nhận cụ thể, các kiểu chất tải đã được xác nhận và quy định kỹ thuật đã được lập thành văn bản đối với quá trình tiệt khuẩn etylen oxit. Báo cáo đánh giá xác nhận cũng bao gồm giá trị và sai số cho phép đối với:

a) tiền điều hòa (nếu sử dụng):

- 1) thời gian trong khoang/khu vực, nhiệt độ và độ ẩm của khoang/khu vực;
- 2) nhiệt độ tối thiểu của sản phẩm cho phép đưa vào tiền điều hòa;
- 3) nhiệt độ và độ ẩm của khối tiệt khuẩn;
- 4) thời gian tối đa đã trôi qua từ lúc lấy khối tải ra khỏi tiền điều hòa đến lúc bắt đầu chu trình tiệt khuẩn;

b) điều hòa (nếu sử dụng):

- 1) mức chân không ban đầu (nếu sử dụng) và thời gian cần để đạt được mức đó;
- 2) thời gian giữ ở điều kiện chân không;
- 3) thời gian trong khoang, nhiệt độ, áp suất và độ ẩm trong khoang;

- 4) nhiệt độ và độ ẩm của khối tiệt khuẩn.
- c) việc bơm và tiếp xúc etylen oxit:
- 1) áp suất tăng do việc bơm etylen oxit, thời gian bơm etylen oxit và áp suất cuối cùng;
 - 2) nồng độ etylen oxit được xác định độc lập từ sự tăng áp lực, bằng cách sử dụng ít nhất một trong các cách sau:
 - i) khối lượng etylen oxit sử dụng;
 - ii) thể tích etylen oxit sử dụng;
 - iii) đo trực tiếp nồng độ etylen oxit bên trong khoang;
 - 3) nhiệt độ khoang máy tiệt khuẩn;
 - 4) thời gian tiếp xúc;
 - 5) nhiệt độ của khối tiệt khuẩn;
 - 6) chỉ dẫn vận hành đáp ứng hệ thống lưu thông khí cho khoang (nếu sử dụng) trong khi tiếp xúc;
- d) thông khí (nếu sử dụng):
- 1) thời gian và nhiệt độ;
 - 2) thay đổi áp suất (nếu có) bên trong khoang và/hoặc trong phòng;
 - 3) tốc độ thay đổi không khí hoặc khí khác;
 - 4) nhiệt độ của khối tiệt khuẩn.

9.5.5 Nếu việc tháo dỡ theo thông số được sử dụng, báo cáo đánh giá xác nhận cũng phải chỉ rõ:

- a) giá trị và sai số cho phép đối với độ ẩm của khoang bằng cách đo trực tiếp trong khi điều hòa;
- b) giá trị và sai số cho phép đối với nồng độ etylen oxit, được xác định từ việc phân tích trực tiếp không khí khoang tại khoảng thời gian xác định đủ để xác minh điều kiện cần thiết trong suốt thời gian tiếp xúc.

9.5.6 Quy định kỹ thuật của quá trình, bao gồm các thông số của quá trình và sai số cho phép của chúng, phải được khẳng định. Quy định kỹ thuật của quá trình này cũng phải gồm cả chỉ tiêu để chọn một quá trình tiệt khuẩn riêng biệt sử dụng cho khối tiệt khuẩn cụ thể như đã khẳng định.

10 Theo dõi và kiểm soát thường quy

TCVN 7392-1 : 2009

10.1 Dữ liệu phải được ghi lại và duy trì trong mỗi chu trình tiệt khuẩn để chứng minh quy định kỹ thuật của quá trình tiệt khuẩn được đáp ứng. Dữ liệu này sẽ bao gồm ít nhất như sau:

- a) bằng chứng đạt được nhiệt độ yêu cầu tối thiểu của sản phẩm đưa vào tiền điều hòa (nếu sử dụng); điều này có thể đạt được bằng việc cho phép các khối tải thích nghi với môi trường trong một thời gian tối thiểu đã quy định;
- b) nhiệt độ và độ ẩm bên trong khu vực tiền điều hòa (nếu sử dụng), được theo dõi và ghi lại từ một vị trí quy định;
- c) thời gian bắt đầu và tháo dỡ khối tải khỏi việc tiền điều hòa (nếu sử dụng) của mỗi khối tiệt khuẩn;
- d) chỉ dẫn vận hành đúng hệ thống lưu thông khí cho khoang (nếu sử dụng) trong khi tiếp xúc với khí;
- e) thời gian trôi qua từ khi tháo dỡ khối tiệt khuẩn khỏi việc tiền điều hòa (nếu sử dụng) đến lúc bắt đầu chu trình tiệt khuẩn;
- f) nhiệt độ và áp suất trong khoang trong suốt chu trình tiệt khuẩn;
- g) độ ẩm của khoang trong khi tiền điều hòa bằng áp suất và/hoặc theo dõi trực tiếp;
- h) bằng chứng khí etylen oxit đã được tiếp nhận vào khoang máy tiệt khuẩn;
- i) áp suất tăng và lượng etylen oxit được sử dụng hoặc nồng độ etylen oxit trong khoang máy tiệt khuẩn;
- j) thời gian điều hòa;
- k) thời gian tiếp xúc;
- l) các thay đổi về thời gian, nhiệt độ, áp suất (nếu có) và/hoặc vận hành cung cấp không khí (nếu sử dụng) trong khi thông khí.

Nếu sử dụng chất chỉ thị sinh học trong việc theo dõi thường quy thì phải phù hợp với 8.6.

CHÚ THÍCH 1: Xem 8.7.

Nếu sử dụng chất chỉ thị hóa học trong việc theo dõi thường quy thì phải phù hợp với 8.8.

CHÚ THÍCH 2: Chất chỉ thị hóa học không được dùng để thay thế cho chất chỉ thị sinh học đối với tháo dỡ sản phẩm.

10.2 Nếu việc tháo dỡ theo thông số được thực hiện, dữ liệu bổ sung sau đây phải được ghi lại và duy trì:

- a) nhiệt độ trong khoang từ một trong hai vị trí thấp nhất trong suốt chu trình tiệt khuẩn;
- b) độ ẩm của khoang trong thời gian điều hòa như xác định bằng cách đo trực tiếp;

- c) nồng độ etylen oxit, được xác định từ các phân tích trực tiếp không khí trong khoang tại khoảng không gian đủ để đánh giá điều kiện cần thiết trong suốt thời gian tiếp xúc.

11 Tháo dỡ sản phẩm khỏi quá trình tiệt khuẩn

11.1 Tiêu chí xác định sự phù hợp của quá trình tiệt khuẩn cho một khối tiệt khuẩn cụ thể phải được lập thành văn bản. Những tiêu chí này sẽ bao gồm:

- a) sự xác nhận rằng dữ liệu được ghi lại trong quá trình xử lý thường quy đáp ứng quy định kỹ thuật của quá trình tiệt khuẩn;
- b) sự xác nhận không có sự tăng trưởng của sinh vật thử nghiệm từ bất kỳ chất chỉ thị sinh học nào (nếu sử dụng).

11.2 Sản phẩm phải được coi là không phù hợp và được xử lý theo các điều áp dụng của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485) khi một hoặc nhiều tiêu chí về sự phù hợp của 11.1 không được thỏa mãn.

11.3 Nếu sản phẩm có thể đem bán được sử dụng trong khi đánh giá xác nhận, các yêu cầu đối với việc tháo dỡ sản phẩm này để phân phối phải được đưa ra trước khi bắt đầu các hoạt động đánh giá xác nhận.

12 Duy trì hiệu quả của quá trình

12.1 Quy định chung

12.1.1 Phải chứng minh hiệu quả liên tục của hệ thống đối với việc đảm bảo điều kiện cho sản phẩm được đưa vào tiệt khuẩn (xem 7.3.1). Ví dụ, điều này có thể bao gồm theo dõi thường quy vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm và/hoặc theo dõi hiệu quả của quá trình làm sạch.

12.1.2 Độ chính xác và độ tin cậy của thiết bị đo được dùng để kiểm soát và theo dõi quá trình tiệt khuẩn phải được kiểm tra định kỳ theo 4.3.3.

12.2 Bảo dưỡng thiết bị

12.2.1 Bảo dưỡng phòng ngừa phải được lập kế hoạch và thực hiện theo các quy trình đã được lập thành văn bản. Tất cả các quy trình phải làm theo các khuyến nghị của nhà sản xuất cũng như các yêu cầu thích hợp nào của quốc gia, vùng hoặc khu vực.

12.2.2 Không được sử dụng thiết bị để xử lý sản phẩm cho đến khi tất cả các công việc bảo dưỡng theo quy định đã được hoàn thành và được ghi lại.

12.2.3 Hồ sơ bảo dưỡng phải được giữ lại (xem 4.1.2).

TCVN 7392-1 : 2009

12.2.4 Lịch bảo dưỡng, quy trình bảo dưỡng và hồ sơ bảo dưỡng phải được người đã được chỉ định xem xét tại những khoảng thời gian quy định và các kết quả xem xét phải được lập thành văn bản.

12.3 Xác nhận chất lượng lại

12.3.1 Xác nhận chất lượng lại của một quá trình tiệt khuẩn tiến hành với thiết bị đã quy định phải được thực hiện tại những khoảng thời gian đã xác định, dựa vào các tiêu chí chấp nhận đã quy định và theo các quy trình đã được lập thành văn bản. Khoảng thời gian này phải hợp lý.

Xác nhận chất lượng lại có thể bao gồm việc kiểm tra xác nhận dư lượng EO được phép có trên sản phẩm như mô tả trong TCVN 7393-7 (ISO 10993-7) được đáp ứng.

12.3.2 Phải xem xét IQ, OQ, PQ và tiếp sau là xác nhận chất lượng lại, một quyết định phải được thi hành và lập thành văn bản về phạm vi xác nhận chất lượng lại được yêu cầu, bao gồm sự xác nhận về SAL đã quy định qua các nghiên cứu vi sinh vật.

12.3.3 Sự phù hợp của chất chỉ thị sinh học trong mối quan hệ với vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm phải được khẳng định tại khoảng thời gian đã được quy định (xem 8.6).

12.3.4 Khối tải và kiểu chất tải phải được đánh giá lại theo một chu kỳ xác định trước cho phù hợp với chúng, và các kết quả của việc đánh giá lại này phải được lập thành văn bản phù hợp với 4.1.2.

12.3.5 Quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận phải được xem xét bất cứ khi nào có một thay đổi đối với thiết bị và/hoặc sản phẩm tiệt khuẩn mà có thể làm thay đổi hiệu quả của quá trình (xem 8.1).

12.3.6 Khi các lỗi trong thời gian xác nhận chất lượng lại và/hoặc theo dõi và kiểm soát thường quy chỉ ra rằng quá trình tiệt khuẩn có khả năng không đạt được SAL đã yêu cầu, thì nguyên nhân lỗi phải được xác định. Nếu sự xác định này cho thấy quá trình không còn phù hợp nữa, thì phải sửa đổi quá trình tiệt khuẩn để đạt được SAL đã yêu cầu và đánh giá xác nhận.

