ASSESSMENT OF THE QUALITY AND STABILITY OF THE COMBINED MEASLES–RUBELLA VACCINE MANUFACTURED AT POLYVAC, 2020–2026

Pham Thi Phuong Thao, Nguyen Thuy Huong, Ngo Thu Huong, Pham Anh Thu, Nguyen Dang Quynh, Nguyen Dang Hien*

Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals (POLYVAC)

Received 18 September 2026

Accepted 30 September 2026

Abstract: Combined measles–rubella vaccine (MRVAC) manufactured by POLYVAC plays an important role in disease prevention in Vietnam. This study aimed to assess the quality and lot-to-lot consistency of MRVAC manufactured during 2020–2026 and the effects of bulk manufacturing process improvements on finished-product quality and stability. Quality control data from 49 lots were analyzed for potency, thermostability, physicochemical properties, sterility, and safety. Pre-change and post-change results were compared, and stability studies were conducted on representative lots. All 49 lots met specifications. Mean measles and rubella potencies were 4.40 ± 0.09 and 3.81 ± 0.08 lg PFU/0.5 mL, respectively, with corresponding coefficients of variation of 2.07% and 1.99%. Mean potency reduction after incubation at 37°C for 7 days were 0.86 ± 0.07 and 0.06 ± 0.03 lg PFU/0.5 mL, respectively. Other quality attributes met specifications and showed very low variability. Post-change lots maintained stability for 24 months at 2–8°C, 90 days at 25°C, and 11 days at 37°C. These findings indicate that MRVAC lots manufactured during 2020–2026 exhibited consistent quality and robust stability, with no adverse effects attributable to manufacturing process changes observed in the available data. Nevertheless, continued monitoring and completion of long-term stability studies on post-change lots are necessary to assess the effects of these changes throughout the shelf life.

Keywords: *MR vaccine; quality; thermostability; lot-to-lot consistency.*

* Corresponding author:
E-mail address: danghien@polyvac.com.vn
Https://doi.org/10.56086/jcvb.v6i3.274

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG VÀ ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA VẮC XIN PHỐI HỢP SỞI–RUBELLA SẢN XUẤT TẠI POLYVAC GIAI ĐOẠN 2020–2026

Phạm Thị Phương Thảo, Nguyễn Thuý Hường, Ngô Thu Hường, Phạm Anh Thư, Nguyễn Đăng Quỳnh, Nguyễn Đăng Hiền*

Trung tâm Nghiên cứu, Sản xuất Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (POLYVAC)

Nhận ngày 18 tháng 09 năm 2026

Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 09 năm 2026

Tóm tắt: Vắc xin phối hợp sởi–rubella (MRVAC) do POLYVAC sản xuất góp phần quan trọng trong phòng ngừa bệnh tại Việt Nam. Nghiên cứu nhằm đánh giá chất lượng, tính nhất quán và ảnh hưởng của cải tiến sản xuất bán thành phẩm đến chất lượng, độ ổn định MRVAC giai đoạn 2020–2026. Dữ liệu kiểm nghiệm 49 lô được phân tích về hiệu giá, độ ổn định nhiệt, hóa lý, vô trùng và an toàn; so sánh trước–sau thay đổi và nghiên cứu độ ổn định các lô đại diện. Kết quả cho thấy 49/49 lô đạt tiêu chuẩn. Hiệu giá sởi và rubella lần lượt là 4,40 ± 0,09 và 3,81 ± 0,08 lg PFU/0,5 mL; hệ số biến thiên tương ứng 2,07% và 1,99%. Độ giảm hiệu giá sau ủ 37°C/7 ngày lần lượt là 0,86 ± 0,07 và 0,06 ± 0,03 lg PFU/0,5 mL. Các chỉ tiêu khác đạt tiêu chuẩn với biến thiên rất thấp. Các lô sau thay đổi duy trì độ ổn định dài hạn trong 24 tháng (2–8°C), 90 ngày (25°C) và 11 ngày (37°C). Như vậy, các lô MRVAC (2020–2026) có chất lượng đồng đều, độ ổn định nhiệt bền vững và không bị ảnh hưởng bởi thay đổi quy trình sản xuất. Tuy nhiên, cần tiếp tục theo dõi và hoàn tất dữ liệu ổn định dài hạn của lô sau thay đổi để đánh giá ảnh hưởng trong toàn bộ hạn dùng.

Từ khóa: *vắc xin sởi–rubella; chất lượng; độ ổn định nhiệt; tính nhất quán.*

1. Đặt vấn đề

Bệnh sởi và rubella là các bệnh truyền nhiễm cấp tính nguy hiểm, gây gánh nặng y tế lớn trên toàn cầu. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), năm 2024 thế giới ghi nhận khoảng 11 triệu ca mắc sởi và gần 95.000 ca tử vong, chủ yếu ở trẻ dưới 5 tuổi [1]. Nhiễm rubella ở phụ nữ mang thai có thể gây ra hội chứng rubella bẩm sinh (CRS) với dị tật nặng nề. Tại Việt Nam, bệnh sởi vẫn diễn biến phức tạp theo chu kỳ dịch tễ khoảng 5 năm. Năm 2024 ghi nhận hàng nghìn ca dương tính và nhiều ca tử vong; đầu năm 2025 tiếp tục ghi nhận hàng chục nghìn ca nghi sởi [2]. Do đó, việc duy trì tỷ lệ bao phủ cao với vắc xin sởi–rubella là biện pháp quyết định nhằm kiểm soát dịch và hướng tới mục tiêu loại trừ bệnh theo chiến lược của WHO và Chương trình Tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam [3].

