

**TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI - WHO**

# **HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC**

---

**Thực hành tốt sản xuất  
dược phẩm vô trùng**



Bản dịch ❖01

WHO Technical Report Series 961 (2011)

## Phụ lục 6

# Thực hành tốt sản xuất các dược phẩm vô trùng

### Lời nói đầu

Trong quá trình triển khai áp dụng các hướng dẫn Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) trong khuôn khổ Chương trình Tiền đánh giá dược phẩm của WHO, một số thay đổi đã được đề xuất và thực hiện. Để dễ theo dõi, bản hướng dẫn đầy đủ này đã được tái bản dưới dạng phụ lục của báo cáo mới nhất của Hội đồng chuyên gia WHO về Tiêu chuẩn Dược phẩm.

## Thực hành tốt sản xuất các dược phẩm vô trùng

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 1. Những nhận xét chung .....                                | 2  |
| 2. Kiểm tra chất lượng .....                                 | 2  |
| 3. Vệ sinh .....                                             | 3  |
| 4. Sản xuất các chế phẩm vô trùng .....                      | 3  |
| 5. Tệt trùng .....                                           | 12 |
| 6. Tệt trùng sản phẩm cuối .....                             | 13 |
| 7. Chế biến vô trùng và tệt trùng bằng phương pháp lọc ..... | 16 |
| 8. Isolator .....                                            | 17 |
| 9. Kỹ thuật Thổi / đóng / hàn (Blow / Fill / Seal) .....     | 18 |
| 10. Nhân sự .....                                            | 18 |
| 11. Nhà xưởng .....                                          | 20 |
| 12. Thiết bị máy móc .....                                   | 21 |
| 13. Hoàn thành sản phẩm vô trùng .....                       | 22 |
| Tài liệu tham khảo .....                                     | 23 |
| Đọc thêm .....                                               | 23 |

## 1. Những nhận xét chung

**1.1** Quá trình sản xuất các sản phẩm vô trùng cần được tiến hành trong khu vực sạch, mà người và /hoặc thiết bị máy móc, và nguyên liệu ra vào khu vực đó phải đi qua các chốt gió (*airlock*). Khu vực sạch phải được duy trì ở một tiêu chuẩn thích hợp về độ sạch, và được cung cấp không khí đã được lọc qua màng lọc có hiệu năng lọc đạt yêu cầu.

**1.2** Các thao tác khác nhau trong chuẩn bị nguyên vật liệu (như chuẩn bị bao bì, nút), pha chế, đóng lọ và tiệt trùng phải được tiến hành ở các phòng riêng biệt nằm trong khu vực sạch. Những khu vực sạch này được phân loại thành 4 cấp độ (xem phần 4).

**1.3** Trong tài liệu này, các hoạt động sản xuất được chia thành 2 loại:

- các sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng,
- các sản phẩm được sản xuất trong điều kiện vô trùng ở một vài hoặc tất cả các công đoạn sản xuất.

## 2. Kiểm tra chất lượng

**2.1** Việc thử độ vô trùng thành phẩm chỉ được xem là biện pháp kiểm soát cuối cùng trong chuỗi kiểm soát chất lượng nhằm đảm bảo độ vô trùng. Phép thử vô trùng phải được thẩm định đối với các sản phẩm được thử.

**2.2** Các mẫu được lấy để thử độ vô trùng phải có tính đại diện cho toàn bộ lô sản xuất, nhưng cũng phải bao gồm các mẫu được lấy tại những phần có nguy cơ bị nhiễm cao nhất của lô sản xuất, ví dụ:

- Đối với các sản phẩm được đóng gói vô trùng, mẫu thử phải bao gồm những mẫu được đóng gói ở giai đoạn đầu, và giai đoạn cuối của lô sản xuất cũng như sau khi có sự gián đoạn đáng kể của việc sản xuất.
- Đối với các sản phẩm đã được tiệt trùng bằng nhiệt trong bao bì cuối cùng, phải xem xét việc lấy mẫu ở những vị trí có khả năng có nhiệt độ thấp nhất của buồng hấp.

**2.3** Độ vô trùng của thành phẩm được đảm bảo bằng việc thẩm định các chu kỳ tiệt trùng đối với sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng, và bằng “media simulation” hoặc bằng “media fill” (ND: phương pháp thẩm định một quy trình sản xuất vô trùng bằng cách sử dụng môi trường nuôi cấy vi sinh vô trùng thay cho sản phẩm) đối với các sản phẩm được chế biến vô trùng. Hồ sơ lô sản xuất và hồ sơ chất lượng môi trường sản xuất (đối với trường hợp chế biến vô trùng) cần phải được xem xét đánh giá cùng với việc xem xét kết quả của phép thử độ vô trùng. Quy trình thử nghiệm độ vô trùng phải được thẩm định đối với từng sản phẩm cụ thể. Việc thẩm định và thực hiện thử nghiệm vô trùng phải tuân theo các phương pháp của Dược điển. Trong trường hợp các thông số kiểm soát quy trình được sử dụng thay thế phép thử độ vô trùng (parametric release), cần đặc biệt chú ý đến việc thẩm định và giám sát trong toàn bộ quá trình sản xuất.

**2.4** Đối với các sản phẩm thuốc tiêm, nước pha tiêm, các sản phẩm trung gian, nếu được, và thành phẩm phải được giám sát về nội độc tố bằng cách sử dụng các phương pháp có

trong Dược điển, các phương pháp này đã được thẩm định đối với mỗi loại sản phẩm. Đối với dung dịch tiêm truyền dung tích lớn, bên cạnh các phép thử được yêu cầu trong tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm phải luôn theo dõi chất lượng nước hoặc các sản phẩm trung gian như trên. Khi mẫu thử không đạt, phải tiến hành điều tra, xác định nguyên nhân không đạt và tiến hành biện pháp khắc phục cần thiết. Các phương pháp thay thế cho các phương pháp trong Dược điển có thể được sử dụng khi đã được thẩm định, chứng minh và phê duyệt.

### 3. Vệ sinh

**3.1** Việc làm vệ sinh trong khu vực sạch là đặc biệt quan trọng. Khu vực sạch phải được vệ sinh thường xuyên và kỹ lưỡng theo một chương trình bằng văn bản đã được duyệt. Khi cần sử dụng các chất khử trùng, nên sử dụng ít nhất 2 loại chất khử trùng. Việc theo dõi phải được tiến hành đều đặn nhằm phát hiện sự nhiễm khuẩn hoặc sự có mặt của chủng vi sinh vật đề kháng, thể hiện quy trình vệ sinh không có hiệu quả. Sự tương tác giữa các chất làm vệ sinh khác nhau phải được thẩm định. Thẩm định quy trình vệ sinh thích hợp phải được tiến hành nhằm đảm bảo tồn dư chất khử trùng có thể phát hiện được và phải được loại bỏ bằng quá trình vệ sinh.

**3.2** Chất khử trùng và chất tẩy rửa phải được kiểm tra về độ nhiễm khuẩn; các dung dịch pha loãng phải được bảo quản trong bao bì sạch và chỉ được lưu trữ trong một khoảng thời gian xác định trừ khi đã được tiệt trùng. Các chất khử trùng và chất tẩy rửa dùng trong các khu vực sạch cấp độ A và B phải được tiệt trùng trước khi sử dụng.

**3.3** Danh mục các chất khử trùng phải bao gồm chất diệt bào tử vì nhiều chất khử trùng thông thường không có tác dụng diệt bào tử. Hiệu quả của quá trình vệ sinh và khử trùng phải được chứng minh.

**3.4** Xông hơi các khu vực sạch có thể hiệu quả trong việc giảm nhiễm vi sinh vật ở các khu vực khó tiếp cận.

### 4. Sản xuất các chế phẩm vô trùng

**4.1** Khu vực sạch để sản xuất sản phẩm vô trùng được phân loại theo các yêu cầu đặc trưng về môi trường. Mỗi thao tác sản xuất đòi hỏi một mức độ sạch thích hợp nhằm hạn chế tối đa nguy cơ nhiễm tiểu phân hoặc nhiễm vi sinh vật vào sản phẩm hoặc nguyên liệu đang được chế biến.

**4.2** Thông tin chi tiết về các phương pháp xác định giới hạn tiểu phân và vi sinh vật cho các cấp sạch của không khí, bề mặt, ... không được đưa ra trong bản hướng dẫn này.

Nên sử dụng ISO 14644-1 (2) để phân loại các cấp độ sạch theo số lượng tiểu phân trong không khí (xác định số lượng các vị trí lấy mẫu, tính toán cỡ mẫu và đánh giá xếp loại từ các số liệu thu được). Bảng 1 dưới đây cũng được sử dụng để xác định các mức giới hạn làm cơ sở để giám sát số lượng tiểu phân trong không khí các khu vực sạch.

**4.3** Đối với việc sản xuất các chế phẩm vô trùng, có 4 cấp độ sạch được phân biệt như sau:

- *Cấp độ A:* Khu vực cục bộ cho các thao tác có nguy cơ cao, như đóng lọ và làm kín vô trùng. Thông thường, những điều kiện này được tạo ra bởi hệ thống thổi không khí một chiều (unidirectional). Các hệ thống thổi không khí một chiều phải cung cấp không khí đồng nhất với tốc độ khoảng 0,36 – 0,54 m/s (giá trị hướng dẫn) tại vị trí xác định dưới 15 - 30 cm so với lọc cuối cùng hoặc hệ thống phân phối khí. Tốc độ gió ở vị trí làm việc không được dưới 0,36 m/s. Tính đồng nhất và tính hiệu quả của luồng không khí thổi một chiều phải được chứng minh bằng phép thử hiển thị dòng không khí.
- *Cấp độ B:* Trong pha chế và đóng lọ vô trùng, cấp độ này là môi trường nền cho khu vực có cấp độ A.
- *Cấp độ C và D:* Khu vực sạch để thực hiện các công đoạn ít quan trọng hơn trong quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng hoặc tiến hành các công đoạn trong đó sản phẩm không trực tiếp bị phơi nhiễm (ví dụ kết nối vô trùng bằng các đầu nối được thiết kế cho phép kết nối vô trùng và các hoạt động trong một hệ thống kín)

Dòng khí một chiều có tốc độ gió thấp hơn có thể được sử dụng trong các isolator và glove-box.

