

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

**TCVN 8026-2:2013
ISO 13408-2:2003**

**QUÁ TRÌNH VÔ KHUẨN SẢN PHẨM
CHĂM SÓC SỨC KHỎE - PHẦN 2: SỰ LỌC**

Aseptic processing of health care products - Part 2: Filtration

HÀ NỘI - 2013

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 Quy định chung.....	9
5 Chọn bộ lọc và lắp ráp lọc dựa trên số liệu của nhà sản xuất.....	10
6 Tiêu chuẩn lựa chọn phù hợp với loại dịch thử theo số liệu người sử dụng.....	10
7 Quy trình lọc.....	10
8 Thiết kế hệ thống lọc.....	14
9 Quy trình thường quy.....	15
10 Lập văn bản quy trình.....	16
11 Kiểm soát việc bảo dưỡng và thay thế.....	16
12 Đào tạo người vận hành.....	16
Phụ lục A (tham khảo) - Thông tin cơ bản và chứng chỉ chất lượng của hộp lọc.....	18
Thư mục tài liệu tham khảo.....	20

Lời nói đầu

TCVN 8026-2:2013 hoàn toàn tương đương với ISO 13408-2:2003.

TCVN 8026-2:2013 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 8026-1:2010 (ISO 13408-1:2008) Phần 1: Yêu cầu chung
- TCVN 8026-2:2013 (ISO 13408-2:2003) Phần 2: Sự lọc
- 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
- TCVN 8026-6:2013 (ISO 13408-6:2005) Phần 6: Hệ thống phân tách

Lời giới thiệu

Trong quá trình biên soạn, tiêu chuẩn này có đề cập đến các yêu cầu chung, lọc, đông khô và khử khuẩn bằng hơi nước tại chỗ, cần thiết phải bổ sung thêm thông tin nhưng khối lượng thông tin cần thêm quá lớn nên không thể đưa vào các Phụ lục tương ứng được. Tiêu chuẩn này bao gồm các yêu cầu và hướng dẫn cần được xem xét khi các sản phẩm y tế được tiến hành vô khuẩn bằng phương pháp lọc.

Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe –

Phần 2: Sự lọc

Aseptic processing of health care products –

Part 2: Filtration

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định các yêu cầu đối với lọc tiệt khuẩn được coi là một phần của quá trình vô khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe. Đồng thời đưa ra hướng dẫn cho người sử dụng bộ lọc các yêu cầu chung trong việc lắp đặt, đánh giá xác nhận và hoạt động thường quy của quá trình lọc tiệt khuẩn được sử dụng trong xử lý vô khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe.

Tiêu chuẩn này không áp dụng để loại bỏ virus. Lọc tiệt khuẩn không áp dụng cho các dịch thử chứa các phân tử có thành phần tác động lớn hơn kích thước lỗ của bộ lọc (ví dụ các vắc-xin giảm động lực toàn bộ tế bào).

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 8026-1:2010 (ISO 13408-1:2008)¹ *Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Phần 1: Yêu cầu chung.*

ISO/TS 11139:2001 *Sterilization of health care products – Vocabulary (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe - Từ vựng).*

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Tiêu chuẩn này sử dụng các thuật ngữ và định nghĩa trong ISO 13408-1, ISO/TS 11139 và các thuật ngữ, định nghĩa sau:

¹ Hiện nay ISO 13408-1:1998 đã bị hủy và thay bằng ISO 13408-1:2008 và ISO 13408-1:2008 đã được ban hành thành TCVN 8026-1:2010

3.1

Phép thử thử thách (bacterial challenge test)

Thử nghiệm để đánh giá khả năng của bộ lọc trong việc giữ vi sinh vật trong dịch treo có vi khuẩn ở các điều kiện xác định

3.2

Vi sinh vật tạp nhiễm (bioburden)

Quần thể vi sinh vật có khả năng sống trong một dịch thử trước khi lọc tiệt khuẩn

CHÚ THÍCH Trong tiêu chuẩn này, định nghĩa vi sinh vật tạp nhiễm có nghĩa hẹp hơn so với định nghĩa nêu trong ISO/TS 11139.

