

EXPIRATION PREDICTION OF NATIONAL JAPANESE ENCEPHALITIS STANDARD VACCINE STRAIN NAKAYAMA

Nguyen Viet Anh^{1*}, Do Thi Hong Anh¹, Nguyen Thi Ha¹, Tran Thi Phuong¹, Le Thi Thu Thao², Hoang Trung Hung¹, Trieu Thanh Hai¹, Nguyen Thi Hoa¹, Nguyen Thi Kieu¹,
Nguyen Thi Ly¹, Doan Huu Thien¹

¹National Institute for Control of Vaccines and Biologicals

²Hanoi Medical University

Received 19 March 2024

Accepted 25 June 2024

Abstract: Quality control plays an important role to determine the safety and efficiency of a vaccine, which includes potency, an essential test to evaluate vaccine's quality. National Japanese encephalitis (JE) standard vaccine produced in 2003 (code MCQG/01) has been used as reference for calculation of commercial inactivated JE vaccine. The expired date of national JE standard vaccine in 2003 was determined as 11 years 7 months, however, until now, there is no project of retest or expired date prediction for this standard vaccine. Therefore, this project is carried out with the purpose of predicting new expiration for national JE standard vaccine by accelerated stability test at 3 temperatures 4°C, 25°C and 37°C in 2 weeks, 4 weeks, 6 weeks, 8 weeks and 10 weeks. Plaque reduction neutralization test 50% (PRNT₅₀) is applied to calculate potency value of JE standard vaccine at each temperature and each period of time, and then input in JMP Pro software based on Arrhenius equation to determine the expiration. The result showed that it took about 17,2 years or 912,46 weeks for potency value of national JE standard vaccine down to lower limitation (=1,30 log PRNT₅₀). Therefore, the national JE standard vaccine strain *Nakayama* is still ensured to apply for routine procedure at National Institute for Control of Vaccines and Biologicals (NICVB).

Keywords: National Japanese encephalitis standard vaccine, accelerated stability test, PRNT₅₀ method

* Corresponding author

E-mail address: anhnv.3010@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v4i2.151>

DỰ ĐOÁN HẠN DỪNG CHO VẮC XIN MẪU CHUẨN QUỐC GIA VIÊM NÃO NHẬT BẢN CHỦNG NAKAYAMA

Nguyễn Việt Anh^{1*}, Đỗ Thị Hồng Ánh¹, Nguyễn Thị Hà¹, Trần Thị Phương¹, Lê Thị Thu Thảo², Hoàng Trung Hưng¹, Triệu Thanh Hải¹, Nguyễn Thị Hòa¹, Nguyễn Thị Kiều¹, Nguyễn Thị Lý¹, Đoàn Hữu Thiển¹

¹Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

²Đại học Y Hà Nội

Nhận ngày 19 tháng 03 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 06 năm 2024

Tóm tắt: Kiểm định chất lượng là một bước quan trọng để khẳng định độ an toàn và hiệu quả của vắc xin, trong đó, thử nghiệm công hiệu là thử nghiệm quan trọng để đánh giá. Vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia viêm não Nhật Bản chủng *Nakayama* sản xuất năm 2003 mã MCQG/01 vẫn được sử dụng để tham chiếu cho vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt thương mại. Hạn dùng tại thời điểm 2003 được dự đoán là 11 năm 7 tháng, tuy nhiên đến nay vẫn chưa có công trình nào gia hạn cho vắc xin mẫu chuẩn này. Vì vậy, đề tài này được thực hiện với mục tiêu dự đoán hạn dùng mới cho MCQG/01 bằng nghiên cứu thúc đẩy nhiệt ở 3 nhiệt độ 4°C, 25°C và 37°C, tại các thời điểm 2, 4, 6, 8 và 10 tuần. Phương pháp hiệu giá kháng thể trung hòa giảm 50% đám hoại tử (PRNT₅₀) được áp dụng để tính giá trị công hiệu ở từng thời điểm và từng nhiệt độ của vắc xin MCQG/01, sau đó sử dụng phần mềm JMP Pro dựa trên phương trình Arrhenius để đưa ra hạn dùng. Kết quả cho thấy, thời gian để giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01 chạm ngưỡng dưới (=1,30 log PRNT₅₀) là khoảng 17,2 năm, tương đương 912,46 tuần. Như vậy, vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia viêm não Nhật Bản chủng *Nakayama* vẫn đảm bảo để sử dụng cho thử nghiệm thường quy tại viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (NICVB).

