

## NHÀ XƯỞNG

12

---

---

---

---

---

---

---

## Vị trí

- Địa lý, khí hậu, tiếng ồn, các yếu tố về kinh tế
- Hạn chế nguy cơ ô nhiễm cho sản phẩm và nguyên liệu

---

---

---

---

---

---

---

## Ô nhiễm

- Nhà máy gần nơi SX men ???
- Bầu không khí nhiễm nấm men



---

---

---

---

---

---

---

### THIẾT KẾ

- Giảm thiểu được nguy cơ nhầm lẫn
- Vệ sinh dễ dàng
- Bảo trì thuận tiện
- Chống được nhiễm chéo và tích tụ bụi bẩn
- Tránh được tất cả các tác động có hại đến chất lượng sản phẩm

---

---

---

---

---

---

---

---

### Nguyên tắc thiết kế

CẦN LƯU Ý:

- Luồng di chuyển của nguyên liệu
- Luồng di chuyển của nhân viên
- Luồng di chuyển (thứ tự vận hành) của qui trình

**Phải hợp lý**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Nguyên tắc 1 chiều

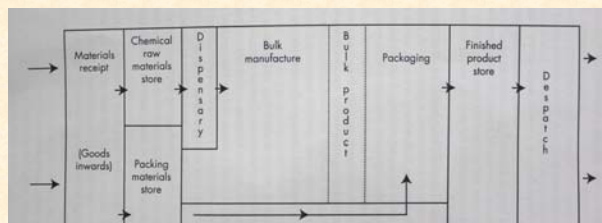


Figure 9.1 Simple single-storey linear flow pattern for pharmaceutical manufacturing. Sampling, quarantine and release stages not shown. Not to scale.

**Mô hình thẳng**

---

---

---

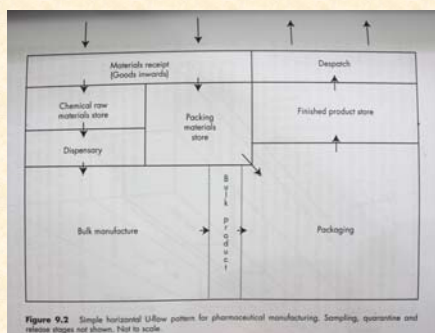
---

---

---

---

---

**Mô hình U**


---

---

---

---

---

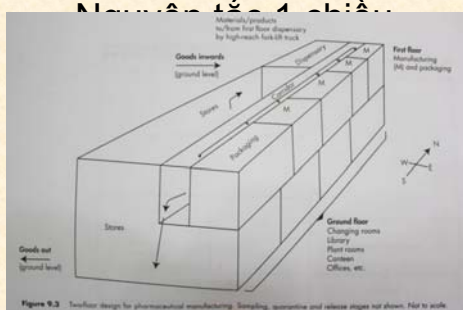
---

---

---

---

---

**Mô hình 2 tầng**


---

---

---

---

---

---

---

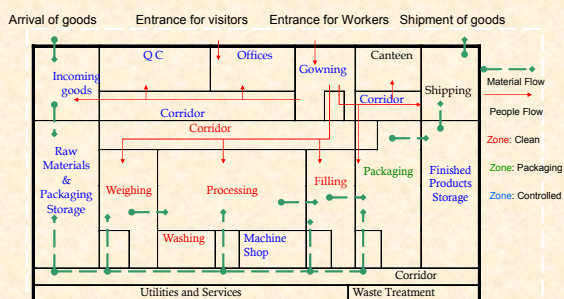
---

---

---

## NHÀ XƯỞNG

### Luồng di chuyển (NVL, Nhân sự)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### *Thiết kế*

- Thiết kế và xây dựng thuận tiện cho vệ sinh
- Tránh được sự xâm nhập côn trùng và các súc vật – Cần có biện pháp ngăn ngừa côn trùng!!!

---

---

---

---

---

---

---

### *Xây dựng*

- Vật liệu xây dựng phù hợp
- Hệ thống điện
- Ánh sáng (Đặc biệt cho khu vực kiểm tra cảm quan)
- Kiểm soát được nhiệt độ và độ ẩm
- Có biện pháp thông gió hữu hiệu

---

---

---

---

---

---

---

- Nhiệt độ và độ ẩm phù hợp với tính chất của sản phẩm đang được sản xuất và lưu trữ.
- Nhiệt độ và độ ẩm phải được kiểm soát và theo dõi, ghi nhận



---

---

---

---

---

---

---

### *Xây dựng*

- Các khu vực phát sinh bụi (Lấy mẫu, cân, trộn, đóng gói thuốc bột...)
- Biện pháp chống nhiễm chéo
- Biện pháp vệ sinh