3.3

Tính tương thích hóa học (chemical compatibility)

Tình trạng trong đó dịch thử được xử lý không có tác dụng phụ đối với đặc tính của chất liệu của bộ lọc và/hoặc các thành phần kết cấu bộ lọc và ngược lại

3.4

Sợi (fibre)

Phần tử có tỷ lệ chiều dài/chiều rộng bằng 10 hoặc lớn hơn

[TCVN 8664-1:2011 (ISO 14644-1:1999), 2.2.7]

3.5

Bộ lọc giải phóng sợi (fibre-releasing filter)

Bộ lọc bằng bất kỳ biện pháp xử lý phù hợp nào như rửa hay rửa bằng tia nước sẽ giải phóng sợi vào trong dịch lọc

3.6

Bộ lọc (filter)

Vật liệu có lỗ nhỏ li ti cho chất lỏng hoặc khí đi qua để loại bỏ các phần tử sống hoặc không sống

3.7

Khối bộ lọc (filter assembly)

Các hộp lọc hoặc vật liệu lọc được lắp vào máy hoặc bộ phận giá đỡ

CHÚ THÍCH Việc này có thể được thực hiện bởi người sử dụng bộ lọc hoặc bởi nhà sản xuất bộ lọc, ví dụ dưới dạng các đơn vị bộ lọc được lắp ráp từ trước.

3.8

Hộp lọc (filter cartridge)

Vật liệu lọc được lắp vào trong một hộp

3.9

Thiết bị lọc (filter equipment)

Dụng cụ đo, van và các bộ phận khác đi kèm theo bộ phận khối bộ lọc lắp vào hệ thống lọc

3.10**Sự lọc (filtration)**

Quá trình loại bỏ các phần tử sống và/hoặc không sống khỏi chất lỏng hoặc khí bằng cách cho đi qua một vật liệu có lỗ nhỏ li ti

3.11**Hệ thống lọc (filtration system)**

Khối bộ lọc với thiết bị lọc

So sánh **thiết bị lọc (3.9)**.

3.12**Dịch thể (fluid)**

Dịch hoặc khí

CHÚ THÍCH Dịch thể đưa vào quá trình lọc có thể là dạng công thức, hoặc một phần công thức, hoặc một dịch thể xử lý.

3.13**Bộ lọc tiệt khuẩn dịch thể (fluid-sterilizing filter)**

Bộ lọc có khả năng loại bỏ một lượng vi sinh vật xác định khỏi một dịch thể trong các điều kiện lọc xác định

CHÚ THÍCH Thường, một bộ lọc như vậy có kích cỡ lỗ lọc danh nghĩa không quá 0,22 μm .

3.14**Phép thử tính toàn vẹn (integrity test)**

Phép thử lý học không phá hủy có thể tương quan với khả năng ngăn chặn vi khuẩn của một bộ lọc/khối lọc

3.15**Vi sinh vật (microorganism)**

Gồm toàn bộ các loại vi khuẩn, nấm, nguyên sinh vật và virus

CHÚ THÍCH Trong tiêu chuẩn này, không đề cập đến virus.

3.16**Loại kích cỡ lỗ danh nghĩa (nominal pore size rating)**

Kích cỡ lỗ của một bộ lọc được nhà sản xuất thừa nhận và công bố

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

Điều kiện hoặc đặc tính định trước khó khăn nhất được áp dụng trong một quy trình đã được đánh giá xác nhận

4 Yêu cầu chung

Áp dụng các yêu cầu của TCVN 8026-1 (ISO 13408-1).

5 Chọn bộ lọc và khối bộ lọc dựa trên dữ liệu của nhà sản xuất bộ lọc

5.1 Quá trình lựa chọn phải lập thành văn bản các loại bộ lọc thích hợp nhất, có xem xét các đặc trưng hóa, lý của bộ lọc như nhà sản xuất đã nêu.

