

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

TCVN 8026-1:2010

ISO 13408-1:2008

Xuất bản lần 1

**QUÁ TRÌNH VÔ KHUẨN SẢN PHẨM CHĂM SÓC SỨC KHOẺ –
PHẦN 1: YÊU CẦU CHUNG**

*Aseptic processing of health care products –
Part 1: General requirements*

HÀ NỘI - 2010

Mục lục

	Trang
Lời nói đầu.....	4
1 Phạm vi áp dụng.....	5
2 Tài liệu viện dẫn	5
3 Thuật ngữ và định nghĩa	7
4 Yếu tố của hệ thống chất lượng	14
5 Xác định quá trình vô khuẩn	14
6 Môi trường sản xuất	18
7 Thiết bị.....	31
8 Nhân viên	34
9 Sản xuất sản phẩm.....	38
10 Mô phỏng quá trình	43
11 Phép thử vô khuẩn	50
Phụ lục A (tham khảo) - Ví dụ về biểu đồ phát triển	51
Phụ lục B (tham khảo) - Yếu tố cơ bản của định nghĩa về quá trình vô khuẩn.....	52
Phụ lục C (tham khảo) - Ví dụ rủi ro đặc trưng	53
Phụ lục D (tham khảo) - So sánh sự phân loại phòng sạch	55
Phụ lục E (tham khảo) - Đặc tính kỹ thuật đối với nước dùng trong quá trình.....	56
Phụ lục F (tham khảo) - Khu vực quá trình vô khuẩn	59
Thư mục tài liệu tham khảo	60

Lời nói đầu

TCVN 8026-1:2010 hoàn toàn tương đương với ISO13408-1:2008.

TCVN 8026-1 : 2010 do Viện trang thiết bị và công trình y tế biên soạn, Bộ Y tế đề nghị, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng thẩm định, Bộ Khoa học và Công nghệ công bố.

Bộ tiêu chuẩn TCVN 8026 *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe*, gồm các tiêu chuẩn sau:

- TCVN 8026-1:2009 (ISO 13408-1) Phần 1: Yêu cầu chung
- TCVN 8026-3:2009 (ISO 13408-3) Phần 3: Sự đông khô
- TCVN 8026-4:2009 (ISO: 13408-4) Phần 4: Công nghệ làm sạch tại chỗ
- TCVN 8026-5:2009 (ISO 13408-5) Phần 5: Tiết khuẩn tại chỗ

Bộ ISO 13408 với tên chung là *Aseptic procesing of helth care products*, ngoài các phần đã nêu trên còn có các phần sau:

- ISO 13408-2 Phần 2 : Sự lọc
- ISO 13408-6 Phần 6 : Hệ thống phân tách

Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Phần 1: Yêu cầu chung

*Aseptic processing of health care products –
Part 1: General requirements*

1 Phạm vi áp dụng

1.1 Tiêu chuẩn này quy định các yêu cầu chung và cung cấp hướng dẫn về các quá trình, chương trình và quy trình để triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy của quá trình sản xuất đối với các sản phẩm chăm sóc sức khỏe đã được quá trình vô khuẩn.

1.2 Tiêu chuẩn này bao gồm các yêu cầu và hướng dẫn liên quan đến chủ đề chung về quá trình vô khuẩn. Các yêu cầu riêng và hướng dẫn về các quá trình đặc thù khác nhau và các phương pháp liên quan đến việc lọc, làm đông khô và công nghệ làm sạch tại chỗ (CIP), tiệt trùng tại chỗ (SIP) và hệ thống cách ly được nêu trong các phần khác của TCVN 8026 (ISO13408).

CHÚ THÍCH Tiêu chuẩn này không loại bỏ hoặc thay thế các yêu cầu trong các quy chuẩn quốc gia, như thực hành sản xuất tốt (GMP) và/hoặc các yêu cầu được diễn liên quan đến các điều luật quốc gia cụ thể hoặc áp dụng các đạo luật khu vực.

2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau đây là cần thiết khi 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 các bản sửa đổi, bổ sung (nếu có).

TCVN 7392-1 (ISO 11135-1) *Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Etylen ôxit – Phần 1 : Yêu cầu triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn trang thiết bị y tế.*

TCVN 7393-1 (ISO 11137-1) *Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Bức xạ – Phần 1 : Yêu cầu để triển khai, chứng nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn trang thiết bị y tế.*

TCVN 7393-2 (ISO 11137-2) *Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Bức xạ – Phần 2 : Thiết lập liều tiệt khuẩn.*

TCVN 8026-3 (ISO 13408-3) *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Phần 3 : Sự đông khô*

TCVN 8026-1:2010

TCVN 8026-4 (ISO 13408-4) *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khoẻ – Phần 4 : Công nghệ làm sạch tại chỗ*

TCVN 8026-5 (ISO 13408-5) *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khoẻ – Phần 5 : Tiệt khuẩn tại chỗ*

TCVN 8023 (ISO14971) *Trang thiết bị y tế – Áp dụng quản lý rủi ro đối với trang thiết bị y tế*

TCVN /ISO 9001 (ISO 9001) *Hệ thống quản lý chất lượng – Các yêu cầu.*

TCVN/ISO 13485 *Dụng cụ y tế – Hệ thống quản lý chất lượng – Yêu cầu đối với các mục đích chế định*

ISO 13408-2, *Aseptic processing of health care products - Part 2: Filtration (Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khoẻ – Phần 2 : Sự lọc)*

ISO 13408-6, *Aseptic processing of health care products – Part 6: Isolator systems (Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khoẻ – Phần 6 : Hệ thống cách ly)*

ISO 14160 *Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin – validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants (Tiệt khuẩn trang thiết bị y tế dùng một lần kết hợp với vật liệu có nguồn gốc động vật – Công nhận và kiểm soát thường quy tiệt khuẩn bằng chất tiệt khuẩn hoá chất lỏng).*

ISO 14644-1:1999 *Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1:Classification of air cleanliness (Phòng sạch và môi trường kết hợp kiểm soát – Phần 1 : Phân loại độ sạch của không khí)*

ISO 14644-2 *Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1 (Phòng sạch và môi trường kiểm soát kết hợp – Phần 2 : Yêu cầu kỹ thuật để thử nghiệm và theo dõi để xác nhận sự phù hợp liên tục với ISO 14644-1)*

ISO 14644-3 *Cleanrooms and associated controlled environments – Part 3: Test methods (Phòng sạch và môi trường kiểm soát kết hợp – Phần 3 : Phương pháp thử)*

ISO 14644-4 *Cleanrooms and associated controlled environments – Part 4: Design, construction and start- up (Phòng sạch và môi trường kiểm soát kết hợp – Phần 4 : Thiết kế, xây dựng và khởi động)*

ISO 14644-5 *Cleanrooms and associated controlled environments – Part 5: Operations (Phòng sạch và môi trường kiểm soát kết hợp – Phần 5 : Vận hành)*

ISO 14644-7 *Cleanrooms and associated controlled environments – Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)- (Phòng sạch và môi trường kiểm soát kết hợp – Phần 7 : Thiết bị phân tách (tủ không khí sạch, hộp găng tay, bộ cách ly và môi trường thu nhỏ))*

ISO 14698-1 *Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 1: General principles and methods* (Phòng sạch và môi trường kiểm soát kết hợp – Kiểm soát sự nhiễm khuẩn – Phần 1 : Nguyên tắc chung và các phương pháp)

ISO 14698-2 *Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data* (Phòng sạch và môi trường kiểm soát kết hợp – Kiểm soát sự nhiễm sinh học – Phần 2 : Đánh giá và giải trình các dữ liệu về sự nhiễm sinh học)

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 for medical devices* (Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Yêu cầu chung đối với đặc trưng của chất tiệt khuẩn và sự phát triển, công nhận và kiểm soát thường quy của quá trình tiệt khuẩn trang thiết bị y tế).

ISO 17665-1 *Sterilization of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices* (Tiệt khuẩn trang thiết bị y tế – Nhiệt ẩm – Phần 1 : Yêu cầu để triển khai, công nhận và kiểm soát thường quy của quá trình tiệt khuẩn đối với trang thiết bị y tế).

ISO 20857 *Sterilization of health care products – Dry heat - Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices* (Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Nhiệt khô – Phần 2 : Yêu cầu để triển khai, công nhận và kiểm soát thường quy của quá trình tiệt khuẩn đối với trang thiết bị y tế).

ICH *Hướng dẫn công nghiệp – Q9 Quản lý rủi ro chất lượng*

3 Thuật ngữ và định nghĩa

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

3.1

Mức tác động (action level)

Các kết quả theo dõi vi khuẩn hoặc vật chất dạng hạt đã được thiết lập yêu cầu tiếp tục tức thì và hành động khắc phục

3.2

Nút không khí (airlock)

Phòng có các cửa khoá liên động được thiết kế để duy trì kiểm soát áp lực giữa các phòng liền kề có cấp độ sạch khác nhau

3.3

TCVN 8026-1:2010

Mức báo động (alert level)

Các kết quả theo dõi vi khuẩn hoặc hạt đã thiết lập dẫn đến việc đề ra cảnh báo sớm về độ dịch chuyển tiềm tàng khỏi các điều kiện vận hành bình thường, không còn là căn cứ cần thiết đối với việc hoạt động hiệu chỉnh cuối cùng nhưng có thể yêu cầu khảo sát tiếp theo

3.4

Quá trình vô khuẩn (aseptic processing)

Việc xử lý sản phẩm, bình chứa và/hoặc dụng cụ vô khuẩn trong môi trường được kiểm soát, trong đó việc cung cấp không khí, vật liệu, thiết bị và nhân viên được điều chỉnh để duy trì vô khuẩn

CHÚ THÍCH Điều này bao gồm cả việc tiệt khuẩn bằng cách lọc màng không thể tách khỏi quá trình vô khuẩn tiếp theo.

3.5

Khu vực quá trình vô khuẩn (aseptic processing area) (APA)

Điều kiện thuận lợi cho quá trình vô khuẩn (3.4) bao gồm một số vùng

3.6

Vi sinh vật tạp nhiễm (bioburden)

Quần thể vi sinh vật có thể sống được trên hoặc trong sản phẩm và/hoặc hệ thống rào cản vô khuẩn

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.2]

CHÚ THÍCH Đối với mục đích của quá trình vô khuẩn, vi sinh vật tạp nhiễm liên quan đến tất cả các yếu tố tác động lên và trong sản phẩm như nguyên liệu thô, bán sản phẩm, các thành phần khác và thiết bị.

3.7

Khử nhiễm sinh học (bio-decontamination)

Loại bỏ hoặc giảm bớt nhiễm đến mức có thể chấp nhận

[ISO 13408-6:2006, định nghĩa 3.1]

3.8

Làm sạch (cleaning)

Loại bỏ sự nhiễm khỏi một hạng mục tới mức phạm vi cần thiết để quá trình được tiếp tục hoặc để sử dụng theo dự kiến

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.7]

3.9

Sản phẩm kết hợp (combination product)

Sản phẩm bao gồm dược phẩm/dụng cụ, sinh học/dụng cụ, dược phẩm/sinh học hoặc dược phẩm/dụng cụ/sinh học, là sự kết hợp hoặc pha trộn vật lý, hoá học, hoặc kết hợp pha trộn theo cách khác để tạo thành một thực thể đơn

3.10

Sự hiệu chỉnh (correction)

Hành động để loại trừ sự không phù hợp đã được phát hiện

CHÚ THÍCH Sự hiệu chỉnh có thể được thực hiện kết hợp với hành động khắc phục.

[ISO 9000:2005, định nghĩa 3.6.6]

3.11

Hành động khắc phục (corrective action)

Hành động để loại trừ nguyên nhân của sự không phù hợp được phát hiện hoặc tình huống không mong muốn

[ISO 9000:2005, định nghĩa 3.6.5]

CHÚ THÍCH 1 Có thể có nhiều nguyên nhân của sự không phù hợp.

CHÚ THÍCH 2 Hành động hiệu chỉnh được thực hiện để ngăn ngừa sự trở lại trong khi hành động phòng ngừa (3.29) được thực hiện để ngăn ngừa sự xảy ra.

CHÚ THÍCH 3 Có sự phân biệt giữa hiệu chuẩn và hành động hiệu chỉnh.

CHÚ THÍCH 4 Hành động hiệu chỉnh có thể là đối tượng để kiểm soát sự thay đổi.

3.12

Khu vực xử lý tới hạn (critical processing zone)

Khu vực vô khuẩn trong đó sản phẩm và bề mặt tới hạn được phơi lộ ra môi trường

3.13

Bề mặt tới hạn (critical surface)

Bề mặt có thể tiếp xúc với hoặc tác động trực tiếp đến sản phẩm hoặc vật chứa hoặc nắp đậy của nó

3.14

Khử chất gây sốt (depyrogenation)

Quá trình loại bỏ hoặc khử hoạt tính của nội độc tố

3.15

Xác nhận chất lượng thiết kế (design qualification)

Chứng nhận dụng cụ, thiết bị hoặc hệ thống phù hợp với yêu cầu kỹ thuật đã đề xuất trong thiết kế sử dụng dự kiến

(ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.12)

3.16

TCVN 8026-1:2010

Vùng hỗ trợ trực tiếp (direct support zone)

Khu vực bảo vệ trực tiếp bao quanh vùng xử lý tới hạn

3.17

Chất tẩy trùng (disinfectant)

Hoá chất có thể làm giảm số lượng vi sinh vật có thể sống sót

3.18

Tẩy trùng (disinfection)

Loại bỏ, huỷ diệt hoặc khử hoạt tính của vi sinh vật trên các đồ vật hoặc bề mặt

[ISO 14644-5:2004, định nghĩa 3.1.4]

3.19

Nội độc tố (endotoxin)

Thành phần lipopolisaccharide của thành tế bào của vi khuẩn Gram-âm có tính bền nhiệt và gợi ra sự đa dạng của đáp ứng gây viêm cho động vật và con người

3.20

Cô lập môi trường (environmental isolates)

Sự hiện diện của vi khuẩn trong và/hoặc đã cách ly khỏi môi trường sản xuất.

3.21

Quy trình mặc áo choàng (gowning procedure)

Các bước xác định để mặc áo quần bảo hộ trước khi đi vào khu vực vô khuẩn (3.5)

3.22

Sản phẩm chăm sóc sức khoẻ (health care product)

Thiết bị y tế để chẩn đoán *in vitro*, hoặc dược phẩm, mỹ phẩm

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.20]

3.23

Bộ lọc hạt trong không khí hiệu năng cao (high efficiency particulate air filter)

Bộ lọc HEPA (HEPA filter)

Bộ phận có khả năng ngăn giữ thu gom chất hạt hiệu quả tối thiểu là 99,97 % (đó là 0,03 % sự xuyên thấu tối đa của các hạt cỡ 0,3 µm)

3.24

Vùng hỗ trợ gián tiếp (indirect support zone)

Vùng ngoài vùng vô khuẩn có tác dụng hỗ trợ công tác vô khuẩn gọi là vùng hỗ trợ

CHÚ THÍCH Cấp độ sạch được yêu cầu của vùng hỗ trợ gián tiếp phụ thuộc vào các hoạt động quá trình vô khuẩn được thực hiện trong vùng xử lý gián tiếp.

3.25

Xác nhận chất lượng lắp đặt (installation qualification)

IQ (IQ)

Quá trình tiếp nhận và lập hồ sơ chứng minh rằng thiết bị đã được cung cấp và lắp đặt phù hợp với đặc tính kỹ thuật của nó

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.22]

3.26

Bộ cách ly (isolator)

Vỏ máy có khả năng ngăn cản sự lây nhiễm bằng các biện pháp vật lý phân chia bên trong/bên ngoài, và khả năng dẫn đến sự tái nhiễm sinh học vào bên trong

CHÚ THÍCH Bộ cách ly có thể bố trí theo kích thước từ hộp nhỏ đến phòng lớn.

3.27

Xác nhận chất lượng vận hành (operational qualification)

OQ (OQ)

Quá trình tiếp nhận và lập hồ sơ chứng minh rằng thiết bị đã được lắp đặt vận hành trong giới hạn và được xác định trước khi sử dụng tuân theo quy trình vận hành

[ISO 11139:2006, định nghĩa 2.27]

3.28

Xác nhận chất lượng tính năng (performance qualification)

PQ (PQ)

Quá trình tiếp nhận và lập hồ sơ chứng minh rằng thiết bị, do đã lắp đặt và vận hành phù hợp với quy trình vận hành, hoạt động phù hợp theo các tiêu chí đã được xác định trước và do đó tạo ra sản phẩm đáp ứng yêu cầu kỹ thuật của nó

[ISO 11139:2006, định nghĩa 2.30]

3.29

Hành động phòng ngừa (preventive action)

Hành động để loại trừ nguyên nhân không phù hợp hoặc tình huống không mong muốn tiềm ẩn trong quá trình vận hành

[ISO 9000:2005, định nghĩa 3.6.4]

CHÚ THÍCH 1 Có thể có nhiều hơn một nguyên nhân tiềm ẩn không phù hợp

CHÚ THÍCH 2 Hành động phòng ngừa được thực hiện để ngăn cản sự xảy ra trong khi hành động khắc phục (3.11) được thực hiện để ngăn ngừa sự tái diễn.

3.30

Xác nhận chất lượng (qualification)

Quá trình đã được lập thành văn bản được nhà sản xuất sản phẩm chăm sóc sức khoẻ sử dụng để đảm bảo độ tin cậy và khả năng thiết bị và/hoặc quá trình trước khi phê chuẩn để sử dụng trong sản xuất

CHÚ THÍCH Xác nhận chất lượng của thiết bị và/hoặc quá trình nói chung bao gồm xác nhận chất lượng lắp đặt (3.25), xác nhận chất lượng vận hành (3.27) và xác nhận chất lượng tính năng (3.28).

3.31

Kiểm soát rủi ro (risk control)

Quá trình trong đó các quyết định được thực hiện và các biện pháp được thi hành đầy đủ để giảm bớt rủi ro, hoặc duy trì trong mức đã quy định.

[ISO 14971:2007, định nghĩa 2.19]

3.32

Thiết bị phân tách (separative device)

Thiết bị sử dụng các loại có cấu trúc và động lực để tạo ra mức độ bảo đảm sự phân tách giữa phía trong và phía ngoài của một thể tích xác định.

CHÚ THÍCH Một vài ví dụ công nghiệp - đặc biệt của dụng cụ phân tách là tủ không khí sạch, vỏ thùng đựng, hộp găng tay, bộ cách ly và môi trường thu nhỏ.

[ISO 14644-7:2004, định nghĩa 3.17]

3.33

Ca (kíp) (shift)

Thời kỳ đã ghi trong lịch trình làm việc hoặc sản xuất đã bố trí bởi một nhóm công nhân xác định đơn lẻ

CHÚ THÍCH Điều này thường không dài hơn 12 h.

3.34

Vô khuẩn (sterile)

Không có vi sinh vật có thể sống được

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.43]

CHÚ THÍCH Trong thực tế, không khẳng định tuyệt đối như vậy về sự không có vi sinh vật có thể đã được chứng minh, xem tiết khuẩn (3.35).

3.35**Tiệt khuẩn (sterilization)**

Quá trình xác nhận được sử dụng để đưa ra một sản phẩm không có vi sinh vật có thể sống được

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.47]

3.36**Tiệt khuẩn giai đoạn cuối (terminal sterilization)**

Giai đoạn cuối cùng của quá trình tiệt khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.52]

3.37**Bộ lọc không khí xuyên thấm cực thấp (ultra low penetration filter)****Bộ lọc ULPA (ULPA filter)**

Khuôn cổ có hiệu suất giữ lại các hạt cỡ tối thiểu 0,3 μm là 99,999 %

3.38**Luồng khí đẳng hướng (unidirectin airflow)**

Dòng khí có một hướng xác định

3.39**Thao tác đơn vị (unit operation)**

Xác định các bước hóa học hoặc lý học trong quá trình sản xuất

CHÚ THÍCH Xem ví dụ của một sơ đồ trong Phụ lục A.

