ESTABLISHMENT OF QUALITY SPECIFICATIONS AND MANUFACTURING PROCESS FOR THE SIXTH NATIONAL WHOLE-CELL PERTUSSIS VACCINE REFERENCE STANDARD CANDIDATE

Pham Thi Lan Anh[1*], Luong Thi Bich Trang[1], Nguyen Thi Thu Hoa[1], Nguyen Van Duoc[1], Nguyen Thanh Tin[1], Bui Quang Vuong[1], Vu Thi Thu Huong[1], Nguyen Thi Kieu[2], Nguyen Thi Thu Thuy[2], Duong Huu Thai[1], Nguyen Thi Lan Phuong[1]

[1]Institute of Vaccines and Medical Biologicals (IVAC)

[2]National Institute for Control of Vaccine and Biologicals (NICVB)

Received 10 September 2026

Accepted 30 September 2026

Abstract: The National Whole-cell Pertussis Vaccine Reference Standard RP5 (66 IU/vial) has been used for vaccine potency testing since 1999 and is currently expected to be sufficient for only another 1–2 years. This study was conducted to establish quality specifications, optimize the formulation, and produce a new candidate reference standard lot of whole-cell pertussis vaccine. Two pertussis bulk vaccine lots, PM 0125-TN (200 IOU/mL; 46.73 IU/mL) and PM 0126-TN (280 IOU/mL; 86.43 IU/mL), were selected for formulation and lyophilization of three experimental reference standard lots using three different formulations. Quality testing at IVAC showed that all three lots met the requirements for appearance, sterility, residual moisture, and uniformity of mass; the mean potencies were 25.33, 34.60, and 48.05 IU/mL, respectively. Lot CT3, formulated at 180 IOU/mL using PM 0126-TN bulk vaccine, was the only lot that achieved a potency of ≥40 IU/mL and was selected for production of the candidate reference standard lot RP6-DT, with approximately 2,000 vials. The RP6-DT lot met the established quality specifications, with a potency of 58.47 IU/mL. The study established the quality specifications, selected an appropriate formulation, and successfully produced the candidate reference standard lot RP6-DT, meeting the requirements for further calibration as the National Whole-cell Pertussis Vaccine Reference Standard.

Keywords: *national reference standard; candidate reference standard; International Opacity Unit (IOU); potency.*

* Corresponding author:
E-mail address: ivaclananh@gmail.com
Https://doi.org/10.56086/jcvb.v6i3.267

XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT VẮC XIN HO GÀ TOÀN TẾ BÀO DỰ TUYỂN MẪU CHUẨN QUỐC GIA LẦN THỨ 6

Phạm Thị Lan Anh[1*], Lương Thị Bích Trang[1], Nguyễn Thị Thu Hoa[1], Nguyễn Văn Được[1], Nguyễn Thành Tín[1], Bùi Quang Vượng[1], Vũ Thị Thu Hương[1], Nguyễn Thị Kiều[2], Nguyễn Thị Thu Thủy[2], Dương Hữu Thái[1], Nguyễn Thị Lan Phương[1]

[1]Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)

[2] Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (NICVB)

Nhận ngày 10 tháng 09 năm 2026

Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 09 năm 2026

Tóm tắt: Mẫu chuẩn quốc gia vắc xin ho gà toàn tế bào RP5 được sử dụng trong kiểm định công hiệu vắc xin từ năm 1999 và chỉ còn đủ sử dụng trong 1–2 năm tới. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng tiêu chuẩn chất lượng, tối ưu hóa công thức và sản xuất lô mẫu chuẩn dự tuyển vắc xin ho gà toàn tế bào mới. Hai lô nước cốt ho gà PM 0125-TN (200 IOU/ml; 46,73 IU/ml) và PM 0126-TN (280 IOU/ml; 86,43 IU/ml) được lựa chọn để pha chế và đông khô thử nghiệm 03 lô mẫu chuẩn với 3 công thức khác nhau. Kết quả kiểm tra tại IVAC cho thấy cả 3 lô đều đạt yêu cầu về cảm quan, vô khuẩn, độ ẩm tồn dư và độ đồng đều về khối lượng; công hiệu trung bình lần lượt là 25,33; 34,60 và 48,05 IU/ml. Lô CT3, sử dụng công thức 180 IOU/ml từ nước cốt PM 0126-TN, là lô duy nhất đạt công hiệu ≥ 40 IU/ml, được lựa chọn để sản xuất lô mẫu chuẩn dự tuyển RP6-DT với số lượng trên 2.000 ống. Lô RP6-DT đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng đề ra, với công hiệu 58,47 IU/ml. Nghiên cứu đã xây dựng được tiêu chuẩn chất lượng, lựa chọn được công thức phù hợp và sản xuất thành công lô mẫu chuẩn dự tuyển RP6-DT, đáp ứng yêu cầu để tiếp tục chuẩn định làm mẫu chuẩn quốc gia.

