

TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI - WHO

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

**Thực hành tốt sản xuất dược phẩm
chứa hoạt chất nguy hiểm**



**World Health
Organization**

Bản dịch ❖01

WHO Technical Report Series 957 (2010) – Annex 3

Phụ lục 3

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm chứa hoạt chất nguy hiểm

1. Giới thiệu.....	2
2. Tổng quan.....	2
3. Giải thích thuật ngữ.....	3
4. Đánh giá rủi ro.....	6
5. Việc bảo vệ sản phẩm.....	6
6. Hệ thống thiết bị bảo vệ nhân viên và hệ thống dưỡng khí.....	7
7. Bảo vệ môi trường.....	8
8. Sơ đồ nhà xưởng.....	9
9. Hệ thống cấp khí.....	9
10. Thiết bị xử lý không khí.....	12
11. Thay bộ lọc khí một cách an toàn.....	13
12. Hệ thống khử nhiễm cho nhân viên.....	14
13. Xử lý chất thải.....	15
14. Bảo dưỡng.....	15
15. Thẩm định.....	15
Tài liệu tham khảo.....	15

1. Giới thiệu

- 1.1. Những hướng dẫn này đưa ra các kỹ thuật thực hành tốt áp dụng đối với các nhà máy sản xuất dược phẩm (bao gồm cả dược chất (APIs)) trong đó có chứa các hoạt chất nguy hiểm như hormon, steroid hoặc độc tố tế bào. Các hướng dẫn này không thay thế các luật lệ quốc gia về bảo vệ môi trường và con người. Những hướng dẫn của WHO về GMP và các quy định khác cần được tuân thủ bên cạnh các tiêu chuẩn về an toàn lao động cho người lao động (1-4).
- 1.2. Những hướng dẫn này được liên kết giữa các hướng dẫn GMP khác của WHO nhằm xây dựng tính hoàn thiện và các thiết lập chung giữa chúng. Xem danh sách tài liệu tham khảo về các ấn phẩm liên quan cung cấp các thông tin cơ sở cần thiết. Nội dung chính của hướng dẫn này tập trung về hệ thống điều hòa không khí và thông gió trong nhà máy; tuy nhiên, tài liệu cũng đưa ra một số hướng dẫn về việc bảo vệ cho con người.
- 1.3. Lĩnh vực mà tài liệu này áp dụng bao gồm tất cả các nơi mà hoạt động xử lý sản phẩm có khả năng dẫn tới nhiễm chéo, sự tiếp xúc của con người, hoặc thải ra môi trường. Lĩnh vực này bao gồm cả những bộ phận nghiên cứu và phát triển, và những nơi sản xuất và bảo quản cả dược chất và thành phẩm.
- 1.4. Nếu có thể, các sản phẩm này nên được sản xuất trong một hệ thống kín.

2. Tổng quan

- 2.1. Nhà máy cần được thiết kế và vận hành theo các nguyên tắc cơ bản của GMP, như là:
 - Đảm bảo chất lượng sản phẩm;
 - Bảo vệ nhân viên tránh những ảnh hưởng nguy hại có thể có do các sản phẩm chứa hoạt chất nguy hiểm gây ra; và
 - Bảo vệ môi trường khỏi ô nhiễm và do đó bảo vệ cộng đồng tránh được những ảnh hưởng nguy hại có thể có do các sản phẩm chứa hoạt chất nguy hiểm gây ra.
- 2.2. Việc sản xuất các sản phẩm chứa hoạt chất nguy hiểm cần được thực hiện trong các khu vực tách riêng, chuyên biệt và kín.

Những khu vực kín này có thể nằm cùng một khu nhà với các dây chuyền khác nhưng cần được phân cách ra bởi hàng rào vật lý và có đường vào, tiện nghi cá nhân và hệ thống xử lý không khí riêng biệt. Mức độ riêng biệt đối với các nhà máy lân cận và các khu vực chia sẻ chung cần được xác định bằng việc đánh giá rủi ro.
- 2.3. Thông thường, những khu vực sản xuất này cần được coi như khu vực phải cách ly.
- 2.4. Hoạt động có hiệu quả của nhà máy có thể yêu cầu việc kết hợp một vài hoặc tất cả những khía cạnh sau:

- Nhà máy được thiết kế và có sơ đồ phù hợp; chú trọng vào việc cách ly an toàn nguyên liệu được xử lý. Quá trình sản xuất sử dụng công nghệ hệ thống kín hoặc hàng rào ngăn cách để nâng cao khả năng bảo vệ nhân viên và sản phẩm.
- Kiểm soát trong quá trình sản xuất bao gồm việc tuân thủ các quy trình thao tác chuẩn (SOPs);
- Hệ thống kiểm soát môi trường (ESC) hoặc Hệ thống gia nhiệt, thông gió và điều hòa không khí (HVAC) được thiết kế phù hợp.
- Hệ thống chiết;
- Thiết bị bảo vệ con người (PPE);
- Quá trình khử nhiễm và thay trang phục phù hợp;
- Vệ sinh công nghiệp (theo dõi mức độ phơi nhiễm của nhân viên);
- Giám sát y tế (theo dõi mức độ phơi nhiễm của nhân viên); và
- Quản lý hành chính.

3. Giải thích thuật ngữ

Các định nghĩa nêu ra dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ được sử dụng trong tài liệu hướng dẫn này. Chúng có thể có các nghĩa khác khi dùng trong các hoàn cảnh khác.

Giới hạn hành động

Giới hạn hành động được đạt tới khi các tiêu chí chấp nhận của một thông số quan trọng bị vượt quá. Các kết quả khi vượt ra ngoài giới hạn này đòi hỏi cần có hành động cụ thể và tiến hành điều tra.

Dược chất / Hoạt chất dược dụng (API)

Bất kỳ một chất hoặc hỗn hợp các chất dự định được sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế dược phẩm, và khi được sử dụng, nó trở thành thành phần hoạt tính của dạng bào chế đó. Những chất như vậy được dùng với mục đích đem lại tác dụng dược lý hoặc các tác dụng trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa trị, làm giảm nhẹ, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tật, hoặc có tác dụng lên cấu trúc và chức năng của cơ thể người.