3.40**Đánh giá xác nhận (validation)**

Quá trình được lập thành văn bản để thu nhận, ghi chép và giải trình các kết quả được yêu cầu để thiết lập rằng một quá trình sẽ tạo ra sản phẩm ổn định phù hợp với đặc tính kỹ thuật đã được xác định trước

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.55]

3.41**Trường hợp xấu nhất (worst case)**

Khả năng xảy ra thất bại lớn nhất về tính toàn vẹn và an toàn của sản phẩm sẽ được chấp nhận trong quá trình sản xuất thường xuyên.

4 Yếu tố của hệ thống chất lượng

4.1 Quy định chung

4.1.1 Hệ thống quản lý chất lượng, thích hợp với bản chất của các hoạt động, phải được thực hiện đầy đủ để đảm bảo kiểm soát được tất cả những hoạt động có ảnh hưởng của quá trình vô khuẩn. Trừ khi áp dụng thực hành sản xuất tốt quốc gia, khu vực hoặc quốc tế (ví dụ GMP của Tổ chức Y tế thế giới) hệ thống quản lý chất lượng phải phù hợp với yêu cầu của TCVN/ISO 9001 (ISO 9001) và/hoặc TCVN ISO 13485(ISO 13485).

CHÚ THÍCH Hướng dẫn lựa chọn mô hình thích hợp được nêu trong TCVN ISO 9004 (ISO 9004) và TCVN 8331 (ISO/TR 14969).

4.1.2 Phải chuẩn bị và tiến hành các quy trình đã lập thành văn bản cho từng giai đoạn triển khai, xác nhận, theo dõi và kiểm soát thường quy của quá trình vô khuẩn.

4.1.3 Tài liệu trong tiêu chuẩn này phải do người được chỉ định xem xét và phê chuẩn.

4.1.4 Phải lưu trữ hồ sơ về việc triển khai, đánh giá xác nhận, kiểm soát và theo dõi thường quy để cung cấp bằng chứng về sự phù hợp với các yêu cầu của tiêu chuẩn này.

4.2 Sự phân công trách nhiệm

4.2.1 Trách nhiệm và thẩm quyền để bổ sung, thực hiện và theo dõi các quy trình đã mô tả trong tiêu chuẩn này phải được chỉ định cho nhân viên có trình độ như quy định trong TCVN/ISO 13485 (ISO 13485).

4.2.2 Ban quản lý phải có trách nhiệm để đảm bảo rằng có đủ số lượng nhân viên có trình độ để thực thi công việc đã yêu cầu và phải có giám sát. Ban quản lý phải định kỳ xem xét tính năng của hệ thống quản lý chất lượng để đánh giá khu vực nào cần phải cải tiến.

4.2.3 Nếu yêu cầu của tiêu chuẩn này đã được thực hiện bởi các tổ chức riêng rẽ có hệ thống quản lý chất lượng độc lập, thì phải quy định trách nhiệm và thẩm quyền của từng bên.

4.3 Hiệu chuẩn

4.3.1 Quy trình đã được lập thành văn bản phải quy định về việc hiệu chuẩn tất cả các dụng cụ đo hoặc hệ thống đo.

4.3.2 Độ chính xác và dung sai của tất cả các dụng cụ đo phải tương xứng đối với quá trình cần đo.

5 Xác định quá trình vô khuẩn

5.1 Quy định chung

5.1.1 Quá trình vô khuẩn là một hoạt động bao gồm nhiều hoạt động của đơn vị cần được phối hợp có hiệu quả để duy trì độ vô khuẩn.

Mục đích của việc định nghĩa quá trình vô khuẩn là đạt được sự hiểu biết toàn diện về sự tích hợp của các yếu tố khác nhau được yêu cầu. Các yếu tố cơ bản được nêu trong Phụ lục B.

5.1.2 Thuyết minh về sử dụng quá trình vô khuẩn phải được lập thành văn bản.

CHÚ THÍCH Việc lựa chọn ưu tiên là tiệt khuẩn ở giai đoạn cuối cùng trong thùng chứa thành phẩm.

5.1.3 Việc đánh giá các rủi ro của quá trình vô khuẩn phải được thực hiện trên cơ sở xác định quá trình vô khuẩn. Phương pháp và quy trình để kiểm soát những rủi ro này phải được mô tả và thực hiện đầy đủ. Rủi ro tồn đọng phải được giải thích.

5.1.4 Xác định quá trình vô khuẩn phải được soát xét lại sau những khoảng thời gian đã công bố hoặc khi nào xảy ra sự thay đổi có thể tác động đến sản phẩm hoặc tiếp theo một sự kiện đáng kể (ví dụ lỗi không vô khuẩn).

5.1.5 Xác định quá trình vô khuẩn phải được xem xét quá trình đầy đủ và đưa ra giải thích mô tả mỗi yếu tố có liên quan như thế nào trong quá trình góp phần vào việc đạt được và duy trì một sản phẩm tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH Đối với các yêu cầu về trang thiết bị y tế sản xuất vô khuẩn được chỉ định là "tiệt khuẩn", xem thêm ISO 15223 và các yêu cầu quốc gia hoặc địa phương nêu trong, ví dụ EN 556-2 hoặc ANSI/AAMI ST 67:2003.

5.2 Quản lý rủi ro

5.2.1 Quy định chung

5.2.1.1 Phải thực hiện quá trình quản lý rủi ro, áp dụng TCVN 8023 (ISO 14971) và /hoặc ICH Q9.

Những rủi ro liên quan đến quá trình vô khuẩn phải được nhận biết, đánh giá và kiểm soát để thiết lập các tiêu chí chấp nhận đối với tất cả các yếu tố của xác định quá trình vô khuẩn.

Sự phù hợp với các yêu cầu như đã xác định trong Điều 6 và /hoặc các quy định hiện hành có thể được sử dụng để chứng minh tính chất có thể chấp nhận của việc kiểm soát rủi ro đã thực hiện đầy đủ.

CHÚ THÍCH Trong khi tiêu chuẩn này đề cập chủ yếu về hậu quả nhiễm khuẩn, còn có các rủi ro lây nhiễm khác liên quan (ví dụ nhiễm nội độc tố, nhiễm hạt, nhiễm hoá chất).

5.2.1.2 Chiến lược quản lý rủi ro phải tính đến bản chất của sản phẩm và sử dụng lâm sàng dự kiến của nó. Việc quản lý rủi ro vi sinh vật phải theo bốn giai đoạn sau đây:

- a) nhận biết rủi ro nhiễm;
- b) đánh giá rủi ro nhiễm;

TCVN 8026-1:2010

- c) theo dõi và phát hiện nhiễm;
- d) phòng ngừa nhiễm.

Các biện pháp thực hiện để kiểm soát rủi ro phải tỷ lệ với rủi ro đã quan sát.

Các rủi ro đặc biệt phải được đưa vào bản mô tả và quá trình vô khuẩn phải được thiết kế với sự xem xét mọi yếu tố đã nhận biết (xem Bảng C.1 để được hướng dẫn).

5.2.2 Nhận biết các rủi ro nhiễm khuẩn

Mỗi đơn vị hoạt động phải được đánh giá về rủi ro có thể làm hại đến chất lượng của sản phẩm. Các yếu tố được xem xét gồm:

a) nguồn gốc nhiễm :

- 1) các nguồn nhiễm;

b) tuyến nhiễm:

- 1) kỹ thuật vô khuẩn không thích hợp;
- 2) có khả năng vi sinh vật vượt qua rào cản chia tách;
- 3) vi sinh vật được vận chuyển ngang qua vùng quá trình.

c) sự gia tăng nhanh của nhiễm:

- 1) các điều kiện dẫn đến sự tăng nhanh vi khuẩn;

d) phát hiện nhiễm và loại bỏ:

- 1) phát hiện nhiễm khuẩn;
- 2) loại bỏ vi khuẩn đầy đủ.

CHÚ THÍCH Ví dụ các quy trình rủi ro gồm thao tác của nhân viên, sản phẩm vô khuẩn hoặc thiết bị và sự phơi nhiễm của sản phẩm hoặc bề mặt tới hạn ra môi trường. Phạm vi của rủi ro phụ thuộc vào mức độ chia tách giữa nhân viên và các hạng mục và cấp độ kiểm soát về chất lượng vi sinh vật của môi trường.

5.2.3 Đánh giá các rủi ro nhiễm

Bất kỳ rủi ro nhiễm đã nhận biết phải được đánh giá về tác động tiềm tàng lên chất lượng sản phẩm. Việc đánh giá này phải gồm việc đánh giá xác nhận quá trình liên quan hoặc dữ liệu theo dõi. Biện pháp giảm thiểu rủi ro phải ưu tiên dựa vào việc đánh giá rủi ro.

CHÚ THÍCH Các quy trình đã xác lập ví dụ Chế độ lỗi và phân tích hiệu quả (FMEA) hoặc Phân tích rủi ro của các điểm kiểm soát tới hạn (HACCP) có thể được áp dụng để nhận biết rủi ro.

5.2.4 Theo dõi và phát hiện nhiễm

5.2.4.1 Phải có quy trình để theo dõi quá trình vô khuẩn.

5.2.4.2 Các quy trình để theo dõi quá trình phải không được hạn chế về sự cách ly và nhận biết của việc nhiễm khuẩn. Theo dõi quá trình cũng phải gồm các hạt và các nội độc tố khi khẳng định có liên quan. Rủi ro nhiễm khác không quy định liên quan với quá trình vô khuẩn không được đề cập trong tiêu chuẩn này.

CHÚ THÍCH Theo dõi hạt cho phép phát hiện thời gian thực tế các độ lệch tiềm ẩn của quá trình.

5.2.4.3 Phải thực hiện theo dõi khối vi sinh vật tạp nhiễm và nội độc tố mang trong nguyên liệu khởi đầu vì sự liên quan của sản phẩm với bản chất của nguyên liệu và khả năng nhiễm khuẩn của nó. Các mức báo động và mức hành động phải được lập có liên quan đến rủi ro của việc sinh sôi nảy nở vi khuẩn và với việc xem xét các phương pháp kiểm soát đã áp dụng trong quá trình.

5.2.4.4 Quá trình vô khuẩn phải được theo dõi để cho phép quản lý toàn diện chất lượng vi sinh vật. Việc theo dõi phải nhằm vào:

- a) chất lượng vi sinh của sản phẩm tại giai đoạn xác định trong suốt quá trình sản xuất (xem 6.8);
- b) chất lượng vi sinh của môi trường sản xuất bao gồm không khí và bề mặt các phòng (xem 6.8.3.1) bề mặt thiết bị (xem 6.8.3.1) và dụng cụ (xem 6.8.1.7);
- c) tình trạng vi sinh của găng tay và áo choàng của nhân viên tại những khoảng thời gian xác định (xem 6.8).

CHÚ THÍCH 1 Quan sát các hoạt động cũng là có ích cho mục đích nhận biết nguồn tạo ra nhiễm tiềm ẩn.

CHÚ THÍCH 2 Theo dõi vi sinh vật tạp nhiễm dựa vào các giới hạn đã xác lập là yêu cầu trong các điều kiện xem xét nhất định.

5.2.4.5 Giải thích các phương pháp theo dõi đã thực hiện phải lập thành văn bản.

CHÚ THÍCH Các quy trình trong được điển, ví dụ "Kiểm tra vi sinh vật trong sản phẩm không tiệt khuẩn: phép thử đếm vi sinh" trong Dược điển Châu Âu, Dược điển Nhật Bản và Dược điển Hoa Kỳ có thể áp dụng được.

5.2.4.6 Khả năng áp dụng của các phương pháp theo dõi và độ tin cậy của các kết quả thu được bằng các phương pháp này với lưu ý để ghi nhận những rủi ro phải được đánh giá.

CHÚ THÍCH Nhìn chung, các phương pháp theo dõi vi sinh vật có sẵn là không đủ nhạy để phát hiện mọi sự nhiễm khuẩn.

5.2.4.7 Dữ liệu tập hợp được từ việc theo dõi phải được đánh giá để có thể có những tác động thoả đáng. Phản ứng với kết quả theo dõi phải tương quan với nhau để nhận biết rủi ro như đã xác định trong quá trình quản lý rủi ro.

5.2.5 Phòng ngừa nhiễm

5.2.5.1 Mỗi lần nhận biết được nguy cơ phải áp dụng hành động để khắc phục và phòng ngừa để giảm thiểu hoặc loại trừ nguy cơ đó.

CHÚ THÍCH Các biện pháp này có thể bao gồm thay đổi thiết kế, đào tạo bổ sung hoặc sửa đổi quy trình.

5.2.5.2 Phải thực hiện các phép đo thích hợp để chứng minh hiệu quả của biện pháp phòng ngừa.

6 Môi trường sản xuất

6.1 Quy định chung

6.1.1 Môi trường sản xuất phải được thiết kế và xây dựng phù hợp với ISO 14644-4.

6.1.2 Phải xác định các đối tượng của chương trình kiểm soát đối với môi trường sản xuất.

CHÚ THÍCH Mục tiêu của quá trình vô khuẩn là ngăn ngừa nhiễm sản phẩm. Khi sản phẩm có nguy cơ hoặc độc hại tế bào cao được xử lý, bảo vệ của nhân viên và môi trường được coi là yếu tố phụ thuộc của việc thiết kế quá trình vô khuẩn

6.1.3 Chương trình kiểm soát môi trường sản xuất phải nhằm vào:

a) Bố trí và thiết kế khu vực quá trình vô khuẩn bao gồm:

- 1) thuộc tính vật lý của các phòng;
- 2) tình trạng chia tách của các vùng sạch;

b) Hệ thống nhiệt, thông gió và điều hoà không khí của APA bao gồm:

- 1) tốc độ dòng không khí, số lần thay đổi không khí trong mỗi giờ và áp lực vi sai;
- 2) mô hình dòng không khí đối với quá trình tới hạn (và vùng hỗ trợ trực tiếp khi có yêu cầu);
- 3) nhiệt độ và độ ẩm tương đối;

c) các thông số theo dõi thích hợp và đặt các mức khống chế đối với hạt và vi sinh vật;

d) lời giới thiệu và sự hút thải của phương tiện;

e) lời giới thiệu và sự loại bỏ vật liệu, linh kiện, sản phẩm và chất thải;

f) quy trình làm sạch và tẩy uế;

g) các điều khoản và quy trình bao gồm thực hành mặc áo choàng đối với nhân viên ra vào;

h) những đề cập đến dịch vụ và bảo dưỡng;

i) tính cách và hành động của nhân viên trong APA;

j) các điều khoản về biện pháp khắc phục trong phạm vi APA;

k) lực lượng nhân viên;

l) kiểm soát vật có hại;

6.2 Thiết kế môi trường sản xuất

6.2.1 Quy định chung

6.2.1.1 APA phải được thiết kế và xây dựng phù hợp với ISO 14644-1, ISO 14644-4 và ISO 14644-7.

6.2.1.2 Thiết kế các phương tiện phải tương thích với các quá trình hoặc loại sản phẩm được xử lý bằng phương tiện đó.

6.2.1.3 Những đánh giá về bản thiết kế phải được tiến hành và ghi lại đối với mỗi APA. Phải chứng minh rằng bản thiết kế là phù hợp với việc xác định quá trình vô khuẩn hoặc tương đương. Phải lưu giữ bản xem xét về thiết kế (xem 4.1.4).

6.2.1.4 Trước khi thực hiện những sửa đổi đáng kể về một phương tiện, phải thực hiện việc xem xét lại bản thiết kế bao gồm đánh giá các rủi ro.

6.2.2 Đặc điểm cấu trúc

6.2.2.1 Trần, tường, hệ thống tường và sàn phải được thiết kế và xây dựng theo cách dễ dàng làm sạch và tẩy uế và giảm thiểu việc các hạt hoặc vi sinh vật rơi lắng và tích tụ. Phải chọn các vật liệu chịu được việc sử dụng lặp lại của chất làm sạch và chất tẩy rửa. Góc cạnh của sàn phòng sạch phải được phủ và làm kín tại chỗ liên kết với tường.

6.2.2.2 Trần phải kín để ngăn sự xâm nhập của các hạt từ không gian phía trên. Các bộ lọc, khung lọc và vỏ máy, máy khuấy tán, bóng đèn hoặc bất kỳ các điểm thâm nhập khác phải được bịt kín và lắp ngang với trần. Các chỗ trần và tường bị hỏng phải được bịt kín để ngăn ngừa lây nhiễm từ các khu vực bao quanh.

6.2.2.3 Cửa sổ phải được tích hợp vào bên trong tường của phòng sạch và cho phép quan sát các hoạt động vô khuẩn từ bên ngoài phòng sạch để giảm thiểu sự cần thiết về các đường vào khu vực sạch đối với bất kỳ nguyên nhân nào khác với sự tham dự trực tiếp trong các hoạt động vô khuẩn. Khi lồng kính vào trong tường và cửa đi, nó không được hở với khung ngang trên bề mặt trong APA.

6.2.2.4 Khi có trang bị hệ thống thông tin liên lạc trong APA chúng phải được thiết kế để dễ dàng làm sạch.

6.2.2.5 Khi sử dụng hàng rào để hướng luồng không khí, phải sử dụng vật liệu bền và chịu được chất làm sạch và chất tẩy rửa được sử dụng.

6.2.2.6 Khi thiết kế APA phải giảm thiểu như là các bề mặt nằm ngang và cho phép làm sạch và tẩy rửa đầy đủ trần, sàn, tường và các bề mặt khác.

6.2.2.7 Ống, đường ống dẫn và các vật dụng khác phải được lắp đặt sao cho chúng không tạo ra hốc lõm, hở những chỗ đã bịt kín hoặc bề mặt khó làm sạch.

Ống, đường ống và cáp phải có lộ trình bên ngoài vùng dịch vụ hoặc ống dẫn ở bất kỳ nơi nào. Những điểm giảm năng lượng, bảng chuyển mạch, vòi và các mối nối phải được thiết kế và lắp đặt để dễ dàng làm sạch thường xuyên và để tránh gây ra nhiễm bẩn trong hoặc sau nắp để trống. Ở đầu vô

TCVN 8026-1:2010

bảo vệ hoặc nắp đậy không thể ngăn ngừa được (ví dụ trong bảng chuyển mạch của thiết bị) thì phải được bịt kín để ngăn ngừa nhiễm bẩn của APA và chỉ được mở ra khi APA không sử dụng.

6.2.2.8 Bồn chứa hoặc rãnh hở phải không được đặt trong khu vực xử lý tới hạn (xem 6.3.2) và vùng hỗ trợ trực tiếp (xem 6.3.3). Khi ống dẫn lưu được lắp vào thiết bị quá trình thì phải sử dụng sự ngăn chặn dòng chảy ngược thích hợp. Trong các vùng khác, bồn chứa và ống dẫn lưu phải phù hợp cho việc tẩy rửa. Đường nước để bẫy khí phải được lắp giữa thiết bị hoặc bồn chứa và ống dẫn lưu để ngăn nhiễm bẩn trở lại. Sàn ống dẫn lưu trong vùng hỗ trợ gián tiếp (xem 6.3.4) phải phù hợp cho việc tẩy rửa, lắp vừa khít với vòi nước và phải làm kín khi không sử dụng.

