

REFERENCE STANDARD OVERVIEW USED IN CONTROL OF VACCINES AND BIOLOGICALS

Do Thi Phuong¹, Nguyen Thi Kieu^{1*}, Pham Van Hung², Nguyen Thi Hoa¹,
Phung Hai Linh¹.

¹*National Institute for Control of Vaccines and Biologicals*

²*Company for Vaccine and Biological production No1*

Received 25 October 2023

Accepted 25 December 2023

Abstract

The reference standards are used as measures of the value of the test samples. In some cases, the reference standards have the role of evaluating all factors involved in the assays, thereby proving whether the results are valid or not valid. World Health Organization reference standards are provided for the calibration of assays, serve as a global “highest order” measurement standards. Secondary Reference standards are reference standards established by regional or national authorities or by other laboratories; they are calibrated against, and traceable to, the primary World Health Organization materials and are intended for use in routine tests. In Vietnam, secondary reference standards are the national standard used in testing vaccines and biologicals established by the National Institute for Control of Vaccines and Biologicals. In this review study, we analyze and synthesize information related to the concept and classification of National reference standards, general principles when establishing secondary reference standards.

Key words: Reference standards of vaccine, cell bank, Control of Vaccines, Control of Biologicals.

1

* Corresponding author

E-mail address: kieu@nicvb.org.vn

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v3i4.118>

TỔNG QUAN MẪU CHUẨN SỬ DỤNG TRONG KIỂM ĐỊNH VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ

Đỗ Thị Phương¹, Nguyễn Thị Kiều^{1*}, Phạm Văn Hùng², Nguyễn Thị Hòa¹,
Phùng Hải Linh¹.

¹Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh Phẩm Y tế

²Công ty Trách nhiệm Hữu hạn Một thành viên Vắc xin và Sinh phẩm số 1

Nhận ngày 25 tháng 10 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 12 năm 2023

Tóm tắt

Mẫu chuẩn được dùng làm thước đo giá trị của mẫu thử. Trong một số trường hợp, mẫu chuẩn có vai trò đánh giá tất cả các yếu tố tham gia vào thử nghiệm, từ đó chứng minh được kết quả có giá trị hay không. Các mẫu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới được cung cấp cho quá trình nổi chuẩn trong các thử nghiệm, đóng vai trò là tiêu chuẩn đo lường “cao nhất”. Mẫu chuẩn thứ cấp được thiết lập bởi các cơ quan có thẩm quyền trong khu vực hoặc quốc gia hoặc bởi các phòng thí nghiệm khác; chúng được nổi chuẩn với các mẫu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới và được sử dụng trong các thử nghiệm thường quy. Tại Việt Nam, mẫu chuẩn quốc gia dùng cho kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế được thiết lập bởi Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế. Trong nghiên cứu tổng quan này, chúng tôi phân tích tổng hợp các thông tin liên quan đến khái niệm, phân loại các mẫu chuẩn và các nguyên tắc chung khi thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp.

Từ khóa: Vắc xin mẫu chuẩn, ngân hàng tế bào, kiểm định vắc xin, kiểm định sinh phẩm y tế.

1. Đặt vấn đề

Việt Nam là một trong số các quốc gia có khả năng sản xuất vắc xin (VX) ở quy mô công nghiệp, bao gồm: VX sởi, rota, rubella, thương hàn Vi cộng hợp, viêm não Nhật Bản, tả, bạch hầu, uốn ván, ho gà, BCG, bOPV, viêm gan B, viêm gan A. Vắc xin mẫu chuẩn đóng vai trò quan trọng trong kiểm định chất lượng các VX thương mại. Bên cạnh đó, các chủng chuẩn, kháng nguyên chuẩn, kháng huyết thanh chuẩn,... cũng tham gia vào quá trình sản xuất và kiểm định VX và sinh phẩm y tế (SPYT).