Từ khoá: *Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia; vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển; đơn vị độ đục quốc tế (IOU); công hiệu.*

1. Đặt vấn đề

Vắc xin ho gà toàn tế bào được dùng phổ biến cho trẻ em trong các Chương trình tiêm chủng mở rộng trên toàn thế giới [1]. Theo quy định của Tổ chức y tế thế giới (WHO), thử nghiệm công hiệu của thành phần ho gà phải được tiến hành song song với vắc xin mẫu chuẩn [1-3]. Vắc xin mẫu chuẩn ho gà Quốc gia RP5 được sản xuất năm 1999, với số lượng ban đầu trên 1000 ống [4,5]. Trải qua 30 năm sử dụng, đến nay số lượng mẫu chuẩn RP5 còn lại chỉ đủ sử dụng trong vòng 1 đến 2 năm tới. Do đó việc chuẩn bị một lô vắc xin mẫu chuẩn ho gà toàn tế bào mới thay thế lô RP5 phục vụ cho sản xuất và kiểm định các vắc xin phối hợp có thành phần ho gà toàn tế bào là yêu cầu cấp bách hiện nay.

Xuất phát từ nhu cầu trên, Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) đã chủ động phối hợp với Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (NICVB) tiến hành nghiên cứu "*Xây dựng tiêu chuẩn và quy trình sản xuất vắc xin ho gà toàn tế bào dự tuyển mẫu chuẩn quốc gia lần thứ 6"* với 3 mục tiêu:

Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng cho mẫu chuẩn vắc xin ho gà toàn tế bào;

Lựa chọn được công thức vắc xin mẫu chuẩn ho gà toàn tế bào bán thành phẩm;

Sản xuất lô mẫu chuẩn dự tuyển vắc xin ho gà toàn tế bào RP6 theo tiêu chuẩn và công thức đã xây dựng.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chất lượng vắc xin mẫu chuẩn ho gà toàn tế bào.

Công thức vắc xin mẫu chuẩn ho gà toàn tế bào bán thành phẩm.

Lô vắc xin ho gà toàn tế bào đông khô, dự tuyển mẫu chuẩn quốc gia (MCQG) RP6-DT.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế, Nha Trang; Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01 năm 2025 đến tháng 07 năm 2026.

Vật liệu và phương pháp

2.3.1. Nguyên vật liệu, trang thiết bị, dụng cụ

Hai lô nước cốt ho gà PM 0125-TN (đậm độ 200 IOU/ml, công hiệu 46,73 IU/ml) và PM 0126-TN (đậm độ 280 IOU/ml, công hiệu 86,43 IU/ml) là hỗn dịch vi khuẩn ho gà bất hoạt được sản xuất từ 2 chủng *B.pertussis* 134 (ngưng kết nguyên 1,2) và *B.pertussis* 509 (ngưng kết nguyên 1,3) lên men công nghiệp trên fermentor, bất hoạt ở nhiệt độ 54^{o}C/30 phút. Tỷ lệ (%) hỗn hợp 2 chủng *BP 134* và *BP 509* trong nước cốt ho gà xấp xỉ 40:60 [6].