Thiết bị xử lý không khí (AHU)

Thiết bị xử lý không khí giúp điều hòa không khí và cung cấp dòng khí lưu thông trong nhà máy.

Chốt gió (Airlock)

Một khu vực kín có hai cửa trở lên, nằm giữa hai hoặc nhiều phòng, ví dụ như nằm giữa các phòng có cấp sạch khác nhau, với mục đích để kiểm soát luồng không khí lưu chuyển giữa những phòng này khi cần ra vào. Một chốt gió được thiết kế để sử dụng cho người (PAL) hoặc nguyên liệu hoặc hàng hóa, trang thiết bị (MAL).

Giới hạn cảnh báo

Đạt tới giới hạn cảnh báo khi khoảng giá trị vận hành bình thường của một thông số quan trọng bị vượt ra ngoài, cần tiến hành các biện pháp khắc phục để ngăn ngừa khả năng vượt đến giới hạn hành động.

Công nghệ hàng rào ngăn cách

Một hệ thống kỹ thuật được thiết kế để ngăn cách con người và sản phẩm, đối tượng gây ô nhiễm hoặc phân chia giữa hai khu vực, nó có thể là hàng rào cách ly (BI) hoặc hệ thống hàng rào hạn chế xâm nhập (RABS):

- Hàng rào cách ly là một đơn vị được cung cấp khí qua bộ lọc HEPA, tạo nên sự ngăn cách liên tục giữa khu vực bên trong và môi trường bên ngoài nó, bao gồm cả không khí xung quanh và con người.
- RABS là một loại hệ thống hàng rào nhằm hạn chế hoặc ngăn cản sự xâm nhập vào các khu vực quan trọng. Trong thực tế, mức độ kiểm soát ô nhiễm của RABS thấp hơn so với BI.

Phòng sạch

Một phòng hoặc khu vực có các biện pháp kiểm soát môi trường đối với ô nhiễm tiểu phân và vi sinh vật, được xây dựng và sử dụng theo cách thức sao cho giảm thiểu việc đem vào, tạo ra và lưu giữ các yếu tố tạp nhiễm trong phạm vi khu vực đó.

Nghiệm thu

Nghiệm thu là quy trình được ghi chép bằng văn bản về việc kiểm tra xác nhận các thiết bị và hệ thống đã được lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn yêu cầu, cho thiết bị vận hành trong thực tế và xác nhận nó hoạt động tốt. Nghiệm thu được tiến hành khi hoàn thiện phần thi công, xây lắp, nhưng trước khi tiến hành thẩm định.

Sự đóng kín / cách ly

Một quy trình hoặc thiết bị để khoanh vùng sản phẩm, bụi hoặc các tạp nhiễm trong một khu vực, ngăn chúng phát tán sang khu vực khác.

Tạp nhiễm / Ô nhiễm

Sự đưa không mong muốn các tạp nhiễm có bản chất hóa học hoặc vi sinh, hoặc tạp chất lạ vào trong một nguyên liệu ban đầu hoặc sản phẩm trung gian trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói hoặc đóng gói lại, bảo quản hoặc vận chuyển.

Nhiễm chéo

Sự nhiễm của một nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm bởi một nguyên liệu ban đầu khác hay vật liệu khác trong quá trình sản xuất.

Thông số thiết kế

Thông số thiết kế liên quan tới khoảng giá trị tiêu chuẩn hoặc độ chính xác của một thông số kiểm soát được dùng bởi người thiết kế, là cơ sở để xác định yêu cầu hoạt động của hệ thống kỹ thuật.

Hệ thống kiểm soát môi trường (ECS)

Hệ thống kiểm soát môi trường, hay còn được gọi là Hệ thống gia nhiệt, thông gió và điều hòa không khí (HVAC)

Cơ sở nhà xưởng

Môi trường được xây dựng trên cơ sở kiến thiết các phòng sạch và các khu vực kiểm soát môi trường cùng hệ thống phụ trợ và cơ sở hạ tầng.

Hoạt chất hoặc sản phẩm nguy hiểm

Sản phẩm hoặc hoạt chất có thể gây ra mối nguy cơ đáng kể làm tổn hại tới sức khỏe hoặc môi trường.

Hệ thống gia nhiệt, thông gió và điều hòa không khí (HVAC)

Hệ thống gia nhiệt, thông gió và điều hòa không khí, hay còn được gọi là hệ thống kiểm soát môi trường (ECS).

Bộ lọc tiểu phân không khí hiệu suất cao (HEPA)

Bộ lọc tiểu phân không khí hiệu suất cao.

ISO 14644

Tiêu chuẩn quốc tế liên quan tới việc thiết kế, phân loại và kiểm tra đối với môi trường sạch (5).

Dòng khí song song (LAF)

Là một luồng không khí đã được chỉnh lưu đi qua toàn bộ mặt cắt ngang của khu vực sạch với vận tốc ổn định và tạo thành các dòng đi song song với nhau (các tiêu chuẩn hiện nay không còn sử dụng thuật ngữ dòng song song – Laminar flow, mà thay bằng thuật ngữ luồng khí một chiều – Unidirectional airflow)

Phạm vi hoạt động bình thường

Khoảng giá trị do nhà sản xuất lựa chọn là giá trị chấp nhận khi vận hành thông thường. Khoảng giá trị này phải nằm trong khoảng giá trị vận hành.

Mức độ tiếp xúc cho phép (OEL)

Nồng độ của hoạt chất trong không khí mà không gây các ảnh hưởng xấu đến hầu hết người lao động khỏe mạnh, khi tiếp xúc 8 giờ/ngày, 40 giờ/tuần.

Phạm vi hoạt động

Khoảng giá trị các thông số quan trọng đã được thẩm định, trong khoảng đó các sản phẩm được chấp nhận được phép sản xuất.

Thiết bị bảo vệ con người (PPE)

Trang phục bảo hộ và thiết bị bảo hộ cần thiết để phòng bảo vệ nhân viên trong khu vực sản xuất.