Từ khóa: Mẫu chuẩn quốc gia viêm não Nhật Bản, thử nghiệm ổn định thúc đẩy, phương pháp PRNT₅₀

1. Đặt vấn đề

Viêm não Nhật Bản là một bệnh truyền nhiễm ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương hiện chưa có thuốc đặc trị. Vì vậy, tiêm vắc xin là biện pháp hữu hiệu nhất để phòng chống căn bệnh do vi rút thuộc nhóm *Flavivirus* gây ra [1,2]. Tại Việt Nam, có 3 loại vắc xin viêm não Nhật Bản đang được sử dụng là vắc xin bất hoạt trên não chuột

(Jevax, Việt Nam), vắc xin bất hoạt sản xuất trên tế bào Vero (JEEV, Ấn Độ) và vắc xin sống giảm độc lực, tái tổ hợp khi thay thế protein vỏ và protein tiền màng của vi rút sốt vàng 17D-204 bằng protein tương ứng của vi rút viêm não Nhật Bản (Imojev, Thái Lan) [1-3].

Vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia viêm não Nhật Bản được sản xuất năm 2003 nằm trong đề tài nghiên cứu cấp Nhà nước giữa Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (NICVB) với công ty TNHH Vắc xin và Sinh phẩm số 1 (Vabiotech) nhằm mục đích làm chế phẩm tham chiếu và tính toán giá trị công hiệu của vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt thương mại. Vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia viêm não Nhật Bản (MCQG/01) được sản xuất từ chủng *Nakayama*, ở dạng đông khô, viên xóp màu trắng, đóng trong lọ thủy tinh trong suốt, có nắp nhôm đậy kín được bảo quản ở nhiệt độ -70°C , tan đều thành huyền dịch trong suốt, không vẩn đục, không lắng cặn sau khi hoàn nguyên với nước hồi chính [4-6]. Do trên thế giới vẫn chưa có mẫu chuẩn quốc tế viêm não Nhật Bản nên vắc xin MCQG/01 được nối chuẩn từ vắc xin mẫu chuẩn nội bộ của Viện các bệnh truyền nhiễm Quốc gia Nhật Bản (NIID) mã 106VC-2009. Với số lượng 2500 lọ và hạn sử dụng khoảng 11 năm 7 tháng, MCQG/01 đã giúp việc kiểm định chất lượng vắc xin viêm não Nhật Bản được thực hiện nhanh chóng và không bị phụ thuộc vào nhà sản xuất [4].

Tuy nhiên, khi soát xét hồ sơ nghiên cứu độ ổn định của vắc xin MCQG/01 ở điều kiện bảo quản thực trong các năm sau khi

hết hạn dùng, giá trị công hiệu của vắc xin mẫu chuẩn tuy vẫn đạt tiêu chuẩn ($\geq 1,3 \log \text{PRNT}_{50}$) nhưng có sự suy giảm rõ rệt: từ 2,611 $\log \text{PRNT}_{50}$ xuống còn khoảng 1,60 $\log \text{PRNT}_{50}$ [4]. Ngoài ra, việc thay đổi dòng chuột nhất từ Swiss sang ICR cũng làm ít nhiều ảnh hưởng đến giá trị công hiệu của các vắc xin và sinh phẩm nói chung và vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia viêm não Nhật Bản nói riêng. Vì vậy, khoa Kiểm định vắc xin Vi rút tiến hành thực hiện đề tài “*Chuẩn định vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia viêm não Nhật Bản chủng Nakayama sản xuất năm 2003*” nhằm mục đích đánh giá tính ổn định nhiệt cũng như dự đoán hạn dùng mới cho vắc xin MCQG/01. Phương pháp sử dụng trong đề tài là mô tả cắt ngang tại phòng thí nghiệm, phương pháp hiệu giá trung hòa tạo đám hoại tử (PRNT_{50}) dùng để tính giá trị công hiệu bao gồm tiêm miễn dịch trên chuột sau đó sử dụng kháng huyết thanh được sinh ra từ động vật thực nghiệm gây nhiễm với chủng vi rút viêm não Nhật Bản *Nakayama* trên tế bào BHK-21 [7-10]. Công hiệu của vắc xin MCQG/01 được tính từ số đám hoại tử và được tính theo công thức Arrhenius và bằng phần mềm JMP Pro để dự đoán hạn dùng mới cho vắc xin MCQG/01 [4-6].