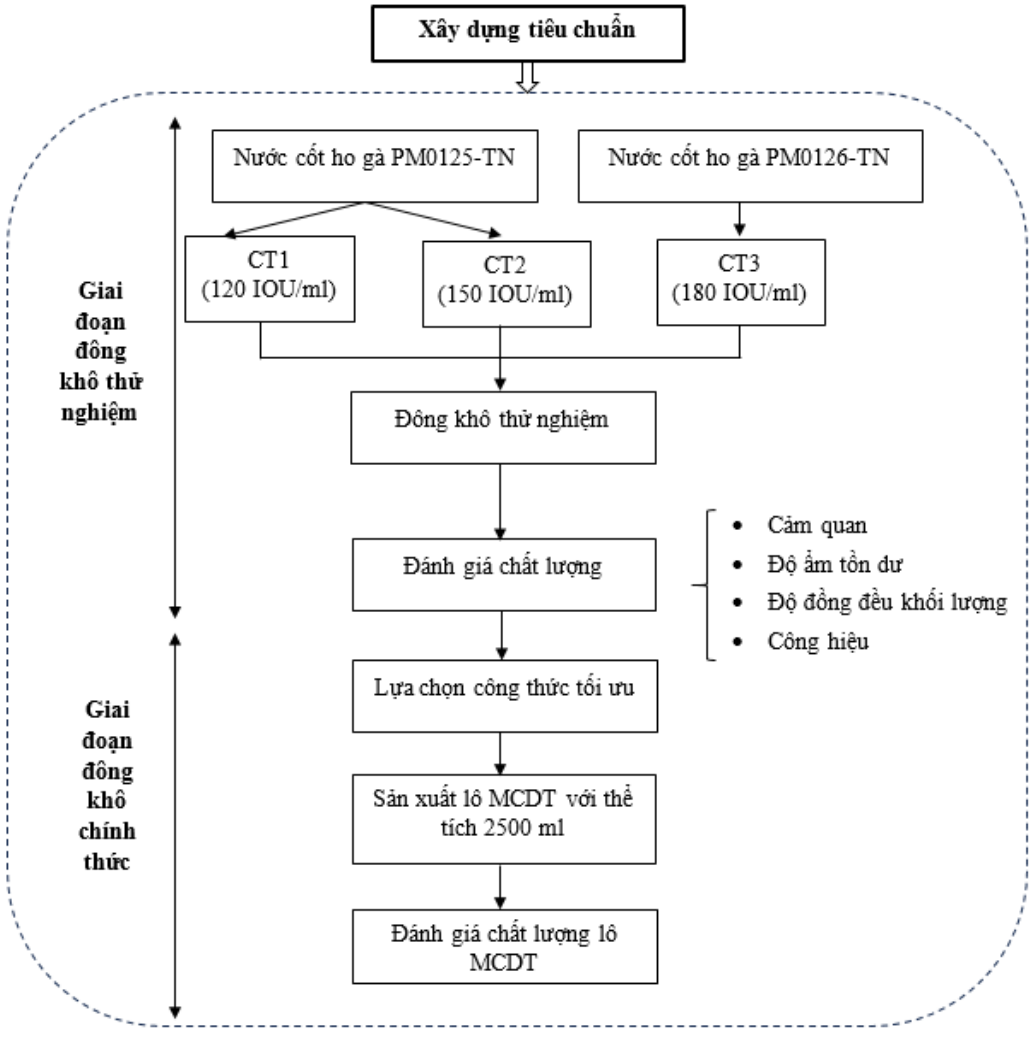
Các thiết bị, dụng cụ chính: Máy đông khô công nghiệp CNME (Trung Quốc), máy hàn chân không Kumabe ES-1500 (Nhật), máy lắc Schweiz (Pháp), máy đo độ ẩm tồn dư Nakajima (Nhật), Máy kiểm tra chân không Tesla-Coil (Nhật), Syringe Cornwall (Thụy Sĩ), ampoule màu nâu 5 ml của hãng Schott (Đức) và các thiết bị, dụng cụ khác dùng cho sản xuất và đánh giá chất lượng vắc xin mẫu chuẩn ho gà.

Sinh phẩm, hóa chất, môi trường: Mẫu chuẩn quốc tế vắc xin ho gà toàn tế bào, mã số NIBSC 88/522 có giá trị công hiệu 50 IU/ống [7]; chủng vi khuẩn ho gà *Bordetella pertussis* mã 18323; Dextran 70 (Merck); Casamino acid; $NaH_2PO_4.2H_2O$; $Na_2HPO_4.2H_2O$.

Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt trắng, Mlac: ICR, 3-4 tuần tuổi (13-17g/con).

2.3.2. Thiết kế nghiên cứu

Nước cốt ho gà được pha chế theo 3 công thức CT1, CT2 và CT3 (Bảng 1). Sau đó tiến hành đông khô thử nghiệm và kiểm định chất lượng theo tiêu chuẩn đề xuất cho vắc xin mẫu chuẩn ho gà toàn tế bào để xác định công thức phù hợp. Lựa chọn công thức đạt tiêu chuẩn đề ra để đông khô chính thức lô vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển.



Hình 1. Sơ đồ tóm tắt nghiên cứu

2.3.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu đánh giá chất lượng

Cách chọn mẫu: Ngẫu nhiên.

Cỡ mẫu cho từng chỉ số được xác định theo hướng dẫn của WHO cho từng thử nghiệm.

2.3.4. Phương pháp nghiên cứu

2.3.4.1. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả

2.3.4.2. Xây dựng tiêu chuẩn cho vắc xin mẫu chuẩn

Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng: dựa trên khuyến cáo của WHO về thiết lập mẫu chuẩn quốc gia và điều kiện thực tế tại Việt Nam [1-3,8].

2.3.4.3. Đông khô thử nghiệm: được thực hiện theo các qui trình nội bộ của IVAC.