CHÚ THÍCH Để biết thêm thông tin xem A.1.

5.2 Bộ lọc được chọn phải có chứng chỉ chất lượng.

CHÚ THÍCH Để biết thêm thông tin xem A.2.

5.3 Bộ lọc không được chứa amiăng và không được giải phóng sợi. Nếu sử dụng bộ lọc giải phóng sợi là do yêu cầu của sản phẩm, cần chứng minh rằng sợi sẽ được chuyển đến quá trình lọc.

6 Tiêu chí lựa chọn dịch thử cụ thể theo dữ liệu của người sử dụng bộ lọc

6.1 Người sử dụng bộ lọc phải đánh giá những đặc tính của bộ lọc bằng văn bản có tính đến dung dịch lọc và quá trình lọc. Đặc tính của bộ lọc phải không bị ảnh hưởng bất lợi bởi dịch thử; ngược lại, sản phẩm cũng không bị ảnh hưởng bất lợi bởi bộ lọc. Việc hấp phụ các thành phần của dịch thử cũng như việc chiết tách các thành phần của bộ lọc phải được đánh giá.

6.2 Để đánh giá đặc tính của bộ lọc cần xem xét các vấn đề sau đây:

a) độ tương thích giữa bộ lọc và dịch thử;

1) các ảnh hưởng của công thức và điều kiện quá trình đối với các thuộc tính hóa lý và tính năng của bộ lọc;

2) ảnh hưởng của bộ lọc đối với các thuộc tính sinh học, hóa lý liên quan của sản phẩm;

b) các đặc trưng của quá trình;

1) diện tích bề mặt bộ lọc có hiệu quả;

2) các yêu cầu trước khi lọc đối với việc giảm chất cặn và giảm vi sinh vật tạp nhiễm.

Theo dự kiến sử dụng, cần áp dụng tính tương thích và các tiêu chuẩn của quá trình trước khi lọc, nếu có thể áp dụng.

7 Quá trình lọc

7.1 Thông số quá trình

7.1.1 Thông số quá trình phải được thiết lập, đủ điều kiện và lập thành văn bản và quá trình phải được đánh giá xác nhận bởi người sử dụng bộ lọc. Các yếu tố cần xác định hoặc quy định bao gồm:

a) Các quy trình rửa bằng tia nước, bao gồm bộ lọc và đường dẫn ở đầu ra (hoặc phải giải thích vì sao không rửa bằng tia nước).

Quá trình rửa bằng tia nước được áp dụng phải bảo đảm rằng dịch lọc (sản phẩm lọc) đáp ứng các giới hạn có thể chấp nhận đối với các chất có thể chiết xuất, các loại cặn không tan, và các chất có thể oxy hóa.

CHÚ THÍCH 1 Thông tin từ nhà sản xuất có thể hữu ích trong việc thiết kế và đánh giá xác nhận quy trình rửa bằng tia nước.

CHÚ THÍCH 2 Kết quả từ việc thử nghiệm khử thuốc tím và/hoặc thử nghiệm cacbon hữu cơ toàn phần (TOC) có thể hữu ích trong việc thiết kế và đánh giá xác nhận quy trình rửa bằng tia nước.

- b) Các quy trình tiệt khuẩn đối với bộ lọc, hệ thống lọc và đường dẫn dịch, bao gồm giới hạn cho phép đối với thời gian tiệt khuẩn tích lũy và/hoặc số chu kỳ tại các điều kiện tiệt khuẩn áp dụng được trong trường hợp tiệt khuẩn nhiều lần và tái sử dụng;
- c) Các điều kiện của quá trình lọc;
- 1) thời gian giữ dịch thử trước khi lọc và ảnh hưởng lên vi sinh vật tạt nhiễm;
 - 2) ổn định bộ lọc bằng dịch thử nếu cần;
 - 3) thời gian lọc/tổng thời gian bộ lọc tiếp xúc với dịch thử;
 - 4) số lần lọc lặp lại tối đa;
 - 5) tốc độ dòng chảy;
 - 6) thể tích lọc;
 - 7) nhiệt độ;
 - 8) chênh áp.
- d) Các quy trình làm sạch hệ thống lọc.