12.3.7 Hồ sơ về việc xem xét các dữ liệu xác nhận chất lượng lại, các báo cáo và dẫn đến các hành động khắc phục (nếu cần) phải được giữ lại (xem 4.1.2).

12.3.8 Khi sử dụng việc tháo dỡ theo thông số, phải áp dụng các yêu cầu bổ sung sau đây:

- a) xác nhận chất lượng lại phải được thực hiện ít nhất hàng năm;
- b) xác nhận chất lượng lại sẽ bao gồm các xác nhận về SAL đã được quy định thông qua sự nghiên cứu vi sinh vật.

12.4 Đánh giá sự thay đổi

12.4.1 Mỗi thay đổi về thiết bị, sản phẩm, bao gói, trình bày sản phẩm đối với tiệt khuẩn hoặc kiểu chất tải, hoặc mỗi thay đổi về tác nhân tiệt khuẩn và/hoặc trình bày, chúng phải được đánh giá ảnh hưởng đến hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn.

12.4.2 Tầm quan trọng của sự thay đổi phải được xem xét trong việc xác định phạm vi mà xác định quá trình, IQ, OQ hoặc PQ đã được cam kết.

12.4.3 Phạm vi cần xác nhận chất lượng phải được xác định. Phải lập thành văn bản kết quả đánh giá, bao gồm cả lý do để đạt được quyết định.

Phụ lục A

(quy định)

Xác định tỉ lệ gây chết của quá trình tiệt khuẩn – Phương pháp tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm

A.1 Quy định chung

Phương pháp tiếp cận này kết hợp các kiến thức về sức kháng của chất chỉ thị sinh học trong một chu trình đã cho với các kiến thức về vi sinh vật tạp nhiễm và sức kháng để thiết lập các thông số trong chu trình (thời gian tiếp xúc).

Sử dụng phương pháp này đòi hỏi các mức vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm được chứng minh là tương đối ổn định theo thời gian và sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm được chỉ ra bằng hoặc kém hơn sức kháng của chất chỉ thị sinh học.

Sức kháng của chất chỉ thị sinh học được chứng minh bằng cách chạy thử chu trình ở thời gian tiếp xúc đã được phân loại và bằng việc xác định tỉ lệ gây chết (tỉ lệ khử hoạt tính) của chu trình. Kiến thức về tỉ lệ, quần thể và sức kháng tương đối của vi sinh vật tạp nhiễm này cho phép thiết lập thời gian tiếp xúc sao cho có thể dự đoán được SAL.

Hướng dẫn về phương pháp này được nêu trong ISO 14161.

A.2 Cách tiến hành

A.2.1 Thiết lập vị trí bên trong sản phẩm tại vị trí khó đạt được vô khuẩn.

A.2.2 Tiến hành kiểm chứng cho quá trình tiệt khuẩn, gồm một lượng vi sinh vật có sức kháng đã biết với etylen oxit, bằng cách đặt các chất chỉ thị sinh học trong sản phẩm ở những vị trí mà điều kiện vô khuẩn thì khó đạt được nhất. Khi vị trí kiểm chứng khác với vị trí khó tiệt khuẩn nhất, mối quan hệ của chúng với vị trí khó nhất phải được thiết lập.

Sử dụng một PCD đã được chứng minh là có sức kháng với quá trình tiệt khuẩn cao hơn của sản phẩm đáp ứng yêu cầu này. Cần chú ý đến ảnh hưởng của việc bao gói và loại bỏ chất tiệt khuẩn ra khỏi PCD.

A.2.3 Bao gói sản phẩm của quá trình tiệt khuẩn đã được kiểm chứng theo như trên, bằng cách giống như sản phẩm được tạo ra thông thường và ở bên trong khối tiệt khuẩn.

A.2.4 Cho khối tiệt khuẩn tiếp xúc với etylen oxit dưới các điều kiện đã lựa chọn đem lại khả năng gây chết ít hơn các điều kiện được sử dụng thường quy (xem Điều 8), sao cho tất cả các vi sinh vật đối chứng bị khử hoạt tính.

A.2.5 Sau khi tiếp xúc với etylen oxit với số lần đã được phân loại mà việc duy trì tất cả các thông số khác tương tự nhau, khả năng gây chết của quá trình có thể được xác định bằng cách sử dụng một trong các phương pháp sau:

- a) liệt kê trực tiếp (xem A.3.1) hoặc
- b) phương pháp phân số âm (xem A.3.2 hoặc A.3.3) hoặc
- c) kết hợp của a) và b) ở trên.

CHÚ THÍCH: Phương pháp phân số âm sử dụng dữ liệu tăng trưởng/không tăng trưởng từ thử nghiệm lấy từ PCD sau khi tiếp xúc với thời gian tiếp xúc khí phân đoạn.

Từ kết quả này, có thể tính được tỷ lệ khử hoạt tính của vi sinh vật đối chứng.

A.2.6 Từ kiến thức về vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm (xem ISO 11737-1), sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm đối với quá trình tiệt khuẩn và tỉ lệ khử hoạt tính của vi sinh vật đối chứng xác định được yêu cầu về phạm vi xử lý để đạt được SAL đã quy định.

A.3 Xác định khả năng gây chết của quá trình

A.3.1 Liệt kê trực tiếp

A.3.1.1 Khả năng gây chết của chu trình tiệt khuẩn phải được xác định bằng cách xây dựng về đường cong sống sót bằng cách sử dụng liệt kê trực tiếp sự sống sót.

A.3.1.2 Những chi tiết hơn nữa về phương pháp này được nêu trong ISO 14161 và C.3 của ISO 11138-1:2006.

Trong C.3 của ISO 11138-1:2006 yêu cầu tối thiểu năm điểm tiếp xúc, bao gồm:

- a) có một điểm tiếp xúc trong đó mẫu chưa bị ảnh hưởng của chất tiệt khuẩn (ví dụ: thời gian tiếp xúc là 0);

CHÚ THÍCH: Chất tiệt khuẩn có thể không có hoặc được thay bằng một khí trơ hoặc khí quyển.

- b) ít nhất có một điểm tiếp xúc trong đó quần thể sống sót bị giảm đến 0,01 % của chủng ban đầu (giảm 4 log₁₀) ;

- c) tối thiểu có ba điểm tiếp xúc bao gồm khoảng thời gian giữa điểm tiếp xúc a) và b) ở trên.

A.3.2 Phương pháp phân số âm bằng cách sử dụng quy trình Holcomb-Spearman Karber (HSKP)

Các chất chỉ thị sinh học đối với tiệt khuẩn bằng etylen oxit phải được đưa vào tiếp xúc với etylen oxit theo thời gian đã được phân loại trong đó tất cả các thông số khác được duy trì không đổi. Sau khi tiếp xúc, mẫu thử được phân tích bằng cách nhúng trực tiếp vào môi trường nuôi cấy

TCVN 7392-1 : 2009

thích hợp. Ghi lại tỷ lệ mẫu không tăng trưởng sau khi nuôi cấy. Chi tiết hơn nữa về phương pháp này được nêu trong ISO 14161 và D.3.1 của ISO 11138-1:2006.

D.3.1 của ISO 11138-1:2006 yêu cầu tối thiểu năm điều kiện tiếp xúc, bao gồm:

- a) ít nhất có một bộ mẫu trong đó tất cả các mẫu đã thử cho thấy có sự tăng trưởng;
- b) ít nhất có hai bộ mẫu trong đó một phần nhỏ các mẫu cho thấy có sự tăng trưởng (vùng có thể xác định số lượng);
- c) ít nhất có hai bộ mẫu trong đó không quan sát thấy có sự tăng trưởng.

Một sửa đổi của HSKP, quy trình Holcomb-Spearman Karber đã được giới hạn (LHSKP), có thể được sử dụng khi có cùng lượng mẫu được tiếp xúc ở thời điểm và khoảng thời gian là không đổi. Xem hướng dẫn thêm ở D.3.2 của ISO 11138-1:2006.

A.3.3 Phương pháp phân số âm bằng cách sử dụng quy trình Stumbo Murphy Cochran (SMCP)

Công thức trong quy trình Stumbo Murphy Cochran (SMCP) yêu cầu một kết quả trong phạm vi phân số âm, bao gồm thời gian, t , số lượng các đơn vị âm tính về tăng trưởng, r , số lượng tái tạo, n , tại mỗi thời gian tiếp xúc trong phạm vi phân số âm và số lượng vi sinh vật ban đầu trên số lượng tái tạo, N_0 .

Dữ liệu có giá trị thu nhận được bằng cách sử dụng SMCP, D.3.3 của ISO 11138-1:2006 yêu cầu giá trị D được tính như giá trị trung bình của ít nhất ba lần chạy thử trong phạm vi phân số âm phù hợp để khẳng định độ tái lập.

Xem ISO 14161 để có hướng dẫn thêm.

Phụ lục B

(quy định)

**Xác định thận trọng tỉ lệ gây chết của quá trình tiệt khuẩn –
Phương pháp tiếp cận khả năng hủy diệt****B.1 Quy định chung**

B.1.1 Phương pháp tiếp cận này để xác định quá trình được dựa trên sự khử hoạt tính vi sinh vật đối chứng và đã được sử dụng rộng rãi. Quá trình tiệt khuẩn đã được xác nhận chất lượng theo cách này thường thận trọng và sử dụng việc xử lý có thể vượt quá mức yêu cầu để đạt được các yêu cầu đã quy định về tiệt khuẩn.

Hướng dẫn về phương pháp tiếp cận này được nêu trong ISO 14161.

B.1.2 Việc xác định quá trình thận trọng sẽ yêu cầu bằng cách sử dụng cách tiếp cận nêu trong mục a) hoặc b) dưới đây:

- a) Phương pháp tiếp cận nửa chu trình: tổng của ba kết quả thí nghiệm liên tiếp trong tổng số khử hoạt tính của chất chỉ thị sinh học (với một quần thể không ít hơn 10^6) phải được thực hiện cốt để khẳng định thời gian tiếp xúc tối thiểu. Thời gian tiếp xúc đã được quy định ít nhất phải gấp đôi thời gian tối thiểu này. Phải chạy thử một chu trình ngắn để vi sinh vật sống sót có thể được hồi phục nhằm chứng minh đầy đủ về kỹ thuật hồi phục.
- b) Phương pháp tiếp cận tính toán chu trình: các thông số xử lý thường quy để thực hiện tối thiểu 12 SLR của chất chỉ thị sinh học phải được thiết lập bằng cách sử dụng một trong các phương pháp được mô tả trong A.3. Số lượng các chu trình được chỉ ra bằng phương pháp đã sử dụng.