Hỗn hợp: Nước cốt ho gà được hỗn hợp với tá chất Dextran 70 và đệm PBS, pH 7,2 theo 3 công thức sau (mỗi lô khoảng 250 ml):

Bảng 1. Công thức thành phần trong 1ml vắc xin ho gà đông khô thử nghiệm

Vắc xin	Lô nước cốt ho gà sử dụng	Thành phần trong 1ml vắc xin		
		Nước cốt ho gà	Dextran	Đệm PBS 7,2
CT1 (120 IOU/ml)	PM 0125-TN (200 IOU/ml)	120 IOU (tương đương 0,6 ml NCHG)	40 mg	Vừa đủ 1ml
CT2 (150 IOU/ml)		150 IOU (tương đương 0,75 ml NCHG)	40 mg	Vừa đủ 1ml
CT3 (180 IOU/ml)	PM 0126-TN (280 IOU/ml)	180 IOU (tương đương 0,64 ml NCHG)	40 mg	Vừa đủ 1ml

Phân liều: Sử dụng bơm tiêm bán tự động Cornwall *định liều 1ml để bơm vắc xin* vào các ống thủy tinh màu nâu.

Phương pháp kiểm tra: cân thể tích vắc xin rút ra từ mỗi ống, xác định mối tương quan giữa thể tích và khối lượng. Yêu cầu: thể tích vắc xin rút ra từ mỗi ống không ít hơn 1ml +10% [8].

Đông khô: Thực hiện trên máy CNME qua các giai đoạn: làm đông; làm khô cấp I (tách nước tự do) và làm khô cấp II (tách nước liên kết).

Hàn ống: kết thúc quá trình đông khô các ống vắc xin được hàn trên thiết bị hàn chân không Kumabe ES-1500 (Nhật).

Kiểm tra vắc xin đông khô: đạt yêu cầu đề xuất cho vắc xin đông khô. Kiểm tra công hiệu (3 lần/lô) đạt yêu cầu khi công hiệu ≥ 40 IU/ml.

2.3.4.3. Đông khô lô vắc xin ho gà dự tuyển mẫu chuẩn

Sử dụng lô nước cốt ho gà và công thức tối ưu đã xác định khi đông khô thử nghiệm hỗn hợp với Dextran 70 (tỷ lệ 4 %) và PBS pH = 7,2 để đạt thể tích khoảng 2500 ml vắc xin.

Ngay sau khi hàn ống, vắc xin đông khô được kiểm tra để loại bỏ các ống không đạt yêu cầu về cảm quan **và** chân không (máy kiểm tra chân không Tesla- Coil, Nhật).

2.3.4.4. Phương pháp đánh giá chất lượng:

Các ống đạt yêu cầu sau đông khô được lấy mẫu kiểm tra chất lượng theo tiêu chuẩn đã xây dựng.

Cảm quan: Kiểm tra bằng mắt thường (TCCS). Vắc xin đạt yêu cầu khi ở trạng thái đông khô có dạng hình bánh, dễ tan trong dung dịch sinh lý tạo thành dung dịch đồng nhất có màu trắng đục, không lẫn tiểu phân lạ.

Vô khuẩn: Phương pháp cấy trực tiếp theo Dược điển Việt Nam VI, 2025, PL 15.7 [9] .

An toàn chung: Phương pháp và tiêu chuẩn đánh giá theo Dược điển Việt Nam VI, 2025, PL 15.11 [10].

Độ ẩm tồn dư*:* phương pháp cân - sấy theo Dược điển Việt Nam VI, 2025, PL 15.35. Yêu cầu: độ ẩm tồn dư không quá 3% [11].

Nhận dạng: phương pháp ngưng kết hạt theo Dược điển Việt Nam VI, 2025, PL 15.19. *Yêu cầu:* xảy ra phản ứng ngưng kết với kháng huyết thanh chuẩn ho gà đặc hiệu type 1, 2, và 3 [12].

Khối lượng khô: Lấy 20 ống vắc xin đông khô, xác định khối lượng khô trong mỗi ống bằng cân kỹ thuật hiện số (độ chính xác 1/1000 mg). Yêu cầu: trọng lượng khô của các ống lệch nhau không quá 10 % theo Dược điển Việt Nam VI, 2025, PL 11.3 [13].

Công hiệu: Phương pháp: thử thách trên chuột nhắt trắng theo Dược điển Việt Nam VI, 2025, PL 15.24 cho vắc xin ho gà toàn tế bào [2,14]. Yêu cầu: công hiệu ≥ 40 IU/ml.

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm Probit analysis của WHO và Excel tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn (SD), khoảng dao động trung bình ±2SD để xác định công hiệu của VXMC.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo phê duyệt của Hội đồng khoa học và đạo đức Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế, số 875/QĐ-VXSPYT ngày 06/12/2024.

3. Kết quả

3.1. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn

Tiêu chuẩn chất lượng cho mẫu chuẩn quốc gia vắc xin ho gà toàn tế bào được xây dựng theo các hướng dẫn quốc tế, quy định dược điển và kinh nghiệm thực tiễn trong kiểm định vắc xin tại Việt Nam.