**4.4.** Để đạt được không khí sạch cấp độ B, C và D, số lần trao đổi không khí cần phù hợp với kích thước phòng, với thiết bị và số nhân viên có mặt tại đó.

**4.5.** Màng lọc HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter) phải được tiến hành kiểm tra độ rò rỉ của màng lọc theo tiêu chuẩn ISO 14644-3 (3), với tần suất khuyến cáo là mỗi 6 tháng, nhưng không vượt quá 12 tháng. Việc tiến hành kiểm tra độ rò rỉ của màng lọc thường kỳ nhằm đảm bảo vật liệu lọc, khung và các mối nối bộ lọc không bị hỏng, rò rỉ. Hỗn hợp Aerosol dùng trong phép thử độ rò rỉ của màng lọc không được là môi trường thuận lợi cho sự phát triển của vi sinh vật và phải chứa đủ số lượng hoặc khối lượng các tiểu phân. Có thể vá các lọc HEPA tại nhà máy sản xuất màng lọc và tại chỗ trong quá trình hoạt động với điều kiện kích thước của miếng vá và quy trình vá phải tuân theo các quy định của ISO 1822-4 (4).

### ***Phân loại phòng sạch và các thiết bị xử lý không khí sạch***

**4.6** Các phòng sạch và các thiết bị xử lý không khí sạch phải được phân loại theo tiêu chuẩn ISO 14644 (2-3, 5-7).

**4.6.1** Việc phân loại các cấp độ sạch phải được phân biệt rõ với việc giám sát môi trường trong quá trình hoạt động. Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép trong không khí của mỗi cấp sạch được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1 - Nồng độ tối đa các tiểu phân cho phép trong không khí**

|                 | <b>Số lượng tối đa cho phép của các tiểu phân có kích thước lớn hơn hoặc bằng kích thước trong bảng trên m<sup>3</sup></b> |               |                                         |                |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|----------------|
|                 | <b>Trạng thái nghỉ<sup>a</sup></b>                                                                                         |               | <b>Trạng thái hoạt động<sup>b</sup></b> |                |
| <b>Cấp sạch</b> | <b>0,5 µm</b>                                                                                                              | <b>5,0 µm</b> | <b>0,5 µm</b>                           | <b>5,0 µm</b>  |
| A               | 3 520                                                                                                                      | 20            | 3 520                                   | 20             |
| B               | 3 520                                                                                                                      | 29            | 352 000                                 | 2 900          |
| C               | 352 000                                                                                                                    | 2 900         | 3 520 000                               | 29 000         |
| D               | 3 520 000                                                                                                                  | 29 000        | Không qui định                          | Không qui định |

<sup>a</sup> “Trạng thái nghỉ” là điều kiện khi nhà xưởng đã hoàn thành việc xây dựng, lắp đặt, các thiết bị sản xuất đã được lắp đặt và đang hoạt động đáp ứng được các yêu cầu của bên mua và nhà cung cấp, nhưng không có mặt nhân viên vận hành.

<sup>b</sup> “Trạng thái hoạt động” là điều kiện khi máy móc đang được vận hành theo phương thức hoạt động xác định và với sự có mặt của một số lượng nhân viên xác định. Các khu vực sạch và hệ thống kiểm soát môi trường liên quan phải được thiết kế để đạt được các yêu cầu của cả “trạng thái nghỉ” và “trạng thái hoạt động”.

**4.6.2** Để xếp loại các khu vực đạt cấp sạch A, phải lấy tối thiểu 1m<sup>3</sup> thể tích không khí cho mỗi một vị trí lấy mẫu. Trong bảng 1, xếp loại cấp sạch A về các tiểu phân trong không khí tương đương ISO 4.8 tính theo giới hạn các tiểu phân kích thước  $\geq 5.0\mu\text{m}$ . Đối với cấp sạch B (trạng thái nghỉ), xếp loại cấp sạch về các tiểu phân trong không khí cho cả hai loại kích thước tiểu phân tương đương với ISO 5. Đối với cấp sạch C, xếp loại cấp sạch về các tiểu phân trong không khí cho trạng thái nghỉ tương đương ISO 7, và cho trạng thái hoạt động tương đương ISO 8. Phân loại cấp sạch theo ISO 14644-1 quy định cả số lượng mẫu tối thiểu và cỡ mẫu dựa vào mức giới hạn của tiểu phân có kích thước lớn nhất và phương pháp đánh giá dữ liệu thu thập được. Thể tích mẫu cần phải xác định theo ISO 14644-1 (2), khoản B.4.2. Tuy nhiên, đối với các cấp sạch thấp hơn (Cấp C ở trạng thái hoạt động và cấp D ở trạng thái nghỉ), thể tích mẫu tại mỗi vị trí phải tối thiểu là 2 lít và thời gian lấy mẫu tối thiểu là 1 phút.

**4.6.3** Nên sử dụng máy đếm tiểu phân cầm được với ống lấy mẫu ngắn để xếp loại các cấp sạch để tránh sự thất thoát các tiểu phân có kích thước  $\geq 5.0\mu\text{m}$ . Cần phải sử dụng đầu lấy mẫu isokinetic trong hệ thống thổi không khí một chiều.

**4.6.4** Xếp loại các cấp sạch ở trạng thái hoạt động có thể được chứng minh trong các hoạt động thường qui, các hoạt động mô phỏng hoặc trong các thử nghiệm “media fill” vì trong thử nghiệm này phải mô phỏng các tình huống xấu nhất. ISO 14644-2 có thông tin hướng dẫn việc kiểm tra để chứng minh cấp độ sạch của các khu vực.

### **Kiểm soát các phòng sạch và thiết bị làm sạch không khí**

**4.7** Kiểm soát các phòng sạch và thiết bị làm sạch không khí phải được kiểm tra thường xuyên trong khi hoạt động và việc xác định vị trí kiểm tra phải dựa trên nghiên cứu phân

tích các yếu tố nguy cơ và các kết quả thu được trong quá trình xếp loại phòng sạch và thiết bị làm sạch không khí.

**4.7.1** Đối với cấp sạch A: Kiểm soát tiểu phân phải được tiến hành trong suốt các quá trình sản xuất quan trọng, bao gồm cả quá trình lắp ráp máy móc, trừ khi chất gây nhiễm trong quá trình sản xuất có thể làm hư hại máy đếm tiểu phân hoặc khi có mối nguy hại, ví dụ như từ vi sinh vật hoặc chất phóng xạ. Trong những trường hợp này, việc kiểm tra phải được tiến hành thường qui trong quá trình lắp đặt máy trước khi tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Kiểm tra trong quá trình mô phỏng cũng phải được tiến hành. Khu vực cấp sạch A phải được kiểm tra với tần suất và cỡ mẫu sao cho tất cả các can thiệp, sự cố chớp nhoáng, hoặc bất cứ sự xuống cấp nào của hệ thống phải được ghi lại và phát báo động nếu vượt quá giới hạn cảnh báo. Có thể chấp nhận được là không phải lúc nào cũng có thể chứng minh số lượng thấp của các tiểu phân có kích thước  $\geq 5.0\mu\text{m}$  tại vị trí đóng lọ khi quá trình đóng lọ đang được thực hiện, do các tiểu phân hoặc hạt nhỏ được tạo ra từ bản thân sản phẩm.

**4.7.2** Nên dùng một hệ thống kiểm soát tiểu phân tương tự với hệ thống của khu vực sạch A cho khu vực sạch B, tuy nhiên có thể giảm tần suất lấy mẫu. Vai trò của hệ thống giám sát tiểu phân được xác định dựa trên hiệu quả của việc phân cách giữa khu vực cấp sạch A và cấp sạch B liền kề. Khu vực cấp sạch B phải được duy trì kiểm soát với tần suất và cỡ mẫu sao cho những biến đổi trong mức độ nhiễm hoặc bất cứ sự xuống cấp nào của hệ thống phải được ghi lại và phát báo động nếu vượt quá giới hạn cảnh báo.

**4.7.3** Hệ thống kiểm soát tiểu phân trong không khí có thể bao gồm: các máy đếm tiểu phân độc lập; một mạng lưới các điểm lấy mẫu tuần tự được kết nối với một máy đếm tiểu phân qua một ống phân phối; hoặc nhiều máy đếm tiểu phân nhỏ đặt gần các vị trí giám sát và nối mạng với thiết bị thu nhận dữ liệu. Cũng có thể sử dụng kết hợp nhiều hệ thống. Hệ thống được lựa chọn phải phù hợp với kích thước của tiểu phân cần kiểm soát.

Khi sử dụng hệ thống lấy mẫu từ xa, độ dài của ống và bán kính của mỗi khúc uốn trên ống phải được xem xét để tránh sự lắng đọng các tiểu phân trong ống lấy mẫu. Việc lựa chọn hệ thống kiểm soát phải tính đến đến bất cứ nguy cơ nào gây ra bởi nguyên liệu sử dụng trong quá trình sản xuất, ví dụ, vi sinh vật hoặc được chất phóng xạ.

**4.7.4** Cỡ mẫu được lấy bởi hệ thống tự động thường là hàm số của tốc độ lấy mẫu của hệ thống sử dụng. Thể tích mẫu lấy không cần phải giống với cỡ mẫu chuẩn dùng để xếp loại cấp độ sạch và các thiết bị làm sạch không khí.