7.1.2 Phải quy định bằng văn bản các quy trình thử nghiệm tính nguyên vẹn, bao gồm tiêu chí chấp nhận và các phương pháp điều tra về sai hỏng và các điều kiện có thể lặp lại thử nghiệm tính nguyên vẹn của bộ lọc.

Cần chứng minh rằng các quy trình thử tính toàn vẹn có thể được hỗ trợ bằng thử nghiệm về khả năng chặn vi khuẩn. Các phép thử khả năng ngăn vi khuẩn tiêu chuẩn hóa cần sử dụng mức kiểm chứng ít nhất là 10^7 đơn vị khuẩn lạc cho mỗi centimet vuông diện tích lọc hiệu quả, dùng bộ lọc chuẩn càng giống các đặc tính quy định trong thử nghiệm tính toàn vẹn tối thiểu càng tốt.

CHÚ THÍCH Thông tin từ nhà sản xuất có thể hữu ích trong việc thiết kế và đánh giá xác nhận các quy trình thử nghiệm tính toàn vẹn, dựa trên lưu lượng khí đi qua một bộ lọc ướt.

7.1.3 Phải lựa chọn một hoặc vài loại dịch làm ướt phù hợp. Có thể là loại dịch làm ướt nhà sản xuất khuyến cáo hoặc loại dịch sẽ được lọc. Nếu là dịch sẽ lọc, phải thiết lập và đánh giá xác nhận các đặc tính của thử nghiệm độ nguyên vẹn phù hợp. Dịch làm ướt phải tương thích với - nhưng không được làm bẩn - dịch thử hoặc khối bộ lọc.

7.1.4 Đối với loại bộ lọc không khí và khí, phải thiết lập tần suất phù hợp đối với thử nghiệm tính nguyên vẹn vật lý.

7.2 Đánh giá xác nhận độ chặn vi khuẩn theo dịch thử của bộ lọc

7.2.1 Phép thử thử thách

7.2.1.1 Việc lọc tiết khuẩn dịch thử phải được đánh giá xác nhận trong quá trình xác định ban đầu bằng một phép thử thử thách thích hợp có sử dụng ít nhất một bộ lọc từ ba mẻ lọc trở lên và có ba kết quả thành công liên tiếp. Các trường hợp không đạt phải được thẩm tra.

CHÚ THÍCH 1 Phép thử này thường được tiến hành trong một hệ thống mô hình thu nhỏ (dùng kích thước đĩa hoặc hộp lọc khác) trong môi trường phòng thí nghiệm nhằm tránh làm hỏng chất lượng của môi trường sản xuất.

CHÚ THÍCH 2 Trong trường hợp thử nghiệm không thành công, tiến trình làm tiếp theo sẽ tùy thuộc vào kết quả thẩm định vì sao không đạt.

7.2.1.2 Tính năng chặn vi khuẩn của bộ lọc phải được đánh giá xác nhận cho từng loại dịch thử hoặc cho các nhóm dịch thử dưới các điều kiện xấu nhất. Giải thích việc lựa chọn các dịch thử để thẩm định phải được tiến hành bằng văn bản.

7.2.1.3 Đối với phép thử thử thách theo dịch thử cụ thể, màng lọc cùng loại dùng cho sản xuất phải được lấy từ nhà sản xuất và phải phù hợp với giới hạn chấp nhận được trong thử nghiệm độ nguyên vẹn của bộ lọc (điển hình là trong phạm vi 10% của giới hạn).