Trung tâm Nghiên cứu và Sản xuất Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (POLYVAC) là đơn vị sản xuất vắc xin sống giảm độc lực phòng sởi và rubella (MRVAC) tại Việt Nam trên dây chuyền tiếp nhận chuyển giao công nghệ từ Nhật Bản, đáp ứng tiêu chuẩn WHO-GMP và cung ứng hàng chục triệu liều cho Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia từ năm 2017 đến nay.

Do bản chất hạt vi rút có màng bọc lipid, vắc xin MRVAC dạng đông khô rất nhạy cảm với nhiệt độ và độ ẩm dư. Hiệu giá vi rút dễ bị ảnh hưởng bởi điều kiện sản xuất, bảo quản và vận chuyển. Theo hướng

dẫn của WHO và tiêu chuẩn Thực hành sản xuất tốt (GMP), nhà sản xuất phải theo dõi xu hướng chất lượng liên tục và thiết lập chương trình thử nghiệm độ ổn định để chứng minh tính nhất quán giữa các lô và đảm bảo hiệu giá duy trì trong suốt hạn dùng [4,5].

Ngoài ra, trong giai đoạn 2020–2026, POLYVAC đã tiến hành một số cải tiến kỹ thuật quan trọng nhằm nâng công suất sản xuất bán thành phẩm (BTP) rubella từ 110 lên 220 chai Roux và bước đầu ứng dụng hệ thống chai nhựa nhiều tầng (10 tầng) trong sản xuất BTP Sởi. Vì vậy, việc phân tích toàn diện dữ liệu kiểm nghiệm và độ ổn định nhiệt của các lô vắc xin MRVAC giai đoạn 2020–2026 nhằm đánh giá mức độ biến thiên giữa các lô, xu hướng theo thời gian và ảnh hưởng của việc cải tiến công nghệ sản xuất bán thành phẩm có ý nghĩa khoa học và giá trị thực tiễn sâu sắc.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 49 lô vắc xin MRVAC thành phẩm sản xuất tại POLYVAC từ năm 2020 đến 2026 (ký hiệu MR-xxxx) có đầy đủ thử nghiệm kiểm nghiệm chất lượng xuất xưởng và thông tin công nghệ sản xuất bán thành phẩm, thu thập đến tháng 9/2026**.** Không có lô năm 2021 trong tập dữ liệu do không sản xuất.
- Các lô MR-0224 và MR-0126 là những lô đầu tiên được sản xuất sau từng cải tiến kỹ thuật tương ứng, được lựa chọn để nghiên cứu độ ổn định dài hạn (2–8°C) và lão hóa cấp tốc (25°C, 37°C).

2.2. Các thử nghiệm và phương pháp đánh giá

Các thử nghiệm được thực hiện theo tiêu chuẩn cơ sở đã đăng ký, phù hợp với Dược điển Việt Nam hiện hành, WHO TRS 840 và Tiêu chuẩn Sinh phẩm Nhật Bản (MRBP).

Bảng 1. Danh mục thử nghiệm, phương pháp và tiêu chuẩn chấp thuận

TT	Tên thử nghiệm	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Hiệu giá vi rút sởi và rubella	Tạo đám hoại tử (PFU)	≥ 3lg PFU / liều 0,5 ml cho mỗi thành phần
2	Độ ổn định nhiệt (37°C/7 ngày)	Thử thách 37°C trong 7 ngày, so sánh với mẫu 4°C bằng phương pháp PFU	Độ giảm hiệu giá: ≤ 1,0 lg PFU/0,5 ml Hiệu giá: ≥ 3 lg PFU/ 0,5ml
3	Độ ẩm tồn dư	Cân khối lượng sau sấy	< 2%
4	Cảm quan	Quan sát dưới nguồn sáng > 2000 Lux	- Bánh vắc xin màu trắng sữa, đồng nhất, không dị vật, bất thường - Hoàn nguyên ≤ 120 giây thành dịch trong suốt, không có dị vật

5	Thử vô trùng	Lọc và nuôi cấy	Không có sự phát triển của vi khuẩn và nấm
6	Nhận dạng	Miễn dịch huỳnh quang đặc hiệu	Là vi rút sởi, rubella
7	Thử nghiệm an toàn chung trên chuột nhắt	Tiêm phúc mạc liều 0,5 ml/con	100% chuột tiêm mẫu sống khỏe mạnh, phát triển bình thường
8	Thử nghiệm an toàn chung trên chuột lang	Tiêm phúc mạc liều 5 ml/con	100% chuột tiêm mẫu sống khỏe mạnh, phát triển bình thường
9	Nội độc tố	Đo màu động học (Kinetic Chromogenic)	≤ 10 EU/ml
10	Độ lệch trọng lượng	Cân phân tích	≤ 7,5%
11	Áp lực thẩm thấu	Đo điểm đông băng (Osmometer)	0,8–1,2 (so với nước muối sinh lý)
13	pH	Đo điện thế sau hoàn nguyên	6,8-8,5

2.3. Phương pháp phân tích thống kê

Số liệu được phân tích thống kê mô tả: Giá trị trung bình (TB), độ lệch chuẩn (SD), hệ số biến thiên (CV%), giá trị nhỏ nhất – lớn nhất (Min – Max) và tỷ lệ đạt chuẩn.