---

---

---

---

---

---

---

### *Ví dụ - Khu vực cân*

- Cung cấp khí
- Kiểm soát bụi
- Bề mặt (tường, sàn, trần) dễ vệ sinh
- Không có khu vực tích bụi
- Bảo vệ được nguyên liệu, sản phẩm và công nhân



---

---

---

---

---

---

---

### **BẢO TRÌ**

- Cần thường xuyên bảo trì
- Việc sửa chữa và bảo trì phải không được ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

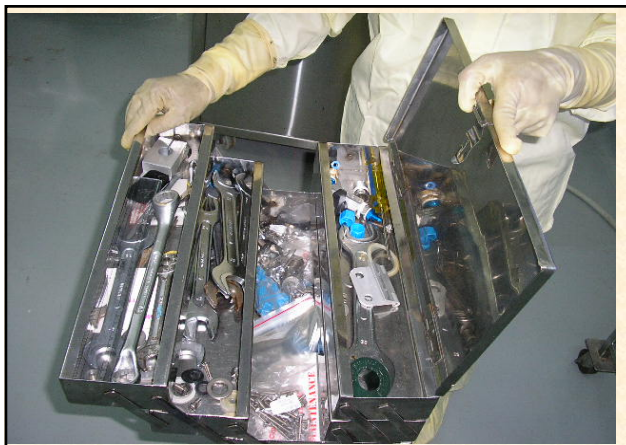
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### CÁC KHU VỰC ĐẶC BIỆT

- Khu vực phụ trợ
- Kho
- Khu vực cân
- Khu vực sản xuất
- Kiểm tra chất lượng

12.11 – 12.36

---

---

---

---

---

---

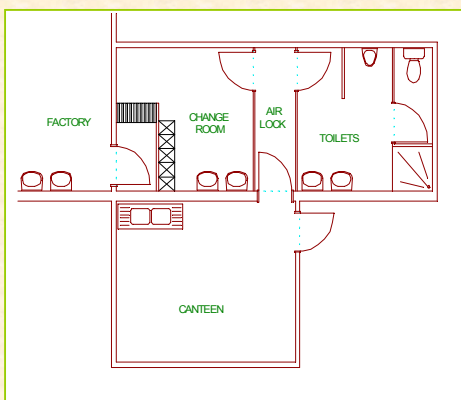
---

---

**Khu vực phụ**

- Khu nghỉ ngơi, giải trí phải tách biệt khỏi khu vực sản xuất và kiểm nghiệm
- Khu vực thay trang phục, rửa tay và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phải đủ số lượng
- Khu vực bảo trì nên tách rời khu vực sản xuất, nếu không thể, thì các công cụ nên được để ở khu vực riêng
- Nhà nuôi súc vật: riêng biệt, hệ thống khí riêng, đường vào riêng

12.11 – 12.14



### Lối vào khu vực sản xuất



---

---

---

---

---

---

---

---

### KHO

- Khu tiếp nhận nguyên liệu và xuất thành phẩm phải riêng biệt
- *Mái che để bảo vệ*
- Có khu vực vệ sinh các thùng nguyên liệu khi nhập

---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



**VỆ SINH BAO BÌ TRƯỚC KHI NHẬP KHO**

- Lau sạch
- Hút bụi
- Màn chắn gió, quạt chắn gió



---

---

---

---

---

---

---

---

**KHO**

- Đủ không gian
- Sắp xếp trật tự theo từng loại nguyên liệu hoặc sản phẩm
- Phân riêng từng khu vực: Nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, bán thành phẩm, thành phẩm.
- Tách riêng: sản phẩm biệt trữ, loại bỏ, hoàn trả, thu hồi.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Nguyên liệu biệt trữ  
và nguyên liệu bị loại**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ví dụ về kho



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### KHO

- Nhiệt độ và độ ẩm phù hợp: cung cấp, kiểm soát, theo dõi và ghi nhận)
- Điều kiện bảo quản tốt: Sạch, khô, ánh sáng phù hợp.

---

---

---

---

---

---

---

---

### *KHO*

- Khu vực biệt trữ: Phân biệt rõ ràng, hạn chế tiếp cận
- Khu vực lấy mẫu: Tránh nhiễm và nhiễm chéo
- Có khu vực an toàn cho các nguyên liệu đặc biệt: hoạt tính phóng xạ, thuốc gây nghiện, dễ gây cháy, nổ..
- Có khu vực dành riêng cho nguyên liệu loại bỏ, thu hồi và bị hoàn trả

---

---

---

---

---

---

---

### **KHU VỰC CÂN**

- Thao tác cân phải được thực hiện ở khu vực riêng
- Thiết kế phù hợp: Tường và sàn phải nhẵn, không tích bụi và dễ vệ sinh
- Hệ thống lọc bụi

12.23

---

---

---

---

---

---

---

### *Thiết kế đúng Thao tác phù hợp*



---

---

---

---

---

---

---

### KHU VỰC SẢN XUẤT

Chống nhiễm chéo

- Có khu vực dành riêng cho các sản phẩm có khả năng gây kích ứng cao (các penicillins) hoặc các chế phẩm sinh học (các vi khuẩn sống)
- Có khu SX biệt lập cho một vài kháng sinh, các hormon, các chất gây độc tế bào
- Không được sản xuất các sản phẩm không phải là được phẩm trong cùng khu vực.