7.2.1.4 Để chọn được điều kiện kiểm chứng mô phỏng điều kiện xấu nhất trong sản xuất, cần xem xét các yếu tố sau:

- a) pH;
- b) độ nhớt;
- c) độ bền ion;
- d) độ thẩm thấu;
- e) nồng độ các thành phần hoạt tính và/hoặc tá dược;
- f) hoạt động/sức căng bề mặt;
- g) ảnh hưởng của dịch thử lên sinh vật kiểm chứng;
- h) đặc tính của vi sinh vật tạp nhiễm của quá trình;
- i) thời gian lọc/tổng thời gian bộ lọc tiếp xúc với dịch thử;
- j) thể tích lọc trong mỗi đơn vị diện tích lọc;
- k) tốc độ chảy/luồng chảy qua bộ lọc;
- l) chênh áp;

- m) nhiệt độ;
- n) các điều kiện tiệt khuẩn;
- o) ảnh hưởng của tiệt khuẩn lặp lại có liên quan.

7.2.1.5 Phải tiến hành thẩm định lại bất cứ khi nào bộ lọc hoặc điều kiện lọc thay đổi ngoài các điều kiện xấu nhất đã được thử nghiệm trong khi thẩm định.

7.2.2 Dịch thử kiểm chứng và vi sinh vật kiểm chứng

7.2.2.1 Dịch thử phải là dịch thử sẽ được lọc. Nếu không thể dùng được dịch thử sẽ lọc do kháng khuẩn hoặc các hoạt tính khác, phải sử dụng dịch thử mô phỏng hoặc phải thay đổi điều kiện mô phỏng.

Khi xác định mô phỏng, phải xem xét các yếu tố sau đây:

- a) thay đổi dịch thử sẽ được lọc (ví dụ làm giảm hoặc loại bỏ các hợp chất kháng khuẩn);

Dịch thử mô phỏng phải càng giống càng tốt về công thức và các đặc tính sau đây: pH, độ nhớt, cường độ ion, độ thẩm thấu, hoạt động/sức căng bề mặt và các ảnh hưởng của dịch thử đối với các vi sinh vật kiểm chứng.

- b) làm giảm thời gian tiếp xúc vi sinh vật dịch thử;
- c) làm giảm nhiệt độ của dịch thử;
- d) sử dụng loại sinh vật nhỏ kháng lại các hoạt tính kháng khuẩn của dịch thử hoặc quá trình;
- e) cho bộ lọc tiếp xúc với dịch thử với thời gian tiếp xúc dự kiến, sau đó là dịch thử có sự thay đổi như nêu trong phần a) đến d) nêu ở trên.

7.2.2.2 Trừ khi có lý do đối với mức kiểm chứng vi sinh vật thấp hơn, mức thử thách có thể chấp nhận được của *Brevundimonas diminuta* (ví dụ ATCC 19146 hoặc DSM 1635) phải ít nhất là 10^7 đơn vị thành khuẩn lạc cho mỗi centimet vuông của diện tích bề mặt lọc hiệu quả.

Nếu có lo ngại rằng có thể có thêm vi sinh vật xâm nhập ngoài *Brevundimonas diminuta*, cần xem xét để sử dụng một loại vi sinh vật phù hợp.

CHÚ THÍCH Các yếu tố gây lo ngại tiềm ẩn có thể là:

- sự có mặt của vật liệu sinh học;
- sử dụng nước từ các hệ thống không được vận hành trong các điều kiện tự làm sạch;
- một số vi sinh vật có thể thâm nhập qua bộ lọc;
- sự có mặt của các sinh vật đa hình (ví dụ các dạng L trong dịch thử penicillin, mycoplasma).

Nếu không thể sử dụng được *Brevundimonas diminuta* và nếu không có vi sinh vật xâm nhập nào nữa có thể làm vi sinh vật kiểm chứng tiềm tàng, người sử dụng phải giải thích việc lựa chọn một loại vi sinh vật kiểm chứng thay thế.

Nếu các vi sinh vật thay thế được nuôi cấy để làm vi sinh vật kiểm chứng, các điều kiện nuôi cấy phải được lựa chọn một cách phù hợp để thu được các tế bào có kích thước nhỏ (xem [2] và [3]).