B.1.3 Các điều kiện đã sử dụng để tìm được chất chỉ thị sinh học trong việc nghiên cứu đánh giá xác nhận, bao gồm khoảng thời gian nuôi cấy, phải được thiết lập và lập thành văn bản. Khoảng thời gian nuôi cấy sẽ được đưa vào tính toán khả năng phát triển tự nhiên của bào tử nấm bị chậm lại khi được tiếp xúc với etylen oxit.

B.1.4 Sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm phải được chỉ ra là bằng hoặc kém hơn sức kháng của chất chỉ thị sinh học.

B.2 Cách tiến hành

B.2.1 Nhận dạng một sản phẩm trong trường hợp xấu nhất hoặc PCD mà ít nhất thì khó tiệt khuẩn như loại khó tiệt khuẩn nhất đã biết trước đối với quá trình.

TCVN 7392-1 : 2009

B.2.2 Xác định các vị trí trong sản phẩm khó đạt được điều kiện tiệt khuẩn nhất.

B.2.3 Tiến hành kiểm chứng đối với quá trình tiệt khuẩn, bao gồm một lượng vi sinh vật đã biết có sức kháng đã được xác định đối với etylen oxit, bằng một trong các phương pháp tiếp cận sau:

- a) đặt chất chỉ thị sinh học vào trong sản phẩm tại vị trí khó đạt được điều kiện tiệt khuẩn nhất hoặc đặt chúng vào trong PCD hoặc
- b) bằng cách tiêm sinh vật đối chứng thích hợp vào các vị trí trong sản phẩm khó đạt được điều kiện tiệt khuẩn nhất.

Xem Bảng A.1 trong ISO 14937:2000.

Khi vị trí đối chứng khác vị trí khó tiệt khuẩn nhất, phải thiết lập mối quan hệ với vị trí khó tiệt khuẩn nhất.

B.2.4 Bao gói sản phẩm đã được kiểm chứng và thực hiện phù hợp với danh mục liệt kê ở trên, theo cách tương tự với sản phẩm đã được sản xuất một cách thường quy và bao gồm trong khối tiệt khuẩn.

B.2.5 Khối tiệt khuẩn tiếp xúc với etylen oxit dưới điều kiện đã được thiết kế thực hiện khả năng gây chết kém hơn quá trình tiệt khuẩn đã được quy định.

B.2.6 Nếu sự khử hoạt tính của một lượng vi sinh vật đã biết được khẳng định theo A.3, lấy các tính toán về SAL theo yêu cầu để xác định phạm vi xử lý đối với quá trình tiệt khuẩn bằng phép ngoại suy đối với khả năng vi sinh vật sống sót đã biết trước.

Phụ lục C

(tham khảo)

Hướng dẫn chung

CHÚ THÍCH 1: Hướng dẫn đưa ra trong Phụ lục này không được dùng như một bản liệt kê về đánh giá sự phù hợp của Tiêu chuẩn này. Hướng dẫn này được dùng để hỗ trợ nhằm nắm vững và thực hiện đồng bộ của tiêu chuẩn này bằng cách cung cấp sự giải thích và phương pháp chấp nhận để đạt được sự phù hợp các yêu cầu đã được quy định. Nó làm nổi bật các khía cạnh quan trọng và cung cấp các ví dụ. Phương pháp khác với các phương pháp đưa ra trong hướng dẫn có thể được sử dụng. Tuy nhiên, sử dụng các phương pháp khác thì được chứng minh là hiệu quả để đạt được sự phù hợp với tiêu chuẩn này.

CHÚ THÍCH 2: Để dễ dàng tham khảo, việc đánh số trong Phụ lục này tương ứng với việc đánh số trong phần quy định của tiêu chuẩn này (Điều 1 đến 12). Ví dụ, hướng dẫn ở Điều 8 được đưa ra trong C.8 của Phụ lục này. Hướng dẫn ở Phụ lục A và B được đưa ra lần lượt trong C.13 và C.14.

C.1 Phạm vi áp dụng

Không có hướng dẫn.

C.2 Tài liệu viện dẫn

Không có hướng dẫn.

C.3 Thuật ngữ và định nghĩa

Không có hướng dẫn.

C.4 Hệ thống quản lý chất lượng

C.4.1 Tài liệu

Các yêu cầu kiểm soát tài liệu và hồ sơ được quy định trong 4.2.3 và 4.2.4 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

Trong TCVN/ISO 13485 (ISO 13485) quy định các yêu cầu đối với tài liệu liên quan đến sự phát sinh và kiểm soát tài liệu (bao gồm quy định kỹ thuật và quy trình) và hồ sơ.

C.4.2 Trách nhiệm quản lý

Các yêu cầu về trách nhiệm và quyền hạn được quy định trong 5.5 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485) và các yêu cầu về nguồn nhân lực được quy định trong 6.2 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

TCVN 7392-1 : 2009

Trong TCVN/ISO 13485 (ISO 13485), các yêu cầu đối với trách nhiệm quản lý liên quan đến sự giao quyền quản lý, trọng tâm khách hàng, chính sách chất lượng, lập kế hoạch, trách nhiệm, quyền hạn, thông tin và xem xét quản lý.

Triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiết kiệm có thể gồm một số bên riêng biệt, mỗi bên chịu trách nhiệm một số yếu tố. Tiêu chuẩn này yêu cầu xác định việc chấp nhận trách nhiệm cụ thể của mỗi bên và sự xác định trách nhiệm này được lập thành văn bản. Sự xác định về quyền hạn và trách nhiệm này được lập thành văn bản trong hệ thống quản lý chất lượng của các bên tham gia đã được nhận biết. Việc chấp nhận trách nhiệm của bên tham gia về các yếu tố đã được xác định được yêu cầu giao các yếu tố này cho người thành thạo công việc, với sự thành thạo được chứng minh qua việc đào tạo và có trình độ chuyên môn thích hợp.

Người có trách nhiệm sau đây cần chấp nhận việc đào tạo và có trình độ chuyên môn cần thiết:

- a) thử nghiệm vi sinh vật;
- b) lắp đặt thiết bị;
- c) bảo dưỡng thiết bị;
- d) PQ vật lý;
- e) vận hành máy tiết kiệm thường quy;
- f) hiệu chuẩn;
- g) thiết kế quá trình;
- h) quy định kỹ thuật thiết bị;
- i) các phạm vi khác nếu áp dụng.

C.4.3 Thực hiện sản phẩm

CHÚ THÍCH: Trong TCVN/ISO 13485 (ISO 13485), quy định các yêu cầu tiết kiệm sản phẩm liên quan đến chu trình sống của sản phẩm từ sự xác định các yêu cầu của khách hàng, thiết kế và triển khai, việc mua bán, kiểm soát sản xuất và hiệu chuẩn thiết bị theo dõi và đo lường.

C.4.3.1 Yêu cầu đối với việc mua bán được quy định trong 7.4 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485). Cụ thể cần chú thích rằng các yêu cầu trong 7.4.3 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485) về kiểm tra xác nhận sản phẩm đã mua bán áp dụng cho tất cả sản phẩm và dịch vụ nhận từ bên ngoài tổ chức.

C.4.3.2 Các yêu cầu về nhận dạng và truy tìm nguồn gốc được quy định trong 7.5.3 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

C.4.3.3 Các yêu cầu về hiệu chuẩn thiết bị theo dõi và đo lường được quy định trong 7.6 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

C.4.4 Đo lường, phân tích và cải tiến – Kiểm soát sản phẩm không phù hợp

Quy trình kiểm soát sản phẩm không phù hợp và hành động khắc phục được quy định trong 8.3 và 8.5.2 của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

Trong TCVN/ISO 13485 (ISO 13485), quy định các yêu cầu về đo lường, phân tích và cải tiến liên quan đến quá trình theo dõi, kiểm soát sản phẩm không phù hợp, phân tích dữ liệu và cải tiến (bao gồm các hành động khắc phục và phòng ngừa).

C.5 Mô tả tác nhân tiết khuẩn

CHÚ THÍCH: Mục đích của hoạt động này là để xác định tác nhân tiết khuẩn, chứng minh hiệu quả diệt khuẩn của chúng, nhận dạng các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả của tác nhân diệt khuẩn, đánh giá hiệu quả tiếp xúc với chất tiết khuẩn có trên vật liệu, và nhận dạng các yêu cầu đối với an toàn của con người và bảo vệ môi trường. Hoạt động này có thể được bảo đảm trong một hệ thống thử nghiệm hoặc nguyên mẫu; quy định kỹ thuật của thiết bị cuối cùng (xem 6.2) liên quan đến các nghiên cứu thực nghiệm được bảo đảm bằng cách sử dụng bất kỳ thiết bị thử nghiệm hoặc nguyên mẫu như vậy.

C.5.1 Tác nhân tiết khuẩn

Không có hướng dẫn.

C.5.2 Hiệu quả tiết khuẩn

Không có hướng dẫn.

C.5.3 Ảnh hưởng của vật liệu

Không có hướng dẫn.

C.5.4 Xem xét môi trường

C.5.4.1 Nguyên tắc của hệ thống quản lý môi trường có thể được áp dụng cho quá trình tiết khuẩn bằng etylen oxit. ISO 14001 cung cấp quy định kỹ thuật đối với hệ thống quản lý môi trường. TCVN ISO 14040 (ISO 14040) cung cấp hướng dẫn về việc thiết kế nghiên cứu đánh giá chu trình sống. Để có hướng dẫn thêm, xem E.3 của ISO 14937:2000.

C.5.4.2 Không có hướng dẫn.

C.6 Mô tả quá trình và thiết bị

CHÚ THÍCH: Mục đích của hoạt động này là mô tả phạm vi các biến số của quá trình tiết khuẩn và thiết bị cần để thực hiện các biến số của quá trình tiết khuẩn an toàn và lặp lại.

TCVN 7392-1 : 2009

C.6.2.1 Mô tả quá trình

Mô tả quá trình bao gồm:

- nhận dạng các thông số của quá trình, cần gồm cả xác định quá trình;
- xác định phạm vi đối với mỗi thông số của quá trình;
- việc lập thành văn bản các biến số của quá trình và phạm vi đã được xác định của chúng dựa trên sự hiểu biết lý thuyết.

Một trong các nghiên cứu sau được quy định trong Điều 8 và 9:

- khẳng định giá trị của các quy định kỹ thuật đối với các biến số của quá trình, hoặc
- chứng minh rằng phạm vi của các thông số của quá trình cần được xem xét và xác định lại.

C.6.2 Mô tả thiết bị

C.6.2.1 Không có hướng dẫn.

C.6.2.2 Các khoản mục sau cần được xem xét khi chuẩn bị quy định kỹ thuật của thiết bị.

CHÚ THÍCH: Một số quốc gia đưa ra chú ý về quy định hiện hành liên quan đến etylen oxit.

