

- Polyhydroxylated Sterols from the Soft Coral *Sarcophyton* sp.”, *Journal of Natural Products*, 59 (9), pp. 894-895.
6. Chau Van Minh, Phan Van Kiem, Nguyen Xuan Nhiem, Nguyen Xuan Cuong, Nguyen Phuong Thao, Nguyen Hoai Nam, Hoang Le Tuan Anh, Do Cong Thung, Dinh Thi Thu Thuy, Hee-Kyoung Kang, Hae-Dong Jang, Young Ho Kim (2011), “Cytotoxic and antioxidant activities of diterpenes and sterols from the Vietnamese soft coral *Lobophytum compactum*”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, pp. 2155–2159.
 7. Hui Dong, Yu-Lin Gou, R. Manjunatha Kini, Hong-Xi Xu, Shao-Xing Chen, Serena Lay Ming Teo, Paul Pui-Hay But (2000), “A New Cytotoxic Polyhydroxysterol from Soft Coral *Sarcophyton trocheliophorum*”, *Chem. Pharm. Bull.*, 48 (7), pp. 1087-1089.
 8. Jean-Michel Kornprobst (2010), “Cnidaria and Ctenophora”, *Encyclopedia of Marine Natural Products*, Wiley-Blackwell, Germany, 2, pp. 925-976.
 9. Jyh-Horng Sheu, Kuie-Chi Chang, Chang-Yih Duh (2000), “A Cytotoxic 5 α ,8 α -Epidioxysterol from a Soft Coral *Sinularia* Species”, *Journal of Natural Products*, 63, pp. 149-151.
 10. Masaru Kobayashi, Takaaki Hayashi, Koji Hayashi, Masato Tanabe, Takashi Nakagawa, Hiroshi Mitsuhashi (1983), “Marine sterols. XI. Polyhydroxysterols of the Soft Coral *Sarcophyton glaucum*: Isolation and Synthesis of 5 α -cholestane-1 β ,3 β ,5,6 β -tetrol”, *Chem. Pharm. Bull.*, 31 (6), pp. 1848-1855.

NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH THẨM ĐỊNH HIỆU LỰC PHƯƠNG PHÁP TIỆT KHUẨN BẰNG NHIỆT ẨM

Trương Văn Đạt, Đỗ Quang Dương, Huỳnh Văn Hóa
Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Quy trình thẩm định phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm bao gồm rất nhiều công đoạn. Đánh giá IQ, OQ của thiết bị phải tuân thủ theo các quy trình thao tác chuẩn (SOP) của nhà sản xuất hay nhà cung cấp. Tuy nhiên, hiệu lực của quy trình tiệt khuẩn phải được chứng minh bằng các con số dựa vào hệ số tiệt khuẩn D, giá trị Z, giá trị F và giá trị SAL. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tính toán tổng thời gian cần thiết cho một quy trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm dựa vào kết quả khảo sát trên 13 nhà máy có sản xuất thuốc vô khuẩn và các tài liệu được công bố. **Kết quả:** Kết quả nghiên cứu đã tính toán được tổng thời gian tiệt khuẩn C (nếu giả định rằng SAL = 10⁻⁶), thời gian này sẽ dùng để so sánh với thời gian thực tế của quy trình tiệt khuẩn. **Kết luận:** Thời gian thực tế của quy trình tiệt khuẩn càng gần giá trị C thì quy trình có hiệu lực tiệt khuẩn càng cao.

Từ khóa: Thuốc vô khuẩn, tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm, giá trị D, giá trị Z, giá trị F, chỉ thị sinh học, quy trình thẩm định.