**4.7.5** Các yêu cầu về tiểu phân trong không khí nêu trong bảng 1 đối với “trạng thái nghỉ” phải đạt được khi không có mặt nhân viên vận hành sau một thời gian làm sạch (clean-up/recovery) ngắn khoảng 15-20 phút (giá trị này mang tính hướng dẫn) sau khi kết thúc thao tác sản xuất. Các yêu cầu về tiểu phân nêu trong bảng 1 đối với khu vực sạch cấp độ A trong “trạng thái hoạt động” cần được duy trì tại khu vực chứa sản phẩm bất cứ khi nào sản phẩm hoặc bao bì chứa sản phẩm để mở tiếp xúc trực tiếp với môi trường. Phép thử “làm sạch” (clean-up) hoặc “phục hồi” (recovery) phải chứng minh được sự thay đổi 100 lần của nồng độ tiểu phân trong khoảng thời gian quy định (ISO 14644-3 điều B.12) (3).

**4.7.6** Trong quá trình thao tác, các khu vực sạch khác nhau phải được theo dõi để kiểm soát mức độ sạch về tiểu phân tiểu phân và vi sinh vật. Ngoài việc phân loại cấp sạch ở “trạng thái nghỉ” và ở “trạng thái hoạt động”, cần phải kiểm soát định kỳ tiểu phân trong không khí ở “trạng thái hoạt động” ở các vị trí quan trọng. Phương án lấy mẫu (vị trí và cỡ mẫu) không cần thiết phải giống như trong khi phân loại cấp sạch. Vị trí và cỡ mẫu phải được xác định dựa trên đánh giá về các rủi ro trong quá trình và nguy cơ ô nhiễm.

**4.7.7** Kiểm soát khu vực cấp sạch C và D ở trạng thái hoạt động phải được thực hiện theo các nguyên tắc quản lý rủi ro. Các yêu cầu và các giới hạn cảnh báo/ hành động phải dựa trên bản chất của các hoạt động sản xuất, tuy nhiên thời gian “làm sạch” đã khuyến cáo phải được đảm bảo.

**4.7.8** Các thông số khác như nhiệt độ và độ ẩm tương đối phụ thuộc vào sản phẩm và bản chất của các hoạt động sản xuất. Các thông số này không được gây ảnh hưởng đến tiêu chuẩn các cấp sạch đã quy định.

**4.7.9** Ví dụ các hoạt động được tiến hành trong các cấp sạch khác nhau được trình bày trong bảng 2 (Xem thêm mục 4.12 – 4.20)

**Bảng 2 - Ví dụ các hoạt động được tiến hành trong các cấp sạch khác nhau**

| <b>Cấp sạch</b> | <b>Ví dụ các hoạt động trong sản xuất sản phẩm tiệt trùng cuối (Xem mục 4.12 – 4.15)</b> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| A               | Đóng lọ các sản phẩm khi hiếm có nguy cơ rủi ro                                          |
| C               | Pha chế dung dịch khi hiếm có nguy cơ rủi ro. Đóng lọ sản phẩm                           |
| D               | Pha chế dung dịch và các thành phần khác cho việc đóng lọ liên tục                       |

| <b>Cấp sạch</b> | <b>Ví dụ các hoạt động trong sản xuất trong điều kiện vô trùng (Xem mục 4.16 – 4.20)</b> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| A               | Pha chế và đóng lọ vô trùng                                                              |
| C               | Pha chế dung dịch sẽ được lọc                                                            |
| D               | Xử lý các thành phần sau khi rửa sạch                                                    |

**4.8** Các khu vực có cấp sạch A-D phải được kiểm soát độ sạch vi sinh trong trạng thái hoạt động. Khi các quy trình trong điều kiện vô trùng được tiến hành, phải thường xuyên tiến hành kiểm tra vi sinh với các phương pháp như: đặt đĩa thạch, lấy mẫu không khí, và lấy mẫu bề mặt (Ví dụ: phết và đĩa thạch tiếp xúc). Phương pháp lấy mẫu sử dụng trong trạng thái hoạt động không được ảnh hưởng đến khu vực cần kiểm soát. Kết quả của việc kiểm soát độ sạch phải được xem xét trong hồ sơ lô trước khi xuất xưởng thành phẩm. Các bề mặt và nhân viên thao tác phải được kiểm tra sau các thao tác quan trọng. Kiểm soát vi sinh vật cũng được yêu cầu cho các quá trình ngoài sản xuất như: sau khi thẩm định hệ thống, làm sạch hoặc vệ sinh.

**4.9** Phải xây dựng các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động cho việc phát hiện mức độ ô nhiễm vi sinh và theo dõi xu hướng chất lượng của không khí trong khu vực sản xuất. Các giới hạn (được biểu thị bằng số khuẩn lạc) sử dụng trong việc theo dõi mức độ nhiễm khuẩn tại khu vực sạch trong quá trình thao tác được nêu trong bảng 3. Phương pháp lấy mẫu và các giá trị bằng số trình bày trong bảng chỉ có giá trị thông tin, không được coi là tiêu chuẩn bắt buộc.

**Bảng 3 - Giới hạn mức độ ô nhiễm vi sinh vật <sup>a</sup>**

| <b>Cấp sạch</b> | <b>Lấy mẫu không khí (CFU/m<sup>3</sup>)</b> | <b>Đặt đĩa thạch (đường kính 90mm) (CFU/4h)<sup>b</sup></b> | <b>Đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55mm) (CFU/đĩa)</b> | <b>In găng tay (5 ngón tay) (CFU/găng)</b> |
|-----------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| A               | < 1                                          | <1                                                          | <1                                                    | < 1                                        |
| B               | 10                                           | 5                                                           | 5                                                     | 5                                          |
| C               | 100                                          | 50                                                          | 25                                                    | -                                          |
| D               | 200                                          | 100                                                         | 50                                                    | -                                          |

<sup>a</sup> Giá trị trung bình.

<sup>b</sup> Đặt riêng biệt từng đĩa thạch có thể trong thời gian ngắn hơn 4h.

**4.10** Phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp đối với các kết quả theo dõi tiểu phân và vi sinh vật. Nếu các giới hạn hành động bị vượt quá hoặc phát hiện có xu hướng vượt quá giới hạn cảnh báo, cần phải điều tra và có các biện pháp khắc phục như đã mô tả trong qui trình thao tác.

**4.11** Nhà sản xuất lựa chọn các cấp độ sạch quy định trong từ mục 4.12 đến 4.20 cần căn cứ vào bản chất của các qui trình sản xuất được thực hiện và dựa trên việc thẩm định được thực hiện (ví dụ: thử nghiệm media fills vô trùng hoặc các mô phỏng quy trình khác) để thiết lập thời gian tiến hành một quá trình sản xuất và thời gian đóng lọ tối đa. Việc xác định điều kiện môi trường thích hợp cho khu vực sản xuất và giới hạn thời gian phải dựa trên các kết quả thu được về mức độ nhiễm vi sinh vật.

### ***Các sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối***

**4.12** Các thành phần và phần lớn các sản phẩm phải được pha chế trong điều kiện ít nhất là cấp độ sạch D nhằm giảm thiểu số lượng vi sinh vật và tiểu phân, để thích hợp cho việc lọc và tiệt trùng. Khi sản phẩm có nguy cơ bất thường về nhiễm vi sinh vật, (ví dụ: do sản phẩm có đặc tính tạo thuận lợi cho sự phát triển của vi sinh vật, hoặc sản phẩm được giữ trong một thời gian dài trước khi tiệt trùng, hoặc không được chế biến trong các bình kín), sản phẩm thường phải được pha chế trong môi trường sạch cấp độ C.

**4.13** Quá trình đóng lọ những sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối thường phải được thực hiện ở môi trường sạch cấp độ C trở lên.

**4.14** Khi sản phẩm có nguy cơ bất thường về ô nhiễm từ môi trường (vì quá trình đóng lọ chậm hoặc bao bì có miệng rộng, hoặc cần thiết phải để hở trong vài giây trước khi đóng nút), quá trình đóng lọ phải được thực hiện trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh phải là cấp độ C trở lên.

**4.15** Quá trình pha chế và đóng lọ thuốc mỡ, kem, hỗn dịch và nhũ dịch thường phải được tiến hành ở môi trường sạch cấp độ C trước khi sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng.

### ***Pha chế vô trùng***

**4.16** Các thành phần bao bì sau khi rửa phải được xử lý ở môi trường sạch cấp độ D trở lên. Quá trình xử lý nguyên liệu ban đầu vô trùng và các thành phần khác phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B, trừ khi sau đó các thành phần này sẽ được tiệt trùng hoặc được lọc qua màng lọc có khả năng giữ lại vi sinh vật.

**4.17** Việc pha chế các dung dịch cần lọc tiệt trùng trong quá trình sản xuất, phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ C (trừ khi sử dụng một hệ thống kín, có thể cân nhắc lựa chọn cấp sạch C hoặc D). Nếu không được lọc tiệt trùng (do đó cần thao tác vô trùng), quá trình pha chế nguyên liệu và sản phẩm phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A, với môi trường xung quanh là cấp độ B.

**4.18** Quá trình xử lý và đóng lọ các sản phẩm được pha chế vô trùng, cũng như việc xử lý các thiết bị vô trùng để hở phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B.

**4.19** Trước khi quá trình đóng nút hoàn thành, việc di chuyển các sản phẩm còn để hở, như trong chế biến bột đông khô, phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B hoặc trong các khay hàn kín trong môi trường sạch cấp độ B.

**4.20** Quá trình pha chế và đóng lọ các thuốc mỡ, kem, hỗn dịch và nhũ dịch vô trùng phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B khi sản phẩm bị để hở và không được lọc sau đó.

### ***Chế biến***

**4.21** Cần thận trọng để giảm đến mức tối thiểu việc gây nhiễm cho sản phẩm trong tất cả các công đoạn sản xuất, kể cả các công đoạn trước khi tiệt trùng.