Phân bố chuẩn được kiểm định bằng Shapiro-Wilk. So sánh hai nhóm lô trước và sau cải tiến công nghệ bằng kiểm định t-test (khi phân bố chuẩn) hoặc Mann-Whitney U test (khi không chuẩn). Mức ý nghĩa thống kê xác định tại $\alpha = 0,05$. Xử lý dữ liệu bằng phần mềm IBM SPSS Statistics, phiên bản 22.0.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đánh giá chất lượng vắc xin MR thành phẩm giai đoạn 2020–2026

Kết quả phân tích 49 lô vắc xin thành phẩm được trình bày chi tiết tại Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả kiểm nghiệm chất lượng vắc xin MRVAC thành phẩm (n = 49 lô, 2020–2026)

Chỉ tiêu	Trung bình	SD	CV (%)	Min – Max	Tỉ lệ đạt (%)
Hiệu giá vi rút sởi (lg PFU/0,5 ml)	4,40	0,09	2,07	4,15 – 4,58	100
Hiệu giá vi rút rubella (lg PFU/0,5 ml)	3,81	0,08	1,99	3,69 – 4,01	100
Độ giảm hiệu giá vi rút sởi (lg PFU/0,5 ml)	0,86	0,07	8,57	0,71 – 0,97	100
Độ giảm hiệu giá vi rút Rubella (lg PFU/0,5 ml)	0,06	0,03	(*)	0,01 – 0,15	100

Độ ẩm tồn dư (%)	0,60	0,11	18,42	0,40 – 0,92	100
Nội độc tố (EU/ml)	1,55	0,53	34,39	1,00 – 3,20	100
Độ lệch trọng lượng (%)	1,22	0,69	56,23	0,16 – 2,79	100
Áp lực thẩm thấu	0,82	0,02	2,04	0,80 – 0,86	100
pH	7,38	0,08	1,05	7,13 – 7,51	100

(*) Không tính CV đối với độ giảm hiệu giá vi rút rubella do giá trị trung bình tuyệt đối rất nhỏ (0,06 lg PFU/0,5 ml), tiệm cận ngưỡng sai số kỹ thuật.

Kết quả phân tích 49 lô vắc xin MR thành phẩm giai đoạn 2020–2026 cho thấy tất cả các chỉ tiêu đều đạt 100% tiêu chuẩn. Hiệu giá vi rút sởi trung bình 4,40 ± 0,09 lg PFU/0,5 ml (CV = 2,07%) và vi rút rubella 3,81 ± 0,08 lg PFU/0,5 ml (CV = 1,99%), thể hiện tính nhất quán cao giữa các lô. Độ giảm hiệu giá sau thử thách nhiệt 37°C/7 ngày của vi rút sởi là 0,86 ± 0,07 lg PFU/0,5 ml với giá trị cao nhất 0,97 lg PFU/0,5 ml, đạt tiêu chuẩn ≤ 1,0 lg PFU/0,5 ml với biên an toàn rõ rệt. Vi rút rubella thể hiện độ ổn định nhiệt rất cao, độ giảm trung bình chỉ 0,06 ± 0,03 lg PFU/0,5 ml với giá trị cao nhất 0,15 lg PFU/0,5 ml.

Các chỉ tiêu khác cũng ổn định tốt: pH trung bình 7,38 ± 0,08 (CV = 1,05%), nằm hoàn toàn trong khoảng 6,8–8,5; độ ẩm tồn dư thấp (0,60 ± 0,11%), xa dưới ngưỡng ≤ 2,0%. Hàm lượng nội độc tố trung bình 1,55 EU/ml (max 3,20 EU/ml), đạt so với tiêu chuẩn ≤ 10 EU/ml. Độ lệch trọng lượng và áp lực thẩm thấu đều đạt yêu cầu với biến thiên chấp nhận được. Tất cả các chỉ tiêu định tính (cảm quan, vô trùng, nhận dạng, an toàn chung trên chuột nhắt và chuột lang) của 49/49 *lô đều đạt yêu cầu*.

3.2. Đánh giá tính nhất quán chất lượng theo năm

Dữ liệu kiểm tra hiệu giá và độ ổn định nhiệt được phân tách theo từng năm sản xuất trong giai đoạn 2020–2026 (Bảng 3).

Bảng 3. Hiệu giá và độ ổn định nhiệt theo năm sản xuất của vắc xin MRVAC

Năm (*)	Số lô	Vi rút sởi				Vi rút rubella			
		Hiệu giá (lg PFU/0,5 ml)		Độ giảm hiệu giá (37°C/7 ngày) (lg PFU/0,5 ml)		Hiệu giá (lg PFU/0,5 ml)		Độ giảm hiệu giá (37°C/7 ngày) (lg PFU/0,5 ml)	
		TB ± SD	CV (%)	TB ± SD	Max	TB ± SD	CV (%)	TB ± SD	Max
2020	12	4,31 ± 0,09	2,14	0,81 ± 0,05	0,88	3,80 ± 0,05	1,43	0,07 ± 0,03	0,14
2022	5	4,49 ± 0,08	1,76	0,91 ± 0,05	0,95	3,85 ± 0,11	2,86	0,09 ± 0,06	0,15
2023	7	4,43 ± 0,06	1,24	0,80 ± 0,07	0,93	3,91 ± 0,10	2,56	0,07 ± 0,03	0,11
2024	11	4,42 ± 0,05	1,18	0,87 ± 0,05	0,95	3,77 ± 0,04	1,00	0,05 ± 0,02	0,09
2025	7	4,35 ± 0,07	1,56	0,89 ± 0,08	0,97	3,82 ± 0,03	0,80	0,05 ± 0,03	0,08
2026	7	4,45 ± 0,06	1,44	0,94 ± 0,03	0,97	3,76 ± 0,01	0,30	0,05 ± 0,02	0,07

(*) Năm 2021 không sản xuất MRVAC nên không có dữ liệu phân tích.

