

STUDY ON THE STABILITY OF THE COVIVAC VACCINE FOR COVID-19 PREVENTION

Nguyen Thi Thuy Doan*, Duong Huu Thai, Dam Xuan Cuong, Vu Thi Thu Huong, Tran Ngoc Nhon, Le Duong Huyen Vuong, Nguyen Sy Tuan, Le Phuong Lien

Institute of Vaccines and Medical biologicals

Received 10 June 2025

Accepted 26 June 2025

Abstract: The stability study of the COVIVAC vaccine for COVID-19 prevention is an important requirement to ensure the vaccine's quality meets the necessary standards for administration to the public. The COVIVAC vaccine's stability was evaluated following the guidelines of the World Health Organization (WHO), the Vietnam Pharmacopoeia, and internal standards. This stability study was conducted on three batches of the vaccine candidate for clinical trial testing under two conditions: accelerated ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ and $37 \pm 2^\circ\text{C}$) and real-time ($5 \pm 3^\circ\text{C}$) conditions. The evaluation included parameters such as visual appearance, pH, S protein antigen content, sterility, total protein, and endotoxin. The study results showed that after 15 months of storage at $5 \pm 3^\circ\text{C}$ and 14 days under accelerated conditions, all three batches of the finished vaccine maintained their quality. There were no statistically significant differences in the tested parameters ($p > 0,05$).

Keywords: *stability study, COVIVAC vaccine*

* Corresponding author:

E-mail address: doannguyenthithuy@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v2i5.215>

NGHIÊN CỨU TÍNH ỔN ĐỊNH CỦA VẮC XIN COVIVAC PHÒNG BỆNH COVID-19

Nguyễn Thị Thùy Đoàn*, Dương Hữu Thái, Đàm Xuân Cường, Vũ Thị Thu Hương, Trần Ngọc Nhơn, Lê Phương Liên, Phạm Thị Lan Anh

Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Nhận ngày 10 tháng 06 năm 2025

Chấp nhận đăng ngày 26 tháng 06 năm 2025

Tóm tắt: Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin COVIVAC phòng bệnh Covid-19 là một yêu cầu quan trọng để đảm bảo chất lượng vắc xin đạt yêu cầu khi tiêm phòng cho người dân. Vắc xin COVIVAC được đánh giá tính ổn định theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam và tiêu chuẩn cơ sở. Thực hiện nghiên cứu tính ổn định của 3 lô vắc xin thành phẩm dự tuyển cho thử nghiệm lâm sàng giai đoạn ở 2 điều kiện: thúc đẩy nhanh ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ và $37 \pm 2^\circ\text{C}$) và nghiên cứu theo thời gian thực ($5 \pm 3^\circ\text{C}$), đánh giá các chỉ tiêu bao gồm cảm quan, pH, hàm lượng kháng nguyên protein S, vô khuẩn, protein tổng số, endotoxin. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 15 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5 \pm 3^\circ\text{C}$ và sau 14 ngày theo dõi ở nhiệt độ thúc đẩy nhanh, 3 lô vắc xin thành phẩm vẫn đảm bảo chất lượng, kết quả các chỉ tiêu kiểm tra không có sự sai khác có ý nghĩa $p > 0,05$.

Từ khoá: nghiên cứu tính ổn định, vắc xin COVIVAC

1. Đặt vấn đề

Covid-19 là một bệnh nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính do vi rút SAR-CoV-2 gây ra, đã được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) tuyên bố là đại dịch vào ngày 11 tháng 3 năm 2020, với tỷ lệ mắc và tử vong cao, đặc biệt là ở những nhóm đối tượng dễ bị tổn thương như người già, trẻ em, và người có hệ miễn dịch yếu. Mặc dù các vắc xin phòng bệnh Covid-19 đã chứng minh được hiệu quả trong việc giảm thiểu tỷ lệ mắc và các biến chứng nghiêm trọng của bệnh, việc duy trì tính ổn định của vắc xin trong suốt quá trình sản xuất, bảo quản và vận chuyển lại là yếu tố quyết định quan trọng trong hiệu quả phòng ngừa dịch bệnh [1].

