

**TCVN 8026-3 : 2009  
ISO 13408-3 : 2006**

Xuất bản lần 1

**QUÁ TRÌNH VÔ KHUẨN  
SẢN PHẨM CHĂM SÓC SỨC KHỎE –  
PHẦN 3: SỰ ĐÔNG KHÔ**

*Aseptic processing of health care products –  
Part 3: Lyophilization*

**HÀ NỘI – 2009**



**Mục lục**

	Trang
Lời nói đầu.....	4
Lời giới thiệu.....	5
1 Phạm vi áp dụng.....	7
2 Tài liệu viện dẫn.....	7
3 Thuật ngữ và định nghĩa.....	7
4 Yếu tố của hệ thống chất lượng.....	8
5 Xác định sản phẩm.....	9
6 Xác định quá trình.....	9
7 Yêu cầu cho người sử dụng.....	10
8 Đánh giá xác nhận.....	13
9 Theo dõi và kiểm soát thường quy.....	17
Thư mục tài liệu tham khảo.....	19

## **Lời nói đầu**

**TCVN 8026-3 : 2009** hoàn toàn tương đương với ISO 13408-3:2006.

**TCVN 8026-3 : 2009** 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 (ISO 13408) *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe*, gồm các tiêu chuẩn sau:

- TCVN 8026-3:2009 (ISO 13408-3:2006) Phần 3: Sự đông khô
- TCVN 8026-4:2009 (ISO 13408-4:2005) Phần 4: Công nghệ làm sạch tại chỗ
- TCVN 8026-5:2009 (ISO 13408-5:2006) Phần 5: Tiệt khuẩn tại chỗ

Bộ tiêu chuẩn ISO 13408 *Aseptic procesing of helth care products*, còn các phần sau:

- ISO 13408-1 Phần 1: Yêu cầu chung
- ISO 13408-2 Phần 2: Sự lọc
- ISO 13408-6 Phần 6: Hệ thống phân tách

## Lời giới thiệu

Sự đông khô là một quá trình làm khô lý hóa học được thiết kế để loại bỏ dung môi trong các hệ thống chứa nước và không chứa nước, về căn bản là làm cho sản phẩm hoặc vật liệu đạt được trạng thái ổn định. Sự đông khô đồng nghĩa là làm cho lạnh rồi làm khô. Nó làm lạnh hệ thống chứa nước và loại bỏ dung môi, bằng cách làm thăng hoa trước (làm khô sơ cấp) rồi sau đó khử hấp phụ (làm khô thứ cấp), tới khi không còn phản ứng hóa học hoặc tăng trưởng sinh học xảy ra. Kết quả đạt được là một sản phẩm tốt, ổn định, nghĩa là phân tách hoặc hòa tan nhanh trong khi vẫn giữ được đặc tính sinh học hoặc các đặc tính khác. Vì đây thường là bước cuối cùng trong quá trình vô khuẩn có ảnh hưởng trực tiếp đến độ an toàn, chất lượng, tính nguyên vẹn, hiệu lực và độ tinh khiết của sản phẩm, nên đông khô là một phương pháp xử lý then chốt.

Khi định tiệt khuẩn sản phẩm đã được làm đông khô, thì sản phẩm đó là một hệ thống chứa nước đã được tiệt khuẩn rồi. Vì vậy, tất cả các hoạt động ảnh hưởng tới sự vô khuẩn của sản phẩm hoặc vật liệu đều cần được coi như là phần ngoại lệ trong quá trình vô khuẩn cho sản phẩm hoặc vật liệu đó. Nói chung, thách thức nổi bật trong việc đảm bảo vô khuẩn cho sản phẩm hoặc vật liệu khi đông khô là ngăn chặn sự nhiễm khuẩn và nhiễm bụi giữa giai đoạn đầu và cuối của quá trình. Nói riêng, là liên quan đến thiết bị bảo vệ sản phẩm hoặc vật liệu khỏi nhiễm khuẩn trong buồng máy.



## **Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Phần 3: Sự đông khô**

*Aseptic processing of health care products –  
Part 3: Lyophilization*

### **1 Phạm vi áp dụng**

Tiêu chuẩn này quy định các yêu cầu và đưa ra các hướng dẫn về thiết bị, các quá trình, chương trình và quy trình để kiểm soát và đánh giá xác nhận đông khô như một quá trình vô khuẩn. Tiêu chuẩn này không đề cập đến mục đích vật lý hoặc hóa học của quá trình đông khô.

