

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

**TCVN 8026-4 : 2009
ISO 13408-4 : 2005**

Xuất bản lần 1

**QUÁ TRÌNH VÔ KHUẨN SẢN PHẨM CHĂM SÓC SỨC KHỎE –
PHẦN 4: CÔNG NGHỆ LÀM SẠCH TẠI CHỖ**

*Aseptic processing of health care products –
Part 4: Clean-in-place technologies*

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	8
4 Yếu tố của hệ thống chất lượng	8
5 Đặc tính của quá trình và thiết bị	9
6 Đặc tính của chất làm sạch	12
7 Quá trình CIP	13
8 Đánh giá xác nhận	16
9 Theo dõi và kiểm soát thường quy	18
10 Đào tạo nhân viên	20
Phụ lục A (tham khảo) Mô tả phương pháp lấy mẫu	21
Phụ lục B (tham khảo) Các ví dụ tính toán về Tiêu chí chấp nhận	22
Thư mục tài liệu tham khảo	24

Lời nói đầu

TCVN 8026-4 : 2009 hoàn toàn tương đương với ISO 13408-4:2005.

TCVN 8026-4 : 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

Trong quá trình chuẩn bị một số điều của ISO 13408-1, ví dụ sự lọc, sự đông khô và công nghệ tiệt khuẩn tại chỗ, người ta thấy rằng những thông tin bổ sung quá lớn không thể đưa vào phần phụ lục được.

Tiêu chuẩn này bao gồm các yêu cầu và hướng dẫn đã được quan sát trong quá trình làm sạch tại chỗ. Mục đích của tiêu chuẩn này là tiêu chuẩn hóa việc xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình làm sạch tại chỗ đã sử dụng trong sản xuất sản phẩm chăm sóc sức khỏe.

Quá trình làm sạch tại chỗ cho phép các bộ phận của thiết bị hoặc toàn bộ hệ thống xử lý được làm sạch mà không phải tháo rời, làm giảm việc tháo lắp và kết nối trong điều kiện làm sạch. Ví dụ, chậu, bình, ống dẫn của máy đông khô, và các thiết bị xử lý khác được sử dụng để sản xuất có thể được làm sạch tại chỗ.

Trong hầu hết các trường hợp, tiếp theo quá trình làm sạch tại chỗ là quá trình tiệt khuẩn tại chỗ (mô tả trong TCVN 8026-5 (ISO 13408-5)). Mặc dù hai phương pháp này khác nhau tương đối về mặt kỹ thuật, nhưng khái niệm "tại chỗ" là giống nhau.

Việc xem xét đồ án thiết kế toàn bộ hệ thống là rất quan trọng để đảm bảo cho công nghệ làm sạch tại chỗ được áp dụng thành công khi làm sạch thiết bị sản xuất tới mức độ sạch mong muốn.

Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Phần 4: Công nghệ làm sạch tại chỗ

*Aseptic processing of health care products –
Part 4: Clean-in-place technologies*

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định yêu cầu chung cho quá trình làm sạch tại chỗ (CIP) áp dụng cho các sản phẩm tiếp xúc với bề mặt của thiết bị được dùng trong sản xuất các sản phẩm chăm sóc sức khỏe vô khuẩn bằng quá trình tiệt khuẩn, và đưa ra các hướng dẫn về việc xác nhận chất lượng, đánh giá xác nhận, vận hành và kiểm soát.

Tiêu chuẩn này áp dụng cho quá trình khi các chất làm sạch được đưa vào bề mặt phía trong của thiết bị đã thiết kế tương thích với CIP, và các thiết bị này có thể tiếp xúc với sản phẩm.

Tiêu chuẩn này không áp dụng cho quá trình khi thiết bị đã tháo dỡ hết và đã được làm sạch trong máy rửa.

Tiêu chuẩn này không thể chừa hoặc thay thế cho các yêu cầu quy chuẩn quốc gia, như thực hành sản xuất tốt (GMP) và/hoặc yêu cầu tóm tắt liên quan đến quyền hạn cụ thể trong khu vực hoặc trong nước.

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).

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).

ISO/IEC 90003 Software engineering – Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software (Công nghệ phần mềm – Hướng dẫn áp dụng ISO 9001:2000 cho phần mềm máy tính).

3 Thuật ngữ và định nghĩa

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

3.1

Chất làm sạch (cleaning agent)

Hóa chất hữu cơ hoặc vô cơ bao gồm nước, chất tẩy hoặc hỗn hợp chất tẩy, được dùng làm phương tiện trợ giúp trong quá trình làm sạch cho thiết bị.

3.2

Làm sạch tại chỗ (clean-in-place, CIP)

Phương pháp làm sạch bề mặt bên trong các bộ phận của thiết bị hoặc toàn bộ hệ thống xử lý mà không hoặc ít phải tháo rời.

CHÚ THÍCH Làm sạch tại chỗ cũng bao gồm việc loại bỏ dư lượng chất tẩy rửa còn sót lại tới một mức độ chấp nhận được, mức độ này được xác định dựa vào bản chất của sản phẩm và dung sai của quá trình.

3.3

Khoảng chết (dead leg)

Vị trí theo thiết kế không cho phép chất tẩy rửa thâm nhập.

3.4

Xác nhận chất lượng thiết kế (design qualification)

Sự kiểm tra xác nhận được lập thành văn bản rằng bản thiết kế đã đề xuất của dụng cụ, thiết bị hoặc hệ thống là phù hợp với dự định sử dụng.