Nghiên cứu tính ổn định đóng vai trò then chốt trong nhiều khía cạnh: xác định thời hạn sử dụng phù hợp và điều kiện bảo quản tối ưu nhằm duy trì hiệu quả và độ an toàn của vắc xin;

các dữ liệu về độ ổn định giúp nhà sản xuất lựa chọn bao bì, điều kiện lưu trữ và vận chuyển phù hợp; các cơ quan quản lý yêu cầu dữ liệu nghiên cứu độ ổn định như một phần bắt buộc trong hồ sơ đăng ký nhằm xem xét và phê duyệt việc lưu hành và sử dụng vắc xin. Đây là một quá trình khoa học nhằm xác định khả năng duy trì chất lượng của vắc xin qua thời gian, bao gồm các yếu tố như hoạt tính kháng nguyên, độ pH, các thành phần hóa học và vật lý của sản phẩm [2-8].

Vắc xin COVIVAC là một vắc xin phòng Covid-19 được phát triển bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC), một trong những cơ sở nghiên cứu và sản xuất vắc xin uy tín và lâu đời của Việt Nam. COVIVAC là vắc xin bất hoạt toàn hạt vi rút vector Newcastle (NDV) đã mã hóa gen biểu hiện protein S của SARS-CoV-2 trên bề mặt, được sản xuất trên dây chuyền công nghệ nuôi cấy vi rút trên trứng gà có phôi. Trong vòng đời của sản phẩm COVIVAC, các thành phần của vắc xin có thể bị phân hủy hoặc mất hoạt tính khi chịu tác động của điều kiện môi trường lưu trữ. Điều này không chỉ ảnh hưởng đến tính hiệu quả của vắc xin mà còn tiềm ẩn nguy cơ làm tăng tác dụng phụ cho người tiêm vắc xin.

Để kiểm tra tính ổn định của vắc xin COVIVAC dưới các điều kiện bảo quản khác nhau, từ đó đưa ra các khuyến cáo bảo quản phù hợp, đảm bảo hiệu quả và an toàn suốt vòng đời sản phẩm, cũng như khuyến cáo hạn sử dụng, chúng tôi tiến hành “ Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin COVIVAC phòng bệnh Covid-19”.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: : 3 lô vắc xin thành phẩm
- Địa điểm: Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế
- Thời gian: từ tháng 06/2021 đến tháng 9/2022

2.2. Vật liệu, hoá chất

- Máy móc, thiết bị chính: bể ổn nhiệt, máy đọc Elisa Lonza, máy rửa Elisa BioTek, tủ âm, máy đo pH, máy lắc, Tất cả các máy móc thiết bị còn hạn thẩm/chuẩn định và bảo dưỡng.
- Hoá chất chính: dung dịch Phosphate-Buffered, BCA Protein KIT, protein Standard, kháng thể kháng protein S, kháng thể thứ cấp gắn men HRP, mẫu chuẩn protein S (HexaPro S Standard), kháng thể sơ cấp kháng protein S – MM57 mAb, goat anti Human-IgG-HRP,...
- Dụng cụ: chai thủy tinh, tube nhựa, kẹp, pipet các loại, đầu côn các loại, phiến Elisa,...
- 3 lô vắc xin thành phẩm do Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế sản xuất nghiên cứu quy mô

thương mại.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu tính ổn định ở điều kiện bảo quản thực $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$

Các tiêu chí đánh giá tính ổn định cho một lô vắc xin nghiên cứu được trình bày ở bảng 1

Bảng 1. Chỉ tiêu và thời gian đánh giá

Chỉ tiêu	T0	1w	2w	3w	1m	3m	6m	9m	12m	15m
Vô khuẩn	x	N/A	x							
Cảm quan	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
pH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Protein S	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Protein tổng số	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Endotoxin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Ghi chú: T0: Thời gian bắt đầu; w: tuần; m: tháng; x: thực hiện, N/A: no analysis

2.3.2. Nghiên cứu tính ổn định ở điều kiện thúc đẩy nhanh $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ và $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Bảng 2. Chỉ tiêu và thời gian đánh giá

Chỉ tiêu	T0	1d	3d	7d	14d
Vô khuẩn	x	N/A	N/A	N/A	x
Cảm quan	x	x	x	x	x
pH	x	x	x	x	x
Protein tổng số	x	x	x	x	x
Endotoxin	x	x	x	x	x
Protein S	x	x	x	x	x