### **2 Tài liệu viện dẫn**

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

TCVN/ISO 9001 (ISO 9000) Hệ thống quản lý chất lượng – Các yêu cầu.

ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements (Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Phần 1: Yêu cầu chung).

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

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

### **3 Thuật ngữ và định nghĩa**

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

### **3.1**

#### **Sự đông khô (lyophilization)**

Quy trình làm khô lý hóa học được thực hiện để loại bỏ dung môi trong cả hệ thống có chứa nước và không chứa nước, bằng cách làm thăng hoa và khử hấp phụ.

### **3.2**

#### **Thử rò rỉ (leak test)**

Thử nghiệm vật lý về khả năng có một tốc độ rò rỉ có thể định lượng được trong điều kiện thử có thể lặp lại.

## **4 Yếu tố của hệ thống chất lượng**

### **4.1 Quy định chung**

**4.1.1** Áp dụng những yêu cầu của ISO 13408-1.

**4.1.2** Phải chuẩn bị và thi hành các quy trình đã lập văn bản cho từng giai đoạn triển khai, đánh giá xác nhận, theo dõi thường quy, kiểm soát và bảo dưỡng máy đông khô.

**4.1.3** Các văn bản theo yêu cầu của tiêu chuẩn này phải do nhân viên được chỉ định xem xét và phê chuẩn.

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

### **4.2 Trách nhiệm quản lý**

**4.2.1** Phải quy định rõ trách nhiệm và quyền hạn việc thi hành và thực hiện các quy trình đã được đưa ra trong tiêu chuẩn này.

**4.2.2** Nếu yêu cầu trong tiêu chuẩn này được các tổ chức thực hiện bằng các hệ thống quản lý chất lượng riêng biệt, thì phải quy định rõ trách nhiệm và quyền hạn của từng bên.

### **4.3 Kiểm soát thiết kế**

Việc thiết kế máy đông khô phải tiến hành theo kế hoạch được lập thành văn bản. Ở các giai đoạn xác định, việc xem xét đồ án thiết kế phải được hoạch định, thực hiện và lập thành văn bản. Phần mềm để kiểm soát và/hoặc theo dõi phải được chuẩn bị theo một hệ thống chất lượng để cung cấp bằng chứng dạng văn bản rằng phần mềm đó đáp ứng yêu cầu kỹ thuật thiết kế.

#### **4.4 Dụng cụ đo và/hoặc hệ thống đo**

**4.4.1** Phải quy định hệ thống dạng văn bản cho việc hiệu chuẩn tất cả các dụng cụ đo và/hoặc hệ thống đo.

**4.4.2** Phải quy định các quy trình cho việc kiểm soát tất cả các dụng cụ đo và/hoặc hệ thống đo không phù hợp, và cho hành động khắc phục.

### **5 Xác định sản phẩm**

**5.1** Phải xác định và lập thành văn bản sản phẩm cần được đông khô. Bản ghi chi tiết kỹ thuật của sản phẩm đó bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) các đặc tính hóa học, vật lý, dược của sản phẩm nếu phù hợp;
- b) dạng thùng chứa và dạng đóng gói.

**5.2** Việc áp dụng quá trình đông khô quy định dưới đây phải chứng minh được là sản phẩm đã đáp ứng yêu cầu về an toàn, chất lượng và tính năng.

### **6 Xác định quá trình**

**6.1** Phải lập thành văn bản quy định kỹ thuật cho quá trình đông khô.

**6.2** Phải thiết lập quá trình đông khô áp dụng cho một sản phẩm nhất định. Phải tiến hành triển khai quá trình để xác định các thông số quan trọng của quá trình.

**6.3** Các thông số của quá trình, và cả dung sai của nó, phải được thiết lập và lập thành văn bản. Bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) khoảng nhiệt độ và áp suất;
- b) tốc độ làm lạnh;
- c) thời điểm tại một nhiệt độ và áp suất nhất định.

**6.4** Phải theo dõi, duy trì các điều kiện đạt được ở khoảng dung sai quy định và ghi lại trong toàn bộ quá trình.

**6.5** Phải xác định và lập thành văn bản khi có yêu cầu làm lạnh sản phẩm trước quá trình đông khô như là một phần của quá trình đông khô.