7.2.2.3 Việc xác nhận các khía cạnh về vi khuẩn của phép thử thử thách phải bảo đảm rằng:

- a) Các sinh vật kiểm chứng được phân tán trong một thể tích dịch thử có tính đại diện cho kích cỡ lô thử và diện tích lọc sẵn có, trừ khi các hoạt tính kháng khuẩn cần đến một phương pháp khác;
- b) Số đếm vi sinh vật sống trong dung dịch treo kháng khuẩn trong thử nghiệm được dựa trên một số lượng hợp lý các mẫu thử được lấy trong suốt khoảng thời gian đó để cho thấy rằng trong phép thử xác định số lượng đã thực sự diễn ra và các vi sinh vật kiểm chứng vẫn sống trong thời gian diễn ra kiểm chứng;
- c) Vi sinh vật kiểm chứng có thể hồi phục được từ dịch lọc nếu có;
- d) Phương pháp thử nghiệm có khả năng hồi phục một số ít vi sinh vật kiểm chứng từ dịch lọc.

7.2.3 Tiêu chí chấp nhận

Tiêu chí chấp nhận: không có sự phát triển của vi sinh vật kiểm chứng trong dịch lọc sau kiểm chứng vi khuẩn.

8 Thiết kế hệ thống lọc

8.1 Phải lập thành văn bản và thuyết minh việc lựa chọn các thành phần của hệ thống lọc (bao gồm lọc không khí và khí), cũng như việc liên kết và sắp xếp của chúng trong hệ thống lọc.

8.2 Hệ thống lọc không được gây bẩn hoặc làm thay đổi chất lượng của dịch thử. Các thành phần như vậy có thể bao gồm:

- a) các hệ thống ống dẫn và kết nối;
- b) các van;
- c) dụng cụ đo và/hoặc các dụng cụ khác;
- d) vòng đệm, vòng chữ O và/hoặc các loại đệm;
- e) vật liệu lọc (xem A.1).

8.3 Trong việc lọc không khí và khí, cần chú ý để tránh vô ý làm ẩm hoặc làm ướt bộ lọc hoặc thiết bị lọc.

8.4 Việc thiết kế hệ thống lọc phải cho phép vận hành trong phạm vi các thông số của quá trình đã thẩm định.

8.5 Hệ thống phải được thiết kế để duy trì độ vô khuẩn của dịch lọc. Các điều kiện về môi trường phải được quy định. Xem TCVN 8026-1 (ISO 13408-1), Điều 14.

8.6 Hệ thống lọc phải được thiết kế sao cho giảm thiểu số lượng môi nổi vô khuẩn.

8.7 Bộ lọc tiết khuẩn cần được lắp đặt càng gần đầu ra càng tốt.

8.8 Hệ thống lọc phải được thiết kế để cho phép thực hiện các biện pháp làm sạch đường ống khi cần.

8.9 Hệ thống lọc phải được thiết kế để cho phép thực hiện các biện pháp tiết khuẩn đường ống khi cần. Các biện pháp tiết khuẩn phải được thẩm định tới mức đảm bảo tiết khuẩn (SAL) không dưới 10^{-6} .

CHÚ THÍCH Các biện pháp tiết khuẩn chấp nhận có thể bao gồm:

- Tiết khuẩn tại chỗ.
- Tiết khuẩn của các bộ phận tháo rời sau đó là lắp ráp vô khuẩn.

8.10 Hệ thống lọc nên được thiết kế để cho thử nghiệm tại chỗ độ nguyên vẹn trong một hệ thống kín trước khi lọc.

Cần cẩn thận không làm ảnh hưởng đến độ vô khuẩn của bộ lọc.