3.5

Bản dữ liệu an toàn vật liệu (material safety data sheet)

Tài liệu quy định đặc tính của vật liệu, hậu quả nguy hiểm tiềm tàng của nó đối với con người và môi trường, và những chú ý cần thiết để xử lý và loại bỏ vật liệu một cách an toàn.

3.6

Vị trí khó rửa (worst-to-clean)

Những trạng thái khó nhất để làm sạch.

VÍ DỤ Vật liệu cần loại bỏ, loại bề mặt cần làm sạch, thông số của quá trình được đáp ứng hoặc vị trí cần đạt tới.

4 Yếu tố của hệ thống chất lượng

4.1 Quy định chung

4.1.1 Áp dụng yêu cầu của ISO 13408-1.

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 quá trình CIF.

4.1.3 Tài liệu trong tiêu chuẩn này cần 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, theo dõi và kiểm soát thường quy để cung cấp bằng chứng về sự phù hợp với các yêu cầu của tiêu chuẩn này.

4.2 Trách nhiệm quản lý

4.2.1 Phải quy định trách nhiệm và quyền hạn thi hành và thực hiện các quy trình đã được mô tả trong tiêu chuẩn này.

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

4.3 Kiểm soát thiết kế

Việc mô tả đặc tính của chất làm sạch, phương pháp làm sạch, thiết bị cho quá trình CIP và thiết bị đưa CIP phải được thực hiện theo kế hoạch đã lập. Ở các giai đoạn nhất định, việc xem xét lại đề án thiết kế phải được lên kế hoạch, dự toán và lập thành văn bản.

4.4 Dụng cụ đo và hệ thống đo

4.4.1 Phải quy định hệ thống văn bản để hiệu chuẩn tất cả các dụng cụ đo hoặc hệ thống đo.

4.4.2 Phải xác định độ chính xác và dung sai của dụng cụ đo đối với quá trình đo.

5 Đặc tính của quá trình và thiết bị

5.1 Khái niệm chung

5.1.1 Quy định kỹ thuật của quá trình CIP bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) đặc tính hóa học và vật lý của vật liệu cần loại bỏ và độ bám dính của vật liệu đó lên bề mặt vật cần làm sạch;
- b) đặc tính hóa học và vật lý và cơ chế tác động của chất làm sạch;
- c) sự tương thích của thiết bị với chất làm sạch và điều kiện quá trình;
- d) giai đoạn trước khi làm sạch và trạng thái trước khi làm sạch;
- e) số lượng khuôn (làm sạch khuôn đơn, và/hoặc làm sạch khuôn phức);
- f) giai đoạn làm đầy và ngâm có chất làm sạch;
- g) khuấy trộn hoặc phun chất làm sạch;
- h) loại bỏ chất làm sạch;
- i) làm khô sau khi làm sạch;

j) bảo quản thiết bị sạch sau khi làm sạch;

k) giai đoạn chờ tối đa sau khi làm sạch và các điều kiện.

5.1.2 Chất làm sạch phải được phân bố một cách hiệu quả về lượng và nồng độ có hiệu lực cho tất cả bộ phận của hệ thống.

5.1.3 Để đảm bảo CIP có hiệu quả, tất cả các thông số cần thiết để kiểm soát điều kiện làm sạch phải được xác lập thành văn bản. Các điều kiện này phải được duy trì và theo dõi trong giới hạn quy định.

5.1.4 Khi một hệ thống lớn được đưa vào CIP, thì phải chia nó thành các phần, các phần này gộp lên nhau để đảm bảo tất cả các phần của hệ thống được làm sạch hiệu quả và đầy đủ.

CHÚ THÍCH Mặc dù toàn bộ hệ thống xử lý có thể được làm sạch như một thực thể đơn trong CIP, nhưng sẽ có ưu điểm hơn nếu chia hệ thống đó thành các phần nhỏ để đơn giản hóa quy trình làm sạch.

5.1.5 Các giai đoạn phức tạp đóng và mở van trong ống dẫn của hệ thống có thể được yêu cầu. Khi quá trình này được kiểm soát bằng tay, phải xác lập văn bản chi tiết cho từng bước riêng lẻ. Khi sử dụng tự động, hệ thống tự động bằng điện tử phải được thiết kế và xác nhận cẩn thận.

5.2 Hiệu quả của CIP

5.2.1 Mức độ sạch cần thiết phải được lập thành văn bản. Sự điều chỉnh các thông số của quá trình và mức độ cho phép dư lượng cũng phải được nêu trong văn bản. Không được có dư lượng nào gây rủi ro đáng kể cho sự an toàn của bệnh nhân.

CHÚ THÍCH Chất dư lượng có thể gồm cả sản phẩm trước đó hoặc sản phẩm bị phân hoá đó và/hoặc cả các chất làm sạch.

5.2.2 Tiêu chí độ sạch phụ thuộc một phần vào bản chất của sản phẩm đã được xử lý trước đó trong thiết bị được rửa có tính đến hiệu lực, độc tính, sự tương thích sinh học, khả năng gây ung thư, tính đột biến, khả năng gây nhạy cảm cho mô. Khi làm sạch sản phẩm không thể hiệu quả, thì cần thiết phải sử dụng thiết bị chuyên dụng.

5.3 Thiết bị

5.3.1 Thiết bị đưa vào CIP

5.3.1.1 Thiết bị phải được thiết kế và sản xuất để đảm bảo khả năng làm sạch có tính đến dễ làm sạch với đặc tính của sản phẩm được xử lý. Vị trí khó làm sạch nhất phải được giảm thiểu bằng cách dùng các bề mặt nhẵn, bóng, không thấm nước và không có rãnh.