---

---

---

---

---

---

---

### KHU VỰC SẢN XUẤT

- Thiết kế mặt bằng phù hợp với trình tự của qui trình SX
- Có các cấp sạch phù hợp
- Không gian đủ cho các thao tác và lưu các sản phẩm trong quá trình SX
- Các thiết bị được đặt tại các vị trí hợp lý
  - ↗ *chống nhiễm, nhằm lẫn và bỏ qua giai đoạn của quá trình SX*
- Có khu vực được thiết kế đặc biệt cho giai đoạn đóng gói 12.32, 12.26, 12.31
- Mặt bằng phải tránh được nhằm lẫn và nhiễm chéo

---

---

---

---

---

---

---

### KHU VỰC SẢN XUẤT

- Nơi chứa và thao tác có sử dụng các nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm
  - ↗ *Tường, sàn, trần phải nhẵn, không có vết nứt hoặc vết nổi*
  - ↗ *Không được thổi các tiểu phần*
  - ↗ *Thuận tiện cho vệ sinh*
- Khử trùng nếu cần thiết 12.27

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

### KHU VỰC SẢN XUẤT

- Đường ống, đèn, hệ thống thông gió: dễ tiếp cận và vệ sinh
- Bảo trì từ bên ngoài
- Miệng ống thoát phải đủ lớn và có biện pháp chống trào ngược
- Không được có các đường ống hở

12.28, 12.29

---

---

---

---

---

---

---

### Thiết kế dễ vệ sinh



---

---

---

---

---

---

---

### *KHU VỰC SẢN XUẤT*

- Thông gió, kiểm soát khí
- Lọc khí phù hợp với cấp vệ sinh ngăn ngừa nhiễm và nhiễm chéo, nhiễm từ (ra) môi trường ngoài
- Kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm tương đối
- Kiểm soát trng thời gian sản xuất và thời gian không sản xuất

---

---

---

---

---

---

---

### *NHÀ XƯỞNG*



- Không được mở cửa sổ ra bên ngoài

---

---

---

---

---

---

---

### *Khu vực kiểm nghiệm*

- Phòng QC tách khỏi khu vực sản xuất
- Có khu vực riêng cho các thử nghiệm sinh học, vi sinh, phóng xạ
- Đủ diện tích để tránh nhầm lẫn và nhiễm chéo
- Đủ không gian lưu trữ mẫu thử, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### *Khu vực kiểm nghiệm*

- Nguyên liệu xây dựng phù hợp
- Chống khói, thông gió
- Có hệ thống cấp khí riêng
- Có phòng riêng cho các thiết bị đặc biệt (chống rung, chống ẩm....)

---

---

---

---

---

---

---

---

## **HVAC**

(Heating, Ventilation and Air-Conditioning)

---

---

---

---

---

---

---

---

## HVAC

(Heating, Ventilation and Air-Conditioning)

- **Nguyên tắc:** Nhiệt độ, độ ẩm và không khí không được gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm trong sản xuất và bảo quản, hoặc gây ảnh hưởng xấu đến sự vận hành của các thiết bị.
- **Chức năng:** ngăn chặn sự nhiễm và nhiễm chéo
- **Vai trò:** Giúp sản xuất thuốc đạt chất lượng và tạo điều kiện dễ chịu cho người tham gia sản xuất

---

---

---

---

---

---

---

---

- Hệ thống HVAC phải được thiết kế ngay từ khi xây dựng nhà máy
- Thiết kế HVAC liên quan đến vị trí AL, AS, hành lang và các phòng

---

---

---

---

---

---

---

---

## MÔI TRƯỜNG SẢN XUẤT THEO GMP




---

---

---

---

---

---

---

---



- Loại nguyên nhân ô nhiễm từ bên ngoài vào nhà máy: Lọc khí
- Loại nguyên nhân ô nhiễm trong các khu vực sản xuất, cân, ... → trao đổi khí