Phân tích xu hướng theo chuỗi thời gian cho thấy hiệu giá xuất xưởng và độ giảm hiệu giá của cả hai thành phần vi rút duy trì tính ổn định, không xuất hiện bất kỳ sự suy giảm đột biến nào qua các năm có dữ liệu trong giai đoạn nghiên cứu (2020–2026). Độ giảm hiệu giá vi rút sởi sau ủ 37°C/7 ngày dao động từ 0,80–0,95 lg PFU/0,5 ml, với giá trị lớn nhất quan sát được là 0,97 lg PFU/0,5 ml (năm 2025 và 2026), vẫn đạt tiêu chuẩn ≤ 1,0 lg PFU/0,5 ml.

Vi rút rubella trong vắc xin MRVAC rất ổn định qua các năm, độ giảm trung bình đều dưới 0,10 lg PFU/0,5 ml và giá trị cao nhất là 0,15 lg PFU/0,5 ml. Hệ số biến thiên (CV) của hiệu giá rubella rất thấp qua các năm (0,30–2,86%), khá tương đồng với CV của vi rút sởi (1,18-2,14%). Kết quả khẳng định chất lượng sản phẩm có độ ổn định và tính nhất quán cao trong toàn bộ giai đoạn nghiên cứu.

3.3. Độ ổn định dài hạn và lão hóa cấp tốc trên các lô đại diện sau thay đổi

Theo dõi độ ổn định hiệu giá, độ ẩm tồn dư và các chỉ tiêu khác trên lô đại diện MR-0224 (sử dụng BTP rubella sản xuất nâng công suất lên 220 chai Roux) và lô MR-0126 (sử dụng BTP sởi được nuôi cấy trên chai nhựa nhiều tầng) trong điều kiện bảo quản dài hạn 2–8°C được ghi nhận tại Bảng 4:

Bảng 4. Độ ổn định dài hạn (2–8°C) trên các lô đại diện

Tháng	Hiệu giá Sởi (lg PFU/0,5 ml)	Hiệu giá rubella (lg PFU/0,5 ml)	Độ giảm hiệu giá sởi (lg PFU/0,5 ml)	Độ giảm hiệu giá rubella (lg PFU/0,5 ml)	Độ ẩm tồn dư (%)
Lô MR-0224					
0	4,46	3,79	0,92	0,07	0,53
3	4,33	3,76	0,85	0,06	0,70
6	4,06	3,76	0,77	0,06	0,89
12	4,05	3,73	0,75	0,04	1,05
18	4,02	3,73	0,72	0,04	1,16
24	4,00	3,72	0,68	0,04	1,25
Lô MR-0126					
0	4,43	3,74	0,93	0,04	0,62
3	4,42	3,74	0,92	0,04	0,74

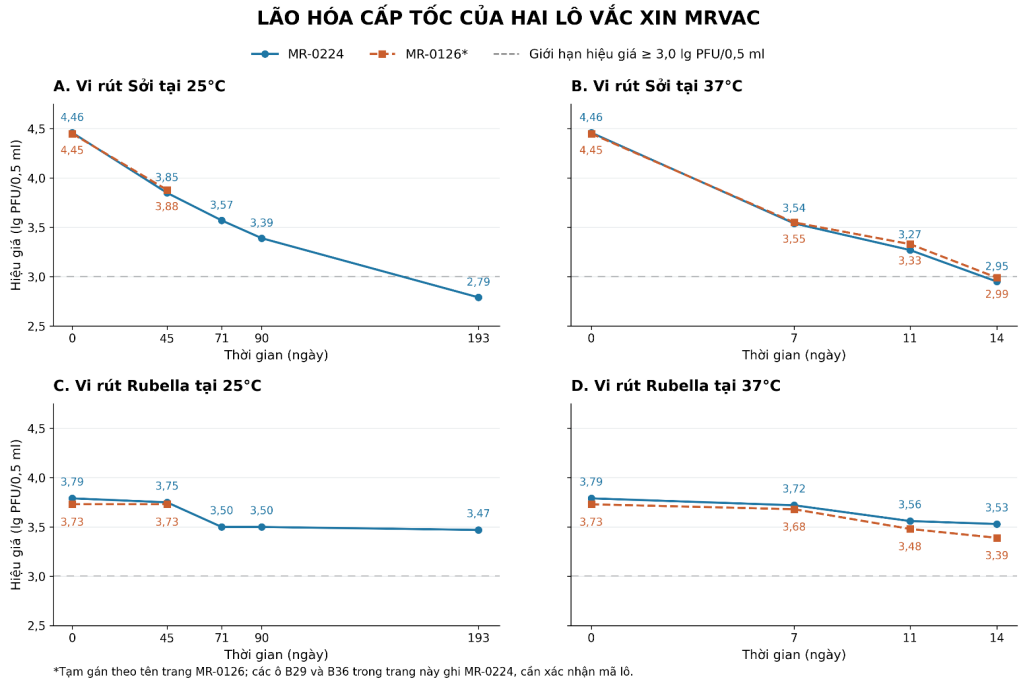
Với lô MR-0224, kết quả chứng minh hiệu giá vi rút sởi giảm 0,46 lg PFU/0,5 ml (từ 4,46 lg PFU/0,5 ml xuống 4,00 lg PFU/0,5 ml) sau 24 tháng, hiệu giá cao hơn so với tiêu chuẩn ≥ 3,0 lg PFU/0,5 ml tại cuối thời điểm theo dõi. Thành phần rubella thể hiện tính bền nhiệt vượt trội, gần như không đổi suốt 24 tháng, giảm 0,07 lg PFU/0,5 ml (từ 3,79 lg PFU/0,5 ml xuống 3,72 lg PFU/0,5 ml) sau 24 tháng. Độ giảm hiệu giá ủ ở 37°C/7 ngày lần lượt nằm trong khoảng 0,68–0,92 lg PFU/0,5 ml với vi rút sởi và 0,04–0,07 lg PFU/0,5 ml với vi rút rubella, đạt so với tiêu chuẩn ≤ 1,0 lg PFU/0,5 ml. Độ ẩm tồn dư tăng từ 0,53% (0 tháng) lên 1,25% (24 tháng) và luôn trong giá trị tiêu chuẩn 2,0%. Cảm quan, vô trùng, nhận dạng, an toàn chung