**6.6** Các giai đoạn dưới đây của quá trình đông khô phải được đánh giá để xác định sự liên quan với thời gian chờ dài nhất:

- a) từ lúc bắt đầu làm đầy đến lúc bắt đầu chu trình đông khô;

## **TCVN 8026-3 : 2009**

b) từ giai đoạn cuối của chu trình đông khô đến lúc bắt đầu tháo dỡ (khi không đặt nắp vào thùng chứa sản phẩm nằm trong thiết bị khi mở cửa buồng máy đông khô);

c) từ giai đoạn tiết khuẩn của máy đông khô đến giai đoạn bắt đầu chu trình đông khô;

d) từ giai đoạn tiết khuẩn đến giai đoạn sử dụng dụng cụ (như khay đĩa, túi, dụng cụ tại chỗ, kẹp v.v...).

**6.7** Phải lập thành văn bản các quy định kỹ thuật cho quá trình tẩy rửa tại chỗ (CIP) và tiết khuẩn tại chỗ (SIP). Áp dụng TCVN 8026-4 (ISO 13408-4) và TCVN 8026-5 (ISO 13408-5).

## **7 Yêu cầu cho người sử dụng**

### **7.1 Quy định chung**

**7.1.1** Việc lập thành văn bản sẽ xác định rõ ràng và chính xác tính năng và chức năng của thiết bị được yêu cầu mà không cần quan tâm đến việc thiết kế và thực hiện chức năng đó. Việc này được người sử dụng xem xét và phê chuẩn.

**7.1.2** Việc áp dụng quá trình/sản phẩm phải được nghiên cứu trước khi thiết kế máy đông khô. Các thông số/điều kiện của quá trình, cùng với dung sai của nó phải được mô tả chính xác để khi sử dụng máy đông khô và các thiết bị phụ trợ sẽ tạo ra sản phẩm an toàn và đáng tin cậy.

### **7.2 Đặc tính của thiết bị**

**7.2.1** Thiết lập và viết thành văn bản các yêu cầu kỹ thuật thiết kế của thiết bị dùng trong quá trình được yêu cầu với dung sai nhất định.

**7.2.2** Thiết bị cần được thiết kế, lắp ráp và đặt ở vị trí để quá trình vô khuẩn, làm sạch, tiết khuẩn và đông khô được thuận lợi. Đối với quá trình tẩy rửa tại chỗ và tiết khuẩn tại chỗ, áp dụng TCVN 8026-4 (ISO 13408-4) và TCVN 8026-5 (ISO 13408-5).

**7.2.3** Đồ án thiết kế đưa ra những vấn đề như bề mặt bên trong và môi trường xung quanh từ bước xử lý đầu tiên đến bước nạp tải và tháo dỡ, đặc biệt chú ý tới vị trí của thiết bị, người dùng và khu vực xử lý quan trọng.

**7.2.4** Đồ án thiết kế máy đông khô phải cho phép làm sạch và tiết khuẩn có hiệu quả buồng sấy và bình ngưng.

**7.2.5** Khuôn, băng, khung, giá, khay... cần cho quá trình đông khô phải xác định và lập thành văn bản như là một bộ phận của quá trình.

**CHÚ THÍCH** Giá phẳng thích hợp cho việc tiếp xúc các sản phẩm cùng kích cỡ vì hai lý do là sự đồng nhất về nhiệt độ và sự phân bố áp suất cơ học (ví dụ khi đóng nút chai) và để tránh ngưng đọng hơi nước.

**7.2.6** Máy đông khô phải quy định lượng không khí tối đa cho phép rò rỉ.

**7.2.7** Nếu không khí nén, nitơ hoặc các khí khác được đưa vào máy đông khô, thì độ tinh khiết và tốc độ đi vào của nó không được gây ảnh hưởng tới sự nguyên vẹn của sản phẩm.

**7.2.8** Việc kiểm soát thiết bị trong khu vực xử lý quan trọng có thể giảm thiểu.

**7.2.9** Các quy định kỹ thuật về vị trí lắp đặt thiết bị và các linh kiện của nó cần thiết lập và lập thành văn bản, bao gồm (nhưng không hạn chế):

a) dịch vụ được yêu cầu cho máy đông khô và cho khu vực lắp đặt máy;

b) vật liệu kết cấu các bộ phận dùng để vận chuyển các tiện ích ra vào máy đông khô.