---

---

---

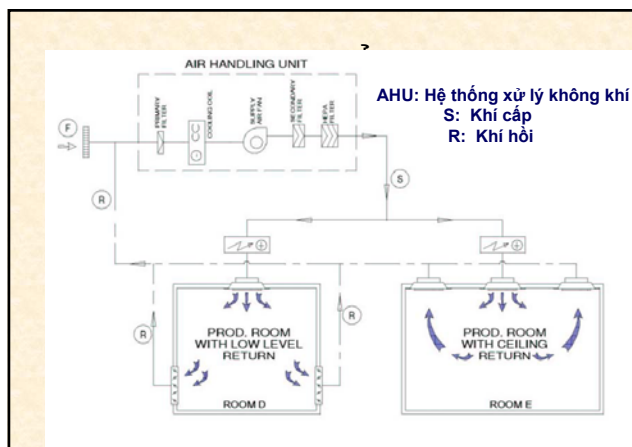
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Sự trao đổi khí

- Nguyên tắc: Pha loãng – thu hồi – lọc – cấp
- Cần có sự chuyển động liên tục, sự pha loãng phải đạt hiệu quả

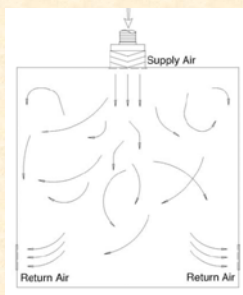


Figure 6. Turbulent dilution of dirty air

---

---

---

---

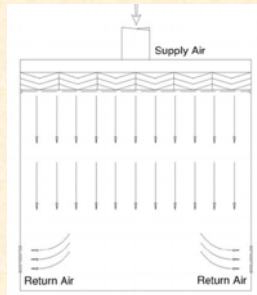
---

---

---

---

Luồng không khí định hướng đồng nhất



Unidirectional displacement of dirty air

---

---

---

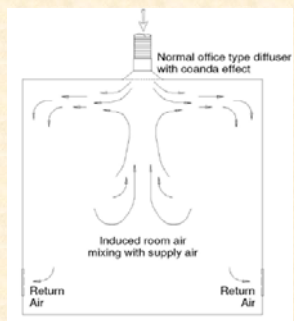
---

---

---

---

---



Luồng khí khuếch tán

Induction diffuser (not recommended)

---

---

---

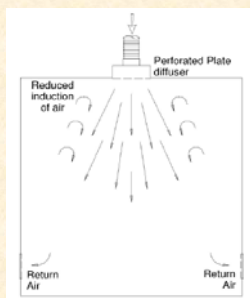
---

---

---

---

---



Luồng khí khuếch tán qua đĩa phân phối khí

Perforated plate diffuser (recommended)