CHÚ THÍCH Những chỗ khó rửa nhất bao gồm đoạn khuấy chỗ đọng nước trong ống dẫn, thành chậu, bề mặt bên trong phức tạp không đều như giữa hai mặt miếng đệm với các bộ phận bên trong máy bơm.

5.3.1.2 Sự xem xét thiết kế bao gồm nhưng không hạn chế:

a) độ nhẵn của bề mặt bên trong thiết bị;

- b) sự phân bố chất làm sạch ở tất cả các bề mặt liên quan (ví dụ van, mối nối, bộ lọc);
- c) cần sử dụng thiết bị đặc biệt như dụng cụ phun xịt, số lượng, vị trí và độ bao phủ;
- d) không có đoạn chết trong hệ thống ống;
- e) khả năng dẫn nước của hệ thống (ví dụ độ dốc của ống dẫn để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn các chất lỏng còn sót lại trong hệ thống);
- f) sự tương thích của vật liệu kết cấu (ví dụ ống, chậu, van, vòi, bộ lọc, miếng đệm, bộ cảm biến) với chất làm sạch và điều kiện quá trình đã chọn;
- g) cho phép theo dõi điều kiện làm sạch ở vị trí thích hợp;
- h) bảo vệ thiết bị đã làm sạch khỏi tái nhiễm bẩn.

5.3.1.3 Quy định kỹ thuật của thiết bị bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) mô tả vật lý thiết bị, cùng với các phần phụ trợ cần thiết khác, bao gồm vật liệu cấu trúc (bao gồm các bản vẽ hoàn công);
- b) quy định kỹ thuật của chất làm sạch và phương pháp sản xuất ra nó, bao gồm chất phụ gia hoặc tiền chất cần cho việc tạo ra nó.
- c) mô tả dụng cụ để theo dõi và kiểm soát quá trình làm sạch, bao gồm đặc tính cảm biến, và vị trí của nó, các dụng cụ, chỉ thị và dụng cụ ghi;
- d) mô tả đặc điểm an toàn, bao gồm các đặc điểm về bảo vệ con người và môi trường;
- e) mô tả các yêu cầu lắp đặt, nếu có thể;
- f) bằng chứng bằng văn bản về phần mềm được sử dụng để kiểm soát và/hoặc theo dõi quá trình được chuẩn bị phù hợp với hệ thống chất lượng và bằng chứng về việc phần mềm đáp ứng ý tưởng thiết kế.
- g) sơ đồ quá trình phác thảo sự bố trí thiết bị trong quá trình làm sạch, bao gồm sự sắp xếp các van.

5.3.2 Thiết bị được sử dụng cho CIP

5.3.2.1 Thiết bị phải được thiết kế và sản xuất để thực hiện có hiệu quả và kiểm soát CIP của thiết bị được làm sạch. Chức năng ban đầu được kiểm định chất lượng bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) chuẩn bị và bảo quản chất làm sạch;
- b) dẫn nạp chất làm sạch vào thiết bị để làm sạch một cách an toàn và được kiểm soát;
- c) phân phối chất làm sạch ở trong thiết bị được làm sạch;
- d) duy trì điều kiện làm sạch hiệu quả trong suốt thời gian thiết bị được làm sạch, (ví dụ áp suất và nhiệt độ phát ra).

TCVN 8026-4 : 2009

5.3.2.2 Quy định kỹ thuật của thiết bị bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) mô tả thiết bị, cùng với các phần phụ trợ cần thiết khác, bao gồm vật liệu cấu trúc, (bao gồm bản vẽ hoàn công);
- b) quy định kỹ thuật của chất làm sạch và phương pháp sản xuất ra nó, bao gồm chất phụ gia hoặc tiền chất cần cho việc tạo ra của nó.
- c) mô tả dụng cụ để theo dõi, kiểm soát và ghi lại quá trình làm sạch, bao gồm đặc tính của cảm biến, và vị trí của nó, các dụng cụ chỉ thị và ghi;
- d) mô tả đặc điểm an toàn, bao gồm đặc điểm bảo vệ con người và môi trường;
- e) mô tả các yêu cầu lắp đặt, nếu có thể;

CHÚ THÍCH Điều này có thể gồm, ví dụ, vị trí và môi trường mà thiết bị được lắp đặt và những dịch vụ được yêu cầu cho quá trình CIP và cho khu vực lắp đặt hệ thống CIP.

f) bằng chứng bằng văn bản về phần mềm được sử dụng để kiểm soát và/hoặc theo dõi quá trình được chuẩn bị tuân theo hệ thống chất lượng và bằng chứng phần mềm đó đáp ứng được ý đồ của đồ án thiết kế.

5.3.3 Phát hiện sai sót

Phải cung cấp phương tiện để đảm bảo sai sót trong chức năng kiểm soát không dẫn tới một sai sót nào trong việc ghi chép các thông số của quá trình và khiến cho một quá trình không có hiệu quả lại có đúng hiệu quả.

6 Đặc tính của chất làm sạch

6.1 Chọn chất làm sạch

6.1.1 Chỉ sử dụng chất làm sạch được chỉ ra là thích hợp cho mục đích sử dụng dự kiến. Việc lựa chọn chất làm sạch phù hợp nhất, ít ra việc xem xét sau đây phải nhằm vào:

- a) đặc tính vật lý và hóa học của chất dư lượng được loại bỏ;
- b) đặc tính của chất làm sạch;
- c) sự tương thích với thiết bị sản xuất;
- d) khả năng loại bỏ dư lượng chất làm sạch gồm cả phương pháp để phát hiện chất làm sạch tồn dư.