### **7.3 Xếp dỡ sản phẩm**

#### **7.3.1 Vận chuyển và nạp vào máy đông khô**

**7.3.1.1** Các quy trình nạp vào máy đông lạnh, bao gồm kiểu nạp vào trong buồng sấy được quy định và lập thành văn bản

**7.3.1.2** Việc vận chuyển và chất tải sản phẩm, tiện ích hoặc các thiết bị khác vào máy đông khô cần thực hiện trong khu vực xử lý quan trọng. Khi sử dụng thiết bị phụ trợ hoặc thùng chứa được để vận chuyển thì điều kiện được xác nhận được duy trì trong thùng phải cân bằng với khu vực xử lý quan trọng.

**7.3.1.3** Dòng không khí khi vận chuyển thiết bị và thông gió vùng chất tải khi thùng không kín phải duy trì trạng thái của khu vực xử lý quan trọng.

**7.3.1.4** Đồ dùng được sử dụng trong quá trình vận chuyển đến, và nạp vào máy đông khô có thể nhiễm bẩn cho sản phẩm phải được đưa vào quá trình tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận.

#### **7.3.2 Dỡ tải máy đông khô**

**7.3.2.1** Phải quy định và lập thành văn bản cho quy trình dỡ tải máy đông khô.

CHÚ THÍCH Việc đóng nắp chai thường được tiến hành trong buồng máy đông khô trước khi dỡ tải.

**7.3.2.2** Khi không hoàn thành việc đặt nắp chai trước khi mở buồng đông khô, sản phẩm được đưa ra khỏi máy đông khô vẫn được giữ trong khu vực xử lý quan trọng trong các quá trình sau đó.

**7.3.2.3** Đồ dùng đã sử dụng trong quá trình dỡ tải máy đông khô và vận chuyển phải được đưa vào quá trình làm sạch và/hoặc tiệt khuẩn đã được đánh giá xác nhận.

### **7.4 Theo dõi môi trường bụi và vi khuẩn**

Phải xác định và lập thành văn bản một chương trình để theo dõi môi trường bụi và vi khuẩn trong khi vận chuyển và đông khô sản phẩm.

## **7.5 Làm sạch và tiệt khuẩn**

### **7.5.1 Làm sạch tại chỗ (CIP)**

Áp dụng TCVN 8026-4 (ISO 13408-4) để làm sạch tại chỗ.

### **7.5.2 Làm sạch bằng tay**

**7.5.2.1** Quá trình làm sạch phải được quy định và có khả năng xác nhận để cung cấp đầy đủ yêu cầu thể hiện tình trạng tối nhất khi trải qua hoạt động thường quy và làm sạch thiết bị.

**7.5.2.2** Quá trình này phải đủ để ngăn chặn nhiễm hóa chất và bụi cho sản phẩm hoặc nguyên vật liệu trong quá trình đông khô, và loại bỏ bất kỳ dư lượng có thể gây ra ngăn cản giữa các chất tiệt khuẩn và bề mặt thiết bị.

### **7.5.3 Tiệt khuẩn tại chỗ (SIP)**

**7.5.3.1** Áp dụng TCVN 8026-5 (ISO 13408-5) để tiệt khuẩn tại chỗ.

**7.5.3.2** Máy đông khô phải được tiệt khuẩn trước mỗi lần nạp, trong hoàn cảnh nhất định, trước mỗi đợt vận hành.

Giới hạn số lần nạp sấy khô trong một đợt phải được quy định và xác nhận.

**7.5.3.3** Điều kiện bảo vệ máy đông khô khỏi bị nhiễm bẩn sau khi tiệt khuẩn phải được duy trì, hiệu quả của việc bảo quản phải được đánh giá xác nhận và lập thành văn bản.

**7.5.3.4** Trong trường hợp có hệ thống đóng nút chai, phải thực hiện tiệt khuẩn búa đóng nếu thấy áp dụng được.

## **7.6 Hệ thống bộ lọc thông hơi**

**7.6.1** Bộ lọc vi khuẩn được sử dụng để giữ sự toàn vẹn của máy đông khô khi không còn trong môi trường chân không. Tốc độ tăng lưu lượng hoặc áp suất phải quy định, lập thành văn bản và chứng minh.

**7.6.2** Bộ lọc phải được tiệt khuẩn cùng với buồng kín và bình ngưng mà không gây hại cho bộ lọc.

CHÚ THÍCH Ưu tiên phương pháp tiệt khuẩn bộ lọc tại chỗ.