---

---

---

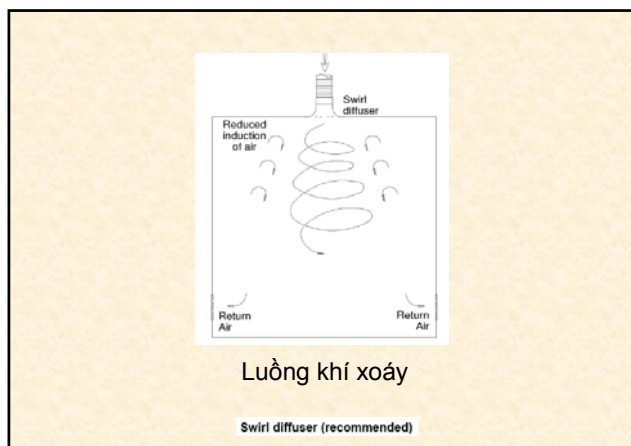
---

---

---

---

---




---

---

---

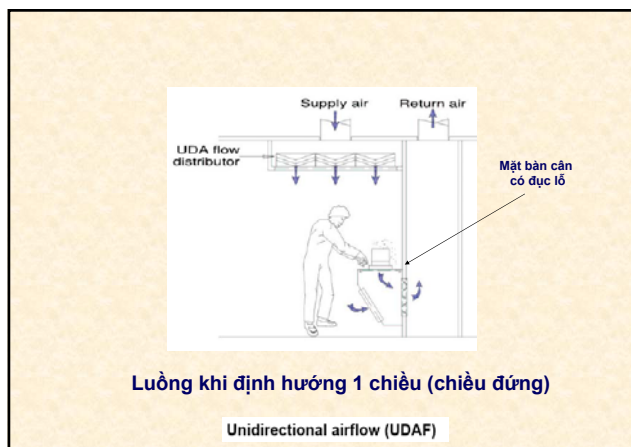
---

---

---

---

---




---

---

---

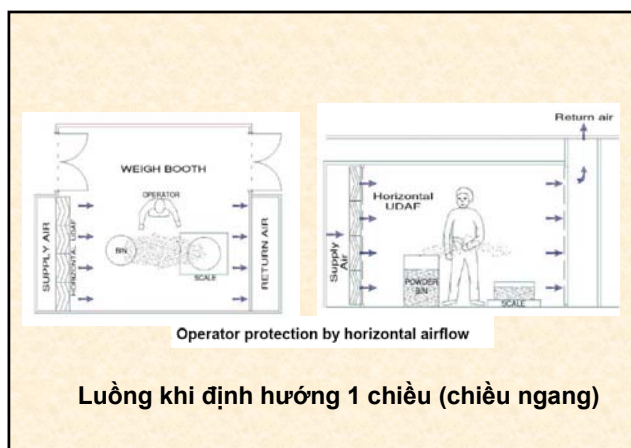
---

---

---

---

---




---

---

---

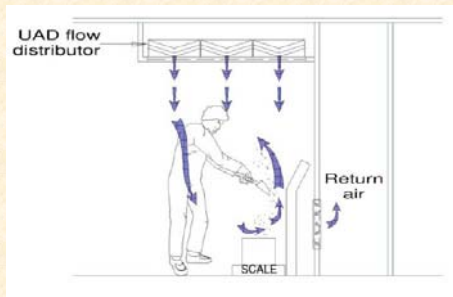
---

---

---

---

---



**Nhân viên có được bảo vệ???**

---

---

---

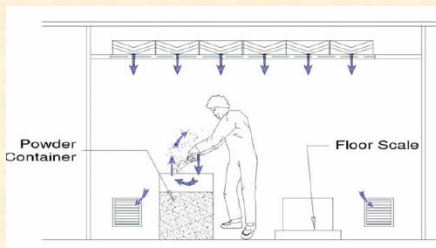
---

---

---

---

---



**Thiết kế đúng – Thao tác sai**

---

---

---

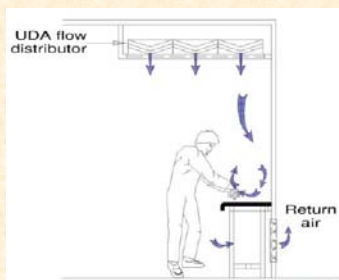
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

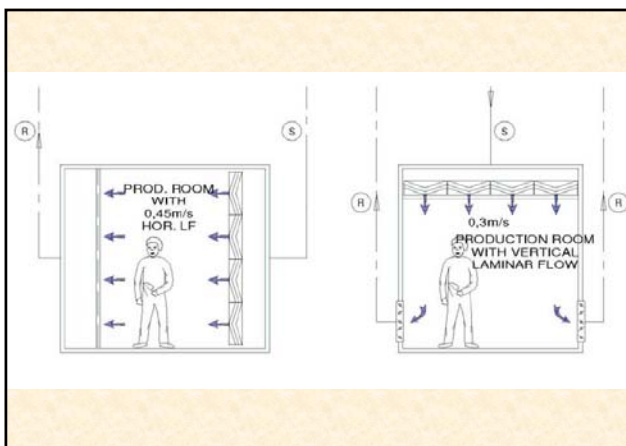
---

---

---

---

---




---

---

---

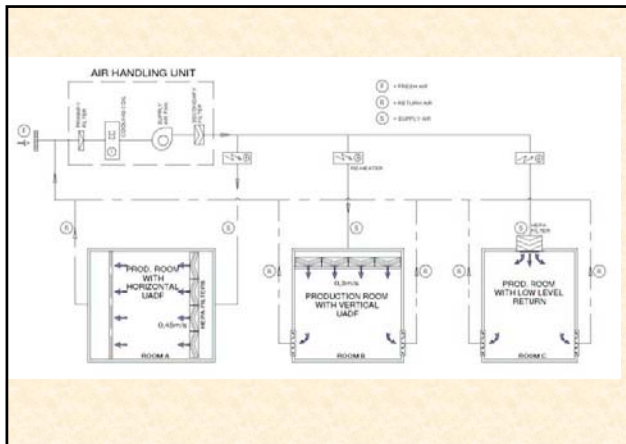
---

---

---

---

---



---

---

---

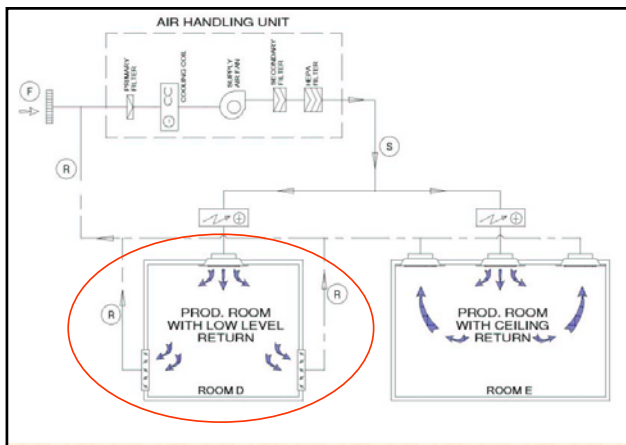
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## Air Lock và Air Shower