Chênh áp

Một quá trình trong đó dòng khí đi từ nơi được duy trì áp suất cao đến nơi khác có áp suất thấp hơn.

Thẩm định (Qualification)

Việc lên kế hoạch, thực hiện và ghi chép lại các thử nghiệm đối với thiết bị cũng như hệ thống, là một phần quá trình đánh giá, để chứng minh chúng hoạt động như mong muốn.

Quy trình thao tác chuẩn (SOP)

Một quy trình bằng văn bản đã được phê duyệt, đưa ra các hướng dẫn cho việc thực hiện các thao tác, không nhất thiết phải cụ thể cho từng sản phẩm hoặc nguyên liệu, nhưng có tính tổng quát hơn (ví dụ: vận hành thiết bị, bảo dưỡng và làm vệ sinh, thẩm định, làm vệ sinh nhà xưởng và kiểm soát môi trường, lấy mẫu và thanh tra). Một số SOP có thể được sử dụng để bổ sung cho hồ sơ sản phẩm và hồ sơ sản xuất lô gốc cho sản phẩm cụ thể.

Luồng khí một chiều (UDAF)

Là một luồng không khí đã được chỉnh lưu đi qua toàn bộ mặt cắt ngang của khu vực sạch với vận tốc ổn định và tạo thành các dòng đi song song với nhau.

Thẩm định (Validation)

Một hoạt động được ghi lại bằng văn bản nhằm chứng minh rằng phương thức, quy trình, thiết bị, vật liệu, hoạt động hoặc hệ thống nào đó thực sự đem lại kết quả như mong muốn.

4. Đánh giá rủi ro

- 4.1.** Không phải tất cả các sản phẩm chứa hoạt chất nguy hiểm đều tiềm ẩn sự nguy hiểm giống nhau và việc đánh giá rủi ro cần phải thực hiện để xác định những nguy cơ tiềm ẩn ảnh hưởng tới nhân viên và môi trường. Đánh giá rủi ro cần làm rõ tại giai đoạn nào của quá trình sản xuất và kiểm soát, từ sản xuất dược chất tới phân phối thành phẩm, sẽ phải tuân thủ các yêu cầu của những hướng dẫn này. Đánh giá rủi ro có thể áp dụng đối với môi trường bao gồm cả sự ô nhiễm của không khí cũng như sự ô nhiễm của nguồn nước thải.
- 4.2.** Giả thiết rằng việc đánh giá rủi ro xác định được sản phẩm hoặc nguyên liệu đang được xử lý gây ra nguy cơ tới nhân viên và/hoặc công đồng và/hoặc môi trường, quá trình thiết kế và vận hành dây chuyền sản xuất phải tuân theo hướng dẫn chi tiết trong tài liệu này.
- 4.3.** Dữ liệu hiện có về độc tính của sản phẩm, như mức độ phơi nhiễm cho phép (OEL) đối với sản phẩm, cần được xem xét đến khi thực hiện đánh giá rủi ro.
- 4.4.** Đánh giá rủi ro cần xem xét những yêu cầu về an toàn và sức khỏe của quốc gia và quốc tế đối với OEL trong môi trường làm việc.

5. Việc bảo vệ sản phẩm

- 5.1.** Về quy định việc sản xuất thuốc chất lượng, liên quan đến việc ngăn chặn lây nhiễm và nhiễm chéo, các cấp độ phòng sạch về không khí, nhiệt độ, độ ẩm cũng giống như đối với các dược phẩm khác. Những quy định đó được đề cập trong các hướng dẫn GMP-WHO khác.

6. Hệ thống thiết bị bảo vệ nhân viên và hệ thống dưỡng khí

- 6.1.** Nguyên tắc cơ bản trong việc thiết kế nhà xưởng và các thiết bị sản xuất là thực hiện ngăn cách kín cho sản phẩm và bảo vệ nhân viên. Nếu thiết kế dây chuyền sản xuất và thiết bị không thực hiện được đầy đủ việc ngăn cách kín cho sản phẩm thì việc bảo vệ cho con người cần phải được tiến hành thực hiện đầy đủ. Nếu nhà xưởng và thiết bị đã thiết kế đầy đủ, khi có sự cố vì bị tràn ra hoặc một sự cố bất chợt nào đó có thể dẫn đến các tình huống nguy hiểm, trong trường hợp đó PPE cần được sẵn sàng. Trừ khi được chỉ rõ trong bảng dữ liệu an toàn của nguyên liệu (MSDS), nhân viên cần được bảo vệ khỏi sự phơi nhiễm bằng biện pháp phù hợp, ví dụ sử dụng các trang phục:

- Quần áo làm từ sợi polyethylene mật độ cao hoặc quần áo bảo vệ không thấm nước có thể giặt được. Mũ trùm liền có thể được yêu cầu tùy thuộc vào loại khẩu trang được sử dụng;
- Giày làm từ sợi polyethylene mật độ cao, trùm bắp chân hoặc ủng giặt sạch được;
- Găng tay dùng một lần loại phù hợp. Đeo hai lần găng tay tại những nơi không thể tránh khỏi tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm. Găng tay cần được dính vào hoặc gắn tay áo của trang phục bảo vệ; và
- Kính bảo vệ mắt và mặt nạ bảo vệ kết hợp với hệ thống dưỡng khí.

