

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

TCVN 8026-5 : 2009

ISO 13408-5 : 2006

Xuất bản lần 1

**QUÁ TRÌNH VÔ KHUẨN SẢN PHẨM CHĂM SÓC SỨC KHỎE –
PHẦN 5: TIỆT KHUẨN TẠI CHỖ**

*Aseptic processing of health care products –
Part 5: Sterilization in place*

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.....	8
3 Thuật ngữ và định nghĩa.....	8
4 Yếu tố của hệ thống chất lượng.....	10
5 Đặc tính của quá trình và thiết bị.....	11
6 Đặc tính của chất tiết khuẩn.....	14
7 Quá trình SIP.....	14
8 Đánh giá xác nhận.....	15
9 Theo dõi và kiểm soát thường quy.....	19
10 Đào tạo nhân viên.....	20
Phụ lục A (tham khảo) Tiết khuẩn tại chỗ bằng hơi nước.....	22
Thư mục tài liệu tham khảo.....	25

Lời nói đầu

TCVN 8026-5 : 2009 hoàn toàn tương đương với ISO 13408-5:2006.

TCVN 8026-5 : 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: Tệt 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 biên soạn các mục của ISO 13408-1, một số quá trình như sự lọc, sự đông khô và sự tiệt khuẩn tại chỗ, được cho là cần bổ sung thông tin nhưng do quá nhiều nên đưa vào những phụ lục tương ứng.

Tiêu chuẩn này bao gồm yêu cầu và hướng dẫn đã được quan sát trong quá trình tiệt khuẩn tại chỗ. Mục đích của tiêu chuẩn này là đạt được sự chuẩn hóa trong lĩnh vực xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn tại chỗ, sử dụng trong sản xuất sản phẩm chăm sóc sức khỏe.

Trong hầu hết các trường hợp, quá trình tiệt khuẩn tại chỗ đi trước là quá trình làm sạch tại chỗ được mô tả ở tiêu chuẩn TCVN 8026-4 (ISO 13408-4). Mặc dù hai phương pháp này khác nhau tương đối về công nghệ, nhưng khái niệm "tại chỗ" là giống nhau.

Xem xét đồ án thiết kế toàn bộ hệ thống rất quan trọng để đảm bảo công nghệ tiệt khuẩn tại chỗ được áp dụng thành công để tiệt khuẩn các thiết bị sản xuất tới mức độ tiệt khuẩn như mong muốn.

Quá trình vô khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Phần 5: Tiệt khuẩn tại chỗ

*Aseptic processing of health care products –
Part 5: Sterilization in place*

1 Phạm vi áp dụng

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

CHÚ THÍCH SIP có thể đạt được bằng cách sử dụng hơi nước hoặc chất tiệt khuẩn dạng khí hoặc lỏng khác. Hướng dẫn cụ thể cách tiệt khuẩn tại chỗ bằng hơi nước là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất, được nêu ở Phụ lục A.

1.2 Tiêu chuẩn này áp dụng cho quá trình khi các chất tiệt khuẩn được đưa vào bề mặt bên trong của thiết bị, có thể tiếp xúc với sản phẩm.

1.3 Tiêu chuẩn này không áp dụng cho quá trình khi thiết bị đã tháo dỡ hết và đã đưa vào trong máy tiệt khuẩn.

1.4 Tiêu chuẩn này không 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.

1.5 Tiêu chuẩn này không quy định các yêu cầu về việc triển khai, phê duyệt và kiểm soát thường quy quá trình bất hoạt các chất gây bệnh xốp não, ví dụ bệnh cừu điên, bệnh bò điên và bệnh Creutzfeldt-Jakob (bệnh nhũn não). Khuyến cáo cụ thể đã được đưa ra ở một số quốc gia trong việc xử lý các vật liệu có khả năng nhiễm các chất này.

CHÚ THÍCH Xem ISO 22442-1, ISO 22442-2, và ISO 22442-3.

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

ISO 11138 (all part), Sterilization of health care products – Biological indicators [ISO 11138 (tất cả các phần), Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chỉ thị sinh học].

ISO 11140 (all part), Sterilization of health care products – Chemical indication [ISO 11140 (tất cả các phần), Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chỉ thị hóa học].

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

ISO 14161, Sterilization of health care products – Biological indicators – Guidance for the selection, use and interpretation of results (Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Chỉ thị sinh học – Hướng dẫn lựa chọn, sử dụng và giải thích kết quả).

ISO 14937, Sterilization of health care products – General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Yêu cầu chung về mô tả đặc tính của chất tiệt khuẩn và việc triển khai, xác nhận, kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn trang thiết bị y tế).

ISO 17665-1, Sterilization of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Nhiệt ẩm – Phần 1: Yêu cầu về việc triển khai, xác nhận, kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn trang thiết bị y tế).

ISO/IEC 90003, Software engineering – guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software (Công nghệ phần mềm – Hướng dẫn áp dụng tiêu chuẩn 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

Khoảng chết (dead leg)

Vị trí theo thiết kế không cho phép chất tiệt khuẩn thâm nhập

3.2**Xác nhận chất lượng thiết kế (design qualification)**

Kiểm định đặc tính kỹ thuật đã đề ra đối với tiện nghi, thiết bị hoặc hệ thống phù hợp với dự định sử dụng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.12]

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

Tài liệu quy định các 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

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.13].

3.4**Thông số của quá trình (process parameter)**

Giá trị quy định cho một biến số của quá trình

CHÚ THÍCH Đặc tính kỹ thuật của quá trình tiệt khuẩn bao gồm các thông số quá trình và dung sai của chúng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.34].