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Mẫu thử: Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia viêm não Nhật Bản chủng *Nakayama* mã MCQG/01

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Tháng 05- 12/2023
- Địa điểm: Phòng thí nghiệm khoa Kiểm định vắc xin Vi rút và khoa Động vật thực nghiệm, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (NICVB)

2.3. Vật liệu, hóa chất

- Mẫu chuẩn: Vắc xin mẫu chuẩn nội bộ viêm não Nhật Bản (NIID) lô 106VC-2009.
- Hóa chất: Crystal violet (Merck), chủng vi rút viêm não Nhật Bản *Nakayama* (Vabiotech), Ethanol (Merck), Formalin 37% (Merck), Gelatin (Merck), HI FBS (Gibco), huyết thanh chứng dương viêm não Nhật Bản (NICVB), L- Glutamine (Gibco), MEM (Gibco), Methyl cellulose (Wako), nước cất 2 lần (NICVB), Pen-strep (Gibco), Sodium Bicarbonate 7,5% (Gibco), Sodium chloride (Merck), Trypsin EDTA 0,25% (Gibco).
- Vật liệu: Tế bào BHK-21 (NICVB), nồng độ 2×10^5 tế bào/ml.

- Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt trắng ICR khoảng 4 tuần tuổi, khỏe mạnh và cùng giới tính đối với từng nhóm (nhóm tiêm mẫu chuẩn, nhóm tiêm mẫu thử và nhóm chứng không tiêm).

- Vật tư tiêu hao: Bơm tiêm (Việt Nam), chai thủy tinh 1000ml (Schott Duran), đầu côn (Biologix), hộp đựng đá lạnh (Việt Nam), khay đựng tuýp (Việt Nam), phiến 6 giếng (Corning), pipet nhựa (Corning), tuýp 1,5ml (Eppendorf), tuýp 5ml, 15ml, 50 ml (Corning).

- Trang thiết bị: Bể ổn nhiệt (CHCL-Lab), kính hiển vi phản pha (Olympus), máy làm đá (Evermed), máy lắc tuýp (IKA), máy ly tâm (Marathol), pipet aid (USA), pipet man (Eppendorf), tủ an toàn sinh học (Nuare), tủ -20°C (Sanyo), tủ ấm CO₂ (Sanyo), tủ lạnh thường (PHCBI).