6.3 Bố trí

6.3.1 Quy định chung

6.3.1.1 Sản xuất vô khuẩn các sản phẩm tiệt khuẩn phải được tiến hành trong APA. Các hoạt động bao gồm chuẩn bị linh kiện, chuẩn bị sản phẩm và đóng gói phải được tiến hành trong khu vực riêng rẽ trong phạm vi APA.

CHÚ THÍCH Việc chia tách (hoặc ngăn cách) trong APA đạt được bằng hoạt động cuốn đi của không khí (luồng khí), áp lực vi sai, rào cản vật lý hoặc sự kết hợp của những điều này, xem ISO 14644-4.

Sự bố trí thích hợp phải được áp dụng khi chất nhạy cảm, vật liệu độc hại hoặc nguy hiểm khác được xử lý trong APA.

6.3.1.2 Bố trí thiết bị trong APA cần thuận tiện cho người vận hành và nhân viên bảo dưỡng tiếp cận, loại trừ hoặc giảm thiểu phơi nhiễm khi mở thùng chứa hoặc sản phẩm ra môi trường.

CHÚ THÍCH Bất cứ ở đâu có thể, bố trí hệ thống phương tiện và thiết bị tiện lợi là có thể cho phép các hoạt động bảo dưỡng được thực hiện từ bên ngoài APA.

6.3.1.3 Khi các cấp đã liệt kê trong bộ tiêu chuẩn ISO 14644, các cấp này tham khảo đến trạng thái vận hành.

6.3.2 Vùng xử lý tới hạn

6.3.2.1 Vùng xử lý tới hạn phải được cô lập và vận hành theo phương pháp trong ISO 14644-1:1999, các điều kiện Cấp 5 được duy trì dưới các điều kiện vận hành bình thường.

CHÚ THÍCH 1 Tiêu chuẩn này liên quan đến việc phân loại theo ISO 14644-1. Đối với hệ thống phân loại vùng khác, xem Phụ lục D.

CHÚ THÍCH 2 Ví dụ về các hoạt động thường được thực hiện trong khu vực xử lý giới hạn bao gồm :

- a) lắp ráp vô khuẩn thiết bị đóng gói;
- b) các kết nối vô khuẩn;
- c) pha hoặc trộn vô khuẩn;

- d) đóng gói của sản phẩm, thùng chứa và nút chai;
- e) sắp xếp và chuyên chở các vật liệu bao gói sơ bộ đã tiệt khuẩn;
- f) đổ đầy, đậy nút, vận chuyển các lọ nhỏ vô khuẩn để hờ hoặc đã đậy nút không hoàn chỉnh, bao gồm sự can thiệp;
- g) theo dõi môi trường.

6.3.2.2 Khi sử dụng bộ cách ly hoặc thiết bị phân ly tương tự đối với việc khu vực xử lý tới hạn, phải áp dụng ISO 13408-6 và ISO 14644-7.

6.3.3 Vùng hỗ trợ trực tiếp

Đối với vùng xử lý tới hạn, phải cung cấp một vùng hỗ trợ trực tiếp với ít nhất môi trường Cấp 7, theo ISO 14644-1 để ngăn ngừa sự lây nhiễm của khu vực xử lý tới hạn.

Trong trường hợp bộ cách ly hoặc dụng cụ phân ly tương tự, việc đánh giá rủi ro sẽ xác định sự cần thiết phân cấp môi trường xung quanh. Cấp 8 ISO điển hình, phù hợp với ISO 14644-1 hoặc tốt hơn, được sử dụng, trên cơ sở áp dụng hệ thống bộ cách ly. Áp dụng các xem xét riêng đối với phòng (môi trường xung quanh) áp dụng đối với bộ cách ly áp suất âm (xem ISO 13408-6).

CHÚ THÍCH Ví dụ các hoạt động thường thực hiện trong vùng hỗ trợ trực tiếp bao gồm:

- a) vận chuyển và chuẩn bị vật liệu được bao gói để đưa vào vùng xử lý tới hạn;
- b) di chuyển sản phẩm đã đóng ra khỏi vùng xử lý tới hạn;
- c) sự chuẩn bị của người vận hành để can thiệp ở trong vùng xử lý tới hạn (ví dụ sát trùng găng tay, sắp xếp các dụng cụ).

6.3.4 Vùng hỗ trợ gián tiếp

Vùng hỗ trợ gián tiếp trong phạm vi APA phải được cách ly và phải bảo vệ khu vực sạch hỗ trợ trực tiếp. Cấp yêu cầu về độ sạch phụ thuộc vào cơ chế phân tách đã chọn.

CHÚ THÍCH 1 Thường cung ứng cho khu vực sạch tương ứng với cấp 8, trong ISO 14644-1:1999;

CHÚ THÍCH 2 Ví dụ về các hoạt động thường thực hiện trong khu vực hỗ trợ gián tiếp bao gồm:

- a) sự chuẩn bị sản phẩm dung dịch cần lọc;
- b) lắp ráp các thiết bị đã làm sạch cần tiệt khuẩn;
- c) làm sạch thiết bị.

6.3.5 Khoá khí dành cho vật liệu, cửa hầm di chuyển, và khoảng trống thoát sản phẩm

6.3.5.1 Khoá khí và cửa hầm phải có kích thước phù hợp để cho phép di chuyển vật liệu không bị chặt, và phải được trang bị cửa có khoá liên động để ngăn cản mở ra đồng thời.

TCVN 8026-1:2010

6.3.5.2 Sự đi vào hoặc đi ra của vật liệu đã được vận chuyển vào hoặc rời APA phải đạt được hoặc bằng cách phân chia theo thời gian, hoặc bằng khoá khí vật liệu riêng rẽ có làm sạch hoặc khử nhiễm phù hợp giữa chúng.

6.3.5.3 Chất lượng môi trường của không khí của khoá khí khi dừng phải tương ứng với sự phân loại sạch nhất mà nó kết nối.

6.3.5.4 Khoảng trống thoát sản phẩm phải giữ càng nhỏ càng tốt. Khoảng trống phải không làm tổn hại đến độ sạch hoặc sự cô lập của khu vực xử lý tới hạn.

6.3.6 Khoá khí dành cho nhân viên

6.3.6.1 Phải có các khoá khí riêng rẽ cho nhân viên và vật liệu đi qua.

6.3.6.2 Phòng áo choàng phải được thiết kế với sự ngăn cách rõ ràng về phía sạch đi vào bên trong phòng sạch và phía ít sạch hơn có thể tiếp cận từ môi trường của sự phân loại thấp hơn. Phía sạch phải giống như sự phân loại khi dừng như vùng mà nó dẫn lối vào.

CHÚ THÍCH Thường trang bị bàn truyền để sự ngăn cách các bộ phận sạch và kém sạch hơn của khoá khí là tối thiểu và để thuận tiện cho quy trình mặc áo choàng.

Tình trạng ngăn cách của nhân viên đi vào khu vực hỗ trợ trực tiếp từ việc di dời này phải đạt được hoặc bằng cách phân chia theo thời gian hoặc bằng cách phải có lối đi một chiều như đã xác định bởi sự đánh giá rủi ro.

Khoá khí cho nhân viên phải lắp với cửa khoá liên động để ngăn ngừa cửa tới các khu vực sạch và kém sạch hơn khi cùng mở ra đồng thời. Khi khoá liên động không được bổ sung, cửa phải được trang bị các bộ chỉ thị nghe-nhìn và hệ thống máy ghi. Phải có lối ra khẩn cấp với một phương tiện để chỉ ra rằng chúng đã được mở.

6.3.6.3 Phải có không gian đầy đủ trong phòng sạch để thay áo quần (xem 8.3.1.2) không bị nhiễm.

6.3.6.4 Phải có sẵn không gian và tiện nghi để bảo quản áo quần đã tiết khuẩn, loại bỏ áo quần bị vấy bẩn, rửa tay và tẩy uế tay. Tiện nghi rửa tay chỉ được cung cấp trong ISO 14644-1:1999, vùng cấp 8 hoặc vùng kiểm tra thấp hơn khác.

Thực hành mặc áo choàng đúng cách phải được hiển thị bằng hình ảnh.

Khu mặc áo choàng có lối đi tới khu vực hỗ trợ trực tiếp phải được trang bị gương soi để cho phép người vận hành xác nhận rằng việc mặc áo choàng đã hoàn toàn đúng cách.

6.3.7 Khu phụ thuộc

Khu phụ thuộc (ví dụ làm sạch, dịch vụ và tiện ích), khu vệ sinh và khu ăn uống phải được cách ly khỏi APA để tránh bất kỳ sự tổn hại đến tình trạng chia tách.

6.4 Lưu lượng vật liệu và nhân viên

6.4.1 Quy định chung

6.4.1.1 Phải quy định quy trình lưu lượng vật liệu và nhân viên. Điều này mô tả lưu lượng nhân viên và thao tác xử lý vật liệu, linh kiện và thiết bị đã giao tới APA để:

- a) duy trì sự nguyên vẹn của khu vực xử lý tới hạn;
- b) giảm thiểu sự xâm nhập lây nhiễm từ bên ngoài APA, và giữ lại bất kỳ lây nhiễm như vậy sao cho không tới khu vực xử lý tới hạn;
- c) ngăn ngừa sự lây nhiễm chéo trong phạm vi APA, đảm bảo sự chia tách các hạng mục sạch và bẩn, và đảm bảo tình trạng chia tách của linh kiện đã tiệt khuẩn và không tiệt khuẩn.

6.4.1.2 Sự tiếp cận APA phải được hạn chế đối với nhân viên đã được đào tạo và có trình độ (như mô tả trong Điều 8) những người đã được choàng áo đúng cách (như mô tả trong 8.3.2).

6.4.2 Việc đưa vật liệu và linh kiện vào APA

6.4.2.1 Sự tiếp cận và vận chuyển vật liệu, linh kiện và thiết bị vào và từ khoá khí phải được kiểm soát để duy trì sự chia tách của phòng sạch dưới mọi điều kiện vận hành đã quy định.

6.4.2.2 Vận chuyển liên kế không được đi giữa các khu phân loại khác nhau.

6.4.2.3 Vật liệu đưa vào trong khu vực xử lý tới hạn phải được tiệt khuẩn ngoại trừ trường hợp đã được chứng minh. Nếu việc tiệt khuẩn không thể thực hiện được (ví dụ việc đếm hạt) vật liệu và/hoặc thiết bị phải được khử lây nhiễm sinh vật. Vật liệu như vậy có thể được nêu trong chương trình theo dõi.

Khi có thể, thiết bị chuyên dùng phải ở phía trái trong APA để giảm thiểu rủi ro được lây nhiễm.

6.4.2.4 Mỗi quá trình tiệt khuẩn sử dụng để tiệt khuẩn các linh kiện hoặc vật liệu sử dụng trong APA phải được xác nhận phù hợp với TCVN 7392-1 (ISO 11135-1), TCVN 7393-1(ISO 11137-1), TCVN 7393-2 (ISO 11137-2) , ISO 14160, ISO 14937, ISO 17665-1 và ISO 20857.

6.4.2.5 Trang thiết bị và quy trình được sử dụng trong phạm vi khoá khí khử nhiễm sinh học cho vật liệu đưa vào APA phải được đánh giá về sự không có vi sinh vật.

6.4.2.6 Vi sinh vật tạp nhiễm của nguyên liệu thô, chất trung gian và các linh kiện khác và thiết bị được đưa tiệt khuẩn và đưa vào APA phải được xác định theo tần suất xác định và chứng minh trên cơ sở đánh giá rủi ro.

6.4.2.7 Các hợp phần của dung dịch và hỗn dịch chính phải được kiểm soát để ngăn cản sự tăng trưởng tiềm tàng về các mức độ vi sinh và các nội độc tố có thể xảy ra khi dung dịch chính được lọc vô khuẩn.

Các dung dịch phải được pha trộn trong thùng được bảo vệ đầy đủ. Phải xác lập thời gian lưu giữ tối đa đối với các dung dịch trước khi lọc.

6.5 Hệ thống HVAC

6.5.1 Quy định chung

Phòng sạch trong APA phải được thông khí và cách ly để cho phép duy trì được các điều kiện độ sạch đã quy định trong điều kiện vận hành. Không khí đưa vào phòng sạch phải được đi qua bộ lọc HEPA để đạt được cấp độ sạch đã quy định (xem 6.2).

6.5.2 Xử lý không khí

6.5.2.1 Trong phạm vi APA, việc cung cấp không khí đã lọc qua HEPA phải duy trì áp lực dương so với khu vực bao quanh có bậc thấp hơn trong mọi điều kiện vận hành.

Đối với khu vực xử lý tới hạn, luồng khí đẳng hướng có vận tốc đủ để tạo ra sự bảo vệ thích đáng sẽ vận hành khác so với trong các bộ cách ly. Xem ISO 13408-6:2005.

6.5.2.2 Phải xác định số lần thay đổi không khí trong một giờ và áp suất vi sai, bao gồm các giới hạn và vị trí đo. Các thông số đã quy định phải được kiểm tra và ghi lại để chứng minh việc duy trì điều kiện đã quy định trong suốt quá trình.

6.5.3 Mô hình lưu lượng không khí

6.5.3.1 Trong phạm vi khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp, phải quy định mô hình lưu lượng không khí hút có hiệu quả. Hiệu quả phải được chứng minh, kiểm tra và lập thành văn bản như đã chứng minh bằng nghiên cứu quan sát khí đối với các điều kiện vận hành đã quy định để đảm bảo rằng lưu lượng không khí không có nguy cơ lây nhiễm (ví dụ sự phân bố các hạt từ người phát sinh hạt, vận hành hoặc máy móc tới vùng có rủi ro sản phẩm cao hơn).

6.5.3.2 Khi lưu lượng không khí theo hướng duy nhất đã được quy định, sự đảm bảo lưu lượng không khí theo hướng duy nhất phải được đánh giá bởi phương pháp thích hợp tại khoảng thời gian xác định trước đối với mỗi bộ lọc HEPA và mô hình lưu lượng không khí phải được xác lập lại ngay khi đưa ra sự thay đổi cấu hình.

CHÚ THÍCH Sự giảm đáng kể về tốc độ có thể tăng khả năng nhiễm bẩn và sự thay đổi về tốc độ có thể ảnh hưởng đến mô hình lưu lượng không khí theo phương hướng duy nhất.

6.5.3.3 Phải thực hiện cẩn thận để giảm thiểu sự nhiễu loạn của lưu lượng không khí theo hướng duy nhất vì sự hỗn loạn có thể gây trở ngại với tác động của không khí.

6.5.4 Nhiệt độ và độ ẩm tương đối

6.5.4.1 Nhiệt độ và độ ẩm tương đối của APA phải được duy trì trong phạm vi thích hợp cho sự làm việc của nhân viên trong đó và tương thích với các thuộc tính của sản phẩm đang được sản xuất.

Những yêu cầu này phải được đáp ứng về sự hiện diện bổ sung đầy đủ của người vận hành và với tất cả các thiết bị trong vận hành hoạt động.

6.5.4.2 Nhiệt độ, mức độ ẩm và áp lực vi sai phải được theo dõi, ghi chép và báo động khi cần thiết.

6.5.5 Bộ lọc HEPA (bao gồm ULPA)

6.5.5.1 Quy định chung

Bộ lọc phải được thử phù hợp với ISO 14644-3.

6.5.5.2 Chứng chỉ bộ lọc HEPA

6.5.5.2.1 Bộ lọc HEPA được sử dụng để duy trì các điều kiện môi trường bên trong phạm vi APA phải được đánh giá bằng phép thử kích phun sương trong giới hạn của nhà sản xuất bộ lọc

6.5.5.2.2 Giấy biên nhận bộ lọc HEPA phải đính kèm với chứng chỉ của nhà cung cấp chỉ rõ bộ lọc có hiệu suất không nhỏ hơn 99,97 % giữ lại hạt cỡ 0,3 μm hoặc hạt lớn hơn.

6.5.5.3 Thử rò rỉ của bộ lọc đã lắp đặt

6.5.5.3.1 Khi lắp đặt trong APA, bộ lọc HEPA phải chịu được thử độ rò rỉ bộ lọc theo phương pháp xác định (ví dụ thử kích phun sương).

6.5.5.3.2 Độ nguyên vẹn của bộ lọc HEPA cho khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp phải được chứng nhận.

CHÚ THÍCH Nói chung, điều này được thực hiện sáu tháng một lần.

6.5.5.4 Sai lỗi của bộ lọc HEPA

6.5.5.4.1 Khi độ nguyên vẹn của bộ lọc có thể bị tổn thương, phải có quy trình đã lập thành văn bản để thử bộ lọc.

6.5.5.4.2 Trong trường hợp bộ lọc bị hỏng, phải thực hiện khảo sát để nhận biết nguyên nhân tiềm ẩn của sai lỗi và mọi tác động để sửa chữa đã thực hiện phải được lập văn bản. Việc quản lý các xem xét được lập thành văn bản của báo cáo nghiên cứu phải được thực hiện theo quy trình đã xác định.

6.5.5.4.3 Phải quy định tỷ lệ phần trăm của diện tích bề mặt phía trước của bộ lọc có thể được sửa chữa.

6.6 Xác nhận chất lượng phòng sạch

Phòng sạch phải được xác nhận chất lượng để chứng minh rằng chúng đáp ứng các yêu cầu đã quy định trong ISO 14644-1, ISO 14644-2, ISO 14644-3, ISO 14644-4, ISO 14644-5, và ISO 14644-7 và các hướng dẫn điều chỉnh có thể áp dụng được, và phải tương thích với chương trình kiểm soát

nhhiệm của môi trường sản xuất tại các điều kiện ngừng nghỉ và dưới các điều kiện hoạt động. Phải chứng minh các điều này trong chương trình xác nhận chất lượng chính thức.

6.7 Dịch vụ tiện ích và thiết bị phụ trợ

6.7.1 Quy định chung

6.7.1.1 Các dịch vụ tiện ích cung cấp cho APA phải được thiết kế, định vị và lắp đặt sao cho phòng sạch không bị tổn thương do lây nhiễm từ các dịch vụ như vậy.

6.7.1.2 Hệ thống sản xuất, lưu kho và phân phối đối với quá trình liên quan các tiện ích như nước tinh khiết, nước để tiêm, không khí nén (và/hoặc các khí khác), hơi nước sạch, làm sạch tại chỗ/tiệt khuẩn tại chỗ phải được xác nhận.

6.7.2 Nước và nước thải

6.7.2.1 Không được có vòi nước, chậu, bể trong ISO 14644-1, cấp 7 hoặc diện tích tốt hơn. Khi cần có nước cho chức năng của thiết bị (ví dụ nước lạnh) thì phải được giữ trong hệ thống kín để ngăn chặn nhiễm cho APA. Độ nguyên vẹn của hệ thống nước lạnh kín phải được chứng nhận theo tần suất xác định.

6.7.2.2 Nước được sử dụng trong quá trình ở khu vực phụ thuộc (ví dụ để rửa nguyên liệu bao gói) phải có chất lượng thích hợp để ngăn ngừa nhiễm khi đưa vào quá trình. Nước được sử dụng trong quá trình phải phù hợp với các yêu cầu nêu trong Phụ lục E.

6.7.3 Khí

Toàn bộ khí nén (bao gồm cả khí dễ cháy) đi vào các tiện nghi vô khuẩn phải khô và không có dầu. Khí này đi vào tiếp xúc trực tiếp với các sản phẩm vô khuẩn, bình chứa/vỏ bọc hoặc bề mặt tới hạn phải được lọc tiệt khuẩn. Sự nguyên vẹn của bộ lọc tiệt khuẩn phải được đảm bảo trước khi sử dụng bộ lọc và tại các khoảng thời gian xác định đều đặn, tốt hơn là bằng cách thử trong dây truyền.