Bảng 2. Tiêu chuẩn chất lượng vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà toàn tế bào

STT	Tiêu chí	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp thuận	Tài liệu tham chiếu
	Cảm quan	Mắt thường	Bột đông khô màu trắng đục, dạng bánh, dễ tan trong dung dịch hoàn nguyên	[2,7]
	Độ lệch khối lượng (CV%)	Cân trọng lượng	Trọng lượng khô của các ống lệch nhau ≤ 10 %	[3,13]
	Độ ẩm tồn dư (%)	Xác định hao hụt khối lượng sau khi làm khô	≤ 3 %	[3,11]
	Vô khuẩn	Cấy trực tiếp	Không có sự phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày nuôi cấy trên môi trường Thioglycolat và TSB	[7,9]
	Công hiệu Ho gà	Thử thách trên chuột nhắt	Công hiệu ho gà đạt ít nhất 40 đơn vị quốc tế trong 1 ống mẫu chuẩn.	[1,2,14]
	Nhận dạng	Ngưng kết	Xảy ra phản ứng ngưng kết với kháng huyết thanh ho gà type 1, 2 và 3	[1,12]

3.2. Kết quả đông khô vắc xin ho gà thử nghiệm

03 lô vắc xin mẫu chuẩn thử nghiệm CT1, CT2 và CT3 được đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng theo tiêu chuẩn đã xây dựng.

Bảng 3. Kết quả đánh giá chất lượng 3 lô vắc xin ho gà đông khô thử nghiệm

Thông số	Lô vắc xin			Trung bình
	CT1	CT2	CT3	
Vô khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	/
Cảm quan	Đạt	Đạt	Đạt	/
Nhận dạng	Đạt	Đạt	Đạt	/
Độ ẩm tồn dư (%)	2,600	2,200	2,860	2,550
Khối lượng khô trung bình/ống (g), n=10	0,027	0,026	0,026	0,026
Độ lệch khối lượng (CV%)	2,720	2,970	2,700	2,800

Kết quả đánh giá cho thấy tất cả 3 lô vắc xin thử nghiệm đều đạt yêu cầu cảm quan, vô khuẩn, nhận dạng, độ ẩm tồn dư, độ lệch khối lượng **(Bảng 3)**.

Bảng 4. Kết quả kiểm tra công hiệu vắc xin ho gà đông khô thử nghiệm

Lô vắc xin ho gà		Công hiệu			Công hiệu trung bình (n=3)		
		TN IU/ml	LL 95% CI	UL 95% CI	IU/ml	LL 95% CI	UL 95% CI
CT1	Lần 1	19,72	6,73	46,70			
	Lần 2	26,64	10,66	58,62	25,33	15,32	41,89
	Lần 3	28,88	28,88	61,96			
CT2	Lần 1	36,28	14,96	80,47			
	Lần 2	29,45	12,88	61,61	34,6	21,95	54,56
	Lần 3	38,65	17,78	79,68			
CT3	Lần 1	49,52	19,50	122,06			
	Lần 2	41,96	19,40	86,75	48,05	29,35	78,66
	Lần 3	57,51	22,39	145,27			

Bảng 4 cho thấy công hiệu ho gà trung bình của các lô thử nghiệm CT1, CT2 và CT3 lần lượt là 25,33 IU/ml, 34,6 IU/ml và 48,05 IU/ml. Như vậy, chỉ có lô CT3 được hỗn hợp từ lô nước cốt ho gà PM0126-TN có công hiệu ≥ 40 IU/ml đạt yêu cầu đã đề ra.

3.3. Kết quả đông khô lô vắc xin ho gà dự tuyển mẫu chuẩn

Sử dụng lô nước cốt ho gà PM0126-TN, công thức CT3 và quy trình đông khô thử nghiệm để sản xuất lô mẫu chuẩn dự tuyển RP6 với thể tích 2500 ml (tương đương khoảng 2000 ống).

Bảng 5. Kết quả đánh giá qui trình đông khô lô vắc xin ho gà dự tuyển mẫu chuẩn

Thông số sản xuất	Giai đoạn	
	Phân liều	Đông khô
Số lượng (ống)	2100	2000
Số lượng trung bình/ống (n=20 ống)	1,077 ml	0,026 mg
Độ lệch chuẩn (SD)	0,012	0,0006
Độ lệch khối lượng (CV%)	1,148	2,290
Thể tích (ml) cao nhất/ống (Max)	1,102	NA
Thể tích (ml) thấp nhất /ống (Min)	1,052	NA
Tỷ lệ Max/Min	1,048	NA

Mặc dù lô vắc xin ho gà dự tuyển mẫu chuẩn được sản xuất với qui mô lớn hơn gấp khoảng 10 lần so với các lô thử nghiệm nhưng các kết quả đánh giá quá trình phân liều và đông khô cho kết quả tương tự như đối với 3 lô vắc xin thử nghiệm. Các giá trị đánh giá về thể tích hoặc khối lượng khô trong mỗi ống vắc xin cho thấy độ chênh lệch giữa các ống rất thấp, quá trình phân liều là đồng đều giữa các ống **(Bảng 5)**.