- 6.2.** Nếu sử dụng hệ thống dưỡng khí, cần cung cấp nguồn khí dưỡng an toàn cho nhân viên để tránh việc nhân viên hít phải khí trong dây chuyền. Nhân viên cần được đào tạo và đánh giá thích hợp về việc sử dụng hệ thống này trước khi đi vào khu vực sản xuất. Hệ thống dưỡng khí cần bao gồm cả mặt nạ bảo vệ, là phần không thể thiếu được tích hợp với trang phục bảo vệ. Hệ thống dưỡng khí có thể là một trong các dạng được mô tả sau đây:

- Hệ thống cấp khí trung tâm kết nối với mặt nạ của nhân viên bằng ống dẫn mềm và ổ cắm nối nhanh, còn được gọi là “đường thông khí” (AR). Đường nối khí cần kết hợp với hệ thống dẫn khí một chiều để tránh khí nhiễm đi vào mặt nạ trong quá trình nối khí hoặc bị ngắt khí. Khí cấp cần được xử lý để đảm bảo nhiệt độ cũng như độ ẩm tạo sự thoải mái cho nhân viên. Nguồn khí được tạo bởi quạt thổi khí với áp suất cao hoặc máy nén khí. Nếu máy nén khí được sử dụng, loại được sử dụng là loại không dầu hoặc có bộ phận lọc bỏ dầu phù hợp;
- Thiết bị dưỡng khí tự động (SCBA) hoặc thiết bị làm sạch khí thở (PAPR) gắn chặt với dây lưng của nhân viên và nối với mặt nạ của nhân viên. Hệ thống này dẫn khí

từ trong phòng mà nhân viên đang làm việc và khí cấp được chuyển tới mặt nạ bởi quạt chạy bằng pin. Hệ thống AR cung cấp mức độ bảo vệ vượt trội hơn hẳn so với bộ máy PAPR;

- Trong vùng có mức độ nhiễm thấp, một bộ lọc khí là nửa mặt nạ có lọc tiểu phân hiệu năng cao (HEPA) loại lọc giấy N95 có thể được chấp nhận sử dụng.

6.3. Việc lựa chọn hệ thống dưỡng khí căn cứ vào mối liên quan giữa chỉ số OEL được chấp nhận và yếu tố chứng nhận mức độ bảo vệ của mặt nạ hô hấp (PF).

6.4. Nguồn khí cấp phải được lọc qua một bộ lọc cuối, là bộ lọc HEPA với cấp lọc H13 theo tiêu chuẩn EN 1822 (chuẩn Châu Âu). Việc cấp khí vào mặt nạ và/hoặc trang phục bảo hộ phải tạo được bên trong mặt nạ và trang phục chênh lệch áp suất dương so với môi trường sản xuất.

6.5. Hệ thống cấp dưỡng khí trung tâm cần có một hệ thống dự phòng 100% trong trường hợp xảy ra sự cố với hệ thống chính. Điều này được thực hiện bởi hệ thống các bình khí với khả năng cung cấp ít nhất trong 5 phút. Việc chuyển đổi hệ thống cung cấp thông thường sang hệ thống dự phòng cần tự động hóa. Hệ thống này cần có bộ phận theo dõi và gửi những tín hiệu cảnh báo tới vị trí luôn luôn có người điều khiển trong các trường hợp sau:

- Gặp sự cố với hệ thống cấp khí chính;
- Nhiệt độ nằm ngoài giới hạn tiêu chuẩn ;
- Độ ẩm nằm ngoài tiêu chuẩn;
- Nồng độ CO₂ nằm ngoài tiêu chuẩn;
- Nồng độ CO nằm ngoài tiêu chuẩn; và
- Nồng độ SO₂ nằm ngoài tiêu chuẩn.

6.6. Dưỡng khí cần được lọc bởi bộ phận lọc thô, bộ lọc đồng bộ và bộ lọc cuối để đảm bảo dưỡng khí tối thiểu phải đạt tiêu chuẩn chất lượng ISO 8573-1 3-9-1 và EN 12021:1999.

6.7. Nơi mà khí được vận chuyển thông qua hệ thống trung tâm, hệ thống đường ống không được gây ra bất cứ sự ô nhiễm nào có thể giải phóng vào dòng khí. Ưu tiên ống làm bằng thép không gỉ. Bộ lọc cuối nên gần điểm kết nối của nhân viên nhất có thể. Ống dẫn khí của nhân viên kết nối tới hệ thống cấp khí cần là loại kết nối riêng biệt, chuyên dụng cho hệ thống khí dưỡng (để tránh sơ suất khi kết nối với hệ thống khí gas khác).

7. Bảo vệ môi trường

7.1. Vì bản chất độc hại của sản phẩm được xử lý trong nhà xưởng, cả sản phẩm và dư phẩm của nó đều không được phép lọt ra ngoài môi trường thường hoặc đưa thẳng vào hệ thống thải thông thường.

- 7.2. Môi trường ngoài và khu công cộng tại vùng gần nhà xưởng cần được bảo vệ tránh những mối nguy cơ có thể do các hoạt chất nguy hiểm gây ra.
- 7.3. Nếu nước thải có nguy cơ về an toàn hay ô nhiễm, nước thải cần được xử lý trước khi đưa vào hệ thống nước thải chung.
- 7.4. Hệ thống lọc khí thải để đảm bảo việc bảo vệ môi trường được thảo luận tại phần 11.

8. Sơ đồ nhà xưởng

- 8.1. Nhà xưởng cần được thiết kế và xây dựng ngăn chặn được việc xâm nhập hoặc lọt ra ngoài của tạp nhiễm. Khi xây dựng thiết kế nhà xưởng, cần chú ý tới mức độ đóng kín của thiết bị.
- 8.2. Sự kết nối giữa các khu trong và khu ngoài của nhà xưởng cần phải qua các chốt gió (PAL và/hoặc MAL), phòng thay đồ, pass box, hầm vận chuyển, thiết bị khử nhiễm... Các cửa ra và cửa vào dành cho nguyên liệu và cho nhân viên cần có một khóa động (interlock) hoặc hệ thống phù hợp để tránh việc mở nhiều hơn một cửa cùng lúc.
- 8.3. Phòng thay đồ cần được bố trí một băng ghế ngăn cách để vượt qua. Tại lối đi ra của nhà máy cần kết hợp với phòng tắm cho nhân viên vận hành.
- 8.4. Nhà xưởng cần được bố trí và thiết kế sao cho tạo điều kiện cho việc tuân thủ về chênh lệch áp suất và ngăn cách kín.
- 8.5. Nhà xưởng (và thiết bị) cần được thiết kế và lắp đặt phù hợp để tạo điều kiện cho quá trình vệ sinh và khử nhiễm.
- 8.6. Khu vực sản xuất và các tòa nhà khác cần được mô tả tương đối chi tiết (bằng bản vẽ và chú thích) để đảm bảo rằng việc thiết kế và tình trạng sử dụng của tất cả các phòng được hiển thị chính xác.
- 8.7. Đường đi của nhân viên và sản phẩm cần được đánh dấu rõ ràng trên sơ đồ và bản vẽ.
- 8.8. Các hoạt động thực hiện ở các vùng lân cận khu sản xuất cần được làm rõ.
- 8.9. Các bản vẽ cần mô tả hệ thống thông gió, chỉ ra đầu vào, đầu ra, mối liên quan tới các đầu khí vào, đầu khí ra của nhà xưởng khác.
- 8.10. Nhà xưởng cần là một khối cấu trúc kín, không có kẽ hở để không khí thoát ra thông qua trần nhà, vết nứt hoặc các khu vực phụ trợ khác.
- 8.11. Khu vực sản xuất nơi sản phẩm phơi nhiễm nguy cơ cần được duy trì áp suất không khí âm so với môi trường.

