

**TCVN 7392-2 : 2009
ISO/TS 11135-2 : 2008**

Xuất bản lần 1

**TIỆT KHUẨN SẢN PHẨM CHĂM SÓC SỨC KHỎE –
ETYLEN OXIT –
PHẦN 2: HƯỚNG DẪN ÁP DỤNG
TCVN 7392-1 (ISO 11135-1)**

*Sterilization of health care products – Ethylene oxide –
Part 2: Guidance on the application of TCVN 7392-1 (ISO 11135-1)*

Mục lục

	Trang
Lời nói đầu	4
Lời giới thiệu	5
1 Phạm vi áp dụng	7
2 Tài liệu viện dẫn	7
3 Thuật ngữ và định nghĩa	8
4 Hệ thống quản lý chất lượng	9
5 Mô tả tác nhân tiết khuẩn.....	10
6 Mô tả quá trình và thiết bị	10
7 Xác định sản phẩm	13
8 Xác định quá trình.....	18
9 Đánh giá xác nhận.....	22
10 Theo dõi và kiểm soát thường quy	33
11 Tháo dỡ sản phẩm khỏi quá trình tiết khuẩn	36
12 Duy trì hiệu quả của quá trình	37
Phụ lục A (quy định) Xác định tỉ lệ gây chết của quá trình tiết khuẩn – Phương pháp tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm	41
Phụ lục B (quy định) Xác định thận trọng tỉ lệ gây chết của quá trình tiết khuẩn – Phương pháp tiếp cận khả năng hủy diệt	52
Thư mục tài liệu tham khảo	55

TCVN 7392-2 : 2009

Lời nói đầu

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

TCVN 7392-2 : 2009 hoàn toàn tương đương ISO 11135-2 : 2008 và bản Đính chính kỹ thuật 1 : 2009.

TCVN 7392-2 : 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

Tiêu chuẩn này mô tả một số phương pháp có thể được dùng để đạt được các yêu cầu trong TCVN 7392-1 (ISO 11135-1). Tài liệu này không được dùng như một bản liệt kê để đánh giá sự phù hợp với TCVN 7392-1 (ISO 11135-1), đúng hơn là được dùng để thúc đẩy sự hiểu biết và thống nhất việc triển khai thực hiện TCVN 7392-1 (ISO 11135-1) bằng cách cung cấp các giải thích và phương pháp hợp lý để đạt được sự phù hợp với các yêu cầu đã quy định. Tiêu chuẩn này làm nổi bật các khía cạnh quan trọng và cung cấp các ví dụ.

Tiêu chuẩn này đề cập đến tiệt khuẩn bằng etylen oxit (EO) trong công nghiệp và trong cả việc bố trí phương tiện chăm sóc sức khỏe, nó thừa nhận sự tương tự và khác biệt giữa hai ứng dụng.

Trong số các ứng dụng tương tự thì thường cần cho hệ thống chất lượng, đào tạo nhân viên, các biện pháp an toàn thích hợp. Sự khác biệt chủ yếu liên quan đến các điều kiện vật lý duy nhất và cấu tạo trong các phương tiện chăm sóc sức khỏe, và liên quan đến điều kiện ban đầu của trang thiết bị có thể sử dụng lại được đưa ra để tiệt khuẩn.

Phương tiện chăm sóc sức khỏe khác nhau do các nhà sản xuất thiết bị y tế thiết kế vật lý khu vực xử lý, thiết bị sử dụng và khả năng của người có đầy đủ các cấp độ đào tạo và kinh nghiệm. Chức năng ban đầu của phương tiện chăm sóc sức khỏe là cung cấp sự chăm sóc cho bệnh nhân; việc tái chế thiết bị y tế là một trong vô số các hoạt động được tiến hành để hỗ trợ chức năng đó.

Trong thuật ngữ điều kiện ban đầu của thiết bị y tế, nhà sản xuất thiết bị y tế thường tiệt khuẩn số lượng lớn trang thiết bị giống nhau được sản xuất từ vật liệu nguyên khai. Phương tiện chăm sóc sức khỏe, có trách nhiệm xử lý, chế biến thiết bị y tế mới và cả thiết bị y tế có thể sử dụng lại có mô tả khác nhau và có các mức vi sinh vật tạp nhiễm thay đổi. Vì vậy chúng được đối mặt với sự kiểm chứng bổ sung của việc làm sạch, đánh giá xác nhận, chuẩn bị và bao gói thiết bị y tế trước khi tiệt khuẩn. Trong tài liệu này, sự lựa chọn giữa các phương pháp tiếp cận và hướng dẫn cụ thể về phương tiện chăm sóc sức khỏe được nhận biết như vậy.

Nói chung, tiệt khuẩn bằng hơi nhiệt (cũng như tiệt khuẩn bằng hơi nước) là phương pháp được chọn đối với thiết bị y tế và cung cấp thiết bị y tế được tiệt khuẩn trong phương tiện chăm sóc sức khỏe. Tuy nhiên, khí EO và hỗn hợp của chúng là chất tiệt khuẩn hiệu quả chủ yếu được sử dụng cho thiết bị y tế nhạy cảm với nhiệt hoặc hơi ẩm mà không tiệt khuẩn được bằng hơi nước.

Để dễ dàng tham khảo, việc đánh số trong tiêu chuẩn này phù hợp với việc đánh số trong TCVN 7392-1 (ISO 11135-1).

Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Etylen oxit – Phần 2: Hướng dẫn áp dụng TCVN 7392-1 (ISO 11135-1)

*Sterilization of health care products – Ethylene oxide –
Part 2: Guidance on the application of TCVN 7392-1 (ISO 11135-1)*

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này cung cấp các hướng dẫn cho các yêu cầu trong TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007). Tiêu chuẩn này không nhắc lại các yêu cầu và không được dự kiến để sử dụng tách biệt.

Những loại trừ trong TCVN 7392-1 (ISO 11135-1) cũng áp dụng cho tiêu chuẩn này.

Để dễ tham khảo, việc đánh số điều trong tiêu chuẩn này tương ứng với việc đánh số điều trong TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007). Hướng dẫn thêm về các yêu cầu được nêu trong TCVN 7392-1 (ISO 11135-1) cũng bao gồm trong Phụ lục C của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007) và phải được sử dụng kết hợp với tiêu chuẩn này.

Tiêu chuẩn này dùng cho những người có hiểu biết cơ bản về nguyên tắc tiệt khuẩn bằng etylen oxit nhưng có thể cần giúp đỡ trong việc xác định cách tốt nhất để đáp ứng các yêu cầu quy định trong TCVN 7392-1 (ISO 11135-1). Tiêu chuẩn này không dùng cho những người thiếu hiểu biết cơ bản về nguyên tắc tiệt khuẩn bằng etylen oxit.

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 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007) *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*

TCVN 7392-2 : 2009

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 11138-2:2006, *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 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)*

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Tiêu chuẩn này sử dụng các thuật ngữ và định nghĩa trong TCVN 7392-1 (ISO 11135-1) và các thuật ngữ, định nghĩa sau:

3.1

Vật lót (dunnage)

Vật liệu dùng để làm giả tất cả hoặc một bộ phận của khối tiệt khuẩn.

3.2

Phương tiện chăm sóc sức khỏe (health care facility)

Tập hợp các yếu tố thiết bị vật lý dùng để hỗ trợ việc phân phối các dịch vụ cụ thể liên quan đến sức khỏe.

3.3

Nhóm xử lý (processing group)

Tập hợp sản phẩm hoặc họ sản phẩm mà có thể được tiệt khuẩn trong cùng một quá trình tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH: Tất cả các sản phẩm trong nhóm phải được xác định là có kiểm chứng cho quá trình tiệt khuẩn bằng hoặc ít hơn kiểm chứng cho thiết bị trong nhóm đó.

3.4

Họ sản phẩm etylen oxit (EO product family)

Tập hợp sản phẩm được xác định là tương tự hoặc tương đương đối với mục đích đánh giá xác nhận.

3.5

Thiết bị y tế có thể sử dụng lại (re-usable medical device)

Thiết bị y tế được nhà sản xuất thiết kế hoặc dự định là phù hợp với việc xử lý lại hoặc sử dụng lại.

CHÚ THÍCH: Đây không phải là thiết bị y tế mà nhà sản xuất thiết kế hoặc dự định chỉ sử dụng một lần.

3.6

Thiết bị y tế sử dụng một lần (single use medical device)

Thiết bị y tế được nhà sản xuất thiết kế hoặc dự định chỉ sử dụng một lần.

3.7

Chuyên gia tiệt khuẩn (sterilization specialist)

Người có hiểu biết về công nghệ tiệt khuẩn đang được sử dụng và tác động của chúng với vật liệu và vi sinh vật.

CHÚ THÍCH: Mức độ hiểu biết này phải bao gồm cả thực hành và lý thuyết, đồng thời là người không cần phải hướng dẫn các nguyên tắc cơ bản về kỹ thuật.

4 Hệ thống quản lý chất lượng

4.1 Tài liệu

4.1.1 Không có hướng dẫn.

4.1.2 Không có hướng dẫn.

4.2 Trách nhiệm quản lý

4.2.1 Mỗi tổ chức cần thiết lập các quy trình để xác định nhu cầu đào tạo và đảm bảo rằng tất cả nhân viên đã được đào tạo thực hiện đầy đủ trách nhiệm được giao.

4.2.2 Không có hướng dẫn.

4.3 Thực hiện sản phẩm

TCVN 7392-2 : 2009

4.3.1 Quy trình mua bán phương tiện chăm sóc sức khỏe cần đảm bảo rằng các thiết bị y tế có thể sử dụng lại được cung cấp những chỉ dẫn đã được đánh giá xác nhận đối với việc làm sạch, tẩy rửa, tiệt khuẩn và thông khí như quy định trong ISO 17664.

4.3.2 Đối với các phương tiện không hoàn toàn phù hợp với TCVN/ISO 13485 (ISO 13485), chẳng hạn như phương tiện chăm sóc sức khỏe, các quy trình nhận dạng sản phẩm và duy trì việc truy tìm nguồn gốc cần bao gồm việc ghi nhãn của mỗi hạng mục hoặc bao gói trước khi tiệt khuẩn bằng thiết bị nhận dạng kiểm soát lô bao gồm các thông tin sau:

- a) nhận dạng hay mã máy tiệt khuẩn;
- b) ngày tiệt khuẩn;
- c) số chu trình (tức là: chu trình chạy trong ngày hoặc của máy tiệt khuẩn).

Khuyến cáo rằng nhận dạng của người lắp ráp bao gói cũng được tính đến trên thiết bị nhận dạng, cho phép điều tra thêm nữa nếu một vấn đề nảy sinh.

Rất nhiều thông tin nhận dạng cho phép nhân viên khôi phục lại được các mục trong trường hợp nhớ lại và truy nguyên các vấn đề liên quan đến nguồn gốc của chúng.

4.3.3 Không có hướng dẫn.

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

Không có hướng dẫn.

5 Mô tả tác nhân tiệt khuẩn

5.1 Chất tác nhân khuẩn

EO là một khí có khả năng thâm nhập cao, có thể thấm được qua hầu hết các loại vật liệu bao gói và vật liệu polyme. Thành phần được công nhận rộng rãi bao gồm 100 % EO pha trộn với dioxit cacbon hoặc nitơ. Điều kiện bảo quản cần theo khuyến cáo của nhà sản xuất EO và các quy định hiện hành.

5.2 Hiệu quả của chất diệt khuẩn

Không có hướng dẫn.

5.3 Ảnh hưởng của vật liệu

Không có hướng dẫn.

5.4 Xem xét môi trường

5.4.1 EO thì có tính độc, dễ cháy và nổ; do vậy cần hết sức thận trọng khi bảo quản, đóng gói và sử dụng chúng.

5.4.2 Khí phát ra cần được phun qua một hệ thống xử lý khí EO, như máy oxi hóa xúc tác, máy lọc hơi axit ẩm hoặc máy oxi hóa nhiệt.

Khi chọn một chất pha loãng, việc rút hết ôzôn tiềm năng nên được cân nhắc.

6 Mô tả quá trình và thiết bị

Trong phương tiện chăm sóc sức khỏe, mô tả quá trình và thiết bị nói chung là trách nhiệm của nhà sản xuất máy tiệt khuẩn. Việc quản lý phương tiện chăm sóc sức khỏe cần phải kiểm soát tại chỗ để đảm bảo rằng việc mua sắm các thiết bị phù hợp với quy định hiện hành của quốc gia, vùng và địa phương, và phù hợp với các sản phẩm dùng để tiệt khuẩn. Việc quản lý phương tiện chăm sóc sức khỏe cần đảm bảo rằng phương tiện có các thiết bị cần thiết để vận hành thiết bị tiệt khuẩn và để đạt được sự tiệt khuẩn thiết bị y tế.

6.1 Mô tả quá trình

Không có hướng dẫn.

6.2 Mô tả thiết bị

6.2.1 Các yếu tố sau đây cần được xem xét khi mô tả thiết bị:

Mô tả thiết bị tiền điều hòa

Việc tiền điều hòa có thể được thực hiện trong khu vực tiền điều hòa riêng biệt (khoang, phòng nhỏ, buồng). Khu vực tiền điều hòa (nếu sử dụng) cần phải có khả năng thực hiện và theo dõi như sau:

- hệ thống lưu thông không khí: lưu thông không khí đủ để đảm bảo tính đồng nhất về nhiệt độ và độ ẩm trong không gian có thể sử dụng được, và để đảm bảo tính đồng nhất được duy trì trong buồng hoặc khoang đã được chất tải đầy;
- thiết bị phát hiện luồng khí, hệ thống báo động hoặc dụng cụ chỉ thị theo dõi hệ thống lưu thông để đảm bảo sự phù hợp đối với dung sai xác định trước;
- phương tiện theo dõi nhiệt độ và độ ẩm;
- phương tiện kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm;

TCVN 7392-2 : 2009

CHÚ THÍCH: Hệ thống điều khiển bộ cảm biến nhiệt độ và độ ẩm có thể dùng các bộ cảm biến dư để xác định nhiệt độ và độ ẩm trong buồng.

- đồng hồ thời gian hoặc phương tiện khác để ghi thời gian chất tải vào và dỡ tải ra khỏi khu vực tiền điều hòa, nếu áp dụng.

Mô tả thiết bị khoang tiệt khuẩn

Khoang tiệt khuẩn cần phải có khả năng thực hiện và theo dõi như sau:

- phương tiện theo dõi áp suất, nhiệt độ và độ ẩm trong khoang (khi bộ sung độ ẩm được kiểm soát bằng số đọc của bộ cảm biến);
- phương tiện theo dõi áp suất, nhiệt độ và độ ẩm trong khoang, khi bộ sung độ ẩm được kiểm soát bằng số đọc của bộ cảm biến [khi bộ cảm biến được đặt cố định trên thiết bị, đảm bảo rằng sự tương quan được thực hiện trong khi xác nhận chất lượng lắp đặt (IQ) hoặc xác nhận chất lượng vận hành (OQ) tại vị trí lạnh nhất];
- nếu sử dụng tháo dỡ theo thông số, thiết bị đo dùng để phân tích trực tiếp độ ẩm trong khi điều hòa và nồng độ EO trong khoảng thời gian tiếp xúc với chất tiệt khuẩn;
- kiểm soát hệ thống nhận khí EO vào khoang. Điều này có thể được thực hiện bằng cách đo nhiệt độ của khí EO lưu chuyển từ thiết bị làm bay hơi đến khoang máy tiệt khuẩn hoặc theo dõi sự tăng áp suất trong khi bơm khí EO. Hệ thống này có thể kiểm soát nồng độ EO trong khoảng thời gian tiếp xúc với chất tiệt khuẩn.

Mô tả thiết bị thông khí

Khu vực thông khí (khoang, phòng nhỏ hoặc buồng) có thể được sử dụng để loại bỏ dư lượng EO ra khỏi sản phẩm/bao gói. Tính thống nhất về nhiệt độ, thành phần không khí sạch và tái lưu thông không khí trên toàn khu vực là quan trọng để đảm bảo các kết quả ổn định và tái lập. Khu vực thông khí cần phải như sau:

- thiết bị phát hiện luồng khí, hệ thống báo động hoặc dụng cụ chỉ thị theo dõi hệ thống xử lý không khí để đảm bảo rằng thiết bị thông khí vận hành trong phạm vi các thông số đã được quy định và duy trì luồng khí thích hợp trong buồng hoặc khoang đã chất tải đầy đủ;
- thiết bị tái lưu thông không khí;
- phương tiện theo dõi nhiệt độ buồng;
- phương tiện kiểm soát nhiệt độ buồng.

Trước khi chuyển sản phẩm khỏi máy tiệt khuẩn, cần đề phòng để bảo đảm nhân viên vận hành không tiếp xúc với EO ở mức độ cao do việc thải khí của khối tải.

Quy định kỹ thuật của thiết bị cần được xem xét để đảm bảo đáp ứng quy định hiện hành và yêu cầu an toàn, yêu cầu kỹ thuật phù hợp, các dịch vụ và các bộ phận cần thiết để vận hành sẵn sàng sử dụng.

6.2.2 Làm ẩm bằng cách bơm hơi nước được yêu cầu trong TCVN 7392-1 (ISO 11135-1), vì máy giữ độ ẩm vận hành như một bình phun sương bằng cách phân tán nước không được đun nóng (ví dụ: máy giữ độ ẩm hình đĩa tự xoay tròn và máy khí dung) có thể là nguồn lây nhiễm vi khuẩn mạnh.

6.2.3 Không có hướng dẫn.

6.2.4 Nếu không phát hiện được sự cố về chức năng kiểm soát hoặc theo dõi thì khối tiệt khuẩn có thể được tháo dỡ mà không cần phải đáp ứng các thông số xử lý đã yêu cầu. Để tránh điều này xảy ra, nói chung thường có các bộ cảm biến dự dõ cho các thông số tới hạn của quá trình. Những lựa chọn chung cho việc sử dụng các bộ cảm biến dự dõ này bao gồm:

- a) sử dụng một bộ cảm biến để kiểm soát và bộ cảm biến khác cho việc theo dõi và báo cáo;
- b) sử dụng hai bộ cảm biến hoặc giá trị trung bình của chúng cho cả việc theo dõi và kiểm soát, hệ thống này cần để phát sinh một điều kiện lỗi tự động nếu sự khác biệt giữa hai bộ cảm biến vượt quá một giá trị đã được xác định;
- c) sử dụng bộ cảm biến phần tử kép cho cả việc theo dõi và kiểm soát, hệ thống này cần phát sinh một điều kiện lỗi tự động nếu sự khác biệt giữa hai phần tử vượt quá một giá trị đã được xác định.