Abstract:

STUDYING THE EFFICIENCY OF MOIST HEAT STERILIZATION VALIDATION PROCESS

Truong Van Dat, Do Quang Duong, Huynh Van Hoa
Faculty of Pharmacy, Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy

Background: Moist Heat Sterilization validation process comprises several steps. The IQ, OQ have to follow the specified SOPs of manufacturer or equipment supplier. However, the efficiency of the sterilization process must be expressed in numberized values based on sterilization coefficient D, Z value, F value and SAL value. **Materials and methods:** Studying to calculate the total Moist Heat Sterilization time based on the survey results process validation at 13 pharmaceutical factories having chains of sterile drugs and the other published documents. **Results:** The researched results were calculated the total sterilization time C (if the assumption that $SAL = 10^{-6}$), this time will be compared with the real time of the process. **Conclusion:** The real time of the sterilization process is as similar as the C value, the efficiency of sterilization process is higher.

Keywords: Sterile drug, Moist Heat Sterilization, D value, Z value, F value, Biological indicator, process validation.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm (*Moist Heat Sterilization*) được tiến hành trong một thiết bị chuyên dụng gọi là nồi hấp và tác nhân tiệt khuẩn là hơi nước bão hòa dưới áp suất cao (Hình 1). Phương pháp này thường được áp dụng cho các dạng thuốc dung dịch.

Trong suốt quá trình tiệt khuẩn, yêu cầu phải theo dõi nhiệt độ và áp suất bên trong nồi hấp cũng như thời gian thực hiện quy trình tiệt khuẩn. Các thông số này phải chứng minh là có hiệu lực tiệt khuẩn và được thể hiện bằng kết quả thẩm định.

Chỉ thị sinh học (CTSH) được sử dụng trong quá trình thẩm định thường là bào tử *Bacillus stearothermophilus* hoặc *Geobacillus stearothermophilus* do có tính đề kháng nhiệt cao, nồng độ sử dụng là 10^6 bào tử [4, 8].

Bài báo nghiên cứu xây dựng quy trình thẩm định hiệu lực quy trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm.



Hình 1. Nồi hấp tiệt khuẩn

2. PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu xây dựng công thức tính toán tổng thời gian tiệt khuẩn lý thuyết đảm bảo cấp độ vô khuẩn cho một quy trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm dựa vào kết quả khảo sát thực tế tại 13 nhà máy có dây chuyền sản xuất thuốc vô khuẩn và các công trình khoa học được công bố có liên quan [3].

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Thẩm định hiệu lực quy trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm trong nồi hấp bao gồm: đánh giá lắp đặt (Installation Qualification – IQ), đánh giá vận hành (Operational Qualification – OQ) và đánh giá hiệu năng (Performance Qualification – PQ).

3.1. Đánh giá lắp đặt và vận hành

Việc đánh giá lắp đặt, vận hành thiết bị được thực hiện theo quy trình thao tác chuẩn (SOP) của nhà sản xuất cung cấp hoặc SOP riêng của nhà máy, tuy nhiên phải đảm bảo thẩm định đầy đủ các yếu tố sau: thiết bị cơ khí (buồng, van, lọc, bộ lọc, điều áp, bơm chân không, bộ trao đổi nhiệt, bình ngưng tụ,...), thiết bị kết nối (điện, nối đất, nguồn cung cấp điện liên tục, nước, không khí, hơi nước sạch, máy cung cấp

hơi nước, hệ thống thoát nước, hệ thống van, công tắc điện,...), kiểm tra mỗi hàn, độ nhám bề mặt, bảng vẽ kỹ thuật, quy trình chuẩn (điều hành, bảo trì, hiệu chuẩn) [1, 2].

Hiệu chuẩn dụng cụ: quá trình hiệu chuẩn các dụng cụ rất quan trọng cho việc vận hành của thiết bị, bao gồm hiệu chuẩn bộ cảm biến nhiệt, đồng hồ đo thời gian, máy đo áp suất... điều này phản ánh tính chính xác của dụng cụ [1, 2].

Yêu cầu cấp nhiệt: cấp nhiệt để kiểm soát nhiệt độ trong suốt quá trình vận hành, giá trị nhiệt độ được thể hiện trên màn hình máy vi tính. Tùy theo kích thước của buồng hấp (chamber) mà số lượng cấp nhiệt thay đổi từ 15-20 cấp. Độ chính xác của cấp nhiệt nên có sai số dưới $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ vì chỉ cần sự thay đổi $0,1^{\circ}\text{C}$ thì giá trị F_0 đã thay đổi 2,4% giá trị bình thường là 8 [1, 2].