- Khu vực dùng để bảo quản xy lanh, thùng hoặc hộp chứa etylen oxit hoặc hỗn hợp khí etylen oxit cần được bảo đảm an toàn và thông gió.
- Khi điều kiện môi trường có sự thay đổi nhiệt độ lớn hơn phạm vi được nhà cung cấp khuyến nghị thì khu vực bảo quản đối với vật chứa etylen oxit cần được cung cấp thiết bị kiểm soát nhiệt độ.
- Khi etylen oxit cung cấp cho máy tiệt khuẩn từ một thùng chứa lớn được bổ sung định kỳ, thùng chứa cần được trang bị một phương tiện lấy mẫu để phân tích, một phương tiện để đổ hết etylen oxit ra khỏi thùng và một thiết bị làm sạch trong trường hợp sự lây nhiễm hoặc tích lũy polime quá mức.
- Hệ thống truyền etylen oxit vào máy tiệt khuẩn cần được trang bị thiết bị làm bay hơi để tránh etylen oxit lỏng vào khoang máy tiệt khuẩn.
- Cần đo nhiệt độ của luồng khí etylen oxit từ thiết bị làm bay hơi đến khoang máy tiệt khuẩn để chứng minh rằng khí etylen oxit được tạo ra.
- Cần sử dụng tối thiểu hai đầu dò để đo nhiệt độ khoang.

CHÚ THÍCH: Mục đích của hai đầu dò riêng biệt là để ngăn ngừa sự cố của một trong các cảm biến do nhầm lẫn được chấp nhận vì không có quy định kỹ thuật cho khối tải. So sánh hai cảm biến nhiệt độ riêng biệt sẽ phát hiện được một trong các cảm biến có sự cố. Một đầu dò nhiệt đối ngẫu có thể được sử dụng để đáp ứng nhu cầu này.

- Tính đồng nhất của các điều kiện bên trong khoang máy tiệt khuẩn tốt nhất đạt được bằng cách lưu thông bắt buộc. Hệ thống lưu thông khí cần được trang bị một thiết bị theo dõi để

chỉ thị khi sự lưu thông không hiệu quả. Thiết bị theo dõi “đóng nguồn điện” đối với quạt hoặc bơm thì không đủ; cần chứng minh rằng các yêu cầu lưu lượng khí đang được duy trì.

C.6.2.3 Không có hướng dẫn.

C.6.2.4 Không có hướng dẫn.

C.7 Xác định sản phẩm

CHÚ THÍCH: Mục đích của hoạt động này là để xác định các sản phẩm được tiệt khuẩn, bao gồm chất lượng vi sinh vật của sản phẩm trước khi tiệt khuẩn và cách mà sản phẩm được đóng gói và trình bày để tiệt khuẩn.

C.7.1 Quy định chung

Sau đây cần thực hiện giảm thiểu nguy cơ của việc đưa sản phẩm mới hoặc có cải tiến (sản phẩm dự kiến) mà có kiểm chứng đối với chu trình tiệt khuẩn nhiều hơn sản phẩm đã được xác nhận trước đó.

C.7.1.1 Thực hiện xem xét kỹ thuật sản phẩm dự kiến so với sản phẩm đã được xác nhận và/hoặc PCD mà đã được dùng để xác nhận sự tồn tại của quá trình EO. Sự so sánh này cũng bao gồm việc kiểm tra các yếu tố có thể ảnh hưởng tiềm ẩn đến vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm, vì vậy việc chế tạo, phương pháp sản xuất, phương tiện, vị trí, loại vật liệu thô và các nguồn lực đều có thể ảnh hưởng đến SAL yêu cầu.

C.7.1.2 Nếu xem xét kỹ thuật thấy rằng sản phẩm dự kiến tương tự với sản phẩm đã được đánh giá xác nhận trước đó và sự khác nhau giữa chúng rõ ràng là không đáng kể, thì sản phẩm dự kiến có thể được chấp nhận vào quá trình EO đã được xác nhận mà không cần nghiên cứu thêm. Nếu hình dạng sản phẩm, khối lượng hoặc hình dạng khối tải của sản phẩm dự kiến và việc bao gói chúng có thể có kiểm chứng quá trình tiệt khuẩn nhiều hơn sản phẩm đã được xác nhận trước đó, thì các nghiên cứu về sự xâm nhập của nhiệt độ và độ ẩm tương đối và các nghiên cứu về khả năng gây chết của chu trình cũng cần được hướng dẫn.

C.7.1.3 Cấu trúc và hình dạng của sản phẩm dự kiến và việc bao gói chúng cần được kiểm tra cẩn thận đối với bất kỳ khu vực mà có thể có cản trở đối với sự xâm nhập của EO/hơi nóng/độ ẩm.

C.7.1.4 Không có hướng dẫn.

C.7.1.5 Không có hướng dẫn.

C.7.2 An toàn và tính năng của sản phẩm

TCVN 7392-1 : 2009

Trong khi thiết kế thiết bị y tế dùng để tiệt khuẩn, cần chú ý đến chức năng, dung sai thiết kế, hình dạng sản phẩm và thành phần của sản phẩm, bao gồm vật liệu bao gói, được dùng để đảm bảo phân phối có hiệu quả etylen oxit đến tất cả các bộ phận của thiết bị.

Sản phẩm có thể phải chịu ứng suất môi trường thay đổi trong khi tiệt khuẩn, ví dụ chân không và áp suất thay đổi, nhiệt độ nâng cao và các thay đổi về độ ẩm. Sản phẩm cũng có thể tác động trở lại với etylen oxit và/hoặc bất kỳ chất pha loãng nào. Thiết kế sản phẩm cần đảm bảo sao cho khi tiếp xúc với điều kiện tiệt khuẩn trong phạm vi đã biết thì chức năng và an toàn không bị tổn hại.

Thành phần vật liệu: một vài điều kiện quá trình có thể ảnh hưởng bất lợi đến tính nguyên vẹn của thiết bị y tế và bao gói. Một số vật liệu bao gói và trang thiết bị có thể cản trở quá trình tiệt khuẩn. Do đó, ảnh hưởng của quá trình tiệt khuẩn lên vật liệu và đặc trưng thiết kế, lên hình dạng bao gói và vật liệu được đánh giá xác nhận. Việc đánh giá xác nhận này thường được tiến hành trong khi triển khai sản phẩm và các kết quả cần được lập thành văn bản.

Điều quan trọng là phải chọn vật liệu có đủ độ bền với các thay đổi hóa học và vật lý gây ra bởi etylen oxit và/hoặc bất kỳ chất pha loãng nào quá phạm vi đã biết trước của các điều kiện tiệt khuẩn. Các đặc tính của vật liệu cần để thỏa mãn các yêu cầu đối với tính năng của sản phẩm, như sức bền vật lý, tính thấm, kích thước vật lý và tính đàn hồi, được đánh giá xác nhận sau khi tiệt khuẩn để đảm bảo rằng vật liệu vẫn còn được chấp nhận để sử dụng. Hiệu quả giảm sút do tiếp xúc với quá trình tiệt khuẩn, như rạn và dễ vỡ cần được xác định và quy định về độ bền vật liệu. Vật liệu cũng phải cho phép truyền hoặc thấm etylen oxit đủ để đảm bảo bề mặt đích và vật liệu được tiệt khuẩn. Vật liệu phải cho phép thông khí (nếu có) bên trong một thời gian hợp lý và nên giữ an toàn sinh học. Phải đánh giá xác nhận những ảnh hưởng của việc tiếp xúc với nhiều quá trình tiệt khuẩn, nếu có.

Xem xét việc bao gói: chức năng chính của bao gói đối với thiết bị y tế là đảm bảo giữ cho sản phẩm vô khuẩn đến khi sử dụng. Trong khi tiệt khuẩn, bao gói được thiết kế để chịu được các điều kiện của quá trình không có ảnh hưởng tiêu cực trên toàn bộ chất lượng sản phẩm (ví dụ phát sinh các vật chất dạng hạt).

Khi lựa chọn bao gói ban đầu cho một sản phẩm đã được tiệt khuẩn, một số thiết kế và yếu tố sản xuất chính được xem xét về quá trình tiệt khuẩn cụ thể. Để đảm bảo sự thâm nhập của etylen oxit, tính thấm của bao gói với môi trường vô khuẩn cụ thể là vô cùng quan trọng. Nếu loại bỏ không khí là một phần của quá trình tiệt khuẩn, bao gói còn cho phép hút chân không mà không làm tổn hại hoặc gián đoạn.

Phải chứng minh khả năng của việc bao gói lớp thứ hai và thứ ba, nếu có, để bảo vệ sản phẩm trong khi đóng gói và phân phối thông thường. Nếu lớp bao gói thứ hai được tiếp xúc với quá

trình tiệt khuẩn, thì cần chỉ ra bằng chứng rằng lớp bao gói thứ hai có thể chịu được quá trình mà không mất đi khả năng bảo vệ sản phẩm của chúng.

Các xem xét về việc bao gói được đưa ra chi tiết hơn trong ISO 11607-1 và ISO 11607-2.

C.7.3 Chất lượng vi sinh vật

Không có hướng dẫn.

C.7.4 Tài liệu

Không có hướng dẫn.

C.8 Xác định quá trình

CHÚ THÍCH: Mục đích của hoạt động này bao gồm các chi tiết của quy định kỹ thuật về quá trình tiệt khuẩn đã được áp dụng đối với sản phẩm đã được xác định bằng thử nghiệm vi sinh vật (xem Điều 7).

Lựa chọn quá trình tiệt khuẩn: sự triển khai của một quá trình tiệt khuẩn đối với một thiết bị y tế cụ thể cần phải thiết lập một quá trình vừa có hiệu quả và vừa tương thích với thiết bị y tế. Vì vậy, các điều tra ban đầu về tính tương thích của sản phẩm, cùng với thực nghiệm để nhận dạng và/hoặc tối ưu hóa quá trình tiệt khuẩn, có thể được thực hiện trong khi sản phẩm đang trong giai đoạn thiết kế.

Sự lựa chọn quá trình tiệt khuẩn được sử dụng cho các thiết bị y tế nên bao gồm việc xem xét tất cả các yếu tố có thể ảnh hưởng tới hiệu quả của quá trình. Các yếu tố sau đây cần phải được tính đến:

- Tính có sẵn để dùng của thiết bị tiệt khuẩn.
- Phạm vi của các điều kiện mà có thể đạt được trong các thiết bị tiệt khuẩn có sẵn.
- Quá trình tiệt khuẩn đang sử dụng đối với các sản phẩm khác.
- Yêu cầu về mức dư lượng etylen oxit và hoặc sản phẩm phản ứng với chúng.
- Kết quả của các thực nghiệm triển khai quá trình.

Xác định quá trình: xác định quá trình có thể gồm một số yếu tố.

- Xác định thời gian yêu cầu để đạt được các điều kiện đã quy định về nhiệt độ và độ ẩm trong khi tiền điều hòa (nếu sử dụng tiền điều hòa).
- Xác định giới hạn đối với các biến số của quá trình tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH: Xem C.9.3.2 để có hướng dẫn về nghiên cứu khả năng gây chết của chu trình có thể được yêu cầu như một bộ phận xác định quá trình.