trên chuột lang và chuột nhắt đều đạt yêu cầu tại các mốc kiểm tra.

Đối với lô MR-0126: Dữ liệu theo dõi 3 tháng ở 2–8°C cho thấy hiệu giá vi rút sởi đạt 4,42 lg PFU/0,5 ml (chỉ dao động 0,01 lg), rubella đạt 3,74 lg PFU/0,5 ml (không suy giảm); độ giảm hiệu giá khi ủ 37°C/7 ngày là 0,92 lg PFU/0,5 ml (sởi) và 0,04 lg PFU/0,5 ml (rubella); độ ẩm tồn dư là 0,74%. Các chỉ tiêu đều đạt giới hạn quy định.

Kết quả nghiên cứu độ ổn định tạo điều kiện lão hoá cấp tốc của lô MR-0224 khẳng định: tại 25°C vắc xin duy trì hiệu giá đạt chuẩn đến 90 ngày (sởi đạt 3,39 lg PFU/0,5 ml; rubella đạt 3,50 lg PFU/0,5 ml); tại 37°C vắc xin duy trì đạt chuẩn tới 11 ngày đối với sởi (3,27 lg PFU/0,5 ml) và 14 ngày đối với rubella (3,39 lg PFU/0,5 ml) (hình 1).

Với lô MR-0126, thử nghiệm cấp tốc ở 25°C đạt chuẩn đến 90 ngày (sởi đạt 3,12 lg PFU/0,5 ml) và ở 37°C đạt chuẩn đến 11 ngày (sởi đạt 3,10 lg PFU/0,5 ml). Hiệu giá rubella giảm nhẹ và vẫn đạt tiêu chuẩn tại cuối thời điểm theo dõi ở cả 2 dải nhiệt độ). Kết quả này tương đồng với công nghệ nuôi cấy chai Roux truyền thống (hình 1).



Hình 1. Độ ổn định trong điều kiện lão hoá cấp tốc (25°C và 37°C) trên các lô đại diện

3.4. So sánh chất lượng trước và sau cải tiến công nghệ

So sánh thống kê giữa các lô trước và sau các mốc thay đổi kỹ thuật được tổng hợp tại Bảng 5a và 5b như sau:

Bảng 5a. So sánh chỉ tiêu chất lượng trước và sau nâng công suất bán thành phẩm rubella

Chỉ tiêu	Trước (n = 25)	Sau (n = 24)	p
Hiệu giá rubella	3,84 ± 0,09	3,78 ± 0,04	0,004[a]
Độ giảm hiệu giá rubella	0,07 ± 0,04	0,05 ± 0,02	0,003[a]
pH	7,40 ± 0,07	7,37 ± 0,08	0,214[b]
Độ ẩm (%)	0,58 ± 0,11	0,62 ± 0,11	0,209 [a]
Nội độc tố (EU/ml)	1,74 ± 0,62	1,35 ± 0,32	0,017[b]
Độ lệch trọng lượng (%)	1,25 ± 0,55	1,19 ± 0,81	0,780[a]
Áp lực thẩm thấu tương đối	0,82 ± 0,01	0,84 ± 0,01	<0,001[b]

Bảng 5b. So sánh chỉ tiêu chất lượng trước và sau thay đổi hệ thống nuôi cấy thành phần sởi

Chỉ tiêu	Trước (n = 45)	Sau (n = 4)	p
Hiệu giá sởi	4,40 ± 0,09	4,41 ± 0,05	0,562[a]
Độ giảm hiệu giá sởi	0,85 ± 0,07	0,96 ± 0,02	<0,001[a]
pH	7,39 ± 0,08	7,32 ± 0,05	0,032 [b]
Độ ẩm (%)	0,60 ± 0,11	0,57 ± 0,06	0,374[a]
Nội độc tố (EU/ml)	1,54 ± 0,55	1,70 ± 0,26	0,240[b]
Độ lệch trọng lượng (%)	1,24 ± 0,69	1,03 ± 0,70	0,594[a]
Áp lực thẩm thấu tương đối	0,82 ± 0,02	0,84 ± 0,02	0,132[b]

[a]: Welch's t-test; [b]: Mann-Whitney U test.