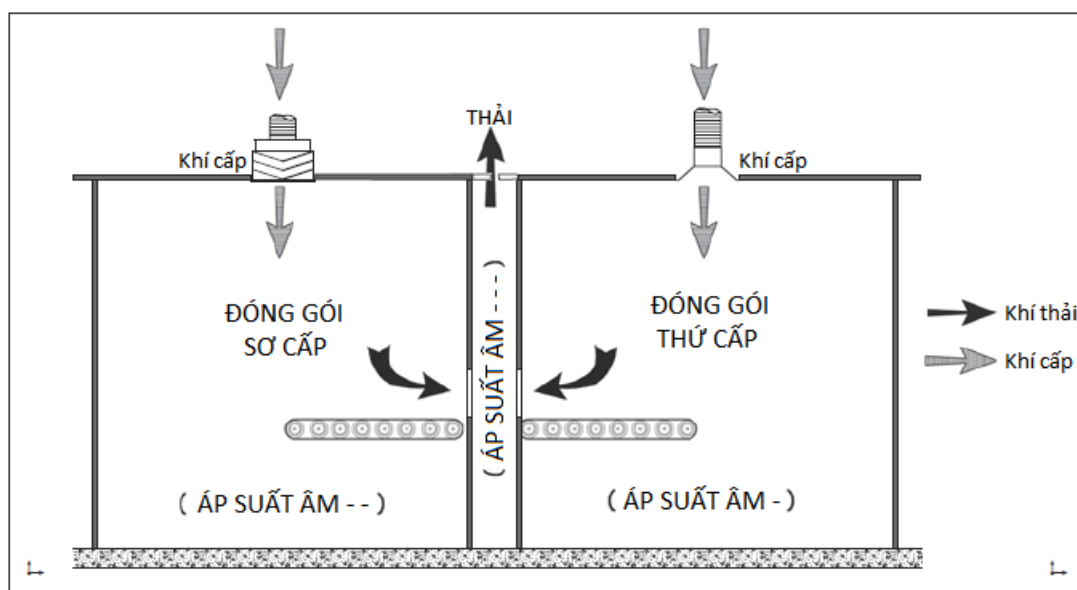
9. Hệ thống cấp khí

- 9.1. Hệ thống HVAC cần được thiết kế, lắp đặt và bảo dưỡng một cách phù hợp để đảm bảo sự bảo vệ cho sản phẩm, nhân viên và môi trường.

- 9.2.** Nguyên tắc về đường lưu thông của không khí, tiêu chuẩn màng lọc khí, nhiệt độ, độ ẩm và các thông số liên quan cần tuân thủ yêu cầu tối thiểu được quy định tại Phụ lục 2 của Báo cáo lần thứ 40 của Hội đồng chuyên gia WHO về tiêu chuẩn dược phẩm, 2006.
- 9.3.** Dây chuyền và nhà xưởng có xử lý các hoạt chất nguy hiểm cần có hệ thống xử lý không khí với các đặc trưng cơ bản sau:
- Không xả trực tiếp ra bên ngoài;
 - Điều hòa hoặc thông gió phải tạo ra sự chênh lệch áp suất âm so với bên ngoài. Sự chênh lệch về áp suất không khí cần phải đảm bảo để không có luồng không khí không được kiểm soát lưu thông giữa khu vực hoạt động và môi trường bên ngoài;
 - Cần được cung cấp hệ thống báo động về áp suất không khí phù hợp để cảnh báo bất kỳ sự đảo ngược chênh áp hoặc vượt ra ngoài thông số áp suất đã cài đặt. Cần đề ra các giới hạn cài đặt, giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động phù hợp. Các hệ thống hỗ trợ nên có sẵn tại khu vực để đáp ứng ngay khi xảy ra sự cố về chênh áp;
 - Việc khởi động hay kết thúc các quạt cấp khí hay xả khí cần được đồng bộ sao cho bên trong nhà xưởng luôn được duy trì áp suất âm trong quá trình khởi động và kết thúc;
 - Sự chênh áp trong nhà xưởng, mặc dù là áp suất âm so với môi trường, nhưng vẫn phải tuân thủ theo các yêu cầu về chênh áp trong việc sản xuất dược phẩm thông thường với các lưu ý để bảo vệ sản phẩm, ngăn chặn bụi và bảo vệ nhân viên;
 - Chỉ thị trực quan về tình trạng áp suất trong phòng cần được cung cấp cho từng phòng;
 - Không khí cần được xả ra ngoài thông qua lọc HEPA và không được hồi lưu lại trừ trường hợp hồi lưu lại chính khu vực đó, và với điều kiện có thêm bước lọc HEPA áp dụng với khí hồi. Các màng lọc HEPA đề cập trong hướng dẫn này, là màng lọc HEPA với cấp lọc tối thiểu phải là H13 theo tiêu chuẩn EN 1822;
 - Nên sử dụng hệ thống cấp khí một chiều, không hồi lưu nếu có thể;
 - Khí thải hoặc khí hồi cần được lọc bằng hệ thống lọc cho phép thay thế lọc an toàn hoặc kỹ thuật túi vào - túi ra. Hệ thống lọc trong nhà xưởng bao gồm cả hệ thống tiền lọc và hệ thống lọc HEPA, cả hai đều nên là loại thay thế được với hệ thống túi an toàn;
 - Phòng thay đồ cần được cung cấp không khí được lọc theo cùng tiêu chuẩn tương đương với khu vực sản xuất;
 - Chốt gió, hầm vận chuyển... cần được cấp và thải khí để đảm bảo sự chênh áp và ngăn cách kín cần thiết. Chốt gió hoặc hầm vận chuyển cuối cùng, hoặc ở vòng ngoài cùng để ngăn cách, ở vùng tiếp giáp với khu vực ngoài hoặc khu vực không