3.5**Biến số của quá trình (process variable)**

Điều kiện trong quá trình tiệt khuẩn, khi thay đổi sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả diệt khuẩn

VÍ DỤ Thời gian, nhiệt độ, nồng độ, độ ẩm, bước sóng.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.35]

3.6**Tiệt khuẩn tại chỗ (sterilization in place, SIP)**

Phương pháp tiệt khuẩn bề mặt bên trong các bộ phận của thiết bị hoặc toàn bộ hệ thống xử lý mà không phải tháo rời, sử dụng chất tiệt khuẩn thích hợp.

CHÚ THÍCH Thuật ngữ "Hơi nước tại chỗ" được sử dụng trong ISO 13408-1, Điều 19, cũng được viết tắt là SIP. Tuy nhiên, trong tiêu chuẩn này, SIP được sử dụng với nghĩa rộng hơn, bao gồm không chỉ là "hơi nước tại chỗ" và là tất cả kiểu tiệt khuẩn được dùng cho tiệt khuẩn "tại chỗ" hoặc "in situ". Trong tiêu chuẩn này "tiệt khuẩn tại chỗ bằng hơi nước" được gọi là "SIP hơi nước".

3.7**Mức đảm bảo vô khuẩn (sterility assurance level)****SAL**

Xác suất một vi sinh vật còn sống sót đơn lẻ xảy ra trên một mẫu sản phẩm sau khi tiệt khuẩn

CHÚ THÍCH 1 Thuật ngữ SAL có giá trị định lượng, khoảng 10⁻⁶ hoặc 10⁻³. Khi áp dụng giá trị định lượng cho sự bảo đảm tiệt khuẩn, thì SAL 10⁻⁶ sẽ đảm bảo hơn SAL 10⁻³.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.46].

CHÚ THÍCH 2 Trong tiêu chuẩn này, sản phẩm được coi là sản phẩm tiếp xúc bề mặt tùy thuộc vào SIP.

3.8

Quá trình tiệt khuẩn (sterilization process)

Bao gồm một dãy các tác động hoặc hoạt động cần thiết để đáp ứng được các yêu cầu quy định về tiệt khuẩn

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.49].

3.9

Chất tiệt khuẩn (sterilizing agent)

Thực thể hóa học hoặc lý học, hoặc hỗn hợp, có đủ khả năng diệt khuẩn để tiệt khuẩn trong điều kiện nhất định.

[ISO/TS 11139:2006, định nghĩa 2.50].

4 Yếu tố của hệ thống chất lượng

4.1 Quy định chung

4.1.1 Tiêu chuẩn này áp dụng yêu cầu của ISO 13408-1.

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

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 triển khai, xác nhận, theo dõi và kiểm soát thường quy để cung cấp bằng chứng về sự tuân thủ các yêu cầu của tiêu chuẩn này.

4.2 Trách nhiệm của người quản lý

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

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

4.3 Kiểm soát thiết kế

Đặc tính của chất tiệt khuẩn, quá trình tiệt khuẩn, thiết bị cho SIP và thiết bị phụ thuộc phải được cam kết theo kế hoạch bằng văn bản. Ở các giai đoạn nhất định, việc xem xét thiết kế phải lên kế hoạch, tiến hành và lập thành văn bản.

4.4 Thiết bị, dụng cụ đo và hệ thống đo

4.4.1 Cần quy định hệ thống tài liệu để hiệu chuẩn tất cả các dụng cụ đo hoặc hệ thống đo.

4.4.2 Sự chính xác và dung sai của dụng cụ đo cần phải phù hợp 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 SIP bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) sự tương thích của thiết bị với chất tiệt khuẩn và điều kiện quá trình;
- b) quy trình làm sạch là bước tiên quyết, khi cần thiết;
- c) giới thiệu, tính đồng nhất, phân phối và thời gian tiếp xúc với chất tiệt khuẩn;
- d) đặc tính vật lý và/hoặc hóa học của chất tiệt khuẩn;
- e) sự chứng minh hiệu quả của quá trình;
- f) dư lượng chất tiệt khuẩn hoặc sản phẩm phân huỷ;
- g) làm khô bề mặt tiếp xúc của sản phẩm, nếu cần;
- h) duy trì vô khuẩn sau khi quá trình hoàn thành;
- i) dung sai chấp nhận được cho mọi dư lượng từ quá trình tạo sản phẩm trong thiết bị;
- j) thử nghiệm tính toàn vẹn vật lý và xác lập các giới hạn.

5.1.2 Các thông số và dung sai của chúng phải được quy định, lập thành văn bản và xem xét.

5.1.3 Trong quá trình sản xuất, phải theo dõi, duy trì mức dung sai quy định, và lập thành văn bản các điều kiện đạt được suốt thời gian tiệt khuẩn.

5.1.4 Mặc dù có thể tiệt khuẩn toàn bộ hệ thống xử lý như một thực thể trong SIP, nhưng sẽ có lợi hơn nếu ta chia hệ thống thành nhiều phần để đơn giản hóa quy trình tiệt khuẩn. Khi một hệ thống lớn được tiệt khuẩn bằng cách phân chia thành nhiều phần, các phần sẽ góI lên nhau để đảm bảo hệ thống được tiệt khuẩn đầy đủ và hiệu quả.