Mẫu chuẩn do Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thiết lập được coi là chuẩn cao nhất, bao gồm: VX mẫu chuẩn, kháng nguyên, kháng huyết thanh, sản phẩm từ máu, axit nucleic, protein,... Số lượng MCQT được cung cấp hàng năm chỉ có hạn. Theo chính sách của WHO, vắc xin MCQT chỉ phân phối cho cơ quan kiểm định quốc gia của các nước, dùng để nội chuẩn trong quá trình thiết lập mẫu chuẩn quốc gia [1]. WHO khuyến cáo, các quốc gia nên tự sản xuất mẫu chuẩn quốc gia (MCQG) để chủ động trong công tác kiểm định chất lượng VX và SPYT, sử dụng tại cơ quan kiểm định quốc gia cũng như tại các cơ sở sản xuất trong nước.

Bài tổng quan này nhằm mục đích cung cấp một cách hệ thống các thông tin liên quan đến khái niệm, phân loại các mẫu chuẩn và các nguyên tắc chung khi thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp. Các thông tin được phân

tích tổng hợp để đưa ra trong bài tổng quan này dựa vào các tài liệu đã công bố của WHO liên quan đến mẫu chuẩn [1], [2] và tình hình thực tế trong việc thiết lập mẫu chuẩn tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (NICVB) và nhà sản xuất (NSX).

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Khái niệm và phân loại các mẫu chuẩn

Chức năng cốt lõi của WHO là phát triển, thiết lập và thúc đẩy việc nghiên cứu các mẫu chuẩn quốc tế đối với thực phẩm, sinh phẩm, dược phẩm và các sản phẩm tương tự, cũng như việc tiêu chuẩn hóa các quy trình chẩn đoán khi cần thiết [1]. Chức năng này được thể hiện một phần trong việc WHO thiết lập các mẫu chuẩn sinh học quốc tế sử dụng trong phòng ngừa, điều trị hoặc chẩn đoán bệnh ở người hoặc trong các trường hợp khác. Điều này dẫn đến sự thống nhất phương pháp trên toàn thế giới và cung cấp cơ sở nhất quán cho các phép đo khi sử dụng mẫu chuẩn theo cùng một đơn vị IU hoặc các đơn vị phù hợp khác [1].

Các mẫu chuẩn của WHO bao gồm: Protein, kháng nguyên, vắc xin, kháng huyết thanh, sản phẩm máu và axit nucleic,... Mẫu chuẩn của WHO được cung cấp cho quá trình nội chuẩn các thử nghiệm, bao gồm: Thử nghiệm sinh học, thử nghiệm miễn dịch học, hoạt hóa enzyme và khuếch đại enzyme, đồng thời đóng vai trò là tiêu chuẩn đo lường "cao nhất" toàn cầu cho các chất

phân tích mà chúng xác định [1], [2].

Mẫu chuẩn được dùng làm thước đo giá trị của mẫu thử. Tuy nhiên, trong một số thử nghiệm như: Công hiệu VX sởi, rubella, Hib (Xác định hàm lượng PRP) thì mẫu chuẩn đóng vai trò đánh giá tất cả các yếu tố

tham gia vào thử nghiệm và chứng minh được kết quả thử nghiệm có giá trị hay không.

Mẫu chuẩn được chia thành 2 nhóm cơ bản: Mẫu chuẩn quốc tế và mẫu chuẩn thứ cấp, được trình bày cụ thể trong Bảng 1.

Bảng 1: Phân loại các mẫu chuẩn [1]

Nhóm mẫu chuẩn	Phân loại	Thứ tự đo lường
Mẫu chuẩn quốc tế	Sinh phẩm chuẩn quốc tế (The international biological measurement standard)	Tiêu chuẩn đo lường cao nhất
	Thuốc thử tham chiếu (The reference reagent)	
	Panel chuẩn quốc tế (The international reference panel)	
Mẫu chuẩn thứ cấp	Mẫu chuẩn quốc gia/ Mẫu chuẩn khu vực	Tiêu chuẩn đo lường sau mẫu chuẩn quốc tế
	Mẫu chuẩn inhouse (Mẫu chuẩn nhà sản xuất)	Tiêu chuẩn đo lường sau mẫu chuẩn quốc tế và mẫu chuẩn quốc gia (nếu có)