Phải kiểm tra hoạt động của máy và kiểm tra lượng hơi nước bão hòa.

3.2. Đánh giá hiệu năng

Đánh giá hiệu năng nhằm chứng minh tính lặp lại và hiệu lực của quy trình tiệt khuẩn (*efficiency of the sterilization process*) trong việc bất hoạt hoặc loại bỏ vi sinh vật để đảm bảo sự vô khuẩn. Chứng minh sự phù hợp của quy trình với các sản phẩm được tiệt khuẩn thông qua việc đánh giá ảnh hưởng của quá trình tiệt khuẩn lên sản phẩm.

Đánh giá sự phân phối nhiệt ẩm trong buồng hấp không tải

Để đánh giá sự phân phối nhiệt độ nhằm xác định vị trí các khu vực nóng hoặc lạnh trong buồng hấp, đặt ít nhất 10 cặp nhiệt ở các vị trí khác nhau và lập bản đồ nhiệt độ tại các điểm trong buồng hấp [6, 7].

Lập sơ đồ nhiệt và các vị trí lạnh trong các đồ đựng (container)

Trước khi bắt đầu nghiên cứu phân phối nhiệt trong buồng hấp có tải, cần phải lập sơ đồ các vị trí trong các đồ đựng. Mục đích của nghiên cứu này là tìm ra điểm lạnh nhất bên trong các đồ đựng đã đóng đầy chất lỏng [6, 7].

Đánh giá sự thâm nhập của nhiệt ẩm trong buồng hấp có tải (Loaded chamber steam penetration tests)

Mục đích nhằm tìm và xác định các sản phẩm khó tiệt khuẩn nhất hoặc những vị trí lạnh nhất trong buồng hấp. Việc này sẽ tốn nhiều thời gian nếu có nhiều loại sản phẩm khác nhau.

Quy trình thực hiện: vận hành thiết bị theo quy trình bình thường, đặt các cặp nhiệt vào buồng hấp có tải, sau thời gian vận hành, lấy các cặp nhiệt ra và xác định nhiệt độ tại điểm đo, đánh dấu các vị trí lạnh nhất trong buồng hấp. Nghiên cứu sự thâm nhập nhiệt thực hiện trên lượng tải tối đa và tối thiểu và phải được lặp lại cho đến khi đủ liệu nhiệt độ thu được đại diện cho tất cả các khu vực trong buồng hấp, mỗi lần chạy thực hiện 3 lần để đảm bảo độ lặp lại. [5, 6, 7].

Thử nghiệm với CTSH

Sau khi tìm được các vị trí lạnh trong buồng hấp, các vị trí này tiếp tục được thử nghiệm với các CTSH. Tại mỗi vị trí đặt CTSH phải có 1 cặp nhiệt kèm theo. CTSH dùng cho thử nghiệm là bào tử *Bacillus stearothermophilus* hoặc *Geobacillus stearothermophilus* do có tính đề kháng nhiệt cao, nồng độ sử dụng thường là 10^6 bào tử [4, 7].

Thử nghiệm thành công khi 03 lần thực hiện liên tiếp cho kết quả không có sự tăng trưởng của CTSH sau thời gian ủ trên các môi trường dinh dưỡng (medium) [4, 7].

3.3. Tính toán một số thông số

Hệ số tiệt khuẩn D

D là thời gian tiệt khuẩn cần thiết (tính bằng phút) ở một nhiệt độ xác định để làm giảm 90% số lượng vi khuẩn ban đầu N_0 . Theo công thức tính mẫu không tăng trưởng [5], thì

$$D_T = \frac{U}{\log A - \log B}$$

Giá trị Z

Giá trị Z là giá trị gia tăng nhiệt độ để làm giảm được 1/10 trị số D [5]