6.1.2 Có thể cần phải loại bỏ bất kỳ những dư lượng chất làm sạch bằng cách dùng chất làm sạch thứ cấp, chẳng hạn nước tinh khiết hoặc nước để tiệt trùng nếu thích hợp;

CHÚ THÍCH Ví dụ về chất làm sạch loại này bao gồm nước, nước nóng, chất tẩy, dung dịch xút, dung dịch xút nóng, dung môi hữu cơ hoặc axit.

6.2 Chất lượng chất làm sạch

Phải thiết lập, chứng minh và lập thành văn bản đặc tính chất lượng của chất làm sạch. Khi thiết lập các quy định, ít nhất phải xem xét những phần dưới đây:

- a) độ đồng nhất của chất làm sạch;
- b) thành phần hóa học và gánh nặng sinh học;
- c) đảm bảo về cường độ hoặc nồng độ;
- d) thời hạn sử dụng.

6.3 Sự an toàn và môi trường

6.3.1 Phải có bảng dữ liệu an toàn của vật liệu hoặc thông tin an toàn tương tự cho chất làm sạch.

6.3.2 Phải có bản đánh giá ảnh hưởng tiềm tàng của chất làm sạch lên môi trường.

7 Quá trình CIP

7.1 Thông số của quá trình

7.1.1 Phương pháp làm sạch được xác định bằng việc xem xét đặc điểm cấu trúc của thiết bị được làm sạch, và bằng việc xem xét đặc tính hóa học và vật lý của dư lượng các chất.

7.1.2 Các thông số quá trình được nêu ra trong 5.2, bao gồm cả giới hạn tối đa và tối thiểu, phải được xác định và lập thành văn bản. Thông số quá trình phải thích hợp để đảm bảo việc rửa thiết bị đạt được ở mức chấp nhận đã được xác định trước đó.

Những thông số đó bao gồm, nếu có:

- a) tốc độ và áp lực dòng chảy;
- b) loại và nồng độ chất làm sạch;
- c) nhiệt độ của chất làm sạch;
- d) thời gian khởi động hệ thống, thực hiện quá trình CIP, ngưng/cọ rửa và xả/sấy bề mặt tiếp xúc với sản phẩm;
- e) tổng thời gian làm sạch gồm cả cọ rửa và làm khô, nếu có;
- f) chuyển động khuấy trộn;
- g) thể tích chất làm sạch và nước cọ rửa.

TCVN 8026-4 : 2009

7.1.3 Đánh giá trường hợp khó nhất phải được thực hiện và lập văn bản khi nhiều sản phẩm được sản xuất sử dụng cùng thiết bị. Việc đánh giá này là để nhận biết khó khăn lớn nhất khi loại bỏ sản phẩm tồn dư cũng như các chất tồn dư độc hại nhất phải được loại bỏ.

CHÚ THÍCH Sản phẩm chỉ thị thường được dùng trong trường hợp xấu nhất và việc phê chuẩn CIP có thể dựa trên sản phẩm này như một sự lựa chọn từng sản phẩm hoặc hóa chất đơn lẻ.

7.2 Kiểm soát quá trình

7.2.1 Quy định chung

Biện pháp theo dõi và kiểm soát thông số quá trình phải được xác định và lập thành văn bản.

7.2.2 Chọn phương pháp lấy mẫu

Phương pháp lấy mẫu phải được xác lập có giải thích bằng việc xem xét đặc điểm cấu trúc của thiết bị, và bằng việc xem xét đặc tính hóa học và vật lý của sản phẩm. Phương pháp lấy mẫu được mô tả ở Phụ lục A.

CHÚ THÍCH 1 Thông thường, sự phối hợp giữa giám sát bằng mắt, phương pháp lau thấm và cọ rửa thường được sử dụng.

CHÚ THÍCH 2 Ví dụ về phương pháp phân tích để xác định lượng chất tồn dư là phương pháp hấp thụ HPLC, TLC, TOC, UV, pH, độ bền ion, độ dẫn điện, áp suất thẩm thấu, màu sắc, mùi vị và/hoặc kiểm tra xem xét bằng mắt thường.

7.2.3 Phương pháp phân tích và đánh giá xác nhận phương pháp lấy mẫu

Độ đặc hiệu và độ nhạy của phương pháp phân tích và việc sử dụng phương pháp lấy mẫu phải được xác định và đánh giá xác nhận. Phương pháp phải có giá trị khi có mặt các vật liệu khác (ví dụ các chất làm sạch). Kết quả hệ số phục hồi của mọi phương pháp lấy mẫu đều phải được đưa vào kết quả thử.

7.2.4 Tiêu chí chấp nhận

Tiêu chí chấp nhận phải dựa trên những tính toán lý thuyết được tiến hành trong lô sau đó. Cơ sở để quy định những tiêu chí chấp nhận để làm sạch phải được viết thành văn bản. Khi tính toán lô tiếp theo, sự phân phối tiềm tàng của chất tồn dư trong khuôn đầu tiên hoặc toàn bộ khuôn cọ rửa phải được xem xét.

CHÚ THÍCH Tiêu chí chấp nhận cũng cần dựa trên độc tính, khả năng phát hiện, phân tích và khả năng xử lý của quá trình CIP.

7.2.5 Kiểm tra bằng mắt

Việc kiểm tra bằng mắt phải được thực hiện có sử dụng các quy trình được công nhận và người được đào tạo để tìm chỗ nhiễm bẩn trông thấy được. Quy trình bao gồm các yêu cầu về chiếu sáng hoặc trợ giúp bằng mắt thường.