5.1.5 Các giai đoạn phức tạp đóng và mở van ống dẫn trong hệ thống cũng được yêu cầu. Khi quá trình này được kiểm soát bằng tay, yêu cầu 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 tiệt khuẩn tại chỗ (SIP)

Độ đảm bảo vô khuẩn của quá trình phải được thiết lập và lập thành văn bản. Sự chứng minh các thông số của quá trình cũng phải đưa vào văn bản.

5.3 Thiết bị

5.3.1 Thiết bị đưa vào SIP

5.3.1.1 Thiết bị phải được thiết kế và sản xuất tạo thuận lợi cho SIP và đảm bảo rằng các chất tiết khuẩn có thể tới được tất cả các phần tiếp xúc bên trong sản phẩm của thiết bị được tiết khuẩn (ví dụ vỏ bộ lọc, nhánh ống và van).

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

- a) sự trơn nhẵn của bề mặt bên trong thiết bị;
- b) khả năng tiếp cận của chất tiết khuẩn tới tất cả các bề mặt liên quan;
- c) sự sắp xếp chính xác các lỗ thông để đưa chất tiết khuẩn, khi thích hợp có thể mở để thuận lợi phân phối chất tiết khuẩn;
- d) không có khoảng chết trong hệ thống ống;
- e) khả năng dẫn nước của hệ thống (ví dụ độ dốc của ống dẫn đảm bảo loại bỏ hoàn toàn chất lỏng còn sót lại trong hệ thống);
- f) sự sắp xếp chính xác các lỗ thông để cho phép gắn các thiết bị theo dõi quá trình;
- g) khi cần, mở hết các lỗ xả để loại bỏ một cách an toàn các chất tiết khuẩn dạng khí;
- h) khi cần, độ bền của thiết bị với áp suất, chân không và sức nóng;
- i) sự tương thích của vật liệu xây dựng (ví dụ ống, chậu, van, vòi, máy lọc, miếng đệm, cảm biến) với chất tiết khuẩn qua số lượng định trước của chu trình tiết khuẩn;
- j) các điều khoản để duy trì độ vô khuẩn trong và sau khi hoàn tất SIP (ví dụ bằng việc tăng áp suất);

Vật liệu làm từ nhựa (chất dẻo), như miếng đệm, cần cẩn trọng đặc biệt.

Góc phía trong hoặc thành chậu và/hoặc bình của hệ thống phải được thiết kế để không lưu không khí dẫn tới việc tiết khuẩn không hoàn toàn ở chỗ tạo ra các túi khí.

Van, mối nối và các thiết bị khác (như thiết bị trao đổi nhiệt) phải được thiết kế và quay theo hướng để làm giảm bề mặt khó tiếp xúc và chỗ lưu không khí.

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

- a) mô tả vật lý của thiết bị, cùng với các phần phụ trợ cần thiết (bao gồm vật liệu xây dựng và bản vẽ hoàn công);
- b) quy định kỹ thuật của chất tiết khuẩn 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 đo để theo dõi và kiểm soát quá trình tiệt khuẩn, bao gồm đặc tính cảm biến và vị trí của nó, các thiết bị chỉ thị và thiết bị ghi;

CHÚ THÍCH Việc theo dõi nhiệt độ thường ở vị trí khó làm nóng nhất.

d) mô tả đặc điểm an toàn, bao gồm việc bảo vệ con người và môi trường;

e) mô tả các yêu cầu lắp đặt, nếu có thể áp dụng;

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

g) biểu đồ quá trình phức tạp bố trí thiết bị trong quá trình tiệt khuẩn, bao gồm sự sắp xếp các van.

5.3.2 Thiết bị được sử dụng trong quá trình tiệt khuẩn tại chỗ

5.3.2.1 Thiết bị phải được thiết kế và sản xuất để thực hiện có hiệu quả và kiểm soát SIP. Chức năng cơ bản được kiểm định chất lượng phải bao gồm nhưng không hạn chế:

a) việc tạo ra chất tiệt khuẩn, khi cần;

b) dẫn nạp chất tiệt khuẩn vào thiết bị để tiệt khuẩn theo cách an toàn và được kiểm soát;

c) phân phối chất tiệt khuẩn trong thiết bị được tiệt khuẩn;

d) duy trì điều kiện tiệt khuẩn hiệu quả trong suốt thời gian tiệt khuẩn thiết bị;

e) kiểm soát và theo dõi điều kiện tiệt khuẩn tại vị trí nhất định;

f) loại bỏ chất tiệt khuẩn an toàn;

g) duy trì độ vô khuẩn của thiết bị.

5.3.2.2 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 xây dựng và bản vẽ hoàn công;

b) yêu cầu kỹ thuật của chất tiệt khuẩn 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, kiểm soát và ghi lại quá trình tiệt khuẩn, bao gồm đặc tính cảm biến, dung sai và vị trí;

d) mô tả các đặc điểm an toàn, bao gồm các đặc điểm cho việc bảo vệ con người và môi trường;

e) nếu có thể, mô tả các yêu cầu lắp đặt; bao gồm vị trí và môi trường lắp đặt thiết bị và dịch vụ được yêu cầu cho SIP và khu vực lắp đặt hệ thống SIP.

f) bằng chứng dạng văn bản về phần mềm dùng để kiểm soát và/hoặc theo dõi quá trình được chuẩn bị theo hệ thống chất lượng và phần mềm đó thỏa mãn được mục đích 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 sai sót trong việc ghi chép các thông số của quá trình và khiến việc một quá trình không hiệu quả lại có vẻ hiệu quả.