**4.22** Nhìn chung, không được sản xuất hoặc đóng lọ các chế phẩm có chứa vi sinh vật sống trong cùng khu vực dùng để chế biến các dược phẩm khác. Tuy nhiên, nếu nhà sản xuất có thể chứng minh và thẩm định việc cách ly và khử nhiễm khuẩn vi sinh vật sống hiệu quả, việc sản xuất nhiều mặt hàng trên cùng dây chuyền này có thể được chấp nhận. Vắc xin

có chứa vi sinh vật đã chết hoặc dịch chiết vi khuẩn có thể được đóng lọ trong cùng nhà xưởng với các sản phẩm vô trùng khác nếu quy trình bất hoạt đã được thẩm định.

Khi dây chuyền sản xuất nhiều sản phẩm được dùng để sản xuất các sản phẩm vô trùng chứa vi sinh vật sống, chung với các sản phẩm vô trùng khác, nhà sản xuất cần phải chứng minh và thẩm định việc khử nhiễm hiệu quả đối với vi sinh vật sống đó, và cần thận trọng để giảm đến mức tối thiểu việc gây nhiễm cho sản phẩm.

**4.23** Việc thẩm định quy trình sản xuất vô trùng phải bao gồm cả việc mô phỏng quy trình sản xuất bằng cách sử dụng môi trường dinh dưỡng (media fill). Việc lựa chọn môi trường dinh dưỡng phải dựa vào dạng bào chế của sản phẩm, tính đặc hiệu, độ trong, nồng độ và tính thuận tiện cho việc tiệt trùng môi trường dinh dưỡng

**4.24** Các thực nghiệm mô phỏng quy trình phải càng giống càng tốt so với các giai đoạn sản xuất vô trùng thường quy, trừ khi việc này có thể tạo nguy cơ gây nhiễm khuẩn và phải bao gồm tất cả các công đoạn sản xuất quan trọng.

**4.25** Các thực nghiệm mô phỏng quy trình phải được tiến hành như là một phần của việc thẩm định bằng cách tiến hành 3 phép thực nghiệm mô phỏng liên tiếp. Các thực nghiệm mô phỏng quy trình phải được lặp lại ở những khoảng thời gian xác định, và sau bất kỳ một thay đổi đáng kể nào về hệ thống làm nóng, thông gió, và điều hòa không khí (HVAC), thiết bị máy móc và qui trình. Thực nghiệm mô phỏng quy trình phải bao gồm các hoạt động và những can thiệp xảy ra trong sản xuất thường qui cũng như những điều kiện xấu nhất có thể xảy ra. Thực nghiệm mô phỏng quy trình phải mang tính đại diện cho mỗi ca và sự đổi ca để mô tả được đặc thù của các quy trình và sự biến đổi theo thời gian.

**4.26** Phải sử dụng đủ số lượng đơn vị đóng cho media-fill để đảm bảo đánh giá là có giá trị. Đối với các lô nhỏ, số lượng đơn vị đóng phải tối thiểu bằng kích cỡ của lô sản phẩm. Kết quả hướng đến là phải không có sự phát triển nào của vi sinh vật, và áp dụng theo nguyên tắc sau:

- Khi đóng dưới 5000 đơn vị: không được phát hiện một đơn vị nào bị nhiễm khuẩn.
- Khi đóng gói từ 5 000 - 10 000 đơn vị:
  - + Nếu có một đơn vị bị nhiễm vi sinh, cần phải tiến hành điều tra và xem xét việc lặp lại media-fill một lần nữa.
  - + Nếu có hai đơn vị bị nhiễm vi sinh, cần phải tiến hành điều tra, xem xét nguyên nhân và việc lặp lại media-fill.
- Khi đóng gói trên 10 000 đơn vị:
  - + Nếu có một đơn vị bị nhiễm vi sinh, cần phải tiến hành điều tra.
  - + Nếu có hai đơn vị bị nhiễm vi sinh, cần phải tiến hành điều tra, xem xét nguyên nhân và việc lặp lại media-fill.

**4.27** Khi thực nghiệm mô phỏng quy trình với bất kỳ cỡ mẫu nào, sự cố nhiễm vi sinh cách quãng là dấu hiệu của mức độ nhiễm khuẩn nhẹ và cần phải tiến hành điều tra. Việc

điều tra các sự cố nhiễm vi sinh trên diện rộng nên tính đến khả năng ảnh hưởng của các lô sản xuất kể từ lần media-fill trước đó.

**4.28** Phải chú ý đảm bảo rằng bất cứ hoạt động thẩm định nào cũng không được ảnh hưởng bất lợi đến quá trình sản xuất.

**4.29** Nguồn nước, thiết bị xử lý nước và nước đã xử lý phải được theo dõi thường xuyên về mặt ô nhiễm chất hoá học, vi sinh và nội độc tố để đảm bảo nước đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng. Phải lưu hồ sơ các kết quả theo dõi và các biện pháp khắc phục đã được thực hiện.

**4.30** Cần hạn chế đến mức tối đa các hoạt động trong khu vực sạch, đặc biệt khi đang thực hiện các thao tác vô trùng, và việc di chuyển của nhân viên vận hành phải được kiểm soát và theo một nguyên tắc nhất định để tránh việc thải ra quá mức các tiểu phân và các sinh vật do thao tác quá mạnh. Nhân viên nên tránh tối đa có thể việc có mặt ở khu vực cấp sạch A. Nhiệt độ và độ ẩm tại khu vực sạch không nên quá cao để tránh gây khó chịu cho nhân viên do tính chất của trang phục bảo hộ đồng thời cũng tránh nguy cơ nhiễm khuẩn do con người gây ra.

**4.31** Phải giảm đến mức tối thiểu sự hiện diện của các bao bì và nguyên liệu có thể tạo ra sợi trong khu vực sạch và phải tránh triệt để các thành phần này khi các thao tác vô trùng đang được thực hiện.

**4.32** Sau khi đã được làm vệ sinh, các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm, và thiết bị phải được xử lý sao cho tránh được sự tái nhiễm. Cần thể hiện rõ tình trạng xử lý của các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm và thiết bị.

**4.33** Khoảng thời gian từ lúc rửa đến lúc làm khô và đến lúc tiệt trùng của các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm và thiết bị, cũng như khoảng thời gian từ lúc tiệt trùng đến khi sử dụng, phải càng ngắn càng tốt và có giới hạn phù hợp với điều kiện bảo quản đã được thẩm định.

**4.34.** Khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu pha chế dung dịch và thời điểm tiệt trùng hoặc lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn phải càng ngắn càng tốt. Phải qui định khoảng thời gian tối đa cho phép đối với từng sản phẩm, có tính đến thành phần của thuốc và phương pháp bảo quản được qui định.

**4.35** Bất kỳ một chất khí nào được sử dụng để súc vào dung dịch hoặc để bảo quản sản phẩm đều phải được lọc qua lọc tiệt trùng.

**4.36** Phải theo dõi mức độ nhiễm vi sinh vật của sản phẩm trước khi tiệt trùng. Phải có giới hạn về mức độ tạp nhiễm của sản phẩm ngay trước khi tiệt trùng, vì giới hạn này có liên quan đến hiệu quả của phương pháp tiệt trùng được sử dụng. Việc đánh giá mức độ nhiễm vi sinh vật phải được tiến hành theo từng lô kể cả với sản phẩm đóng gói vô trùng hay tiệt trùng cuối. Khi sử dụng các thông số tiệt trùng cuối sản phẩm ở mức overkill, việc đánh giá mức độ nhiễm vi sinh vật có thể thực hiện theo một tấn suất phù hợp. Đối với việc xuất xưởng parametric (không chờ có kết quả kiểm tra vô trùng), việc đánh giá mức độ

nhiễm vi sinh vật phải thực hiện theo từng lô và được coi là một thử nghiệm in-process. Nếu có thể, mức độ nhiễm nội độc tố cũng cần được giám sát. Tất cả các dung dịch, đặc biệt là dung dịch tiêm truyền có dung tích lớn, phải được lọc qua màng lọc giữ lại vi sinh vật, nếu có thể thì được lọc ngay trước khi đóng lọ.

**4.37** Các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm, thiết bị và bất kỳ các vật dụng cần thiết nào khác trong khu vực sạch, nơi các thao tác vô trùng đang được thực hiện, đều phải được tiệt trùng và nếu có thể, phải được đưa vào khu vực sạch qua thiết bị tiệt trùng hai cửa gắn trong tường. Trong một số trường hợp, có thể chấp nhận các cách thức khác để ngăn ngừa việc đưa các tạp nhiễm vào khu vực này.

**4.38** Cần phải thẩm định hiệu quả của bất kỳ một qui trình sản xuất mới nào và việc thẩm định phải được lặp lại theo định kỳ hoặc khi có bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào về qui trình sản xuất hoặc máy móc thiết bị.

## 5. Tiệt trùng

**5.1** Đối với sản phẩm vô trùng, tốt nhất nên tiệt trùng sản phẩm bằng nhiệt ở công đoạn cuối khi sản phẩm đã được đóng gói vào bao bì cuối cùng. Khi không thể tiến hành tiệt trùng ở công đoạn cuối bằng nhiệt do sự không bền vững của công thức, hoặc sự không tương thích của bao bì sản phẩm (ví dụ như lọ bao bì thuốc nhũ mắt bằng plastic), cần quyết định sử dụng một phương pháp thay thế để tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng sau khi đã lọc và/hoặc chế biến vô trùng.

**5.2** Có thể thực hiện quá trình tiệt trùng bằng cách sử dụng nhiệt ẩm hoặc nhiệt khô, bằng cách chiếu phóng xạ với bức xạ ion hoá (lưu ý rằng chiếu tia cực tím thường không phải là phương pháp được chấp nhận để tiệt trùng), bằng khí ethylen oxid (hoặc các khí có tác dụng tiệt khuẩn thích hợp khác), hoặc bằng phương pháp lọc, tiếp theo là quá trình đóng lọ vô trùng vào bao bì cuối đã được tiệt trùng. Mỗi phương pháp có các ưu điểm và nhược điểm riêng. Nếu thực tế có thể áp dụng được nên chọn phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt. Trong bất kỳ trường hợp nào, quá trình tiệt trùng phải tuân theo giấy phép sản xuất và lưu hành sản phẩm.