7 Xác định sản phẩm

7.1 Quy định chung

Xác định sản phẩm bao gồm sự dẫn chứng bằng các thông tin thiết yếu về thiết bị y tế được tiệt khuẩn (tức là sản phẩm mới hoặc có thay đổi).

7.1.1 Xác định sản phẩm đối với một thiết bị y tế bao gồm chính thiết bị y tế, bao gói ban đầu chứa thiết bị và các phụ kiện bất kỳ, tài liệu hướng dẫn hoặc các chi tiết khác có trong bao gói ban đầu. Xác định sản phẩm cũng bao gồm mô tả về chức năng dự kiến của thiết bị y tế, quy trình sản xuất và tiệt khuẩn có sẵn. Quá trình xác định sản phẩm cũng cần xem xét cho dù đây là thiết kế mới hay là một phần của họ sản phẩm EO đang tồn tại.

Những điểm sau đây cần phải được coi như là một phần của xác định sản phẩm:

- a) mô tả vật lý của thiết bị y tế (thành phần và hình dạng);
- b) dự định sử dụng thiết bị y tế;

TCVN 7392-2 : 2009

- c) dù thiết bị y tế được dùng để sử dụng một lần hoặc để sử dụng nhiều lần;
- d) đặc trưng thiết kế ảnh hưởng đến sự chọn lựa quá trình tiệt khuẩn (ví dụ: pin, sợi quang học, chip máy tính);
- e) điều kiện vật liệu thô/sản xuất mà có thể ảnh hưởng đến chất lượng vi sinh vật (ví dụ vật liệu có nguồn gốc tự nhiên).
- f) mức đảm bảo vô khuẩn được yêu cầu (SAL);
- g) bao gói;
- h) mẫu chất tải; yêu cầu đối với khối tải cụ thể hoặc mẫu chất tải được trộn lẫn, hoặc phạm vi mẫu chất tải có thể chấp nhận;
- i) tính tương thích với khí hoặc hỗn hợp khí của chất tiệt khuẩn và các điều kiện xử lý EO (quá trình tiền điều hòa, tiệt khuẩn và thông khí).

7.1.2 Cần thực hiện xem xét kỹ thuật để so sánh sản phẩm mới hoặc có thay đổi với thiết bị kiểm chứng của sản phẩm và/hoặc quá trình đã được đánh giá xác nhận mà được dùng để đánh giá xác nhận quá trình EO đang tồn tại. Cấu trúc và hình dạng của sản phẩm mới hoặc có thay đổi phải được kiểm tra cẩn thận đối với bất kỳ đặc điểm nào có thể gây cản trở hiện thời đến sự xâm nhập của EO, hơi nóng hoặc độ ẩm. Đối với các nhà sản xuất thiết bị y tế, sự so sánh này cũng có thể bao gồm cả việc kiểm tra các yếu tố mà có thể ảnh hưởng đến vi sinh vật tạp nhiễm ban đầu trên sản phẩm, bao gồm vị trí của phương tiện sản xuất, loại vật liệu thô được sử dụng, các nguồn của vật liệu này và phương pháp sản xuất. Đối với sản phẩm có thể sử dụng lại, sự so sánh này cần bao gồm cả sự đánh giá tính hiệu quả của việc làm sạch sản phẩm này.

Nếu một sản phẩm mới hoặc có thay đổi được chứng minh là tương đương với thiết bị y tế hoặc PCD hiện có về đặc trưng tiệt khuẩn đã biết của chúng, thì sản phẩm mới hoặc có thay đổi có thể được coi như là một phần của họ sản phẩm EO hoặc nhóm xử lý.

CHÚ THÍCH: AAMI TIR28^[10] là một hướng dẫn sử dụng về việc giảm thiểu rủi ro của việc đưa sản phẩm mới hoặc có thay đổi mà hiện có kiểm chứng đối với chu trình tiệt khuẩn nhiều hơn sản phẩm đã được đánh giá xác nhận trước đó.

Các câu hỏi sau đây cần được xem xét như một phần của việc xem xét kỹ thuật. Khi trả lời bất cứ câu hỏi nào sau đây là "có", có thể cần xác định việc đánh giá xác nhận thêm sản phẩm mới hoặc có thay đổi nếu khó tiệt khuẩn hơn sản phẩm đã được đánh giá xác nhận trước đó:

- a) Đối với sản phẩm đã được đánh giá xác nhận trước đó, sản phẩm mới hoặc có thay đổi:
 - 1) có nhiều ngách nhỏ hoặc khoang bên trong;
 - 2) có khe hở ít hơn;
 - 3) có nhiều mặt bên trong;

- 4) có nhiều bề mặt liên kết;
 - 5) có nhiều nắp;
 - 6) có lumen dài hoặc hẹp hơn;
 - 7) bao gồm những thay đổi hoặc khác biệt mà có thể giảm bớt được sự chuyển tải hơi nóng, hơi ẩm hoặc khí của chất tiết khuẩn;
 - 8) có số lượng vi sinh vật tạp nhiễm hoặc sức kháng đáng kể cao hơn sức kháng của sản phẩm đối chứng (do điều kiện sản xuất, xử lý, làm sạch hoặc vật liệu được sử dụng) hoặc
 - 9) chứa vật liệu hoặc kết cấu có thể bị ảnh hưởng bất lợi bởi phương pháp xử lý hoặc tiết khuẩn đã được đề xuất?
- b) Đối với sản phẩm đã được đánh giá xác nhận trước đó, bao gói sản phẩm mới hoặc có thay đổi:
- 1) có bất cứ thay đổi trong các yếu tố bao gói, bao gồm cả tài liệu hướng dẫn hoặc rào cản bảo vệ;
 - 2) có bất cứ rào cản bảo vệ không thấm nước bổ sung, ví dụ: thùng chứa, hộp, khuôn mà sẽ hạn chế hoặc gây cản trở sự thâm nhập hoặc sự thoát ra của chất tiết khuẩn hoặc độ ẩm;
 - 3) có thay đổi về tính chất xốp của vật liệu bao gói (ví dụ: khối lượng cơ bản, lớp phủ ngoài, cách xử lý – chất dính hoặc lớp phủ trên giấy);
 - 4) có sự giảm sút trong khu vực bề mặt của vật liệu đang thông khí hoặc khoảng không gian ở dưới, ví dụ: sự gắn dây băng hoặc nhãn thứ hai, thay đổi kích thước của nhãn;
 - 5) sự tăng mức vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm hoặc
 - 6) thay đổi số lượng lớp rào cản?
- c) Đối với sản phẩm đã được đánh giá xác nhận trước đó, hình dạng khối tải của sản phẩm mới hoặc có thay đổi:
- 1) có khác biệt đáng kể giữa hình dạng của khối tải đã được đánh giá xác nhận với khối tải đối chứng;
 - 2) có khác biệt đáng kể về số lượng vật liệu hấp thụ;
 - 3) có khác biệt đáng kể về khối lượng riêng so với khối tải đối chứng hoặc
 - 4) có khác biệt đáng kể về thể tích tổng khối tải?

7.1.3 Không có hướng dẫn.

TCVN 7392-2 : 2009

7.1.4 Không có hướng dẫn.

7.1.5 Cách được dùng để chứng minh sự tương đương là so sánh tỉ lệ tương đối sự khử hoạt tính của các BI được đặt trong vị trí khó tiệt khuẩn nhất bên trong sản phẩm mới hoặc có thay đổi với sản phẩm đã được đánh giá xác nhận trước đó khi cho cả hai tiếp xúc với chu trình phân đoạn.

PCD là một thiết bị hoặc một loạt thử nghiệm để kiểm chứng vi sinh vật được định vị. Ví dụ về các cách nghiên cứu PCD để sử dụng trong việc chứng minh sự tương đương bao gồm, nhưng không hạn chế với:

- sự sắp xếp việc kiểm chứng vi sinh vật giữa các vòng đai, vùng, vòng dây hoặc gân của nắp xi lanh;
- sự sắp xếp việc kiểm chứng vi sinh vật vào giữa lumen của ống được liên kết lại bằng cách sử dụng tác nhân kết dính làm dung môi hoặc một sự kết nối để khôi phục tính nguyên vẹn của sản phẩm;
- sự sắp xếp việc kiểm chứng vi sinh vật trong một bề mặt chung;
- sự sắp xếp việc kiểm chứng vi sinh vật trong một loạt vỏ bao hoặc đóng gói;

Khuyến cáo sử dụng các phương tiện chăm sóc sức khỏe để thiết kế PCD khác nhau.

CHÚ THÍCH 1: Để có thông tin thêm xem EN 1422^[13], ANSI/AAMI ST4^[11] và AS/NZS 4187^[12].

Để chuẩn bị PCD, kiểm chứng vi sinh vật có thể được tiêm chủng trực tiếp hoặc gián tiếp vào sản phẩm. Tiêm chủng trực tiếp được thực hiện bằng cách bơm hỗn dịch bào tử lên sản phẩm. Tiêm chủng gián tiếp được thực hiện bằng cách đặt một chất mang đã được tiêm chủng vào trong bao gói hoặc trong/trên sản phẩm.

Những cách khác nhau để chuẩn bị một PCD được liệt kê dưới đây:

- *Sản phẩm đã được tiêm chủng*: sản phẩm được tiệt khuẩn bằng cách chuẩn bị PCD và được tiêm chủng trực tiếp hoặc gián tiếp;
- *Sản phẩm mô phỏng đã được tiêm chủng*: sản phẩm mô phỏng được dùng để chuẩn bị PCD và được tiêm chủng trực tiếp hoặc gián tiếp. Sản phẩm mô phỏng bao gồm các phần của một thiết bị y tế hoặc sự kết hợp của các thành phần đại diện cho việc kiểm chứng lớn nhất cho quá trình, trong khi vẫn đại diện thích hợp cho tất cả sản phẩm trong họ sản phẩm EO.
- *Vật mang đã được tiêm chủng*: một vật mang, ví dụ một mảnh giấy, đĩa hoặc chất nền được dùng để chuẩn bị PCD và được tiêm chủng trực tiếp. Sức kháng của vật mang đã được tiêm chủng cần tương quan với sức kháng của sản phẩm đã được tiêm chủng, sản phẩm mô

phòng hoặc sản phẩm tự nhiên sử dụng vật mang đã được tiêm chủng trong việc xác định khả năng gây chết của quá trình.

CHÚ THÍCH 2: Việc tiêm chủng hỗn dịch bào tử có thể dẫn đến sức kháng của sản phẩm được tiêm chủng có thể thay đổi do hiện tượng bề mặt, các yếu tố môi trường khác và sự hút giữ của các bào tử trên hoặc trong sản phẩm. Vì vậy, điều quan trọng là phải cung cấp lý do khoa học hoặc đánh giá xác nhận đối với thực tiễn này để đảm bảo sức kháng của sản phẩm mô phỏng đã được tiêm chủng thì tương quan hợp lý với sản phẩm tự nhiên. Sự khôi phục lại chất để tiêm chủng cũng phải được đánh giá nếu sức kháng được đo bằng các phương pháp kỹ thuật đếm trên tấm đĩa. Xem Gills và Schmidt^[14], West^[22], and ISO 11737-1 để có thông tin bổ sung.

7.2 An toàn và tính năng của sản phẩm

7.2.1 Chứng minh rằng quá trình tiệt khuẩn đã được quy định không ảnh hưởng đến việc thực hiện chức năng đúng của sản phẩm có thể được thực hiện bằng các thử nghiệm chức năng, hoặc các thử nghiệm thích hợp khác trên thiết bị y tế và bao gói tiệt khuẩn tiếp theo. Những thử nghiệm này có thể thấy từ việc kiểm tra đơn giản bằng mắt thường đến một loạt những thử nghiệm chuyên môn.

Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến an toàn, chất lượng hoặc tính năng bao gồm:

- a) những thay đổi áp suất của chu trình có thể ảnh hưởng đến tính nguyên vẹn của niêm kín;
- b) tác động của thời gian tiếp xúc với EO, nhiệt độ, độ ẩm và bất cứ khí trơ nào có trong hỗn hợp pha trộn dùng để tiệt khuẩn, nếu có;
- c) bao gồm các nguyên liệu mới được biết là giữ lại dư lượng EO cao hơn;
- d) đặc trưng của việc đóng gói;
- e) sự có mặt của chất bôi trơn, đặc biệt là trong các khu vực trên bề mặt liên kết;
- f) cho dù thiết bị y tế yêu cầu không lắp ráp hoặc làm sạch;
- g) những nguy hiểm về an toàn (ví dụ: vật liệu có thể chiết, hoặc pin hoặc chất lỏng được gắn kín có thể bị rò rỉ hoặc nổ);
- h) số lượng chu trình tiệt khuẩn.

Thiết bị y tế chứa một nguồn đánh lửa tiềm tàng (ví dụ: pin) phải được tiệt khuẩn bằng cách sử dụng một quá trình không chứa hỗn hợp EO gây nổ trong bất cứ bộ phận nào của chu trình.

7.2.2 Nếu nhiều chu trình tiệt khuẩn được cho phép, việc đánh giá xác nhận sản phẩm cần bao gồm cả về an toàn sinh học.

Đối với thiết bị y tế có thể sử dụng lại, hướng dẫn về việc tái xử lý của nhà sản xuất cần có sẵn và như sau: Các hướng dẫn cần bao gồm các thông số tiệt khuẩn đã được khuyến cáo và giới hạn số chu trình tiệt khuẩn. Việc thử nghiệm và kiểm tra phải được thực hiện để đánh giá chức năng của thiết bị y tế có thể sử dụng lại sau tiệt khuẩn, nếu có. Các công bố của nhà sản xuất

TCVN 7392-2 : 2009

thiết bị y tế về số chu trình được phép cần được xem xét là tối đa. Một hệ thống phải được đưa vào sử dụng, sẽ cung cấp thông báo nếu đạt được số chu trình tối đa.

CHÚ THÍCH: Xem ISO 17664 để có thêm thông tin.

7.2.3 Không có hướng dẫn.

7.2.4 Sự thông khí thích hợp là điều cần thiết để kiểm soát dư lượng EO trong thiết bị y tế sau khi xử lý EO. Nếu thông tin liên quan đến thời gian thông khí cho một thiết bị y tế không có sẵn từ nhà sản xuất, phương tiện chăm sóc sức khỏe cần thiết lập thời gian thông khí cho trang thiết bị đó. Bằng cách sử dụng dữ liệu hoặc kiến thức về sản phẩm, vật liệu và thiết kế chúng, thời gian thông khí cần được thiết lập dựa trên sản phẩm hoặc thiết bị y tế khó thông khí nhất. Điều đó thì không khả thi để kiểm tra dư lượng trên mỗi hạng mục riêng biệt đã được tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH: Xem TCVN 7391-7 (ISO 10993-7)^[1] để có thêm thông tin.

7.3 Chất lượng vi sinh vật

7.3.1 Không có hướng dẫn.

7.3.2 Trong các phương tiện chăm sóc sức khỏe, chú trọng đến chất lượng vi sinh vật sẽ gồm có các quy trình nghiêm ngặt đối với việc chọn lựa và xử lý được sử dụng, và đối với đánh giá xác nhận và kiểm soát các quá trình làm sạch đối với thiết bị y tế có thể sử dụng lại theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH: Xem ISO 17664 và ISO 15883^{[5],[6],[7],[8]} để có thêm thông tin.

7.4 Tài liệu

Trong khi hoàn thành việc xác định sản phẩm, những điều sau đây cần phải lập thành văn bản:

- a) Quy định kỹ thuật tiệt khuẩn đối với sản phẩm. Quy định kỹ thuật này cần mô tả đầy đủ hình dạng sản phẩm và nó được thể hiện như thế nào đối với quá trình EO (bao gói và hình dạng khối tải). Quy định kỹ thuật cũng phải bao gồm hoặc viện dẫn SAL đã được yêu cầu, cũng như bằng chứng hay sự đánh giá về tính tương thích của sản phẩm với quá trình.
- b) Kết quả của việc so sánh giữa sản phẩm mới hoặc có thay đổi với (các) sản phẩm đã được đánh giá xác nhận đang tồn tại. Kết quả này cần chứng minh rõ ràng rằng sự phức tạp của sản phẩm, vật liệu, bao gói và hình dạng khối tải đã được đánh giá.
- c) Bằng chứng hoặc sự đánh giá về vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm và sức kháng của chúng liên quan đến chất chỉ thị sinh học (BI).
- d) Kết luận đã lập thành văn bản rằng sản phẩm mới hoặc có thay đổi thì phù hợp để chấp nhận vào họ/nhóm xử lý sản phẩm EO cụ thể, được viện dẫn trong nghiên cứu đánh giá hiện

hành để đạt được SAL đã được quy định. Kết luận này nên bao gồm hoặc viện dẫn bất cứ kết quả từ thử nghiệm bổ sung được thực hiện để bổ sung cho nghiên cứu đánh giá xác nhận hiện có và bất cứ việc thử nghiệm thêm được thực hiện để xác nhận/xác nhận chất lượng đối với tháo dỡ sản phẩm thường quy khỏi chu trình đã được đánh giá xác nhận hiện có (tức là thử nghiệm dư lượng, thử nghiệm chức năng).

Những tài liệu làm bằng chứng phải:

- 1) được chuyên gia tiệt khuẩn và các cá nhân khác phê chuẩn khi thực hiện kiểm soát sự thay đổi thông thường trong tổ chức yêu cầu;
- 2) được lưu giữ trong khoảng thời gian ít nhất bằng thời gian sử dụng thiết bị y tế hoặc ít nhất bằng thời gian do cơ quan có thẩm quyền hoặc các điều khoản yêu cầu, chọn khoảng thời gian dài hơn.
- 3) có thể lấy lại được.