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log D_1 - \log D_2}$$

Giá trị F

Giá trị F_T thể hiện thời gian tiệt khuẩn (được tính bằng phút) cần thiết để diệt vi sinh vật ở một nhiệt độ khác 121°C và đạt hiệu quả tương đương như khi tiệt khuẩn ở

hiệt độ 121 °C trong thời gian quy định [5]

$$F_T^Z = \frac{F_0}{10^{\frac{T-121}{Z}}}$$

3.4. Dự đoán thời gian tiệt khuẩn C ngoại suy từ giá trị SAL = 10⁻⁶

Một mẫu CTSH *Bacillus stearothermophilus* với số lượng là N₀ = 10⁶ bào tử được cung cấp bởi hãng SGM Biotech (Mỹ), có giá trị D = 2,5 phút được dùng để thẩm định hiệu lực quy trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm.

Thời gian cần thiết để đưa mức vi khuẩn về zero (giảm 6 logarit) D_p là:

$$D_p = 2,5 \times \log 10^6 = 15 \text{ phút}$$

Khi đó, cần phải tăng thêm liều gây chết L_a để thu được hiệu quả giảm 12 logarit.

$$L_a = \left(12 \times \frac{F_0}{R} \right) - F_0$$

$$L_a = \left(12 \times \frac{30,2}{6} \right) - 30,2 = 30,2$$

Với R = log 10⁶ = 6 và giá trị F₀ tích lũy ở cuối chu kỳ được xác định là 30,2 phút.

Nhiệt độ lạnh nhất trong nồi hấp đo được vào cuối chu kỳ là T = 119,4 °C.

Giá trị F_i:

$$F_i = (10^{(T-121,1)/Z})$$

$$F_i = (10^{(119,4-121,1)/10}) = 0,676$$

Thời gian cần thiết thêm vào T_a để làm giảm 12 logarit:

$$T_a = \frac{L_a}{F_i}$$

$$T_a = \frac{30,2}{0,676} = 44,7 \text{ phút}$$

Tổng thời gian cho quy trình tiệt khuẩn C:

$$C = T_a + D_p$$

$$C = 44,7 + 15 = 59,7 \text{ phút} \approx 60 \text{ phút}$$

Như vậy, với thời gian hấp tiệt khuẩn là 60 phút, quy trình đạt SAL = 10⁻⁶.

3.5. Đánh giá tính năng sản phẩm sau khi tiệt khuẩn

Sản phẩm sau khi tiệt khuẩn phải đảm bảo tính tương thích sinh học và đầy đủ chức năng như ban đầu trước khi tiệt khuẩn.

4. KẾT LUẬN

Hiệu lực của quy trình tiệt khuẩn phải được thể hiện bằng con số thông qua hệ số tiệt khuẩn D, giá trị Z, giá trị F và giá trị SAL để từ đó tính toán được xác suất sản phẩm không đạt độ vô khuẩn.

Kết quả trên đã tính toán được tổng thời gian tiệt khuẩn C nếu giả định rằng giá trị SAL = 10⁻⁶, thời gian C này sẽ được so sánh với thời gian thực tế của quy trình để từ đó có sự điều chỉnh cho phù hợp, thời gian thực tế càng gần giá trị C thì quy trình có hiệu lực tiệt khuẩn càng cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. E. Pretorius et al (2002), "An overview of the validation approach for moist heat sterilization - part I", *Pharmaceutical technology*, **4**, 62-70.
2. E. Pretorius et al (2002), "An overview of the validation approach for moist heat sterilization - part II", *Pharmaceutical technology*, **2**, 96-112.
3. Trương Văn Đạt, Đỗ Quang Dương, Huỳnh Văn Hóa (2012), Xây dựng CD-ROM cơ sở dữ liệu các quy trình thao tác chuẩn phục vụ cho việc thẩm định sản xuất thuốc vô khuẩn, *Tạp chí Y học Tp. HCM*, **16** (1), 207-211.
4. ISO 17665-1-2006 (2006), *Sterilization of health care products – Moist heat*.
5. James Agalloco, Frederick J. Carleton (2008), *Validation of pharmaceutical processes 3rd ed.*, Informa Healthcare Inc., USA, pp. 159-186.
6. Syed Imtiaz Haider (2006), *Validation Standard Operating Procedures: A Step by Step Guide for Achieving Compliance in the Pharmaceutical, Medical Device, and Biotech Industries*, Taylor & Francis Group, USA, pp. 259-268.
7. USP32-NF27 (2009), <1222> *Terminally sterilized pharmaceutical products parametric release*.
8. WHO (2011), *WHO Technical Report Series 961: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products*, WHO press, Switzerland, pp. 273-274.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT THỰC QUẢN NỘI SOI NGỰC TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN

*Dương Xuân Lộc¹, Hồ Văn Linh¹,
Hoàng Trọng Nhật Phương¹, Lê Mạnh Hà², Lê Lộc¹*

(1) Khoa Ngoại Tiêu Hóa – BVTW Huế

(2) Bộ môn Ngoại, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt:

Mục đích: Nghiên cứu chỉ định, phương pháp và đánh giá kết quả cắt thực quản nội soi ngực trong điều trị ung thư thực quản. **Phương pháp:** nghiên cứu hồi cứu, mô tả, theo dõi dọc dựa trên tất cả bệnh nhân ung thư thực quản được phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực tại Khoa Ngoại tiêu hóa Bệnh viện Trung ương Huế từ 2009-2011, trong đó có 13 trường hợp u 1/3 ngực trên, 41 trường hợp u 1/3 ngực giữa và 17 trường hợp u 1/3 ngực dưới. Đa số u ở giai đoạn T3, N1. **Kết quả:** 71 trường hợp trong đó: nam/nữ là 69/2, tuổi trung bình 63 (43-73), 2 trường hợp tổn thương phế quản, 1 trường hợp tổn thương nhu mô phổi, không có trường hợp nào phải chuyển mổ mở. 6 trường hợp dò miệng nối cổ, 12 trường hợp viêm phổi trong đó có 1 trường hợp tử vong. **Kết luận:** Cắt thực quản nội soi ngực trong điều trị ung thư thực quản an toàn, hiệu quả, biến chứng trong giới hạn cho phép. Tuy nhiên, cần nghiên cứu lâu dài để đánh giá hiệu quả về mặt ung thư học.

Abstract:

TO ACCESS THE OUTCOMES OF THORACOSCOPIC ESOPHAGECTOMY FOR INTRATHORACIC ESOPHAGEAL CANCER

Duong Xuan Loc¹, Ho Van Linh¹, Hoang Trong Nhat Phuong¹, Le Manh Ha², Le Loc¹

(1) Digestif Surgery Department of Hue Central Hospital

(2) Dept. of Surgery, Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: To research the indications, methods and access the outcomes of thoracoscopic esophagectomy for intrathoracic esophageal cancer. **Methods:** From 2009 to 2011, 71 patients of intrathoracic esophageal cancer underwent thoracoscopic esophagectomy at Digestif Surgery Department of Hue Central Hospital. Upper third: 13 cases, middle third: 41 cases and lower third: 17 cases. T3, N1 was found with the highest percentage. **Results:** Ratio male/female is 69/2, mean age: 63, no case of open conversion, 2 cases broncheal rupture, 6 cases anastomotic leak, 12 cases pneumonia (1 case to be death). **Conclusion:** Thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer is a feasible and safe procedure with perioperative complication are acceptable. However, let is a long-term research to evaluate the oncology effecton.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là loại ung thư phổ biến ở các nước Châu Á, đặc biệt ở Trung Quốc, nó đứng hàng thứ tư trong các loại ung thư thường gặp và thường là ung thư tế bào vảy, hay gặp ở 1/3 giữa thực quản. Ngược lại, ung

thư thực quản ít gặp ở Mỹ và các nước Châu Âu và thường là ung thư biểu mô tuyến, hay gặp ở 1/3 dưới thực quản [8],[12],[14]. Ở Việt Nam, ung thư thực quản cũng là loại ung thư thường gặp, nhưng từ trước đến nay chưa được thống kê đầy đủ về tần suất mắc bệnh,