Có thể phát hiện được sai sót hoặc bằng cách sử dụng hệ thống độc lập kiểm soát và theo dõi, hoặc bằng cách kiểm tra chéo giữa việc kiểm soát và theo dõi, từ đó sẽ nhận ra bất kỳ sự trái ngược nhau nào và chỉ ra sai sót.

6 Đặc tính của chất tiệt khuẩn

6.1 Chọn chất tiệt khuẩn

6.1.1 Chất tiệt khuẩn được sử dụng phải tương thích với thiết bị, không được để lại các dư lượng gây khó chịu và có mức độ đảm bảo vô khuẩn trong phạm vi thông số tiệt khuẩn đã quy định.

6.1.2 Khi lựa chọn chất tiệt khuẩn, cần phải cân nhắc sự tương tác có thể xảy ra với dư lượng từ sản phẩm (xem TCVN 8026-4 (ISO 13408-4)).

6.2 Chất lượng chất tiệt khuẩn

6.2.1 Dữ liệu phải có hiệu lực để chứng minh hiệu quả diệt khuẩn của chất tiệt khuẩn.

6.2.2 Phải thiết lập và viết thành văn bản về quy định kỹ thuật của chất tiệt khuẩn, kể cả độ tinh khiết.

6.3 Sự an toàn và môi trường

6.3.1 Phải có bằng dữ liệu an toàn của vật liệu hoặc thông tin an toàn tương tự cho chất tiệt khuẩn.

6.3.2 Phải có bản đánh giá ảnh hưởng tiềm tàng của bất kỳ chất tiệt khuẩn khác với tiệt khuẩn bằng hơi nước lên môi trường.

7 Quá trình SIP

7.1 Thông số của quá trình

7.1.1 Các thông số quá trình được nêu ra trong 5.2, gồm cả giới hạn tối đa và tối thiểu, được xác định chính xác và lập thành văn bản. Thông số này phải thích hợp để đảm bảo việc tiệt khuẩn thiết bị được đưa vào quá trình SIP.

7.1.2 Những thông số đó bao gồm nhưng không bị giới hạn, nếu có thể áp dụng:

a) số lượng chu kỳ hút chân không và biến số của nó;

- b) nồng độ chất tiệt khuẩn;
- c) nhiệt độ, độ ẩm, áp suất;
- d) thời điểm đạt điều kiện tiệt khuẩn;
- e) duy trì điều kiện tiệt khuẩn (ví dụ sự thay thế liên tục các chất tiệt khuẩn bị bất hoạt, thử nghiệm sự nguyên vẹn của bộ lọc thông hơi, áp suất dương);
- f) loại môi trường thanh lọc tiệt khuẩn, và thời gian, tốc độ dòng chảy và nhiệt độ cần để thanh lọc và làm khô hệ thống sau khi tháo rời.

7.1.3 Biện pháp theo dõi và kiểm soát các biến số của quá trình phải được xác định rõ và lập thành văn bản.

7.2 Triển khai chu trình

7.2.1 Thông tin tiên quyết của quá trình tiệt khuẩn, như hiệu quả trên vi sinh vật và việc xác định khả năng gây chết người cũng cần đưa vào. Quá trình SIP phải được thiết kế và triển khai dựa trên những thông tin này.

7.2.2 Quy trình vận hành tiệt khuẩn phải được lập ra và các thông số của quá trình đáp ứng điều kiện tiệt khuẩn được xác nhận phải được xác định rõ.

7.2.3 Tất cả các quy trình vận hành phải được lập ra dưới dạng văn bản và phải được tuân theo.

7.2.4 Vị trí khó tiệt khuẩn nhất trong thiết bị đưa tiệt khuẩn cần được xác định rõ và phải chứng minh là ở những vị trí như vậy, việc tiệt khuẩn có hiệu quả ở mức cho phép đã xác định trước.

CHÚ THÍCH Vị trí này là các bề mặt hoặc khoảng không gian bị bịt kín ở đó điều kiện tiệt khuẩn khó đạt được nhất.

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 Xác nhận chất lượng thiết kế

Hệ thống SIP phải được thiết kế cho mục đích sử dụng. Sự phù hợp của thiết kế hệ thống, thiết kế quá trình, thiết kế của tất cả phương tiện, thiết bị và vật liệu sử dụng đều được khẳng định để đáp ứng với mục đích sử dụng trong giai đoạn đầu của quá trình đánh giá xác nhận.

8.3 Xác nhận chất lượng lắp đặt

8.3.1 Quy định chung

Việc xác nhận chất lượng lắp đặt được tiến hành để chứng minh các thiết bị sử dụng cho quá trình tiệt khuẩn và phân phát chất tiệt khuẩn, các thiết bị được đưa vào SIP, và bất kỳ dụng cụ hỗ trợ nào đều đã được cung cấp theo đúng quy định kỹ thuật của chúng.

8.3.2 Lắp đặt

8.3.2.1 Phải kiểm tra xác nhận rằng:

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

8.3.2.2 Phải khẳng định việc hiệu chuẩn tất cả các dụng cụ đo quan trọng (bao gồm cả dụng cụ thử) được sử dụng để theo dõi, kiểm soát, chỉ thị hoặc lưu trữ. Nói cách khác, việc hiệu chuẩn có thể khẳng định lúc khởi đầu của quá trình xác nhận chất lượng vận hành.

8.3.2.3 Hệ thống kiểm soát có máy tính và phần mềm hỗ trợ khi được lắp đặt, phải định chất lượng để chứng minh sự phù hợp với ISO/IEC 90003 hoặc các hướng dẫn liên quan khác cho việc sản xuất sản phẩm.