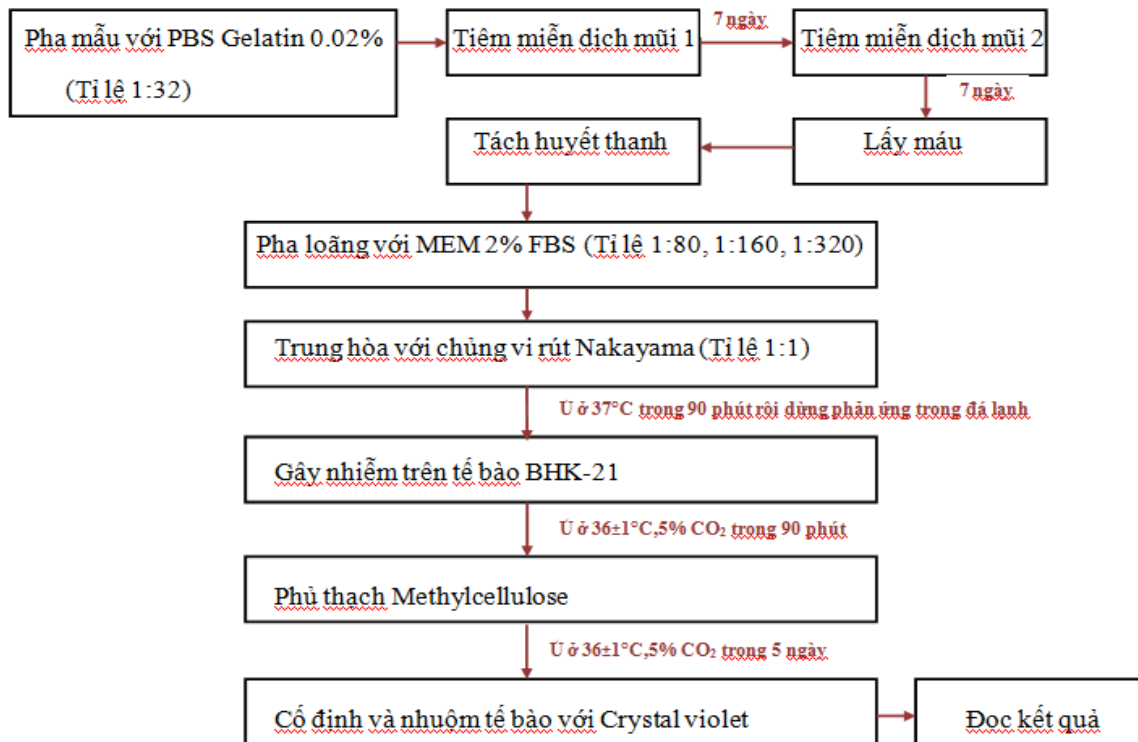
2.4. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang tại phòng thí nghiệm và hồi cứu kết quả. Thử nghiệm công hiệu được thực hiện ở 3 dải nhiệt độ (4°C, 25°C, 37°C) tại 5 thời điểm khác nhau (2 tuần, 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần và 10 tuần), lặp lại hai lần tại mỗi nhiệt độ và thời điểm và mỗi lần thực hiện với 02 lọ MCQG/01 [4-6].



Hình 1. Vắc xin MCQG/01 ở 37°C tại các thời điểm

Phương pháp hiệu giá kháng thể trung hòa giảm 50% đám hoại tử (PRNT₅₀) được sử dụng để tính kết quả giá trị công hiệu MCQG/01. Các bước thực hiện được trình bày theo sơ đồ dưới đây [8,9]:



Hình 2. Sơ đồ các bước thực hiện thử nghiệm công hiệu vắc xin MCQG/01

2.5. Cách tính kết quả và tiêu chuẩn của thử nghiệm

- Công thức tính hiệu giá kháng thể trung hòa [8]:

* Tỷ lệ giảm đám hoại tử được tính theo công thức:

$$Y = \left(1 - \frac{S}{CV}\right) \times 100$$

Trong đó: S: số plaque trung bình của mỗi nồng độ huyết thanh pha

CV: số plaque trung bình của

CV/giếng

* Hiệu giá kháng thể trung hoà được tính theo công thức sau:

$$Z = \frac{Y - 50}{47,762} + \log 10^x$$

Trong đó: Z: logarit hiệu giá kháng thể trung hoà giảm 50% đám hoại tử

Y: tỷ lệ giảm đám hoại tử của thử nghiệm.

x: số nghịch đảo của độ pha

loãng

- Tiêu chuẩn thử nghiệm: Tế bào trong các giếng không có dấu hiệu nhiễm khuẩn hay nấm mốc, đám hoại tử tế bào (plaque) rõ ràng, số lượng plaque trung bình của các giếng CV nằm trong khoảng 50-150, giá trị công hiệu huyết thanh chứng dương $\geq 1,50$, huyết thanh chứng âm $< 1,00$. Giá trị công hiệu của vắc xin

mẫu chuẩn quốc gia viêm não Nhật Bản được bảo quản ở -70°C phải $\geq 1,30$ log PRNT₅₀ được coi là đạt yêu cầu.