7.2.6 Kiểm tra hóa học

Phương pháp để xác định dư lượng hóa chất phải được thiết lập. Hiệu quả của quy trình CIP cũng phải được xác định.

Dư lượng hóa chất phải được thiết lập, hoặc:

- a) trực tiếp, bằng việc định lượng dư lượng có ở trên bề mặt của thiết bị hoặc trong nước rửa, hoặc
- b) gián tiếp, bằng cách đo thông số liên quan với dư lượng, ví dụ độ dẫn hoặc TOC.

Tiêu chí chấp nhận phải được đánh giá lại đối với sản phẩm và được quy định trong thủ tục đánh giá với sự hiệu chỉnh đúng. Ví dụ về tính toán được đưa ra trong Phụ lục B.

7.2.7 Kiểm tra vi sinh vật

7.2.7.1 Khả năng của quá trình CIP để loại bỏ việc nhiễm khuẩn có thể được bao gồm trong đánh giá xác nhận CIP, sử dụng mẫu xả hoặc bề mặt thấm.

7.2.7.2 Tiêu chí chấp nhận phải dựa trên hiệu quả của việc xử lý về sau (quá trình tiệt khuẩn).

7.2.7.3 Đánh giá xác nhận cần đưa ra bằng chứng rằng quá trình CIP thường quy và bảo quản thiết bị không cho phép sự phát triển của vi khuẩn.

7.2.8 Nội độc tố

7.2.8.1 Đối với sản phẩm có quy định về nội độc tố, mức độ nội độc tố trên thiết bị phải được đánh giá như một phần của đánh giá xác nhận CIP.

7.2.8.2 Đối với sản phẩm có quy định về nội độc tố, mức độ nội độc tố trên sản phẩm phải đáp ứng được yêu cầu tóm tắt.

7.2.9 Chất bụi

CIP sẽ loại bỏ tất cả chất bụi và chất lạ tới mức quy định phù hợp với yêu cầu của sản phẩm dự định tạo ra trong thiết bị.

CHÚ THÍCH Kiểm tra bằng mắt thường là cách ban đầu để giám định sự không có của lông, sợi... Nếu nhiễm hạt bụi nhỏ hơn (dưới khả năng nhìn thấy), mẫu cọ rửa có thể được lấy ra để đánh giá xác nhận khả năng của quá trình đạt được kết quả có thể chấp nhận và có tái lập.

7.3 Chất làm sạch tồn dư

Sau khi quá trình CIP hoàn tất, thì các chất tẩy rửa phải được loại bỏ khỏi hệ thống. Mức cho phép của dư lượng phải được quy định và điều chỉnh.

8 Đánh giá xác nhận

8.1 Thủ tục đánh giá xác nhận

Việc viết các thủ tục phải được xác lập, và quy định cách xây dựng xác nhận chất lượng và đánh giá xác nhận. Thủ tục phải được xem xét, thông qua và quy định các bước quan trọng và các tiêu chí chấp nhận. Sự xác nhận chất lượng thiết kế thiết bị, lắp đặt, vận hành và tính năng của thiết bị phải được thực hiện theo thủ tục đã được thông qua. Bất kỳ sự sai lệch nào trong thủ tục đều phải được lập văn bản, nghiên cứu và giải quyết.

8.2 Đánh giá quá trình CIP

Các tiêu chí chấp nhận cho việc phê chuẩn quá trình làm sạch tại chỗ phải được xây dựng dựa vào việc đánh giá độ sạch và khả năng loại bỏ dư lượng chất làm sạch (xem Điều 7).

8.3 Xác nhận chất lượng thiết kế

Hệ thống CIP phải được thiết kế cho sử dụng dự kiến của nó. Sự phù hợp của thiết kế hệ thống, thiết kế quá trình, thiết kế của tất cả các phương tiện, thiết bị và vật liệu sử dụng phải được khẳng định ở giai đoạn đầu của đánh giá xác nhận để đáp ứng với yêu cầu sử dụng dự kiến.

8.4 Xác nhận chất lượng lắp đặt

8.4.1 Quy định chung

Việc xác nhận chất lượng lắp đặt phải được thực hiện để chứng minh thiết bị được sử dụng cho CIP và việc phân phối chất làm sạch, thiết bị được đưa vào CIP, và bất kỳ mục hỗ trợ nào phải được cung cấp và lắp đặt theo yêu cầu kỹ thuật của chúng.

8.4.2 Lắp đặt

8.4.2.1 Phải kiểm tra xác nhận:

- a) vị trí thiết bị phù hợp với quy định kỹ thuật của chúng,
- b) thiết bị được lắp đặt tuân theo hướng dẫn lắp đặt,
- c) dịch vụ cho thiết bị phù hợp với quy định kỹ thuật.

8.4.2.2 Phải khẳng định việc hiệu chuẩn tất cả các dụng cụ đo quan trọng cho quá trình (bao gồm mọi dụng cụ thử) đã sử dụng để theo dõi, kiểm soát, chỉ thị hoặc ghi chép.

CHÚ THÍCH Việc hiệu chuẩn được xác nhận ở giai đoạn đầu của quá trình kiểm tra chất lượng hoạt động.

8.4.2.3 Hệ thống kiểm soát vi tính hoá và phần mềm hỗ trợ khi được lắp đặt, phải được xác nhận chất lượng để chứng minh sự tuân theo ISO/IEC 90003 hoặc các hướng dẫn liên quan khác đối với việc sản xuất sản phẩm.