9 Quy trình thường quy

9.1 Quy trình lọc thường quy phải được lập thành văn bản về quy trình tiến hành.

9.2 Văn bản quá trình tiến hành phải bao gồm các yêu cầu đối với:

- a) Kiểm tra các bộ phận;
- b) Lắp ráp hệ thống lọc;
- c) Làm sạch, tiết khuẩn hoặc rửa bằng tia nước;
- d) Thời gian giữa làm sạch và tiết khuẩn;
- e) Thời gian giữa tiết khuẩn và sử dụng;
- f) Thử nghiệm đối chứng bao gồm thử nghiệm độ nguyên vẹn;
- g) Việc theo dõi các thông số như nhiệt độ, chênh áp, lưu lượng, v.v.

9.3 Vi sinh vật tạp nhiễm trước khi tiết khuẩn phải được xác định cho từng mẻ lọc, trừ khi kiểm soát tốt tất cả các khía cạnh của việc sản xuất vô khuẩn và kết quả của thử nghiệm trước cho thấy vi sinh vật tạp nhiễm thấp và nhất quán.

9.4 Phải có các quy trình tại chỗ để làm giảm thiểu số lượng vi sinh vật trước khi lọc tiết khuẩn, như vậy sẽ làm giảm thách thức đối với bộ lọc tiết khuẩn.

9.5 Đánh giá xác nhận phép thử tính nguyên vẹn vật lý của bộ lọc tiết khuẩn phải được thực hiện sau mỗi lần sử dụng mà không được làm ảnh hưởng đến bộ lọc trong máy. Thử nghiệm tính nguyên vẹn vật lý của bộ lọc tiết khuẩn tại chỗ nên được thực hiện trước khi sử dụng sau khi tiết khuẩn nếu thiết kế của hệ thống lọc cho phép.

Cần cẩn thận không làm ảnh hưởng độ vô khuẩn của bộ lọc.

10 Văn bản hóa quy trình

10.1 Tất cả các giới hạn thông số quy trình được quy định phải được lập thành văn bản và giữ trong một bản báo cáo. Văn bản phải trở thành một phần trong các ghi chép về mẻ lọc.

10.2 Các ghi chép về mẻ lọc phải bao gồm, nếu phù hợp:

- a) Ngày pha dịch thử và lọc;
- b) Tên và số mẻ của dịch thử;
- c) Tên người vận hành;
- d) Nhà sản xuất bộ lọc; kiểu bộ lọc và số lô và/hoặc số sêri của nhà sản xuất bộ lọc;
- e) Việc vệ sinh hệ thống lọc;
- f) Các điều kiện tiệt khuẩn đối với hệ thống lọc;
- g) Các điều kiện của quá trình lọc (chênh áp, áp suất phía dung dịch vào, áp suất phía dung dịch ra, tốc độ chảy, nhiệt độ vận hành, thời gian, v.v.).
- h) Kết quả và thử nghiệm độ nguyên vẹn của bộ lọc và đánh giá;
- i) Viện dẫn đến các chu trình tiệt khuẩn cho các bộ phận dùng trong quy trình lọc;
- j) Bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đã ghi có thể xảy ra.

11 Kiểm soát việc bảo dưỡng và thay thế

11.1 Người sử dụng bộ lọc phải thiết lập, lập văn bản và tiến hành các quy trình hiệu chỉnh và bảo dưỡng đối với bộ lọc, hệ thống lọc và các dụng cụ để thử nghiệm. Quy trình kiểm soát thay thế phải được quy định và lập văn bản cho bất kỳ sự thay đổi nào trong các thông số của quá trình quy định.

11.2 Bất kỳ thay đổi nào đối với các điều kiện sản xuất bộ lọc do nhà sản xuất thông báo phải được đánh giá về ảnh hưởng tiềm tàng của nó đối với sản phẩm và các thông số của quá trình đã được xác định, Xem 7.1.1 c) và 7.2.1.4.

11.3 Phải có văn bản thỏa thuận giữa người sử dụng bộ lọc và nhà sản xuất bộ lọc rằng họ sẽ tuân thủ với yêu cầu này. Việc này cần được xác nhận bởi người sử dụng bộ lọc thông qua kiểm tra nhà sản xuất bộ lọc.