TCVN 7392-1 : 2009

- h) Ước lượng vi sinh vật tạp nhiễm trên sản phẩm để kiểm chứng đưa vào chu trình tiệt khuẩn bằng vi sinh vật tạp nhiễm có thể được thiết lập và sự thích hợp của chất chỉ thị sinh học được sử dụng cho PQ và theo dõi thường quy (nếu sử dụng) có thể được khẳng định. Sự thích hợp của chất chỉ thị sinh học cần được xác định bằng cách tiếp xúc với chu trình gây chết (từng phần). Trong các nghiên cứu này, tỷ lệ khử hoạt tính tương đối đối với chất chỉ thị sinh học và sản phẩm có thể được so sánh qua thử nghiệm.

CHÚ THÍCH: Các yêu cầu và hướng dẫn về ước lượng vi sinh vật tạp nhiễm được mô tả trong ISO 11737-1.

- i) Xác định thời gian thông khí tối thiểu ở điều kiện đã quy định để đạt được đầy đủ sự thoát khí ra ngoài vì vậy etylen oxit và/hoặc sản phẩm phản ứng của chúng phải bằng hoặc thấp hơn các mức được thiết lập theo TCVN 7391-7 (ISO 10993-7). Hoạt động này cần được thực hiện bằng cách sử dụng khối tải đầy dưới các điều kiện sản xuất.

Vi kết quả của các hoạt động triển khai quá trình, quá trình tiệt khuẩn có thể được xác định. Tính thích hợp của quá trình tiệt khuẩn này được chứng minh trong các nghiên cứu PQ trong một khoang sản xuất.

Việc tiền điều hòa và/hoặc điều hòa: sức kháng của vi sinh vật đối với sự khử hoạt tính bằng etylen oxit bị ảnh hưởng bởi hàm lượng nước của chúng. Vì lý do này, thực tế chung để kiểm soát và theo dõi độ ẩm không khí tới sản phẩm được tiếp xúc để thử làm cân bằng hàm lượng nước của vi sinh vật với các điều kiện của địa phương. Trước khi bắt đầu chu trình tiệt khuẩn, thường phải tiền điều hòa sản phẩm tại nhiệt độ và độ ẩm đã được xác định. Việc tiền điều hòa như vậy có thể giảm được khoảng thời gian của chu trình tiệt khuẩn.

Thường sử dụng độ ẩm tương đối của khoang vượt quá 30 % để làm ẩm khối tải. Độ ẩm tương đối quy định sẽ phụ thuộc vào sản phẩm đã được tiệt khuẩn. Cần xem xét nguy cơ tiềm tàng đối với sản phẩm và bao gói mà do độ ẩm tương đối vượt quá mức có thể gây ra.

Nếu áp dụng tiền điều hòa thì thời gian tối đa để chuyển khối tải ra khỏi tiền điều hòa và bắt đầu chu trình tiệt khuẩn cần phải được thiết lập. Thực tế thì thời gian chuyển đổi là 60 phút hoặc ít hơn.

Việc làm nóng và làm ẩm sản phẩm được sử dụng để tạo ra nhiệt độ và hàm lượng ẩm của sản phẩm trước khi tiếp xúc với khí. Việc thiết lập các nghiên cứu về thời gian tiếp xúc tối thiểu đảm bảo đạt được các điều kiện yêu cầu. Cần đưa ra các chú ý để tránh sự ngưng tụ nước trên khối tiệt khuẩn.

Phạm vi nhiệt độ và độ ẩm thực tế ở cuối thời kỳ tiền điều hòa cần được chứng minh trong khi PQ.

Tiệt khuẩn: các yếu tố thực hiện trong quá trình tiệt khuẩn cần được xem xét bao gồm:

- j) độ sâu và tốc độ đạt được chân không;
- k) tốc độ rò rỉ của khoang (được thực hiện dưới điều kiện chân không đối với chu trình bán không khí hoặc dưới điều kiện chân không và tại áp suất đối với chu trình nhiều không khí);
- l) trong giai đoạn điều hòa, áp suất tăng khi bơm hơi nước;
- m) áp suất tăng và tốc độ đạt được áp suất quy định khi truyền etylen oxit và sự tương quan của phương pháp sử dụng để theo dõi nồng độ etylen oxit;
- n) độ sâu và tốc độ đạt được của chân không dùng để di chuyển etylen oxit;
- o) áp suất tăng và tốc độ đạt được áp suất khi nạp không khí (hoặc bất kỳ khí khác sử dụng trong giai đoạn này của chu trình tiệt khuẩn);
- p) số lần qua hai giai đoạn sau cùng này được lặp đi lặp lại và bất kỳ biến đổi nào khi lặp lại liên tục.

Khi thành phần khí trợ được sử dụng để thay thế chất tiệt khuẩn trong khi tiếp xúc, điều quan trọng là ảnh hưởng của nồng độ khí được lấy để xem xét trong khi thiết lập các thông số của chu trình cuối cùng để đảm bảo đạt được SAL yêu cầu.

Để đạt được sự phân phối etylen oxit có thể tái sinh qua khoang máy tiệt khuẩn và khối tiệt khuẩn, có thể cần kiểm soát dư lượng hàm lượng không khí của khoang trước khi đưa chất tiệt khuẩn vào, hoặc cung cấp hoạt động tái lưu thông không khí khép kín trong khoang, vì etylen oxit và không khí không trộn lẫn nhau trong trạng thái tĩnh.

Thông khí: dư lượng etylen oxit và các sản phẩm khử hoạt tính của chúng có thể nguy hiểm. Nhà sản xuất cần quan tâm đến dư lượng có thể xuất hiện trong sản phẩm.

Nhiệt độ, thời gian dừng, lưu thông không khí bắt buộc, đặc trưng của khối tải, sản phẩm và vật liệu bao gói, tất cả đều ảnh hưởng đến hiệu quả của sự thông khí.

Sự thông khí có thể được thực hiện bên trong máy tiệt khuẩn, trong khu vực riêng biệt hoặc kết hợp cả hai.

Nhà sản xuất phải chứng minh sức kháng của PCD sử dụng chu trình phân đoạn cho mục đích chứng tỏ rằng vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm thì không có sức kháng cao hơn của chất chỉ thị sinh học.

CHÚ THÍCH: Đánh giá xác nhận sức kháng tương đối này có thể được thực hiện bằng cách có tất cả các thử nghiệm sản phẩm vô khuẩn của sự tiệt khuẩn và một số PCD dương tính.

C.9 Đánh giá xác nhận

TCVN 7392-1 : 2009

CHÚ THÍCH: Mục đích của đánh giá xác nhận là để chứng minh rằng quá trình tiệt khuẩn đã được thiết lập trong sự xác định quá trình (xem Điều 8) có thể được thực hiện một cách hiệu quả và lặp lại đối với khối tiệt khuẩn. Đánh giá xác nhận bao gồm một số giai đoạn đã được xác định: xác nhận chất lượng lắp đặt, xác nhận chất lượng vận hành và xác nhận chất lượng tính năng.

C.9.1 Xác nhận chất lượng lắp đặt

Xác nhận chất lượng lắp đặt (IQ) chứng minh rằng thiết bị tiệt khuẩn và bất kỳ các khoản mục phụ trợ đã được cung cấp và lắp đặt phù hợp với quy định kỹ thuật của chúng.

C.9.2 Xác nhận chất lượng vận hành

Xác nhận chất lượng vận hành (OQ) chứng minh khả năng của thiết bị để thực hiện quá trình tiệt khuẩn.

Tiền điều hòa: hướng dẫn liên quan đến tiền điều hòa được cung cấp, như sau:

- IQ và OQ được thực hiện với khu vực không có tiền điều hòa mục đích để đáp ứng được tiêu chí thiết kế.
- Kiểu lưu thông không khí qua khu vực đang được sử dụng bởi khối tiệt khuẩn cần được xác định. Điều này có thể được thực hiện bởi thử nghiệm về khối kết hợp với tính toán tốc độ thay đổi không khí và xác định phép đo gió.
- Cần theo dõi nhiệt độ và độ ẩm qua khu vực tiền điều hòa trong một khoảng thời gian đủ để chứng minh rằng các giá trị thì ở trong phạm vi yêu cầu. Cần xác định nhiệt độ và độ ẩm trong một số vị trí phân phối qua khu vực tiền điều hòa.

CHÚ THÍCH: Để có được khuyến cáo về bộ cảm biến nhiệt độ và độ ẩm xem Bảng C.1 và Bảng C.2.

Tiệt khuẩn: trong khi áp dụng IQ/OQ, cần đạt được phạm vi nhiệt độ đã ghi được trong thể tích khoang có thể được sử dụng khi tiếp xúc với khí, bằng ± 3 °C giá trị trung bình của nhiệt độ khoang đã ghi được theo quy định kỹ thuật của chu trình. Phạm vi nhiệt độ đã được ghi nên nằm trong quy định kỹ thuật của quá trình.

Liên quan đến tiệt khuẩn, hướng dẫn sau đây được cung cấp:

- Nếu sử dụng khí trơ thay thế cho etylen oxit, cần tính đến sự chênh lệch dung tích hơi nóng tương đối khi đánh giá các kết quả.
- Cần xác định vị trí bộ cảm biến nhiệt độ tại các vị trí thích hợp để thể hiện được sự chênh lệch nhiệt độ tối đa, như vị trí gần phần không được làm nóng của khoang hoặc cửa và vị trí gần cổng cho hơi nước hoặc khí vào. Việc duy trì các bộ cảm biến nhiệt độ cần được phân phối đều nhau trong toàn bộ thể tích khoang có thể được sử dụng.

CHÚ THÍCH: Để có được khuyến cáo về bộ cảm biến xem Bảng C.1.

Cần xác định các yếu tố tính năng vật lý của chu trình tiết khuẩn đối với khoang trống rỗng để thiết lập giới hạn vận hành. Các yếu tố này bao gồm:

- độ sâu và tốc độ đạt được chân không;
- tốc độ rò rỉ của khoang (được thực hiện dưới điều kiện chân không đối với chu trình bán không khí hoặc dưới điều kiện chân không và tại áp suất đối với chu trình nhiều không khí)
- áp suất tăng khi phun hơi nước trong giai đoạn điều hòa;
- nhiệt độ của khí được bơm phải cao hơn giá trị tối thiểu đã được xác định để đảm bảo khí được bơm là khí chứ không phải chất lỏng;
- áp suất tăng và tốc độ đạt khi truyền etylen oxit và sự tương quan của các yếu tố sử dụng để theo dõi nồng độ etylen oxit;
- độ sâu và tốc độ đạt được chân không dùng để di chuyển etylen oxit;
- áp suất tăng và tốc độ đạt được áp suất khi nạp không khí (hoặc bất kỳ khí khác);
- số lần qua hai giai đoạn này được lặp đi lặp lại và bất kỳ sự biến đổi nào trong sự lặp lại liên tiếp.