- Phương trình Arrhenius [4]:

$$k = A \cdot e^{-\frac{Ea}{RT}}$$

Trong đó: k: Hằng số tốc độ

A: Hằng số Arrhenius

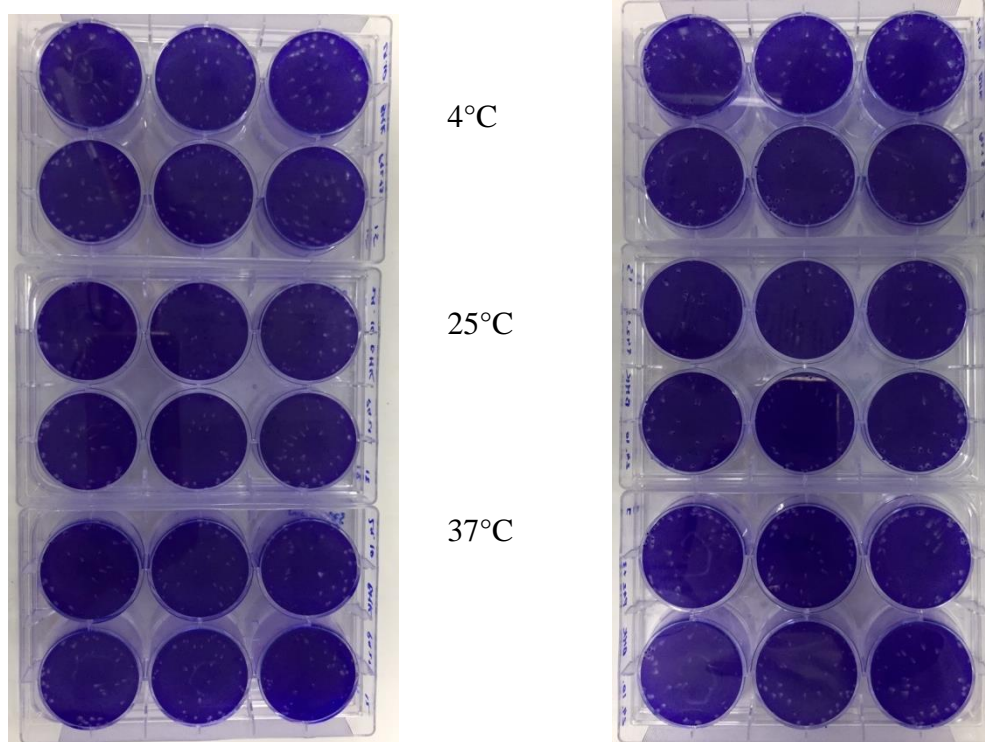
Ea: năng lượng kích hoạt của phản ứng

R: Hằng số khí phổ dụng

T: Nhiệt độ (được tính bằng độ K- Kelvin)

3. Kết quả

Tính ổn định và dự đoán hạn dùng cho vắc xin MCQG/01 được đánh giá ở 03 dải nhiệt độ (4°C , 25°C và 37°C) tại 05 thời điểm khác nhau (2 tuần, 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần và 10 tuần) do cùng một nhóm thực hiện, trong cùng một điều kiện vật tư, hóa chất, và trang thiết bị giống nhau.



Hình 3. Đám hoại tử tại nhiệt độ vào 3 tuần (bên trái) và 6 tuần (bên phải)

Kết quả của các lần thực hiện được tổng hợp trong bảng dưới đây:

Bảng 1. Kết quả giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01

	Nhiệt độ 4°C				
	2 tuần	4 tuần	6 tuần	8 tuần	10 tuần
Giá trị công hiệu (log PRNT₅₀)	1,66	1,60	1,58	1,52	1,50
	1,62	1,55	1,53	1,50	1,48
GM	1,640	1,575	1,555	1,510	1,490
SD	0,028	0,035	0,035	0,014	0,014
	Nhiệt độ 25°C				
	2 tuần	4 tuần	6 tuần	8 tuần	10 tuần
Giá trị công hiệu (log PRNT₅₀)	1,61	1,38	1,34	1,16	1,03
	1,64	1,33	1,30	1,11	0,99
GM	1,625	1,355	1,320	1,135	1,010
SD	0,021	0,035	0,028	0,035	0,028
	Nhiệt độ 37°C				