---

---

---

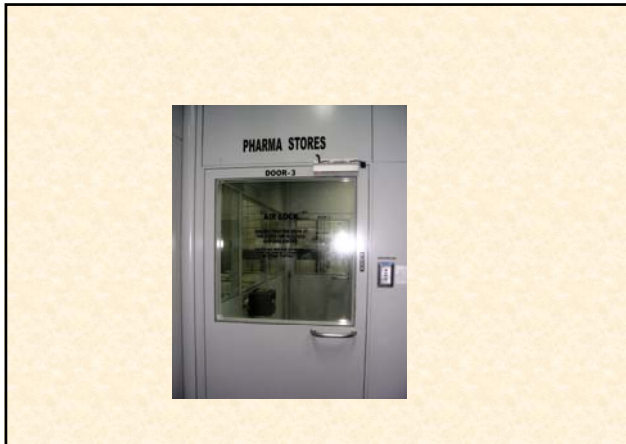
---

---

---

---

---




---

---

---

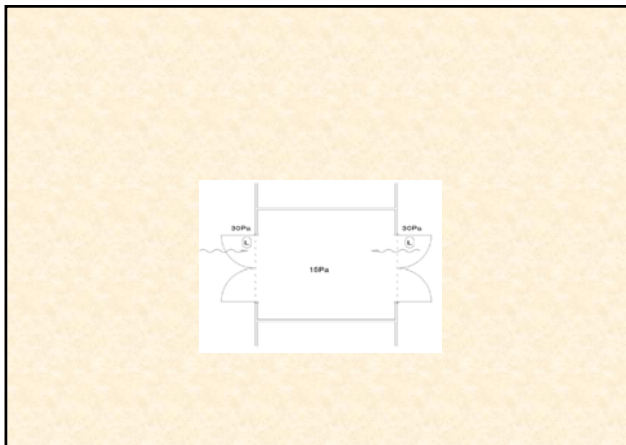
---

---

---

---

---




---

---

---

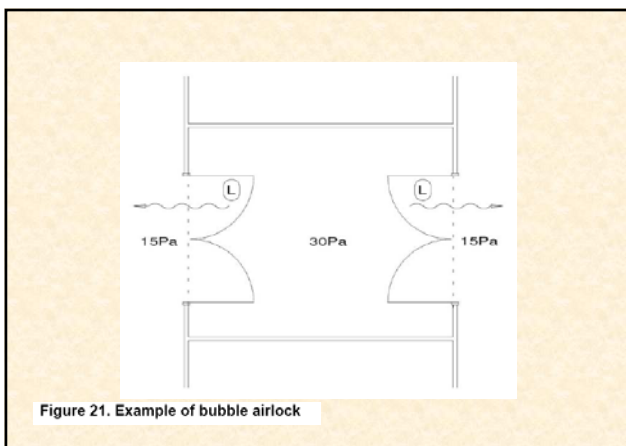
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

Cửa: mở về phía áp suất cao  
 Nên dùng cửa tự đóng  
 Không nên dùng cửa trượt  
 Nên có hệ thống báo động khi mất chênh áp

---

---

---

---

---

---

---

---

## Chống nhiễm chéo

Hai loại nhiễm chéo: nhiễm liên tục và nhiễm đồng thời

Hai loại nhiễm chéo: **Nhiễm liên tục và nhiễm đồng thời**

Ngăn chặn nhiễm chéo:

Luồng không khí định hướng: Từ hành lang sạch-  
 vào các phòng (ít sử dụng)

Sự chênh lệch áp suất (chênh áp)-

Đối với sản phẩm rắn: Hành lang > phòng > áp suất-  
 khí quyển

---

---

---

---

---

---

---

---

- Tổng quát: áp suất bên trong nhà máy cao hơn áp suất không khí
- Sản phẩm có tính độc hại cao: luồng khí trải thành lớp mỏng (cascade regime) áp suất âm.
- Chênh áp cho từng phòng, từng khu vực phải được thiết kế tùy thuộc loại sản phẩm và mức độ chống nhiễm cần thiết.
- Nhà xưởng có cấu trúc phù hợp để giữ được mức chênh áp đã thiết kế: Trần, tường, khe cửa, máng đèn phải được hàn kín