**5.3** Phải giảm đến mức tối thiểu sự nhiễm khuẩn của nguyên liệu ban đầu, và mức độ nhiễm vi sinh vật của nguyên liệu phải được kiểm tra trước khi tiệt trùng. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu phải có các yêu cầu về vi sinh vật, nếu quá trình theo dõi cho thấy điều này là cần thiết.

**5.4** Tất cả các quy trình tiệt trùng đều phải được thẩm định. Cần đặc biệt chú ý khi phương pháp tiệt trùng được sử dụng không theo được điển hoặc các tiêu chuẩn quốc gia hoặc khi được sử dụng để tiệt trùng chế phẩm không phải là dung dịch nước hoặc dung dịch dầu đơn giản, ví dụ như hỗn dịch keo.

**5.5** Trước khi đưa vào sử dụng bất cứ quy trình tiệt trùng nào, cần chứng minh sự phù hợp của quy trình đối với sản phẩm, và tính hiệu quả của quy trình để đạt được các điều

kiện tiệt trùng mong muốn tại tất cả các vị trí trong buồng hấp, sử dụng các phép đo vật lý hoặc chỉ thị sinh học, nếu thích hợp. Hiệu lực của phương pháp phải được đánh giá lại theo một lịch cụ thể, ít nhất là hàng năm, và bất cứ khi nào có những thay đổi đáng kể về máy móc thiết bị. Kết quả của việc đánh giá phải được lưu hồ sơ.

**5.6** Để quá trình tiệt trùng có hiệu quả, toàn bộ các nguyên vật liệu phải được xử lý theo yêu cầu; và để đảm bảo được điều này, phương pháp xử lý phải được xây dựng thích hợp.

**5.7** Các chỉ thị sinh học chỉ nên được xem là phương pháp bổ sung để theo dõi quá trình tiệt trùng. Chỉ thị sinh học phải được bảo quản và sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất, chất lượng của chúng phải được kiểm tra bằng các kiểm soát dương tính. Nếu chỉ thị sinh học được sử dụng, phải hết sức thận trọng để tránh sự nhiễm khuẩn lây lan từ các chỉ thị này vào sản phẩm.

**5.8** Cần có các biện pháp rõ ràng để phân biệt các sản phẩm chưa được tiệt trùng với các sản phẩm đã được tiệt trùng. Mỗi thùng, khay, hoặc đồ đựng sản phẩm, hoặc thành phần của sản phẩm, phải được dán nhãn rõ ràng với tên, số lô, và các dấu hiệu chỉ ra đã tiệt trùng hay chưa tiệt trùng. Các chỉ thị như băng nôi hấp (autoclave tape) có thể được sử dụng khi thích hợp để chỉ ra lô sản phẩm (hoặc mẻ) đã trải qua giai đoạn tiệt trùng hay chưa, tuy nhiên các chỉ thị này không đưa ra được bằng chứng đáng tin cậy rằng lô sản phẩm đã thực sự tiệt trùng.

**5.9** Kiểu tải cho mỗi quy trình tiệt trùng phải được thiết lập và thẩm định.

**5.10** Phải có hồ sơ ghi chép cho mỗi lần tiệt trùng. Hồ sơ này phải được phê duyệt khi thực hiện quy trình xem xét cho xuất xưởng lô sản phẩm.

## 6. Tiệt trùng sản phẩm cuối

### *Tiệt trùng bằng nhiệt*

**6.1** Mỗi chu kỳ tiệt trùng bằng nhiệt phải được ghi chép bằng các phương tiện có độ đúng và độ chính xác thích hợp, thí dụ trên biểu đồ thời gian/nhiệt độ với thang chia có tỷ lệ thích hợp. Nhiệt độ phải được ghi lại bằng đầu dò nhiệt đặt ở vị trí có nhiệt độ thấp nhất của khối sản phẩm hoặc của khoang thiết bị tiệt trùng, vị trí này phải được xác định trong khi thẩm định quy trình tiệt trùng. Nhiệt độ nên được so sánh với một đầu dò nhiệt độc lập khác được đặt tại cùng vị trí. Phải có hồ sơ tiệt trùng cho mỗi lần tiệt trùng và phải được phê duyệt như một phần của quy trình xuất xưởng lô sản phẩm. Các chỉ thị hoá học hoặc sinh học cũng có thể được sử dụng, nhưng không thay thế được cách kiểm soát vật lý.

**6.2** Phải có một khoảng thời gian đủ dài để toàn bộ khối sản phẩm trong thiết bị tiệt trùng đạt tới nhiệt độ yêu cầu trước khi thời gian tiệt trùng bắt đầu được tính. Khoảng thời gian này phải được xác định cho mỗi loại sản phẩm cần tiệt trùng.

**6.3** Sau mỗi pha có nhiệt độ cao của chu kỳ tiệt trùng bằng nhiệt, cần thận trọng tránh việc sản phẩm đã được tiệt trùng bị tái nhiễm trong quá trình làm nguội. Bất kỳ dung dịch hoặc khí làm nguội nào có tiếp xúc với sản phẩm đều phải được tiệt trùng.

### ***Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm***

**6.4** Cả nhiệt độ và áp suất đều được sử dụng để theo dõi quá trình tiệt trùng. Thiết bị điều khiển nhiệt độ thường phải độc lập với thiết bị giám sát, và biểu đồ theo dõi. Khi sử dụng hệ thống theo dõi và kiểm soát tự động, chúng cần phải được thẩm định để đảm bảo các yêu cầu quan trọng được đáp ứng. Lỗi của hệ thống hoặc quy trình sấy phải được hệ thống ghi lại và được biểu hiện cho người vận hành được biết. Nhiệt độ đọc từ các chỉ thị nhiệt độc lập này phải được thường xuyên kiểm tra đối chiếu với thiết bị ghi biểu đồ trong suốt thời gian tiệt trùng. Đối với các thiết bị tiệt trùng có một ống thoát nước ở đáy của buồng tiệt trùng, cũng cần thiết phải ghi lại nhiệt độ ở vị trí này trong suốt thời gian tiệt trùng. Phải tiến hành phép thử độ kín của buồng tiệt trùng một cách thường xuyên, nếu pha chân không là một phần của chu kỳ tiệt trùng.

**6.5** Ngoại trừ các sản phẩm được đóng vào chai, lọ hàn kín, các vật phẩm cần tiệt trùng phải được bao gói trong một loại vật liệu cho phép không khí thoát ra và hơi nước thấm vào nhưng ngăn ngừa được sự tái nhiễm sau khi tiệt trùng. Có thể sử dụng các hộp sấy bằng thép không gỉ cho việc hấp ướt, chúng được thiết kế đặc biệt cho phép hơi đi vào và không khí thoát ra. Tất cả các phần của khối sản phẩm phải tiếp xúc với nước hoặc hơi nước bão hòa ở nhiệt độ yêu cầu trong khoảng thời gian quy định.

**6.6** Cần cẩn thận để đảm bảo rằng hơi nước được sử dụng để tiệt trùng có chất lượng thích hợp (cần kiểm tra chỉ tiêu hóa học, vi sinh và nội độc tố của nước ngưng tụ và kiểm tra chỉ tiêu vật lý của hơi nước (như là độ khô, độ quá nhiệt và các khí không ngưng tụ), và không chứa các chất phụ gia ở mức có thể gây ô nhiễm cho sản phẩm hoặc thiết bị. Hơi dùng để tiệt khuẩn phải được kiểm tra thường xuyên.

### ***Tiệt trùng bằng nhiệt khô***

**6.7** Tiệt trùng bằng nhiệt khô thích hợp đối với các sản phẩm lỏng không phải là nước, hoặc sản phẩm bột khô.

Quy trình tiệt trùng được sử dụng phải đảm bảo sự lưu chuyển của không khí trong buồng tiệt trùng và áp suất dương được duy trì để ngăn không khí không vô trùng đi vào. Không khí nếu được cung cấp, cần được lọc qua màng lọc giữ lại vi khuẩn (Vd màng lọc HEPA). Nếu dự định sử dụng phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt khô để loại bỏ các chất nhiễm khuẩn thì khi thẩm định quy trình phải thực hiện thêm các thử nghiệm thách thức có sử dụng nội độc tố.

### ***Tiệt trùng bằng bức xạ***

**6.8** Tiệt trùng bằng bức xạ được sử dụng chủ yếu để tiệt trùng các sản phẩm, nguyên liệu nhạy cảm với nhiệt. Nhiều dược phẩm và một số vật liệu bao bì nhạy cảm với bức xạ, do

đó, phương pháp này chỉ được phép sử dụng khi thực nghiệm đã khẳng định là bức xạ không có tác động phá hủy sản phẩm. Bức xạ tia cực tím không được chấp nhận để tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng.

**6.9** Nếu quá trình tiệt trùng bằng bức xạ được tiến hành bởi nhà hợp đồng bên ngoài, nhà sản xuất phải bảo đảm các yêu cầu ở phần 6.8 được đáp ứng và qui trình tiệt trùng đã được thẩm định.

**6.10** Trong quá trình tiệt trùng, phải đo liều bức xạ. Để làm được điều này, thiết bị đo bức xạ phải độc lập đối với tỷ lệ liều bức xạ và phải cung cấp những phép đo định lượng liều bức xạ được tiếp nhận bởi sản phẩm. Thiết bị đo bức xạ phải được đưa vào trong buồng tiệt trùng với số lượng đủ, và đặt gần nhau để đảm bảo rằng luôn luôn có một thiết bị đo bức xạ trong buồng tiệt trùng. Nếu sử dụng thiết bị đo bức xạ bằng nhựa chỉ được sử dụng trong một thời gian giới hạn trước khi cần hiệu chuẩn lại. Độ hấp thụ bằng thiết bị đo bức xạ phải được đọc ngay sau khi được chiếu xạ. Các chỉ thị sinh học chỉ nên được sử dụng như một kiểm tra bổ sung. Các đĩa màu nhạy cảm với bức xạ được sử dụng để phân biệt giữa các bao bì đã được chiếu xạ và bao bì chưa chiếu xạ; chúng không phải là các chỉ thị cho thấy quá trình tiệt trùng đã thành công. Các thông tin thu được phải được đưa vào hồ sơ lô.