8 Xác định quá trình

8.1 Trong khi xác định quá trình, nhà sản xuất sẽ sử dụng thử nghiệm vi sinh vật và các công cụ phân tích khác để hỗ trợ việc thiết lập một quá trình tiệt khuẩn thích hợp đối với thiết bị y tế. Đối với thiết bị y tế có thể sử dụng lại sẽ được tái xử lý để sử dụng trong phương tiện chăm sóc sức khỏe, nhà sản xuất phải cung cấp các hướng dẫn về việc tái xử lý đã được đánh giá xác nhận, điều này một phần được dựa trên việc xác định quá trình. Sau đó là trách nhiệm đối với phương tiện chăm sóc sức khỏe để xem xét tài liệu này và xác nhận rằng có thể làm theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị y tế bằng cách sử dụng thiết bị và chu trình tiệt khuẩn riêng của họ. Trước khi mua một thiết bị y tế có thể đã được tiệt khuẩn bằng EO, quy trình mua bán phương tiện chăm sóc sức khỏe cần yêu cầu hướng dẫn về việc tái xử lý đã được đánh giá xác nhận để xác nhận rằng trang thiết bị tương thích với thiết bị và quá trình tiệt khuẩn mà phương tiện đang sử dụng. Xem ISO 17664.

Nếu nhà sản xuất thiết bị y tế hoặc bao gói cung cấp các hướng dẫn về việc tái xử lý không đủ cụ thể hoặc không thích hợp (ví dụ quá trình EO với 100 % EO, trong khi phương tiện chăm sóc sức khỏe sử dụng một dung dịch pha trộn), phương tiện cần thực hiện sự đánh giá xác nhận hoặc đánh giá sự phù hợp theo phương pháp tái xử lý riêng của chúng, dựa vào dữ liệu về hiệu quả của vật liệu và hướng dẫn về việc tái xử lý đối với trang thiết bị khác. Nếu phương tiện chăm sóc sức khỏe không thể đánh giá xác nhận sản phẩm hoặc đánh giá sự phù hợp theo phương pháp tái xử lý của chúng, thì không cần tái xử lý thiết bị y tế.

8.2 Nghiên cứu khoang máy tiệt khuẩn/phát triển thường là một bình nhỏ hơn máy tiệt khuẩn sản phẩm và được sử dụng để thực hiện các nghiên cứu hỗ trợ đánh giá xác nhận.

TCVN 7392-2 : 2009

Xác định quá trình có thể được thực hiện trong một khoang nghiên cứu máy tiệt khuẩn/phát triển miễn là thiết bị này đã trải qua các hoạt động IQ và OQ. Điều này không được chứng thực bởi xác nhận chất lượng tính năng (PQ) trong một khoang sản phẩm để xác minh rằng chu trình đạt được sản phẩm thỏa mãn trong điều kiện an toàn, chất lượng và tính năng.

8.3 Các thông số của quá trình tiệt khuẩn được thiết lập bao gồm (xem C.8 của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007):

- a) điểm và phạm vi đặt nhiệt độ trong buồng tiền điều hòa (nếu sử dụng);
- b) điểm và phạm vi đặt độ ẩm tương đối trong buồng tiền điều hòa (nếu sử dụng);
- c) điểm và phạm vi đặt nhiệt độ trong khoang tiệt khuẩn;
- d) điểm và phạm vi đặt độ ẩm tương đối trong khoang tiệt khuẩn;
- e) phạm vi nhiệt độ và độ ẩm tương đối trong khối tải;
- f) điểm và phạm vi đặt nồng độ khí trong khoang tiệt khuẩn (nếu thiết bị phân tích khí có thể có sẵn trên khoang phát triển);
- g) thời gian dừng lại đều đặn của khí;
- h) điểm và phạm vi đặt nhiệt độ trong buồng thông khí (nếu sử dụng);
- i) thông số dòng không khí;
- j) làm sạch không khí trong khoang trước khi chuyển khối tải ra khỏi khoang tiệt khuẩn (nếu sử dụng).

CHÚ THÍCH: Để tham khảo sự phát triển của quá trình tiệt khuẩn, Phụ lục A và B của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007) cung cấp các yêu cầu để xác định khả năng gây chết của chu trình.

8.4 Không có hướng dẫn.

8.5 Không có hướng dẫn.

8.6 Một số phương pháp tiếp cận có thể được sử dụng để xác định sự phù hợp của BI.

- a) Một trong những phương pháp tiếp cận là sử dụng lý do mà hầu hết các vi sinh vật được tìm thấy trên sản phẩm có sức kháng kém hơn *Bacillus atrophaeus*. Phương pháp tiếp cận này có thể được sử dụng trong các trường hợp mà:
 - 1) sử dụng BI theo Điều 5 và 9.5 của ISO 11138-2006;
 - 2) vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm ổn định, và không có khả năng chứa các vi sinh vật có sức kháng cao.

Trong phương pháp tiếp cận này, ước lượng và đánh giá vi sinh vật tạp nhiễm cần được thực hiện theo ISO 11737-1. Xu hướng dữ liệu cần có sẵn và chứng minh được tính ổn định của vi sinh vật tạp nhiễm về số lượng và kiểu sinh vật.

- b) Phương pháp tiếp cận khác để chứng minh sự phù hợp của BI là để đảm bảo rằng BI biểu thị sự kiểm chứng đối với quá trình tiệt khuẩn bằng hoặc lớn hơn là của vi sinh vật tạp nhiễm. Điều này có thể được chứng minh bằng thử nghiệm sự vô khuẩn của sản phẩm và BI bằng cách sử dụng chu trình phân đoạn. Các kết quả nghiên cứu này cần cung cấp một giá trị trung bình của việc so sánh khả năng gây chết bằng cách sử dụng dữ liệu sống sót từ thử nghiệm vô khuẩn.
- c) Phương pháp tiếp cận thứ ba có thể được áp dụng trong trường hợp mà vi sinh vật tạp nhiễm được xem xét để đưa ra sự kiểm chứng bằng hoặc lớn hơn BI đã được sử dụng, dựa vào số lượng hoặc kiểu vi sinh vật, hoặc sử dụng BI có quần thể thấp hơn quần thể đã được yêu cầu trong 9.3 của ISO 11138-2:2006.

Trong trường hợp này, ước lượng và đánh giá vi sinh vật tạp nhiễm phải thực hiện theo ISO 11737-1.

Sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm và chất chỉ thị sinh học (BI) cần được so sánh bằng chu trình chạy thử tại những thời điểm tiếp xúc đã chọn. Sự so sánh về sức kháng có thể dựa vào phương pháp liệt kê trực tiếp và phương pháp phân số âm.

Nếu có dấu hiệu cho thấy sự kiểm chứng được sắp đặt bởi vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm vượt quá của BI (tức là nếu BI không phù hợp), một trong những cách sau có thể được sử dụng:

- 1) chọn một BI có quần thể cao hơn;
- 2) sản phẩm có thể được tiền xử lý trước khi tiệt khuẩn để giảm số lượng vi sinh vật tạp nhiễm;
- 3) sản phẩm, quá trình hoặc cả hai có thể được đánh giá xác nhận để xác định xem làm thế nào để giảm bớt số lượng hoặc sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm (ví dụ: bằng cách thay đổi các nguyên liệu thô hoặc quá trình sản xuất đã sử dụng, bằng cách cải thiện môi trường sản xuất hoặc bằng cách sửa đổi thiết kế sản phẩm).

Nếu 1), 2) hoặc 3) được sử dụng, điều đó thì quan trọng để xác minh tính hiệu quả của các thay đổi.

Thiết kế sản phẩm có thể không cho phép một BI được đặt ở vị trí khó tiệt khuẩn nhất của sản phẩm. Trong trường hợp này, có thể đặt BI ở một vị trí thích hợp có liên quan với vị trí khó tiệt khuẩn nhất có thể được thiết lập. Ngoài ra, trong nhiều thiết bị y tế, vị trí khó tiệt khuẩn nhất

TCVN 7392-2 : 2009

chứa một số lượng vi sinh vật thấp và do đó quần thể kiểm chứng có thể liên kết chặt chẽ hơn với vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm.

Các kiểu PCD khác được mô tả trong 7.1.5. Các phương pháp tương tự với các kiểu đã sử dụng đó để xác định sự phù hợp của BI có thể được sử dụng để xác định sự phù hợp của PCD. Một PCD được đặt trong sản phẩm hoặc khối tải đã được tiệt khuẩn của nó thường được tham chiếu tới như một PCD bên trong, trong khi một PCD được đặt trong hộp bia cứng hoặc thùng, giữa các hộp bia cứng/các thùng trên bề mặt ngoài của khối tải, hoặc trên bề mặt của thùng hoặc khung để đỡ khối tải, được viện dẫn như là một PCD bên ngoài. Các PCD bên ngoài thường được sử dụng để dễ dàng đến gần và di chuyển trong khi tiệt khuẩn sản phẩm thường quy.

Các nghiên cứu được thực hiện trong khoang phát triển có thể được dùng để chứng minh sự so sánh sức kháng của các PCD đã được xem xét; tuy nhiên, hiệu quả của máy tiệt khuẩn và khối sản phẩm cụ thể đã được đánh giá xác nhận cần phải được đánh giá. Thường thì những hiệu quả về thể tích, khối lượng riêng, sự truyền nhiệt và tái lưu thông khí của khối tải không thể giống nhau hoàn toàn trong một khoang phát triển. Vì vậy, cần phải chứng minh sự phù hợp của PCD đã sử dụng để đánh giá xác nhận và/hoặc theo dõi quá trình tiệt khuẩn sản phẩm thường quy trong máy tiệt khuẩn sản phẩm.

Sự so sánh sức kháng của các PCD bên trong với bên ngoài có thể được đánh giá bằng cách tiếp xúc đồng thời trong chu trình phân đoạn. Kết quả dữ liệu có thể được dùng để:

- thực hiện các quyết định về PCD có phù hợp với đánh giá xác nhận quá trình tiệt khuẩn;
- đánh giá sự thiết kế phù hợp đối với PCD bên ngoài (ví dụ: đối với theo dõi thường quy của quá trình);
- đánh giá sự tương đương của sản phẩm mới hoặc có thay đổi để chấp nhận vào quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận;
- quyết định nếu một sản phẩm mới hoặc có thay đổi hoặc PCD cản trở thành sản phẩm chính của họ sản phẩm EO.

Có thể có trường hợp khi kết quả dữ liệu được thiết kế để so sánh sức kháng của một PCD với một PCD khác mà không so sánh cả hai với sức kháng của sản phẩm. Điều này được sử dụng một cách điển hình khi một PCD bên trong đã được chứng minh là thích hợp và một PCD bên ngoài được đưa vào để so sánh. Trong trường hợp này, phương pháp chứng minh sự phù hợp của PCD là chứng minh rằng PCD bên ngoài có sức kháng bằng hoặc lớn hơn khi so sánh với PCD bên trong. Nếu sức kháng tương đối của PCD bên ngoài nhỏ hơn sức kháng tương đối của PCD bên trong (không lớn hơn 20 %), các PCD có thể được coi là tương đương.

CHÚ THÍCH: Thường không tìm thấy một PCD bên ngoài có ít hình dạng khó tiệt khuẩn, có sức kháng lớn hơn một PCD bên trong có nhiều hình dạng khó tiệt khuẩn. Điều này được lập luận rằng điều này xảy ra vì

EO được lấy ra nhanh chóng hơn từ PCD bên ngoài so với PCD bên trong, dẫn đến ít thời gian tiếp xúc khí hơn với kiểm chứng vi sinh vật.

8.7 Không có hướng dẫn.

8.8 Không có hướng dẫn.

8.9 Không có hướng dẫn.

9 Đánh giá xác nhận

Mục đích của việc đánh giá xác nhận là lập thành văn bản bằng chứng được yêu cầu để cung cấp sự đảm bảo ở mức độ cao mà một quá trình cụ thể sẽ sản xuất ổn định sản phẩm đáp ứng mức đảm bảo vô khuẩn đã được yêu cầu. Sản phẩm đã tiệt khuẩn trong quá trình đã được đánh giá xác nhận cần đáp ứng các quy định kỹ thuật đã được xác định trước và các đặc trưng chất lượng liên quan đến chức năng và an toàn của sản phẩm (tức là qua các nghiên cứu tính tương thích của sản phẩm).

Đánh giá xác nhận của một quá trình phải thực hiện theo một tài liệu được viết đã được phê chuẩn (thủ tục), bao gồm tiêu chí chấp nhận đã được xác định trước khi thử nghiệm lần đầu. Tài liệu này cần được (các) chuyên gia tiệt khuẩn xem xét. Các yếu tố đánh giá xác nhận, như được xác định trong điều này là:

- IQ;
- OQ;
- PQ.

Trong một phương tiện chăm sóc sức khỏe, IQ và OQ thường được thực hiện bởi nhà sản xuất máy tiệt khuẩn, mặc dù chúng có thể được thực hiện bởi bất cứ nhân viên nào có đủ điều kiện. Dữ liệu PQ vi sinh vật có thể có sẵn từ nhà sản xuất máy tiệt khuẩn cho khối tải nói chung.

Đối với phương tiện chăm sóc sức khỏe, biện pháp này được mô tả và lập thành văn bản như sau:

- a) các bước đánh giá xác nhận phải được thực hiện;
- b) cách thức mà trong đó các bước đánh giá xác nhận sẽ được thực hiện, cùng với danh sách các cá nhân, các ban ngành và/hoặc các nhà thầu bên ngoài chịu trách nhiệm;
- c) tiêu chí để đánh giá xác nhận thành công.

Đối với phương tiện chăm sóc sức khỏe, có sự lựa chọn ký kết hợp đồng với dịch vụ bên ngoài để thực hiện việc đánh giá xác nhận này; tuy nhiên, phương tiện chăm sóc sức khỏe vẫn chịu

TCVN 7392-2 : 2009

trách nhiệm đảm bảo rằng đánh giá xác nhận phù hợp với các yêu cầu của TCVN 7392-1 (ISO 11135-1).

9.1 Xác nhận chất lượng lắp đặt

9.1.1 Các ví dụ sau đây về các phụ kiện của thiết bị cần được xác nhận chất lượng để đảm bảo rằng thiết bị được lắp đặt theo các quy định kỹ thuật và yêu cầu thích hợp:

- a) cấu trúc khoang và cửa (tức là tính kín khí và sự duy trì nhiệt độ không thay đổi);
- b) sự niêm kín và kết nối trên khoang và cấu trúc hệ thống ống dẫn (tức là khả năng duy trì áp suất và cực trị chân không đã được quy định);
- c) hiệu chuẩn thiết bị dụng cụ (ví dụ: bộ cảm biến, thiết bị ghi, đồng hồ đo và dụng cụ thử nghiệm) để theo dõi, kiểm soát, chỉ thị hoặc ghi lại các thông số như nhiệt độ, độ ẩm, áp suất và nồng độ EO;
- d) hệ thống cung cấp khí và chất lỏng (ví dụ: không khí, nitơ, hơi nước, EO và nước), bao gồm cả các bộ lọc (nếu sử dụng);
- e) cung cấp các thiết bị điện, mà phải cung cấp nguồn năng lượng đầy đủ và ổn định cần thiết để vận hành thiết bị và dụng cụ đúng cách;
- f) hệ thống lưu thông khí, nếu sử dụng;
- g) hệ thống bơm khí;
- h) hệ thống chân không, bao gồm bơm, hệ thống bơm làm mát và đường ống dẫn;
- i) hệ thống kiểm soát khí thải, phát xạ và hệ thống tiêu hủy;
- j) hệ thống then chốt khác mà có thể ảnh hưởng đến các điều kiện của quá trình, như sự tự động của quá trình, hệ thống an toàn .v.v...

Các quy trình đã được lập thành văn bản đối với IQ cần quy định rõ việc dự kiến, thực hiện và xem xét mỗi yếu tố của việc xác nhận chất lượng này.

9.1.2 Việc cung cấp các tài liệu cho IQ cần bao gồm các mô tả về đặc trưng vật lý và vận hành của thiết bị (bao gồm cả thiết bị phụ thuộc). Ví dụ các tài liệu liên quan bao gồm các quy định kỹ thuật về thiết kế, phiếu mua hàng gốc, các quy định kỹ thuật về yêu cầu đối với người sử dụng và các quy định kỹ thuật về thiết kế chức năng.

9.1.3 Không có hướng dẫn.

9.1.4 Không có hướng dẫn.

9.1.5 Yêu cầu của quốc gia và địa phương về sức khỏe và an toàn nghề nghiệp phải được tham khảo ý kiến khi công việc phải tiếp xúc tiềm tàng với EO.

Để bảo vệ sức khỏe và sự an toàn của nhân viên, việc cài đặt EO cần bao gồm thiết bị phát hiện mức EO và hỗn hợp khí của không khí gần máy tiệt khuẩn và bất cứ nơi nào khác mà sự tiếp xúc tiềm tàng có thể xảy ra.

Sự an toàn của EO phải đạt được và duy trì thông qua sự kết hợp các yếu tố, bao gồm:

- thiết kế, lắp đặt và duy trì đúng hệ thống và thiết bị;
- sự phù hợp với các quy định hiện hành thích hợp về sức khỏe, an toàn nghề nghiệp và bảo vệ môi trường;
- xây dựng và thực hiện các chính sách và quy trình để khuyến khích thói quen làm việc an toàn;
- theo dõi không khí ở những khu vực mà sự tiếp xúc với EO có thể xảy ra;
- sử dụng người theo dõi thiết bị khi thích hợp;
- đào tạo nhân viên;
- đánh giá định kỳ thiết bị, nhân viên và các quá trình để đảm bảo công việc đang diễn ra phù hợp với các quy định kỹ thuật đã được thiết kế và với các chính sách và quy trình của phương tiện.