	2 tuần	4 tuần	6 tuần	8 tuần	10 tuần
Giá trị công hiệu	1,55	1,30	1,22	1,10	0,76
(log PRNT₅₀)	1,56	1,39	1,27	1,02	0,73
GM	1,555	1,344	1,245	1,059	0,745
SD	0,007	0,064	0,035	0,057	0,021

Từ kết quả của bảng 1, giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01 tại nhiệt độ 4°C tuy vẫn $\geq 1,30 \log \text{PRNT}_{50}$ nhưng đã giảm dần từ 1,66 $\log \text{PRNT}_{50}$ xuống còn khoảng 1,48 $\log \text{PRNT}_{50}$.

Ở 25°C, giá trị công hiệu $\geq 1,30 \log \text{PRNT}_{50}$ ở thời điểm 2 tuần, 4 tuần, 6 tuần nhưng $< 1,30 \log \text{PRNT}_{50}$ ở 8 tuần và 10 tuần. Giá trị công hiệu giảm từ 1,61 xuống 0,99 $\log \text{PRNT}_{50}$.

Ở 37°C, giá trị công hiệu $\geq 1,30 \log \text{PRNT}_{50}$ ở 2 tuần, 4 tuần nhưng $< 1,30 \log \text{PRNT}_{50}$ ở thời điểm 6 tuần, 8 tuần và 10 tuần. Giá trị công hiệu giảm từ 1,56 xuống 0,73 $\log \text{PRNT}_{50}$.

Phần trăm giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01 ở các nhiệt độ được so sánh với giá trị đo được ở nhiệt độ -70°C ở bảng 2.

Bảng 2. Phần trăm giá trị công hiệu vắc xin MCQG/01

Nhiệt độ	Số ngày ủ mẫu	Giá trị công hiệu (log PRNT ₅₀)	% Giá trị công hiệu
-70°C	0	1,665	100 %
4°C	14 ngày (2 tuần)	1,640	98,495 %
	28 ngày (4 tuần)	1,575	94,586 %
	42 ngày (6 tuần)	1,555	93,385 %
	56 ngày (8 tuần)	1,510	90,692 %
	70 ngày (10 tuần)	1,490	89,491 %
25°C	14 ngày (2 tuần)	1,625	97,597 %
	28 ngày (4 tuần)	1,355	81,371 %
	42 ngày (6 tuần)	1,320	79,273 %
	56 ngày (8 tuần)	1,135	68,154 %
	70 ngày (10 tuần)	1,010	60,651 %
37°C	14 ngày (2 tuần)	1,555	93,396 %

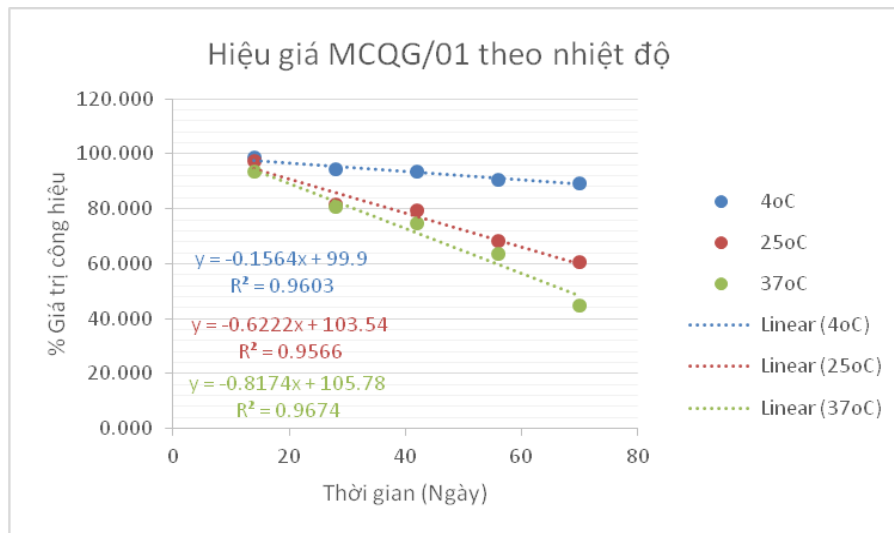
	28 ngày (4 tuần)	1,344	80,739 %
	42 ngày (6 tuần)	1,245	74,762 %
	56 ngày (8 tuần)	1,059	63,621 %
	70 ngày (10 tuần)	01745	44,737 %