Sinh phẩm chuẩn quốc tế: Đây là nhóm mẫu chuẩn chính của WHO, bao gồm những “sinh phẩm”, được sử dụng trong các thử trên toàn thế giới. Giá trị của mẫu chuẩn này được xác định thông qua nghiên cứu hợp tác liên phòng thí nghiệm quốc tế. WHO xác định giá trị của mẫu chuẩn theo đơn vị IU hoặc đơn vị phù hợp khác [1].

Thuốc thử tham chiếu là mẫu chuẩn của WHO, hoạt tính của nó được WHO xác định theo đơn vị [1]. Thuốc thử tham chiếu được thiết lập để đáp ứng tốc độ phát triển của một số sinh phẩm mới [3]. Khi thiết lập

nghiệm sinh học hoặc thử nghiệm miễn dịch học theo cùng một phương pháp thống nhất

những mẫu chuẩn này, để rút ngắn thời gian từ khi thiết lập đến khi đưa vào sử dụng và phân phối, thông thường chỉ cần số lượng hạn chế các phòng thí nghiệm (PTN) quốc tế tham gia đánh giá chất lượng và thống nhất trong việc xác định giá trị cho mẫu chuẩn. Sau đó, các PTN nộp báo cáo cho đơn vị đầu mối của WHO, đơn vị này sẽ xác nhận khuyến nghị và báo cáo cho Ủy ban WHO tại cuộc họp tiếp theo hoặc gửi báo cáo trực

tiếp cho Ủy ban WHO để đưa ra quyết định cuối cùng [3]. Loại mẫu chuẩn này được sử dụng tạm thời và xem xét là mẫu chuẩn quốc tế khi có đầy đủ thông tin trong giai đoạn sau. Sau khi thuộc thử tham chiếu được đánh giá trong một nghiên cứu hợp tác quốc tế (số lượng các PTN quốc tế tham gia nhiều hơn so với giai đoạn trước), hiệu lực được chỉ định chính thức, tính bằng IU thì nó được công nhận làm mẫu chuẩn quốc tế. Việc gán một giá trị khác sẽ chỉ được thực hiện trên cơ sở các lý do khoa học hợp lý [1].

Panel chuẩn quốc tế là một nhóm các mẫu chuẩn được thiết lập để hỗ trợ chung cho việc đánh giá các thử nghiệm hoặc xét nghiệm chẩn đoán. Các panel chuẩn quốc tế tuân thủ mọi yêu cầu chung đối với các tiêu chuẩn mẫu chuẩn của WHO, ngoại trừ trong một số trường hợp, có thể không cần thiết phải chỉ định các đơn vị cho từng thành viên riêng lẻ của một panel [1].

Mẫu chuẩn thứ cấp là các mẫu chuẩn được thiết lập bởi các cơ quan có thẩm quyền khu vực hoặc quốc gia hoặc bởi các phòng thí nghiệm khác, được hiệu chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế (Nếu có) hoặc mẫu chuẩn tương đương. Mẫu chuẩn thứ cấp được sử dụng trong các thử nghiệm thường quy.

Mẫu chuẩn quốc gia: Là mẫu chuẩn thứ cấp, do cơ quan kiểm định quốc gia thiết lập, được hiệu chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế hoặc mẫu chuẩn tương đương. Mẫu chuẩn quốc gia được sử dụng trong các thử nghiệm thường quy.

Mẫu chuẩn inhouse: Là mẫu chuẩn thứ cấp, do các nhà sản xuất vắc xin và sinh

phẩm y tế thiết lập. Mẫu chuẩn này được dùng để kiểm định các sản phẩm vắc xin và sinh phẩm mới hoặc các vắc xin và sinh phẩm mà cơ quan kiểm định quốc gia chưa thiết lập được mẫu chuẩn để kiểm định.