Chu kỳ tiệt khuẩn bằng EO cần vận hành trong vùng không dễ cháy trong suốt toàn bộ chu trình tiệt khuẩn để giảm thiểu rủi ro cháy nổ. Sử dụng tác nhân tiệt khuẩn không bắt cháy có thể an toàn tốt hơn bằng cách giảm rủi ro cháy và nổ. Nó cũng có thể tạo điều kiện thuận lợi để phù hợp với các yêu cầu an toàn về thiết bị của quốc gia cụ thể. Tác nhân tiệt khuẩn không bắt cháy được sản xuất bằng hỗn hợp khí EO dễ cháy cao với một hoặc nhiều khí trơ. Tính dễ cháy của hỗn hợp này có thể tính toán được bằng cách đo tỷ lệ tương đối của EO, không khí, trơ (ví dụ nitơ) và hơi nước trong máy tiệt khuẩn.

9.1.6 Bản vẽ, biểu đồ quá trình và thiết bị đo (P&ID) và các giản đồ cần được kiểm tra hình dạng như đã được lắp đặt và được cập nhật khi cần thiết.

Bản vẽ và danh mục các bộ phận thiết bị cần bao gồm:

- a) bản vẽ giản đồ đường dẫn công việc và thiết bị đo (tức là biểu đồ quá trình và thiết bị đo);
- b) danh mục các bản vẽ máy móc và liên quan đến điện thích hợp khác và vị trí của chúng;
- c) danh mục các dụng cụ và thiết bị quan trọng, đặc biệt là ảnh hưởng của chúng đến kiểm soát quá trình, đối với những đặc trưng vật lý và những công bố về tính năng của nhà sản xuất (ví dụ: độ chính xác, độ lặp lại, kích cỡ và kiểu) cần được lưu giữ trong hồ sơ;

TCVN 7392-2 : 2009

- d) logic kiểm soát quá trình hoặc tài liệu phần mềm cần thiết để hỗ trợ đánh giá xác nhận, bao gồm cả bố trí hệ thống kiểm soát, biểu đồ logic kiểm soát và phần mềm áp dụng (phép đo và hệ thống kiểm soát đã được lưu trữ trong máy tính) chẳng hạn như chương trình, lưu đồ, biểu đồ logic thanh ngang nếu áp dụng và biểu đồ vạch kế hoạch.

9.2 Xác nhận chất lượng vận hành

9.2.1 Các thông tin sau đây phải được lập thành văn bản đối với tất cả thiết bị đo được dùng để theo dõi, kiểm soát, chỉ thị hoặc ghi lại:

- a) nhận dạng thiết bị;
- b) kế hoạch hiệu chuẩn;
- c) ngày hoàn thành thực tế đối với mỗi hiệu chuẩn, cũng như người thực hiện chúng;
- d) dự kiến ngày hiệu chuẩn tiếp theo.

9.2.2 OQ đối với thiết bị EO được thực hiện với một khoang của máy tiệt khuẩn trống rỗng hoặc sử dụng vật liệu thử thích hợp để chứng minh khả năng của thiết bị đạt được phạm vi của các thông số vận hành và các giới hạn vận hành có trong quy định kỹ thuật của thiết bị. Phạm vi của các thông số vận hành này và giới hạn vận hành phải bao gồm quá trình tiệt khuẩn ban đầu đã được xác định (xem Điều 8).

OQ có thể bao gồm như sau:

- a) thử nghiệm phân phối nhiệt độ;
- b) thử nghiệm phân phối độ ẩm;
- c) thử nghiệm lưu thông không khí (nếu sử dụng);
- d) thử nghiệm rò rỉ của khoang;
- e) tốc độ chân không;
- f) tốc độ bổ sung khí của quá trình như EO, nitơ, hơi nước và không khí.

Nghiên cứu nhiệt độ của thành khoang phải được hoàn thành. Nghiên cứu cần sử dụng các bộ cảm biến nhiệt độ được bố trí theo sắp xếp đã xác định, gần các thành và cửa khoang, để kiểm tra tính đồng đều của nhiệt độ thích hợp trong khoang do hệ thống làm nóng bao bọc cung cấp. Nghiên cứu cần đặc trưng cho mô tả sơ lược nhiệt độ để so sánh trên cơ sở định kỳ nhằm đảm bảo hệ thống liên tục vận hành có hiệu quả. Có thể sử dụng số đọc của nhiệt kế trên bề mặt khoang thay cho bộ cảm biến, để phản ánh nhiệt độ bề mặt.

Nếu OQ được thực hiện với một khoang trống, thử nghiệm sự phân bố nhiệt độ và độ ẩm của khoang trống cần được hoàn thành bằng cách sử dụng các bộ cảm biến nhiệt độ và độ ẩm đặt

tại vị trí sắp xếp đã xác định để cho phép so sánh với nhiệt độ kiểm soát của khoang. Bộ cảm biến phải được phân bố đều và được đặt ở các vị trí giữa, đỉnh, đáy, phía trước và sau của thể tích khoang [xem Bảng C.1 và C.2 của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-12007) để có hướng dẫn số lượng bộ cảm biến]. Các nghiên cứu khoang trống có thể được dùng để đảm bảo rằng thiết bị đã được lắp đặt có khả năng thực hiện quá trình đã được xác định (xem Điều 8) trong khoảng dung sai xác định. Nghiên cứu này cũng có thể được thực hiện với sản phẩm, nhưng điều quan trọng là các vật liệu hoặc sản phẩm được đồng bộ để sự thay đổi về hình dạng của khối tải và khối lượng riêng sẽ không ảnh hưởng tới các kết quả.

Khuyến cáo thực hiện các thử nghiệm áp suất và/hoặc chân không để phát hiện rò rỉ của khoang. Các thử nghiệm này phải thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất máy tiệt khuẩn và dưới các điều kiện đại diện cho chu trình tiệt khuẩn thường quy.

Hệ thống phần mềm (tức là phép đo và hệ thống kiểm soát đã được lưu trữ trong máy tính) phải được thử nghiệm trong tất cả các điều kiện lỗi trong khi OQ. Người sử dụng chịu trách nhiệm đối với việc đảm bảo phần mềm được đánh giá xác nhận. Nếu phần mềm được gắn vào trong thiết bị, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm đối với sự đánh giá xác nhận phần mềm.

9.3 Xác nhận chất lượng tính năng

9.3.1 Quy định chung

PQ bao gồm thử nghiệm vi sinh vật và vật lý nghiêm ngặt, dựa trên việc theo dõi thường quy, để xác minh hiệu quả và độ lặp lại của quá trình tiệt khuẩn. PQ thường không được bắt đầu cho đến khi việc thử nghiệm IQ và OQ được hoàn tất và phê chuẩn. Tiêu chí chấp nhận cần bao gồm sự phù hợp với các quy định kỹ thuật đối với các thông số của quá trình tiệt khuẩn và kiểm chứng vi sinh vật.

9.3.1.1 Không có hướng dẫn.

9.3.1.2 Không có hướng dẫn.

9.3.1.3 Sản phẩm và khối tải được sử dụng trong khi đánh giá xác nhận ít nhất cần phải khó tiệt khuẩn như hầu hết khối tải kiểm chứng được dự kiến trong khi sản xuất bình thường. Những thay đổi về hình dạng/kiểu có thể làm giảm khả năng gây chết của quá trình tiệt khuẩn. Điều quan trọng là hình dạng khối tải có thể chấp nhận được quy định. Nếu cho phép nhiều hình dạng khối tải, thì hình dạng khối tải được sử dụng trong nghiên cứu đánh giá xác nhận phải đại diện cho hình dạng khó tiệt khuẩn nhất hoặc phải có mối quan hệ với hình dạng khối tải khó tiệt khuẩn nhất đã được biết.

TCVN 7392-2 : 2009

Khi khối tải gồm những sản phẩm như: bộ dụng cụ phẫu thuật, có chứa một số lượng các vật liệu khác nhau (ví dụ như chất dẻo, kim loại, bông .v.v...), đó là điều rất quan trọng để kiểm tra hình dạng khối tải vì các vật liệu này không thể hiện giống nhau khi bị nóng lên trong khi tiến điều hòa hoặc điều hòa. Một số thành phần của sản phẩm cần phải bổ sung thêm thời gian để đáp ứng các quy định kỹ thuật của chu trình đã xác định.

Trong khi PQ, có thể chọn hai kiểu khối tải:

- a) vật lót;
- b) sản phẩm có thể được bán.

Nếu khối tải dùng để đánh giá xác nhận được sử dụng lại trong khi PQ, các khối tải cần phải được thông khí và làm cân bằng lại với các điều kiện môi trường trước khi bắt đầu hoạt động tiếp theo. Nếu thời gian làm cân bằng lại không đủ, khối tải có thể bị nóng hơn khi ở điều kiện môi trường thông thường, hoặc độ ẩm của khối tải có thể thấp hơn khi ở điều kiện môi trường thông thường. Một trong những tình huống này có thể tạo ra dữ liệu không đại diện cho sự sản xuất thông thường. Nhiệt độ bắt đầu quá cao có thể tạo ra tỷ lệ gây chết nhanh không hiện thực. Độ ẩm quá thấp có thể tạo ra tỷ lệ gây chết thấp không hiện thực.

Nếu sản phẩm có thể bán được sử dụng trong các nghiên cứu đánh giá xác nhận, các quy trình cần được thiết lập để đảm bảo sản phẩm được đưa vào quá trình tiệt khuẩn tiếp xúc đầy đủ và xem xét chính thức việc chấp nhận chúng trước khi đưa ra thị trường.

9.3.1.4 Trong việc quy định cách thể hiện sản phẩm, cả kiểu chất tải (các thành phần của khối tải) và sự sắp đặt các phần bên trong khối tải cần được xem xét.

Các thông số của khối tải điển hình đã xác định có thể bao gồm hình dạng khối sản phẩm, khối lượng riêng tổng, kích thước, thành phần vật liệu, sử dụng và tấm phủ pa-lét. Kiểu chất tải phải được lập thành văn bản cho mỗi máy tiệt khuẩn. Khối tải đối chứng có thể được quy định và sử dụng cho mục đích đánh giá xác nhận.

Việc sắp đặt sản phẩm cũng cần được quy định. Trong máy tiệt khuẩn công nghiệp lớn, việc này liên quan đến việc xác định vị trí của các trường hợp trong một pa-lét hoặc bộ đếm. Trong máy tiệt khuẩn nhỏ hơn, giống như một máy được sử dụng trong phương tiện chăm sóc sức khỏe, việc này liên quan đến việc xác định vị trí của giỏ, túi và vật chứa cứng trên một bộ phận chuyển động hoặc giá đỡ của máy tiệt khuẩn.

9.3.1.5 Không có hướng dẫn.

9.3.2 Xác nhận chất lượng tính năng – Vi sinh vật

9.3.2.1 PQ vi sinh vật (MPQ) được thực hiện bằng cách tiến hành quá trình tiệt khuẩn có ít nhất một thông số bắt đầu với một giá trị thấp hơn giá trị đã sử dụng trong sản xuất thông thường. Các thông số thường được điều chỉnh nhất là thời gian tiếp xúc khí, nồng độ khí và nhiệt độ của quá trình. Các thông số của quá trình được chọn cho phần vi sinh vật của PQ phải được kiểm chứng nhiều hơn (về khả năng đạt được vô khuẩn) các thông số được thiết lập cho quá trình thường quy. Ví dụ: thời gian, nhiệt độ, độ ẩm tương đối, và hoặc nồng độ EO của quá trình có thể được hoạt động tại các điểm đặt ở mức độ thấp hơn phạm vi của quá trình thông thường. Điều này cung cấp sự đảm bảo mà bất kỳ giá trị quan sát nào trong phạm vi đã quy định sẽ tạo ra khả năng gây chết có thể được chấp nhận.

Các thông số khác có thể được điều chỉnh khi cần thiết để cung cấp sự đảm bảo mà sự đánh giá xác nhận thực hiện ít có khả năng gây chết hơn quá trình sản xuất thông thường. Đồng thời, thực tế thường là để rút ngắn giai đoạn sau tiếp xúc của chu trình hoặc để loại bỏ các BI trước giai đoạn thông khí hoặc sau giai đoạn thông khí đã được rút ngắn. Điều này được thực hiện để giảm thiểu "dư lượng gây chết" của các BI do EO còn tồn tại trong khối tải trong giai đoạn thông khí của chu trình. Khi rút ngắn giai đoạn sau tiếp xúc của chu trình, các yếu tố như sự an toàn của người vận hành cần phải được tính đến. Nếu thời gian thông khí được giảm trong nghiên cứu đánh giá xác nhận, cần quan tâm để đảm bảo người vận hành không tiếp xúc với các mức EO vượt quá giới hạn quy định. Các thông số được chọn cho MPQ, ngoại trừ thời gian tiếp xúc, cần được duy trì cố định trong suốt MPQ.

9.3.2.2 Kiểm chứng vi sinh vật xác định trong MPQ được thiết kế để đảm bảo rằng mọi kết hợp của khối sản phẩm đã đạt được SAL yêu cầu. Để đạt được mục đích này, thường sử dụng PCD hoặc một sản phẩm ở trường hợp xấu nhất để đại diện cho họ sản phẩm EO.

9.3.2.3 Không có hướng dẫn.

9.3.2.4

Thiết lập mối quan hệ giữa khoang phát triển và khoang sản xuất

Nếu bình nghiên cứu/khoang phát triển được sử dụng cho sự xác định quá trình, việc xem xét phải được đưa ra để thiết lập mối quan hệ giữa dữ liệu từ các nghiên cứu khoang phát triển và dữ liệu từ khoang sản xuất. Sự phát triển của đường cong khử hoạt tính vi khuẩn thường không phải lúc nào cũng có thể có trong khoang sản xuất vì kích thước của khoang và thời gian cần để bơm và loại bỏ EO trong khoang. Những lần bơm và chân không kéo dài này hạn chế khả năng đạt được yêu cầu về sự hồi phục phân đoạn của chất chỉ thị sinh học. Các đường cong khử hoạt tính này có thể được xây dựng trong một khoang phát triển mà có thể thực hiện các thông số tương đương được sử dụng trong khoang sản xuất. Các phương pháp để chứng minh mối quan hệ giữa dữ liệu được xây dựng trong khoang phát triển và khoang sản xuất bao gồm so sánh mô

TCVN 7392-2 : 2009

tả sơ lược vật lý và so sánh khối lượng riêng của khối tải. Các điều kiện tiệt khuẩn được thực hiện trong khoang phát triển phải được so sánh với mô tả sơ lược vật lý nhận được trong khoang sản xuất.

So sánh thông số

Có thể có khả năng thiết lập mối quan hệ giữa các nghiên cứu được thực hiện trong khoang phát triển và sản xuất bằng cách so sánh như sau:

- a) điểm đặt và phạm vi nhiệt độ trong buồng tiền điều hòa (nếu sử dụng);
- b) điểm đặt và phạm vi độ ẩm tương đối trong buồng tiền điều hòa (nếu sử dụng);
- c) thời gian tiền điều hòa;
- d) điểm đặt và phạm vi nhiệt độ trong buồng điều hòa;
- e) điểm đặt và phạm vi độ ẩm tương đối trong buồng điều hòa;
- f) điểm đặt và phạm vi nồng độ khí trong buồng điều hòa (nếu thiết bị phân tích khí có sẵn trên khoang phát triển);
- g) thời gian ngừng cung cấp khí;
- h) độ sâu và tốc độ áp suất chân không/di chuyển;
- i) khả năng gây chết vi khuẩn;
- j) điểm đặt và phạm vi nhiệt độ trong buồng thông khí (nếu sử dụng);
- k) phạm vi nhiệt độ và độ ẩm tương đối trong khối tải.

Vị trí nhiệt độ thấp nhất trong khối tải hoặc vị trí nóng lên chậm nhất được xem xét chung là các vị trí ở trường hợp xấu nhất hoặc khó tiệt khuẩn nhất. Nếu các điều kiện và vị trí này đã được biết đối với khoang sản xuất thì chúng cần được mô phỏng trong khoang phát triển.

Yêu cầu so sánh có thể thay đổi vì chu trình và thiết bị tiệt khuẩn cụ thể được sử dụng. Chuyên gia tiệt khuẩn cần xác định khả năng áp dụng của dữ liệu đã được xây dựng trong khoang phát triển trên cơ sở từng trường hợp.

So sánh sản phẩm/khối tải

Khi sử dụng khoang phát triển, mẫu thử nghiệm có thể có khuyết tật bên ngoài, nhưng chúng cần được phản ánh những gì sẽ được chế tạo và bao gói trong hình dạng sản phẩm/bao gói thường quy. Phải xem xét các nghiên cứu về việc vận chuyển các côngtenơ mới, tùy theo từng trường hợp có thể là động thái khác nhau, nếu các trường hợp đã tiếp xúc với EO trong các nghiên cứu trước đây.

Sự so sánh các khối tải phát triển và sản xuất cần dựa trên sự tương đương của khối tải, không chỉ trong các hạng mục về khối lượng đến thể tích của chúng, mà còn trong các hạng mục về kiểm chứng sản phẩm và hình dạng vận chuyển cuối cùng của chúng, cũng như hình dạng khối tải tồn tại trong quá trình tiệt khuẩn.

Việc sao lại khối lượng riêng và thể tích của máy tiệt khuẩn trong khoang phát triển có thể không tái tạo lại được tất cả các tác động lên quá trình tiệt khuẩn mà được tạo ra bởi khối sản phẩm. Sự xuyên qua nhiều lớp khối pa-lét sản xuất thường quy có thể ảnh hưởng đến khả năng gây chết đã được thực hiện. Do vậy, có thể lâu hơn để đạt được khả năng gây chết đã quan sát được trong khoang phát triển.

9.3.2.5 Nếu khoang được đánh giá về tính tương đương, phương pháp tiếp cận phải được xác định trong một thủ tục hoặc quy trình chính thức. Điều này không thể là tài liệu tương đương cho đến khi nghiên cứu đánh giá xác nhận đầy đủ được thực hiện trong khoang ban đầu. Hơn nữa thường sử dụng sự tương đương để giảm phạm vi đánh giá xác nhận lại sau khi dữ liệu đánh giá xác nhận và dữ liệu chạy thử sản xuất thường quy được thu thập và phân tích. Phải xem xét quyết định về tính tương đương đã lập thành văn bản chính thức bằng cách sử dụng đánh giá của chuyên gia để xác định các yêu cầu đánh giá xác nhận bổ sung. Xem 12.4 của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007).