6.7.4 Tiện ích của chân không

6.7.4.1 Nếu sử dụng thiết bị có thể xách tay được làm sạch bằng chân không thì phải được lắp với bộ lọc xả ít nhất phải có cùng hiệu lực như lọc không khí đã dùng để thông thoáng khí cho khu vực.

6.7.4.2 Nếu sử dụng nguồn chân không cố định thì phải được thiết kế để ngăn ngừa ngược dòng.

6.8 Chương trình theo dõi môi trường và nhân viên

6.8.1 Quy định chung

6.8.1.1 Phải theo dõi APA về việc nhiễm khuẩn và nhiễm hạt phù hợp với chương trình đã xác định và đã lập thành văn bản được mô tả việc theo dõi thường quy hạt và vi khuẩn của vùng quá trình và

khu vực sản xuất, bao gồm kế hoạch hành động khắc phục khi mức độ tác động đã quy định bị vượt quá.

CHÚ THÍCH Xem Phụ lục F thông tin về các vùng và khu vực khác nhau.

6.8.1.2 Phải lập đặc tính kỹ thuật phù hợp với tiêu chuẩn kiểm soát hạt theo ISO 14644-1, ISO 14698-1 và ISO 14698-2 và/hoặc các yêu cầu GMP liên quan và phải tính đến việc đánh giá rủi ro và các kết quả nghiên cứu xác nhận.

6.8.1.3 Kế hoạch lấy mẫu đã xác định và lập thành văn bản phải mô tả ít nhất:

- a) các vị trí theo dõi;
- b) tần suất theo dõi;
- c) các điều kiện để theo dõi (trạng thái ngừng nghỉ và/hoặc hoạt động);
- d) phương pháp theo dõi;
- e) thời gian và khoảng lấy mẫu;
- f) các mức báo động và tác động.

6.8.1.4 Phải quy định tần suất theo dõi đối với các khu vực khác nhau.

- a) Đối với các tiện nghi mới, tần suất phải dựa trên cơ sở đánh giá rủi ro.
- b) Trong các trường hợp khác, tần suất phải dựa trên dữ liệu theo dõi môi trường quá khứ và có sự xem xét về các yêu cầu điều chỉnh.

6.8.1.5 Khu vực xử lý tới hạn phải được theo dõi chung từng ca vận hành.

Cách tiếp cận theo dõi không được làm tổn hại đến độ vô khuẩn của sản phẩm.

CHÚ THÍCH Lấy mẫu bề mặt được thực hiện điển hình tại kết thúc của vận hành.

6.8.1.6 Vùng hỗ trợ trực tiếp và gián tiếp có thể được theo dõi với tần suất ít hơn khu vực xử lý tới hạn. Tần suất theo dõi đối với các khu vực như vậy phải được quy định. Tần suất phải đủ để nhận ra được xu hướng.

6.8.1.7 Do sự hạn chế của kế hoạch lấy mẫu tại vị trí cố định, kế hoạch lấy mẫu thường kỳ sẽ bao gồm các điều khoản để theo dõi giám sát định kỳ tại các vị trí bổ sung trong và/hoặc sau khi vận hành.

CHÚ THÍCH Ví dụ một vị trí lấy mẫu bổ sung như vậy là bề mặt của các dụng cụ sử dụng để can thiệp vào khu vực xử lý tới hạn. Các vị trí đã lựa chọn điển hình liên quan tới các hoạt động có khả năng gây rủi ro nhiễm cho sản phẩm.

6.8.1.8 Việc theo dõi bổ sung phải được thực hiện theo các hoạt động khởi động ban đầu hoặc theo các chu kỳ tiếp theo của việc đóng cửa mở rộng hoặc sửa đổi của các tiện nghi.

6.8.2 Lấy mẫu để theo dõi hạt nhỏ

Chương trình theo dõi hạt nhỏ đối với các khu vực hoặc thiết bị trong tiện nghi của quá trình vô khuẩn nơi chất lượng sản phẩm hoặc độ chính xác thử có thể bị ảnh hưởng bởi hạt phải phù hợp với ISO 14644-2.

CHÚ THÍCH 1 Có thể không phải lúc nào cũng có khả năng chứng minh sự phù hợp với các tiêu chuẩn hạt tại điểm phơi nhiễm sản phẩm chịu quá trình vô khuẩn đang thực hiện do sự tạo ra hạt hoặc những giọt nhỏ từ bản thân quá trình.

CHÚ THÍCH 2 Trong các phân xét nào đó, lấy mẫu liên tục hoặc thường xuyên của hạt được yêu cầu đối với khu vực xử lý tới hạn và được giới thiệu cho khu vực hỗ trợ trực tiếp.

6.8.3 Lấy mẫu để theo dõi môi trường vi sinh vật

6.8.3.1 Kế hoạch lấy mẫu để theo dõi vi sinh vật phải gồm (trong bổ xung cho 6.8.1.3) việc chỉ định các vị trí đã theo dõi bởi việc theo dõi không khí chủ động và bị động và các vị trí để theo dõi bề mặt, bao gồm cả các bề mặt thiết bị.

6.8.3.2 Các vị trí lấy mẫu phải được lựa chọn trên cơ sở đánh giá nguy cơ nhiễm đặc biệt cho việc vận hành quá trình vô khuẩn cụ thể. Các vị trí phải xuất phát từ, và phải phù hợp với các vị trí đã sử dụng trong hoạt động chứng nhận và phải đại diện cho các nguy cơ vi sinh cao nhất. Giải thích cho các vị trí đã chọn phải lập thành văn bản.

6.8.3.3 Mẫu không khí phải được thu gom trong khi vận hành. Bề mặt tiếp xúc của sản phẩm phải được theo dõi chỉ sau khi hoàn thành hoạt động để ngăn cản nguy cơ nhiễm của sản phẩm.

6.8.4 Theo dõi nhân viên

6.8.4.1 Nhân viên đã được đào tạo và có trình độ để làm việc trong APA phải là đối tượng của chương trình theo dõi vi sinh thường quy. Dữ liệu theo dõi phải được sử dụng để nhận biết phương hướng và đánh giá sự cần thiết việc đào tạo lại.

Đầu tay đã mang găng của nhân viên có mặt trong khu vực hỗ trợ trực tiếp và/hoặc khu vực xử lý tới hạn phải được theo dõi hàng ngày. Tại những khoảng thời gian xác định cũng phải lấy mẫu từ áo choàng (ví dụ hai cẳng tay trước, ngực, mũ trùm đầu). Sau khi quần áo đã được thử về nhiễm khuẩn thì không được mặc trong APA cho đến khi được làm sạch và tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH Tần suất lấy mẫu của áo choàng và găng dựa trên cơ sở bản chất của các hoạt động đã thực hiện.

6.8.4.2 Nhân viên đã phát hiện có mức vi sinh vượt quá thông thường thì phải được xem xét và chuyển khỏi công việc trong APA. Các quy trình phải được xác lập để đào tạo lại và đánh giá chất lượng lại.

6.8.5 Quy trình theo dõi

6.8.5.1 APA phải được theo dõi thường quy về sự có mặt của vi sinh bằng cách sử dụng phương pháp lấy mẫu định lượng không khí. Phải sử dụng bổ sung phương pháp lấy mẫu bán định lượng, ví dụ bản định vị, miếng gạc và bản tiếp xúc, là thích hợp. Để lấy mẫu chủ động, phải sử dụng thiết bị đã được hiệu chuẩn. Thuyết minh về sự lựa chọn phương pháp lấy mẫu phải được lập thành văn bản.

6.8.5.2 Môi trường sinh trưởng đã sử dụng phải được chỉ dẫn để cho phép phục hồi vi khuẩn, men, nấm có thể xảy ra trong môi trường sản xuất và/hoặc trong sản phẩm. Sự chứng minh là đúng về môi trường đã chọn và vi sinh vật đã sử dụng để lập khả năng thúc đẩy sinh trưởng của chúng phải được lập thành văn bản.

CHÚ THÍCH Môi trường định lượng, ví dụ môi trường được điển đã chỉ dẫn trong “Kiểm tra vi khuẩn của các sản phẩm không tiệt khuẩn: Phép thử đếm vi khuẩn” có thể được sử dụng.

6.8.5.3 Chương trình theo dõi môi trường vi sinh vật phải bao gồm đặc trưng của các vi khuẩn đã phục hồi (phân lập) để thuận tiện cho đánh giá tiếp tục rủi ro cho sản phẩm.

CHÚ THÍCH Mọi sự phân lập từ khu vực xử lý tới hạn được nhận biết về mức độ các loài khi có thể thực hiện được. Chiều sâu của các đặc tính thường quy hoặc sự nhận biết của các phân lập từ các khu vực khác sẽ phụ thuộc vào sự định vị của các vị trí lấy mẫu trong phạm vi APA.

Sự phân biệt của các phân lập vi sinh vật phải là bộ phận của việc khảo sát sai lỗi trong trường hợp các mức tác động bị vượt quá.

6.8.6 Đánh giá các dữ liệu theo dõi

6.8.6.1 Báo động và các mức tác động

Báo động và các mức tác động phải được triển khai đối với tất cả các vị trí lấy mẫu trong APA. Đối với khu vực xử lý tới hạn, mỗi vi sinh vật được phát hiện phải được nghiên cứu. Mức báo động và mức tác động phải được xem xét tại các khoảng xác định, đều đặn. Mức báo động trong APA phải xuất phát từ và nhất quán với các kết quả thu được từ các dữ liệu phân tích.

CHÚ THÍCH 1 Mức tác động trong khu vực hỗ trợ là cơ sở điển hình về hướng dẫn điều chỉnh.

CHÚ THÍCH 2 Đối với tiện nghi mới, thường sử dụng dữ liệu theo dõi vi sinh vật từ các dữ liệu quá khứ, mô phỏng quá trình, đánh giá chất lượng phòng sạch và nghiên cứu về vệ sinh để triển khai các mức độ theo dõi.

Việc nghiên cứu thích hợp tiếp theo các hành động khắc phục và phòng ngừa phải được thực hiện khi mức tác động bị vượt quá. Các kết quả mức báo động lặp lại có thể được xử lý tương đương như mức tác động bị vượt quá.

6.8.6.2 Xem xét dữ liệu và phân tích xu hướng

6.8.6.2.1 Các kết quả của mỗi mẫu riêng lẻ theo dõi môi trường trong phạm vi khu vực xử lý tới hạn trong suốt thời kỳ sản xuất phải được xem xét theo các mức báo động và tác động đã lập đối với APA

TCVN 8026-1:2010

trước khi bàn giao lô hàng. Ảnh hưởng của bất kỳ sự lệch lạc về chất lượng sản phẩm đều phải được đánh giá.

CHÚ THÍCH Số trung bình của các kết quả không xem xét đến các giá trị cao riêng lẻ có thể che đậy các điều kiện cục bộ không thể chấp nhận được.

6.8.6.2.2 Dữ liệu môi trường (cả số đếm lẫn loại phân lập vi khuẩn) phải được phân tích về xu hướng trên cơ sở thường quy. Báo cáo xu hướng nêu tổng quan của mọi quan trắc môi trường và xu hướng phải được đề ra trong các khoảng thời gian nhất định. Báo cáo xu hướng phải bao gồm các dữ liệu tạo nên bởi địa điểm, ca kíp, phòng, người vận hành hoặc các thông số khác. Khi đã chỉ dẫn bởi những chệch hướng riêng lẻ và/hoặc dữ liệu xu hướng, sự khảo sát phải được khởi đầu.

CHÚ THÍCH 1 Không để ý đến tương quan giữa các vị trí lấy mẫu như xu hướng vị trí đơn lẻ có thể không cung cấp sự đại diện đầy đủ của môi trường đang theo dõi.

CHÚ THÍCH 2 Ví dụ các xu hướng dẫn đến việc khảo sát bao gồm:

- a) xu hướng về phía số vi sinh vật cao hơn tại một vị trí lấy mẫu;
- b) sự xuất hiện lặp lại của vi sinh vật không thường xuyên gặp phải.

6.8.6.3 Khảo sát và báo cáo

6.8.6.3.1 Thực hiện cuộc khảo sát bằng cách sử dụng các quy trình đã lập thành văn bản phải được khởi đầu theo những sự kiện chỉ ra khả năng mất đi sự kiểm soát môi trường, chẳng hạn như:

- a) chệch hướng trên mức tác động;
- b) chệch hướng trên mức báo động chỉ ra xu hướng có thể có hại;
- c) phạm vi ảnh hưởng tăng lên của số đếm vi khuẩn dưới mức tác động và trên mức của quá khứ;
- d) xuất hiện hoặc tiếp tục tồn tại tình huống không bình thường (ví dụ hư hỏng cơ học kéo dài);
- e) khảo sát kiểm toán chỉ ra khả năng tăng lên nguy cơ lây nhiễm
- f) xu hướng bất lợi đã lập thành văn bản.

CHÚ THÍCH 1 Các yếu tố để xem xét trong quá trình khảo sát bao gồm, ví dụ:

- 1) phạm vi của vấn đề;
- 2) dữ liệu đã thu thập (ví dụ theo dõi giám sát tại các vị trí bổ sung);
- 3) phạm vi xem xét về các dữ liệu kiểm soát môi trường;
- 4) tác động tiềm ẩn lên sản phẩm (ví dụ nhu cầu bảo hành sản phẩm);
- 5) phép thử tiến hành tiếp theo;
- 6) khai báo của nhân viên chịu trách nhiệm tác động.

CHÚ THÍCH 2 Tiến hành phép thử bổ sung có thể được yêu cầu để, ví dụ:

- nhận biết nguồn lây nhiễm;

- xác định tác động có thể có của độ lệch lên chất lượng sản phẩm;
- chứng minh rằng mọi hành động khắc phục là thành công và khu vực được kiểm soát lần nữa.

6.8.6.3.2 Cuộc khảo sát phải được lập thành văn bản trong một báo cáo. Báo cáo phải được nhân viên có trình độ xem xét và phê duyệt rồi phân phát tới các nhân viên có trách nhiệm chủ yếu.

6.8.6.3.3 Khi thích hợp, bản báo cáo sẽ gồm các kiến nghị đối với hành động khắc phục và sắp xếp sản phẩm.

7 Thiết bị

7.1 Xác nhận chất lượng

7.1.1 Quy định chung

Thiết bị sử dụng trong quá trình vô khuẩn hoặc phép thử liên quan, ví dụ máy rửa thiết bị, máy tiệt khuẩn, lắp ghép bộ lọc, bộ lọc để tiệt khuẩn, thiết bị lắp vỏ, máy hàn kín và máy đông khô phải được xác nhận chất lượng để đảm bảo rằng chúng phù hợp cho mục đích đã dự định.

CHÚ THÍCH Tiêu chuẩn này chỉ đề cập đến các đặc điểm riêng cho quá trình vô khuẩn. Xác nhận chất lượng thiết bị là một khái niệm rộng hơn và việc xem xét bổ sung là cần thiết đối với việc đánh giá kỹ thuật.

7.1.2 Yêu cầu người sử dụng

Bản tài liệu yêu cầu người sử dụng phải đề ra các định nghĩa chức năng và tính năng của thiết bị. Nó phải được người sử dụng xem xét và chấp thuận. Những xem xét (bổ sung thêm về kỹ thuật và an toàn khác) phải gồm, khi thích hợp:

- a) chất lượng bề mặt thành phẩm;
- b) yêu cầu kỹ thuật để có thể đưa đi làm sạch;
- c) yêu cầu kỹ thuật để có thể đưa đi tiệt khuẩn;
- d) dễ tiếp cận đối với bộ lắp ráp vô khuẩn;
- e) tránh hốc lõm ở bên trong và mặt dưới của thiết bị;
- f) bố trí phù hợp của hệ thống đường ống, ống dẫn hoặc cáp để vận hành vô khuẩn;
- g) dễ tiếp cận các công việc bên trong không gây rủi ro cho APA, gồm khả năng làm dịch vụ thiết bị từ bên ngoài, mọi nơi có thể.
- h) dễ điều chỉnh về cơ học và điện tử bên ngoài khu vực xử lý tới hạn mọi nơi có thể, hoặc dễ tiếp cận với nhiễu loạn tối thiểu của khu vực xử lý tới hạn;
- i) tương thích của việc thao tác thiết bị với vận hành trong bộ cách ly khi có thể áp dụng;
- j) ngăn ngừa nhiễm từ máy tính và bàn phím;

- k) lắp ráp thiết bị với ống xả có các bộ lọc sao cho việc xả ít nhất có cùng cấp chất lượng như ở khu vực được cả trong đó;
- l) sự làm sạch tại chỗ hoặc tiết khuẩn tại chỗ của thiết bị.

7.1.3 Xác nhận chất lượng thiết kế

7.1.3.1 Thiết bị phải được thiết kế để sử dụng trong vùng sạch đã quy định và phải đáp ứng được các yêu cầu chức năng và an toàn liên quan đến việc sử dụng dự kiến của nó.

7.1.3.2 Bằng chứng bằng văn bản phải được thu thập để chứng minh sự thích hợp của thiết bị cho sản phẩm hoặc quá trình dự kiến.

7.1.4 Xác nhận chất lượng lắp đặt

7.1.4.1 Xác nhận chất lượng lắp đặt phải được tiến hành phù hợp với quy trình đã lập thành văn bản, cần có thiết bị thích hợp theo quy chuẩn và yêu cầu kỹ thuật "như đã lắp đặt". Bằng chứng bằng văn bản phải được thu thập để chứng minh thiết bị được cung cấp và lắp đặt thích hợp để vận hành trong APA. Các dụng cụ cũng phải được hiệu chuẩn trước khi đánh giá chất lượng vận hành.

7.1.4.2 Phải có sẵn bản hướng dẫn vận hành.

7.1.4.3 Hệ thống điều khiển và phần mềm phụ trợ lưu giữ trong máy tính, khi lắp đặt, phải được đánh giá chất lượng trước khi hoặc đồng thời với việc đánh giá chất lượng thiết bị.

7.1.5 Xác nhận chất lượng vận hành

Bằng chứng bằng văn bản phải được thu thập để chứng minh rằng thiết bị có thể vận hành trong APA sao cho các điều kiện về phòng sạch đã quy định được duy trì. Đối với thiết bị vận hành trong khu vực xử lý tới hạn, ISO 14644-1:1999, trạng thái cấp 5 hoặc tốt hơn phải được duy trì trong mọi điều kiện vận hành xảy ra thường quy.

Đánh giá chất lượng vận hành phải chứng minh rằng thiết bị được lắp đặt có khả năng thực hiện quá trình đã quy định trong phạm vi khoảng vận hành xác định.

CHÚ THÍCH Các điều khoản riêng là đặc trưng trong quá trình đánh giá chất lượng vận hành đối với thiết bị sử dụng trong quá trình vô khuẩn, bao gồm, ví dụ:

- a) độ nguyên vẹn của hàng rào;
- b) kiểm tra mô hình lưu lượng không khí và chất lượng không khí;
- c) kiểm tra hệ thống báo động.

7.1.6 Xác nhận chất lượng tính năng

7.1.6.1 Dữ liệu tạo ra trong quá trình đánh giá chất lượng lắp đặt và đánh giá chất lượng vận hành phải được xem xét phù hợp với 7.1.4 và 7.1.5.