Bảng 6. Kết quả kiểm tra chất lượng lô vắc xin ho gà đông khô dự tuyển mẫu chuẩn

Chỉ tiêu	Kết quả
Cảm quan	Đạt
Vô khuẩn	Đạt
An toàn chung	Đạt
Nhận dạng	Đạt
Độ ẩm tồn dư (%); tiêu chuẩn ≤ 3 %	2,78 (Đạt tiêu chuẩn)
Công hiệu (IU/ml), n=3; Tiêu chuẩn ≥ 40 IU/ml	Lần 1: 67,94 (24,48-197,15) Lần 2: 50,44 (19,62-124,44) Lần 3: 59,90 (26,20-137,03) Trung bình: 58,47 (34,40-99,39) (Đạt tiêu chuẩn)

Kết quả kiểm tra chất lượng cho thấy vắc xin mẫu chuẩn đạt các yêu cầu vô khuẩn, an toàn chung theo tiêu chuẩn qui định trong DĐVN VI, 2025 qui định cho vắc xin và sinh phẩm. Về các chỉ tiêu cảm quan, độ ẩm tồn dư và công hiệu vắc xin đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn đã xây dựng (Bảng 6).

4. Bàn luận

Về tiêu chuẩn vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà toàn tế bào:

Nghiên cứu đã xây dựng được bộ tiêu chuẩn cơ sở cho vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà toàn tế bào theo hướng dẫn của WHO về thiết lập vắc xin MCQG và kinh nghiệm

thiết lập các vắc xin mẫu chuẩn trước đây tại Việt Nam. Dựa trên các yêu cầu đối với vắc xin mẫu chuẩn sản xuất ở dạng đông khô để bảo quản được trong thời gian dài, cần có đặc tính tương tự với mẫu thử, có đơn vị đóng ống phải đồng nhất và đủ dùng cho một lần thử nghiệm công hiệu. Vắc xin MCQG cần đạt yêu cầu về cảm quan, vô khuẩn, nhận dạng, độ lệch khối lượng và công hiệu.

Về công thức sản xuất vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển ho gà toàn tế bào:

Quy trình sản xuất VXMC được xây dựng trên cơ sở quy trình lõi sản xuất vắc xin thương mại. Việc phân liều các lọ vắc xin cần đảm bảo độ đồng nhất về thành phần và hàm lượng, sao cho hệ số biến thiên càng thấp càng tốt để đảm bảo độ chính xác phép đo khi mẫu chuẩn được sử dụng trong thử nghiệm. Theo phụ lục 11.3, Dược điển Việt Nam VI 2025, độ đồng đều khối lượng cho chế phẩm bột pha tiêm (đơn liều) là không quá 10% [13]. Để đáp ứng yêu cầu này cũng như tuân thủ các tiêu chuẩn GMP, quá trình đóng ống và đông khô phải được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn đã được thẩm định đồng thời độ chính xác, độ đồng nhất, tính nhất quán trong qui trình phân liều phải được thẩm định hoặc xác nhận (validation/ verification) trước hoặc trong quá trình thực hiện [7,15,16]. Các giá trị biến thiên khối lượng khô giữa các ống vắc xin đông khô ở tất cả các lô vắc xin trong nghiên cứu đều thấp hơn 10%, một lần nữa khẳng định độ chính xác và phù hợp của quy trình phân liều và đông khô vắc xin dự tuyển mẫu chuẩn quốc gia ho gà toàn tế bào.