9.3.3 Xác nhận chất lượng tính năng – Vật lý

Các kết quả nhận được từ OQ cần phải được sử dụng để nhận biết những đặc điểm cần thiết cho việc đánh giá xác nhận trong khi PQ vật lý.

9.3.3.1 Nếu PQ vi sinh vật gồm ba nửa chu kỳ chạy thử ổn định, điều này có thể được sử dụng để chứng minh độ tái lập của quá trình trong suốt khối tải như được yêu cầu trong 9.3.3.1 a) của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007). Tuy vậy, ít nhất cần có một lần chạy thử để xác nhận chất lượng bổ sung, bằng cách sử dụng quy định kỹ thuật của quá trình thường quy để chứng minh rằng tiêu chí chấp nhận đã quy định thì đáp ứng được trong suốt khối tải như được yêu cầu bởi 9.3.3.1 b) của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007).

Nếu PQ vi sinh vật không gồm ba nửa chu kỳ chạy thử ổn định hoặc sử dụng phương pháp đánh giá xác nhận khác, bằng cách sử dụng ba lần chạy thử, quy định kỹ thuật của quá trình thường quy cần đáp ứng các yêu cầu của 9.3.3.1 a) và b) của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007).

Nếu trong bất cứ lần chạy thử này, các yêu cầu về tính vô khuẩn hoặc chức năng của sản phẩm không được đáp ứng, hoặc nếu các thông số của quá trình không thể được duy trì trong giới hạn đã được xác định, yêu cầu chạy thử bổ sung để xác nhận chất lượng bổ sung sau khi thực hiện

TCVN 7392-2 : 2009

sửa đổi thích hợp. Các lần chạy thử để xác nhận chất lượng phải được thực hiện với khối tải trong khoang được thiết kế tối đa hoặc kết hợp với sản phẩm và khối tải được xác định là khó tiết khuẩn nhất.

9.3.3.2

- a) Phải thực hiện PQ với khu vực tiền điều hòa (nếu sử dụng) đã được chất tải đến khối lượng tối đa đã quy định, cũng như trong trạng thái được chất tải cục bộ điển hình. PQ phải được thực hiện với các kiểu chất tải và các cách ngăn palet quy định trong các quy trình đã được lập thành văn bản. Đối với các khu vực tiền điều hòa rộng lớn, khối tải nhỏ sẽ không có hiệu quả đáng kể về động lực diện tích, không cần thiết (và thực vậy có thể không thực tế) thực hiện các nghiên cứu với khu vực tiền điều hòa trong các trạng thái chất tải thay đổi.

Phải tiến hành PQ của tiền điều hòa (nếu sử dụng) bằng cách sử dụng sản phẩm có nhiệt độ tại hoặc ở dưới nhiệt độ tối thiểu được quy định cho sản phẩm nhập vào khu vực tiền điều hòa. Nếu dự đoán nhiệt độ sản phẩm ban đầu có thể thay đổi, ví dụ do sự vận chuyển để tiết khuẩn tại một phương tiện từ xa, thiết kế cho việc thử nghiệm xác nhận chất lượng cần phản ánh khả năng này.

Hướng dẫn về PQ vật lý của tiền điều hòa cũng thích hợp với xác nhận chất lượng tính năng của tiền điều hòa (tức là trong thời gian tiết khuẩn). Số lượng tối thiểu các bộ cảm biến cần phù hợp với số lượng của các bộ cảm biến trong Phụ lục C của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007).

- b) Không có hướng dẫn.
- c) Không có hướng dẫn.
- d) Nếu tháo dỡ theo thông số sản phẩm được sử dụng, mô tả sơ lược nồng độ EO trong toàn bộ thời gian ngưng khí cần được đánh giá để xác định nồng độ khí thay đổi như thế nào trong thời gian đó.
- e) Không có hướng dẫn.
- f) Các bộ cảm biến nhiệt độ và độ ẩm phải đặt bên trong bao gói (tức là bên trong hộp của nhà xuất nhập khẩu hoặc trong bao gói sản phẩm), bao gói này sẽ được đặt trong máy tiết khuẩn. Khi sử dụng tiền điều hòa, sản phẩm cần được tiền điều hòa trong phạm vi thời gian đã quy định. Khi không sử dụng tiền điều hòa, nhiệt độ và độ ẩm tương đối trong khối tải cần ở trong giới hạn đã quy định trước khi kết thúc giai đoạn điều hòa của chu trình.

Mô tả sơ lược nhiệt độ và độ ẩm bên trong khối tiết khuẩn phải đánh giá xác nhận trong khoảng thời gian cần cho khối tải đạt được nhiệt độ và độ ẩm tối thiểu đã được xác định trước. Các mức nhiệt độ và độ ẩm nhận được ở bên trong khối tiết khuẩn sau khoảng thời

gian tiền điều hòa tối đa cho phép cũng phải được thiết lập để khẳng định các điều kiện bên trong khối tải sẽ không vượt quá các quy định kỹ thuật của quá trình.

Các đầu dò nhiệt độ bên trong khối tiết khuẩn phải đặt trong các vị trí mà hầu hết giống với thực nghiệm biến đổi nhiệt độ lớn nhất. Các vị trí này cần phải tính đến các điểm nóng hoặc lạnh được xác định vị trí trong thời gian OQ. Sự xác định vị trí của các điểm nóng hoặc lạnh bên trong một khối tải có thể khác đáng kể so với sự xác định vị trí trong một khoang rỗng.

Trong thời gian đánh giá xác nhận, điều quan trọng là phải tính đến mối quan hệ giữa nhiệt độ khối tải và nhiệt độ của khoang để đảm bảo nhiệt độ khối tải thích hợp trong quá trình thường quy.

Nếu các bộ cảm biến được sử dụng trong khoang tiết khuẩn và 100 % EO hoặc hỗn hợp chất tiết khuẩn có khả năng dễ cháy được sử dụng, các bộ cảm biến nhiệt độ và độ ẩm thực chất cần phải được an toàn, hoặc cần được thiết kế chống nổ. Các bộ cảm biến này cũng phải tương thích chức năng với EO và với bất kỳ khí pha loãng nào.

g) Không có hướng dẫn.

9.4 Sự thay đổi hình dạng khối tải

Sự thay đổi hình dạng khối tải là bình thường trong tiết khuẩn thường quy và việc kiểm tra hình dạng đơn lẻ thì có thể không khả thi. Vì vậy, cần thiết lập nhiều hơn một hình dạng khối tải ở trường hợp xấu hoặc đối chứng, và/hoặc phát triển PCD thích hợp để phản ánh sự đa dạng này. Các mô tả sơ lược nhiệt độ và độ ẩm phải xác định cho khối tải đối chứng. Từ kinh nghiệm thực tế cho thấy rằng mô tả đầy đủ đã được cung cấp bằng cách sử dụng số lượng các đầu dò giống nhau khi phân phối nhiệt độ trong khoang rỗng trong OQ.

9.5 Xem xét và phê chuẩn đánh giá xác nhận

9.5.1 Không có hướng dẫn.

9.5.2 Bất cứ sự khác biệt nào quan sát được trong quá trình đánh giá xác nhận phải được lập thành văn bản và ảnh hưởng của chúng đến kết quả đánh giá xác nhận phải được xác định và lập thành văn bản.

9.5.3 Không có hướng dẫn.

9.5.4 Không có hướng dẫn.

9.5.5 Nếu các thông số xử lý vật lý thiết yếu phù hợp với các quy định kỹ thuật đã được thiết lập trong khi đánh giá xác nhận cho sản phẩm cụ thể trong một khối tải đã được xác định, thì tháo dỡ theo thông số là cách tiếp cận để tháo dỡ sản phẩm vô khuẩn tại nơi mà sản phẩm được coi là vô khuẩn. Tháo dỡ theo thông số được dựa trên sự xem xét đã được lập thành văn bản

TCVN 7392-2 : 2009

trong các hồ sơ xử lý hơn là việc thử nghiệm của các chất chỉ thị sinh học hoặc PCD đối với tiệt khuẩn. (Xem 10.2 của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007) để có thêm thông tin).

CHÚ THÍCH: Máy tiệt khuẩn bằng EO được sử dụng trong các phương tiện chăm sóc sức khỏe có thể không được trang bị đầy đủ để cho phép tháo dỡ theo thông số sản phẩm.

9.5.6 Không có hướng dẫn.

10 Theo dõi và kiểm soát thường quy

10.1 Quy định chung

- a) Nhiệt độ môi trường của sản phẩm đưa vào khu vực tiền điều hòa phải bằng hoặc lớn hơn nhiệt độ tối thiểu được quy định trong khi đánh giá xác nhận (xem 9.5 của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007)). Có thể không cần xác định nhiệt độ của sản phẩm trước khi tiền điều hòa tại nơi các điều kiện bảo quản đã biết. Nếu sản phẩm đã được tiếp xúc với nhiệt độ khắc nghiệt, ví dụ trong khi vận chuyển, có thể cần lưu giữ sản phẩm trước khi đưa vào tiền điều hòa, để cho phép nhiệt độ và độ ẩm bên trong ổn định trong phạm vi có thể chấp nhận.
- b) Vị trí đối chứng để theo dõi thường quy nhiệt độ và độ ẩm tương đối trong khi tiền điều hòa phải tương quan với vị trí mà ở đó thì khó khăn nhất để đạt được các điều kiện mong muốn. Dữ liệu từ việc theo dõi thường quy này cần được xem xét về tính có thể chấp nhận trước khi sản phẩm được tháo dỡ để tiệt khuẩn.
- c) Không có hướng dẫn.
- d) Một hệ thống lưu thông bắt buộc được khuyến cáo để đảm bảo tính đồng nhất của các điều kiện trong khoang của máy tiệt khuẩn. Hệ thống lưu thông khí cần được trang bị một thiết bị theo dõi cho biết khi sự lưu thông không hiệu quả. Các thiết bị theo dõi “đóng nguồn điện” đến quạt hoặc bơm không đủ.
- e) Không có hướng dẫn.
- f) Không có hướng dẫn.
- g) Độ ẩm được tính toán điển hình bằng cách đo sự thay đổi áp suất. (Xem AAMI TIR 15^[9]). Độ ẩm trong khoang được tính toán điển hình bằng cách đo áp suất riêng phần của hơi nước được bơm vào khoang. Sau đó, giá trị độ ẩm tương đối được xác định bằng cách sử dụng bảng tỷ số giữa áp suất riêng phần với áp suất hơi nước bão hòa đối với nhiệt độ quá trình của chu trình thực tế. Điều này sẽ chỉ rõ giá trị độ ẩm tương đối trong không gian còn trống của khoang và sẽ chính xác đến tận khối tải hoặc những phản ứng khác tác động đến hàm lượng hơi nước thực tế trong không gian còn trống. Để theo dõi trực tiếp, xem 10.2.b).

- h) Không có hướng dẫn.
- i) Xem AAMI TIR 15^[9] để có thêm thông tin.
- j) Không có hướng dẫn.
- k) Không có hướng dẫn.
- l) Không có hướng dẫn.

Hướng dẫn sau đây được cung cấp cho việc ứng dụng phương tiện chăm sóc sức khỏe:

1) Các chất chỉ thị hóa học dùng bên ngoài các phương tiện chăm sóc sức khỏe.

Băng chỉ thị máy tiệt khuẩn, là một nhãn chỉ thị hoặc dòng chữ để chỉ thị được in cố định hoặc được in trên mỗi bao gói của phương tiện chăm sóc sức khỏe dự định để tiệt khuẩn. Mục đích của chất chỉ thị hóa học dùng bên ngoài là để phân biệt giữa hạng mục đã xử lý và chưa xử lý. Chúng không được thiết lập mặc dù các thông số đối với sự tiệt khuẩn đã đạt được. Chất chỉ thị phải là Loại 1 như quy định trong ISO 11140-1.

2) Các chất chỉ thị hóa học dùng bên trong các phương tiện chăm sóc sức khỏe.

Một chất chỉ thị hóa học dùng bên trong có thể được sử dụng trong mỗi bao gói được tiệt khuẩn. Chất chỉ thị hóa học, nếu sử dụng, cần được đặt trong khu vực của bao gói được cho là sự xâm nhập của EO thì ít tới được nhất; khu vực này có thể có hoặc có thể không phải là trung tâm của bao gói. Các chất chỉ thị hóa học bên trong không xác minh được sự vô khuẩn, nhưng chúng cho phép phát hiện các lỗi của quy trình và các sự cố của thiết bị. Sử dụng các chất chỉ thị hóa học đáp ứng được tất cả các thông số của quá trình EO thì rất có lợi.

Chất chỉ thị hóa học dùng bên trong lại được tìm thấy tại điểm sử dụng và được giải thích bởi người sử dụng. Người sử dụng phải được đào tạo đầy đủ và am hiểu về các đặc trưng tính năng của chất chỉ thị trong việc đưa ra quyết định thông báo dựa trên kết quả được đưa ra.

Nếu sự giải thích về chất chỉ thị cho thấy việc xử lý EO không đủ, thì không nên sử dụng các thứ trong bao gói. Bao gói không được sử dụng hoàn toàn, gồm cả sự nhận dạng khối tải và chất chỉ thị hóa học, phải được đưa trở lại cho bộ phận xử lý để tiếp tục sự phù hợp. Các kết quả của việc theo dõi vật lý, chất chỉ thị hóa học ở những chỗ khác trong khối tải, và việc giám sát sinh học phải được xem xét để đạt tới một kết luận là liệu toàn bộ khối tải có cần phải nhắc lại hay không. Hồ sơ của việc theo dõi này cần phải được lưu giữ. Một chất chỉ thị đơn lẻ không đáp ứng hoặc không đem lại kết quả cuối cùng không nên được coi là bằng chứng cho rằng toàn bộ khối tải là không vô khuẩn. Các chất chỉ thị hóa học có thể chỉ ra các vấn đề liên quan đến việc bao gói không đúng, việc chất tải không đúng của máy tiệt khuẩn, quá tải của khoang máy tiệt khuẩn, trực trực

TCVN 7392-2 : 2009

của máy tiệt khuẩn, sự cung cấp không đầy đủ của các tham số tiệt khuẩn hoặc việc tiền điều hòa không đầy đủ. Kết quả "đạt" của chất chỉ thị hóa học không chứng minh rằng hạng mục mà ở đó chất chỉ thị được đặt vào là vô khuẩn.

Chất chỉ thị phải là Loại 3, 4, 5 hoặc 6 như quy định trong ISO 11140-1:2005.

10.2 Tháo dỡ theo thông số

Tháo dỡ theo thông số là một phương pháp để tháo dỡ sản phẩm vô khuẩn khỏi quá trình tiệt khuẩn mà không cần sử dụng BI, thay vì dựa vào chứng minh sự phù hợp của các thông số xử lý vật lý cho toàn bộ các quy định kỹ thuật. Vì vậy, dữ liệu cần được thu thập về các thông số xử lý bổ sung như phân tích trực tiếp độ ẩm tương đối của khoang và nồng độ EO, để đảm bảo rằng quá trình tiệt khuẩn đã đáp ứng được quy định kỹ thuật.

- a) Yêu cầu đo nhiệt độ bên trong máy tiệt khuẩn tối thiểu từ hai điểm được thiết lập để đảm bảo rằng nếu một bộ cảm biến nhiệt độ không phát hiện được lỗi thì khối tải đã được xử lý không đúng cách vẫn được chủ động tháo dỡ. Các bộ cảm biến ghi chép và theo dõi tách rời nhau có thể đáp ứng được yêu cầu này (xem 6.2).
- b) Phân tích trực tiếp khoảng không gian phía trên có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bộ cảm biến điện tử, GC, IR hoặc các phương pháp quang phổ khác hiện có sẵn để chỉ thị nồng độ hơi nước và tính giá trị độ ẩm tương đối. Lợi ích của phương pháp này là sự biểu thị thời gian thực cùng với phép đo trong suốt giai đoạn tiếp xúc mà không cần tác động của khối tải hoặc hiệu ứng khuếch tán. Các bộ cảm biến điện tử cần được hiệu chuẩn định kỳ để phát huy hiệu quả của việc tiếp xúc với khí EO và có thể cần thay thế sau khi lặp đi lặp lại sự tiếp xúc do không làm thay đổi sự giảm giá trị của vật liệu đang được sử dụng như yếu tố nhạy cảm.
- c) Trong khi nghiên cứu đánh giá xác nhận, phải thiết lập tần số phân tích cần thiết để chứng minh nồng độ khí tối thiểu được duy trì trong suốt thời gian tiếp xúc EO. Việc theo dõi trong suốt thời gian ngừng tiếp xúc khí cũng được thực hiện như một phần của sự đánh giá xác nhận, để xác định cách thay đổi nồng độ khí theo thời gian. Các kết quả phân tích này đặc trưng cho hình dạng khối tải và sản phẩm được phân tích. Phân tích được thực hiện trong khi nghiên cứu đánh giá xác nhận sẽ đưa tới quy định kỹ thuật đã được lập thành văn bản về mức độ thường xuyên mà sự phân tích trực tiếp phải được thực hiện trong thời gian chu trình. Khuyến cáo thực hiện phân tích trực tiếp nồng độ khí ở mức tối thiểu trong khoảng thời gian các phần tiếp xúc khí đầu tiên và kết thúc.

Cần đưa ra chú ý cụ thể cho phép đo và tài liệu về độ ẩm trong khi điều hòa và về nồng độ khí trong khi tiếp xúc. Đo nồng độ khí trực tiếp bằng cách sử dụng IR, GC, sóng cực ngắn và các công nghệ tương tự chính xác hơn việc sử dụng khối lượng và áp suất khí để tính nồng độ khí. Vì vậy, trong việc tháo dỡ theo thông số, phép đo này cung cấp nồng độ khí tại vị trí trong

khoang trong toàn bộ giai đoạn tiếp xúc mà không cần bất kỳ hạn chế nào của hiệu ứng khử hoạt tính hoặc tác động của khối tải. Độ tái lập và chính xác của các kết quả từ phân tích trực tiếp cần được xác định trong khi đánh giá xác nhận. Phân tích chu trình thường quy phải nằm trong phạm vi của chu trình có thể chấp nhận được.