Hiện nay, liên quan đến việc nghiên cứu, xây dựng các sinh phẩm chuẩn, trên thế giới có một số cơ sở được WHO chỉ định: Viện Sinh phẩm chuẩn Anh (The National Institute for Biological Standards and Control - NIBSC); Viện các bệnh Truyền nhiễm Quốc gia Nhật Bản (National Institute of Infectious Diseases - NIID); Cơ quan Quản lý Úc (Therapeutic Goods Administration - TGA); Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (Food and Drug Administration - FDA), Viện đánh giá an toàn thực phẩm và dược phẩm quốc gia Hàn Quốc (National Institute of Food and Drug Safety Evaluation - NIFDS); Viện quản lý vắc xin - sinh phẩm Đức (Paul-Ehrlich-Institute - PEI); Viện Y tế và môi trường quốc gia Hà Lan (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu – RIVM),... WHO đặt hàng các địa chỉ này để sản xuất, lưu trữ và cung cấp mẫu chuẩn quốc tế cho các nước trên toàn cầu.

2.2. Thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp

2.2.1. Vai trò của Cơ quan Kiểm định Quốc gia đối với việc sản xuất, chứng nhận chất lượng mẫu chuẩn

Mẫu chuẩn quốc tế được WHO cung cấp cho cơ quan kiểm định quốc gia các nước. Một số mẫu chuẩn quốc tế như VX mẫu chuẩn quốc tế không thể dùng cho các

thử nghiệm thường quy do việc tạo ra được một loạt mẫu chuẩn quốc tế rất tốn kém, mất nhiều thời gian, số lượng có hạn và cần sự tham gia của nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới. Theo chính sách của WHO [1], VX MCQT chỉ phân phối cho cơ quan kiểm định quốc gia các nước, dùng để nối chuẩn trong quá trình thiết lập MCQG. Bởi vậy, để chủ động trong công tác kiểm định VX-SPYT, cơ quan kiểm định quốc gia VX-SPYT các nước chịu trách nhiệm về việc thiết lập MCQG cho nước mình.

Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế là cơ quan kiểm định quốc gia về VX và SPYT của Việt Nam, được phân công thực hiện các chức năng chính sau:

- Chức năng xuất xưởng lô vắc xin: Được thực hiện bởi cơ quan kiểm soát chất lượng quốc gia để đảm bảo chất lượng theo quy định đối với tất cả các lô vắc xin trước khi sử dụng cho người.

- Chức năng tiếp cận phòng thí nghiệm: Kiểm soát chất lượng trước, trong và sau cấp phép lưu hành để đảm bảo chất lượng vắc xin được kiểm soát chặt chẽ.

- Chức năng giám sát và kiểm soát thị trường: Phối hợp với Cục Quản lý Dược trong thực hiện chức năng giám sát và kiểm soát thị trường, chịu trách nhiệm lấy mẫu, kiểm định và giám sát chất lượng vắc xin lưu hành trên thị trường theo quy định của pháp luật.

- Tham gia kiểm tra, giám sát, đánh giá việc thực hiện các nguyên tắc thực hành tốt trong sản xuất, kiểm định, bảo quản, phân phối vắc xin của các cơ sở sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản và cung ứng vắc xin.

- Tham gia thẩm định hồ sơ chất lượng trong hồ sơ đăng ký vắc xin và sinh phẩm y tế trước khi Cục Quản lý Dược cấp phép lưu hành theo quy định của pháp luật.

2.2.2. Các nguyên tắc thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp

Các mẫu chuẩn quốc gia khi thiết lập cần đảm bảo các nguyên tắc sau:

- Các chất chuẩn này sản xuất cùng một lô.

- Các đặc tính miễn dịch của mẫu chuẩn phải tương ứng với các sản phẩm được đánh giá.