8.4 Xác nhận chất lượng vận hành

8.4.1 Việc xác nhận chất lượng vận hành sẽ chứng minh các thiết bị được lắp đặt có khả năng tiến hành quá trình SIP quy định suốt toàn bộ thiết bị trong dung sai nhất định.

8.4.2 Quy trình vận hành cho thiết bị phải được kiểm định để đáp ứng với yêu cầu đã được lập. Quy trình vận hành này bao gồm nhưng không giới hạn:

- a) hướng dẫn từng bước vận hành;
- b) phương pháp xác định sai lỗi của các thông số chu trình vận hành, và các hành động được thực hiện;
- c) hướng dẫn bảo quản, hiệu chuẩn và bảo trì;
- d) có thể nhận biết cách xác định sai lỗi từ kết quả của một phép đo việc kiểm soát, biểu thị và ghi chép;
- e) chi tiết liên hệ với các hỗ trợ kỹ thuật.

8.4.3 Phải xác định những vị trí có thể khó tiệt khuẩn nhất của thiết bị, bằng cách xem xét đến các đặc tính vật lý/hóa học của chất tiệt khuẩn và các đặc tính bất hoạt của quá trình tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH Khoảng chết và thành chậu được xem như những vị trí khó tiệt khuẩn nhất.

8.4.4 Phải lập dữ liệu để kiểm tra điều kiện tiệt khuẩn theo quy định (ví dụ thời gian, áp suất, nhiệt độ, nồng độ và sự phân phối của chất tiệt khuẩn) được chấp nhận với dung sai quy định trong suốt hệ thống SIP.

8.4.5 Phải xác định kết quả sai lệch trong kết quả do mỗi dụng cụ đo dùng cho hệ thống SIP (kiểm soát, biểu thị và ghi chép) tại bộ phận quan trọng của quá trình SIP.

8.4.6 Cần phải quy định số lượng và vị trí cảm biến được sử dụng cho xác nhận chất lượng, như nhiệt độ và áp suất. Phải cung cấp bằng chứng dạng văn bản để cho thấy số lượng và vị trí được sử dụng đủ để chứng minh yêu cầu cho SIP của thiết bị đã được đáp ứng.

8.5 Xác nhận chất lượng tính năng

8.5.1 Quy định chung

8.5.1.1 Dữ liệu từ việc kiểm tra chất lượng lắp đặt và vận hành phải được xem xét trước khi bắt đầu kiểm tra chất lượng tính năng.

8.5.1.2 Phải thiết lập và viết thành văn bản cách trình bày các thiết bị cho quá trình tiệt khuẩn (xem ISO 14937).

8.5.1.3 Phải đưa ra dữ liệu để chứng minh sự đạt đến các điều kiện vật lý và/hoặc hóa học, trong phạm vi dung sai quy định suốt toàn bộ quá trình. Phải thiết lập sự phù hợp của bất kỳ vị trí theo dõi thường quy hoặc thiết bị bằng cách dùng ký hiệu biểu diễn những điều kiện đã đạt được trong suốt quá trình. Xem ISO 14937.

8.5.1.4 Việc xác nhận chất lượng tính năng phải bao gồm cả sự so sánh và đánh giá các thông số đo được trong quá trình SIP tại thời điểm thiết kế hệ thống SIP. Phải khẳng định khả năng chấp nhận bất kỳ sai lệch nào từ thời điểm thiết kế đó bằng cách viện dẫn các dữ liệu và phép thử hiện có.

8.5.1.5 Cung cấp bằng chứng dạng văn bản để cho thấy số lượng cảm biến thông số quan trọng của việc xác nhận chất lượng tính năng là đủ để chứng minh sự phù hợp với quy định kỹ thuật của các thiết bị cho quá trình SIP.

8.5.1.6 Chất chỉ thị sinh học hoặc chất mang chủng vi khuẩn được sử dụng trong quá trình xác nhận chất lượng tính năng. Chúng phải phù hợp với ISO 11138-1 và các phần khác của tiêu chuẩn này khi thích hợp (xem ISO 14937). Số lượng và vị trí của chất chỉ thị sinh học cũng phải được quy định. Phải cung cấp bằng chứng dạng văn bản để cho thấy số lượng và vị trí của chất chỉ thị sinh học là đủ để chứng tỏ các yêu cầu của thiết bị cho SIP đáp ứng các yêu cầu cho quá trình tiệt khuẩn tại chỗ.

8.5.1.7 Chất chỉ thị hóa học cũng được sử dụng trong quá trình xác nhận chất lượng tính năng. Chúng phải phù hợp với ISO 11140-1 và các phần khác của tiêu chuẩn này khi thích hợp (xem ISO 14937). Số lượng và vị trí của chất chỉ thị hóa học cũng phải được quy định. Phải cung cấp

bằng chứng dạng văn bản để cho thấy chất chỉ thị hóa học là đủ để các yêu cầu của thiết bị cho SIP đã được đáp ứng tại các vị trí biểu hiện đề kháng tiệt khuẩn lớn nhất.

8.5.1.8 Việc xác nhận chất lượng tính năng bao gồm một loạt ít nhất ba quá trình SIP được vận hành liên tiếp thành công để chứng tỏ hiệu quả và khả năng tái lập của quá trình. Vận hành quá trình SIP thành công phải được xác định bằng cách đo các thông số vật lý và bất hoạt các chất chỉ thị sinh học hoặc các chủng vi khuẩn, việc này cũng chứng minh hiệu quả diệt khuẩn đã yêu cầu.