8.5 Xác nhận chất lượng vận hành

8.5.1 Việc xác nhận chất lượng vận hành sẽ chứng minh các thiết bị được lắp đặt có khả năng tham gia vào quá trình CIP quy định thông qua thiết bị trong phạm vi các thông số nhất định.

8.5.2 Quy trình vận hành cho thiết bị phải được kiểm tra để đáp ứng các yêu cầu đã xác lập. Quy trình vận hành này bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) hướng dẫn từng bước vận hành;
- b) phương pháp xác định sai lỗi đạt tới các thông số chu trình vận hành, và các tác động để thực hiện;
- c) hướng dẫn bảo quản, hiệu chuẩn và bảo trì;
- d) phương tiện xác định sai số trong kết quả của phép đo để có thể nhận biết khi kiểm soát, chỉ thị và ghi chép;
- e) chi tiết của tiếp xúc cho các hỗ trợ kỹ thuật.

8.5.3 Kết quả sai số do từng dụng cụ đo đi kèm với hệ thống CIP (kiểm soát, chỉ thị và ghi chép) phải được xác định tại các phần quan trọng của hệ thống CIP.

8.6 Xác nhận chất lượng tính năng

8.6.1 Dữ liệu tạo ra trong quá trình xác nhận chất lượng lắp đặt và vận hành phải được thông qua trước khi bắt đầu xác nhận chất lượng tính năng.

8.6.2 Việc vận hành CIP thành công phải được xác định bằng cách vận hành với các thông số đã quy định, và đạt được các tiêu chí chấp nhận đã xác định bằng các phương pháp quan sát, thăm và/hoặc phương pháp cọ rửa. Dữ liệu phải được thu thập để chứng minh quá trình CIP này đạt được giới hạn dư lượng đã định trước.

8.6.3 Việc xác nhận chất lượng tính năng bao gồm một loạt ít nhất ba quá trình CIP được vận hành liên tiếp và thành công để chứng minh độ tái lập và hiệu quả của quá trình.

Nếu sai sót có thể là biểu trưng những yếu tố không liên quan tới hiệu quả của quá trình CIP đang được xác nhận, thì phép thử này có thể ghi vào văn bản là không liên quan đến tính năng của quá trình CIP mà không cần sai lỗi vận hành ba lần liên tiếp và thành công nữa.

CHÚ THÍCH Ví dụ của sai lỗi loại này gồm có, nhưng không hạn chế, là sai sót về công suất, mất các dịch vụ hoặc sai sót của các thiết bị theo dõi bên ngoài.

8.6.4 Các nghiên cứu xác nhận chất lượng tính năng phải được tiến hành với các thông số của chu trình đặt trong giới hạn thấp nhất (đảm bảo các điều kiện và “vị trí khó làm sạch nhất” vẫn mang lại hiệu quả CIP có thể chấp nhận được). Kết quả của những nghiên cứu này sẽ dự đoán khi áp dụng quá trình CIP thì các yêu cầu đã quy định về độ sạch sẽ được đáp ứng.

TCVN 8026-4 : 2009

8.6.5 Việc xác nhận chất lượng quá trình CIP phải được tiến hành ở giai đoạn tối đa là sau khi sử dụng, trước khi thiết bị được làm sạch.

8.6.6 Phải quy định số lượng và vị trí lấy mẫu để khẳng định độ sạch. Phải cung cấp bằng chứng dạng văn bản để cho thấy số lượng và vị trí được sử dụng là đủ để chứng minh đã đáp ứng yêu cầu về độ sạch trong hệ thống CIP. Vị trí được lấy mẫu sẽ nhằm vào những chỗ khó làm sạch nhất.

8.7 Xem xét và thông qua việc đánh giá xác nhận

8.7.1 Thông tin thu thập được hoặc phát sinh trong quá trình xác nhận chất lượng thiết kế, xác nhận chất lượng lắp đặt, xác nhận chất lượng vận hành và xác nhận chất lượng tính năng phải được xem xét lại và lập thành văn bản để có thể chấp nhận. Kết quả xem xét lại này phải được lập thành văn bản.

8.7.2 Quy định kỹ thuật đầy đủ của quá trình, bao gồm các thông số quá trình và dung sai của chúng phải được khẳng định. Quy định này còn phải có các tiêu chí để chỉ định quá trình CIP riêng lẻ tương ứng hoặc các chuẩn mực chấp nhận.

8.7.3 Báo cáo về việc đánh giá xác nhận phải được tạo ra. Báo cáo phải có chữ ký của những người được chỉ định có trách nhiệm chuẩn bị, xem xét lại và chấp nhận bản báo cáo này đối ứng với các tiêu chí chấp nhận trong thủ tục đánh giá xác nhận.

8.7.4 Báo cáo đánh giá xác nhận phải gồm cả việc kiểm định các dương đo, các bản ghi chép,... trong phạm vi hiệu chuẩn tại thời điểm xác nhận chất lượng tính năng.

8.8 Việc tái xác nhận chất lượng

8.8.1 Việc kiểm tra lại chất lượng của các quá trình được tiến hành với các thiết bị quy định phải được hoàn thành trong khoảng thời gian xác định và đáp ứng với các sai sót của quá trình CIP.

8.8.2 Dữ liệu của quá trình CIP được xem xét lại định kỳ so với tiêu chí chấp nhận theo quy trình được lập thành văn bản. Phải lưu trữ hồ sơ việc xem xét các dữ liệu này, và các hành động khắc phục khi các tiêu chí quy định đã chấp nhận không được đáp ứng.