GMP cần có áp suất dương với môi trường, để tránh tạp nhiễm đi vào dây chuyền sản xuất;

- Nếu dây chuyền sản xuất không đảm bảo ngăn cách kín, và quần áo của nhân viên vận hành bị nhiễm bụi, nhân viên vận hành ra khỏi khu vực sản xuất cần đi qua hệ thống khử nhiễm, ví dụ như qua hệ thống buồng thổi khí hoặc hệ thống thổi hơi, để hỗ trợ việc loại bỏ và kiểm soát các hạt bụi trên quần áo nhân viên. Các nhân viên vận hành cần đi theo lối đi trước khi cởi quần áo để vào trong phòng vệ sinh hoặc nhà ăn. Tất cả quần áo khi đưa ra khỏi khu vực sản xuất để giặt cần được đựng trong túi bảo vệ an toàn. Cần có biện pháp phù hợp để bảo vệ nhân viên giặt là và tránh nhiễm sang quần áo khác của các dây chuyền sản xuất hoạt chất không nguy hiểm.



Hình 1 – Biện pháp điển hình cho luồng khí chứa tạp nhiễm

- 9.4. Nếu cần, phải có biện pháp phù hợp để ngăn luồng khí từ khu vực đóng gói cấp 1 (thông qua các lỗ băng tải xuyên tường) sang khu vực đóng gói cấp 2.

Chú ý: Điều này có thể được khắc phục bằng cách đi qua một buồng trên “lỗ chuột”, ở đó duy trì độ chênh áp âm đối với cả khu vực đóng gói cấp 1 và đóng gói cấp 2. Một biện pháp điển hình cho việc này được minh họa tại Hình 1. Nguyên tắc này được áp dụng cho các trường hợp khác có yêu cầu ngăn cách kín cả hai phía.

- 9.5. Nếu có thể, màng lọc HEPA trong hệ thống cấp khí cần được gắn tại điểm cuối để bảo vệ tránh cho luồng khí quay ngược gây nhiễm chéo khi xảy ra sự cố ở nguồn cấp khí.
- 9.6. Trong một vài trường hợp có thể xem xét sử dụng tủ an toàn sinh học, hệ thống cách ly hoặc glove box như một cách để tạo ngăn cách kín và bảo vệ nhân viên vận hành.
- 9.7. Cần có một hệ thống mô tả bao gồm các sơ đồ hình vẽ chi tiết các bộ lọc và tiêu chuẩn của chúng, số lần trao đổi khí trong 1 giờ, thay đổi áp suất, phân cấp phòng sạch và những tiêu chuẩn liên quan. Các tài liệu này cần sẵn sàng để có thể thanh kiểm tra được.

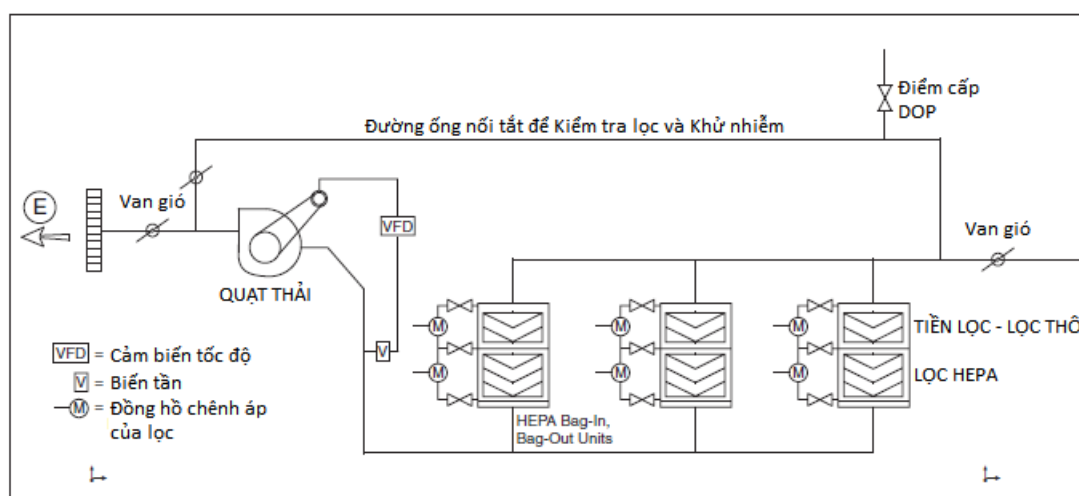
- 9.8. Cần có chỉ thị của thay đổi về áp suất và được theo dõi thông qua các đồng hồ đo áp suất hiện số hoặc tương tự.
- 9.9. Cần xem xét việc sử dụng thiết bị cung cấp năng lượng khẩn cấp, ví dụ như máy phát điện bằng diesel, để đảm bảo việc vận hành an toàn nhà xưởng và hệ thống có thể duy trì trong toàn bộ thời gian.