**7.6.3** Tần suất thử nghiệm tính toàn vẹn của bộ lọc phải được quy định, chứng minh và lập thành văn bản.

## **7.7 Phép thử rò rỉ máy đông khô**

**7.7.1** Máy đông khô phải phù hợp với quy trình và giới hạn phép thử rò rỉ do người sử dụng xác định.

**7.7.2** Phải lập thành văn bản các quy trình và đề cập đến những phần như tần suất thử nghiệm thường quy, trạng thái chân không (độ sâu và khoảng thời gian), lượng rò không khí tối đa cho phép vào buồng máy đông khô và bình ngưng, và cả giới hạn cảnh báo và cơ sở đằng sau các hành động khắc phục.

## **8 Đánh giá xác nhận**

### **8.1 Quy định chung**

Phải thiết lập thủ tục và quy định cách tiến hành đánh giá xác nhận. Thủ tục phải được xem xét, phê chuẩn và phải quy định các thông số cơ bản và các chuẩn mực chấp nhận. Sự đánh giá xác nhận thiết kế thiết bị, lắp đặt, vận hành tính năng và quá trình phải được thực hiện bởi người có trình độ chuyên môn theo thủ tục đã được phê chuẩn. Bất kỳ sự sai lệch nào so với thủ tục phải được lập thành văn bản, nghiên cứu và giải quyết.

### **8.2 Xác nhận chất lượng thiết kế**

Đảm bảo rằng sự phù hợp giữa thiết kế hệ thống và thiết kế phần hỗ trợ, tiện ích, thiết bị và nguyên vật liệu đã sử dụng phải đáp ứng các yêu cầu sử dụng dự kiến ở giai đoạn đầu tiên của sự đánh giá xác nhận.

Chất lượng thiết kế phải được nhấn mạnh trong các hoạt động chứng nhận như quy định trong TCVN/ISO 9001 (ISO 9000).

**CHÚ THÍCH** Chất lượng thiết kế phải được xác nhận bằng văn bản rằng bản thiết kế phần hỗ trợ, tiện ích, thiết bị và hệ thống là phù hợp với sử dụng dự kiến.

### **8.3 Xác nhận chất lượng lắp đặt**

#### **8.3.1 Quy định chung**

Việc xác nhận chất lượng lắp đặt phải được tiến hành theo quy trình dạng văn bản bổ sung cho thiết bị tương ứng và quy định kỹ thuật “như đã lắp đặt”.

#### **8.3.2 Lắp đặt**

**8.3.2.1** Phải lập văn bản và kiểm định thiết bị và vị trí của nó phù hợp với quy định kỹ thuật.

**8.3.2.2** Phải lập văn bản và kiểm định thiết bị được lắp đặt theo hướng dẫn lắp đặt.

**8.3.2.3** Phải lập văn bản và kiểm định dịch vụ cho thiết bị phù hợp với quy định kỹ thuật.

**8.3.2.4** Phải kiểm định việc hiệu chuẩn tất cả hệ thống đo đạc (bao gồm dụng cụ thử) được sử dụng để theo dõi, kiểm soát, chỉ thị hoặc lưu trữ.

**8.3.2.5** Hướng dẫn vận hành phải có sẵn và phản ánh cách thức thiết bị hoạt động trong quá trình xác nhận chất lượng vận hành.

**8.3.2.6** Yêu cầu nêu ở 8.3.2.4 và 8.3.2.5 có thể được khẳng định ở lúc bắt đầu xác nhận chất lượng vận hành.

### **8.3.3 Xác nhận chất lượng máy tính và phần mềm**

Hệ thống kiểm soát có máy tính và phần mềm hỗ trợ phải được xác định đủ điều kiện trước khi bắt đầu thử vận hành thiết bị để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật.

### **8.3.4 Hệ thống cảnh báo**

Hệ thống cảnh báo phải được xác nhận chất lượng để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật và rằng các đáp ứng hệ thống kiểm soát được quan sát và được lập thành văn bản.

## **8.4 Xác nhận chất lượng vận hành**

### **8.4.1 Quy định chung**

Việc xác nhận chất lượng vận hành phải được thực hiện theo các quy trình dạng văn bản để chứng minh các thiết bị được lắp đặt có khả năng tham gia vào quá trình đã quy định với dung sai nhất định.

### **8.4.2 Phép thử rò rỉ**

Phép thử rò rỉ phải được tiến hành để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật. Sự rò rỉ không khí vào buồng đông khô phải không vượt quá giới hạn quy định.