**6.11** Quá trình thẩm định phải đảm bảo rằng đã xem xét đến ảnh hưởng của sự thay đổi về tỷ trọng của bao bì.

**6.12** Quá trình xử lý phải tránh việc nhầm lẫn giữa các vật liệu đã được chiếu xạ và chưa chiếu xạ. Mỗi bao gói phải mang một chỉ thị nhạy cảm với bức xạ để cho thấy chúng đã được chiếu xạ hay chưa.

**6.13** Tổng liều bức xạ cần được chiếu trong một khoảng thời gian xác định trước.

### ***Tiệt trùng bằng khí gas và xông hơi***

**6.14** Tiệt trùng bằng khí gas và xông hơi chỉ được sử dụng đối với các sản phẩm mà không có phương pháp thay thế nào thích hợp.

**6.15** Các khí và chất xông khác nhau được sử dụng để tiệt trùng (Vd: ethylen oxid, hơi ôxy già). Ethylen oxid chỉ được sử dụng khi không có phương pháp nào khác khả thi hơn. Trong khi thẩm định qui trình, cần phải chứng minh rằng, chất khí không làm hỏng sản phẩm, những điều kiện và thời gian cho phép để loại bỏ khí có thể làm giảm các khí cặn và sản phẩm phản ứng đến giới hạn chấp nhận được đối với loại sản phẩm và vật liệu được tiệt trùng. Những giới hạn này phải được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

**6.16** Sự tiếp xúc trực tiếp giữa khí và vi sinh vật là đặc biệt cần thiết; vì thế cần thận trọng tránh sự hiện diện của sinh vật bị bao kín trong các sản phẩm như các tinh thể hoặc protein khô. Tính chất và số lượng của bao bì đóng gói có thể ảnh hưởng đáng kể đến quá trình tiệt trùng.

**6.17** Trước khi tiếp xúc với khí, vật liệu phải được để cân bằng về độ ẩm và nhiệt độ yêu cầu của quy trình. Yêu cầu này phải được cân đối với nhu cầu thu ngắn thời gian chờ trước khi tiệt trùng.

**6.18** Mỗi chu kỳ tiệt trùng phải được theo dõi bằng chỉ thị sinh học thích hợp, bằng cách sử dụng một số lượng thích hợp các mẫu thử phân bố khắp buồng tiệt trùng. Những thông tin thu được phải được đưa vào hồ sơ lô.

**6.19** Các chỉ thị sinh học phải được bảo quản và sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất, và hiệu năng của chúng phải được kiểm tra lại bằng các mẫu chứng dương.

**6.20** Đối với mỗi chu kỳ tiệt trùng, phải có hồ sơ ghi lại thời gian cần thiết để hoàn thành chu kỳ, áp suất, nhiệt độ, và độ ẩm trong buồng tiệt trùng trong suốt quá trình tiệt trùng và nồng độ của khí. Áp suất và nhiệt độ phải được ghi thành biểu đồ trong suốt chu kỳ tiệt trùng. Các biểu đồ này phải kèm với hồ sơ lô.

**6.21** Sau khi tiệt trùng, khối sản phẩm đã tiệt trùng phải được bảo quản trong điều kiện thông thoáng một cách có kiểm soát để nồng độ của khí cạn và các sản phẩm phản ứng giảm đến mức cho phép. Quá trình này phải được thẩm định.

## 7. Chế biến vô trùng và tiệt trùng bằng phương pháp lọc

**7.1** Mục đích của việc chế biến vô trùng là để duy trì sự vô trùng của một sản phẩm được pha trộn từ các thành phần, mỗi thành phần này đã được tiệt trùng bởi một trong các phương pháp tiệt trùng nêu trên (xem phần 5 và 6).

**7.2** Điều kiện tiến hành thao tác phải đảm bảo tránh được sự nhiễm vi sinh vật.

**7.3** Nhằm duy trì sự vô trùng của các thành phần và của sản phẩm trong quá trình chế biến vô trùng, cần đặc biệt chú ý:

- môi trường sản xuất;
- nhân viên;
- các bề mặt quan trọng;
- sự vô trùng của bao bì/nút và các quá trình vận chuyển;
- thời gian lưu giữ tối đa của sản phẩm trước khi đóng lọ; và
- lọc vô trùng.

**7.4** Một số dung dịch và chất lỏng không thể tiệt trùng được trong bao gói cuối cùng, có thể được lọc qua lọc vô trùng với kích thước lỗ lọc là 0,22 micromet (hoặc nhỏ hơn), hoặc bằng lọc tối thiểu tương đương về khả năng giữ lại vi sinh vật, rồi đóng vào bao bì đã được tiệt trùng từ trước. Các loại lọc này có thể loại bỏ được vi khuẩn và nấm, nhưng không loại bỏ được tất cả các vi rút và mycoplasma. Cần xem xét việc phối hợp qui trình lọc với xử lý bằng nhiệt ở mức độ thích hợp. Nếu có thể tiệt trùng được trong bao gói cuối cùng của sản phẩm, việc chỉ sử dụng biện pháp lọc tiệt trùng không được chấp nhận là đủ hiệu lực. Trong các phương pháp tiệt trùng hiện nay, tiệt trùng bằng hơi nước được ưa tiên hơn.

**7.5** Do có thêm các nguy cơ tiềm ẩn của phương pháp lọc khi so sánh với các qui trình tiệt trùng khác, tốt nhất nên sử dụng lọc hai lớp hoặc lọc lần hai qua lọc có khả năng giữ lại vi khuẩn ngay trước khi đóng lọ. Lọc tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng phải được tiến hành càng gần thời điểm đóng lọ càng tốt.

**7.6** Cần làm giảm đến mức tối thiểu (thực tế là bằng không) tính chất nhả sợi của màng lọc. Trong bất cứ trường hợp nào cũng không được sử dụng màng lọc chứa amiăng.

**7.7** Tính toàn vẹn của màng lọc phải được kiểm tra trước khi sử dụng và ngay sau khi sử dụng bằng phương pháp thích hợp như điểm sỏi bọt, dòng khuếch tán hoặc đo chênh lệch áp suất. Thời gian cần thiết để lọc một thể tích đã biết của dung dịch bán thành phẩm và chênh lệch áp suất trước và sau màng lọc phải được xác định trong quá trình thẩm định qui trình, bất cứ sự sai lệch đáng kể nào so với các giá trị đó đều phải được ghi lại và điều tra nguyên nhân. Các kết quả kiểm tra phải được ghi lại vào hồ sơ lô. Tính toàn vẹn của màng lọc khí gas và không khí ở các vị trí quan trọng cần được khẳng định sau khi sử dụng. Sự toàn vẹn của các màng lọc khác phải được khẳng định sau các khoảng thời gian sử dụng thích hợp. Cần xem xét tăng cường theo dõi tính toàn vẹn của màng lọc trong các quá trình sản xuất có liên quan đến các điều kiện khắc nghiệt như có sự lưu chuyển của dòng không khí có nhiệt độ cao.

**7.8** Không sử dụng cùng một lọc trong thời gian kéo dài hơn 1 ngày làm việc trừ phi việc sử dụng như vậy đã được thẩm định.

**7.9** Màng lọc không được làm ảnh hưởng đến sản phẩm do lấy đi hoạt chất hoặc do thải các chất lạ vào sản phẩm.

## 8. Isolator

**8.1** Việc sử dụng kỹ thuật *isolator* nhằm hạn chế sự can thiệp của con người trong khu vực chế biến có thể giảm đáng kể nguy cơ nhiễm vi sinh vật từ môi trường vào sản phẩm được chế biến vô trùng. Có thể thiết kế các thiết bị *isolator* và các thiết bị vận chuyển theo nhiều cách khác nhau. *Isolator* và môi trường nền phải được thiết kế sao cho đáp ứng được yêu cầu chất lượng không khí của từng khu vực. *Isolator* được chế tạo từ nhiều vật liệu khác nhau và ít nhiều dễ dẫn đến thủng, rò rỉ. Thiết bị vận chuyển có thể có nhiều thiết kế đa dạng, từ cửa đơn đến cửa đôi hoặc hệ thống kín hoàn toàn kết hợp với các cơ chế tiệt trùng.

**8.2** Việc vận chuyển nguyên liệu ra vào *isolator* là một trong những nguồn nguy cơ gây nhiễm cao nhất. Nhìn chung, khu vực bên trong *isolator* là khu vực dành cho các thao tác có nguy cơ cao, mặc dù phải thừa nhận rằng dòng khí một chiều có thể không tồn tại trong vùng thao tác của tất cả các *isolator* và thiết bị vận chuyển.

**8.3** Yêu cầu xếp loại cấp sạch không khí cho môi trường nền phụ thuộc vào thiết kế của *isolator* và tính ứng dụng của nó. Các khu vực này phải được kiểm soát không khí và đối với chế biến vô trùng, yêu cầu tối thiểu là cấp sạch D.

**8.4** *Isolator* chỉ được sử dụng sau khi đã được thẩm định đúng. Thẩm định phải tính đến tất cả các yếu tố quan trọng của kỹ thuật *isolator*, ví dụ như chất lượng khí bên trong và bên ngoài (nền) *isolator*, việc vệ sinh *isolator*, quy trình vận chuyển và độ kín của *isolator*.