Ghi chú: T0: Thời gian bắt đầu; d: ngày, x: thực hiện, N/A: no analysis

2.3.3. Phương pháp đánh giá chất lượng vắc xin thành phẩm COVIVAC

Đánh giá chất lượng vắc xin thành phẩm COVIVAC bằng các phương pháp và chỉ tiêu chất lượng theo bảng 3 dưới đây:

Bảng 3. Tiêu chuẩn chất lượng vắc xin thành phẩm COVIVAC

Chỉ tiêu	Phương pháp thực hiện	Tiêu chuẩn chất lượng	Tài liệu tham khảo
Cảm quan	Kiểm tra bằng mắt thường	Dung dịch trong hoặc trắng mờ, không lắng cặn, không lẫn tiêu phân lạ	Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V), 2018
Vô khuẩn	Cấy trực tiếp	Không có sự phát triển của nấm và vi khuẩn sau 14 ngày theo dõi	ĐĐVN V, 2018
pH	Đo điện cực	7,0 ± 0,5	ĐĐVN V, 2018
Hàm lượng protein S	ELISA	≥ 6µg / lọ 1ml	TCCS
Protein tổng số	BCA Kit	≤ 15 lần hàm lượng protein S (µg/ml)	ĐĐVN V, 2018
Nội độc tố Endotoxin	LAL test	< 500 EU/ lọ 1ml	ĐĐVN V, 2018

Xác định hàm lượng protein S bằng phương pháp ELISA

Hàm lượng protein S được xác định bằng phương pháp ELISA gián tiếp. Kháng thể đơn dòng MM57 của chuột được trung hòa với kháng nguyên protein S từ mẫu chuẩn và mẫu thử, sau đó chuyển vào phiến ELISA đã được cố định sẵn protein S. Sau bước khóa phiến, kháng thể thứ cấp dê kháng chuột gắn enzyme HRP được thêm vào. Phản ứng hiện màu với cơ chất TMB/H₂O₂ và được dừng bằng axit sulfuric. Cường độ màu được đo bằng máy đọc ELISA [7].

Tính kết quả bằng phần mềm Gen 5 hoặc tương đương. Khoảng tin cậy ± 20%

2.3.4. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng excel và phần mềm thống kê IBM SPSS Statistics.

3. Kết quả

3.1. Kết quả nghiên cứu tính ổn định ở điều kiện bảo quản thực 5 ± 3°C

Kết quả cảm quan và vô khuẩn đạt yêu cầu sau thời gian theo dõi. Kết quả hàm lượng protein S, protein tổng số, endotoxin, pH của 3 lô vắc xin thành phẩm COVIVAC được chỉ ra ở bảng 4.

Bảng 4. Kết quả chất lượng của 3 lô vắc xin COVIVAC ở điều kiện nhiệt độ 5 ± 3°C

Chỉ tiêu	Lô số	T0	1w	2w	3w	1m	3m	6m	9m	12m	15m
Protein S (µg/ml)	TP.01	8,85	7,86	8,65	7,96	8,23	7,79	7,68	7,63	7,45	7,15
	TP.02	8,35	8,29	7,83	8,27	8,15	7,79	7,38	7,32	6,97	6,74
	TP.03	8,46	8,41	8,02	7,97	8,12	7,59	7,41	7,43	7,30	6,91

Protein tổng số (µg/ml)	TP.01	113,81	98,31	122,2	99,01	99,52	96,28	97,34	96,53	97,06	96,47
	A (lần)	12,86	12,51	14,13	12,44	12,09	12,36	12,67	12,65	13,03	13,49
	TP.02	115,94	115	98,89	114,44	122,04	108,33	104,56	105,23	102,77	99,34
	A (lần)	13,89	13,87	12,63	13,84	14,97	13,91	14,17	14,38	14,74	14,74
	TP.03	106,27	107,02	103,06	105,89	111,13	104,57	99,63	94,02	92,21	87,97
	A (lần)	12,56	12,73	12,85	13,29	13,69	13,78	13,45	12,65	12,63	12,73
Endotoxin (EU/liều)	TP.01	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	TP.02	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	TP.03	15	15	15	15	15	8	15	15	15	15
pH	TP.01	7,30	7,31	7,3	7,29	7,32	7,27	7,28	7,28	7,26	7,23
	TP.02	7,18	7,17	7,18	7,19	7,15	7,19	7,18	7,15	7,15	7,16
	TP.03	7,21	7,2	7,2	7,19	7,2	7,18	7,18	7,19	7,18	7,17

Ghi chú: A: là tỉ lệ protein tổng số so với protein S.