Có thể cần đưa ra thời gian cân bằng tại giai đoạn ngừng khí của chu trình, cho phép nồng độ trong khoang để tiết khuẩn bằng nồng độ khí được phân phối trong toàn bộ khoang và thâm nhập vào những chỗ trống trong khối tải.

CHÚ THÍCH 1: Do một số yếu tố, chẳng hạn như sự hấp phụ chọn lọc của EO trong khối tải và thể tích bị choán chỗ do chất tải lên, các giá trị thu thập được bằng cách tính nồng độ có thể khác đáng kể so với các giá trị đo trực tiếp.

CHÚ THÍCH 2: Phương tiện chăm sóc sức khỏe không sử dụng một cách thường quy việc tháo dỡ theo thông số.

11 Tháo dỡ sản phẩm khỏi quá trình tiết khuẩn

11.1 Việc tháo dỡ một khối tiết khuẩn được dựa trên các tiêu chí sau:

- a) việc xem xét chính thức tài liệu làm bằng chứng của quá trình được thực hiện bởi cá nhân được chỉ định (hoặc bởi một quá trình tự động hóa đã được đánh giá xác nhận) để kiểm tra xác nhận và chứng minh bằng tài liệu rằng các biến số của chu trình vật lý nằm trong khoảng dung sai đã xác định trong quy định kỹ thuật của quá trình tiết khuẩn; sự tháo dỡ chính thức khối tải khỏi quá trình tiết khuẩn có thể cần đến các kết quả từ các phép thử khác (ví dụ: dư lượng EO, nội độc tố, thử nghiệm vật lý, v.v...), trước khi khối tải có thể được đưa vào dây chuyền phân phối.
- b) không có sự tăng trưởng của sinh vật thử nghiệm từ bất kỳ BI đã được xử lý sau khi nuôi cấy. Tuy nhiên, khi tháo dỡ theo thông số được chấp thuận và sử dụng, sản phẩm có thể được tháo dỡ dựa trên sự phù hợp với các biến số thay đổi và thông số của quá trình đã được quy định.

Tháo dỡ thường quy sản phẩm sau khi tiết khuẩn có thể dựa trên sự xem xét các bản ghi điện tử thay vì hồ sơ giấy. Tương tự, chữ ký được yêu cầu có thể được thực hiện bằng điện tử. Người sử dụng chữ ký điện tử và các bản ghi cần có ý thức và cần đáp ứng các yêu cầu của quốc gia và/hoặc quốc tế về loại tài liệu làm bằng chứng này. Xem xét việc xử lý hồ sơ và quyết định tháo dỡ được thực hiện bởi cá nhân có trình độ chuyên môn.

Cần điều tra nguyên nhân nếu một quá trình không đầy đủ tất cả các yêu cầu trên. Nếu sửa chữa hoặc thay đổi thiết bị được yêu cầu, xác nhận chất lượng cần thiết phải được thực hiện trước khi quá trình có thể được sử dụng lại.

TCVN 7392-2 : 2009

11.2 Nếu quá trình tiệt khuẩn biểu hiện sự không phù hợp, điều 11.2 của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007) yêu cầu rằng sự không phù hợp được đưa vào quy trình đã được lập thành văn bản theo 4.2.3 và 8.3 của TCVN ISO 13485:2004 (ISO 13485:2003).

Sự không đáp ứng quy định kỹ thuật vật lý hoặc sự quan sát về tăng trưởng của sinh vật chỉ thị từ BI (nếu sử dụng) sẽ dẫn đến khối tiệt khuẩn được đặt tại vị trí đảm bảo và nguyên nhân của sự thất bại được kiểm tra. Việc kiểm tra này cần được lập thành văn bản và việc xử lý sản phẩm tiếp theo cần phù hợp với quy trình đã lập thành văn bản.

Nếu quyết định xử lý lại khối tải, cần thiết lập sự phù hợp của sản phẩm và bao gói đối với sự tiệt khuẩn lại. Cần xem xét hiệu quả của sự tiếp xúc lặp lại đến quá trình tiệt khuẩn về mặt chức năng và mức dư lượng EO của sản phẩm, và/hoặc sản phẩm khử hoạt tính. Hồ sơ tiệt khuẩn gốc phải được truy tìm nguồn gốc từ hồ sơ tiệt khuẩn lại.

Nếu không thấy hiệu quả của sự tiếp xúc lặp lại lên bao gói, phải bao gói sản phẩm lại trước khi tiệt khuẩn lại.

11.3 Nếu sản phẩm có thể đem bán được sử dụng trong các nghiên cứu đánh giá xác nhận hơn là vật liệu làm "vật lót", điều quan trọng là phải xem xét để đánh giá hiệu quả tiếp xúc lặp lại đối với các quá trình đánh giá xác nhận/tiệt khuẩn về chức năng và mức dư lượng EO của sản phẩm và/hoặc các sản phẩm khử hoạt tính.

12 Duy trì hiệu quả của quá trình

12.1 Quy định chung

Để đảm bảo quá trình tiệt khuẩn tiếp tục cung cấp SAL yêu cầu, cần đánh giá bất kỳ thay đổi nào đến sản phẩm và bao gói, các quá trình và thiết bị. Khuyến cáo sử dụng sản phẩm toàn diện và hệ thống kiểm soát sự thay đổi quá trình.

12.1.1 Một trong những thông số thường được theo dõi để đảm bảo khả năng tiếp tục tiệt khuẩn khối tải là vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm. Vi sinh vật tạp nhiễm phải được theo dõi định kỳ. Nếu có thay đổi đáng kể về số lượng và loại vi sinh vật được quan sát thấy, phải đánh giá tác động có thể của chúng đến khả năng tiệt khuẩn thích hợp với khối tải.

Trong phương tiện chăm sóc sức khỏe, khuyến cáo xem xét định kỳ dữ liệu về tình hiệu quả của quá trình làm sạch/khử lây nhiễm, để khẳng định rằng quá trình vẫn còn có hiệu quả và cung cấp sự giảm bớt vi sinh vật tạp nhiễm trong việc chuẩn bị cho quá trình tiệt khuẩn kế tiếp. Thiết bị y tế đã được khử lây nhiễm cần được kiểm tra độ sạch bằng mắt thường trước khi tiệt khuẩn lần cuối. Thiết bị y tế không sạch thì không nên tiệt khuẩn. Cần duy trì các quy trình khử lây nhiễm

và bảo trì các thiết bị y tế dựa trên các khuyến cáo của nhà sản xuất, dự định sử dụng thiết bị và khả năng của nguồn khử lây nhiễm của phương tiện (xem ISO 17664 và ISO 15883).

Các phương tiện chăm sóc sức khỏe cần được hướng dẫn chi tiết về việc tái xử lý do nhà sản xuất quy định đối với thiết bị y tế, ví dụ sự tháo rời. Các quy định và quy trình phải được thực hiện để đảm bảo thiết bị y tế đã được khử lây nhiễm.

12.1.2 Các chương trình đã lập thành văn bản để hiệu chuẩn thiết bị tiệt khuẩn và theo dõi cần đảm bảo quá trình liên tục phân phối sản phẩm có SAL và đặc tính tính năng yêu cầu.

12.2 Bảo dưỡng thiết bị

Để có hiệu quả, các hoạt động bảo trì phòng ngừa phải tuân theo lịch trình đã được xác định dựa trên khuyến cáo của nhà sản xuất và tính năng của thiết bị. Quy trình phải được lập thành văn bản và người bảo trì phải được đào tạo.

Thiết bị được duy trì và/hoặc hiệu chuẩn trên cơ sở thường quy, có thể bao gồm, nhưng không hạn chế đối với việc tiền điều hòa, khoang và thiết bị thông khí như sau:

- a) miếng đệm hoặc miếng bịt;
- b) đồng hồ đo theo dõi;
- c) thiết bị theo dõi EO (tức là môi trường và/hoặc khoang);
- d) cửa khóa liên động an toàn;
- e) van giảm áp an toàn hoặc đĩa gián đoạn;
- f) bộ lọc (để thay thế định kỳ);
- g) thiết bị làm bay hơi;
- h) hệ thống tái lưu thông bao bọc khoang;
- i) hệ thống bao bọc khoang (đối với sự ăn mòn và cách ly);
- j) báo động bằng âm thanh và hình ảnh;
- k) thiết bị cảm biến nhiệt độ và độ ẩm;
- l) thiết bị đun sôi để cung cấp hơi nước và hơi nóng (tức là chất lượng và lượng hơi nước);
- m) thiết bị tạo chân không (bơm chân không);
- n) cân đĩa;
- o) van;
- p) bộ chuyển đổi áp suất;
- q) đồng hồ bấm giờ;

TCVN 7392-2 : 2009

- r) dụng cụ ghi;
- s) hệ thống lưu thông.

12.2.2 Thiết bị tiệt khuẩn không được hiệu chuẩn hoặc không được bảo trì đúng cách có thể tạo ra một hồ sơ không chính xác về các thông số của quá trình trong chu trình tiệt khuẩn. Nếu các dữ liệu này được dùng để tháo dỡ sản phẩm, nó có thể dẫn đến khối tải được tháo dỡ mà không được tiệt khuẩn đầy đủ.

12.2.3 Không có hướng dẫn.

12.2.4 Cần xem xét định kỳ các hồ sơ bảo trì và thực hiện bất kỳ điều chỉnh được chỉ định theo dữ liệu.

12.3 Xác nhận chất lượng lại

12.3.1 Điều quan trọng để đánh giá chính thức là sự cần thiết xác nhận chất lượng lại quá trình tiệt khuẩn tại khoảng thời gian đã được xác định để đảm bảo rằng các thay đổi không chủ định của quá trình không xuất hiện và để chứng minh rằng sự đánh giá xác nhận ban đầu còn giữ nguyên giá trị. Thực tế thường thực hiện xem xét đánh giá xác nhận thường niên toàn bộ các thay đổi về tính năng và kỹ thuật của quá trình (tiền điều hòa, tiệt khuẩn, thông khí), trong khoảng thời gian một năm để đảm bảo rằng công bố đánh giá xác nhận của quá trình vẫn được duy trì.

Chương trình xác nhận chất lượng lại cần xác định phạm vi và các mức có thể chấp nhận được của các thay đổi về tính năng yêu cầu để duy trì giá trị đánh giá xác định ban đầu từ năm này sang năm khác.

12.3.2 Xác nhận chất lượng lại cần bao gồm xem xét các thay đổi tính năng và kỹ thuật của khoang đã được thực hiện trong khoảng thời gian một năm để đảm bảo rằng từ IQ và OQ ban đầu vẫn còn giá trị. Xem xét này cần bao gồm:

- a) các mô tả sơ bộ về nhiệt độ và độ ẩm tương đối của khu vực tiền điều hòa (nếu sử dụng);
- b) mô tả sơ bộ nhiệt độ khoang rỗng tính cho cả năm;
- c) nhiệt độ của khu vực thông khí (nếu sử dụng).

Ngoài ra, xu hướng bất lợi về tính năng của thiết bị hoặc sự không thực hiện vô khuẩn, xuất hiện ngay cả khi quy định kỹ thuật của quá trình được đáp ứng, phải kiểm tra để xác định xem xác nhận chất lượng lại có đảm bảo hay không.

Dựa vào xem xét này, chuyên gia tiệt khuẩn cần xác định qui mô xác nhận chất lượng lại về vật lý và vi sinh vật đã yêu cầu. Phải lập thành văn bản việc thực hiện xem xét và quyết định. Có ba (3) sự lựa chọn xác nhận chất lượng lại có sẵn như kết quả của việc xem xét:

- 1) Xác nhận chất lượng đầy đủ – gồm có PQ về vật lý và vi sinh vật. Điều này được yêu cầu trong một số tình huống, ví dụ các thay đổi đáng kể kế tiếp về thiết kế hoặc hình dáng của sản phẩm/bao gói (tạo thêm một điều kiện “trường hợp xấu nhất” mới), thiết kế hoặc thiết bị/dịch vụ của quá trình.
- 2) Không yêu cầu xác nhận chất lượng lại về vật lý và vi sinh vật – Trong trường hợp không có các thay đổi đối với sản phẩm, bao gói, thiết bị/dịch vụ và quá trình, xem xét tính năng và kỹ thuật của khoang có thể chấp nhận và quá trình tiệt khuẩn thường quy đã được vận hành đáng tin cậy trong khoảng thời gian xảy ra, sau đó ý kiến của chuyên gia có thể được sử dụng để chứng minh rằng không cần thiết phải cố gắng thực hiện xác nhận chất lượng lại về vật lý và vi sinh vật trước lần xem xét sau.
- 3) Xác nhận chất lượng tính năng vi sinh vật được giảm bớt – Điều này có thể cần thiết trong một số tình huống, ví dụ kiểm tra đánh giá tính phù hợp kế tiếp của BI liên quan đến vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm, hoặc sau một khoảng thời gian đã được xác định, để cung cấp bằng chứng không có các thay đổi không cố ý từ khi nghiên cứu xác nhận chất lượng (xác nhận chất lượng lại) trước đó. Điều này sẽ bao gồm sự giảm thiểu một trong các tiếp xúc phân đoạn hoặc bán chu trình bao gồm các phép đo nhiệt độ và độ ẩm của khối tải. Các chu trình phân đoạn trong khoang phát triển cũng có thể được sử dụng để hỗ trợ một chương trình đánh giá xác nhận lại.

Khuyến cáo rằng nghiên cứu rút gọn xác nhận chất lượng tính năng vi sinh vật được thực hiện ít nhất hai năm một lần để kiểm tra xác nhận rằng việc xem xét các văn bản giấy tờ đã có được bất cứ thay đổi nào trong sản phẩm và quá trình tiệt khuẩn.

Trong tất cả các trường hợp trên, điều quan trọng để lập thành văn bản là các quyết định được lấy cũng như lý do để có các quyết định đó, và để xác định kế hoạch xem xét xác nhận chất lượng lại trong tương lai.

12.3.3 Nghiên cứu xác nhận chất lượng lại có thể cần thiết nếu có sự thay đổi được thực hiện trong vật liệu, địa điểm sản xuất hoặc phương pháp xử lý mà có thể ảnh hưởng đến sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm. Nghiên cứu cần chứng minh rằng vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm không được tăng lên đến một mức hoặc đến sức kháng có thể làm mất hiệu lực của BI hoặc PCD, hoặc nguy hại cho việc đạt được SAL yêu cầu.

12.3.4 Không có hướng dẫn.

12.3.5 Không có hướng dẫn.

12.3.6 Không có hướng dẫn.

12.3.7 Không có hướng dẫn.

12.3.8 Không có hướng dẫn.

TCVN 7392-2 : 2009

12.4 Đánh giá sự thay đổi

Việc thực hiện xác nhận chất lượng lại có thể được yêu cầu sau khi:

- a) sửa chữa lớn máy tiết kiệm (thay thế bộ điều khiển, thay thế bao gói, xây dựng lại lớn hoặc lắp đặt các linh kiện mới, chủ yếu);
- b) các thay đổi về cấu trúc, bố trí lại hoặc môi trường;
- c) sự không thực hiện vô khuẩn mà không được giải thích;
- d) các thay đổi trong cung cấp hoặc phân phối EO, chất pha loãng hoặc các mẫu khối tài trong khoang.

Phụ lục A

(Tham khảo)

Hướng dẫn áp dụng Phụ lục A trong TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007)**Xác định tỉ lệ gây chết của quá trình –****Phương pháp tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm****A.1 Quy định chung**

Phụ lục này cung cấp hướng dẫn thêm để tham khảo Phụ lục A của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007) và hướng dẫn bổ sung để tham khảo Điều 8 và 9 của Tiêu chuẩn này. Vì cách tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm và cách tiếp cận khả năng hủy diệt sử dụng nhiều quy trình tương tự nhau, nên một số nội dung trong Phụ lục này giống với nội dung trong Phụ lục B.

Khi vi sinh vật tạp nhiễm của sản phẩm được thử nghiệm thường xuyên, thì phương pháp tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm có thể được sử dụng để xác định quá trình.

Phương pháp tiếp cận kết hợp chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm được dựa trên việc sử dụng sức kháng của BI hoặc PCD khác có một quần thể bằng hoặc lớn hơn của vi sinh vật tạp nhiễm. Phương pháp này phù hợp khi dữ liệu về vi sinh vật tạp nhiễm có đủ từ chương trình theo dõi vi sinh vật tạp nhiễm chứng minh rằng một BI hoặc PCD khác có một quần thể ít hơn 10^6 được sử dụng.

Sức kháng tương đối và quần thể của BI hoặc PCD được so sánh với sức kháng và quần thể của vi sinh vật tạp nhiễm được kết hợp điển hình với sản phẩm. Bằng sự hiểu biết về sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm và mối quan hệ của sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm với sức kháng của BI, có thể sử dụng một BI trong chu trình để dự đoán mức đảm bảo vô khuẩn sẽ đạt được đối với vi sinh vật tạp nhiễm. Sự giảm số loga đạt được đối với BI có thể được sử dụng để tính toán mức đảm bảo vô khuẩn cho vi sinh vật tạp nhiễm có sức kháng lớn nhất với quá trình tiệt khuẩn.

Nếu đây là trường hợp có thể được sử dụng để chứng minh tính hiệu quả của quá trình đối với sản phẩm, thì dữ liệu về Sự giảm số loga bào tử (SLR) được xây dựng trong nghiên cứu tỷ lệ gây chết đối với BI. Khi dữ liệu được tạo ra bằng cách sử dụng một phương pháp liệt kê, thì SLR cũng có thể được dự đoán từ dữ liệu đường cong sống sót đã được tạo ra. Người sử dụng cần nhận thức được rằng thời gian tối thiểu của chu trình xuất phát từ phương pháp tiếp cận này thì không đủ để đánh giá xác nhận quá trình tiệt khuẩn. Yêu cầu chứng minh khả năng duy trì các thông số của quá trình trong giới hạn đã được xác định khi toàn bộ chu trình được đề xuất.