10. Thiết bị xử lý không khí

- 10.1. Thiết bị xử lý không khí (AHU) cung cấp khí vào nhà máy cần tuân thủ theo các yêu cầu về AHU, chi tiết tại tài liệu “*Đảm bảo chất lượng dược phẩm. Tập hợp các hướng dẫn và tài liệu liên quan*” (1) và “*Hướng dẫn bổ sung trong thực hành tốt sản xuất thuốc đối với hệ thống gia nhiệt, thông khí và điều hòa không khí trong dây chuyền sản xuất các dạng bào chế không vô trùng*” (2) và quá trình lọc cần thống nhất với mục đích của khu vực sử dụng và yêu cầu bảo vệ sản phẩm.
- 10.2. Quyết định có sử dụng khí hồi hoặc tái tuần hoàn hay không cần căn cứ vào việc đánh giá rủi ro.
- 10.3. Khi sử dụng khí tươi toàn bộ hoặc sử dụng hệ thống một chiều, việc dùng bánh xe thu hồi năng lượng có thể được xem xét. Trong các trường hợp này, không được có khả năng rò rỉ khí giữa khí cấp và khí thải khi mà nó đi qua bánh xe thu hồi năng lượng. Sự chênh áp giữa hệ thống cấp khí và khí thải cần được thiết kế sao cho hệ thống xả khí vận hành tại vùng có áp suất thấp hơn hệ thống cấp khí. (Có thể sử dụng các biện pháp thay thế cho bánh xe thu hồi năng lượng như là các tấm trao đổi nhiệt, bộ trao đổi nhiệt dạng ống nhiệt và giàn nước).
- 10.4. Nguyên tắc quản lý rủi ro nên được áp dụng để xử lý nguy cơ nhiễm chéo khi bánh xe năng lượng được sử dụng.
- 10.5. Nếu khí hồi được tái sử dụng, nó cần được đưa qua hệ thống lọc cho phép thay thế an toàn trước khi được dẫn quay trở lại AHU cung cấp. Quạt khí hồi có thể là một phần của AHU, tuy nhiên, hệ thống lọc cho phép thay thế an toàn cần là một đơn vị riêng biệt (bộ lọc hồi). Với sự sắp xếp này, khí hồi sẽ đi qua 2 bộ lọc HEPA, đó là bộ lọc khí hồi và bộ lọc HEPA cho khí cấp. Bộ lọc HEPA cho khí cấp có thể đặt tại AHU hoặc đặt tại điểm cuối là miệng khuếch tán cấp khí, phụ thuộc vào cấp độ phòng sạch trong nhà xưởng.
- 10.6. Việc khởi động và kết thúc hoạt động của quạt cấp khí và quạt xả khí thải, và hệ thống quạt thông gió, cần được đồng bộ sao cho nhà xưởng vẫn được duy trì các thông số áp suất đã cài đặt và mối liên hệ của dòng khí trong quá trình khởi động và kết thúc. Quá trình vận hành cần phải dừng khi quạt không hoạt động. Trình tự khóa tự động các quạt này nên được áp dụng khi có bất cứ quạt nào bị hỏng, để đảm bảo rằng không có dòng khí nào đi ngược chiều trong hệ thống.

11. Thay bộ lọc khí một cách an toàn

- 11.1. Việc thay một cách an toàn bộ lọc khí của nhà xưởng hoặc dùng kỹ thuật túi trong - túi ngoài cần được thiết kế một cách phù hợp để bảo vệ nhân viên và ngăn bụi phát tán ra môi trường khi bộ lọc được thay.
- 11.2. Bộ lọc cuối cùng trong bộ lọc hồi nên là bộ lọc HEPA tối thiểu là loại H13 theo tiêu chuẩn về bộ lọc EN 1822. Đối với gió hồi nhiều bụi, nên có bộ tiền lọc để kéo dài tuổi thọ của bộ lọc HEPA. Bộ tiền lọc cũng nên là loại có thể tháo ra được bằng kỹ thuật túi trong - túi ngoài.
- 11.3. Đối với hệ thống xả mà các chất ô nhiễm xả ra được coi là đặc biệt nguy hiểm, cần xem xét việc lắp hai dãy lọc HEPA nối tiếp để tăng cường khả năng bảo vệ nếu lớp lọc đầu tiên bị hỏng.
- 11.4. Tất cả lớp lọc cần có các đồng hồ đo chênh áp để chỉ ra mức độ bám bụi và tuổi thọ còn lại của bộ lọc. Đường ống kết nối với các đồng hồ này nên bằng đồng hoặc thép không gỉ và không sử dụng đường ống bằng nhựa, vì chúng có thể hỏng sẽ gây ra nguy cơ ô nhiễm. Các ống nối trên vỏ bộ lọc nên có van khóa, để việc thay thế hoặc hiệu chỉnh đồng hồ được an toàn.
- 11.5. Việc theo dõi các bộ lọc cần được thực hiện định kỳ để tránh bộ lọc bị quá tải có thể đẩy các tiểu phân bụi đi qua vật liệu lọc, hoặc có thể gây ra vỡ bộ lọc, dẫn đến việc ô nhiễm các vùng xung quanh.
- 11.6. Hệ thống theo dõi dữ liệu trên máy tính có thể được cài đặt để theo dõi tình trạng bộ lọc.
- 11.7. Đồng hồ đo áp lực lọc nên được đánh dấu giá trị chênh áp của lọc mới và giá trị chênh áp khi cần thay lọc.
- 11.8. Thử nghiệm kiểm tra độ rò rỉ của bộ lọc đã lắp đặt cần thực hiện theo ISO 14644-3. Đầu cấp (trước lọc) và đầu đo (sau lọc) được cung cấp nhằm mục đích này.