3.2. Kết quả tính ổn định ở điều kiện thúc đẩy nhanh $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và $37 \pm 2^\circ\text{C}$

3.2.1 Kết quả tính ổn định của 3 lô vắc xin COVIVAC ở điều kiện nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$

Bảng 5. Kết quả chất lượng của 3 lô vắc xin COVIVAC ở điều kiện nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$

Chỉ tiêu	Lô số	T0	1d	3d	7d	14d
Protein S (µg/ml)	TP.01	8,85	8,80	8,84	7,53	7,28
	TP.02	8,35	8,22	8,41	8,37	7,23
	TP.03	8,46	8,34	8,54	8,49	7,59
Protein tổng số (µg/ml)	TP.01	113,81	113,05	113,46	96,24	93,42
	A (lần)	12,86	12,85	12,83	12,78	12,83
	TP.02	115,94	122,19	123,33	116,26	105,7
	A (lần)	13,89	14,86	14,66	13,89	14,62
	TP.03	106,27	109,34	105,72	95,24	94,56
	A (lần)	12,56	13,11	12,38	11,22	12,46
Endotoxin (EU/liều)	TP.01	11	11	11	11	11
	TP.02	3	3	3	3	3
	TP.03	15	15	15	15	15
pH	TP.01	7,30	7,27	7,28	7,3	7,29
	TP.02	7,18	7,19	7,17	7,20	7,17
	TP.03	7,21	7,17	7,19	7,18	7,20

Ghi chú: A: là tỉ lệ protein tổng số so với protein S.

Khi đặt vắc xin trong điều kiện thúc đẩy nhanh, nhiệt độ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ /14 ngày không ảnh hưởng đối với chỉ tiêu cảm quan, vô khuẩn, endotoxin và pH. Cũng ở các điều kiện này, tốc độ sụt giảm hàm lượng protein S và hàm lượng protein tổng số nhiều dao động không đáng kể.

3.2.2 Kết quả chất lượng của 3 lô vắc xin COVIVAC ở điều kiện nhiệt độ $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Bảng 6. Kết quả chất lượng của 3 lô vắc xin COVIVAC ở điều kiện nhiệt độ $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Chỉ tiêu	Lô số	T0	1d	3d	7d	14d
Protein S ($\mu\text{g/ml}$)	TP.01	8,85	7,67	8,21	7,68	7,35
	TP.02	8,35	8,26	8,46	7,99	7,43
	TP.03	8,46	8,37	8,33	7,71	7,25
Protein tổng số ($\mu\text{g/ml}$)	TP.01	113,81	114,26	105,32	98,33	94,31
	A (lần)	12,86	14,90	12,83	12,80	12,83
	TP.02	115,94	98,38	98,76	110,74	102,96
	A (lần)	13,89	11,91	11,67	13,86	13,86
	TP.03	106,27	110,22	98,76	95,64	105,94
	A (lần)	12,56	13,17	11,86	12,40	14,61
Endotoxin (EU/liều)	TP.01	11	11	11	11	11
	TP.02	3	3	3	3	3
	TP.03	15	15	15	15	15
pH	TP.01	7,30	7,31	7,31	7,27	7,28
	TP.02	7,18	7,20	7,19	7,18	7,19
	TP.03	7,21	7,22	7,20	7,21	7,19

Ghi chú: A: là tỉ lệ protein tổng số so với protein S.

Dưới điều kiện gia tốc ở $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 14 ngày, các chỉ tiêu cảm quan, vô khuẩn, endotoxin và pH của vắc xin không bị ảnh hưởng; đồng thời, sự suy giảm hàm lượng protein S và protein tổng số là không đáng kể, và đều đạt so với tiêu chuẩn.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, tính ổn định của vắc xin COVIVAC được đánh giá dưới hai điều kiện bảo quản chính: điều kiện tiêu chuẩn ở nhiệt độ $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ và điều kiện thúc đẩy nhanh ở nhiệt độ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ và $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Các chỉ tiêu chất lượng được theo dõi bao gồm cảm quan, độ pH, hàm lượng kháng nguyên protein S, vô khuẩn, protein tổng số và endotoxin. Đây là những thông số quan trọng phản ánh mức độ suy giảm chất lượng và khả năng duy trì hiệu lực sinh miễn dịch của vắc xin trong suốt thời gian bảo quản.