7.1.6.2 Phải thiết lập các yêu cầu để đánh giá chất lượng tính năng. Đánh giá chất lượng tính năng phải bao gồm sự chứng minh rằng thiết bị vận hành tạo ra sản lượng phù hợp sản phẩm vô khuẩn.

7.1.6.3 Phải tạo ra dữ liệu để chứng minh rằng sự đạt được các điều kiện vật lý và/hoặc hoá học xác định trong phạm vi dung sai quy định trong suốt quá trình.

7.1.6.4 Phải thu thập các chứng cứ bằng văn bản để chứng minh rằng thiết bị sẽ duy trì nhất quán sự chia tách và chức năng với sự can thiệp tối thiểu khi vận hành trong các điều kiện khó khăn kém nhất.

7.1.7 Xác nhận chất lượng lại

7.1.7.1 Ước lượng sự cần thiết phải thực hiện việc đánh giá chất lượng lại của quá trình tiến hành với thiết bị quy định phải được thực hiện tại các khoảng thời gian xác định hoặc cũng như yêu cầu kết quả khảo sát các độ lệch hoặc kiện cáo.

7.1.7.2 Các dữ liệu theo dõi và trong quá trình phải được định kỳ soát xét dựa vào tiêu chí chấp thuận đã quy định phù hợp với quy trình lập thành văn bản. Hồ sơ soát xét và các dữ liệu xác nhận lại phải được lưu giữ, trong trường hợp tiêu chí chấp thuận đã quy định không còn đáp ứng thì phải thực hiện các hành động khắc phục.

7.1.7.3 Phải giải trình phạm vi thực hiện đánh giá chất lượng lại.

7.1.7.4 Báo cáo đánh giá chất lượng lại phải lập thành văn bản và lưu giữ.

7.2 Bảo dưỡng thiết bị

7.2.1 Bảo dưỡng phòng ngừa theo lịch trình

7.2.1.1 Vật dụng, dịch vụ và thiết bị phải là bộ phận của chương trình bảo dưỡng phòng ngừa.

7.2.1.2 Bảo dưỡng phòng ngừa bao gồm việc hiệu chuẩn dụng cụ đo phải được lập kế hoạch, thực hiện và lập thành văn bản phù hợp với quy trình đã lập thành văn bản.

7.2.1.3 Dụng cụ và các phương tiện trợ giúp khác phải là:

- a) bản thiết kế thích hợp;
- b) có khả năng làm sạch;
- c) có khả năng tẩy rửa hoặc tiệt khuẩn;
- d) bảo quản phù hợp để ngăn ngừa nhiễm.

7.2.1.4 Phải thiết lập và lập thành văn bản quy trình bảo dưỡng với sự xem xét các yêu cầu của APA.

7.2.1.5 Khi tính nguyên vẹn của APA không thể duy trì trong quá trình bảo dưỡng, khu vực phải thực hiện dịch vụ và không được sử dụng lại cho đến khi khu vực được làm sạch và tẩy rửa theo quy trình xác định trước khi được đánh giá chất lượng lại.

7.2.2 Bảo dưỡng ngoài kế hoạch

7.2.2.1 Trong quá trình vận hành vô khuẩn mọi bảo dưỡng ngoài kế hoạch trong khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp phải thực hiện kỹ thuật vô khuẩn và chỉ tới mức độ đã được mô phỏng trong quá trình. Nếu việc bảo dưỡng ngoài kế hoạch không đạt chất lượng thì phải ngừng quá trình và mọi đơn vị sản phẩm đã bộc lộ phải chuyển dời khỏi quá trình và loại bỏ thích hợp.

7.2.2.2 Khi tính nguyên vẹn của APA không thể duy trì trong quá trình bảo dưỡng thì khu vực phải thực hiện bảo dưỡng và không sử dụng lại cho đến khi được làm sạch và tẩy rửa theo quy trình xác định trước khi khu vực được đánh giá chất lượng lại.

7.2.2.3 Việc khởi động lại quá trình sau khi bảo dưỡng ngoài kế hoạch phải theo quy trình đã xác lập để đảm bảo các điều kiện của quá trình đã quy định được xác lập lại.

8 Nhân viên

8.1 Quy định chung

8.1.1 Quy trình đã lập thành văn bản để đào tạo nhân viên và đánh giá phẩm chất (tính năng) của nhân viên phải được thiết lập và thực hiện đầy đủ. Việc quản lý phải đáp ứng tiêu chí đã xác định để đánh giá phẩm chất của nhân viên. Tiêu chí này phải gồm, ở mức tối thiểu, sự tham gia mô phỏng quá trình, đánh giá chất lượng áo choàng và sự phù hợp với quy trình.

8.1.2 Quy trình phải được xác định tại chỗ để đảm bảo rằng nhân viên không làm hại đến các điều kiện môi trường của quá trình vô khuẩn. Nhà sản xuất phải đánh giá hiệu lực của quy trình đã lập thành văn bản tại các khoảng thời gian xác định.

8.1.3 Việc quản lý phải chịu trách nhiệm thực hiện đầy đủ chương trình đào tạo thích hợp để đảm bảo nhân viên (bao gồm giám sát viên, nhân viên đảm bảo chất lượng và nhân viên bảo dưỡng) đạt trình độ tương ứng trước khi bước vào hoặc được nhận việc bổ nhiệm trong APA, như quy định tại 8.2.

8.2 Đào tạo để đánh giá chất lượng APA

8.2.1 Mọi nhân viên vào APA gồm những người chỉ tiếp cận tạm thời đều phải đạt trình độ trên cơ sở hoàn thành tốt việc đào tạo xác định. Việc đào tạo các môn học và hoạt động khác nhau phải tỷ lệ với nhiệm vụ riêng lẻ và phải trực tiếp với trình độ kiến thức phù hợp.

8.2.2 Mọi nhân viên làm việc trong APA phải được đào tạo về:

- a) nguyên tắc cơ bản về vi sinh vật liên quan đến quá trình vô khuẩn;
- b) thiết kế và chức năng cần thiết của khái niệm kiểm tra nhiễm bao gồm nhận thức về sự phân tách, các rào cản, bộ theo dõi và báo động;
- c) đánh giá rủi ro vi sinh vật và phòng ngừa rủi ro;
- d) vệ sinh cá nhân (ví dụ rửa tay và quy trình tẩy rửa, và yêu cầu lập báo cáo mọi điều kiện bất lợi về sức khỏe);
- e) quy tắc liên quan đến việc mang mỹ phẩm, đồng hồ đeo tay và đồ kim hoàn;
- f) sản xuất sản phẩm vô khuẩn trong phạm vi APA;
- g) kỹ thuật vô khuẩn;
- h) quy trình mặc áo choàng;
- i) thực hành phòng sạch;
- j) quy trình khẩn cấp để bảo vệ chất lượng sản phẩm (ví dụ lỗi của hệ thống HVAC, mất nguồn năng lượng, ...v.v...)

CHÚ THÍCH Những vấn đề chung của thực hành sản xuất tốt và các khía cạnh về sức khỏe và an toàn không thuộc phạm vi của tiêu chuẩn này.

8.2.3 Việc đào tạo về thực hành phòng sạch cần bao gồm khái quát về tác động của người vận hành trong APA và trong quá trình sản xuất. Đặc biệt, việc đào tạo này đảm bảo người vận hành có kiến thức cần thiết trong kỹ thuật vô khuẩn và thực hành cần thiết để tránh:

- a) mọi tiếp xúc với các bề mặt tới hạn bao gồm các vật liệu và linh kiện đã tiệt khuẩn;
- b) tiếp xúc không cần thiết với tường, sàn và bề mặt đã làm sạch;
- c) những chuyển động không cần thiết và/hoặc chuyển động nhanh có thể phát sinh hạt hoặc tạo nên bụi;
- d) nói chuyện không cần thiết;
- e) sự đặt trên các thùng chứa mở nắp và phơi nhiễm các sản phẩm và linh kiện;
- f) ngăn chặn luồng không khí trên các bề mặt tới hạn.

8.2.4 Đánh giá chất lượng áo choàng phải bao gồm việc quan sát kỹ thuật và theo dõi vi sinh. Theo dõi này phải bao gồm những địa điểm phức tạp trên áo choàng. Phải lập văn bản kiểm tra các kết quả và thông báo cho các nhân viên và việc quản lý.

8.2.5 Đánh giá chất lượng áo choàng phải lập lại tại tần suất quy định bởi nhà sản xuất, trên cơ sở bản chất của các thao tác đã thực hiện. Thuyết minh phải lập thành văn bản.

8.2.6 Phải giảm thiểu sự xâm nhập của các nhân viên không của APA vào APA và, khi yêu cầu, nhân viên không ở APA phải được đi kèm suốt thời gian bởi nhân viên có đủ trình độ. Phải quy định các yêu cầu đối với việc xâm nhập vào APA đối với những ai có quyền hợp pháp hoặc hợp đồng để xâm nhập (ví dụ người có thẩm quyền, cơ quan thông báo, nhà thầu khoán)

Khách tham quan khác không được xâm nhập vào khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp.

8.2.7 Ít nhất mỗi năm một lần, tất cả nhân viên tham gia trực tiếp trong lắp đặt thiết bị sản xuất vô khuẩn, đóng gói hoặc sản xuất các sản phẩm vô khuẩn hoặc công tác bảo dưỡng trong khu vực xử lý tới hạn phải tham gia phần việc trong mô phỏng quá trình để đáp ứng các yêu cầu của tiêu chuẩn này.

8.2.8 Nhân viên mới sẽ làm việc trong khu vực xử lý tới hạn phải thực hiện thành thạo ít nhất phần việc mô phỏng quá trình hoặc phải có khả năng vận hành vô khuẩn tương đương, việc vận hành này có thể được thực hiện trong môi trường đào tạo trước khi họ được phép tham gia vào quá trình ở khu vực xử lý tới hạn.

8.2.9 Mọi nhân viên phải được đào tạo lại, phù hợp với quy trình đã lập thành văn bản, trên cả chức năng công tác lẫn các yếu tố của hệ thống chất lượng liên quan theo tần suất xác định và nếu điều đó là cần thiết.

8.2.10 Việc đào tạo phải lập thành văn bản và hiệu quả của đào tạo phải được đánh giá thích hợp (ví dụ kiểm tra miệng hoặc viết, tham gia thành công trong các bài thực hành hoặc trong việc mô phỏng quá trình). Hồ sơ đào tạo và việc đánh giá phải được lưu giữ.

8.3 Quy trình mặc áo choàng

8.3.1 Quy định chung

8.3.1.1 Yêu cầu mặc áo choàng phải được xác lập phù hợp với các bước của quá trình vô khuẩn, đánh giá kiểm soát nhiễm các tiện nghi và yêu cầu phân tách đối với APA. Áo choàng được sử dụng trong APA phải có đặc tính kỹ thuật đã lập thành văn bản.

8.3.1.2 Quy trình mặc áo choàng phải gồm

- a) cởi bỏ y phục bên ngoài của cá nhân;
- b) mặc đồng phục của nhà máy;
- c) mặc y phục của khu hỗ trợ trực tiếp;
- d) mặc y phục khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp.

CHÚ THÍCH Có thể đi từ b) tới d) có sử dụng phòng dành riêng để thay đồ.

Nhân viên không được mặc y phục hỗ trợ trực tiếp hoặc gián tiếp ở bên ngoài APA.

8.3.1.3 Phải xác định số lượng tối đa nhân viên có thể mặc áo choàng đồng thời ở trong khoá khí.

8.3.2 Mặc áo choàng để vào APA

8.3.2.1 Phải thực hiện đầy đủ quy trình đã lập thành văn bản để đảm bảo rằng nhân viên không làm tổn hại đến môi trường quá trình vô khuẩn. Quy trình phải đề cập đến:

- a) cởi bỏ áo quần bên ngoài, đồng hồ đeo tay, đồ kim hoàn, mỹ phẩm và giày;
- b) rửa tay và/hoặc tẩy rửa tay;
- c) đặc tính kỹ thuật của bộ đầy đủ quần áo phòng sạch;
- d) các bước vượt qua rào cản phù hợp với quan niệm phân tách;
- e) trình tự mặc quần áo phòng sạch;
- f) kỹ thuật mặc áo choàng và cởi áo choàng;
- g) quy trình giặt và tiệt khuẩn có xác nhận đối với áo choàng.

Phải xác định số chu trình giặt/làm sạch và tiệt khuẩn được phép đối với áo choàng phải được quy định và phải thực hiện đầy đủ hệ thống theo dõi để xác nhận số chu trình giặt/làm sạch và tiệt khuẩn được phép. Phải xác lập tiêu chí để có thể chấp nhận tính nguyên vẹn của áo choàng.

8.3.2.2 Tóc bao gồm cả râu cằm và ria mép đều phải được che kín. Bộ trang phục một mảnh hoặc bộ trang phục hai mảnh áo vét và quần dài, hợp lại ở cổ tay với eo thắt cao và đôi giày thích hợp hoặc đôi ủng rộng phải được choàng.

8.3.2.3 Áo quần đã tiệt khuẩn đối với khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp phải che kín hoàn toàn cơ thể. Không có vùng phơi ra của khuôn mặt. Áo quần phải giữ lại hạt khi được phép đi qua hơi ẩm. Vải sẽ giảm thiểu các hạt rơi xuống. Nhân viên phải choàng áo quần sạch mỗi lần đi vào các khu vực này.

CHÚ THÍCH 1 Áo quần vô khuẩn dùng cho khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp thường bao gồm bộ trang phục một mảnh, mũ trùm đầu, ủng, găng tay, mặt nạ và kính bảo hộ.

CHÚ THÍCH 2 Một số vận hành phòng sạch sử dụng ống che cánh tay, ủng cực cao và găng tay kép để giảm thiểu khả năng xảy ra khe hở hoặc chỗ rách xuất hiện trong khi vận động.

CHÚ THÍCH 3 Đặc biệt, áo choàng phòng sạch được giặt trong phương tiện chuyên dụng, bao gói riêng lẻ trong túi có thể tiệt khuẩn được và được tiệt khuẩn bằng hơi nước hoặc tia xạ.

8.3.2.4 Áo quần choàng mặc trong APA phải vừa vặn cho từng người vận hành.

CHÚ THÍCH Ví dụ, áo choàng lớn cho người nhỏ có thể tạo ra tác dụng giống như ống thổi và trong quá trình vận hành bình thường, áo choàng có thể thổi các vi sinh vật và hạt từ ngoài vào trong phòng. Ngược lại, áo choàng nhỏ có thể không che phủ đầy đủ tóc và da.

8.3.2.5 Người lao động phải đeo găng tay trong khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp.

CHÚ THÍCH Thường sử dụng hai đôi găng tay, đôi găng tay thứ nhất có thể được sử dụng như găng tay choàng.

8.3.2.6 Trước khi vào khu vực sạch, ít nhất bằng cách nhìn qua gương để kiểm tra sự vừa khít và tính toàn vẹn của áo choàng và găng tay.

TCVN 8026-1:2010

8.3.2.7 Phải cẩn thận để đảm bảo rằng tại những nơi mà y phục đáp ứng (ví dụ ống quần thấp, cổ tay áo và chỗ thắt) không thấy rõ khe hở hoặc vết lộ da.

8.3.2.8 Trong khu vực phân loại cấp 8 hoặc thấp hơn theo ISO 14644-1:1999 nhân viên phải mặc áo quần được thiết kế để giảm thiểu phát sinh hạt, nhưng những áo quần này thường không cần vô khuẩn trước khi sử dụng.

8.4 Sức khỏe chung của người làm công

8.4.1 Nhân viên làm việc trong APA phải yêu cầu báo cáo những điều kiện có thể ảnh hưởng đến công tác vô khuẩn, ví dụ sốt, thương tổn da, cảm lạnh, tiêu chảy, v...v...

8.4.2 Những người được báo cáo hoặc thăm khám trạng thái sức khoẻ ảnh hưởng đến công tác vô khuẩn thì không được phép đi vào APA nhưng có thể được bổ nhiệm làm việc trong các khu vực khác.

9 Sản xuất sản phẩm

9.1 Đạt được và duy trì độ vô khuẩn

9.1.1 Tiệt khuẩn linh kiện

9.1.1.1 Nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian và các linh kiện đưa vào trong khu vực xử lý tới hạn phải được tiệt khuẩn.

9.1.1.2 Phải cung cấp sự bảo vệ thích hợp sau khi tiệt khuẩn để ngăn ngừa tái nhiễm khuẩn.

9.1.2 Khử chất gây sốt

9.1.2.1 Nguyên liệu được sử dụng để sản xuất sản phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa và sản phẩm khác yêu cầu hoặc đòi hỏi không được có nội độc tố phù hợp với phép thử giới hạn đối với nội độc tố đã xác định và chứng minh bởi nhà sản xuất. Điều này áp dụng cho nguyên liệu thô (bao gồm nước), các sản phẩm trung gian (như dung dịch hoặc hỗn dịch với số lượng lớn) và các thành phần khác (như các thùng chứa) đã sử dụng như bộ phận của sản phẩm. Các mức nội độc tố phải được xác định theo quy trình được diễn ngoại trừ điều đó là cần thiết, được tính vào loại sản phẩm để nhà sản xuất xác định và dẫn chứng bằng tài liệu quy trình thử thay đổi hoặc sửa đổi.

CHÚ THÍCH Ví dụ các dược điển như Dược điển châu Âu, Dược điển Nhật Bản, Dược điển Hoa Kỳ.

9.1.2.2 Phải có sẵn dữ liệu để chứng minh sự hiểu biết về số lượng nội độc tố có mặt trong các thành phần trước khi đưa xử lý trong quá trình khử chất gây sốt.

9.1.2.3 Khi phải thực hiện một quá trình khử chất gây sốt được sử dụng xác nhận các nghiên cứu để chứng minh rằng quá trình sẽ loại bỏ số lượng lớn nội độc tố có thể đã có trong thành phần ban đầu hoặc sản phẩm.

Đặc trưng là sự giảm bớt bằng khử chất gây sốt bằng nhiệt khô ít nhất ba bậc độ lớn của quá trình làm mất tác dụng của nội độc tố.

CHÚ THÍCH Dụng cụ y tế bằng chất dẻo, bao bì và/hoặc thùng chứa có thể được khử chất gây sốt bằng quá trình cọ rửa, và/hoặc quá trình dúc và/hoặc ép đùn ở nhiệt độ cao trước khi nạp đầy. Núm bằng cao su có thể trở thành không có chất gây sốt bằng các chu trình giặt rửa phức tạp trước khi đưa tiệt khuẩn cuối cùng bằng hơi nước.

9.1.3 Tiệt khuẩn sản phẩm

9.1.3.1 Khi sản phẩm được sản xuất theo kỹ thuật vô khuẩn, vật liệu sử dụng trong sản xuất (bao gồm nguyên liệu thô kết hợp trực tiếp trong sản phẩm, hỗn dịch số lượng lớn được chuẩn bị trước trong thùng chứa) phải được tiệt khuẩn khi có thể sử dụng các phương pháp tiệt khuẩn đã được xác nhận phù hợp cho vật liệu cụ thể. Phải giải thích phương pháp tiệt khuẩn đã chọn.

9.1.3.2 Khi sản phẩm được sản xuất sử dụng tiệt khuẩn bằng lọc vô khuẩn thì phải áp dụng ISO 13408-2.

9.1.3.3 Khi không thể tiệt khuẩn một số nguyên liệu (ví dụ mô sống hoặc một số vaccin sống) phải xác định quy trình để đạt được sản phẩm có chất lượng yêu cầu.