Công hiệu là chỉ tiêu chất lượng quan trọng nhất trong xây dựng vắc xin mẫu chuẩn vì đây là thước đo để xác định công hiệu của vắc xin ho gà. Trong nghiên cứu này, tiêu chuẩn công hiệu ho gà của vắc xin mẫu chuẩn được xây dựng phải đạt ít nhất 40 đơn vị quốc tế trong 1 ống mẫu chuẩn đông khô (bảng 2). Kết quả xác định công hiệu của 3 lô CT1, CT2 và CT3 thử nghiệm cho thấy chỉ có duy nhất lô CT3 (đông khô từ lô nước cốt ho gà PM 0126-TN) có công thức 180 IOU/ml có công hiệu trung bình của 3 lần thử nghiệm là 48,05 IU/ml, đạt yêu cầu ≥ 40 IU/ml (ống). Sự biến thiên công hiệu giữa các lần thử nghiệm là khá lớn do bản chất của thử nghiệm *in vivo*, đặc biệt đối với thử nghiệm công hiệu ho gà chịu ảnh hưởng đáng kể bởi biến thiên sinh học giữa các cá thể cũng như sai số của phép thử, nên WHO khuyến cáo cần đánh giá kết quả trên cơ sở thống kê của toàn bộ các phép thử, tức là công hiệu của vắc xin ho gà là giá trị trung bình của các thử nghiệm có giá trị [1]. Điều quan trọng là trong cả 3 lần thử nghiệm không có thử nghiệm nào có công hiệu < 40 IU/ml. Thêm vào đó với công thức CT3 tỷ lệ giữa đậm độ vi khuẩn ho gà và đơn vị miễn dịch là 3,75 (180 IOU/48,05 IU) tương đương với tỷ lệ giữa công thức và đơn vị miễn dịch của vắc xin mẫu chuẩn ho gà lần thứ 3 (IS3, code 88/522) là 4 (200 IOU/50 IU), lần thứ 4 (IS4, code 94/532) là 3,75 (150 IOU/40 IU) và lần thứ 5 (IS5, code 24/116) là 3 (180 IOU/60 IU) đã được NIBSC công bố [7,17,18]. Những giá trị về công hiệu của lô CT3 là yếu tố then chốt để xem xét chọn lựa công thức cho vắc xin ho gà dự tuyển mẫu chuẩn quốc gia.

Bên cạnh công hiệu, tiêu chuẩn độ ẩm tồn dư (ĐATD) là một thông số cần được quan tâm đối với vắc xin đông khô vì ĐATD ảnh hưởng đến độ ổn định của vắc xin mẫu chuẩn trong quá trình bảo quản. Căn cứ theo hướng dẫn của WHO đối với vắc xin mẫu chuẩn thứ cấp, tiêu chuẩn về ĐATD của vắc

xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà toàn tế bào đông khô được thiết lập là ≤ 3% (bảng 2). Kết quả đông khô thử nghiệm 3 lô CT1, CT2 và CT3 cho thấy cả 3 lô đều có kết quả độ ẩm tồn dư <3%, trong đó lô CT3 có độ ẩm tồn dư 2,86% gần sát nhất với giới hạn cho phép. Tuy nhiên công thức CT3 và quy trình đông khô thử nghiệm vẫn được lựa chọn để sản xuất lô mẫu chuẩn dự tuyển RP6-DT dựa trên việc xem xét mối tương quan với kết quả công hiệu chung của lô với các tiêu chí chất lượng khác và qui trình công nghệ đông khô hàn ống chân không của IVAC cũng như kinh nghiệm sản xuất vắc xin đông khô cho thấy chỉ tiêu ĐATD có thể dễ dàng kiểm soát trong giới hạn tiêu chuẩn xây dựng dù cho thể tích hỗn hợp vắc xin là 2500 ml với dự kiến số lượng thành phẩm cuối cùng ≥ 2000 ống đông khô.

Về kết quả sản xuất lô vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển RP6-DT:

Lô vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển RP6-DT được sản xuất từ lô nước cốt ho gà PM 0126-TN theo công thức CT3 và quy trình đông khô đã lựa chọn. Kết quả kiểm tra chất lượng cho thấy lô dự tuyển đạt các yêu cầu về cảm quan, vô khuẩn, an toàn chung, nhận dạng, độ ẩm tồn dư và công hiệu theo tiêu chuẩn đã xây dựng. Đáng chú ý, độ ẩm tồn dư của lô RP6-DT ở quy mô sản xuất khoảng 2.000 ống là 2,78%, không khác biệt đáng kể so với kết quả ĐATD của lô CT3 thử nghiệm, trong khi đó công hiệu của 3 lần thử lần lượt là 67,94; 50,44 và 59,90 IU/ml, trung bình đạt 58,47 IU/ml, cao hơn giá trị của lô CT3 thử nghiệm. Những kết quả này không nằm ngoài dự kiến. Bên cạnh các kết quả về ĐATD và công hiệu đạt yêu cầu trong dự đoán các đánh giá về độ lệch khối lượng, cảm quan, vô khuẩn của lô RP6-DT cho thấy qui trình đông khô vắc xin ho gà dự tuyển mẫu chuẩn quốc gia đã được kiểm soát tốt và một lần nữa khẳng định việc lựa chọn công thức CT3 là phù hợp.

Các kết quả đánh giá chất lượng của lô RP6-DT, ở trong nghiên cứu này kể cả kết quả công hiệu của nó không đồng nghĩa với việc khẳng định giá trị đơn vị miễn dịch cũng như tính ổn định lâu dài của vắc xin mẫu chuẩn mà đây mới chỉ là cơ sở để lựa chọn lô dự tuyển làm mẫu chuẩn quốc gia vắc xin ho gà toàn tế bào. Lô vắc xin RP6-DT cần tiếp tục được thực hiện các bước đánh giá tiếp theo như nối chuẩn với mẫu chuẩn cao hơn và đánh giá độ ổn định trong điều kiện bảo quản quy định trước khi đề xuất xác lập mẫu chuẩn quốc gia.