### **8.4.3 Hệ thống kiểm soát nhiệt**

Hệ thống kiểm soát nhiệt độ phải được xác định đủ điều kiện để chứng minh tỉ lệ kiểm soát nhiệt và khả năng nhiệt độ tối đa của hệ thống phù hợp với các quy định kỹ thuật.

**CHÚ THÍCH** Hệ thống kiểm soát nhiệt được sử dụng để kiểm soát các biến số như nhiệt độ khay, nhiệt độ bình ngưng, và nhiệt độ bao bì.

### **8.4.4 Hệ thống chân không**

Hệ thống chân không phải được xác nhận chất lượng đủ điều kiện để chứng minh tốc độ tạo chân không và khả năng tối đa của hệ thống chân không phù hợp với quy định kỹ thuật.

### **8.4.5 Bình ngưng lạnh**

Dung tích của hệ thống tủ lạnh và sự thay đổi tốc độ làm lạnh phải được xác định đủ điều kiện để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật.

Việc xác nhận chất lượng vận hành là kiểm tra đầu tiên dung tích bình ngưng tụ và có thể dùng dung môi đối chứng là nước.

#### 8.4.6 Tan đông

Khi quy định chu kỳ tan đông, trình tự hoạt động phải được thực hiện để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật.

#### 8.4.7 Chu trình đông khô

Trình tự hoạt động của chu trình đông khô phải được thực hiện để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật.

#### 8.4.8 Chu trình làm sạch tại chỗ

Việc xác nhận chất lượng vận hành phải được thực hiện theo quy trình đã được lập thành văn bản để chứng minh sự phù hợp với yêu cầu của TCVN 8026-4 (ISO 13408-4).

#### 8.4.9 Chu trình tiệt khuẩn tại chỗ

Việc xác nhận chất lượng vận hành phải được thực hiện theo quy trình đã được lập thành văn bản để chứng minh sự phù hợp với yêu cầu của TCVN 8026-5 (ISO 13408-5).

#### 8.4.10 Hệ thống đóng nút chai

Hệ thống đóng nút chai phải được xác nhận chất lượng để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật.

#### 8.4.11 Phân bố nhiệt độ theo giá

**8.4.11.1** Các nghiên cứu phân bố nhiệt độ phải được tiến hành để nhận biết sự biến đổi giữa và trong giá, và chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật.

Những nghiên cứu này nên được tiến hành với áp suất phòng và khoảng nhiệt độ gồm cả pha nóng và pha lạnh của chu trình đông khô.

**8.4.11.2** Phải quy định số lượng cảm biến nhiệt độ được sử dụng.

### 8.5 Xác nhận chất lượng tính năng

#### 8.5.1 Quy định chung

Dữ liệu trong xác nhận chất lượng lắp đặt và vận hành phải được xem xét trước khi bắt đầu xác nhận chất lượng tính năng để thẩm tra các yêu cầu đáp ứng của cả việc xác nhận chất lượng tính năng và đánh giá xác nhận quá trình.

Thường thì việc xác nhận chất lượng tính năng được thực hiện với sản phẩm thực tế. Tuy nhiên, vẫn có thể dùng vật đối chứng có sẵn với đặc điểm tương đương.

### **8.5.2 Sự đông khô**

**8.5.2.1** Việc xác nhận chất lượng tính năng phải được thực hiện để chứng minh sự phù hợp của thiết bị với sản phẩm hoặc quá trình dự kiến.

**8.5.2.2** Máy đông khô phải được chất tải sản phẩm hoặc vật đối chứng, tuân theo các quy trình đã được lập thành văn bản, và được tiến hành để chứng minh sự phù hợp với các thông số của chu trình được xác định trước.

### **8.5.3 Tiệt khuẩn tại chỗ**

Việc xác nhận chất lượng tính năng được thực hiện theo quy trình đã được lập thành văn bản để chứng minh sự phù hợp với yêu cầu của TCVN 8026-5 (ISO 13408-5).

## **8.6 Đánh giá xác nhận quá trình**

### **8.6.1 Quy định chung**

Việc đánh giá xác nhận quá trình phải được thực hiện để chứng minh quá trình đông khô đem lại chất lượng và các đặc trưng cho sản phẩm dự kiến.