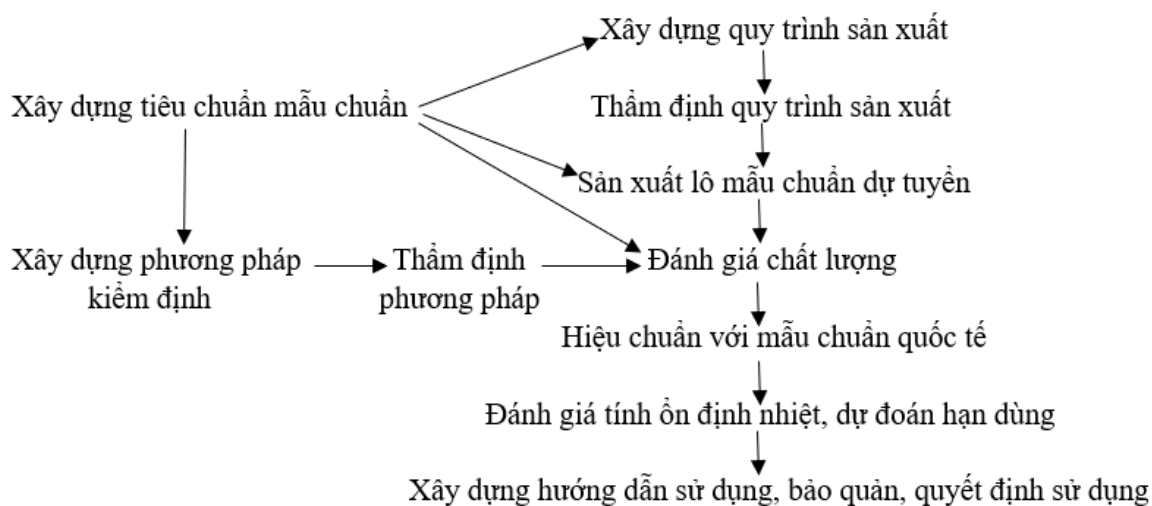
- Chất chuẩn phải xác định được đơn vị bằng các nghiên cứu được thiết kế phù hợp, phương pháp phân tích phù hợp.

- Chất chuẩn phải ổn định theo đơn vị và số lượng đã được xác định chính thức.

2.2.3. Các bước thực hiện thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp

Quy trình thiết lập MCQG (Sơ đồ 1) áp dụng cho việc xây dựng MCQG dùng cho kiểm định VX-SP, bao gồm: Vắc xin MCQG, độc tố chuẩn, kháng huyết thanh chuẩn và các sinh phẩm khác. Chúng thử thách (vi khuẩn, vi rút), độc tố sử dụng trong thử nghiệm hiệu giá vắc xin và ngân hàng tế

bào không nằm trong phạm vi áp dụng của quy trình này



Sơ đồ 1: Quy trình thiết lập mẫu chuẩn quốc gia [1], [2]

2.2.4. Lập kế hoạch

Phòng thí nghiệm sản xuất mẫu chuẩn dự tuyển thứ cấp có trách nhiệm đánh giá mục đích sử dụng, tính cấp thiết và tần suất sử dụng dự kiến để đảm bảo loạt mẫu chuẩn được sản xuất sẽ đáp ứng được nhu cầu sử dụng tối thiểu từ 3-5 năm. Dựa vào các yếu tố này sẽ xác định được số ống mẫu chuẩn dự kiến sử dụng trong một năm, lượng bán thành phẩm và thành phẩm cần chuẩn bị. Số lượng ống sử dụng cho hiệu chuẩn và nghiên cứu tính ổn định cũng phải được thêm vào trong kế hoạch.

2.2.5. Tuyển chọn mẫu chuẩn dự tuyển

Đặc điểm của mẫu chuẩn dự tuyển:

- Vắc xin của các NSX khác nhau không nhất thiết phải đáp ứng giống nhau trong các phép thử công hiệu.

- Các đặc tính của mẫu chuẩn QG phải gần nhất có thể với mẫu thử. Công hiệu của mẫu thử nên được biểu diễn bằng đơn vị quốc tế (IU).