5. Kết luận và kiến nghị

Nghiên cứu đã xây dựng được bộ tiêu chuẩn chất lượng cho vắc xin mẫu chuẩn ho gà toàn tế bào. Trên cơ sở khảo sát các công thức, nghiên cứu đã lựa chọn được công thức tối ưu để tiến hành sản xuất được khoảng 2.000 ống vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển ho gà toàn tế bào. Lô RP6-DT đạt các tiêu chuẩn chất lượng và đủ điều kiện để dự tuyển làm vắc xin mẫu chuẩn Quốc gia ho gà toàn tế bào lần thứ 6.

Kết quả nghiên cứu là cơ sở để NICVB và IVAC tiếp tục triển khai các nội dung tiếp theo bao gồm nối chuẩn MCQG vắc xin ho gà toàn tế bào với MCQT (12 lần), đánh giá tính ổn định nhiệt và dự đoán hạn dùng, xác định giá trị công hiệu được gán cho mẫu chuẩn và hoàn thiện hồ sơ, thủ tục cấp giấy chứng nhận chất lượng mẫu chuẩn.

Tài liệu tham khảo

[1] World Health Organization. Recommendations for whole-cell pertussis vaccine. WHO Technical Report Series, No.941, Annex 6. Geneva: World Health Organization; 2013. p. 310-316.

[2] World Health Organization. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. Geneva: World Health Organization; 2011. WHO/IVB/11.03.

[3] World Health Organization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). WHO Technical Report Series, No.932, Annex 2. 2004. p.104-105.

[4] Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế. *Quyết định về việc cho phép sử dụng vắc xin mẫu chuẩn quốc gia lần thứ nhất đối với vắc xin ho gà toàn tế bào* (Quyết định số 109/QĐ-KĐQG). Bộ Y tế; 2003.

[5] National Institute for Biological Standards and Control (1980). *Second international standard for whole cell pertussis vaccine* (NIBSC code: 66/302). Potters Bar: NIBSC; 1980.

[6] Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế (IVAC). Quy trình chuẩn hỗn hợp nước cốt ho gà (PM), tài liệu nội bộ; 2026.tr.6.

[7] National Institute for Biological Standards and Control. Non-WHO reference material: Bordetella pertussis (whole cell vaccine) 3 BRP (NIBSC code 88/522): Instructions for use. Potters Bar: NIBSC; 2013. [cited 2026 Sep 9]. Available from: https://nibsc.org/documents/ifu/88-522.pdf

[8] Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam VI. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2025.

[9] Department of Health and Ageing, Australian Government TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods. Canberra: Therapeutic Goods Administration; 2006. p.7-11.

[10] Bộ Y tế. Phụ lục 15.11: "Xác định tính an toàn chung của vắc xin và sinh phẩm". Trong: Dược điển Việt Nam VI. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2025. tr. PL-468-469.

[11] Bộ Y tế. Phụ lục 15.35: "Xác định độ ẩm tồn dư trong vắc xin, sinh phẩm đông khô". Trong: Dược điển Việt Nam V. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2017. tr. PL-394.

[12] Bộ Y tế. Phụ lục 15.19: "Thử nghiệm nhận dạng thành phần Bạch hầu-uốn ván-ho gà trong vắc xin DTwP hấp phụ". Trong: Dược điển Việt Nam VI. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2025. tr. PL-475-477.

[13] Bộ Y tế. Phụ lục 11.3: "Phép thử độ đồng đều khối lượng". Trong: Dược điển Việt Nam VI. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2025. tr. PL-321-322.

[14] Bộ Y tế. Phụ lục 15.24: "Xác định công hiệu thành phần ho gà toàn tế bào trong vắc xin phối hợp hấp phụ". Trong: Dược điển Việt Nam VI. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2025. tr. PL-482-484.

[15] World Health Organization. General requirements for the sterility of biological substance. WHO Technical Report Series, No. 530, Annex 4. Geneva: World Health Organization; 1973.

[16] Nail, S. L., Jiang, S., Chongprasert, S., & Knopp, S. A. Fundamentals of freeze-drying. Trong S. L. Nail & M. J. Akers, *Development and manufacture of protein pharmaceuticals*. New York: Kluwer Academic Publishers; 2002.

[17] National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). WHO International Standard Bordetella pertussis Vaccine (Whole Cell) 41S, NIBSC code 94/532: Instructions for use. Version 3.0. Potters Bar, UK: NIBSC; 2013.

[18] National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). 5th International Standard for Pertussis Vaccine (Whole Cell), NIBSC code 24/116: Instructions for use. Version 2.0. Potters Bar: NIBSC; 2026.