OQ cũng cần phải xác định sự thực hiện của hệ thống phụ trợ kết hợp. Ví dụ, phải chứng minh chất lượng của hơi nước được cung cấp, khả năng của thiết bị làm bay hơi etylen oxit để đạt được nhiệt độ tối thiểu đầu vào của khí, độ tin cậy của không khí đã được lọc và nước cung cấp cho máy tiết khuẩn và khả năng của thiết bị sản xuất hơi nước để duy trì sự cung cấp chất lượng đã được yêu cầu dưới các điều kiện khối tiết khuẩn tối đa.

Chu kỳ tái lập cần được thực hiện để chứng minh độ tái lập của kiểm soát.

Khi thực hiện thông khí, mô tả nhiệt độ thông khí cần được xác định theo cùng một cách như khuyến cáo đối với khu vực tiền điều hòa. Tốc độ dòng khí và các dạng dòng không khí qua khu vực này cũng cần được xác định. Có thể không cần thiết đo độ ẩm tương đối trong khi thông khí.

C.9.3 Xác nhận chất lượng tính năng

C.9.3.1 Quy định chung

Xác nhận chất lượng tính năng (PQ) chứng minh rằng thiết bị luôn vận hành phù hợp với các tiêu chí định trước và quá trình sản xuất sản phẩm đáp ứng được quy định kỹ thuật của chúng.

Ví dụ về những thay đổi đáng kể cần được xác nhận chất lượng bao gồm:

- bao gói;
- thiết kế sản phẩm;
- hình dạng hoặc tỷ trọng khối tiết khuẩn (xem C.9.4);

TCVN 7392-1 : 2009

- thiết bị diệt khuẩn;
- quá trình tiệt khuẩn.

Cần xác định ảnh hưởng của các thay đổi như vậy lên tất cả các giai đoạn của quá trình tiệt khuẩn, bao gồm tiền điều hòa và thông khí.

C.9.3.2 Xác nhận chất lượng tính năng – Vi sinh vật

CHÚ THÍCH: Các nghiên cứu về khử hoạt tính vi khuẩn được thực hiện để chứng minh rằng sự tiếp xúc với khí etylen oxit dưới các điều kiện đã được xác định sẽ đạt được SAL yêu cầu.

Điều 8 và 9 của tiêu chuẩn này tham khảo các nghiên cứu để xác định khả năng gây chết của chu trình. Các Phụ lục A và B cung cấp hướng dẫn để thực hiện các nghiên cứu khử hoạt tính vi khuẩn cần thiết cho xác định quá trình hoặc PQ vi sinh vật. Các kết quả thu được trong xác định quá trình và lắp đặt và OQ, nếu có, cần được sử dụng để đặt các thông số cho PQ vi sinh vật.

Các chất chỉ thị sinh học cần được bố trí trong bộ phận khó tiệt khuẩn nhất của sản phẩm. Nếu do việc thiết kế sản phẩm mà chất chỉ thị sinh học không thể được cung cấp vào trong bộ phận khó tiệt khuẩn nhất thì sản phẩm cần được tiêm chủng hỗn dịch bào tử với số lượng đã biết các bào tử có thể sống sót hoặc có thể thiết lập việc đặt chất chỉ thị sinh học vào vị trí có mối quan hệ với vị trí khó tiệt khuẩn nhất.

Các chất chỉ thị sinh học hoặc sản phẩm đã được tiêm chủng cần được phân phối đều trong khối tiệt khuẩn, nhưng sự phân phối nên bao gồm các vị trí mà điều kiện tiệt khuẩn khó đạt được nhất. PQ vi sinh vật cần chứng minh khả năng gây chết của vi khuẩn (khử hoạt tính) qua khối tiệt khuẩn. Những vị trí được sử dụng nên bao gồm những vị trí được chọn để theo dõi nhiệt độ. Hơn nữa, hiệu quả của quá trình có thể đạt được cao hơn bằng cách đặt hai chất chỉ thị sinh học gần mỗi vị trí theo dõi nhiệt độ.

Tính gây chết trong việc nạp và loại bỏ khí sẽ tác động tuyến tính đến đường cong sống sót.

Các chất chỉ thị sinh học (xem Bảng C.3) cần được loại khỏi khối tiệt khuẩn và ngay lập tức có thể hoàn tất việc nuôi cấy của chu trình. Phải đánh giá bất cứ tác động hồi phục chậm trễ nào và cụ thể một tác động từ việc tiếp xúc với dư lượng etylen oxit.

CHÚ THÍCH: Chú ý đến quy định hiện hành ở một số nước về việc nhân viên tiếp xúc với etylen oxit.

Xem Bảng C.3 để có hướng dẫn thêm về kích cỡ mẫu chất chỉ thị sinh học.

C.9.3.3 Xác nhận chất lượng tính năng – Vật lý

C.9.3.3.1 Không có hướng dẫn.

C.9.3.3.2

Áp dụng việc xem xét tiền điều hòa và điều hòa như sau:

- PQ cần được thực hiện với các mẫu đang chất tải và sự ngăn cách các tấm nâng hàng quy định trong các quy trình đã được lập thành văn bản. Các khối tải trong trường hợp xấu nhất cần được đánh giá xác nhận.
- Mô tả nhiệt độ và độ ẩm trong khối tiệt khuẩn cần được đánh giá xác nhận trong khoảng thời gian yêu cầu đối với khối tiệt khuẩn để đạt được nhiệt độ và độ ẩm tối thiểu đã được xác định trước. Hướng dẫn về số lượng bộ cảm biến được đưa ra trong các Bảng C.1 và C.2.
- Bộ cảm biến nhiệt độ và độ ẩm cần được bố trí trong bao gói được đặt trong máy tiệt khuẩn.

Áp dụng xem xét về tiệt khuẩn như sau:

- Để đảm bảo cho việc chứng minh quá trình điều hòa là thích hợp, sản phẩm dùng cho các nghiên cứu PQ này cần ở nhiệt độ quy định đối với sản phẩm được chất tải vào máy tiệt khuẩn. Khi sử dụng tiền điều hòa, sản phẩm cần được tiền điều hòa trong thời gian quy định.
- Mẫu hoặc các mẫu đang chất tải cần được lập thành văn bản đối với mỗi máy tiệt khuẩn. Sự kết hợp của sản phẩm đã được cho phép trong mẫu đang chất tải cần được lập thành văn bản.
- Sản phẩm mới cần được so sánh với PCD ban đầu trong khối tải đối chứng dùng để đánh giá xác nhận quá trình. Nếu được xét đoán để đưa ra khó khăn hơn trong tiệt khuẩn, chúng cần được căn cứ theo nghiên cứu PQ đầy đủ.
- Những mô tả nhiệt độ của khối tiệt khuẩn cần được xác định đối với mỗi mẫu đang chất tải hoặc đối với khối tải đối chứng. Trong PQ, trong suốt thời gian tiếp xúc với khí, khối tiệt khuẩn cần phải đạt và/hoặc vượt quá nhiệt độ tối thiểu đủ để thực hiện tính gây chết yêu cầu và không nên vượt quá nhiệt độ tối đa mà có thể tác động tiêu cực đến chức năng của sản phẩm và bao gói.
- Để ổn định nhiệt độ bên trong khối tiệt khuẩn trong quá trình thông khí cần đo nhiệt độ trong khoảng thời gian yêu cầu đối với nhiệt độ của khối tiệt khuẩn.

C.9.4 Thay đổi hình dạng khối tải

Khi việc thay đổi khối tải được đánh giá xác nhận, một khối tải đối chứng trong trường hợp xấu nhất cần được xác định. Khối tải đó có thể bao gồm, ví dụ: các thiết bị y tế có lumen có kích cỡ và chiều dài thay đổi, các vật liệu và bao gói thay đổi và khối lượng vật lý thay đổi mà đại diện cho kiểm chứng "trường hợp xấu nhất" đối với quá trình tiệt khuẩn. Theo đó, việc đánh giá tất cả các yếu tố liên quan cần phải được xem xét. Điều này bao gồm nhưng không hạn chế đối với:

- a) tính hấp thụ etylen oxit;
- b) đường dẫn không thẳng;

TCVN 7392-1 : 2009

c) mô tả nhiệt động học.

C.9.5 Xem xét và phê duyệt đánh giá xác nhận

CHÚ THÍCH: Mục đích của hoạt động này là đảm nhận và lập thành văn bản việc xem xét dữ liệu đánh giá xác nhận để khẳng định tính có thể chấp nhận của quá trình tiệt khuẩn và phê duyệt quy định kỹ thuật của quá trình.

C.9.5.1 Không có hướng dẫn.

C.9.5.2 Không có hướng dẫn.

C.9.5.3 Không có hướng dẫn.

C.9.5.4 Sau khi hoàn thành chương trình đánh giá xác nhận, các kết quả thử nghiệm cần được biên tập thành báo cáo đánh giá xác nhận. Báo cáo đánh giá xác nhận nên bao gồm hoặc viện dẫn như sau:

- chi tiết về sản phẩm đã được tiệt khuẩn (bao gồm các việc bao gói và mẫu khối tải trong máy tiệt khuẩn);
- quy định kỹ thuật của máy tiệt khuẩn;
- dữ liệu IQ/OQ;
- các bản ghi chép vật lý và sinh học của toàn bộ quá trình chạy thử PQ;
- các biểu thị cho thấy tất cả đồng hồ đo, máy ghi, v.v... đã được hiệu chuẩn tại thời điểm của PQ;
- chuẩn bị xem xét và xác nhận chất lượng lại;
- thủ tục đánh giá xác nhận;
- quy trình đã được lập thành văn bản được sử dụng;
- quy trình vận hành được lập thành văn bản bao gồm cả những giới hạn kiểm soát quá trình;
- quy trình bảo dưỡng và hiệu chuẩn;
- nếu lỗi sinh học hoặc thiết bị xuất hiện, sự xuất hiện này và hành động khắc phục đã làm;
- nếu xuất hiện sự sai lệch đối với thủ tục, các chi tiết về sự sai lệch này và đánh giá tác động của chúng dựa vào các thủ tục và kết quả của chúng.

C.9.5.5 Không có hướng dẫn.

C.9.5.6 Không có hướng dẫn.

C.10 Theo dõi và kiểm soát thường quy

CHÚ THÍCH: Mục đích của việc theo dõi và kiểm soát thường quy là để chứng minh rằng quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận và quy định đã được thực hiện đối với sản phẩm.

C.10.1 Để xác minh tính hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận, một số biến số quan trọng của quá trình cần phải được theo dõi.