A.2 Cách tiến hành

TCVN 7392-2 : 2009

A.2.1 Vị trí trong sản phẩm khó đạt được vô khuẩn nhất có thể không chỉ gồm các khu vực mà sự thâm nhập của chất tiệt khuẩn bị giảm sút, mà cũng chính những khu vực đó lại có khả năng có số lượng vi sinh vật tạp nhiễm tồn tại đáng kể. Xem 7.2 trong ISO 14161:2000^[3].

Những khía cạnh để cân nhắc là:

- a) chiều dài và đường kính trong của lumen và liệu thành vách của thiết bị y tế cho phép truyền EO hay không;
- b) sự hấp thụ các phần khác nhau của cả sản phẩm và vật liệu;
- c) khối lượng và khối lượng riêng của các hạng mục;
- d) hình dạng khối tải, đặc biệt là khối sản phẩm được trộn lẫn.

A.2.2 Phụ lục A của ISO 14161:2000 cung cấp hướng dẫn bổ sung về ứng dụng mối quan hệ giữa BI và vi sinh vật tạp nhiễm trong phương pháp tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm.

Đối với phương pháp này, PCD có thể được sử dụng và cần được chỉ rõ để cung cấp sự kiểm chứng cho quá trình tiệt khuẩn lớn hơn sản phẩm mà nó đại diện. Sức kháng của PCD phải ít nhất bằng sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm tự nhiên đã được định vị trong phần hầu như không tới gần được của khối tải. Xem 7.1.5 để tham khảo về sự phát triển của PCD và 8.6 để tham khảo về việc xác định sự phù hợp của PCD.

A.2.3 Không có hướng dẫn.

A.2.4 Việc thu được các dữ liệu từ bảng liệt kê vi sinh vật hoặc các dữ liệu về kỹ năng phân đoạn, cần thiết cho việc tiếp xúc vi sinh vật kiểm chứng ít có khả năng gây chết hơn là hiện có trong chu trình sản xuất thông thường. Điều này thường đạt được bằng cách giảm thời gian tiếp xúc khi tất cả thông số khác được giữ không đổi trong điều kiện thông thường, hoặc trong điều kiện xử lý tối thiểu có thể chấp nhận được lựa chọn. Việc sử dụng nhiệt độ tối thiểu cho phép của quá trình để nghiên cứu liệt kê đảm bảo khả năng gây chết cần đạt được khi đang tiến hành ở trong phạm vi nhiệt độ đã quy định.

Các thông số ảnh hưởng chính đến khả năng gây chết là thời gian tiếp xúc, nồng độ EO, độ ẩm và nhiệt độ. Nếu thực hiện sự điều chỉnh thông số khác với thời gian tiếp xúc, mọi tác động đến chu trình cần được đánh giá xác nhận từ sự điều chỉnh có thể không đạt được kết quả mong muốn vì các thông số tương quan với nhau. Ví dụ, kết quả của việc giảm nhiệt độ thực tế sẽ làm tăng nồng độ EO khi không làm thay đổi áp suất khí.

A.2.5 Có thể kết hợp các phương pháp tiếp cận liệt kê và phân số âm để xác định khả năng gây chết hoặc giá trị *D*. Hai phương pháp tiếp cận được dựa trên các phương pháp tính toán

khác nhau. Người sử dụng thường chọn một trong các phương pháp hoặc các phương pháp khác nhau để xác định khả năng gây chết của quá trình.

A.2.6 Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu về khả năng gây chết của quá trình được sử dụng để thiết lập thời gian tiếp xúc khí EO cần cho quá trình tiệt khuẩn. Nếu các nghiên cứu này được thực hiện trong một bình nghiên cứu, cần thận trọng ngay trong thời gian này đối với quá trình tiệt khuẩn vì đường cong gây chết (tỷ lệ khả năng gây chết hoặc giá trị D/SLR) thì cụ thể đối với các thông số của quá trình, hình dạng của khối tải trong khoang và việc sắp xếp PCD trong khối tải được sử dụng để nghiên cứu.

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

Cần lưu ý rằng để xác định khả năng gây chết của quá trình, khả năng gây chết được phổ biến trong các giai đoạn khác nhau của chu trình tiệt khuẩn (ví dụ bơm và loại bỏ EO) có thể cần đưa vào tính toán để đạt được đường cong sống sót tuyến tính và chính xác. Một số phương pháp trong tài liệu đã được xuất bản cũng nêu đến vấn đề này bao gồm Mosley^[16], Mosley và Gillis^[17], Mosley và Gillis^[18], Mosley và cộng sự^[19], và Rodriguez và cộng sự^[21].

A.3.1 Liệt kê trực tiếp

Phương pháp này gồm việc tiếp xúc PCD hoặc BI với chu trình thử nghiệm, việc loại bỏ sự kiểm chứng và thực hiện đếm vi sinh vật có khả năng sống sót trên các mẫu hoặc chất chỉ thị kiểm chứng. Tổng số sống sót đếm được có thể được sử dụng trong việc xây dựng một đường cong sống sót và giá trị D . Giá trị D hoặc giá trị SLR sau đó sẽ được tính bằng cách sử dụng mô hình hồi quy thích hợp. Xem A.3.1.2 trong TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007).

A.3.1.1 Nếu dữ liệu đường cong sống sót được sử dụng để thiết lập thời gian tiếp xúc, thì sau đó thời gian cần để đạt được giá trị sống sót lớn nhất (10^{-2}) có thể được tính từ giới hạn tin cậy. Trong trường hợp này, xác suất BI dương tính sẽ bị giảm đáng kể, nhưng không bao giờ là không. Ví dụ, nếu một sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm đến 100 vi sinh vật, sau đó 8 SLR của BI sẽ cho kết quả trong một SAL bằng 10^{-6} .

Để xác định khả năng gây chết của quá trình, một số kiểu tính toán được sử dụng. Những kiểu này gồm sự tính toán SLR của quá trình, giá trị D của bào tử và kết quả SAL của quá trình tiệt khuẩn. Sau đây là những giải thích về cách thực hiện tính toán này.

SLR là một phương pháp được sử dụng để đánh giá sự giảm sút trong việc đếm các vi sinh vật trên thiết bị y tế hoặc khối tải. Giá trị sau đó có thể được sử dụng để ước tính số lần đạt được mức đảm bảo vô khuẩn khác nhau.

Sử dụng công thức A.1 để tính SLR:

TCVN 7392-2 : 2009

$$SLR = \log(N_0) - \log(N_t) \quad (A.1)$$

trong đó:

SLR là sự giảm số loga bào tử;

N_0 là quần thể ban đầu (ví dụ: $2,31 \times 10^6$);

N_t là quần thể tại thời điểm t (ví dụ: 36).

Sau đây là ví dụ đã làm:

$$- \text{Log } N_0 = \log(2,31 \times 10^6) = 6,364$$

$$- \text{Log } N_t = \log(36) = 1,556$$

$$- \text{SLR} = 6,364 - 1,556 = 4,808 \approx 4,8$$

Nếu sự giảm quần thể là kết quả của thời gian ngừng EO trong 30 min, thì SLR/min là:

$$\frac{4,808}{30} = 0,160 \text{ log/min}$$

Dựa vào kết quả trên, thời gian ngừng EO đối với sự giảm 12 log sẽ là:

$$t = \frac{12}{0,160} = 75 \text{ min}$$

Tính giá trị D từ SLR:

Sử dụng công thức A.2 để tính giá trị D từ SLR:

$$\text{Giá trị } D = \frac{\text{thời gian (min)}}{\text{SLR}} = \frac{30 \text{ min}}{4,8} = 6,25 \text{ min} \quad (A.2)$$

Tính giá trị SAL từ giá trị D và SLR:

Sử dụng công thức A.3, A.4 và A.5 để tính SAL từ giá trị D và SLR:

Yêu cầu thừa nhận mức đảm bảo vô khuẩn là 10^{-6}

$$N_0 = 10^6$$

$$N_t \text{ yêu cầu} = 10^{-6}$$

$$\text{SLR yêu cầu} = \log(10^6) - \log(10^{-6}) = 6 - (-6) = 6 + 6 = 12$$

$$\text{Thời gian} = (\text{giá trị } D) \times (\text{SLR yêu cầu}) = 6,25 \text{ min} \times 12 = 75 \text{ min}$$

Nếu SAL yêu cầu là 10^{-3} , thì thời gian tổng hợp là:

$$\text{SLR yêu cầu} = \log(10^6) - \log(10^{-3}) = 6 - (-3) = 9$$

$$\text{Thời gian} = \text{Giá trị } D \times \text{SLR yêu cầu} = 6,25 \times 9 = 56,25 \text{ min}$$

Thời gian ngừng

$$SLR = \frac{\text{Giá trị } D}{\text{Giá trị } D} \quad (\text{A.3})$$

$$\text{Net Log Drop} = SLR - \log(\text{Quần thể ban đầu đã được thừa nhận}) \quad (\text{A.4})$$

$$SAL = 10^{-\text{Net Log Drop}} \quad (\text{A.5})$$

Sau đây là ví dụ đã làm:

- Thời gian ngừng = 120 min
- Giá trị $D = 6,25$ min
- Quần thể ban đầu được thừa nhận = 10^6
- Log quần thể ban đầu được thừa nhận = 6

$$\text{Tổng số SLR} = \frac{120 \text{ min}}{6,25 \text{ min}} = 19,2 \text{ log drop}$$

$$\text{Net Log Drop} = 19,2 - 6 = 13,2$$

$$SAL = 10^{-13,2} \approx 10^{-13}$$

A.3.1.2 Không có hướng dẫn.

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

Có hai dạng của quy trình Holcomb-Spearman Karber (HSK). Quy trình HSK theo tính toán là đơn giản nhất. Trong thực tế, phương pháp này có nhiều khó khăn để thực hiện hơn là phương pháp HSK không giới hạn.

Quy trình HSK có giới hạn được phát triển trước khi máy tính ra đời, và việc tính toán được thực hiện bằng thủ công. Quy trình HSK có giới hạn yêu cầu:

- a) tất cả sự gia tăng thời gian là giống nhau (ví dụ: gia tăng một cách chính xác 2 min trong thời gian tiếp xúc đối với mỗi lần chạy thử);
- b) số lượng mẫu có giá trị PCD/BI chính xác như nhau trong mỗi lần chạy thử.

Hai sự hạn chế này yêu cầu chạy thử lại toàn bộ loạt phép thử nếu sự gia tăng thời gian giữa các lần chạy thử không được chọn thích hợp, hoặc một mẫu PCD/BI bị mất hoặc không thích hợp đối với một số lý do.

Quy trình HSK không giới hạn thì không có giới hạn như trên, nhưng tính toán phức tạp hơn quy trình HSK có giới hạn. Nếu người sử dụng triển khai và đánh giá xác nhận bằng tính để thực hiện sự tính toán cho quy trình HSK không giới hạn, vậy thì không còn lý do để sử dụng quy trình HSK có giới hạn. Khi sử dụng quy trình HSK không giới hạn, nếu sự gia tăng thời gian ban đầu

TCVN 7392-2 : 2009

không dẫn đến số mẫu thử tăng trưởng phân đoạn yêu cầu, người sử dụng có thể chèn thêm một lần chạy thử đơn giản nữa tại thời điểm cần đưa ra số mẫu tăng trưởng phân đoạn tối thiểu. Nếu PCD/BI bị mất, hoặc không thích hợp với một số lý do (ví dụ: bị rơi), cách tính đơn giản là sử dụng giá trị số PCD/BI. Bài thuyết trình do Shintani et al.^[23] cung cấp ví dụ đã được làm để hỗ trợ việc đánh giá xác nhận bằng tính và cũng cung cấp các công thức cần thiết để tính giới hạn tin cậy trên 95 % đối với giá trị D .

Phương pháp HSK sẽ tạo ra dữ liệu tương tự với dữ liệu trong Bảng A.1 (số điểm chính xác được sử dụng trong phân tích có thể khác ví dụ trong bảng).

Bảng A.1 – Ví dụ cài đặt dữ liệu HSK không giới hạn

Thời gian tiếp xúc với chất tiết khuẩn t_i	Số mẫu thử nghiệm được tiếp xúc n_i	Số mẫu thử nghiệm cho thấy không tăng trưởng r_i
t_1	n_1	$r_1 = 0$
t_2	n_2	r_2
t_3	n_3	r_3
t_4	n_4	r_4
t_5	n_5	r_5
t_6	n_6	$r_6 = n_6$
t_7	n_7	$r_7 = n_7$

CHÚ THÍCH t_1 là thời gian tiếp xúc ngắn nhất với chất tiết khuẩn ở tất cả các mẫu thử nghiệm cho thấy có tăng trưởng. Thời gian tiếp xúc với chất tiết khuẩn t_2 đến t_5 thì ở trong vùng định lượng. Thời gian tiếp xúc t_6 và t_7 là hai thời gian tiếp xúc đầu tiên ở tất cả các mẫu thử nghiệm cho thấy không tăng trưởng.

Đối với thời gian tiếp xúc từ t_1 đến t_{m-1} , trong đó: m là thời gian tiếp xúc mà toàn bộ BI đều âm tính, các hệ số x và y được tính từ công thức A.6 và A.7:

$$x_i = \frac{t_i + t_{i+1}}{2} \tag{A.6}$$

$$y_i = \frac{r_{i+1}}{n_{i+1}} - \frac{r_i}{n_i} \tag{A.7}$$

Đối với mỗi thời gian tiếp xúc, giá trị μ_i sẽ được xác định từ Công thức A.8, bằng cách sử dụng các giá trị riêng biệt của x_i và y_i tính ở trên:

$$\mu_i = x_i \times y_i \tag{A.8}$$

Thời gian trung bình không thu được sự tăng trưởng từ bất cứ mẫu thử nào sẽ được tính theo Công thức A.9 là tổng của μ_i cho mỗi thời gian tiếp xúc từ t_1 đến t_{m-1} :

$$\bar{\mu} = \sum_{i=1}^{m-1} \mu_i \quad (\text{A.9})$$

Giá trị D trung bình sau đó có thể được tính từ Công thức A.10:

$$\bar{D} = \frac{\bar{\mu}}{0,2507 + \log_{10} N_0} \quad (\text{A.10})$$

trong đó: N_0 là số lượng vi sinh vật ban đầu trên mẫu thử.

Để tính chu kỳ tiết khuẩn, D_{calc} , bằng cách sử dụng phương pháp này, cần sử dụng giới hạn tin cậy trên 95 % cho \bar{D} . Giá trị này được tính từ công thức A.11:

$$D_{\text{calc}} = \bar{D} + 2\sqrt{V} \quad (\text{A.11})$$

trong đó: V được tính từ Công thức A.12 và A.13:

$$a = 0,25 \sum_{i=2}^6 (t_{i+1} - t_{i-1})^2 \times \left[\frac{r_i (n_i - r_i)}{n_i^2 (n_i - 1)} \right] \quad (\text{A.12})$$

$$V = a \left[\frac{2,3026}{0,57722 + \ln(N_0)} \right]^2 \quad (\text{A.13})$$

CHÚ THÍCH Tổng số trong việc xác định "a" là tất cả ở trên các giá trị từ $i = 2$ đến giá trị đầu tiên của hai giá trị tiếp theo khi không có sự tăng trưởng. Giới hạn bằng 6 trong Công thức A.12 là chỉ dùng cho mục đích minh họa, giá thiết là 6 điểm dữ liệu thu được trên tất cả các điểm dữ liệu hủy diệt đầu tiên.

Bảng A.2 đưa ra những ví dụ về dữ liệu với những khoảng thời gian không thay đổi và số mẫu không thay đổi.

Bảng A.2 – Ví dụ về dữ liệu với khoảng thời gian không thay đổi và số mẫu không thay đổi

Thời gian tiếp xúc với tác nhân tiết khuẩn		Số mẫu thử nghiệm được tiếp xúc		Số mẫu thử nghiệm cho thấy không tăng trưởng	
t_i		n_i		r_i	
t_1	10	n_1	20	r_1	0
t_2	18	n_2	19	r_2	4
t_3	28	n_3	21	r_3	8
t_4	40	n_4	20	r_4	12
t_5	50	n_5	20	r_5	16
t_6	60	n_6	20	r_6	20
t_7	70	n_7	20	r_7	20

Sau đây là ví dụ về sự tính toán bằng cách sử dụng HSK:

- 1) Tính x_i và y_i (cho mỗi tiếp xúc).

TCVN 7392-2 : 2009

$$x_1 = \frac{t_i + t_{i+1}}{2} = \frac{10 + 18}{2} = 14$$

$$x_2 = \frac{18 + 28}{2} = 23$$

$$x_3 = \frac{28 + 40}{2} = 34$$

$$x_4 = \frac{40 + 50}{2} = 45$$

$$x_5 = \frac{50 + 60}{2} = 55$$

$$x_6 = \frac{60 + 70}{2} = 65$$

$$y_1 = \frac{r_{i+1}}{n_{i+1}} - \frac{r_i}{n_i} = \frac{4}{19} - \frac{0}{20} = 0,21$$

$$y_2 = \frac{8}{21} - \frac{4}{19} = 0,17$$

$$y_3 = \frac{12}{20} - \frac{8}{21} = 0,22$$

$$y_4 = \frac{16}{20} - \frac{12}{20} = 0,2$$

$$y_5 = \frac{20}{20} - \frac{16}{20} = 0,2$$

$$y_6 = \frac{20}{20} - \frac{20}{20} = 0$$

CHÚ THÍCH Để tính y_4 và y_5 , cả hai $y_s = 0,2$. Điều này xảy ra vì số mẫu thử cho thấy không có sự tăng trưởng đã tăng ở tỷ lệ không đổi trong ví dụ này.