12 Đào tạo người vận hành

Việc đào tạo người vận hành cho từng loại lọc phải được tiến hành và lập thành hồ sơ về:

- a) các quy trình lọc cơ bản, các kiểu không đạt và các chú ý cần thiết;

- b) lý thuyết về thử nghiệm độ nguyên vẹn;
- c) các quy trình kiểm tra đối với sai hỏng và các biện pháp đối phó trong trường hợp sai lệch của thử nghiệm độ nguyên vẹn;
- d) quy trình khối bộ lọc (bao gồm kỹ thuật vô khuẩn nếu cần thiết);
- e) các quy trình lắp đặt, làm sạch và tiệt khuẩn bộ lọc.

Phụ lục A

(tham khảo)

Thông tin cơ bản và chứng chỉ chất lượng của hộp lọc

A.1 Các thông tin cơ bản sau đây thường có từ nhà sản xuất bộ lọc:

- a) Vật liệu của bộ lọc;
- b) Đặc tính ưa nước/kỵ nước;
- c) Tính chiết tách trong các dung môi mẫu (ví dụ: nước);
- d) Tính tương thích hóa học chung;
- e) Các quy trình tiệt khuẩn được khuyến cáo (thời gian tích lũy, số chu trình và các điều kiện tiệt khuẩn);
- f) Độ bền nhiệt;
- g) Chênh áp tối đa chấp nhận được;
- h) Tính chất của dòng chảy;
- i) Tính chất tách ra hạt và/hoặc sợi (dịch chuyển chất liệu lọc) trong dung môi mẫu (ví dụ: nước);
- j) Tính chặn giữ vi khuẩn và tương quan với dữ liệu thử nghiệm độ nguyên vẹn trong các điều kiện thử nghiệm công bố;
- k) Kích cỡ lỗ danh nghĩa;
- l) Các quy trình thử nghiệm tính nguyên vẹn được khuyến cáo;
- m) Các dữ liệu về an toàn sinh học.

A.2 Các chứng chỉ chất lượng theo lô cụ thể của hộp lọc bao gồm các thông tin về:

- a) Kết quả thử nghiệm độ nguyên vẹn;
- b) Nội độc tố hoặc chất gây sốt;
- c) Các kết quả phép thử thử thách;
- d) Các chất oxy hóa hoặc cacbon hữu cơ toàn phần;
- e) Các chất chiết tách được;
- f) Các đặc tính tách ra sợi hoặc cặn;
- g) Các số liệu về an toàn sinh học;

- h) Tốc độ dòng chảy của nước;
- i) Độ bền ứng suất thủy lực;
- j) Độ bền ứng suất nhiệt.

CHÚ THÍCH 1 Các mục a), b), c) và d) thường được báo cáo dựa trên các thử nghiệm tiến hành cho mỗi lô.

CHÚ THÍCH 2 Chứng chỉ chất lượng thường được áp dụng cho hộp lọc nhưng cũng có thể áp dụng cho đĩa lọc hoặc tấm lọc.

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN 8644-1:2011 (ISO 14644-1:1999) *Phòng sạch và các môi trường kiểm soát liên quan - Phần 1: Phân loại độ sạch không khí.*
- [2] ASTM F 838, Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration (ASTM F 838, *Phương pháp thử tiêu chuẩn để đánh giá khả năng chặn giữ vi khuẩn của các màng lọc dùng cho lọc chất lỏng*).
- [3] PDA Technical Report No. 26 Sterilizing Filtration of Liquids, PDA J. Pharmaceut. Sci. Technol., 52, No.3/5-6 1998, Supplement 1 (*Báo cáo Kỹ thuật số 26 của PDA, Lọc tiệt khuẩn các chất lỏng, PDA J. Pharmaceut. Sci. Technol., 52, No.3/5-6 1998, Phụ trương 1*).