Sau nâng công suất sản xuất bán thành phẩm rubella, hiệu giá rubella trung bình giảm từ 3,84 ± 0,09 xuống 3,78 ± 0,04 lg PFU/0,5 ml (p = 0,004), nhưng vẫn cao hơn giới hạn tối thiểu 3,0 lg PFU/0,5 ml. Độ giảm hiệu giá sau thử thách nhiệt giảm từ 0,07 ± 0,04 xuống 0,05 ± 0,02 lg PFU/0,5 ml (p = 0,003); hàm lượng nội độc tố giảm từ 1,74 ± 0,62 xuống 1,35 ± 0,32 EU/ml (p = 0,017). Áp lực thẩm thấu tương đối tăng từ 0,82 ± 0,01 lên 0,84 ± 0,01 (p < 0,001), vẫn nằm trong giới hạn chấp nhận 0,8–1,2. Chưa ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về pH, độ ẩm tồn dư và độ lệch trọng lượng (p > 0,05).

Sau chuyển đổi hệ thống nuôi cấy bán thành phẩm sởi sang chai nhựa 10 tầng, chưa ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu giá sởi, độ ẩm tồn dư, nội độc tố, độ lệch trọng lượng và áp lực thẩm thấu tương đối (p > 0,05). Độ giảm hiệu giá sởi sau thử thách nhiệt tăng từ 0,85 ± 0,07 lên 0,96 ± 0,02 lg PFU/0,5 ml (p < 0,001), trong khi pH giảm từ 7,39 ± 0,08 xuống 7,32 ± 0,05 (p = 0,032). Các chỉ tiêu vẫn đạt tiêu chuẩn; tuy nhiên, độ giảm hiệu giá sởi sau thay đổi nằm gần giới hạn 1,0 lg và cần tiếp tục theo dõi.

Nhìn chung, các lô sau thay đổi đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng, mặc dù một số chỉ tiêu có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Do nhóm sau chuyển đổi hệ thống nuôi cấy vi rút sởi chỉ gồm 4 lô nên cần tiếp tục theo dõi, bổ sung dữ liệu để có nhận định đầy đủ về ảnh hưởng của việc nâng công suất.

4. Bàn luận

Vắc xin phối hợp sởi–rubella (MRVAC) là sinh phẩm vi rút sống giảm độc lực. Cả vi rút sởi (thuộc họ *Paramyxoviridae*) và vi rút rubella (thuộc họ *Matonaviridae*) đều mang cấu trúc màng bọc lipid bên ngoài, chứa các phức hợp glycoprotein bề mặt đóng vai trò kháng nguyên then chốt. Đặc điểm cấu trúc này khiến vi rút rất mẫn cảm với tác động của nhiệt độ, ánh sáng và độ ẩm dư. Do đó, việc duy trì tính nhất quán giữa các loạt sản xuất là chỉ báo tin cậy nhất về sự tuân thủ nghiêm ngặt nguyên tắc GMP của nhà sản xuất.

Kết quả đánh giá 49 lô vắc xin thành phẩm sản xuất trong giai đoạn từ năm 2020 đến 2026 tại POLYVAC cho thấy 100% các lô đều đạt tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng. Đáng chú ý, hệ số biến thiên (CV) của hiệu giá vi rút sởi và rubella chỉ đạt lần lượt là 2,07% và 1,99% (Bảng 2). Đây là mức biến thiên rất thấp đối với vắc xin sống giảm độc lực khi sử dụng phương pháp tạo đám hoại tử (PFU) trên tế bào một lớp luôn tiềm ẩn sai số sinh học tự nhiên giữa các lần thử nghiệm, bắt nguồn từ độ nhạy của các lứa tế bào nuôi cấy, thao tác pha loãng bậc 10 và phản ứng bắt màu hoại tử.

Theo các tài liệu chuẩn hóa quốc tế của WHO và nghiên cứu đối chiếu của Minor PD và cs (2009) [8], độ lệch chuẩn (SD) sinh học tự nhiên của phương pháp PFU giữa các phòng thí nghiệm thường dao động từ 0,15 đến 0,20 lg PFU/liều (tương đương sai số thực tế 10–15%). Do đó, việc dữ liệu kiểm nghiệm của POLYVAC duy trì độ lệch chuẩn SD < 0,10 lg PFU/liều trong suốt giai đoạn 7 năm là bằng chứng khoa học khẳng định cho năng lực chuẩn hóa rất cao về kỹ thuật thao tác tế bào, sự đồng nhất của ngân hàng tế bào sản xuất và độ chính xác của hệ thống đóng ống.

Khi đặt kết quả nghiên cứu này trong tiến trình phát triển công nghệ sản xuất vắc xin tại POLYVAC qua gần hai thập kỷ, tính liên tục và mức độ hoàn thiện của quy trình công nghệ càng được thể hiện rõ nét. Trong giai đoạn đầu tiếp nhận chuyển giao công nghệ từ KDSV (Nhật Bản), nghiên cứu của Nguyễn Thị Kiều và cs (2014) [9] đánh giá tính ổn định chất lượng của vắc xin sởi đơn MVVAC (giai đoạn 2009–2013) ghi nhận hiệu giá đạt 4,19–4,43 lg PFU/liều và duy trì ổn định đến 24 tháng, độ ẩm tồn dư trung bình dưới 1,0% và duy trì hiệu giá ≥ 3,0 lg PFU/0,5 ml trong suốt 24 tháng bảo quản tại 2–8°C.