Các chất chỉ thị sinh học (nếu được sử dụng) cần được phân phối trên toàn bộ khối tải, bao gồm những vị trí được coi là khó tiệt khuẩn nhất hoặc những vị trí có mối quan hệ đã biết hoặc hiểu rõ. Chất chỉ thị sinh học (nếu được sử dụng) cần được đặt trước khi tiến hành điều hòa.

Nếu chất chỉ thị sinh học được sử dụng (xem Bảng C.3), chúng phải được loại khỏi khối tiệt khuẩn và ngay lập tức có thể hoàn tất việc nuôi cấy của chu trình. Đánh giá bất cứ tác động hồi phục trầm trọng nào và một tác động cụ thể từ việc tiếp xúc với dư lượng etylen oxit.

CHÚ THÍCH: Chú ý đến quy định hiện hành ở một số nước về việc nhân viên tiếp xúc với etylen oxit.

Những quan sát về sự tăng trưởng từ chất chỉ thị sinh học, mà không được cho là lỗi gặp phải trong quy định kỹ thuật của quy trình vật lý, cần được phân tích; điều này có thể dẫn đến việc cần thiết phải làm lại việc đánh giá xác nhận.

Áp suất tăng khi bơm etylen oxit vào cung cấp phương pháp đo gián tiếp nồng độ etylen oxit trong khoang máy tiệt khuẩn. Vì nồng độ etylen oxit là một biến số quan trọng ảnh hưởng đến hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn, đó là yếu tố cần được xem như một hệ thống riêng biệt thứ hai được cung cấp để chứng minh rằng áp suất tăng là do truyền etylen oxit.

C.10.2 Tháo dỡ theo thông số là công bố đầy đủ về xử lý thường quy đối với quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận chỉ dựa trên phương pháp đo và tài liệu về thông số của quá trình vật lý hơn là các kết quả của chất chỉ thị sinh học.

Khi sử dụng việc tháo dỡ theo thông số, cần đo các biến số của quá trình bổ sung quy định trong 10.2.

C.11 Tháo dỡ sản phẩm khỏi quá trình tiệt khuẩn

Trong tháo dỡ sản phẩm, các biến số của quá trình tiệt khuẩn vật lý và các kết quả nuôi cấy chất chỉ thị sinh học (nếu sử dụng) được xem xét để đánh giá sự phù hợp với quá trình tiệt khuẩn. Trong việc tháo dỡ theo thông số, nhiều dữ liệu đã được ghi lại. Tất cả dữ liệu cần được xem xét để đánh giá sự phù hợp của quá trình tiệt khuẩn.

Lỗi gặp phải khi quy định kỹ thuật vật lý hoặc sự tăng trưởng từ một chất chỉ thị sinh học (nếu sử dụng) sau khi nuôi cấy sẽ dẫn đến khối tiệt khuẩn bị cách ly và dẫn đến việc điều tra nguyên nhân gây ra lỗi. Việc điều tra cần được lập thành văn bản và cách đóng gói sản phẩm cần phải

TCVN 7392-1 : 2009

phù hợp với quy trình đã được lập thành văn bản và các phần thích hợp của TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

C.12 Duy trì hiệu quả của quá trình

C.12.1 Quy định chung

Không có hướng dẫn.

C.12.2 Bảo dưỡng thiết bị

Không có hướng dẫn.

C.12.3 Xác nhận chất lượng lại

CHÚ THÍCH: Xác nhận chất lượng lại được thực hiện để khẳng định rằng các thay đổi không chủ ý của quá trình không làm tổn hại đến hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn.

C.12.3.1 Việc đánh giá xác nhận, bất kỳ dữ liệu đánh giá xác nhận lại tiếp theo và dữ liệu xử lý thường quy cần được xem xét ít nhất mỗi năm một lần và phạm vi của việc đánh giá xác nhận lại cần được xác định và lập thành văn bản. Quy trình xem xét cần được lập thành văn bản.

C.12.3.2 Xác nhận chất lượng lại có thể bao gồm kiểm tra đánh giá, nhưng không hạn chế đối với:

- a) không có thay đổi đáng kể đối với thiết kế sản phẩm, vật liệu sản xuất và bao gói, PCD, nhà cung cấp, khu vực hoặc phương tiện sản xuất, hình dạng khối tải, hoặc quá trình sản xuất mà có thể ảnh hưởng đến vô khuẩn;
- b) không có sự tăng thêm đáng kể trong vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm hoặc thay đổi trong vi sinh vật tạp nhiễm mà có thể làm mất hiệu lực của SAL đã được quy định;
- c) sự phân phối nhiệt độ và các nghiên cứu vận hành khoang chứng tỏ không có thay đổi đáng kể từ khi xác nhận chất lượng (xác nhận chất lượng lại) trước đó;
- d) mô tả nhiệt độ và việc kiểm tra sự quay vòng cho thấy không có thay đổi đáng kể trong khoang tiền điều hòa hoặc trong phòng hoặc khu vực thông khí từ khi xác nhận chất lượng (xác nhận chất lượng lại) trước đó;
- e) lịch sử của quá trình tiệt khuẩn từ khi đánh giá xác nhận cuối cùng biểu hiện độ lặp lại;
- f) kiểm soát sự thay đổi và chương trình duy trì sự phòng ngừa cho thấy không có cải tiến hoặc thay đổi đáng kể đối với thiết bị tiệt khuẩn được làm mà có thể ảnh hưởng đến quá trình.
- g) không có sự thay đổi đối với quá trình tiệt khuẩn mà có thể ảnh hưởng đến sự vô khuẩn của sản phẩm;

h) nếu quy định kỹ thuật của quá trình tiệt khuẩn bị thay đổi, thì việc xác nhận chất lượng lại quá trình tiệt khuẩn cần bao gồm sự xác nhận sản phẩm đáp ứng các giới hạn cho phép đối với dư lượng etylen oxit như quy định trong TCVN 7393-7 (ISO 10993-7).

C.12.3.3 Không có hướng dẫn.

C.12.3.4 Không có hướng dẫn.

C.12.3.5 Nếu xác nhận chất lượng lại phát hiện ra một thay đổi đáng kể, những yếu tố bổ sung của IQ, OQ và PQ có thể cần thực hiện lại. Hồ sơ cần được giữ lại bất kỳ xem xét về xác nhận chất lượng lại, phạm vi của xác nhận chất lượng lại bổ sung, bất kỳ lý do và hành động khắc phục.

C.12.3.6 Không có hướng dẫn.

C.12.3.7 Không có hướng dẫn.

C.12.3.8 Không có hướng dẫn.

C.12.4 Đánh giá sự thay đổi

Không có hướng dẫn.

Bảng C.1 – Ví dụ: số lượng tối thiểu bộ cảm biến nhiệt độ được khuyến cáo

Ví dụ về thể tích (m ³)	Số lượng đối với IQ/OQ (thể tích khoang/phòng có thể sử dụng)			Số lượng đối với PQ (thể tích khối sản phẩm)		
	Tiền điều hòa	Điều hòa/ tiệt khuẩn	Thông khí	Tiền điều hòa	Điều hòa/ tiệt khuẩn	Thông khí
1	3	3	3	3		
10	4	10	4	10		
15	6	15	6	15		
20	8	20	8	20		
25	10	25	10	25		
30	12	30	12	30		
35	14	35	14	35		
40	16	40	16	40		
50	20	50	20	50		
100	40	100	40	100		

CHÚ THÍCH: Đối với các thể tích khác với thể tích đã nêu trong Bảng C.1, cần sử dụng các phương trình dưới đây.

TCVN 7392-1 : 2009

Nên dùng một bộ cảm biến cho mỗi 2,5 m³ đối với tiền điều hòa và thông khí trong khi IQ/OQ để thiết lập một bản đồ nhiệt của phòng hoặc khoang để có được những vị trí nóng hoặc lạnh tiềm tàng. Do đó, việc theo dõi cần bao gồm nhiều hơn một mặt phẳng và ở vị trí gần các cửa.

Đối với tiết kiệm/việc tiền điều hòa PQ và IQ/OQ, thể thức bộ cảm biến được dựa trên một bộ cảm biến nhiệt độ cho mỗi mét khối thể tích sản phẩm có tối thiểu ba bộ cảm biến.

VÍ DỤ:

Đối với thể tích khoang có thể sử dụng bằng 2 m³: $2/2,5 = 0,8$. Số lượng bộ cảm biến sử dụng ít nhất là ba (số lượng tối thiểu bộ cảm biến).

Đối với thể tích khoang có thể sử dụng bằng 9 m³: $9/2,5 = 3,6$. Số lượng bộ cảm biến sử dụng ít nhất là bốn.

Đối với thể tích khoang có thể sử dụng bằng 70 m³: $70/2,5 = 28$. Số lượng bộ cảm biến sử dụng ít nhất là hai mươi tám.

Bảng C.2 – Ví dụ: số lượng tối thiểu bộ cảm biến độ ẩm được khuyến cáo

Thể tích (m ³)	IQ/OQ (thể tích khoang/phòng có thể sử dụng)			PQ (thể tích khối sản phẩm)			
	Tiền điều hòa	Điều hòa/ tiết kiệm	Thông khí	Tiền điều hòa	Điều hòa/ tiết kiệm	Thông khí	
1	Không áp dụng			2			Không áp dụng
10				4			
15				6			
20				8			
25				10			
30				12			
35				14			
40				16			
50				20			
100				40			

CHÚ THÍCH: Đối với các thể tích khác với thể tích đã nêu trong Bảng C.2, cần sử dụng các phương trình dưới đây.

Khuyến cáo nên dùng một bộ cảm biến cho mỗi 2,5 m³ để thiết lập một bản đồ độ ẩm của sản phẩm để có được sự thay đổi tiềm tàng về các mức của độ ẩm. Do đó, việc theo dõi cần bao gồm trung tâm, cạnh và bề mặt của tấm đỡ. Số lượng tối thiểu là hai bộ cảm biến.

VÍ DỤ:

Đối với thể tích khoang có thể sử dụng bằng 6 m^3 : $6/2,5 = 2,4$. Số lượng bộ cảm biến sử dụng ít nhất là ba (số lượng tối thiểu bộ cảm biến).

Đối với thể tích khoang có thể sử dụng bằng 60 m^3 : $60/2,5 = 24$. Số lượng bộ cảm biến sử dụng ít nhất là hai mươi tư.

Bảng C.3 – Ví dụ: số lượng tối thiểu BI/PCD được khuyến cáo

Thể tích khối sản phẩm (m^3)	PQ vi sinh vật	Kiểm soát thường quy (nếu sử dụng)
1	5	3
10	30	15
15	35	18
20	40	20
25	45	23
30	50	25
35	55	28
40	60	30
50	70	35
100	120	60

CHÚ THÍCH: Đối với các thể tích khác với thể tích đã nêu trong Bảng C.3, người sử dụng cần dùng các phương trình dưới đây.

Đối với MPQ:

Đến 10 m^3 , số lượng BI là 3 cho mỗi m^3 , tối thiểu bằng 5.