8.5.1.9 Nếu sai sót lúc vận hành (xem 8.5.18) chỉ ra nhân tố không liên quan tới hiệu quả của quá trình đang được xác nhận, thì thử nghiệm này có thể ghi vào văn bản là không liên quan đến hiệu suất của quá trình tiệt khuẩn tại chỗ mà không cần phải vận hành như trên nữa.

CHÚ THÍCH Ví dụ sai sót kiểu này bao gồm nhưng không bị giới hạn là về công suất, mất các dịch vụ hoặc sai sót của các thiết bị theo dõi ngoài (xem ISO 14937).

8.5.2 Hiệu quả diệt khuẩn

Các nghiên cứu về hiệu quả diệt khuẩn cần phải đạt được các điều dưới đây.

a) Chứng minh là với liều SAL khoảng 10⁻⁶ là đủ để chất tiệt khuẩn diệt được các vi sinh vật có sức đề kháng cao.

CHÚ THÍCH 1 Có thể chứng tỏ điều này bằng cách đưa ra tổng số chết của chất chỉ thị sinh học đề kháng với điều kiện tiệt khuẩn trong chu trình phân đoạn.

Một hoặc nhiều hệ thống mô hình có thể được sử dụng để xác nhận hiệu quả của chu trình. Việc lựa chọn vi sinh vật có thể dựa trên đặc tính của chu kỳ và những xem xét trong trường hợp xấu nhất. Việc biện giải lựa chọn phép thử vi sinh vật cần được ghi thành văn bản.

b) Xác minh rằng có mối liên hệ về toán học thực nghiệm khi xác định động học về sự bất hoạt của vi sinh vật có sức đề kháng xác định, và khẳng định tác dụng gây chết có thể được ngoại suy để tiên đoán xác suất vi sinh vật sống sót khi điều trị.

Đặc tính của vi sinh vật được sử dụng để chứng minh hiệu quả diệt khuẩn của quá trình khi tiếp xúc với chất tiệt khuẩn trong điều kiện cụ thể (ví dụ giá trị D, quần thể) phải được xác định và lập thành văn bản (hoặc bằng thử nghiệm hoặc có giấy chứng nhận). Phương pháp thử, tiêu chí chấp nhận, và kết quả thử phải được lập thành văn bản (xem ISO 14161).

c) Nhận biết các biến số của quá trình có thể ảnh hưởng bất lợi tới hoạt động tiệt khuẩn của chất tiệt khuẩn.

d) Đánh giá các yếu tố có thể gây bất lợi tới sự phân phối của chất tiệt khuẩn.

CHÚ THÍCH 2 Những yếu tố đó có thể bao gồm, ví dụ sự tương tác giữa nguyên vật liệu và chất thải, sản phẩm phân huỷ hoặc sản phẩm không được bất hoạt do chất tiệt khuẩn tạo ra, như là hơi nước ngưng tụ thành nước, và chất phân huỷ từ việc sản xuất, rửa và/hoặc tẩy rửa.

8.6 Xem xét lại và thông qua đánh giá xác nhận

8.6.1 Thông tin thu thập được hoặc tạo ra 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 và lập thành văn bản để có thể chấp nhận. Kết quả từ việc xem xét này phải được lập thành văn bản.

8.6.2 Quy định kỹ thuật đầy đủ của quá trình, bao gồm các thông số của quá trình và dung sai của chúng phải được khẳng định lại. Yêu cầu này cũng còn phải có các tiêu chí chỉ định quá trình SIP riêng lẻ như là sự khẳng định các tiêu chí chấp nhận.

8.6.3 Phải xây dựng Báo cáo đánh giá xác nhận. Báo cáo này phải có chữ ký của người được chỉ định có trách nhiệm về chuẩn bị, xem xét lại và chấp thuận bản báo cáo này đối ứng với tiêu chí chấp nhận đã cung cấp trong phác đồ phê chuẩn.

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

8.7 Tái xác nhận chất lượng

8.7.1 Quá trình tái xác nhận chất lượng được tiến hành với các thiết bị quy định phải thực hiện và ở giai đoạn nhất định và đáp ứng với các sai lỗi của SIP.

8.7.2. Dữ liệu của quá trình SIP được xem xét định kỳ so với tiêu chí chấp nhận cụ thể tuân theo quy trình được lập thành văn bản. Phải lưu trữ hồ sơ việc xem xét các số liệu này, và các hành động khắc phục khi các tiêu chí đó không được đáp ứng.

8.7.3. Báo cáo tái xác nhận chất lượng phải được lập thành văn bản và lưu trữ.

9 Theo dõi và kiểm soát thường quy

9.1 Kiểm soát quá trình SIP

Mỗi quá trình SIP 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 SIP đã được quy định và phê duyệt, được phân phát vào hệ thống.

9.2 Quy trình

Quy trình dạng văn bản phải nhất quán với các nghiên cứu được phê duyệt. Quy trình này bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) hướng dẫn vận hành từng bước một;
- b) bản phận và trách nhiệm;

TCVN 8026-5 : 2009

- c) các tiêu chí chấp nhận cho các thông số của chu trình vận hành, và các hoạt động xảy ra nếu những tiêu chí đó không được đáp ứng;
- d) phương pháp có thể nhận biết sai sót trong kết quả của phép đo để kiểm soát, chỉ thị và ghi chép;
- e) miêu tả chi tiết quá trình SIP ;
- f) hướng dẫn bảo quản, hiệu chuẩn và bảo trì;
- g) chi tiết liên quan đến hỗ trợ kỹ thuật.