Hình 2 – Hệ thống ống nối tắt cho lọc khí hồi (thay thế an toàn)

- 11.9.** Quạt xả trong hệ thống có bộ lọc hồi (thay thế an toàn) nên đặt sau bộ lọc để khoang lọc luôn duy trì ở áp suất âm. Điều này gây khó khăn khi kiểm tra tính nguyên vẹn của màng lọc và do đó cần có một hệ thống ống nối tắt, như mô tả trong *Hình 2*, khi đó không khí có thể tuần hoàn qua các lọc HEPA, trong khi lỗ quét kiểm tra mặt dưới lọc để mở. Có thể sử dụng phương pháp thay thế bằng một hệ thống quạt tăng cường độc lập, với các van gió phù hợp.
- 11.10.** Phương pháp dùng ống nối tắt như trong *Hình 2* còn cho phép việc khử nhiễm cho các lọc bằng cách cho tuần hoàn tác nhân tẩy, vệ sinh.
- 11.11.** Tất cả các hệ thống khí thải từ nhà máy, bao gồm cả hệ thống tách bụi, hệ thống hút chân không, hệ thống xả từ máy sấy tầng sôi, máy bao viên, đều phải đi qua bộ lọc hồi trước khi thải ra môi trường.
- 11.12.** Tất cả các đầu xả khí bên ngoài tòa nhà phải bố trí xa nhất có thể so với các đầu lấy khí vào, và các đầu xả khí phải ở tầm cao để giảm thiểu khả năng khí xả bị hút trở lại. Hướng gió chủ đạo và theo mùa cần được xem xét khi đặt vị trí đầu xả và cấp khí.
- 11.13.** Khi xử lý khí xả có quá nhiều bụi, thiết bị gom bụi hay túi lọc nên được cân nhắc, với thiết bị gom bụi được đặt trong một phòng kín duy trì ở áp suất âm. Việc kiểm soát ra vào, nhân viên bảo dưỡng, đồ bảo hộ cá nhân (PPE) và hệ thống dưỡng khí cần được cung cấp để bảo vệ nhân viên khi tháo bụi từ thiết bị gom bụi.
- 11.14.** Máy hút chân không và hút bụi cầm tay cần được lắp lọc HEPA H13. Các thiết bị này cần được tháo bụi và vệ sinh trong phòng có áp suất âm so với môi trường. Nhân viên thực hiện cần được trang bị đồ bảo hộ cá nhân (PPE) phù hợp.
- 11.15.** Các ghi chép về việc thực hiện loại bỏ an toàn các lọc đã nhiễm bẩn và bụi cần được lưu trữ.

12. Hệ thống khử nhiễm cho nhân viên

- 12.1.** Khi cần thiết, cần cung cấp phương tiện khử nhiễm cho trang phục của nhân viên khi rời khỏi dây chuyền. Điều này có thể thực hiện bởi buồng tắm khí, tắm hơi, tắm nước hoặc thiết bị thích hợp.
- 12.2.** Một buồng tắm khí (*Air shower*) bao gồm một chốt gió được cung cấp luồng không khí thổi với tốc độ cao qua các vòi phun khí (ví dụ từ hai bên cạnh của chốt gió) để thổi bay các hạt bụi. Lưới hút khí thải (ví dụ như ở tầm thấp) sẽ hút không khí đi và đem nó trở lại hệ thống lọc khí. Một số buồng tắm khí cũng có thể kết hợp với một khoang thổi khí một chiều theo hướng thẳng đứng ở cuối lối ra, để thổi sạch tạp nhiễm.

Chú ý: khi sử dụng các buồng tắm khí, chúng nên được thiết kế đúng để làm sạch bụi một cách hiệu quả.

Bộ phận lọc khí của hệ thống cấp khí và hồi khí hoặc khí thải phải tuân thủ cùng các tiêu chuẩn của bộ lọc được sử dụng trong dây chuyền sản xuất. Thông thường, các quạt gió được kích hoạt bởi việc mở cửa khi nhân viên thao tác bước vào buồng tắm khí, với một bộ đếm giờ gắn ở cửa ra có khóa liên động nhằm đảm bảo đủ thời gian để quá trình khử nhiễm đạt hiệu quả.

- 12.3. Thiết bị thổi tương tự với buồng tắm khí (*Air shower*) hoặc tắm hơi (*Mist shower*) dành cho nhân viên có thể được sử dụng tại cửa đưa nguyên liệu ra để hỗ trợ loại bỏ các tạp nhiễm.
- 12.4. Hệ thống khử nhiễm bằng sương mù hoặc hơi ẩm cho nhân viên có thể được sử dụng để bất hoạt chất gây ô nhiễm trên trang phục của nhân viên hoặc làm cho chất gây ô nhiễm bám chặt trên trang phục để chúng không dễ giải phóng ra.
- 12.5. Nhân viên nên thay trang phục sạch sau khi tắm.

13. Xử lý chất thải

- 13.1. Chất thải rắn và lỏng cần được xử lý theo phương pháp mà không gây ra nguy cơ nhiễm chéo vào sản phẩm, con người và môi trường.
- 13.2. Tất cả chất thải cần được loại bỏ một cách an toàn, và cách thức loại bỏ cần được ghi chép lại. Nếu có hợp đồng với nhà thầu bên ngoài thì nhà thầu cần có giấy chứng nhận được phép xử lý các sản phẩm độc hại.

14. Bảo dưỡng

- 14.1. Việc hoạt động có hiệu quả và an toàn của cơ sở sản xuất chứa nguyên liệu độc hại phụ thuộc vào việc công tác bảo trì, bảo dưỡng được thực hiện thường xuyên, để đảm bảo tất cả các thông số vẫn nằm trong dung sai quy định. Tham khảo tài liệu “Đảm bảo chất lượng dược phẩm. Tập hợp các hướng dẫn và tài liệu liên quan” (1) hoặc “Báo cáo kỹ thuật của WHO số 937, Phụ lục 2, mục 8.3” (2) để có thêm các thông tin chi tiết về bảo dưỡng.

15. Thẩm định

- 15.1. Việc thẩm định hệ thống được tiến hành như mô tả trong những hướng dẫn khác của WHO.

Tài liệu tham khảo

1. 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.

2. Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 937).
3. Health Canada: Laboratory biosafety guidelines, 3rd ed. Ottawa, Health Canada, 2004.
4. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 2010, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 957).
5. ISO: International Standard. Clean rooms and associated controlled environments. ISO 14644. Geneva, International Organization for Standardization.

DỊCH THUẬT

Bản dịch ❖01 (20-06-2015)
Người dịch: Trần Thị Phương Thanh
Hiệu đính: Hà Hoàng Phương
Nguyễn Đức Toàn
Đỗ Thị Ngọc Lan
Đặng Thị Minh Hằng