**CHÚ THÍCH** Các phần phụ của quá trình đánh giá xác nhận bao gồm sự mô phỏng quá trình, việc làm sạch và kiểm tra chất lượng sản phẩm bằng cách mô phỏng sản xuất thông thường.

### **8.6.2 Đánh giá xác nhận quá trình làm sạch**

Phải đánh giá xác nhận quá trình làm sạch máy đông khô. Quá trình CIP được đánh giá xác nhận theo các yêu cầu của TCVN 8026-4 (ISO 13408-4).

### **8.6.3 Mô phỏng quá trình**

**CHÚ THÍCH 1** Việc mô phỏng cho quá trình vô khuẩn các sản phẩm được đông khô đề cập đến các khó khăn thêm vào cùng với các hoạt động thủ công và can thiệp con người.

**CHÚ THÍCH 2** Thắc mắc liên quan đến việc giới thiệu môi trường vi sinh vật trong máy đông khô được giảm thiểu bằng cách phối hợp giữa phương pháp vận hành, làm sạch, tẩy rửa và tiệt khuẩn, giúp việc sử dụng dung dịch lỏng trong máy đông khô được chấp nhận.

**8.6.3.1** Quy trình mô phỏng đối với sản phẩm được đông khô phải tượng trưng cho toàn bộ quá trình vô khuẩn, bao gồm làm đầy, vận chuyển, chất tải, vào buồng, dỡ tải và đóng kín, trong điều kiện đã được quy định, chứng minh và lập thành văn bản thể hiện các thông số vận hành trong trường hợp xấu nhất.

**8.6.3.2** Sự mô phỏng quá trình của máy đông khô phải càng giống thực tế càng tốt, gồm có phần chân không và khoảng thời gian, trừ quá trình ướp lạnh. Phải tránh làm sôi tràn ra hoặc làm lạnh dung dịch.

Các yếu tố được cân nhắc bao gồm:

- a) sử dụng không khí thay thế khí nitơ;
- b) khoảng thời gian tối đa giữa các lần tiệt khuẩn của máy đông khô;
- c) khoảng thời gian tối đa giữa quá trình tiệt khuẩn và đông khô;
- d) phần định lượng trường hợp xấu nhất.

CHÚ THÍCH Ví dụ số lượng khay được chất tải và khoảng thời gian chất tải (buồng mở ra môi trường).

#### **8.6.4 Đánh giá xác nhận sản phẩm**

**8.6.4.1** Sản phẩm đông khô phải được thử để đảm bảo các thuộc tính chất lượng xác định trước phù hợp với quy định kỹ thuật và yêu cầu sản phẩm về an toàn, chất lượng, sự đồng nhất và độ sạch được đáp ứng.

Các thuộc tính chất lượng được thử bao gồm (nhưng không hạn chế) độ vô khuẩn, độ ổn định, dư lượng dung môi, sự xuất hiện, tính khôi phục, hiệu lực và tính đồng bộ.

**8.6.4.2** Thử nghiệm được tiến hành theo kế hoạch lấy mẫu đã được phê chuẩn.

#### **8.7 Xem xét và thông qua việc đánh giá xác nhận**

Thông tin thu thập được hoặc đem lại trong xác nhận chất lượng thiết kế, lắp đặt, vận hành, tính năng và đánh giá xác nhận quá trình được xem xét để phù hợp với các chuẩn mực chấp nhận đã quy định cho từng yếu tố của quá trình đánh giá xác nhận. Kết quả xem xét này phải được lập thành văn bản.

### **9 Theo dõi và kiểm soát thường quy**

#### **9.1 Quy định chung**

Mục đích theo dõi và kiểm soát thường quy là để chứng minh các quá trình được đánh giá xác nhận và quy định đã được thực hiện.

#### **9.2 Đào tạo người vận hành**

**9.2.1** Người vận hành phải được đào tạo theo các quy trình đã thiết lập.

**9.2.2** Đào tạo người vận hành cụ thể phải được thực hiện theo một chương trình đã lập thành văn bản. Việc đào tạo sẽ chứng minh họ:

- a) hiểu nguyên tắc của quá trình, bao gồm các đặc điểm về vận hành và cấu trúc;
- b) có thể tiến hành một hoạt động thông thường;
- c) hiểu biết về các hoạt động diễn ra nếu quá trình hoặc một khâu nào đó sai lệch;
- d) hiểu biết về khía cạnh an toàn của hệ thống.