Mẫu chuẩn đơn giá được dùng để làm mẫu chuẩn cho việc kiểm định các vắc xin phối hợp. Đặc tính miễn dịch của mẫu chuẩn và mẫu thử giống nhau nhưng thành phần như tá dược, chất ổn định có thể khác nhau. Quan trọng nhất, mẫu chuẩn và mẫu thử phải có liều đáp ứng tương đương nhau trong tất cả các thử nghiệm sử dụng.

Sử dụng mẫu chuẩn gần giống hoặc giống hệt mẫu thử là tối ưu và cho kết quả đáng tin cậy nhất cho NSX và cơ quan kiểm định quốc gia. Tuy vậy, mẫu chuẩn này có thể không phù hợp để đánh giá vắc xin cùng loại của NSX khác.

Mẫu chuẩn dự tuyển có thể được cung cấp dưới dạng một loạt thành phẩm đóng ống, mỗi ống trong loạt phải đồng nhất với nhau. Nếu mẫu chuẩn dự tuyển được đông khô thì phải đảm bảo là quá trình đông khô không làm thay đổi đặc tính miễn dịch của mẫu chuẩn.

Một số vắc xin được xuất xưởng căn cứ vào độ đồng nhất của các thông số kỹ thuật với một loạt vắc xin đã được chứng minh tác dụng qua thử nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp này, NSX phải chuẩn bị một loạt mẫu chuẩn in-house đủ lớn và khi có yêu cầu phải cung cấp cho các cơ quan kiểm định. NRA có trách nhiệm cho công nhận và cho phép sử dụng mẫu chuẩn này để kiểm định trong quy trình đăng ký [2]. Việc sử dụng mẫu chuẩn đặc biệt của NSX này để kiểm định vắc xin của NSX khác chỉ được phép thực hiện sau khi đã thẩm định và đánh giá tính phù hợp.

Mặc dù quy trình sản xuất mẫu chuẩn không yêu cầu phải tuân thủ GMP nhưng toàn bộ quá trình sản xuất mẫu chuẩn phải được kiểm soát và lưu hồ sơ hệ thống chất lượng. Nhân viên tham gia phải được tập huấn. Các yếu tố then chốt như hoá chất, thiết bị, chi tiết quá trình sản xuất phải được lưu hồ sơ. Sau khi có kết quả kiểm tra chất lượng thì quy trình sản xuất và thông số kỹ thuật phải được soát xét và chứng nhận trước khi phân phối mẫu chuẩn.

2.2.6. Kiểm định

Các tiêu chí kiểm định mẫu chuẩn thứ cấp bao gồm: Cảm quan, độ ẩm tồn dư, công hiệu (hoạt tính sinh học).

a) Cảm quan

Mẫu chuẩn đông khô

Cảm quan của mẫu chuẩn đông khô là một yếu tố quan trọng, thành phẩm đông khô bị vón cục thường có độ ẩm tồn dư quá mức cho phép. Độ đồng đều về mặt cảm quan góp phần khẳng định sự đồng đều giữa các ống mẫu chuẩn.

Kiểm tra cảm quan của sản phẩm bao gồm cảm quan trước khi hoàn nguyên và sau hoàn nguyên về màu sắc, độ nhớt, độ đục,...

Mẫu chuẩn dạng lỏng

Chuẩn dạng lỏng phải là huyền dịch đồng nhất và không có dị vật.

b) Độ ẩm tồn dư

Với mẫu chuẩn đông khô thì độ ẩm tồn dư là một tiêu chí tối quan trọng để xét tính ổn định lâu dài.

Các phản ứng phân huỷ protein thường được xúc tác bởi môi trường nước và nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng độ vón cục và các quá trình làm biến chất khác tỉ lệ với độ ẩm tồn dư cao.