9.3 Hồ sơ quá trình SIP

9.3.1 Hồ sơ của quá trình SIP bao gồm nhưng không hạn chế:

- a) ngày tháng vận hành;
- b) xác định và nhận biết số chu trình của quá trình SIP;
- c) tên người vận hành;
- d) thông số quá trình SIP và sự xác nhận.

CHÚ THÍCH Hồ sơ có thể bao gồm thiết bị ghi lại các thông số quan trọng (ví dụ thời gian, nhiệt độ, áp suất đo ở vị trí xác định trước).

9.3.2 Hồ sơ quá trình SIP được xem xét 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 tiết khuẩn, 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 SIP và nhu cầu tái kiểm tra chất lượng.

9.4.2 Mức độ thay đổi cần được xem xét khi xác định phạm vi tiến hành của việc kiểm tra chất lượng lắp đặt, chất lượng vận hành, chất lượng tính năng và phê duyệt quá trình.

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 kiểm tra chất lượng nếu cần.

9.5 Bảo trì thiết bị

Phải lập kế hoạch và thực hiện việc bảo trì dự phòng phù hợp với quy trình được lập thành văn bản.

10 Đào tạo nhân viên

10.1 Nhân viên cần được đào tạo theo các thủ tục 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 nguyên lý của quá trình, bao gồm cả các đặc điểm vận hành và xây dựng;
- b) khả năng tiến hành vận hành thường quy, bảo trì hoặc thử nghiệm, nếu thích hợp;
- c) hiểu được các hoạt động diễn ra nếu quá trình hoặc một bộ phận nào đó sai lệch;
- d) hiểu được các khía cạnh an toàn của chất tiết khuẩn và hệ thống SIP.

Phụ lục A

(tham khảo)

Tiệt khuẩn tại chỗ bằng hơi nước

A.1 Giới thiệu

A.1.1 Phụ lục này gồm các hướng dẫn cụ thể cho quá trình tiệt khuẩn tại chỗ bằng hơi nước. Đồng thời đưa ra những xem xét cơ bản liên quan đến quá trình tiệt khuẩn bằng hơi nước, nhưng không bao gồm hết mọi khía cạnh.

A.1.2 Hướng dẫn này về thiết kế, xây dựng và kiểm soát quá trình SIP hơi nước được chuẩn bị từ những xem xét thực tế hiện hành của quá trình này. Người ta khuyến cáo rằng những phát triển mới đang được xem xét khi thiết kế quá trình SIP hơi nước.

A.1.3 Chú ý là hướng dẫn này có thể bao gồm phần theo quy định của tiêu chuẩn này thích hợp với yêu cầu của SIP hơi nước.

A.2 Đặc tính của quá trình và thiết bị

A.2.1 Các thông số quan trọng của quá trình là thời gian, nhiệt độ, và áp suất hơi nước. Giới hạn tối đa và tối thiểu phải được quy định và kiểm soát trong suốt chu trình tiệt khuẩn.

A.2.2 Thiết kế của hệ thống SIP hơi nước phải cho phép:

- sự thay thế và loại bỏ hoàn toàn không khí;
- tốc độ dòng hơi nước phải chậm để loại bỏ sự tích tụ ngưng tụ;
- duy trì sự vô khuẩn sau khi kết thúc quá trình tiệt khuẩn.

A.2.3 Các yếu tố dưới đây cần phải xem xét khi thiết kế một quá trình SIP hơi nước:

- Hơi nước phải được đưa vào theo cách để giúp dễ dàng việc phân phối cho toàn bộ các bộ phận của hệ thống.
- Chậu hoặc bình phải được thiết kế để tránh sự ứ đọng không khí.
- Ống dẫn chất ngưng tụ được lắp đặt ở vị trí thấp của hệ thống.
- Van, lỗ thoát nước, điểm khuếch, điểm thấp, bộ lọc khí và vỏ máy trong hệ thống cần được đặt ở vị trí có thể trở thành bẫy không khí hoặc để chất ngưng tụ có thể tích tụ. Đây là những vị trí khó tiệt khuẩn nhất trong hệ thống (còn được gọi là "vị trí tòi" hoặc "điểm lạnh") trong hệ thống SIP hơi nước.

- Ống dẫn phải nghiêng xuống về phía lỗ thoát, cho phép loại bỏ được hoàn toàn chất ngưng tụ. Các bộ phận khác có thể giữ lại chất ngưng tụ này thì cần phải được xây dựng để giúp dẫn thoát nước hoàn toàn.
- Một vị trí hút ra cần được đóng lại khi không khí đã được loại bỏ, trừ khi nó được sử dụng để loại bỏ chất ngưng tụ.
- Sau khi hoàn thành chu trình tiết khuẩn, khí tiết khuẩn (không khí hoặc khí nitơ) thường được đưa vào hệ thống qua một máy lọc theo cấp độ tiết khuẩn trong khi toàn bộ hệ thống vẫn đang ở áp suất dương. Khí được sử dụng để làm sạch hệ thống hơi nước và chất ngưng tụ, và giữ nó với áp suất dương thấp cho đến khi sẵn sàng cho vào sử dụng. Khi ống dẫn nguội đi sau khi tiết khuẩn, nó có thể tạo ra chân không, vì vậy quan trọng là giữ áp suất dương với khí được tiết khuẩn.