9.2 Thời gian sản xuất

Thời gian tổng cộng cho mỗi đơn vị vận hành của một quá trình vô khuẩn phải giảm tối thiểu và giới hạn đến mức tối đa xác định. Ví dụ gồm:

- phần thời gian đối với lượng lớn theo công thức trước khi để lọc, khi có thể áp dụng được;
- phần thời gian đối với các thành phần tiệt khuẩn trước và trong khi nạp đầy/lắp ráp;
- nạp đầy hoặc lắp ráp vô khuẩn;
- phần sản phẩm vô khuẩn trước khi đổ nạp đầy;
- rửa và tiệt khuẩn thành phần;
- thời gian phơi ra tối đa đưa thùng chứa và bao gói đã tiệt khuẩn vào trong khu vực xử lý tới hạn (bao gồm nạp đầy) trước khi đóng gói.

9.3 Quy trình sản xuất vô khuẩn

9.3.1 Các quy trình phải được mô tả tại chỗ việc vận hành của tất cả các thiết bị tới hạn.

9.3.2 Quy trình sản xuất vô khuẩn phải được mô tả chi tiết trong quy trình vận hành được lập thành văn bản. Quy trình phải quy định tuần tự các bước được thực hiện, sự thể hiện của chúng, diễn biến theo thời gian và mọi sự can thiệp được phép bất kỳ.

9.4 Làm sạch và tẩy rửa phương tiện

9.4.1 Quy định chung

9.4.1.1 Phải quy định chương trình làm sạch và tẩy rửa cho APA.

9.4.1.2 Quy trình phải được giải thích tại chỗ để đánh giá, chấp thuận và kiểm soát việc sử dụng chất làm sạch và chất tẩy rửa.

Chất làm sạch và chất tẩy rửa sử dụng trên cùng bề mặt phải tương thích lẫn nhau.

9.4.1.3 Việc áp dụng quy trình làm sạch và tẩy rửa phải lập thành văn bản và hồ sơ được lưu giữ.

9.4.1.4 Phải đánh giá việc loại bỏ dư lượng chất tẩy rửa và làm sạch khỏi bề mặt tới hạn.

CHÚ THÍCH Cần phải loại bỏ dư lượng chất làm sạch trước khi tẩy rửa.

9.4.1.5 Khu vực quá trình vô khuẩn phải được làm sạch và tẩy rửa tại tần suất đề ra việc kiểm soát môi trường phù hợp trên cơ sở đánh giá chiều hướng dữ liệu môi trường và đánh giá sự nhiễm sản phẩm do tần suất và bản chất của quá trình vô khuẩn.

9.4.1.6 Thùng chứa chất tẩy rửa và chất làm sạch và thiết bị làm sạch khác được sử dụng trong APA phải được dành riêng cho vùng này.

9.4.1.7 Hướng dẫn của nhà sản xuất phải tiếp theo đối với việc bảo quản và sử dụng chất làm sạch và chất tẩy rửa trừ khi quy trình khác được chứng minh là đúng.

9.4.1.8 Phải xem xét các quy tắc an toàn khi lựa chọn chất làm sạch, chất tẩy rửa và quy trình tẩy rửa.

9.4.1.9 Chất tẩy rửa và chất làm sạch sử dụng trong khu vực xử lý tới hạn và vùng hỗ trợ trực tiếp phải là vô khuẩn.

9.4.2 Làm sạch

Bản kế hoạch làm sạch ít nhất phải đề cập đến:

- a) các chất được chấp nhận để làm sạch, độ pha loãng của nó, thời gian bảo quản được chấp nhận và phương pháp tiệt khuẩn, khi có thể áp dụng;
- b) quy trình làm sạch;
- c) phụ gia làm sạch đã dùng, việc bảo quản của chúng, và khi có thể áp dụng, tiệt khuẩn và lưu giữ;
- d) thời gian và tần suất làm sạch;
- e) trách nhiệm.

9.4.3 Tẩy rửa

9.4.3.1 Bản kế hoạch tẩy rửa ít nhất phải đề cập đến:

- a) các chất được chấp nhận để tẩy rửa, độ pha loãng của nó, thời gian và điều kiện bảo quản được chấp nhận, phương pháp tiệt khuẩn đối với ISO 14644-1:1999 cấp 5 và cấp 7 APA, phải sử dụng chất diệt bào tử nếu theo dõi môi trường chỉ ra là cần thiết.

- b) quy trình tẩy rửa, chất tẩy rửa áp dụng, thời gian yêu cầu tác động, các chú ý an toàn cho người lao động;
- c) phụ gia tẩy rửa đã dùng, việc bảo quản của chúng, và khi có thể áp dụng, tiệt khuẩn và lưu giữ;
- d) việc làm sạch sau tẩy rửa khi có yêu cầu
- e) thời gian và tần suất tẩy rửa;
- f) trách nhiệm.

9.4.3.2 Thùng chứa chất tẩy rửa phải ghi nhãn có ngày tháng hết hạn.

9.4.3.3 Phải làm sạch thùng pha loãng của chất tẩy rửa và phải tiệt trùng trước khi sử dụng trong khu vực xử lý tới hạn và khu hỗ trợ trực tiếp. Sử dụng thùng chứa này phải được hạn chế trong một ngày làm việc.

9.4.3.4 Phải xem xét các chất tẩy rửa thay đổi hoặc luân chuyển.

CHÚ THÍCH Khi quan sát sự biến đổi trong các loại hoặc tỷ lệ các loại vi sinh vật, có thể xem xét các chất tẩy rửa thay đổi hoặc luân chuyển để tránh phát triển của tính kháng khuẩn cho các chất tẩy rửa.

9.4.4 Thiết bị sử dụng để làm sạch/tẩy rửa trong APA

9.4.4.1 Thiết bị sử dụng để làm sạch/tẩy rửa trong APA phải được thiết kế phù hợp và phê duyệt để sử dụng. Thiết bị trong ISO 14644-1:1999 cấp 7 hoặc cấp lớn hơn phải được tiệt khuẩn trước khi sử dụng.

9.4.4.2 Sử dụng dự kiến của thiết bị để làm sạch hoặc tẩy rửa trong APA phải được xem xét và phải thực hiện sự đánh giá phù hợp. Để sử dụng APA phải xem xét các đặc trưng sau đây:

- a) sự tạo hạt (cả ướt và khô);
- b) sự tương thích tiệt khuẩn;
- c) bao gói để đảm bảo vận chuyển vô khuẩn vào trong khu vực APA.

9.4.5 Theo dõi hiệu quả làm sạch và tẩy rửa

Hiệu quả liên tục của việc làm sạch và tẩy rửa phải được đánh giá và lập thành văn bản (xem 6.8.6).

9.4.6 Hiệu quả của quy trình tẩy rửa

9.4.6.1 Hiệu quả và tần suất áp dụng quy trình tẩy rửa cần thiết phải xác định.

CHÚ THÍCH Xác nhận hiệu quả của chất tẩy rửa thường được thực hiện trong nghiên cứu phòng thí nghiệm chứng minh khả năng khử hoạt tính vi sinh vật thử của các tác nhân trong hỗn dịch và trong các điều kiện sử dụng được mô phỏng. Báo cáo xác nhận của nhà sản xuất, nếu kiểm tra phù hợp, hoặc báo cáo đánh giá của

TCVN 8026-1:2010

viện thử độc lập, có thể được chấp nhận nếu điều được chứng thực liên quan với tình huống của nhà sản xuất riêng lẻ.

9.4.6.2 Đánh giá tính có hiệu quả của quy trình tẩy rửa phải liên quan đến chủng loại và số lượng vi sinh vật phục hồi từ các bề mặt trước và sau khi làm sạch.

9.5 Làm sạch và tẩy rửa và tiệt trùng thiết bị

9.5.1 Quy định chung

9.5.1.1 Phải xác lập chương trình làm sạch, tẩy rửa và tiệt khuẩn đối với thiết bị.

9.5.1.2 Việc làm sạch, tẩy rửa và tiệt khuẩn phải được lập thành văn bản và lưu giữ hồ sơ.

9.5.1.3 Mức các dư lượng chất làm sạch phải được kiểm soát tại mức xác định và chứng minh tối đa.

9.5.2 Làm sạch thiết bị

9.5.2.1 Quy trình làm sạch đối với các bề mặt tới hạn phải được xác lập, chứng nhận và lập thành văn bản, đảm bảo loại bỏ các dư lượng đến mức xác định.

CHÚ THÍCH Các dư lượng có thể trở ngại cho việc tẩy rửa và tiệt khuẩn tiếp sau.

9.5.2.2 Quy trình làm sạch phải đề cập:

- a) vị trí thực hiện việc làm sạch;
- b) quy trình tháo dỡ, làm sạch và lắp ráp lại;
- c) chất làm sạch được chấp thuận đã sử dụng gồm nồng độ, thể tích áp dụng, cấp độ sạch hoặc đặc tính kỹ thuật của chúng, tiền xử lý (ví dụ tiệt khuẩn), thời gian và điều kiện lưu giữ chấp thuận;
- d) các dụng cụ được dùng (ví dụ khăn lau) bao gồm cấp độ sạch hoặc đặc tính kỹ thuật của chúng, tiền xử lý của chúng (ví dụ tiệt khuẩn) và các điều kiện bảo quản;
- e) biện pháp để bảo vệ thiết bị đã làm sạch hoặc các bộ phận của nó khỏi tái nhiễm;
- f) đặc tính kỹ thuật của độ sạch (ví dụ giới hạn dư lượng cho phép) phải đạt được;
- g) biện pháp kiểm soát thực hiện để đảm bảo đáp ứng đặc tính kỹ thuật của độ sạch.

9.5.2.3 Khi sử dụng làm sạch tại chỗ phải áp dụng TCVN 8026 (ISO 13408)

9.5.3 Tẩy rửa thiết bị

9.5.3.1 Phải xác định hiệu quả của quy trình tẩy rửa

9.5.3.2 Tẩy rửa cần theo phương pháp được chấp thuận ít nhất phải đề cập:

- a) quy trình để tẩy rửa, chất tẩy rửa áp dụng, thời gian tiếp xúc yêu cầu, làm sạch sau tẩy rửa (nếu yêu cầu) và chú ý về an toàn của người lao động;

- b) các hợp chất được chấp thuận để tẩy rửa, nồng độ (độ pha loãng), phương pháp tiệt khuẩn đối với các hợp chất, khi có thể áp dụng, thời gian bảo quản được chấp thuận (ngày tháng hết hạn) và các điều kiện bảo quản có thể áp dụng được;
- c) bản kế hoạch làm việc và trách nhiệm đối với tẩy rửa.

9.5.4 Tiệt khuẩn bề mặt tới hạn

9.5.4.1 Bề mặt tới hạn của thiết bị phải được vô khuẩn.

CHÚ THÍCH Tốt hơn là thực hiện SIP vượt qua tháo rời, tiệt khuẩn và lắp ráp vô khuẩn.

9.5.4.2 Phải xác nhận quy trình tiệt khuẩn.

9.5.4.3 Quy trình tiệt khuẩn ít nhất phải đề cập đến:

- a) quy trình chi tiết đối với việc tháo rời, tiền xử lý, tiệt khuẩn và lắp ráp lại, nếu có thể áp dụng;
- b) loại quá trình tiệt khuẩn, các điều kiện tiệt khuẩn cần phải đạt tới;
- c) văn bản biện pháp kiểm soát được thực hiện để đảm bảo đặc tính kỹ thuật của quá trình được đáp ứng toàn bộ thiết bị và mọi bề mặt tới hạn phải đạt được.
- d) quy trình bảo vệ thiết bị đã tiệt khuẩn hoặc các bộ phận của nó khỏi bị tái nhiễm;
- e) thời gian và điều kiện bảo quản các linh kiện đã tiệt khuẩn khi có thể áp dụng được;
- f) quy trình và tần suất của các biện pháp đánh giá lại đối với quá trình tiệt khuẩn.

9.5.4.4 Khi sử dụng tiệt khuẩn tại chỗ phải áp dụng TCVN 8026-5 (ISO 13408-5).

9.5.5 Kiểm tra nội độc tố trên bề mặt tới hạn

9.5.5.1 Nhà sản xuất phải lập văn bản giải thích liệu có cần thiết phải kiểm soát hoặc giảm bớt mức nội độc tố đối với một sản phẩm cụ thể hoặc các linh kiện của sản phẩm.

9.5.5.2 Khi sử dụng một quá trình để giảm bớt mức nội độc tố trên bề mặt tới hạn thì quá trình phải được xác nhận để chứng minh giảm bớt mức nội độc tố xác định.

9.5.5.3 Quy trình đầy đủ làm sạch, sấy khô và bảo quản phải được chấp thuận để kiểm soát mức nội độc tố xác định.

10 Mô phỏng quá trình

10.1 Quy định chung

10.1.1 Mô phỏng quá trình phải đề cập đến tất cả các bộ phận của quá trình vô khuẩn và kể cả mọi thao tác vô khuẩn. Có thể phải chia quá trình thành nhóm thao tác nhưng tất cả các phần của quá

TCVN 8026-1:2010

trình phải được mô phỏng. Bộ lọc có khả năng ngăn giữ vi khuẩn phải được đánh giá phù hợp với ISO 13408-2.

CHÚ THÍCH Mô phỏng quá trình không trú định để đánh giá tiết khuẩn sản phẩm (ví dụ khả năng của bộ lọc tiết khuẩn).

10.1.2 Đối với chất lỏng vô khuẩn, mô phỏng quá trình phải được thực hiện môi trường sinh trưởng vi sinh vật thay cho sản phẩm như phương pháp chỉnh lý có sẵn để đảm bảo rằng quá trình vô khuẩn đang hoạt động như dự kiến.

Để tiết khuẩn chất nửa rắn, dạng bột, vật liệu rắn vô khuẩn (bao gồm trang thiết bị y tế), hạt vi cầu, hạt mỡ và các dạng thức khác không thể đánh giá bằng cách sử dụng môi trường lỏng truyền thống. Trong những trường hợp như vậy phải triển khai và giải thích các quy trình thay thế đại diện có những vận hành càng chặt chẽ càng tốt. Quy trình này có thể gồm quá trình vô khuẩn đại diện như thường lệ với việc nhúng tiếp theo trong môi trường vô khuẩn hoặc một số mô phỏng phương tiện thay thế khác. Phải xác định độ vô khuẩn của vật đại diện sau khi đã trải qua toàn bộ quá trình vô khuẩn.

10.2 Chọn môi trường và hỗ trợ sinh trưởng

10.2.1 Môi trường sinh trưởng vi sinh vật được chọn để mô phỏng quá trình vận hành phải có khả năng sinh trưởng một nhóm chỉ định của vi sinh đối chứng và hỗ trợ sự phục hồi của số lượng thấp các vi sinh vật này.

CHÚ THÍCH Mô phỏng quá trình thường được thực hiện với môi trường tiêu hoá casein đậu nành. Môi trường đổ đầy bằng môi trường kỵ khí có thể cần thiết nếu vi sinh vật bắt buộc kỵ khí được phân lập từ môi trường hoặc từ mẫu sản phẩm.

10.2.2 Khi vật liệu đại diện như chất đệm được sử dụng trong các phần của mô phỏng quá trình, vật liệu đại diện không được ức chế sự sinh trưởng của vi sinh vật đối chứng.

10.2.3 Kiểm tra việc thúc đẩy sinh trưởng của môi trường đã sử dụng trong việc mô phỏng vận hành cụ thể phải được thực hiện việc ủ tiếp theo của các đơn vị đã thực hiện và cần sử dụng một số lượng thích hợp các đơn vị. Phép thử thúc đẩy sinh trưởng phải thực hiện với vi sinh vật và phương pháp đã quy định trong được điển có thể áp dụng được. Chất truyền nhiễm thúc đẩy sinh trưởng phải nhỏ hơn 100 cfu (đơn vị hình thành khuẩn lạc) trên một đơn vị đã thực hiện.

CHÚ THÍCH 1 Ví dụ được điển châu Âu, được điển Nhật Bản, được điển Hoa Kỳ.

CHÚ THÍCH 2 Để mô phỏng quá trình phức tạp, có thể cần phải tìm hiểu chắc chắn mẫu môi trường đã lấy để thử sự thúc đẩy sinh trưởng phải đại diện cho toàn bộ quá trình, đảm bảo không một bộ phận nào của quá trình thay đổi các tính chất thúc đẩy sinh trưởng của môi trường.

10.3 Các quy trình mô phỏng

10.3.1 Mô phỏng quá trình phải được thực hiện trong điều kiện mô phỏng các quy trình sản xuất thường quy và phải khả thi hợp lý, bao gồm các điều kiện xấu nhất có thể cho phép.

Mô phỏng phải gồm:

- a) phần thời gian lớn nhất cho phép và sự can thiệp đại diện của quá trình thường quy tại tần suất lớn nhất được chấp thuận trên số đơn vị thực hiện (ví dụ điều chỉnh trọng lượng, thùng chứa/bao bì hoặc cung cấp lại sản phẩm, lấy mẫu hoặc theo dõi môi trường);
- b) tần suất xảy ra những can thiệp vào ngoài kế hoạch trong số đại diện và với bậc cao nhất của sự xâm nhập có thể chấp nhận (ví dụ sự hiệu chỉnh đối với thùng chứa đổ vỡ hoặc lật ngược, hiệu chỉnh đối với sự rò rỉ chất lỏng, hiệu chỉnh đối với kẹt nút, hiệu chỉnh của tắc nghẽn đường).

Phải chuẩn bị và lưu giữ danh mục các can thiệp được phép.

10.3.2 Nếu kích thước phức tạp của thùng chứa/bao bì cùng cấu hình đã được thực hiện vô khuẩn, có thể sử dụng kích thước đại diện đối với việc xác nhận ban đầu (tức là dấu mốc đơn).

CHÚ THÍCH 1 Theo xác nhận ban đầu có thể sử dụng mỗi cấu hình trong mô phỏng quá trình tại một tần suất xác định.

CHÚ THÍCH 2 Mở và thao tác các thùng chứa có đường kính rộng nhất tại tốc độ dài thấp nhất có thể cho là một trường hợp xấu nhất do bốc lộ lâu nhất, ngược lại thùng chứa nhỏ có thể cho là một trường hợp xấu nhất do thiếu độ ổn định thùng chứa trong các thao tác và cần phải tăng sự can thiệp bằng tay.

10.3.3 Mô phỏng quá trình phải thực hiện liên quan với chương trình theo dõi môi trường toàn diện.

10.3.4 Thẻ tích đồ đầy trên mỗi thùng chứa phải đủ để làm ướt mọi bề mặt của thùng chứa khi cuộn xoáy hoặc đảo lộn, và có đủ không gian ở đoạn đầu để đảm bảo khả năng sinh trưởng của vi sinh vật và đảm bảo có thể phát hiện độ đục khi kiểm tra.

10.3.5 Thùng chứa phải đủ trong suốt cho phép đánh giá độ đục của dịch chứa. Nếu điều này không thể kiểm tra thì phải chuyển toàn bộ dịch chứa sang một bình trong suốt.

10.3.6 Đối với sản phẩm được sản xuất thường quy trong khí quyển trợ, khí trợ phải được thay thế với không khí trong mô phỏng quá trình ngoại trừ dự kiến mô phỏng kỵ khí.

10.3.7 Các đơn vị (hoặc riêng lẻ hoặc hợp thành nhóm) từ mô phỏng quá trình phải được nhận biết theo thứ tự thời gian hoặc trong tình trạng khác để trợ giúp trong điều tra.

Đối với sản phẩm đông lạnh, mô phỏng quá trình áp dụng TCVN 8026-3 (ISO 13408-3).