Tiêu chuẩn độ ẩm tồn dư cho mẫu chuẩn thứ cấp: $\leq 3\%$.

c) Công hiệu (Hoạt tính sinh học)

Khả năng lưu giữ tính toàn vẹn, thành phần, công hiệu hoặc hoạt tính sinh học của mẫu chuẩn sau khi đóng ống phải được kiểm định bằng các phương pháp thích

hợp. Các thử nghiệm đánh giá công hiệu hoặc hoạt tính sinh học cần theo hướng dẫn của WHO hoặc được diễn các nước như được diễn Châu Âu hoặc Mỹ, nếu dùng các phương pháp khác phải thẩm định hoặc đánh giá sự phù hợp của phương pháp.

Trong trường hợp phương pháp thử nghiệm được nhà sản xuất xây dựng và thẩm định, sau đó chuyển giao cho cơ quan kiểm định quốc gia thì phải lưu hồ sơ quá trình chuyển giao.

Với mẫu chuẩn đông khô thì trong một số trường hợp hoạt tính sinh học có thể bị giảm do quá trình đông khô. Để kiểm soát vấn đề này cần phải: Đánh giá sự giảm hoạt tính của mẫu chuẩn trước và sau đông khô; đánh giá đặc tính liều đáp ứng bằng cách so sánh mẫu chuẩn đông khô với mẫu chuẩn trước đông khô và mẫu chuẩn quốc tế để khẳng định mẫu chuẩn dự tuyển có đáp ứng tương tự với chuẩn quốc tế và mẫu chuẩn trước khi đông khô,... Các số liệu kiểm định tại thời điểm sau đông khô có thể được đặt làm giá trị cơ sở để đánh giá tính ổn định của sản phẩm về sau.

2.2.7. Nói chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế

Nên nói chuẩn mẫu chuẩn thứ cấp với MCQT bằng các nghiên cứu liên labo. Nếu kết quả thử nghiệm có độ biến thiên lớn thì số lượng labo tham gia phải đủ lớn để có đủ số liệu cho phân tích thống kê. Trong nhiều trường hợp, số labo chỉ có thể là một đến hai labo gồm NSX và cơ quan kiểm định

quốc gia. Trong trường hợp này, số lần lặp lại thử nghiệm sẽ nhiều hơn để đảm bảo độ chính xác của công hiệu mẫu chuẩn.

Thông tin về thử nghiệm phải được thông báo cho các bên tham gia trước khi tiến hành thử nghiệm. Quy trình thử nghiệm và phiếu kết quả phải được xây dựng và gửi trước cho các bên tham gia.

Cần xác định phương pháp thống kê phù hợp, số lần lặp lại thử nghiệm đủ lớn để có được kết quả chính xác. Chỉ sử dụng kết quả của các thử nghiệm có giá trị để nói chuẩn mẫu chuẩn.

2.2.8. Nghiên cứu tính ổn định

Xác định tính ổn định của mẫu chuẩn để xác định tỷ lệ giảm công hiệu hoặc hoạt tính ở các điều kiện bảo quản khác nhau vì ba lý do sau:

- Để ước lượng thời gian sử dụng trong điều kiện bảo quản phù hợp,
- Xác định điều kiện vận chuyển thích hợp,
- Xác định thời gian giữ được công hiệu sau khi hồi chính mẫu chuẩn.

Hạn dùng của mẫu chuẩn được dự đoán dựa vào:

- Kinh nghiệm sử dụng mẫu chuẩn,
- Nghiên cứu tính ổn định dài hạn ở các khoảng thời gian phù hợp của một sản phẩm cụ thể,
- Theo dõi ED₅₀ (Liều vắc xin có thể bảo vệ được 50% động vật thí nghiệm) của mẫu chuẩn,

- Kiểm tra công hiệu mẫu chuẩn định kỳ bằng MCQT.

Cần phải làm nghiên cứu thúc đẩy nhiệt (Accelerated Stability Testing – AST) trên các mẫu chuẩn bảo quản ở nhiều điều kiện khác nhau để dự đoán hạn dùng. Số liệu từ nghiên cứu này được xử lý bằng phương trình *Arrhenius*. Phương pháp này được dùng để ước lượng hạn dùng ở nhiệt độ lưu trữ và những nhiệt độ có thể gặp phải trong quá trình vận chuyển. Nghiên cứu tính ổn định bằng phương pháp này được áp dụng cho mẫu chuẩn không có sẵn số liệu nghiên cứu tính ổn định. Một số mẫu chuẩn thứ cấp tuân theo quy luật *Arrhenius* trong dải nhiệt độ hẹp nên các nghiên cứu thúc đẩy nhiệt phải được thiết kế phù hợp để ước lượng mức độ giảm công hiệu theo nhiệt độ và thời gian bảo quản chính xác nhất.