- **Sự hiểu biết của nhân viên về chênh áp là cần thiết.**

---

---

---

---

---

---

---

---

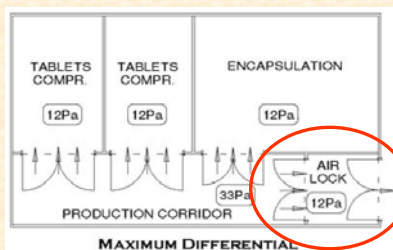
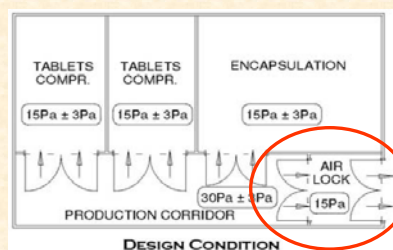


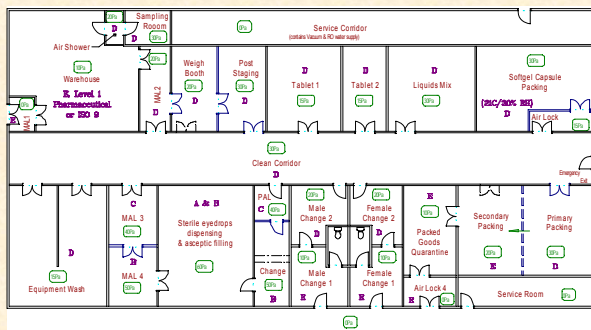
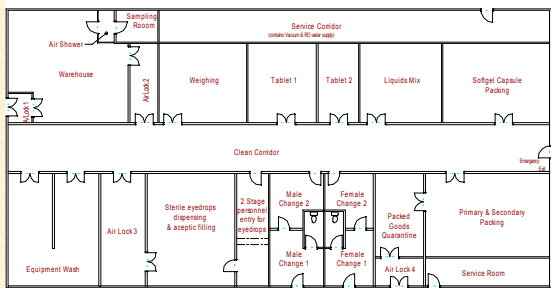
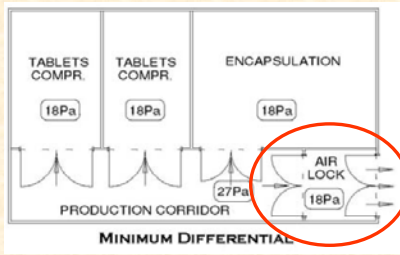
Mức chênh áp thấp: ít có tác dụng

Mức chênh áp cao: Gây nhiễu loạn khí trong môi trường

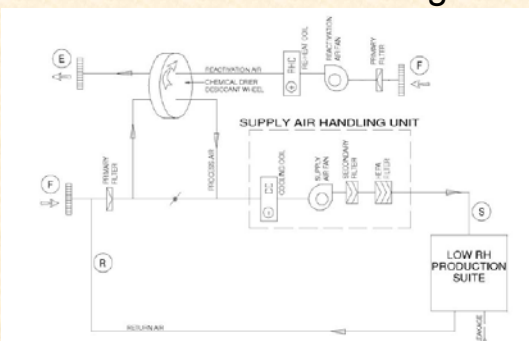
Mức chênh áp chấp nhận là 5 – 20 Pa (thông thường là  $15 \pm 3$  Pa là phù hợp)

Sự chênh áp ở mức thấp vẫn có thể chấp nhận nếu có sự dụng chốt gió giữa 2 khu vực