**8.5** Phải tiến hành kiểm tra thường kỳ và phải bao gồm việc kiểm tra độ rò rỉ của *isolator* và hệ thống gắng/tay áo.

## 9. Kỹ thuật Thổi / đóng / hàn (Blow / Fill / Seal)

**9.1** Thiết bị thổi/dóng/hàn là loại máy tự động được thiết kế để trong một thao tác liên hoàn, cho phép bao bì được tạo hình từ hạt nhựa nóng chảy, được đóng lọ rồi hàn kín. Thiết bị thổi/dóng/hàn sử dụng trong chế biến vô trùng được trang bị air shower đạt cấp sạch A, phải được đặt trong khu vực đạt cấp sạch ít nhất là C, với điều kiện phải sử dụng quần áo cho cấp sạch A và B. Môi trường nền phải đạt các yêu cầu về giới hạn vi sinh và tiểu phân trong trạng thái tĩnh, còn trong trạng thái hoạt động chỉ cần đạt về giới hạn vi sinh. Thiết bị thổi/dóng/hàn sử dụng cho sản xuất sản phẩm được tiệt trùng cuối phải đặt trong môi trường nền tối thiểu là cấp sạch D.

**9.2** Do đây là một kỹ thuật đặc biệt, nên cần đặc biệt lưu ý đến những điểm tối thiểu như sau:

- thiết kế thiết bị và thẩm định;
- thẩm định và khả năng tái lập của quy trình vệ sinh tại chỗ và tiệt trùng tại chỗ;
- môi trường nền nơi đặt thiết bị;
- đào tạo nhân sự và quần áo bảo hộ; và
- các can thiệp trong vùng trọng yếu của thiết bị bao gồm bất kỳ thao tác lắp ráp nào trước khi bắt đầu đóng lọ.

## 10. Nhân sự

**10.1** Chỉ một số lượng tối thiểu nhân viên cần thiết được có mặt trong khu vực sạch; điều này đặc biệt quan trọng khi đang tiến hành các thao tác vô trùng. Nếu được, việc thanh tra, và kiểm soát phải được tiến hành từ bên ngoài các khu vực này.

**10.2** Tất cả nhân viên (kể cả những người làm vệ sinh và bảo dưỡng máy móc) làm việc trong khu vực sạch phải được đào tạo ban đầu và thường xuyên về các qui định liên quan đến việc sản xuất đúng đắn các sản phẩm vô trùng, bao gồm cả tiêu chuẩn vệ sinh và các kiến thức cơ bản về vi sinh vật. Các nhân viên bên ngoài chưa được đào tạo như vậy (Vd: những nhân viên hợp đồng về xây dựng, bảo dưỡng) nếu cần phải vào các khu vực sạch, phải được hướng dẫn và giám sát một cách đặc biệt.

**10.3** Các nhân viên vừa tham gia vào quá trình thao tác với các nguyên liệu có nguồn gốc động vật hoặc nuôi cấy các vi sinh vật khác với các nguyên liệu, vi sinh vật đang được sử dụng trong quá trình sản xuất hiện hành sẽ không được phép đi vào khu vực sản xuất sản phẩm vô trùng trừ khi đã trải qua quá trình khử nhiễm rất cẩn thận.

**10.4** Các tiêu chuẩn cao về vệ sinh cá nhân và cấp độ sạch là thiết yếu, và các nhân viên tham gia quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng phải được hướng dẫn để báo cáo về bất cứ điều kiện sức khoẻ nào, có thể dẫn đến việc thải ra một số lượng hoặc chủng loại bất thường các chất gây nhiễm; phải định kỳ tiến hành kiểm tra sức khoẻ để phát hiện các bệnh này. Các biện pháp đối với những người có thể đưa các vi sinh vật nguy hiểm vào sản phẩm phải do người có thẩm quyền quyết định.

**10.5** Việc thay trang phục và tắm rửa phải theo một qui trình bằng văn bản nhằm hạn chế tối đa sự nhiễm của quần áo mặc trong khu vực sạch, hoặc việc mang các chất gây nhiễm vào khu vực sạch. Trang phục và chất lượng trang phục phải phù hợp với quá trình sản xuất và cấp độ sạch của khu vực làm việc. Trang phục phải được mặc theo cách thức nhằm bảo vệ sản phẩm khỏi sự ô nhiễm.

**10.6** Quần áo bên ngoài không được đưa vào khu vực thay trang phục dẫn đến phòng cấp sạch B và C. Các nhân viên làm việc ở khu vực cấp sạch A/B phải được trang bị quần áo bảo hộ được vô trùng sạch (tiệt trùng hoặc vệ sinh hợp lý) cho mỗi ca làm việc. Găng tay phải được khử trùng thường xuyên trong quá trình thao tác. Găng tay và khẩu trang phải được thay ít nhất sau mỗi ca làm việc. Công nhân vận hành làm việc ở khu vực sạch A và B phải đeo kính bảo hộ sạch.

**10.7** Không được mang đồng hồ đeo tay, đồ trang sức và dùng mỹ phẩm trong khu vực sạch.

**10.8** Đối với mỗi cấp độ sạch, trang phục được yêu cầu như sau:

- Cấp độ D: Tóc và, nếu thích hợp, râu, ria phải được che kín. Phải mặc quần áo bảo hộ và giày hoặc bao giày thích hợp. Phải có các biện pháp thích hợp để tránh bất kỳ sự gây nhiễm nào từ bên ngoài vào khu vực sạch.
- Cấp độ C: Tóc và, nếu thích hợp, râu, ria phải được che kín. Nhân viên phải mang trang phục liền hay quần áo rời, khít ở cổ tay và cổ áo cao, và giày hoặc bao giày thích hợp. Quần áo phải thực sự không thải ra các sợi hoặc tiểu phân.
- Cấp độ A/B: Mũ trùm đầu phải che kín toàn bộ tóc và nếu có thể cả râu và ria. Nhân viên phải mang trang phục liền hay quần áo rời, khít ở cổ tay và cổ áo cao. Mũ trùm đầu phải được lồng vào trong cổ áo. Phải mang khẩu trang để tránh thải, nhả ra các hạt. Phải mang găng tay bằng cao su hoặc nhựa thích hợp, không có bột, được tiệt trùng và ủng đã tiệt trùng hoặc sát khuẩn. Ống quần phải được lồng vào trong ủng và cổ tay áo lồng vào trong găng tay. Quần áo bảo hộ phải thực sự không được thải, nhả ra sợi hoặc tiểu phân và phải giữ lại các tiểu phân nhả ra từ cơ thể.

**10.9** Quần áo sử dụng trong khu vực sạch phải được giặt hoặc làm sạch sao cho quá trình này không đưa thêm vào quần áo các chất gây nhiễm có thể sẽ được nhả ra sau đó. Cần có các phương tiện giặt ủi riêng cho các quần áo loại này. Nếu sợi quần áo bị làm hỏng bởi quá trình giặt hoặc tiệt trùng không thích hợp, có thể làm tăng nguy cơ thải ra các tiểu phân. Các thao tác giặt, tiệt trùng phải theo đúng qui trình thao tác chuẩn.

## 11. Nhà xưởng

**11.1** Nếu được nhà xưởng phải được thiết kế tránh sự ra vào không cần thiết của người giám sát hoặc nhân viên kiểm tra chất lượng. Khu vực sạch cấp độ B phải được thiết kế sao cho tất cả các thao tác có thể được quan sát từ bên ngoài.

**11.2** Trong khu vực sạch, các bề mặt tiếp xúc đều phải trơn, nhẵn, không thấm và không bị rạn nứt nhằm giảm tối đa sự nhả hay tích tụ bụi bặm hoặc vi sinh vật, và cho phép sử dụng lặp đi lặp lại các chất tẩy rửa và sát trùng.

**11.3** Để giảm sự tích tụ bụi bặm và để dễ vệ sinh, không được có các hốc không làm vệ sinh được và giảm tối đa các gờ, giá, tủ, trang thiết bị. Cửa phải được thiết kế cẩn thận để tránh có các khe kẽ không vệ sinh được, vì lý do này, không nên sử dụng cửa trượt. Các cửa cánh nên mở vào phía có áp suất cao hơn và nên được trang bị hệ thống cửa tự đóng. Một số trường hợp ngoại lệ có thể được áp dụng tùy theo môi trường trong và ngoài nhà xưởng, các yêu cầu để đảm bảo an toàn và sức khỏe.

**11.4** Các khe hở của trần nhà phải được hàn kín để tránh sự nhiễm bẩn từ khoảng không phía trên.

**11.5** Các đường ống và các trang bị khác phải được lắp đặt sao cho không tạo ra các hốc, khe, kẽ hở và các bề mặt khó làm vệ sinh. Phải sử dụng các đường ống với các đầu nối sạch và tránh sử dụng ống nối bằng ren.

**11.6** Phải tránh việc đặt bồn rửa và cống thoát nước nếu có thể và phải tránh hoàn toàn trong khu vực sạch cấp độ A/B, nơi tiến hành các thao tác vô trùng. Nếu được lắp đặt, chúng phải được thiết kế, lắp đặt và bảo dưỡng sao cho giảm thiểu được nguy cơ nhiễm vi sinh vật. Chúng phải được gắn các nắp si phong để làm vệ sinh và có khoang trống để ngăn trào ngược. Mọi đường máng thoát ở sàn phải hở, dễ làm vệ sinh và được nối với cống thoát nước bên ngoài khu vực sạch sao cho ngăn ngừa được sự xâm nhập của vi sinh vật.

**11.7** Phòng thay trang phục phải được thiết kế như một chốt gió, và được sử dụng để tách riêng các giai đoạn khác nhau của quá trình thay đồ nhằm giảm tối đa sự nhiễm tiểu phân và vi sinh vật vào quần áo bảo hộ. Phòng thay đồ phải được làm sạch hiệu quả bằng không khí đã qua lọc. Phòng thay đồ ở bước cuối cùng phải cùng cấp độ sạch ở trạng thái nghỉ so với khu vực phòng dẫn đến. Việc sử dụng các phòng thay trang phục riêng biệt khi đi vào và đi ra khỏi khu vực sạch đôi khi là cần thiết. Các thiết bị rửa tay chỉ được trang bị ở bước đầu tiên của phòng thay trang phục.