8.8.3 Báo cáo về quá trình tái kiểm tra chất lượng phải lập thành văn bản và lưu trữ.

9 Theo dõi và kiểm soát thường quy

9.1 Kiểm soát quá trình CIP

Mỗi quá trình CIP phải được tiến hành theo dõi và kiểm soát thường quy. Dữ liệu phải được ghi lại để chứng minh rằng các thông số của quá trình CIP đã quy định và phê chuẩn, được phân phát cho hệ thống.

9.2 Quy trình

Quy trình dạng văn bản phải nằm trong các nghiên cứu phê chuẩn. Quy trình này bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) hướng dẫn từng bước vận hành;
- b) bổn phận và trách nhiệm;
- c) tiêu chí chấp nhận cho các thông số của chu trình hoạt động và các tác động cần làm nếu những tiêu chí đó không được đáp ứng;
- d) hướng dẫn bảo quản, hiệu chuẩn và bảo trì;
- e) mô tả chi tiết quá trình CIP.

9.3 Những ghi chép quá trình CIP

9.3.1 Những ghi chép của quá trình CIP bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) ngày tháng vận hành;
- b) tên quá trình và số lô được sản xuất trước khi CIP;
- c) tên người vận hành;
- d) thông số quá trình CIP và sự xác nhận thông số đó.

Những ghi chép có thể bao gồm thiết bị in thời gian tiếp xúc, nhiệt độ, áp suất được đo ở những vị trí xác định trước, cảnh báo hoặc các thông số khác ảnh hưởng tới hiệu quả làm sạch, như sự nhận diện và nồng độ chất làm sạch.

9.3.2 Những ghi chép quá trình CIP phải được xem xét lại và chấp nhận trước khi sản xuất lô tiếp theo.

9.4 Kiểm soát sự thay đổi

9.4.1 Sự thay đổi thiết bị, chất làm sạch, thông số quá trình hoặc sản phẩm được tiến hành trên thiết bị phải được đánh giá về khả năng ảnh hưởng tới hiệu quả của quá trình CIP và nhu cầu tái xác nhận chất lượng.

9.4.2 Quy mô thay đổi phải được xem xét khi xác định mức độ tiến hành của việc xác nhận chất lượng lắp đặt, chất lượng vận hành hoặc chất lượng tính năng.

9.4.3 Phải lập thành văn bản kết quả đánh giá, bao gồm nhân tố căn bản để đưa ra quyết định và phạm vi của việc xác nhận chất lượng nếu cần.

9.5 Bảo trì và hiệu chuẩn

Bảo trì dự phòng bao gồm việc hiệu chuẩn thiết bị phải được lên kế hoạch, tiến hành và lập thành văn bản theo quy trình đã có trong hồ sơ.

10 Đào tạo nhân viên

10.1 Nhân viên phải được đào tạo theo các quy trình đã thiết lập.

10.2 Một chương trình đào tạo cụ thể cho nhân viên phải được thiết lập, thực thi và ghi văn bản. Việc đào tạo chứng minh rằng nhân viên đó:

- a) hiểu được lý thuyết và việc vận hành của quá trình CIP, bao gồm cả các đặc điểm cấu trúc;
- b) có thể tiến hành hoạt động thường quy, duy trì hoặc thử nghiệm thích hợp;
- c) hiểu các hoạt động diễn ra nếu quá trình hoặc một khâu của quy trình nào đó có sai sót;
- d) hiểu về khía cạnh an toàn của chất làm sạch và hệ thống CIP.

Phụ lục A

(tham khảo)

Mô tả phương pháp lấy mẫu

A.1 Mẫu gạt thấm

Sau khi rửa, miếng gạt được sử dụng để thấm những chất tồn dư trên bề mặt vị trí được chọn. Có thể sử dụng bề mặt mô phỏng (ví dụ giá đỡ, tấm vé) để bổ sung thêm bề mặt được lấy mẫu. Việc thu lại dư lượng được xác định và tạo ra trong kết quả thử. Mức độ ô nhiễm đối với tất cả các bề mặt tiếp xúc sản phẩm được dựa trên mức độ ô nhiễm từ mẫu thấm những chất tồn dư này. Với giá định là sự ô nhiễm từ mẫu bằng hoặc thấp hơn so với toàn bộ bề mặt của thiết bị.

A.2 Mẫu cọ rửa

Việc lấy mẫu lần cọ rửa cuối cùng sau khi làm sạch để xác định số lượng của bất kỳ dư lượng nào trong khi cọ rửa, có thể được sử dụng để tính toán dư lượng trên bề mặt của thiết bị có thể chuyển sang lô tiếp theo. Phần trăm thu lại của dư lượng được xác định và đưa vào kết quả thử.

A.3 Mẫu đối chứng

Việc sản xuất lô đối chứng trong thiết bị sau khi quá trình đã được làm sạch, việc sử dụng cùng một thông số hoạt động để xử lý sản phẩm, có thể cho phép lấy mẫu lô đối chứng về sự ô nhiễm chất tồn dư. Vì khó khăn trong việc đảm bảo sự phân phối đồng nhất của các chất ô nhiễm, nên phương pháp này chỉ nên dùng cùng với lấy mẫu gạt thấm và mẫu cọ rửa.