Tiếp đó, nghiên cứu của Ngô Thu Hường và cs (2018) [10] giai đoạn 2015–2017 về tính ổn định nhiệt của vắc xin MRVAC ghi nhận độ giảm hiệu giá vi rút sởi sau thử thách 37°C/7 ngày dao động từ 0,74–0,98 lg PFU/0,5 ml, vi rút rubella giảm từ 0–0,18 lg PFU/0,5 ml. Kết quả ở giai đoạn 2020–2026 (độ giảm vi rút sởi trung bình 0,86 lg PFU/0,5 ml, cao nhất 0,97 lg PFU/0,5 ml; vi rút rubella giảm trung bình 0,06 lg PFU/0,5 ml) nằm hoàn toàn trong khoảng giá trị đã công bố trước đó, thậm chí có xu hướng ổn định hơn ở thành phần rubella.

Trong giai đoạn nghiên cứu 2020–2026, POLYVAC đã tiến hành hai cải tiến kỹ thuật mang tính bước ngoặt nhằm tối ưu hóa năng suất: nâng quy mô BTP rubella từ 110 lên 220 chai Roux và áp dụng hệ thống nuôi cấy chai nhựa 10 tầng cho BTP

sởi. Khi phân tích thống kê so sánh trước/sau thay đổi (Bảng 5a), các biến thiên có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) cho thấy cải tiến nâng công suất BTP rubella đã chứng minh độ bền nhiệt và độ tinh khiết tăng khá rõ rệt: Độ giảm hiệu giá rubella sau thử thách nhiệt giảm từ 0,07 ± 0,04 xuống 0,05 ± 0,02 lg PFU/0,5 ml ($p = 0,003$); đồng thời hàm lượng nội độc tố vi khuẩn giảm từ 1,74 ± 0,62 xuống 1,35 ± 0,32 EU/ml ($p = 0,017$). Hiệu giá vi rút rubella có sự giảm nhẹ từ 3,84 ± 0,09 xuống 3,78 ± 0,04 lg PFU/0,5 ml ($p = 0,004$). Tuy nhiên, mức giảm tuyệt đối chỉ là 0,06 lg PFU/0,5 ml — nhỏ hơn nhiều so với sai số phương pháp PFU với khoảng 0,15–0,20 lg PFU/0,5 ml . Mức 3,78 lg PFU/0,5 ml vẫn cao hơn nhiều so với tiêu chuẩn tối thiểu 3,0 lg PFU/0,5 ml , đồng thời hệ số biến thiên CV giảm mạnh từ 2,34% xuống còn 1,06%, phản ánh tính ổn định cao giữa các lô sau nâng công suất. Áp lực thẩm thấu tương đối so với nước muối sinh lý tăng nhẹ từ 0,82 lên 0,84. Mặc dù sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), các giá trị vẫn nằm trong giới hạn chấp nhận 0,8–1,2 theo tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm.

Đối với cải tiến chuyển đổi sang chai nhựa 10 tầng: kết quả phân tích thống kê so sánh trước/sau thay đổi (Bảng 5a) cho thấy hiệu giá vi rút sởi giữa hai nhóm hoàn toàn tương đương ($p = 0,562$), độ giảm hiệu giá sau ủ 37°C tăng nhẹ (0,96 ± 0,02 lg PFU/0,5 ml so với 0,85 ± 0,07 lg PFU/0,5 ml; $p < 0,001$) và pH giảm nhẹ (7,32 ± 0,05 so với 7,39 ± 0,08; $p = 0,032$). Mặc dù có sự khác biệt thống kê do nhóm mẫu sau cải tiến có độ phân tán rất hẹp (SD rất nhỏ), cả hai chỉ tiêu vẫn nằm hoàn toàn trong giới hạn tiêu chuẩn cho phép (độ giảm 1,0 lg PFU/0,5 ml ; pH từ 6,8–8,5) và tương đương với các lô có độ giảm cao nhất trong lịch sử sản xuất. Các chỉ tiêu quan trọng khác như độ ẩm tồn dư, nội độc tố, độ lệch trọng lượng đều không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Kết quả độ ổn định trên lô đại diện MR-0224 đến mốc 24 tháng bảo quản ở 2–8°C cho thấy hiệu giá vi rút suy giảm rất ít: thành phần sởi giảm 0,46 lg PFU/liều (duy trì ở mức 4,00 lgPFU/liều) và rubella giảm 0,07 lg PFU/liều (duy trì ở 3,72 lg PFU/liều). Với hiệu giá thực tế sau 2 năm còn cao hơn 0,72 đến 1,00 lg PFU/liều so với tiêu chuẩn quy định, vắc xin MRVAC hoàn toàn bảo đảm thời hạn sử dụng 24 tháng và có cơ sở kỹ thuật để xem xét mở rộng hạn dùng lên 27–30 tháng.