Không nên có sự thay đổi vượt quá 1 cấp độ sạch giữa chốt gió hoặc đường đi với phòng thay đồ, ví dụ đường đi cấp sạch D có thể dẫn đến chốt gió cấp sạch C, và chốt gió này dẫn đến phòng thay đồ cấp sạch B rồi dẫn đến phòng sạch cấp B. Phòng thay đồ phải có kích thước đủ lớn để dễ dàng thay đồ. Phòng thay đồ phải được trang bị gương để công nhân kiểm tra việc mặc đúng quần áo trước khi rời khỏi phòng thay đồ.

**11.8** Các cửa của chốt gió phải không được mở đồng thời. Phải lắp đặt hệ thống khoá liên hoàn và hệ thống cảnh báo bằng âm thanh hoặc ánh sáng để tránh việc cùng lúc mở nhiều cửa của chốt gió.

**11.9** Phải cung cấp không khí đã được lọc để duy trì áp suất dương và bảo đảm luồng không khí luôn hướng ra khu vực phụ cận có cấp độ sạch thấp hơn trong tất cả các điều kiện thao tác; luồng gió phải có khả năng làm sạch khu vực một cách hiệu quả. Các phòng liền kề có cấp độ sạch khác nhau phải có sự chênh lệch áp suất khoảng 10-15 Pascal (giá trị hướng dẫn). Phải đặc biệt chú ý bảo vệ các khu vực có nguy cơ cao nhất tức là môi trường tiếp xúc trực tiếp với các sản phẩm hở và các thành phần sạch. Những khuyến nghị khác nhau liên quan đến khí cấp, và chênh lệch áp suất có thể được thay đổi khi cần thiết để ngăn sự phát tán của một số tác nhân như các nguyên liệu hoặc sản phẩm gây bệnh, có độc tính cao, chất phóng xạ hoặc chứa virus hoặc vi khuẩn sống. Việc khử nhiễm các trang thiết bị và xử lý không khí thải ra từ khu vực sạch là cần thiết đối với một số thao tác.

**11.10** Phải chứng minh rằng cách thức không khí luân chuyển không có nguy cơ gây nhiễm cho sản phẩm; ví dụ, phải thận trọng để đảm bảo rằng các tiểu phân nhả ra từ người, từ thao tác hoặc từ máy móc không đi vào khu vực có nguy cơ cao đối với sản phẩm.

**11.11** Phải có hệ thống báo động để chỉ ra tình trạng hư hỏng của hệ thống cung cấp khí. Cần gắn một chỉ thị thể hiện chênh lệch áp suất giữa các khu vực sạch khác nhau mà tại đó việc duy trì chênh lệch áp suất là quan trọng, áp suất chênh lệch phải được thường xuyên ghi lại và có báo động khi không đạt.

**11.12** Phải xem xét việc sử dụng các rào cản cơ học để hạn chế việc ra vào không cần thiết tại những khu vực đóng lọ có nguy cơ cao, ví dụ khu vực đóng lọ cấp độ sạch A.

## 12. Thiết bị máy móc

**12.1** Băng chuyền không được đi qua tường ngăn cách khu vực sạch cấp độ A hoặc B và một khu vực chế biến khác có cấp độ sạch thấp hơn trừ phi bản thân băng chuyền cũng được tiệt trùng liên tục (ví dụ trong hầm tiệt trùng).

**12.2** Khi có thể, thiết bị sử dụng trong chế biến sản phẩm vô trùng phải được lựa chọn sao cho chúng có thể được tiệt trùng hữu hiệu bằng hơi nước, bằng nhiệt khô hoặc các phương pháp khác.

**12.3** Nếu có thể, các bộ phận phụ hoặc phụ tùng của thiết bị, phải được thiết kế, và lắp đặt sao cho các thao tác sử dụng, bảo dưỡng và sửa chữa được thực hiện bên ngoài khu vực sạch. Các thiết bị được tháo rời để bảo dưỡng phải được tiệt trùng lại sau khi đã hoàn chỉnh việc tái lắp đặt.

**12.4** Khi việc bảo dưỡng thiết bị được tiến hành trong khu vực sạch, phải sử dụng các dụng cụ sạch, và khu vực sạch phải được làm vệ sinh, tẩy trùng lại, nếu thích hợp, trước khi quá trình sản xuất bắt đầu, nếu những tiêu chuẩn đòi hỏi về độ sạch và/hoặc sự vô trùng không được duy trì trong thời gian tiến hành bảo dưỡng.

**12.5** Tất cả các thiết bị, bao gồm cả các thiết bị tiết trùng, hệ thống lọc không khí và hệ thống xử lý nước, kể cả máy cất nước, đều phải được bảo dưỡng, thẩm định, và theo dõi theo kế hoạch định sẵn; việc chấp nhận cho sử dụng các hệ thống này sau khi bảo dưỡng phải được ghi hồ sơ.

**12.6** Thiết bị xử lý và hệ thống phân phối nước phải được thiết kế, xây dựng và bảo dưỡng để đảm bảo nguồn nước đáng tin cậy và có chất lượng phù hợp. Hệ thống không được hoạt động vượt quá công suất thiết kế. Cần xem xét đưa một chương trình thử nghiệm vào hoạt động bảo dưỡng hệ thống nước. Nước dùng pha tiêm phải được sản xuất, bảo quản và phân phối sao cho tránh được sự phát triển của vi sinh vật, ví dụ bằng cách cho tuần hoàn liên tục ở nhiệt độ trên 70°C hoặc thấp hơn 4°C (8).

## 13. Hoàn thành sản phẩm vô trùng

**13.1** Các bao bì phải được hàn kín theo các phương pháp đã được thẩm định phù hợp. Bao bì hàn kín bằng phương pháp nóng chảy như ống thủy tinh hoặc ống nhựa phải được kiểm tra 100% về độ kín. Mẫu của các bao bì khác phải được kiểm tra về độ kín theo các qui trình thích hợp.

**13.2** Bao bì lọ đóng thuốc vô trùng có nút chưa kín hoàn toàn cho đến khi nắp nhôm được siết vào nút lọ. Do đó, việc siết nắp nhôm phải được tiến hành sớm nhất sau khi đã đóng nắp lọ.

**13.3** Do thiết bị siết nắp nhôm có thể tạo ra một lượng lớn các tiểu phân cơ học, thiết bị phải được đặt ở vị trí tách biệt với hệ thống thoát khí phù hợp.

**13.4** Việc siết nắp nhôm có thể tiến hành như một quá trình chế biến vô trùng sử dụng nắp nhôm đã tiết trùng hoặc như một quá trình đóng gói bên ngoài khu vực vô trùng. Trong trường hợp thứ hai, lọ phải được duy trì trong điều kiện cấp sạch A cho đến khi rời khỏi khu vực chế biến vô trùng, và sau đó các lọ đã đầy nút phải được để trong vùng cấp khí sạch A cho đến khi hoàn thành siết nắp nhôm.

**13.5** Các lọ thiếu nút hoặc bị đóng nút sai phải được loại bỏ trước khi siết nút nhôm. Khi cần có sự can thiệp của công nhân tại khu vực siết nắp nhôm, cần có biện pháp kỹ thuật thích hợp để tránh sự tiếp xúc trực tiếp của con người với các lọ và giảm nhiễm vi sinh vật.

**13.6** Các *RAB* (Restricted access barrier) và các *isolator* có thể sử dụng hiệu quả để đảm bảo các điều kiện cần thiết và giảm thiểu các can thiệp trực tiếp của con người vào hoạt động siết nắp nhôm.

**13.7** Các bao bì được hàn kín trong chân không phải được lấy mẫu và thử nghiệm sau một khoảng thời gian thích hợp được xác định trước để đảm bảo vẫn duy trì được chân không.

**13.8** Các bao bì đã được đóng các sản phẩm thuốc tiêm truyền phải được kiểm tra từng đơn vị một về nhiễm tạp ngoại lai hoặc các lỗi khác. Khi việc kiểm tra được thực hiện bằng mắt, cần được tiến hành trong điều kiện thích hợp, có kiểm soát về ánh sáng, và nền. Người

thực hiện việc kiểm tra phải trải qua các kỳ kiểm tra thường xuyên về thị lực, sử dụng kính nếu cần (Vd kính đeo hoặc kính áp tròng), và được phép nghỉ giải lao định kỳ trong quá trình làm việc. Nếu các phương pháp kiểm tra khác được sử dụng, qui trình kiểm tra phải được thẩm định và hiệu năng của các thiết bị phải được kiểm tra định kỳ. Các kết quả kiểm tra phải được ghi lại.

## Tài liệu tham khảo

1. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 6; and in *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. 2nd updated ed. Good manufacturing practices and inspection*. Geneva, World Health Organization, 2007; and in *Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Geneva, World Health Organization, 2010 (CD-ROM).
2. ISO 14644-1. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of airborne particles*. Geneva, International Organization for Standardization.
3. ISO 14644-3. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 3: Test methods*. Geneva, International Organization for Standardization.
4. ISO 1822-4. High efficiency air filters (HEPA and ULPA). Determining leakage of filter elements (scan method).
5. ISO 14644-4. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 4: Design, construction and start-up*. Geneva, International Organization for Standardization.
6. ISO 14644-2. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 2: Monitoring for continued compliance with ISO 14644-1*. Geneva, International Organization for Standardization.
7. ISO 14644-5 *Clean rooms and associated controlled environments. Part 5: Cleanroom operations*. Geneva, International Organization for Standardization.
8. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: water for pharmaceutical use. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 929), Annex 3; and in *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. 2nd updated ed. Good manufacturing practices and inspection*. Geneva, World Health Organization, 2007.

## Đọc thêm

FDA Guidance for Industry. *Sterile drug products produced by aseptic processing - cGMP*. US Food and Drug Administration, 2004.

Guidance for industry. *Sterile drug products produced by aseptic processing*. Japan, 2005.

Manufacture of sterile medicinal products. In: *The rules governing medicinal products in the European Union Vol. 4. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use*. Annex 1, Brussels, 2008.