A.2.4 Khi sử dụng hệ thống SIP hơi nước để tiết khuẩn máy lọc, cần xem xét các khía cạnh dưới đây:

- Chỗ thoát nước ngưng tụ phải được lắp đặt ở bộ phận thấp nhất của cả bên tiết khuẩn và bên không tiết khuẩn trong mỗi vỏ máy lọc.
- Hút hơi nước cần phải được đặt ở chỗ, khi cần ở phần vỏ máy có thể khiến không khí bị giữ lại.
- Áp suất vi sai dọc theo các phần máy lọc khi ở nhiệt độ hoạt động không được vượt quá khuyến cáo của nhà sản xuất.
- Áp suất hơi nước và áp suất vi sai cần được theo dõi
- Nhiệt độ cũng cần được đo đạc ở cuối dòng của máy lọc
- Ống đựng bộ lọc máy lọc cần được hướng sao cho có thể dẫn nước ngưng tụ thoát sang hai bên của bề mặt máy lọc

A.3 Chất lượng hơi nước

A.3.1 Các khí không ngưng tụ trong hơi nước, chất lỏng, dầu từ máy nén, và các chất lây nhiễm khác cần được kiểm soát tuân theo các quy định kỹ thuật của hơi nước.

A.3.2 Sự ngưng tụ của hơi nước cần thoả mãn các yêu cầu hóa học của "nước tinh khiết".

A.3.3 Hơi nước ngưng tụ tương ứng với quy định kỹ thuật của WFI (nước để tiêm) nếu hệ thống được sử dụng cho các sản phẩm tiêm truyền (và cho hệ thống được sử dụng cho bất kỳ các quá trình khác cần đến WFI).

A.3.4 Hơi nước dùng trong quá trình cần phải khô, bão hòa và không quá nóng.

A.4 Hiệu quả diệt khuẩn

Thông thường, sự thách thức của bào tử có sức đề kháng cao được áp dụng để chứng tỏ hiệu quả diệt khuẩn của hệ thống SIP, ví dụ chất chỉ thị sinh học với 10^6 *Geobacillus stearothermophilus*, đã bị bất hoạt khi sử dụng một chu trình phân đoạn.

Xem tiêu chuẩn ISO 14161 và ISO 17665-1 (phương pháp diệt khuẩn quá mức).

A.5 Kiểm soát và theo dõi thường quy

Hồ sơ cần phải bao gồm tài liệu in của quá trình SIP, bao gồm nhưng không bị hạn chế, là thời gian, nhiệt độ và áp suất được đo ở vị trí đã được xác định trước.

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN/ISO 9000 (ISO 9000), *Hệ thống quản lý chất lượng – Cơ sở và từ vựng*
- [2] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products – Vocabulary (Sự tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Từ vựng)*
- [3] ISO 22442 (toàn bộ các phần), *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives (Trang thiết bị y tế sử dụng mô động vật và dẫn xuất của chúng)*
- [4] 21 CFR Part 11, *Ghi chép điện tử, chữ ký điện tử*
- [5] EEC *Chỉ dẫn Thực hành sản xuất tốt các sản phẩm thuốc y tế*, Phụ lục 11, *EEC Commission Document III/2244/87 Rev.*
- [6] AGALLOCO, *Công nghệ tiệt khuẩn tại chỗ bằng hơi nước*, *Tạp chí Khoa học và Kỹ thuật tiêm truyền* **44** No.5, 1990, pp.253-256
- [7] BERMAN, D., MYER, T. and CHRAI, S. *Những yếu tố liên quan đến triển khai chu trình, hệ thống tiệt khuẩn tại chỗ bằng hơi nước*, *Tạp chí Khoa học và Kỹ thuật tiêm truyền*, **40** No.4, 1986, pp.119-121
- [8] HOEGGSTROEM, M. *Những phát triển mới về thiết kế vô khuẩn liên quan đến CIP và SIP. Hội thảo kỹ thuật khoa học Châu Âu*, Dr.Alfred Huthig Verlag GmbH, Heidelberg, **3/92**, pp.164-167
- [9] MARKS, D.M. and Kirsten, D.E. *Phương pháp tích hợp cho thiết kế CIP/SIP đối với thiết bị quá trình sinh học*, *Công nghệ dược phẩm - Tháng 3-4/1999*, pp.34-45
- [10] MYER, T. and CHRAI, S. *Xem xét thiết kế cho phát triển quá trình tiệt khuẩn hơi nước tại chỗ*, *Tạp chí khoa học và kỹ thuật tiêm truyền*, **35** No.1, 1981, pp.111-115
- [11] MYER, T. and CHRAI, S. *Tiệt khuẩn tại chỗ bằng hơi nước với dây cột lọc với bình chứa thu nạp*, *Tạp chí khoa học và kỹ thuật tiêm truyền* **36** No.3, 1982, pp.108-112
- [12] PFLUG, I.J and KIRSTEN, D.E. *Thực hiện đánh giá chất lượng sinh học, kiểm soát vận hành quá trình nóng ẩm (tiệt khuẩn bằng hơi nước) để sản xuất thiết bị y học và thuốc vô khuẩn*, *Tạp chí khoa học và kỹ thuật tiêm truyền* **54** (2), 2000
- [13] SEIBERLING, D.A. *Làm sạch tại chỗ và tiệt khuẩn tại chỗ ứng dụng trong quá trình dung dịch tiêm truyền*, *Công nghệ dược phẩm* **6** (6), Nov/Dec 1986, pp. 30-35
- [14] YOUNG, J.H., FERKO, B.L. and GABER, R.P. *Những thông số để tiệt khuẩn bằng hơi nước của các điểm khâu*, *Tạp chí khoa học và kỹ thuật tiêm truyền* **46** No.4, 1992, pp.117-123