Sau 10 tuần, giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01 ở 4°C giảm xuống 89,491%, ở 25°C còn 60,651% và ở 37°C là 44,737%. Từ số liệu trên, đường thẳng tuyến tính công hiệu của vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia viêm não Nhật Bản được dựng như sau:

Tại nhiệt độ 4°C: $y = -0,1564x + 99,9$
(với $R^2 = 0,9603$)

Tại nhiệt độ 25°C: $y = -0,6222x + 103,54$
(với $R^2 = 0,9566$)

Tại nhiệt độ 37°C: $y = -0,8174x + 105,78$
(với $R^2 = 0,9674$)



Hình 4. Giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01

Áp dụng vào công thức Arrhenius và phần mềm JMP Pro, thời gian để giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01 giảm từ 1,665 log PRNT₅₀ (kết quả ở -70°C) xuống còn

1,30 log PRNT₅₀, tương đương với giảm còn 78,07 % giá trị công hiệu là 17,2 năm, hay 912,46 tuần. Số liệu được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 3. Dự đoán hạn dùng vắc xin MCQG/01 theo JMP Pro

TT	Nhiệt độ (°C)	Nhiệt độ (K)	Dự đoán (Tuần)	Cận trên (Tuần)	Cận dưới (Tuần)
1	4	277,15	14,47	9,01	19,93
2	25	298,15	6,49	4,04	8,94
3	37	310,15	4,31	2,69	5,93
4	-70	203,15	912,46	568,35	1256,57

4. Bàn luận

Để đánh giá tính ổn định nhiệt và dự đoán hạn dùng vắc xin MCQG/01 sản xuất năm 2003, chúng tôi sử dụng phương pháp hiệu giá kháng thể trung hòa giảm 50% đám hoại tử (PRNT₅₀). Đây là một phương pháp tiêu chuẩn, được tổ chức y tế thế giới (WHO) cũng như Dược điển Châu Âu, Dược điển Việt Nam khuyến cáo để tính toán giá trị công hiệu một số loại vắc xin, trong đó có vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt. Mẫu chuẩn dùng để tham chiếu là mẫu chuẩn nội bộ viêm não Nhật Bản của Viện các bệnh truyền nhiễm Quốc gia (NIID), Nhật Bản lô 106VC-2009, được đóng gói dưới dạng đông khô, bánh màu trắng và bảo quản ở nhiệt độ -70°C. Mẫu chuẩn này chính là mẫu chuẩn được sử dụng khi sản xuất vắc xin MCQG/01, vì vậy, tính tương đồng và độ tin cậy của đề tài được đảm bảo và kế thừa từ đề tài cấp Nhà nước mã KC-10-01.

Với mục tiêu đánh giá tính ổn định nhiệt và dự đoán hạn dùng của vắc xin MCQG/01, thực hiện ở 3 dải nhiệt độ 4°C, 25°C, 37°C

trong vòng 2 tuần, 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần và 10 tuần. Nghiên cứu thúc đẩy nhiệt (Accelerated Stability Test) được sử dụng để dự đoán hạn dùng cho vắc xin thay vì nghiên cứu tính ổn định theo thời gian thực (Real-time Stability Test) do giới hạn thời gian của đề tài. Từ kết quả cho thấy, giá trị công hiệu trung bình của vắc xin MCQG/01 ở 4°C giảm từ 1,640 xuống 1,490 log PRNT₅₀, ở 25°C giảm từ 1,625 xuống 1,010 log PRNT₅₀, và ở 37°C giảm từ 1,555 xuống 0,745 log PRNT₅₀ khi thời gian ủ mẫu kéo dài từ 2 tuần, 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần và 10 tuần. Tuy giá trị công hiệu ở 4°C có sự suy giảm nhưng vẫn đạt tiêu chuẩn $\geq 1,30$ log PRNT₅₀ chứng tỏ vắc xin MCQG/01 khá bền với nhiệt. Dựa vào giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01 ở từng thời điểm, phân trăm giá trị công hiệu được sử dụng để dựng đường thẳng tuyến tính cho từng nhiệt độ 4°C, 25°C và 37°C với chỉ số R² đều > 95%. Từ kết quả đó và phương trình Arrhenius, số liệu được nhập vào phần mềm JMP Pro, kết quả dự đoán hạn dùng cho vắc xin MCQG/01 được bảo quản ở nhiệt độ -70°C