Dự đoán tính ổn định bằng phương pháp thúc đẩy nhiệt không chính xác bằng số liệu thu được từ các thử nghiệm trong quá trình lưu trữ dài hạn. Do vậy, đánh giá tính ổn định của mẫu chuẩn theo thời gian thực (Long term stability, real time – real condition stability) là phương pháp đánh giá tốt nhất.

2.2.9. Lưu trữ và theo dõi tính ổn định, thay thế lô mẫu chuẩn

Mẫu chuẩn phải được giữ ở nhiệt độ phù hợp, 2-8°C hoặc âm sâu. Nhiệt độ bảo quản phải được theo dõi và ghi lại thường xuyên. Tính ổn định của chuẩn phải được

đánh giá định kỳ bằng cách so sánh với MCQT.

Cần xây dựng quy trình giám sát tính ổn định của mẫu chuẩn, bao gồm thu thập số liệu của quá trình sử dụng từ nhiều người dùng để có thể theo dõi tính ổn định của mẫu chuẩn bằng đồ thị Excel hoặc các phần mềm thương mại theo dõi tính ổn định khác. Ví dụ: Phần mềm theo dõi nồng độ VX vi rút sống, trung hoà giảm 50% đám hoại tử (PRNT50) của kháng thể trung hoà. Nếu dữ liệu không thống nhất với nhau thì phải điều tra bằng cách tiến hành nghiên cứu liên labo quy mô nhỏ.

Thay thế mẫu chuẩn thứ cấp phải được lên kế hoạch trước. Các quy trình và chuẩn độ mẫu chuẩn mới bằng MCQT phải được tuân thủ. Có thể sử dụng mẫu chuẩn cũ trong nghiên cứu chuẩn mới. Nếu không có MCQT thì chuẩn độ mẫu chuẩn mới bằng mẫu chuẩn trước.

3. Kết luận

Nội dung bài tổng quan đã cung cấp được các thông tin liên quan đến khái niệm, phân loại các mẫu chuẩn theo WHO và các nguyên tắc chung khi thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp. Từ đó, cho thấy nguyên tắc và quy trình cần thiết trong việc thiết lập các mẫu chuẩn thứ cấp phục vụ cho sản xuất và kiểm định VX-SP. Thực hiện theo khuyến cáo của WHO, cùng với việc tuân thủ các nguyên tắc chung trong thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp, NICVB đã phối hợp với các NSX trong

nước thiết lập một số vắc xin MCQG, bao gồm: VX MCQG bạch hầu, ho gà vô bào, ho gà toàn tế bào, uốn ván, sởi, rota, rubella,...; các chủng chuẩn như: *Bacillus subtilis*, *Bordetella pertussis*, *Candida albicans*,...; các panel chuẩn như: Panel huyết thanh âm tính với HIV, HBsAg, HCV; panel huyết thanh dương tính với HIV; panel huyết thanh dương tính với HBsAg,... và ngân hàng tế bào Vero,... Trong thời gian tới, NICVB sẽ tiếp tục thiết lập các mẫu chuẩn thứ cấp nhằm đáp ứng nhu cầu sản xuất, kiểm định và tiến tới xuất khẩu VX-SP trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization, "Recommendation for preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards, WHO TRS 932, annex 2," 2006.
- [2] World Health Organization, "WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccine, WHO/IVB/11.03," 2011.
- [3] World Health Organization, "WHO Technical Report Series, No. 872, WHO Expert Committee on Biological Standardization, Forty-sixth report, Geneva, 1998.