### **9.3 Quy trình vận hành chuẩn**

Quy trình vận hành được thiết lập và lập thành văn bản đã dựa trên các thông số đã được đánh giá xác nhận bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) hướng dẫn vận hành từng bước;
- b) tiêu chí chấp nhận cho các thông số của chu trình vận hành, và các hành động khắc phục nếu những chuẩn mực đó không được đáp ứng;
- c) nhiệm vụ và trách nhiệm;
- d) hướng dẫn bảo quản, hiệu chuẩn và bảo trì.

### **9.4 Việc tái xác nhận chất lượng**

**9.4.1** Việc tái xác nhận chất lượng quá trình vô khuẩn cần được thực hiện trong khoảng thời gian nhất định theo kế hoạch đã lập thành văn bản.

**9.4.2** Phải lưu trữ hồ sơ để xem xét dữ liệu tái xác nhận chất lượng và mọi hành động khắc phục đã tiến hành khi không đáp ứng các tiêu chí quy định đã được chấp nhận.

### **9.5 Bảo trì thiết bị**

Phải lên kế hoạch và thực hiện bảo trì phòng ngừa theo các quy trình đã được lập thành văn bản.

### **9.6 Kiểm soát sự thay đổi**

**9.6.1** Sự thay đổi thiết bị, sản phẩm, bao gói, trình bày hoặc định hướng trong quá trình đông khô phải được đánh giá về những tác động đến tính hiệu quả của quá trình.

Mức độ thay đổi cần được xem xét khi xác định phạm vi tiến hành của việc xác nhận chất lượng lắp đặt, vận hành, tính năng và đánh giá xác nhận quá trình.

**9.6.2** Phải lập thành văn bản kết quả đánh giá, bao gồm các giải thích đối với mọi quyết định và phạm vi của việc xác nhận chất lượng.

**Thư mục tài liệu tham khảo**

- [1] TCVN/ISO 9000 (ISO 9000), *Hệ thống quản lý chất lượng – Cơ sở và từ vựng*
- [2] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products - Vocabulary (Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Từ vựng)*
- [3] TCVN/ISO 13485 (ISO 13485), *Thiết bị y tế – Hệ thống quản lý chất lượng – Các yêu cầu cho mục đích chế định.*
- [4] U.S Food and Drug Administration, 21 CFR Part 210 and part 211, *Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals* (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc của Mỹ, 21 CFR phần 210 và phần 211, *Thực hành sản xuất tốt hiện hành với các dược phẩm cuối cùng*)
- [5] U.S Food and Drug Administration, 21 CFR Part 11, *Electronic records, electronic signature –* (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc của Mỹ, 21 CFR phần 11, *Hồ sơ điện tử, chữ ký điện tử*)
- [6] U.S Food and Drug Administration, *Guideline on the General Principles of Process Validation*, May 1987 – (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc của Mỹ, *Hướng dẫn các nguyên tắc chung trong việc công nhận quá trình*, 5/1987)
- [7] U.S Food and Drug Administration, *Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals*, 15.02.01 – (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc của Mỹ, *Guide on Inspections of Lyophilization of Parenterals*, 15.02.01)
- [8] EEC *Guide to Good manufacturing Practice for medicinal Products*, Annex 1, *Manufacture of Sterile Medicinal Products –* (EEC *Chỉ dẫn Thực hành sản xuất tốt các sản phẩm chữa bệnh*, Phụ lục 1, *Sản xuất vô khuẩn các sản phẩm chữa bệnh*)
- [9] ISPE, GAMP 4.0. *Good Automated Manufacturing Practice Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture*
- [10] FISCHER, T., *Lyophilizer Qualification: Some Practical Advice, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol.137, *Freeze-Drying /Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products*, 2nd edition, 2004, pp.517-533, Marcel Dekker
- [11] PDA, *Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products*, PDA Technical Report No.22, 1996
- [12] JENNINGS, T.A., *Validation of the Lyophilization Process, Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes*, 1986, pp.595-633, Marcel Dekker

- [13] CAMERON, P., *Good Pharmaceutical Freeze-Drying Practice*, 1999, Chapter 9, Interpharm Press, Denver, CO
- [14] JENNINGS, T.A., *Lyophilization – Introduction and Basic Principles*, 1999, Chapter 8, Interpharm Press, Denver, CO
- [15] AUTERHOFF, G., *EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel*, 5th edition, 1998, ECV-Verlag, Aulendorf
- [16] OETJEN, G.-W., *Gefriertrocknen*, 1997, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
-