còn 1,30 log PRNT₅₀, tương đương giảm xuống còn 78,07% giá trị công hiệu cần khoảng hơn 17 năm (17,2 năm), hay khoảng 912,46 tuần. Tuy vậy, số liệu giá trị công hiệu vắc xin MCQG/01 theo thời gian thực vẫn được giám sát theo dõi tại khoa Mẫu chuẩn, NICVB để làm cơ sở dữ liệu phục vụ cho việc đánh giá tính ổn định và dự đoán hạn dùng sản phẩm. Tính đến thời điểm tháng 12/2023, số lượng vắc xin MCQG/01 là 370 lọ, vẫn đủ để sử dụng vào thử nghiệm thường quy trong vòng 10 năm.

5. Kết luận và kiến nghị

Giá trị công hiệu của vắc xin MCQG/01 giảm dần khi nhiệt độ bảo quản tăng dần từ 4°C, 25°C đến 37°C và thời gian bảo quản kéo dài từ 2 tuần, 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần và 10 tuần. Từ phần mềm JMP Pro dựa trên phương trình Arrhenius, thời gian để giá trị công hiệu vắc xin MCQG/01 giảm xuống 1,30 log PRNT₅₀ tại điều kiện bảo quản -70°C là khoảng 17,2 năm. Từ kết quả trên, nhóm nghiên cứu đề nghị tiếp tục nghiên cứu tính ổn định của vắc xin MCQG/01 theo nghiên cứu tính ổn định theo thời gian thực (Real time stability test) để có thêm số liệu khách quan và xác thực.

Tài liệu tham khảo

- [1] Yun SI, Lee YM. “*Japanese encephalitis: The virus and vaccines*”. Hum Vaccin Immunother 2013; 10: 1-17.
- [2] Phan Thị Ngà. “*Dịch tễ học phân tử vi rút viêm não Nhật Bản*”, NXB y học Hà Nội, 2014.
- [3] Pankaj Sharma, Veena Mittal, Mala Chhabra, Priyanka Singh, Lakhvir Singh Chauhan, Arvind Rai. “*An Update on JE Vaccine Development and Use*”. J. Commun. Dis. 2014; 46(1): 109- 118.
- [4] Nguyễn Đình Bảng. “*Nghiên cứu sản xuất một số mẫu chuẩn quốc gia vắc xin và sinh phẩm để tiêu chuẩn hóa sản phẩm vắc xin và sinh phẩm Việt Nam*”. Đề tài cấp nhà nước mã KC-10-01, 2003.
- [5] SOP-KĐQG-28: “Quy trình chuẩn hướng dẫn thiết lập và đánh giá chất lượng mẫu chuẩn”, NICVB
- [6] WHO. “*Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards*”, WHO TRS, No. 932, 2006.
- [7] LabCE. “*Plaque Reduction Neutralization Tests (PRNT)*”, 2016. Available at: https://www.labce.com/spg1050613_plaque_reduction_neutralization_tests_prnt.aspx
- [8] SOP-VR03-01: “Quy trình chuẩn thử

nghiệm công hiệu nhận dạng vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt”, NICVB.

[9] SOP QC-BIO-14. “Công hiệu vắc xin viêm não Nhật Bản”. Vabiotech

[10] WHO. “*Recommendation to assure the quality, safety and efficacy of JE vaccine (inactivated)*”, WHO TRS 963, 2011.