Phụ lục B
(tham khảo)

Các ví dụ tính toán về Tiêu chí chấp nhận

B.1 Ví dụ 1 – Phương pháp giảm 3-log

Khoảng giới hạn có thể chấp nhận được để tính liều điều trị tối thiểu (hoặc nồng độ dược lý đáng kể) đối với mỗi nguyên liệu được chọn để làm sạch, và kiểm tra ít hơn 1/1 000 lần trong liều tối đa hàng ngày nguyên liệu đó của lô tiếp theo. Cách tính như sau:

- a) Xác định liều tối đa hàng ngày của sản phẩm tiếp theo.
- b) Xác định độ lớn lô tối thiểu của sản phẩm tiếp theo.
- c) Tính toán số lượng tối đa của liều trong lô tiếp theo.
- d) Xác định mức độ điều trị tối thiểu của nguyên liệu có hoạt tính được làm sạch, và chia liều lượng đó cho 1 000.
- e) Tính toán lượng chuyển đi cho phép bằng cách nhân số lượng liều ở c) với $1/1\ 000^{\text{th}}$ của liều tối thiểu ở d).
- f) liều lượng tính được ở e) phải được ghi hệ số giá trị hồi phục và được tính dựa trên phương pháp lấy mẫu.

B.2 Ví dụ 2 – Phương pháp tương tự

Phương pháp này dựa trên sự giống nhau đối với những tạp chất cho phép có độc tính đã biết và sử dụng quy định kỹ thuật tóm tắt để lập tiêu chí chấp nhận được. Để áp dụng phương pháp này cần:

- a) Phân loại tất cả các nguyên liệu thành các nhóm rủi ro. Ví dụ:
 - rủi ro thấp: nguyên liệu không có hoạt tính (ví dụ các thành phần không có hoạt tính);
 - rủi ro trung bình: nguyên liệu có hoạt tính thấp (ví dụ chất có hoạt tính trên thị trường);
 - rủi ro cao: nguyên liệu có hoạt tính dược lý đáng kể (ví dụ thuốc kê đơn).
- c) Với mỗi phân loại, chọn ra một chất giống chất độc tương tự. Ví dụ:
 - rủi ro thấp: kim loại nặng giới hạn như quy định trong dược điển;
 - rủi ro trung bình: hàm lượng arsen (trong một số sản phẩm) như quy định trong dược điển;
 - rủi ro cao: hàm lượng arsen (trong một số sản phẩm) như quy định trong dược điển.

- c) Lập các giới hạn dư lượng cho mỗi nhóm rủi ro dựa trên giới hạn tóm tắt cho nguyên liệu tương tự.
- d) Giải thích việc đưa mỗi nguyên liệu được làm sạch vào một trong các nhóm rủi ro đó.
- e) Điều chỉnh tất cả các kết quả phân tích dựa trên giá trị thu lại được xác định cho phương pháp và nguyên liệu.

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN/ISO 9000 (ISO 9000), *Quality management systems – Fundamentals and vocabulary* (Hệ thống quản lý chất lượng – Khái niệm cơ bản và từ vựng)
- [2] 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* (ISO 14937, *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Yêu cầu chung cho đặc tính của chất tiệt khuẩn và việc triển khai, xác nhận, kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với trang thiết bị y tế*)
- [3] SEIBERLING, DALE A. Clean-in-place and Sterilise-In-Place Applications in the Parenteral solutions Process. *Pharmaceutical Engineering*, 6 (6), Nov/Dec 1986, pp. 30-35 (SEIBERLING, DALE A. Làm sạch tại chỗ và tiệt khuẩn tại chỗ. Áp dụng trong quá trình dịch tiêm truyền. Công nghệ dược phẩm, 6 (6), Nov/Dec 1986, pp. 30-35)
- [4] MARGARETA HOEGGSTROEM. New Developments in Aseptic Design Relating to CIP and SIP. *Biotech Forum Europe*, Dr.Alfred Huthig Verlag GmbH, Heidelberg, 2/92, pp.164-167 (MARGARETA HOEGGSTROEM. Phát triển mới trong công nghệ vô khuẩn liên quan đến CIP và SIP. Hội thảo kỹ thuật sinh học Châu Âu, Dr.Alfred Huthig Verlag GmbH, Heidelberg, 2/92, pp.164-167)
- [5] DAVID M., MARKS, P.E, An Integration Approach to CIP/SIP Design for Bioprocess Equipment. *Pharmaceutical Engineering*, March/April 1999, pp.34-45 (DAVID M., MARKS, P.E, Một phương pháp tích hợp cho CIP/SIP. Thiết kế thiết bị quá trình sinh học, Công nghệ Dược phẩm March/April 1999, pp.34-45)
- [6] *EEC Guide to Current Good Manufacturing Practices for Medicinal Products* (Chỉ dẫn EEC cho thực hành sản xuất tốt hiện hành cho sản phẩm thuốc, Phụ lục 11, Hồ sơ ban EEC III/2244/87 Rev)
- [7] CFR Part 11, Electronic records, electronic signature *Hồ sơ điện tử, chữ ký điện tử* (21 CFR Part 11, Những ghi chép điện tử, ký nhận điện tử)
- [8] MCCORMICK, P.Y. and CULLEN, L.F., in *Pharmaceutical Process Validation*, 2nd Ed., edited by I.R.Berry and R.A. Nash, 1993, pp.319-349 (MCCORMICK, P.Y. and CULLEN, L.F., đánh giá xác nhận trong quá trình dược phẩm, 2nd Ed., edited by I.R.Berry and R.A. Nash, 1993, pp.319-349)
- [9] FDA. *Guide to Inspection of Validation of Cleaning Processes* (Division of Field Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, 7/2003) (FDA. *Chỉ dẫn cho thanh tra việc phê chuẩn các quá trình làm sạch* (Khảo sát trường, văn phòng vận hành vùng, văn phòng công việc quy chế, 7/2003)