10.3.8 Mô phỏng quá trình đang hoạt động phải được tiến hành suốt thời gian thực hiện cho phép tối đa. Khi điều đó không thể, hoạt động mô phỏng phải có đủ thời gian để bao trùm các thao tác, can thiệp và thay đổi luân phiên đại diện đã thực hiện trong quá trình thực tế.

TCVN 8026-1:2010

Khi quá trình vô khuẩn thực tế bị gián đoạn (ví dụ trong buổi tối và tiếp tục ngày hôm sau) những gián đoạn như vậy cũng phải được mô phỏng. Theo dõi môi trường phải được tiến hành để đảm bảo không làm giảm giá trị của môi trường đã thực hiện.

10.4 Việc ủ và kiểm tra đơn vị nạp đầy môi trường

10.4.1 Môi trường nạp vào thùng phải được khuấy trộn, cuộn xoáy hoặc đảo lộn trước khi áp ủ để đảm bảo tiếp xúc của môi trường với tất cả các bề mặt bên trong của thùng.

10.4.2 Các đơn vị bị rò rỉ, gãy vỡ hoặc hư hỏng khác tới mức độ có vấn đề không được chấp thuận trong quá trình kiểm tra quan sát thường lệ quy trình phải ghi lại và loại bỏ. Độ hao hụt mỹ phẩm, kiểm tra khối lượng không phá huỷ và mọi đơn vị khác phải được nhận biết và áp ủ với các đơn vị khác.

Nếu tài liệu mô tả rõ ràng cách sắp xếp của thùng chứa bộc lộ trong quá trình can thiệp và bị thải hồi một cách bình thường thì không cần thực hiện ủ những thùng chứa như vậy trong quá trình thử mô phỏng.

10.4.3 Các đơn vị nạp đầy môi trường phải được ủ không ít hơn 14 ngày. Nhiệt độ ủ phải ở trong phạm vi từ 20 °C đến 35 °C. Sử dụng nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ đặc biệt phải được giải thích và lập văn bản.

CHÚ THÍCH Nếu sử dụng hai nhiệt độ để ủ, các đơn vị được ủ ít nhất là 7 ngày tại mỗi nhiệt độ (bắt đầu với nhiệt độ thấp hơn).

10.4.4 Sau khi hoàn thành thời kỳ ủ, thùng nạp đầy môi trường phải được kiểm tra theo một quy trình đã xác định về sự có mặt của vi khuẩn sinh trưởng.

CHÚ THÍCH Việc kiểm tra các đơn vị tại thời gian sớm hơn chu kỳ có thể có lợi để thu được chỉ dẫn sơ bộ của các kết quả.

10.4.5 Vi sinh vật đã phân lập từ đơn vị nhiễm phải được xác nhận về mức độ loài hoặc về mức độ yêu cầu để trợ giúp trong việc xác định nguồn gốc chất gây nhiễm.

CHÚ THÍCH Phương pháp nhận biết di truyền có thể sử dụng trong việc hỗ trợ và xác định nguồn gốc chất gây nhiễm nếu được áp dụng để thử và cô lập môi trường.

10.5 Xác nhận chất lượng tính năng ban đầu

10.5.1 Quy định chung

Xác nhận chất lượng tính năng ban đầu phải thực hiện đối với từng thao tác quá trình vô khuẩn đối với từng tuyến và đối với từng cấu hình sản phẩm duy nhất không là đại diện trong một xác nhận chất lượng tính năng trước.

10.5.2 Số lượng được nạp đầy

10.5.2.1 Phải thực hiện đủ số lượng đơn vị để mô phỏng có hiệu quả tất cả mọi hoạt động đại diện cho quá trình sản xuất.

10.5.2.2 Số lượng tối thiểu các mô phỏng và số lượng các đơn vị thực hiện trên mô phỏng được tóm tắt trong Bảng 1.

CHÚ THÍCH Có thể thực hiện nhiều hơn số lượng tối thiểu các thùng chứa trên môi trường hoạt động để cung cấp quá trình có thể thay đổi và can thiệp trong quá trình sản xuất thường quy.

10.5.3 Tiêu chí chấp nhận

10.5.3.1 Mục tiêu của mọi mô phỏng quá trình phải đạt được không có đơn vị nhiễm.

CHÚ THÍCH Vì mục tiêu là thực hiện sản phẩm vô khuẩn và không thực hiện với số lượng thấp các đơn vị bị nhiễm, nên có thể chấp nhận thực hiện một số lượng lớn các lọ nhỏ mà không dẫn đến số lượng lớn các đơn vị nhiễm.

10.5.3.2 Mọi đơn vị nhiễm phải được khảo sát để xác định nguyên nhân (nếu có thể).

Đối với tiêu chí chấp nhận, xem Bảng 1.

10.6 Xác nhận chất lượng lại tính năng định kỳ

10.6.1 Yêu cầu theo kế hoạch

10.6.1.1 Việc xác nhận chất lượng lại mô phỏng quá trình theo kế hoạch phải được thực hiện hai lần mỗi năm (khoảng 6 tháng mỗi lần) đối với mỗi quá trình vô khuẩn và tuyến thực hiện. Phải chọn cấu hình thực hiện đơn đối với mỗi hoạt động tái xác nhận chất lượng. Xác nhận chất lượng tuyến phải bao gồm các hoạt động và những can thiệp đại diện cho mỗi ca và đổi ca.

10.6.1.2 Tuyến thực hiện vô khuẩn và cấu hình sản phẩm/thùng chứa được sử dụng với tần suất nhỏ hơn mỗi sáu tháng phải xác nhận chất lượng lại bằng một phép thử mô phỏng quá trình có thể chấp nhận trước khi phục hồi sản xuất.

10.6.1.3 Phải thực hiện xác nhận chất lượng lại của quá trình hoặc tuyến trước khoảng sáu tháng theo kế hoạch khi khảo sát nhận ra sự cần thiết, ví dụ trong trường hợp thay đổi lớn về nhân sự, không bình thường trong kết quả theo dõi môi trường hoặc trong các kết quả thử độ vô khuẩn của thành phẩm.

CHÚ THÍCH Thay đổi kiểm soát có thể yêu cầu xác nhận chất lượng lại.

10.6.2 Số lượng được nạp đầy

Số lượng tối thiểu các hoạt động và số lượng các đơn vị được thực hiện trên mô phỏng được tóm tắt trong Bảng 2.

TCVN 8026-1:2010

CHÚ THÍCH Có thể thực hiện nhiều hơn số lượng tối thiểu các đơn vị trên môi trường hoạt động để cung cấp quá trình có thể thay đổi và can thiệp trong quá trình sản xuất thường quy.

10.6.3 Tiêu chí chấp nhận

10.6.3.1 Mục tiêu của mô phỏng quá trình phải là không có đơn vị bị nhiễm.

10.6.3.2 Mỗi mô phỏng quá trình gây ra đơn vị bị nhiễm phải được khảo sát.

10.6.3.3 Tiêu chí có thể chấp nhận được nêu trong Bảng 2.

10.6.3.4 Khi phát hiện đơn vị bị nhiễm, phải thực hiện biện pháp khắc phục trước khi bắt đầu xác nhận chất lượng tính năng.

10.7 Lặp lại xác nhận chất lượng tính năng ban đầu

Quá trình vô khuẩn hoặc tuyển thực hiện phải được đưa ra để lặp lại nghiên cứu xác nhận chất lượng ban đầu khi :

- a) xác nhận chất lượng lại của tuyển bị hỏng;
- b) tuyển sản xuất không được hoạt động trong thời kỳ mở rộng, ví dụ một năm;
- c) có một thay đổi tiềm ẩn gây ảnh hưởng đến quá trình vô khuẩn.

10.8 Tài liệu mô phỏng quá trình

10.8.1 Mọi hoạt động mô phỏng quá trình phải được lập thành văn bản đầy đủ. Tất cả các hoạt động sẽ gồm sự hoà giải các đơn vị được xử lý. Thông tin gồm có, hoặc tham khảo chéo trong, hồ sơ của mỗi mô phỏng quá trình hoạt động phải, ví dụ:

- a) ngày tháng và thời gian mô phỏng quá trình;
- b) nhận biết của khu vực quá trình hoặc phòng đã sử dụng;
- c) loại thùng chứa/bao bì và kích thước;
- d) thể tích nạp đầy trên thùng chứa;
- e) tốc độ quá trình;
- f) loại môi trường đã nạp đầy;
- g) số đơn vị đã nạp đầy;
- h) số đơn vị đã loại bỏ khi kiểm tra và nguyên nhân để loại bỏ;
- i) số đơn vị đã ủ;
- j) số đơn vị dương tính;
- k) thời gian và nhiệt độ ấp;

- l) quy trình đã sử dụng để mô phỏng bất kỳ các bước của hoạt động sản xuất bình thường, có thể gồm, thí dụ đông lạnh giá hoặc thay thế giá của khí ở khoảng cách chứa thêm của chai;
- m) dữ liệu theo dõi vi sinh vật thu được trong quá trình môi trường lắp đặt và hoạt động;
- n) danh mục nhân viên trong ca tham gia vào quá trình mô phỏng;
- o) các kết quả thúc đẩy sinh trưởng;
- p) nhận biết vi sinh vật từ các đơn vị dương tính;
- q) soát xét việc quản lý;
- r) sản phẩm đề cập trong mô phỏng quá trình;
- s) điều tra các hoạt động có các đơn vị dương tính hoặc hoạt động hỏng.

10.8.2 Khi các điều tra kết luận hoặc đề xuất nguyên nhân không phù hợp, phải thực hiện đầy đủ các biện pháp khắc phục.

Tính hiệu quả của các biện pháp khắc phục phải được điều tra, khi có thể, và phải xác minh riêng biệt trước khi tiến hành các hoạt động bổ sung.

10.9 Sắp xếp sản phẩm nạp đầy

10.9.1 Tất cả sản phẩm đã được sản xuất trên tuyến tiếp theo sau mô phỏng quá trình phải được cách ly kiểm dịch cho tới khi xảy ra sự phân giải thành công của mô phỏng quá trình.

10.9.2 Trong trường hợp mô phỏng quá trình bị hỏng phải nhanh chóng xem xét tất cả các hồ sơ thích hợp liên quan đến sản xuất vô khuẩn kể từ khi mô phỏng quá trình cuối cùng thành công. Kết luận của việc xem xét phải gồm lý lẽ bảo chữa đối với việc sắp xếp các lô sản phẩm bị nhiễm.

Bảng 1 – Môi trường nạp đầy – Xác nhận chất lượng tính năng định kỳ

Số mô phỏng tối thiểu	Số đơn vị thực hiện trên mô phỏng	Đơn vị nhiễm trong ba mô phỏng bất kỳ	Hoạt động mô phỏng tác động bởi đơn vị bị nhiễm	Hành động
3	< 5 000	≥ 1	≥ 1	Điều tra, biện pháp khắc phục, khởi đầu xác nhận lại
3	5 000 đến 10 000	1	1	Điều tra, xem xét việc lặp lại một môi trường đổ đầy
		> 1	> 1	Điều tra, biện pháp khắc phục, khởi đầu xác nhận lại
3	> 10 000	1	1	Điều tra
		> 1	> 1	Điều tra, biện pháp khắc phục, khởi đầu xác nhận lại

Bảng 2 – Môi trường nạp đầy – Xác nhận chất lượng lại tính năng định kỳ

Số tái tạo tối thiểu	Số đơn vị được nạp đầy trên một tái tạo	Đơn vị nhiễm	Hành động
Hai lần mỗi năm ^a	< 5 000	1	Điều tra, xác nhận khởi động lại
	5 000 đến 10 000	1	Điều tra, xem xét việc lập lại một môi trường đổ đầy
		> 1	Điều tra, biện pháp khắc phục, xác nhận khởi động lại
	> 10 000	1	Điều tra
> 1		Điều tra, biện pháp khắc phục, xác nhận khởi động lại	

^a Mô phỏng phải đề cập đến tất cả các hình thái tuyến và tất cả các ca.

11 Phép thử vô khuẩn

11.1 Quy định chung

Khi có yêu cầu thử nghiệm độ vô khuẩn đối với các sản phẩm thực hiện vô khuẩn, thử nghiệm này phải tiến hành đối với từng lô. Phép thử vô khuẩn theo được điển được sử dụng khi phương pháp này là có thể áp dụng được. Khi không có phương pháp riêng trong được điển có thể áp dụng cho một sản phẩm cụ thể thì nhà sản xuất phải quy định phương pháp sử dụng.

CHÚ THÍCH 1 Ví dụ được điển châu Âu, được điển Nhật Bản, được điển Hoa Kỳ.

CHÚ THÍCH 2 Trong quyền hạn nhất định thực thi pháp lý các chuyên gia có thẩm quyền yêu cầu chấp thuận phép thử vô khuẩn không có trong được điển.

11.2 Điều tra đơn vị dương tính từ phép thử về độ vô khuẩn

11.2.1 Các đơn vị dương tính từ một phép thử vô khuẩn phải được đánh giá và phải khởi đầu việc điều tra để xác định nguồn gốc nhiễm bao gồm liệu việc sinh trưởng đã xảy ra do nhiễm trong quá trình thử.

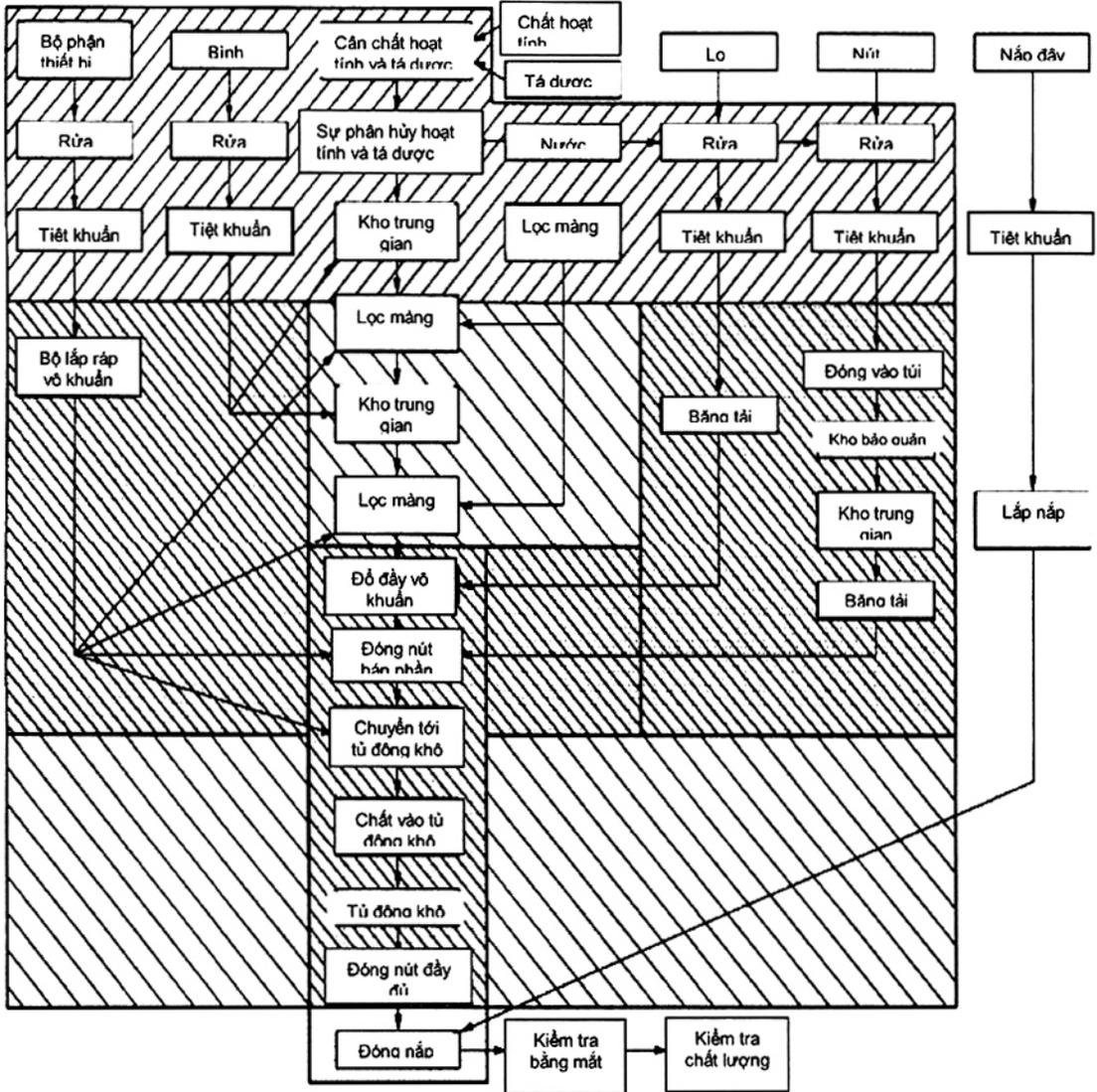
11.2.2 Phải thực hiện hành động đánh giá tương quan giữa loại vi sinh vật phát hiện trong môi trường sản xuất và trong phòng thử độ vô khuẩn và điều đó tách riêng khỏi đơn vị dương tính sử dụng thử về độ vô khuẩn.

CHÚ THÍCH Hướng dẫn tiếp theo về điều tra các vi sinh vật được phân lập từ đơn vị dương tính bằng cách sử dụng phép thử về độ vô khuẩn có thể tìm thấy trong các được điển.

Phụ lục A

(tham khảo)

Ví dụ về biểu đồ phát triển



CHÚ DẪN



Vùng hỗ trợ gián tiếp

Vùng hỗ trợ trực tiếp
bên ngoài APA

Vùng quy trình
tới hạn

Vùng hỗ trợ trực tiếp

Hình A.1 – Ví dụ một quá trình vô khuẩn phân chia thành các thao tác đơn vị

Phụ lục B

(tham khảo)

Yếu tố cơ bản của định nghĩa về quá trình vô khuẩn

Bản danh mục sau đây chứa đựng các yếu tố cơ bản phải được sưu tập để xác lập và văn bản hoá định nghĩa một quá trình vô khuẩn:

- a) bản thuyết minh (đối với trường hợp không sử dụng tiệt khuẩn ở giai đoạn cuối);
- b) yêu cầu luật định và chỉ dẫn có thể áp dụng;
- c) hệ thống quản lý chất lượng có thể áp dụng;
- d) thiết kế các phương tiện;
- e) thiết kế thiết bị;
- f) sản phẩm và hệ thống phân phối;
- g) quá trình và công nghệ đã thực hiện;
 - 1) sản phẩm và chuẩn bị thành phần;
 - 2) tiệt khuẩn/khử chất gây sốt cho sản phẩm, thành phần và thiết bị;
 - 3) ngăn chặn quá trình vô khuẩn, tức là RABS (hệ thống rào cản hạn chế tiếp cận), bộ cách ly hoặc phòng sạch;
 - 4) hệ thống/phương pháp bảo vệ nhân viên tác động đến quá trình vô khuẩn;
 - 5) phương pháp sản xuất sản phẩm;
 - 6) đảm bảo độ nguyên vẹn của bao bì/bao gói;
- h) chương trình kiểm soát và theo dõi môi trường;
- i) kế hoạch xác nhận chủ yếu (ví dụ mô phỏng quá trình, xác nhận hoạt động của đơn vị);
- j) quá trình thay đổi kiểm soát;
- k) quá trình giải thoát sản phẩm

Trong chuẩn bị xác định quá trình vô khuẩn, các sản phẩm có thể được nhóm lại với nhau trên cơ sở đặc tính kỹ thuật và sự trình diễn của chúng.