Sử dụng phương pháp Kruskal-Wallis Test, so sánh 3 biến độc lập (3 lô) ở tất cả các thời điểm lấy mẫu và ở cả 3 điều kiện khảo sát nhiệt độ $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ và $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$, kết quả hàm lượng protein S, protein tổng số, tỉ lệ protein tổng số/ protein S và pH không có sự sai khác mang ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngoài ra, sử dụng phương pháp so sánh cặp Paired Samples Correlation (mốc thời gian 15 tháng-ban đầu ở nhiệt độ $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, mốc 14 ngày-ban đầu ở nhiệt độ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ và $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$), các kết quả hàm lượng protein S, protein tổng số, tỉ lệ protein tổng số/ protein S, pH không có sự sai khác có ý nghĩa ($p > 0,05$). Kết quả này khẳng định COVIVAC có độ ổn định cao trong điều kiện bảo quản tiêu chuẩn và có khả năng chịu được nhiệt độ cao hơn mà không bị phân hủy nhanh chóng, một đặc điểm rất có giá trị trong bối cảnh nhiều khu vực có hạ tầng bảo quản lạnh còn hạn chế.

Khi so sánh với một số loại vắc xin Covid-19 khác, như Nuvaxovid (ổn định 9 tháng ở $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$), Pfizer-BioNTech (bảo quản -25°C đến -15°C trong 2 tuần, sau rã đông ổn định 30 ngày ở $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$), Moderna (ổn định 9 tháng ở -50°C đến -15°C , sau rã đông ổn định 30 ngày ở $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$) và ARCoV (ổn định ít nhất 6 tháng ở $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$), có thể thấy vắc xin COVIVAC có mức độ ổn định tương đương, và có lợi thế về khả năng bảo quản ở điều kiện tiêu chuẩn trong thời gian dài mà không cần hệ thống đông lạnh phức tạp [3,4].

5. Kết luận

Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin COVIVAC đã cung cấp những kết quả tốt về khả năng duy trì chất lượng và hiệu quả của vắc xin trong suốt thời gian bảo quản. Vắc xin COVIVAC duy trì ổn định các chỉ tiêu chất lượng trong điều kiện bảo quản $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ đến 15 tháng. Ở điều kiện thúc đẩy nhanh $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ và $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$, vắc xin COVIVAC có độ bền nhiệt đáng kể. Kết quả nghiên cứu này không những cung cấp cơ sở khoa học để xây dựng các hướng dẫn bảo quản, vận chuyển và sử dụng vắc xin một cách an toàn và hiệu quả, mà còn có ý nghĩa quan trọng trong việc xác định hạn sử dụng của vắc xin COVIVAC.

Tài liệu tham khảo

- [1] Bonotti M, Zech S.T (2021), “The Human, Economic, Social, and Political Costs of COVID-19”, *Springer Nature*, pp. 1-36.
- [2] EMA (2012), Guideline on Stability Testing of Biological Medicinal Products.

- [3] Hermosilla J, Alonso-García A, et al (2023), “Analysing the in-use stability of mRNA-LNP COVID-19 vaccines Comirnaty™ (Pfizer) and Spikevax™ (Moderna): A comparative study of the particulate”, *Pharmaceutics*, 15(1):150.
- [4] https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-nuvaxovid/summary-of-public-assessment-report-for-nuvaxovid-dispersion-for-injection?utm_source=chatgpt.com, truy cập ngày 21/06/2025.
- [5] ICH (2003), Evaluation for stability data.
- [6] Nguyễn Hoàng Tùng và cộng sự (2018), “Tính ổn định của vắc xin cúm mùa IVACFLU-S 2014-2015 và 2016-2017”, *Tạp chí Y học Dự phòng*, 11 (28), tr. 29-34.
- [7] Sun W, McCroskery S, et al (2020), “A Newcastle disease virus (NDV) expressing membrane-anchored spike as a cost-effective inactivated SARS-CoV-2 vaccine”, *Vaccines (Basel)*, 8(4):771.
- [8] WHO TRS. No. 962 (2011), Annex 3: Guidelines on stability evaluation of vaccines.