2) Tính μ cho mỗi thời gian tiếp xúc t_i :

$$- \mu_i = x_i \times y_i$$

$$- \mu_1 = x_1 y_1 = 14 \times 0,21 = 2,94$$

$$- \mu_2 = 23 \times 0,17 = 3,91$$

$$- \mu_3 = 34 \times 0,22 = 7,48$$

$$- \mu_4 = 45 \times 0,2 = 9,0$$

$$- \mu_5 = 55 \times 0,2 = 11,0$$

$$- \mu_6 = 65 \times 0 = 0$$

3) Tính thời gian trung bình để đạt được không tăng trưởng, $\bar{\mu}$

$$\bar{\mu} = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \mu_4 + \mu_5 + \mu_6 = 2,94 + 3,91 + 7,48 + 9,0 + 11,0 + 0 = 34,33$$

4) Tính giá trị trung bình D , \bar{D}

$$\bar{D} = \frac{\bar{\mu}}{0,2507 + \log_{10} N_0}$$

trong đó: $N_0 =$ quần thể ban đầu bằng 1×10^5

$$\bar{D} = \frac{34,33}{5,2507} = 6,54$$

$$D_{calc} = \bar{D} + 2\sqrt{V}$$

$$V = a \left(\frac{2,3026}{0,57722 + \ln N_0} \right)$$

$$a = 0,25 \sum_{i=2}^{i=6} (t_{i+1} - t_{i-1})^2 \left[r_i \frac{n_i - r_i}{n_i^2 (n_i - 1)} \right]$$

5) Tính giới hạn tin cậy trên 95 % cho \bar{D} (D_{calc}). Đầu tiên tìm a bằng cách thực hiện tính toán như ở trên đối với mỗi t_i và tổng tất cả các kết quả là:

$$a = 0,25 \times \left\{ \left[(28 - 10)^2 \times 4 \frac{19 - 4}{361 \times 18} = 2,9917 \right] + \left[(40 - 18)^2 \times 8 \frac{21 - 8}{441 \times 20} = 5,7070 \right] + \left[(50 - 28)^2 \times 12 \frac{20 - 12}{400 \times 19} = 6,1137 \right] + \left[(60 - 40)^2 \times 16 \frac{20 - 16}{400 \times 19} = 3,3684 \right] + \left[(70 - 50)^2 \times 20 \frac{20 - 20}{400 \times 19} = 0 \right] \right\}$$

$$a = 0,25 \times 18,1808 = 4,5452$$

$$V = 4,5452 \left[\frac{2,3026}{0,57722 + \ln(1 \times 10^5)} \right]^2$$

$$= 4,5452 \left(\frac{2,3026}{0,57722 + 11,513} \right)^2$$

$$= 5,5452 \times (0,19045)^2$$

$$= 4,5452 \times 0,3627$$

TCVN 7392-2 : 2009

$$= 0,1649$$

$$D_{calc} = D + 2\sqrt{V} = 6,54 + 2\sqrt{0,1649} = 6,54 + 2 \times 0,4061 = 7,35$$

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

Phương pháp Stumbo Murphy Cochran sử dụng dữ liệu từ dãy phân số âm để tính giá trị D . Về nguyên tắc, phương pháp này chỉ sử dụng dữ liệu một lần chạy thử, nhưng dữ liệu từ nhiều lần chạy thử cần xác nhận độ tái lập. Dữ liệu thu được từ giá trị trung bình của ít nhất ba (3) lần chạy thử trong dãy phân số âm để tính toán được quy định trong D.3.3 của ISO 11138-1:2006. Tính giá trị D thì tương đối dễ, nhưng việc tính giới hạn tin cậy trên 95 % thì phức tạp và có một số hạn chế để sự tính toán có giá trị. Phương pháp tính đối với giới hạn tin cậy trên 95 % về giá trị D và những giới hạn được trình bày trong bài thuyết trình của Shintani và cộng sự.

Công thức cho phương pháp Stumbo Murphy Cochran là:

$$D = \frac{t}{\log_{10}(N_0) - \log_{10} \left[\ln \left(\frac{n}{r} \right) \right]} \quad (\text{A.14})$$

trong đó:

D là giá trị D , tính bằng phút (min);

t là thời gian tiếp xúc, tính bằng phút (min);

N_0 là quần thể ban đầu trên mỗi BI;

n = tổng số lượng BI khi chạy thử;

r = số lượng BI âm tính đối với tăng trưởng.

Công thức để xác định khoảng tin cậy 95 % để tính giá trị D là:

$$\frac{1}{\frac{r}{n} \pm 1,96 \sqrt{\frac{r}{n} \times \frac{1-r}{n}}} \quad (\text{A.15})$$

Giá trị này thay thế cho số hạng n/r trong công thức giá trị D ở trên.

Sau đây là một ví dụ đã được làm, bằng cách sử dụng quần thể 1×10^6 , 50 mẫu/lần chạy thử và 13 mẫu dương tính:

$$\text{Log}(10^6) = 6$$

$$\text{Số lượng âm tính} = 50 - 13 = 37$$

Thời gian tiếp xúc = 26 min

$$D = \frac{26 \text{ min}}{\log(10^6) - \log\left[\ln\left(\frac{50}{37}\right)\right]} = \frac{26}{6 - \log[\ln(1,351)]} = \frac{26}{6 - \log(0,301)} = \frac{26}{6 - (-0,521)} = \frac{26}{6,521} = 3,99 \text{ min}$$

Số hạng về khoảng tin cậy 95 % được chèn vào số hạng n/r trong công thức giá trị D ở trên là:

$$\begin{aligned} 95\% CI &= \frac{1}{\frac{37}{50} \pm 1,96 \sqrt{\frac{37}{50} \times \frac{1 - \frac{37}{50}}{50}}} = \frac{1}{0,74 \pm 1,96 \sqrt{0,74 \times \frac{1 - 0,74}{50}}} = \frac{1}{0,74 \pm 1,96 \sqrt{0,74 \times \frac{0,26}{50}}} \\ &= \frac{1}{0,74 \pm 1,96 \sqrt{0,74 \times 0,0052}} = \frac{1}{0,74 \pm 1,96 \sqrt{0,00385}} = \frac{1}{0,74 \pm 1,96 \times (0,062)} = \frac{1}{0,74 \pm 0,122} \\ &= \frac{1}{0,862} = 1,16 \\ &= \frac{1}{0,618} = 1,618 \end{aligned}$$

$$D \text{ giới hạn dưới} = \frac{26}{6 - \log[\ln(1,16)]} = 3,81 \text{ min}$$

$$D \text{ giới hạn trên} = \frac{26}{6 - \log[\ln(1,618)]} = 4,12 \text{ min}$$

CHÚ THÍCH: Việc tính khoảng tin cậy 95 % sẽ không còn chính xác nữa nếu giá trị của $n \times \frac{r}{n} \times \left(1 - \frac{r}{n}\right) < 9$.

Phụ lục B

(Tham khảo)

Hướng dẫn về Phụ lục B của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007)

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

Phụ lục này cung cấp hướng dẫn thêm để tham khảo Phụ lục B của TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007) và hướng dẫn bổ sung để tham khảo Điều 8 và 9 của Tiêu chuẩn này. Vì cách tiếp cận chất chỉ thị sinh học/vi sinh vật tạp nhiễm và cách tiếp cận khả năng hủy diệt sử dụng nhiều quy trình tương tự nhau, nên một số nội dung trong Phụ lục này giống với nội dung trong Phụ lục A.

B.1.1 Không có hướng dẫn.

B.1.2

- a) *Phương pháp tiếp cận nửa chu trình*: Không có hướng dẫn.
- b) *Phương pháp tiếp cận tính toán chu trình*: Phương pháp này gồm việc tiếp xúc PCD hoặc BI với chu trình thực nghiệm, loại bỏ sự kiểm chứng và thực hiện việc đếm vi sinh vật có khả năng sống sót trên mẫu thử hoặc chất chỉ thị kiểm chứng. Việc đếm vi sinh vật sống sót có thể được sử dụng trong việc xây dựng đường cong sống sót và giá trị D . Giá trị D hoặc giá trị SLR sau đó sẽ được tính bằng cách sử dụng mô hình hồi quy thích hợp. Xem A.3 trong TCVN 7392-1:2009 (ISO 11135-1:2007).

Mẫu được cài đặt tiếp xúc tại thời điểm bằng không cần được tiếp xúc với tất cả các giai đoạn của chu trình thực nghiệm trước khi bơm chất tiệt khuẩn.

Phương pháp liệt kê cho phép tính tỷ lệ khả năng gây chết với số lượng mẫu nhỏ. Tối thiểu có bốn (4) mẫu được dùng ở năm (5) lần tiếp xúc.

B.1.3 Cần sử dụng khoảng thời nuôi cấy tối thiểu là 7 d để khôi phục BI trừ khi nghiên cứu nuôi cấy được giảm bớt đã hoàn tất có tính đến các thông số của quá trình được đánh giá xác nhận.

B.1.4 Sự phù hợp của BI liên quan đến sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm có thể được chứng minh bằng một phép thử vô khuẩn trước hoặc trong khi xác định quá trình bằng cách sử dụng chu trình phân đoạn.

B.2 Cách tiến hành

B.2.1 Đối với phương pháp này, PCD có thể được sử dụng và cần được chỉ rõ để cung cấp sự kiểm chứng cho quá trình tiệt khuẩn lớn hơn sản phẩm mà nó đại diện. Sức kháng của PCD phải ít nhất bằng sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm tự nhiên đã được định vị trong phần hầu như không tới gần được của khối tải. Xem 7.1.5 để tham khảo về sự phát triển của PCD và 8.6 để tham khảo về việc xác định sự phù hợp của PCD.

B.2.2 Vị trí trong sản phẩm khó đạt được vô khuẩn nhất có thể không chỉ gồm các khu vực mà sự thâm nhập của chất tiệt khuẩn bị giảm sút, nhưng cũng những khu vực đó lại có khả năng có số lượng vi sinh vật tạp nhiễm tồn tại đáng kể. Xem 7.2 trong ISO 14161:2000^[3].

Những khía cạnh để cân nhắc là:

- a) chiều dài và đường kính trong của lumen, và thành vách của thiết bị y tế có cho phép truyền EO hay không;
- b) sự hấp thụ các phần khác nhau của cả sản phẩm và vật liệu;
- c) khối lượng và khối lượng riêng của các hạng mục;
- d) hình dạng khối tải, đặc biệt là khối sản phẩm được trộn lẫn.

B.2.3 *Xem xét chăm sóc sức khỏe:* Để chứng minh sự thâm nhập đầy đủ của EO, độ ẩm và nhiệt độ vào sản phẩm, PCD cần được chọn để theo dõi thường quy và đánh giá xác nhận quá trình tiệt khuẩn bằng EO. Sức kháng của PCD với EO cần được chỉ rõ là bằng hoặc lớn hơn sức kháng của vi sinh vật tạp nhiễm tự nhiên của sản phẩm được tiệt khuẩn.

B.2.4 Không có hướng dẫn.

B.2.5 Việc thu được dữ liệu liệt kê vi sinh vật hoặc dữ liệu hủy diệt phân đoạn, đòi hỏi việc tiếp xúc kiểm chứng vi sinh vật ít có khả năng gây chết hơn là hiện tại trong chu trình sản xuất thông thường. Điều này thì thường được thực hiện bằng cách giảm bớt thời gian tiếp xúc trong khi việc giữ tất cả các thông số khác không đổi tại điều kiện thông thường, hoặc tại điều kiện xử lý có thể chấp nhận được tối thiểu. Bằng cách sử dụng nhiệt độ cho phép tối thiểu của quá trình để nghiên cứu liệt kê đảm bảo khả năng gây chết được yêu cầu vẫn thu được khi vận hành trong phạm vi nhiệt độ quy định.

Các thông số ảnh hưởng ban đầu đến khả năng gây chết là thời gian tiếp xúc, nồng độ của EO, độ ẩm và nhiệt độ. Nếu sự điều chỉnh các thông số khác với thời gian tiếp xúc được thực hiện, toàn bộ tác động đến chu trình phải được đánh giá xác nhận vì sự điều chỉnh có thể không đạt được kết quả mong muốn do các thông số có mối tương quan lẫn nhau. Ví dụ, kết quả việc giảm

TCVN 7392-2 : 2009

nhệt độ sẽ làm tăng nồng độ EO trên thực thể nếu không có sự thay đổi về áp suất khí được thực hiện.

B.2.6 SLR có thể được tính bằng cách sử dụng các kết quả của chu trình phân đoạn, các công thức và các ví dụ đã làm trong Phụ lục A.

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 (trừ thời gian tiếp xúc khí) là hằng số lặp lại;
- c) tồn tại mối quan hệ sống sót bán lôga;
- d) sinh vật được tiếp xúc hoặc không được tiếp xúc đều phản ứng tương tự trong môi trường phục hồi.

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] 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*
- [2] 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)*
- [3] ISO 14161:2006, *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)*
- [4] ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process (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).*
- [5] ISO 15883-1, *Washer-disinfectors — Part 1: General requirements, terms and definitions and tests (Thiết bị tẩy rửa – Phần 1: Yêu cầu chung, thuật ngữ, định nghĩa và thử nghiệm)*
- [6] ISO 15883-2, *Washer-disinfectors — Part 2: Requirements and tests for washer-disinfectors employing thermal disinfection for surgical instruments, anaesthetic equipment, bowls, dishes, receivers, utensils, glassware, etc. (Thiết bị tẩy rửa – Phần 2: Yêu cầu và thử nghiệm đối với thiết bị tẩy rửa sử dụng nhiệt để tẩy rửa đối với dụng cụ phẫu thuật, thiết bị gây mê, bát, đĩa, bình đựng, đồ dùng nấu ăn, đồ thủy tinh, ...)*
- [7] ISO 15883-4, *Washer-disinfectors — Part 4: Requirements and tests for washer-disinfectors employing chemical disinfection for thermolabile endoscopes (Thiết bị tẩy rửa – Phần 4: Yêu cầu và thử nghiệm đối với thiết bị tẩy rửa sử dụng hóa chất để tẩy rửa đối với đèn nội soi nhiệt)*
- [8] ISO/TS 15883-5, *Washer-disinfectors — Part 5: Test soils and methods for demonstrating cleaning efficacy (Thiết bị tẩy rửa – Phần 5: Phép thử gây bẩn và phương pháp chứng minh hiệu quả của việc làm sạch)*
- [9] AAMI TIR15, *Ethylene oxide sterilization equipment, process considerations and pertinent calculations (Thiết bị tiệt khuẩn bằng etylen oxit, xem xét quá trình và tính toán thích hợp)*
- [10] AAMI TIR28:2001, *Product adoption and process equivalency for ethylene oxide sterilization (Sự chấp nhận sản phẩm và quá trình tương đương đối với tiệt khuẩn bằng etylen oxit)*

TCVN 7392-2 : 2009

- [11] ANSI/AAMI ST41:1999, *Ethylene oxide sterilization in health care facilities: Safety and effectiveness* (Tiệt khuẩn bằng etylen oxit sản phẩm chăm sóc sức khỏe – An toàn và hiệu quả)
- [12] AS/NZS 4187 2003, *Cleaning, disinfecting and sterilizing reusable medical and surgical instruments and equipment, and maintenance of associated environments in health care facilities* (Làm sạch, tẩy rửa và tiệt khuẩn dụng cụ và thiết bị y tế và phẫu thuật có thể sử dụng lại và duy trì môi trường kết hợp trong phương tiện chăm sóc sức khỏe)
- [13] EN 1422:1997, *Sterilizers for medical purposes — Ethylene oxide sterilizers — Requirements and test methods* (Thiết bị tiệt khuẩn đối với mục đích y tế – Thiết bị tiệt khuẩn bằng etylen oxit – Yêu cầu và phương pháp thử)
- [14] GILLIS, J. and SCHMIDT, W.C., *Scanning electron microscopy of spores on inoculated product surfaces*, Medical Device and Diagnostic Industry, 5(6), pp.46-49, 1983
- [15] HOLCOMB, R.G. and PFLUG, I.J., *The Spearman-Kärber method of analyzing quantal assay microbial destruction data*, In: Pflug I.J., ed. Selected Papers on the Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, 5th ed., Minneapolis: Environmental Sterilization Laboratory, pp.83-100, 1988
- [16] MOSLEY, G.A., *Estimating the effects of EtO BIER-Vessel Operating Precision on D-value Calculations*, Medical Device & Diagnostic Industry, April 2002
- [17] MOSLEY, G.A. and GILLIS, J.R., *Factors Affecting Tailing in Ethylene Oxide Sterilization. Part 1: When Tailing is an Artifact and Scientific Deficiencies in ISO 11135 and EN 550*, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 58, (2) pp.81-95, 2004
- [18] MOSLEY, G.A., GILLIS, J.R. and KRUSHEFSKI, G., *Evaluating the formulae for integrated lethality in ethylene oxide sterilization using six different endospore forming strains of bacteria, and comparisons of integrated lethality for ethylene oxide and steam systems*, PDA J Pharm Sci Technol. 59(1) pp.64-86, 2005
- [19] MOSLEY, G.A., GILLIS, J.R. and WHITBOURNE, J.E., *Formulae for Calculations of Integrated Lethality for EtO Sterilization Processes, Refining the Concepts and Exploring the Applications*, Pharm. Tech. 26, (10) pp.114-134, 2002
- [20] PFLUG, I.J., *Microbiology and Engineering of Sterilization Processes*, Minneapolis, Environmental Sterilization Services, 11th ed., Minneapolis, 2003
- [21] RODRIGUEZ, A.C., YOUNG, B., CAULK, K., ZELEWSKI, J., DWASNICA, S. and AGUIRRE, S., *Calculating Accumulated Lethality and Survivorship in EtO Sterilization Processes*, M D & D I, September 2001

- [22] WEST, K.L., *Ethylene oxide sterilization: A study of resistance relationships*, In: Sterilization of Medical Products. Gaughran E. and Kereluk K., eds., Johnson & Johnson, New Brunswick (NJ), 1977
- [23] SHINTANI et al., *Comparison of D10-value accuracy by the limited Spearman-Kärber procedure (LSKP), the Stumbo-Murphy-Cochran procedure (SMCP), and the survival-curve method (EN)*, Biomed. Instrum. Technol. **29**(2), pp.113-24, 1995
- [24] STUMBO, C.R., MURPHY, J.R. and COCHRAN, J., *Nature of Thermal Death Time Curves for P.A. 3679 and Clostridium Botulinum*, Food Technology, **4**, pp.321-326, 1950
-