CHÚ THÍCH Xem ví dụ một biểu đồ phát triển trong Phụ lục A là có ích để tổ chức quá trình vô khuẩn bởi những hoạt động đơn vị.

Phụ lục C

(tham khảo)

Ví dụ rủi ro đặc trưng

Bảng C.1 được nêu ra chỉ để hướng dẫn. Bảng gồm các ví dụ rủi ro đặc trưng có thể có liên quan đến chiến lược quản lý rủi ro.

Bảng C.1 – Ví dụ rủi ro đặc trưng kể cả ví dụ các biện pháp kiểm soát ^a

Khía cạnh	Ví dụ	Ví dụ rủi ro vi sinh đặc trưng	Ví dụ các biện pháp kiểm soát ^a
Thành phần	<ul style="list-style-type: none"> • Nguồn gốc sinh học • Sản phẩm tự nhiên • Nguồn gốc tổng hợp • Thành phần có hoạt tính biôxít 	<ul style="list-style-type: none"> • Số lượng cao men, mốc, khuẩn • Nấm • Vi rút • Mức nội độc tố • Prion 	<ul style="list-style-type: none"> • Chọn nhà cung cấp chấp thuận • Kiểm toán nhà cung cấp • Nhà cung cấp có chứng chỉ • Kiểm soát nguyên liệu đầu vào • Kiểm soát lọc vi sinh vật tạp nhiễm (men, mốc, khuẩn) • Siêu lọc (nội độc tố)
Bản chất của sản phẩm	<ul style="list-style-type: none"> • Dung dịch (gìn giữ hoặc không gìn giữ) • Dạng hỗn dịch • Dạng bột tinh thể • Dạng bột đông lạnh • Dạng kem hoặc mỡ • Dụng cụ rắn • Sản phẩm kết hợp Công thức có hoạt tính biôxít 	<ul style="list-style-type: none"> • Có khả năng hỗ trợ vi khuẩn sinh trưởng • Tăng vi sinh vật tạp nhiễm • Nhiễm nội độc tố • Nhiễm trong quá trình sản xuất 	<ul style="list-style-type: none"> • Thực hiện nghiên cứu sinh trưởng trên sản phẩm (nếu cần cứ vào nước, không bảo quản) • Dạng liều đơn • Xác định hoạt tính của nước • Phần thời gian hạn chế lượng lớn không vô khuẩn • Làm lạnh lượng lớn không vô khuẩn • Trong quá trình theo dõi vi sinh vật tạp nhiễm
Trung bày sản phẩm/thiết kế sản phẩm	<ul style="list-style-type: none"> • Ống thuốc tiêm • Lọ nhỏ • Bơm tiêm đã dùng • Dạng dùng hàn kín • Túi đa liều 	<ul style="list-style-type: none"> • Nhiễm trong quá trình sản xuất 	<ul style="list-style-type: none"> • Thử rò rỉ 100 % • Thử độ nguyên vẹn của túi chứa • Sử dụng RABS hoặc bộ cách ly • Bộ lọc kép, bộ lọc cuối cùng sát với điểm đổ đầy • Chương trình môi trường bao gồm việc theo dõi liên tục hạt

Khía cạnh	Ví dụ	Ví dụ rủi ro vi sinh đặc trưng	Ví dụ các biện pháp kiểm soát ^a
Độ phức tạp kỹ thuật của quá trình sản xuất	<ul style="list-style-type: none"> • Sản xuất nhiều giai đoạn • Các bước lắp ráp thủ công • Dụng cụ phân phối phức tạp 	<ul style="list-style-type: none"> • Nhiễm trong quá trình sản xuất 	<ul style="list-style-type: none"> • Sử dụng RABS hoặc bộ cách ly • Tạo áp lực thùng chứa vô khuẩn trong thời gian làm việc • CIP/SIP của tất cả các phần tiếp xúc với sản phẩm vô khuẩn • Lắp ráp bằng máy chống bằng tay • Vận chuyển tự động tải và không tải sản phẩm khô lạnh
Sử dụng lâm sàng dự kiến của sản phẩm	<ul style="list-style-type: none"> • Sử dụng tại chỗ • Sử dụng ngoài ruột • Dùng cho mắt • Liệu đơn/sử dụng kép • Có thể cấy ghép được • Trưng bày nhiều liều thuốc không bảo quản 	<ul style="list-style-type: none"> • Tác động tiềm ẩn của sản phẩm 	<ul style="list-style-type: none"> • Trang thiết bị thuận tiện cho bệnh nhân • Trang thiết bị thuận tiện cho y tá (ví dụ khôi phục lại chai nhỏ) • Nghiên cứu thời gian trong sử dụng • Hệ thống bảo quản mới

^a Các ví dụ trên chỉ là ví dụ; biện pháp khác có thể có sẵn và có thể có hiệu quả lớn hơn cho việc áp dụng riêng

Phụ lục D

(tham khảo)

So sánh sự phân loại phòng sạch

Tiêu chuẩn này đã tham khảo ISO 14644-1 chỉ về phân loại. Phụ lục này nêu ra thông tin về hệ thống phân loại khu vực và/hoặc quốc gia khác.

Bảng C.1 – Ví dụ rủi ro đặc trưng kể cả ví dụ các biện pháp kiểm soát

Phân loại theo				
ISO 14644-1 (hạt >0,5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$)	ISO 13408-1	Truyền thống ^a (hạt $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{ft}^3$)	Hướng dẫn EU GMP Phụ lục 1 ^b (lúc hoạt động)	Hướng dẫn EU GMP Phụ lục 1 ^b (lúc ngừng)
5 (3 520)	Khu vực xử lý tới hạn	100	Mức A	Mức A và B
6 (35 200)	Không xác định	1 000	Không xác định	Không xác định
7 (352 000)	Vùng hỗ trợ trực tiếp	10 000	Mức B	Mức C
8 (3 520 000)	Vùng hỗ trợ gián tiếp ^c	100 000 ^c	Mức C	Mức D
			Mức D	Không xác định

^a Hướng dẫn FDA đối với quá trình vô khuẩn, tháng chín 2004.

^b Hướng dẫn GMP, Phụ chương 1:2003 (soát xét 2005) đề cập đến ISO 14644 nhưng giới hạn đối với các hạt không nhìn thấy được xác định khác nhau.

^c Các hoạt động thực hiện trong vùng này được tách ra trong Hướng dẫn EU GMP, Phụ chương 1 đưa vào Mức C và D

Phụ lục E

(tham khảo)

Đặc tính kỹ thuật đối với nước dùng trong quá trình

E.1 Nguồn nước

E.1.1 Nước có thể uống được hoặc nước làm thành đặc tính kỹ thuật của nước có thể uống được phải là nước nguồn để sản xuất nước chất lượng tinh khiết dùng trong sản xuất vô khuẩn. Sử dụng nguồn nước khác phải hạn chế cho mục đích làm sạch bên ngoài APA và để rửa tay trong phòng thay áo.

E.1.2 Phải xác lập và văn bản hoá đặc tính kỹ thuật của nguồn nước. Phải mô tả đúng pháp luật địa phương liên quan đến chất lượng của nguồn nước trong việc lập bản đặc tính kỹ thuật này

E.2 Nguồn nước đã xử lý

E.2.1 Nếu nguồn nước đưa xử lý bổ sung để giảm tiếp vi sinh vật tạp nhiễm thì phải duy trì sự phân chia nghiêm ngặt giữa nguồn nước như vậy với nguồn nước chưa xử lý.

CHÚ THÍCH 1 Xử lý bổ sung thích hợp có thể gồm tiệt khuẩn bằng ôzôn hoặc bằng clo như là một bước khởi đầu.

CHÚ THÍCH 2 Trong hoàn cảnh nhất định cũng có thể sử dụng nguồn nước đã xử lý ví dụ chất lỏng làm nguội trong nồi hấp khi chất lỏng làm nguội không thể tiệt khuẩn được (ví dụ bằng cách cho tuần hoàn khép kín trong nồi hấp).

E.2.2 Nguồn nước xử lý để phun làm nguội trong chu trình nồi hấp phải được theo dõi thường xuyên về hàm lượng vi sinh vật và về hoạt tính của các chất phụ gia.

E.3 Nước tinh khiết

E.3.1 Có thể sử dụng nước tinh khiết trong việc cọ rửa linh kiện, thiết bị, bao bì, ...v.v... Có thể sử dụng nước tinh khiết như một thành phần trong một số sản phẩm không qua đường tiêu hóa, ví dụ các dung dịch đựng thủy tinh thể tiếp xúc.

CHÚ THÍCH Nước tinh khiết có thể được định nghĩa trong dược điển quốc gia hoặc địa phương.

E.3.2 Phải theo dõi và kiểm soát hàm lượng vi sinh trong nước đến một giới hạn thích hợp cho các sử dụng dự kiến như yêu cầu của các điều luật có thể áp dụng hoặc đặc tính kỹ thuật của dược điển.

CHÚ THÍCH Có thể tìm phương pháp thử phù hợp trong dược điển.

E.3.3 Nước tinh khiết được phân phối trong các hệ thống cố định phải được lưu thông và giữ di động để giảm thiểu việc tạo thành màng sinh học bên trong ống dẫn và thùng. Hệ thống phải được làm vệ sinh theo quy định và theo tần số đã lập văn bản.

E.3.4 Hệ thống phân phối nước phải được thiết kế để tránh các vùng nước không chảy tự do và không cho phép nước ứ đọng.

E.3.5 Nếu trong hệ thống sử dụng bộ lọc giữ khuẩn, chúng phải được tiệt khuẩn, thử độ nguyên vẹn và phải được thay thế theo tần số và quy trình xác định. Nếu sử dụng bộ lọc có tính chất xốp khác, ví dụ bộ lọc giữ chất hạt, thì phải thay đổi tần số được xác định.

E.3.6 Thùng và hệ thống phân phối nước tinh khiết phải được làm từ vật liệu phù hợp cho sử dụng dự kiến.

E.4 Nước tiêm

E.4.1 Phải sử dụng nước để tiêm (WFI) để tạo thành sản phẩm có thể tiêm và các sản phẩm chăm sóc sức khỏe khác như yêu cầu trong quy chuẩn quốc gia và trong việc rửa các linh kiện, thiết bị, bao bì, v.v... đối với nhà sản xuất các sản phẩm như vậy.

E.4.2 Thiết bị cấp nước tiêm phải được tiền xử lý thích hợp. Sự chú ý phải nhằm vào mức vi sinh vật tạp nhiễm và/hoặc nội độc tố trong nước cấp.

Thành phần của nguồn nước vào phải xác định để chọn các bước xử lý tiếp sau. Nếu có clo thì phải xem xét việc sử dụng đệm cacbon. Nếu trong nguồn nước có các chất keo, chất hữu cơ hoặc silicat thì có thể thâm nhập vào bộ trao đổi ion, bước bổ xung chẳng hạn như có thể sử dụng bộ thẩm thấu ngược đơn hoặc kép. Khuyến nghị rằng việc cấp nước phải tuần hoàn để giảm thiểu việc tạo thành màng sinh học.

E.4.3 WFI trong hệ thống phân phối phải duy trì nhiệt độ cao hơn 70 °C và phải tuần hoàn trong một mạch kín. Khi nhiệt độ thấp hơn 70 °C phải sử dụng một chu trình vệ sinh định kỳ đã được xác nhận. Hệ thống phải được thiết kế để tránh các vùng nước không chảy tự do, và không cho phép nước ứ đọng. Nhiệt độ tối thiểu phải được theo dõi và ghi lại tại cuối của nhánh hồi lưu.

E.4.4 Hệ thống phân phối WFI phải làm bằng thép không rỉ phù hợp với sử dụng dự kiến. Tính phù hợp phải được lập thành văn bản trong xác nhận chất lượng thiết kế. Chỉ dẫn, ví dụ Đường viền ISPE, có thể kết luận về các khía cạnh thiết kế cuối cùng, kỹ thuật hàn, độ dốc nghiêng, v.v....

E.4.5 Phải tiến hành theo dõi thường xuyên độ dẫn, TOC, vi sinh vật tạp nhiễm và nội độc tố. Phải thực hiện việc theo dõi như văn bản đã quy định trên tất cả các điểm sử dụng nước có thể lấy ra từ hệ thống.

CHÚ THÍCH Có thể tìm phương pháp thử phù hợp trong dược điển.

TCVN 8026-1:2010

E.4.6 Phải tẩy rửa và làm vệ sinh hệ thống WFI theo quy trình và tần số đã xác định, và sau khi có vi phạm hệ thống hoặc sau khi độ nguyên vẹn của hệ thống bị hỏng. Nếu sử dụng hoá chất trong quá trình làm sạch/tẩy rửa/vệ sinh thì việc loại chúng khỏi hệ thống phải được đánh giá và xác nhận.

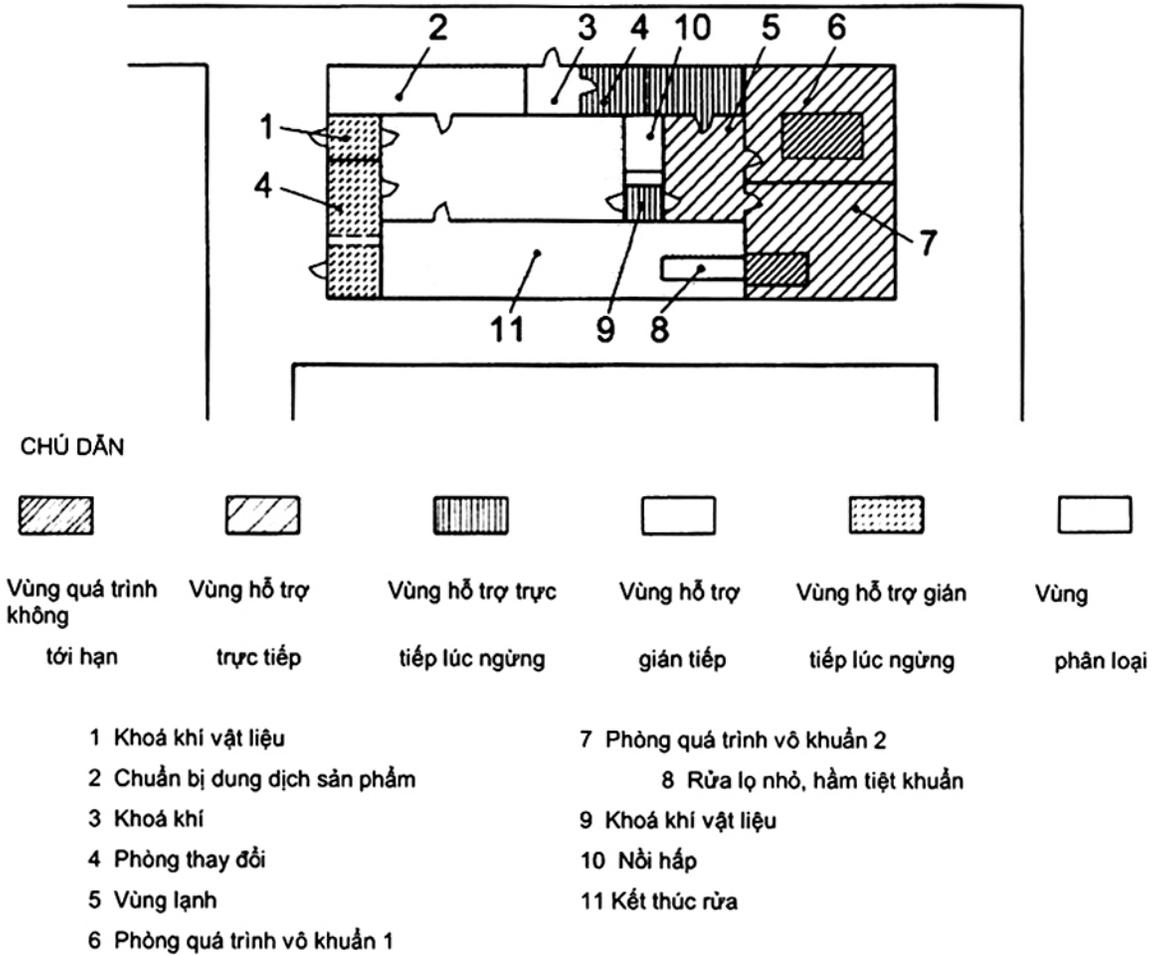
Hệ thống WFI tuần hoàn khép kín liên tục ở nhiệt độ cao hơn 70 °C có thể không yêu cầu tẩy rửa định kỳ ngoại trừ khi có vi phạm hệ thống hoặc độ nguyên vẹn bị hỏng. Tuy vậy, khuyến nghị cung cấp để làm nóng lên, ví dụ đến 95 °C trong hoàn cảnh nhất định.

Phụ lục F

(tham khảo)

Khu vực quá trình vô khuẩn

Hình F.1 minh họa một ví dụ khu vực quá trình vô khuẩn.



Hình F.1 – Khu vực quá trình vô khuẩn

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN/ISO 9000:2007 (ISO 9000:2005) *Hệ thống quản lý chất lượng – Cơ sở và thuật ngữ*
- [2] ISO 9004 *Hệ thống quản lý chất lượng – Hướng dẫn về cải tiến tính năng*
- [3] TCVN 7393-3 (ISO 11137-3) *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khoẻ – Bức xạ – Phần 3 : Hướng dẫn về đo liều*
- [4] ISO/TS 11139 *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khoẻ – Thuật ngữ*
- [5] ISO 14969 *Trang thiết bị y tế – Hệ thống quản lý chất lượng – Hướng dẫn về áp dụng ISO 13485:2003*
- [6] TCVN 6916:2001¹⁾ (ISO 15223) *Thiết bị y tế – Ký hiệu sử dụng để trên nhãn và ý nghĩa ký hiệu*
- [7] ANSI/AAMI ST67:2003 *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khoẻ – Yêu cầu đối với sản phẩm ghi nhãn “vô khuẩn”*
- [8] IEC 60812 *Phân tích kỹ thuật về độ tin cậy hệ thống– Quy trình đối với chế độ lỗi và hiệu quả phân tích (FMEA)*
- [9] EN 556-2 *Tiệt khuẩn trang thiết bị y tế – Yêu cầu đối với trang thiết bị y tế được chỉ định là “VÔ KHUẨN” – Phần 2 : Yêu cầu đối với trang thiết bị y tế dùng trong quá trình vô khuẩn*
- [10] EN 1822-1 *Bộ lọc không khí hiệu năng cao (HEPA và ULPA) – Phần 1 : Phân loại, thử nghiệm tính năng, ghi nhãn*
- [11] *Đào tạo quản lý rủi ro trang thiết bị sử dụng các nguyên lý HACCP*, 2nd Edition. June 2003. Medical 2793, HACCP Alliance. Editor ; George Flick, Joseph L. Salyer, et al, 320 pages
- [12] Ph. Eur., European Pharmacopoeia, www.pheur.org
- [13] JP, Japanese Pharmacopoeia, <http://jpdn.nihs.go.jp/jp14e>
- [14] USP, United States Pharmacopoeia, www.usp.org
- [15] ISPE, Baseline Guide, <http://www.ispe.org/index.wv>
- [16] EU GMP Guide, Annex 1, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>
- [17] FDA Guidance for aseptic processing, September 2004 <http://www.fda.gov/cder/>

¹⁾ Hiện nay đã có TCVN 6916-1:2008 (ISO 15223-1:2007) *Trang thiết bị y tế - Ký hiệu sử dụng đối với nhãn trang thiết bị y tế, ghi nhãn và cung cấp thông tin.*