## Kiểm soát hàm ẩm không khí



---

---

---

---

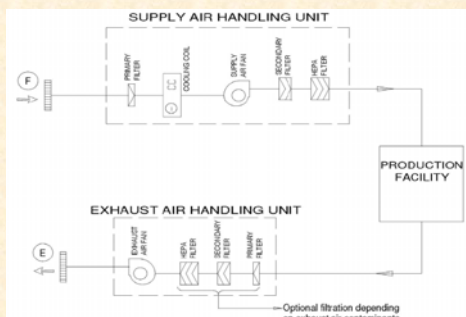
---

---

---

---

## Khí cấp và khí thoát



---

---

---

---

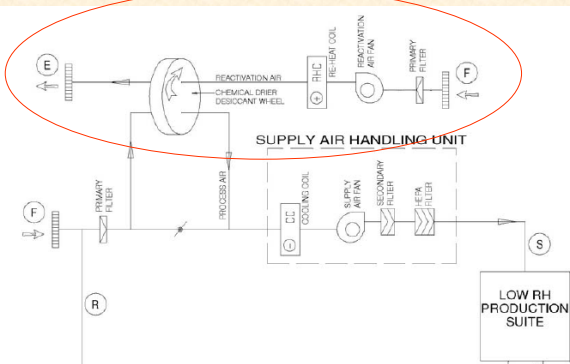
---

---

---

---

## Kiểm soát khí thải



---

---

---

---

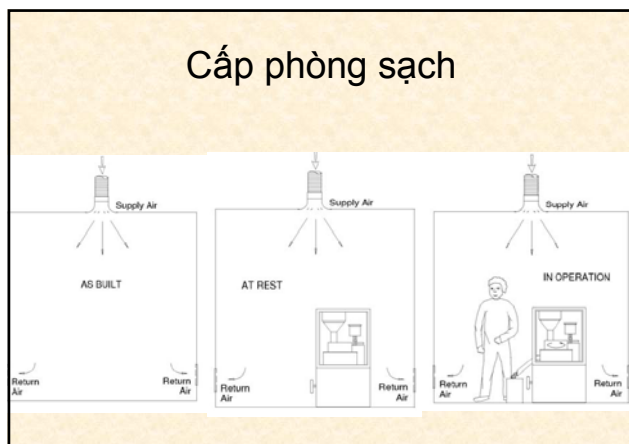
---

---

---

---

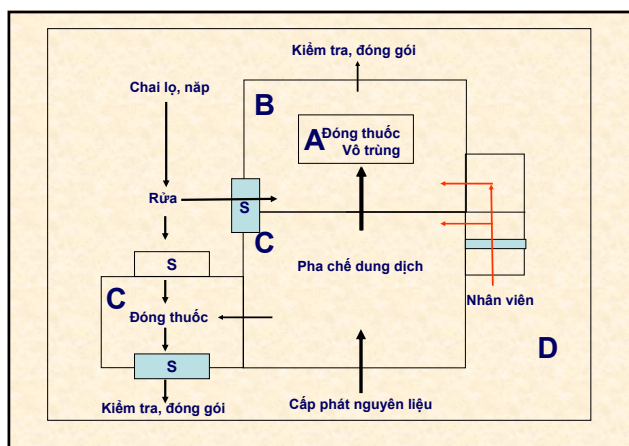
## Cấp phòng sạch



### Thông số cấp phòng sạch (Trạng thái nghỉ)

Cấp	Thông số	Số lượng tiểu phần tối đa/ m <sup>3</sup>		Thao tác
		0,5-5 mcm	Trên 5 mcm	
D	HEPA 95%, 20-26°C, RH: 45-75% ít nhất 20 lần/giờ	3.500.000	20.000	Sản xuất thuốc không vô trùng, cấp phát nguyên liệu, lấy mẫu pha chế, đóng gói cấp 1
C	HEPA 99,95% 16-25°C RH: 45-55% ít nhất 20 lần/giờ	350.000	2.000	Pha chế, đóng lọ thuốc vô trùng có tiết trùng sau
B	HEPA 99,97% 16-25°C RH: 45-55% ít nhất 20 lần/ giờ	3.500	0	Pha chế, đóng lọ thuốc vô trùng. Môi trường chung quanh cấp A
A	HEPA 99,97% RH: 16-25°C Luồng không khí 1 chiều	3.500	0	Đóng lọ, hàn kín vô trùng, thuốc vô trùng không tiết trùng sau

Xem thêm: Trạng thái hoạt động và qui định VSV (Bài Thuốc tiêm)



Cấp độ sạch	Số lượng tối đa các tiểu phần có trong 1m <sup>3</sup> không khí			
	Trạng thái nghỉ		Trạng thái đang hoạt động	
	Kích thước tiểu phần		Kích thước tiểu phần	
	0,5-5,0 µm	> 5,0 µm	0,5-5,0 µm	> 5 µm
A	3.500	0	3.500	0
B	3.500	0	350.000	2.000
C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D	3.500.000	20.000	Không qui định	Không qui định

Cấp độ sạch	Số VSV trong 1 m <sup>3</sup> không khí (CFU/ m <sup>3</sup> )	Đặt đĩa thạch đường kính 90mm (CFU/4 giờ)	Đĩa thạch tiếp xúc đường kính 55mm (CFU/đĩa)	Phương pháp nhuộm cấy 5 ngón (CFU/găng)
A	< 3	< 3	< 3	< 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	không áp dụng
D	200	100	50	không áp dụng

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Cấp độ sạch	Số VSV trong 1 m <sup>3</sup> không khí (CFU/ m <sup>3</sup> )	Đặt đĩa thạch đường kính 90mm (CFU/4 giờ)	Đĩa thạch tiếp xúc đường kính 55mm (CFU/đĩa)	Phương pháp nhuộm cấy 5 ngón (CFU/găng)
A	< 3	< 3	< 3	< 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	không áp dụng
D	200	100	50	không áp dụng

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---