Đặc biệt, kết quả thử nghiệm lão hóa cấp tốc cung cấp thông tin hỗ trợ về khả năng chịu nhiệt của sản phẩm: vắc xin chịu được điều kiện 25°C đến 90 ngày và 37°C đến 11 ngày mà hiệu giá vi rút vẫn duy trì trên ngưỡng 3,0 lg PFU/0,5 ml. Trong thực tế phân phối tại Việt Nam — nơi điều kiện khí hậu nhiệt đới gió mùa nóng ẩm và mạng lưới tiêm chủng trải rộng tới các vùng sâu, vùng xa — kết quả này khẳng định chất lượng vắc xin sẽ không bị ảnh hưởng nếu không may xảy ra sự cố gián đoạn dây chuyền lạnh cục bộ trong thời gian ngắn.

Hạn chế của nghiên cứu: Dữ liệu ổn định dài hạn đến 24 tháng chủ yếu thuộc các lô sử dụng bán thành phẩm rubella sản xuất trên chai Roux sau nâng công suất. Các lô sử dụng chai nhựa 10 tầng từ năm 2026 mới được theo dõi đến 3 tháng. Kết quả lão hóa cấp tốc cung cấp bằng chứng hỗ trợ ban

đầu; cần tiếp tục theo dõi tại điều kiện bảo quản thực đến 24–27 tháng để hoàn thiện hồ sơ thay đổi và xuất khẩu. Ngoài ra, so sánh trước–sau bằng kiểm định t-test và Mann–Whitney cần đáp ứng các giả định tương ứng. Nhóm sau thay đổi công nghệ nuôi cấy bán thành phẩm sởi chỉ có 4 lô, hạn chế khả năng đánh giá biến thiên và phát hiện khác biệt. Các giá trị p cần được diễn giải thận trọng do thực hiện nhiều phép so sánh và có thể chịu ảnh hưởng của các yếu tố thay đổi theo thời gian.

5. Kết luận và kiến nghị

Kết luận:

Vắc xin phối hợp sởi–ubella (MRVAC) sản xuất tại POLYVAC trong giai đoạn 2020–2026 đạt 100% tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng theo Dược điển Việt Nam hiện hành, WHO TRS 840 và tiêu chuẩn sinh phẩm Nhật Bản. Quy trình sản xuất đạt độ ổn định và tính nhất quán liên tục rất cao giữa 49 lô thành phẩm (CV hiệu giá ~ 2%). Thử nghiệm ổn định nhiệt (37°C/7 ngày) đạt tiêu chuẩn với biên độ an toàn rõ rệt.

Các cải tiến kỹ thuật sản xuất bán thành phẩm (nâng công suất BTP rubella lên 220 chai Roux và nuôi cấy BTP sởi trên chai nhựa 10 tầng) không gây ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng, tính ổn định nhiệt và tuổi thọ bảo quản của vắc xin. Vắc xin bảo đảm duy trì hiệu giá trong suốt hạn dùng 24 tháng ở 2–8°C và chịu được thử thách nhiệt gia tốc đến 90 ngày ở 25°C, 11 ngày ở 37°C.

Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở khoa học vững chắc cho việc kiểm soát chất lượng liên tục và hỗ trợ các hoạt động đăng ký, xuất khẩu sản phẩm trong thời gian tới.

Kiến nghị:

1. Tiếp tục duy trì và hoàn thiện hệ thống phân tích xu hướng chất lượng hàng năm nhằm bảo đảm tính toàn vẹn và ổn định liên tục của quy trình sản xuất theo chuẩn WHO-GMP.

2. Tiếp tục theo dõi và cập nhật đầy đủ dữ liệu ổn định dài hạn (real-time) tại 2–8°C đến mốc 24–27 tháng đối với các lô vắc xin sản xuất từ bán thành phẩm nuôi cấy trên hệ thống chai nhựa nhiều tầng (10 tầng) nhằm củng cố hồ sơ đăng ký lưu hành và hỗ trợ chiến lược xuất khẩu vắc xin ra thị trường quốc tế.

Tài liệu tham khảo

[1] World Health Organization. Measles deaths down 88% since 2000, but cases surge. Geneva: WHO; 2025. Available from: https://www.who.int/news/item/28-11-2025-measles-deaths-down-88--since-2000--but-cases-surge

[2] Bộ Y tế. Báo cáo tình hình dịch sởi và công tác phòng chống dịch năm 2024–2025. Hà Nội: Bộ Y tế; 2025.

[3] World Health Organization. Measles and rubella strategic framework: 2021–2030. Geneva: WHO; 2020.

[4] World Health Organization. Guidelines on stability evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 962, Annex 3. Geneva: WHO; 2011.

[5] Dược điển Việt Nam VI, Bộ Y tế; 2025. Chuyên luận vắc xin sống giảm độc lực.

[6] World Health Organization. Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). WHO Technical Report Series, No. 840, Annex 3. Geneva: WHO; 1994.

[7] Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. *Minimum Requirements for Biological Products (MRBP)*. Tokyo: MHLW; 2006.

[8] Minor PD, Cooper G, Heath AB. Collaborative study to evaluate candidate replacement International Standards for Measles vaccine. Biologicals. 2009;37(4):246-253.

[9] Nguyễn Thị Kiều, Nguyễn Đăng Hiền, và cs. Tính ổn định chất lượng của vắc xin sởi sản xuất tại Việt Nam từ năm 2009 đến năm 2013. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2014;24(8):72-78.

[10] Ngô Thu Hường, Phạm Anh Thư, và cs. Tính ổn định nhiệt của vắc xin phối hợp sởi - rubella sản xuất tại Polyvac. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2018;28(6):85-92.