Từ 10 m^3 đến 100 m^3 , số lượng BI bổ sung là một cho mỗi mét khối bổ sung.

Đối với kiểm soát thường quy, số lượng BI bằng nửa số BI trong MPQ.

VÍ DỤ:

Đối với thể tích khoang có thể sử dụng bằng 3 m^3 . $3 \times 3 = 9$. Số lượng BI sử dụng ít nhất bằng 9 đối với MPQ. Đối với kiểm soát thường quy: $9/2 = 4,5$. Số lượng BI ít nhất bằng 5.

Đối với thể tích khoang có thể sử dụng bằng 18 m^3 : $10 \times 3 + (18 - 10) \times 1 = 38$. Số lượng BI ít nhất bằng mười chín.

C.13 Hướng dẫn về Phụ lục A – Xác định tỉ lệ gây chết của quá trình tiệt khuẩn – Phương pháp tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm

Nếu vi sinh vật tạp nhiễm được thử nghiệm với khoảng thời gian thường quy và phù hợp, thì phương pháp chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm kết hợp có thể được sử dụng để triển khai chu trình.

TCVN 7392-1 : 2009

Phương pháp này dựa trên giả định rằng mối quan hệ giữa sức kháng của chất chỉ thị sinh học với sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm đã biết. Nếu đây là trường hợp dữ liệu SLR được triển khai trong nghiên cứu khả năng gây chết đối với BI thì có thể được sử dụng để chứng minh hiệu quả của quá trình đối với sản phẩm. Nếu dữ liệu được tạo ra bằng cách sử dụng quá trình thu thập dữ liệu liệt kê, điều này cũng có thể được dự đoán từ dữ liệu đường cong sống sót đã được tạo ra.

Xác định khả năng gây chết của quá trình: khả năng gây chết của quá trình thường được biểu diễn bằng giá trị D . Vì sinh vật thường chết ở tỷ lệ xấp xỉ lôga đối với một quá trình đã cho, một đơn vị thời gian tiếp xúc với khí etylen oxit có thể căn cứ vào kết quả nguyên nhân gây chết bằng 90 % quần thể sinh học, không kể đến kích cỡ của quần thể. Mỗi đơn vị thời gian như vậy được xem là giá trị D đối với quá trình.

Khả năng gây chết của quá trình hoặc giá trị D , có thể được tính bằng cách dùng kết quả từ một trong hai phương pháp thường đã sử dụng. Phương pháp thứ nhất (liệt kê) bao gồm sự liệt kê hoặc tính toán vật lý về sự sống sót và phương pháp thứ hai (phân số âm) sử dụng tăng trưởng/không tăng trưởng trong chu trình phân đoạn. Các phương pháp này có thể được sử dụng cho Phụ lục A hoặc Phụ lục B. Giá trị D có thể được tính toán bằng cách dùng kết quả từ chu trình phân đoạn hoặc qua việc sử dụng các phương trình được mô tả trong ISO 11138-1 và ISO 14161.

Không kể phương pháp được sử dụng, nó được giả định rằng:

- a) quần thể sinh học là thuần nhất;
- b) các thông số của quá trình là hằng số lặp lại;
- c) tồn tại mối quan hệ sống sót bán lôga;
- d) vi sinh vật sống sót của quá trình và vi sinh vật không được tiếp xúc đáp ứng giống nhau trong môi trường hồi sức.

Tất cả các phương pháp thử vi sinh vật (thử nghiệm vô khuẩn, liệt kê, .v.v...) cần được đánh giá xác nhận theo ISO 11737-1 và 11737-2.

Liệt kê: liệt kê bao gồm việc tiếp xúc giữa BI hoặc PCD với chu trình phân đoạn, việc đưa ra kiểm chứng và việc thực hiện các tính toán về mẫu hoặc chất chỉ thị sinh học. Việc tính toán sự sống sót có thể được dùng để xây dựng đường cong sống sót và giá trị D . Giá trị D được tính bằng cách dùng mô hình hồi quy tuyến tính.

Xem A.3.1 và ISO 14161.

Phân số âm: phân tích phân số âm bao gồm việc chạy chu trình tiệt khuẩn trong một số chất chỉ thị sinh học đã được khử hoạt tính, nhưng không phải tất cả, điều này bao gồm:

- e) quy trình Holcomb-Spearman-Karber (HSK);
- f) quy trình Holcomb-Spearman-Karber đã được giới hạn (LHSK);
- g) quy trình Stumbo-Murphy-Cochran (SMC).

Xem Phụ lục A và ISO 14161.

Kích cỡ mẫu: số lượng mẫu phụ thuộc vào phương pháp sử dụng và mẫu được phân phối trong toàn bộ khối tải hoặc tập trung trong một vị trí. Dùng một vị trí đơn có thể tận dụng được tính ổn định của các kết quả giữa các mẫu; tuy nhiên, có thể không đại diện cho vị trí ở trường hợp xấu nhất trong khoang trừ khi thực hiện việc sắp xếp rộng khắp trong mỗi khoang với mỗi hình dạng khối tải có thể thực hiện được.

Khi đánh giá xác kết quả, cần đưa ra xem xét để đảm bảo rằng sự khác biệt về số lượng các vi sinh vật sống sót giữa các lần kiểm chứng là do biến đổi ngẫu nhiên trong một quần thể chứ không phải do biến đổi trong điều kiện tiếp xúc.

Xem ISO 11138-1 và ISO 14161 để có hướng dẫn về số lượng mẫu tối thiểu.

Để có hướng dẫn thêm về số lượng chất chỉ thị sinh học, xem Bảng C.3.

Để đạt được các kết quả yêu cầu, có thể cần rút ngắn các giai đoạn sau khi tiếp xúc của chu trình.

C.14 Hướng dẫn về Phụ lục B – Xác định thận trọng tỉ lệ gây chết của quá trình tiệt khuẩn – Phương pháp tiếp cận khả năng hủy diệt

Quy định chung: hai phương pháp thường được sử dụng trong phương pháp tiếp cận này.

Phương pháp thứ nhất là phương pháp tiếp cận nửa chu trình. Vì phương pháp này tương đối dễ sử dụng và SAL thận trọng thu được, các nhà sản xuất thiết bị y tế và phương tiện chăm sóc sức khỏe thường sử dụng phương pháp này để chứng minh toàn bộ sự khử hoạt tính của 10^6 BI tại thời gian tiếp xúc nửa chu trình. Khi thời gian tiếp xúc tăng gấp đôi, thực hiện tối thiểu 12 SLR trong khi tiếp xúc với EO.

Phương pháp thứ hai là phương pháp tiếp cận tính toán chu trình, để đạt một quá trình 12 SLR bằng phương pháp nêu trong Phụ lục A (xem C.13).

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN ISO 9000:2007 (ISO 9000:2005), *Hệ thống quản lý chất lượng – Cơ sở và từ vựng*
- [2] TCVN ISO 9001 (ISO 9001), *Hệ thống quản lý chất lượng – Các yêu cầu*
- [3] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products — Vocabulary (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Từ vựng)*
- [4] TCVN 7394-1 (ISO 11607-1), *Bao gói trang thiết bị y tế đã tiệt khuẩn – Phần 1: Yêu cầu đối với vật liệu, hệ thống bảo vệ vô khuẩn và hệ thống bao gói*
- [5] TCVN 7394-2 (ISO 11607-2), *Bao gói trang thiết bị y tế đã tiệt khuẩn – Phần 2: Yêu cầu đánh giá xác nhận đối với quá trình tạo hình, niêm kín và lắp ráp*
- [6] TCVN ISO 14001 (ISO 14001), *Hệ thống quản lý môi trường – Các yêu cầu và hướng dẫn sử dụng*
- [7] TCVN ISO 14040 (ISO 14040), *Quản lý môi trường. Đánh giá chu trình sống của sản phẩm. Nguyên tắc và khuôn khổ*
- [8] TCVN 8023 (ISO 14971), *Trang thiết bị y tế — Áp dụng quản lý rủi ro đối với trang thiết bị y tế*
- [9] ISO 17664, *Sterilization of medical devices — Information to be provided by the manufacturer for the processing of resterilizable medical devices (Tiệt khuẩn thiết bị y tế – Thông tin cung cấp bởi nhà sản xuất về việc xử lý thiết bị y tế có thể tiệt khuẩn lại)*
- [10] ISO 22442-1, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management (Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và dẫn xuất của chúng – Phần 1: Áp dụng quản lý rủi ro)*
- [11] ISO 22442-2, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling (Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và dẫn xuất của chúng – Phần 2: Kiểm soát nguồn gốc, thu gom và đóng gói)*
- [12] ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents (Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và dẫn xuất của chúng – Phần 3: Đánh giá xác nhận sự loại bỏ và/hoặc sự khử hoạt tính của vi rút và những tác nhân của bệnh não dạng bọt biển có thể dẫn truyền (TSE))*
- [13] ISO/IEC 90003, *Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software (Phần mềm kỹ thuật – Hướng dẫn áp dụng ISO 9001:2000 cho phần*

mềm máy tính)

- [14] IEC 61010-1, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use — Part 1: General requirements* (Yêu cầu an toàn đối với thiết bị điện để đo lường, kiểm soát và sử dụng trong phòng thí nghiệm – Phần 1: Yêu cầu chung)
- [15] IEC 61010-2-040, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use — Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials* (Yêu cầu an toàn đối với thiết bị điện để đo lường, kiểm soát và sử dụng trong phòng thí nghiệm – Phần 2-040: Yêu cầu riêng đối với máy tiệt khuẩn và máy giặt tẩy dùng để xử lý vật liệu thiết bị y tế)
- [16] ANSI/AAMI ST67, *Sterilization of health care products — Requirements for products labeled 'STERILE.'* AAMI, Arlington, VA 2006 (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Yêu cầu đối với sản phẩm ghi nhãn mang nhãn 'VÔ KHUẨN')
- [17] AAMI TIR16, *Process development and performance qualification for ethylene oxide sterilization — Microbiological aspects.* AAMI, Arlington, VA 2000 (Triển khai quá trình và xác nhận chất lượng tính năng đối với tiệt khuẩn bằng etylen oxit – Khía cạnh vi sinh vật)
- [18] ATEX Manufacturers Directive 94/9/EC, European Parliament and Council, 1994, as amended, 1994 [19] EN 556-1, *Sterilization of medical devices — Requirements for medical devices to be designated "STERILE" — Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices* (Tiệt khuẩn thiết bị y tế – Yêu cầu đối với thiết bị y tế được thiết kế 'VÔ KHUẨN' – Phần 1: Yêu cầu đối với trang thiết bị đã tiệt khuẩn)
- [20] Global Harmonization Task Force (GHTF) — Study Group 1 (SG1), *Document No. N029R11*, 2 Feb., 2002
- [21] *International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology* (TCVN 6165:1996 (VIM:1993) (Từ vựng quốc tế về Cơ sở và Thuật ngữ chung trong đo lường)