DỊCH VỤ

KIỂM CHUẨN VÀ ĐÁNH GIÁ

CHẤT LƯỢNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ

DÀNH CHO NGHIÊN CỨU VÀ SẢN XUẤT ATMP

Website:
biomedmart.com.vn
biomedmart.org

Email: contact@sci.edu.vn
sales@sci.edu.vn
kinhdoanh@sci.edu.vn

Viện Tế bào gốc, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, ĐHQG-HCM

4.2026

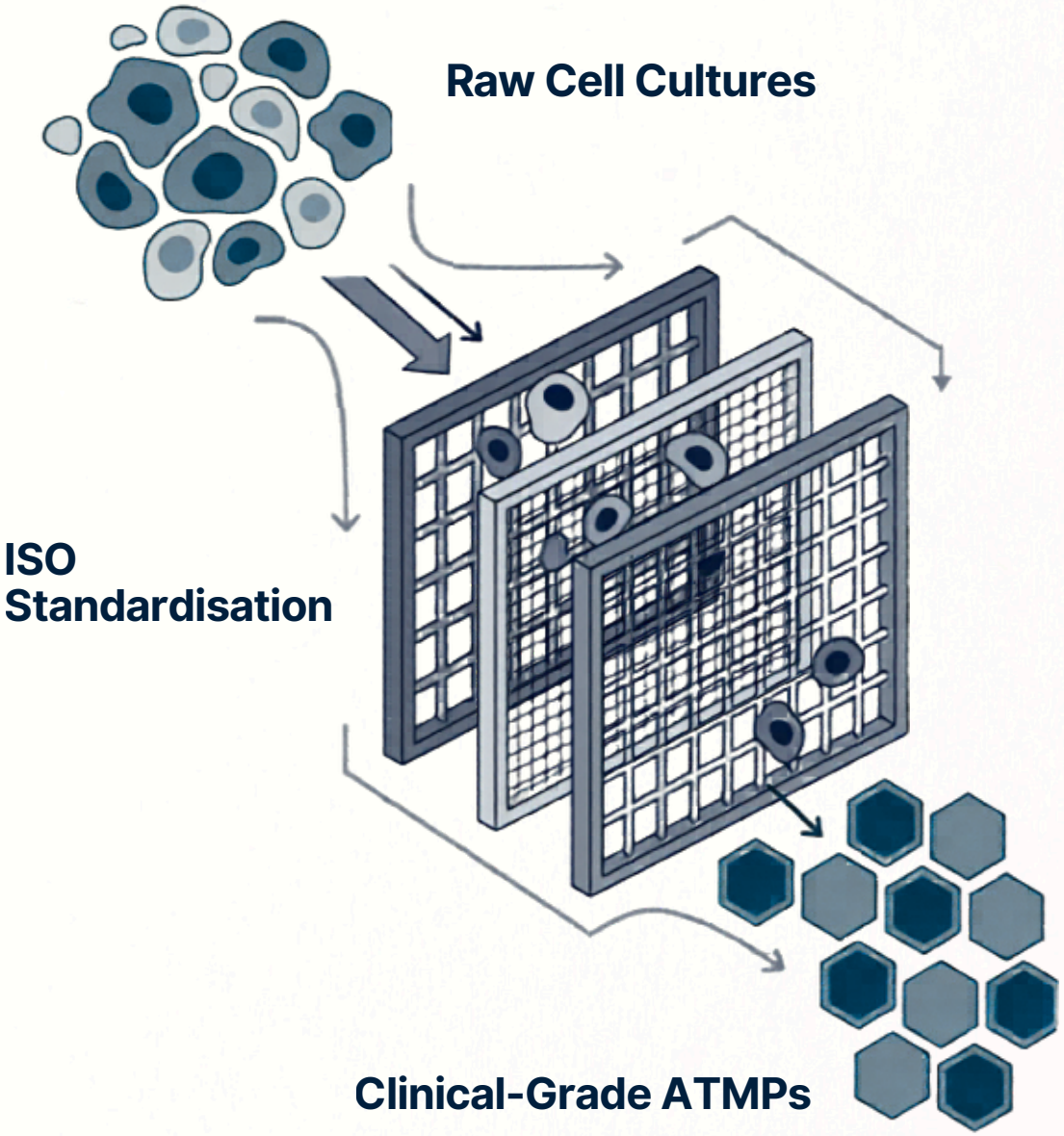
TỪ KIỂM CHUẨN ĐƠN LẺ ĐẾN HỆ THỐNG ĐÁNH GIÁ TOÀN DIỆN

Tế bào gốc trung mô (MSC), khi được phát triển như một sản phẩm thuộc nhóm liệu pháp tiên tiến (ATMP), không còn được xem đơn thuần là một quần thể tế bào nuôi cấy, mà là một thực thể sinh học có chức năng, chịu ảnh hưởng liên tục bởi điều kiện sản xuất, môi trường xử lý và bối cảnh sử dụng lâm sàng. Chất lượng của MSC vì vậy không phải là một trạng thái tĩnh, mà là một tập hợp các thuộc tính động, phản ánh đồng thời đặc tính, chức năng và độ an toàn của sản phẩm.

Trong bối cảnh đó, việc đánh giá chất lượng không thể dựa trên một chỉ tiêu riêng lẻ hay một thời điểm đo lường đơn nhất.

Thay vào đó, cần một cách tiếp cận có tính hệ thống, trong đó:

- Các thuộc tính chất lượng được xác định theo mục tiêu sử dụng
- Mỗi thuộc tính được đánh giá từ nhiều góc độ bổ trợ
- Các kết quả phân tích được liên kết thành một cấu trúc nhất quán



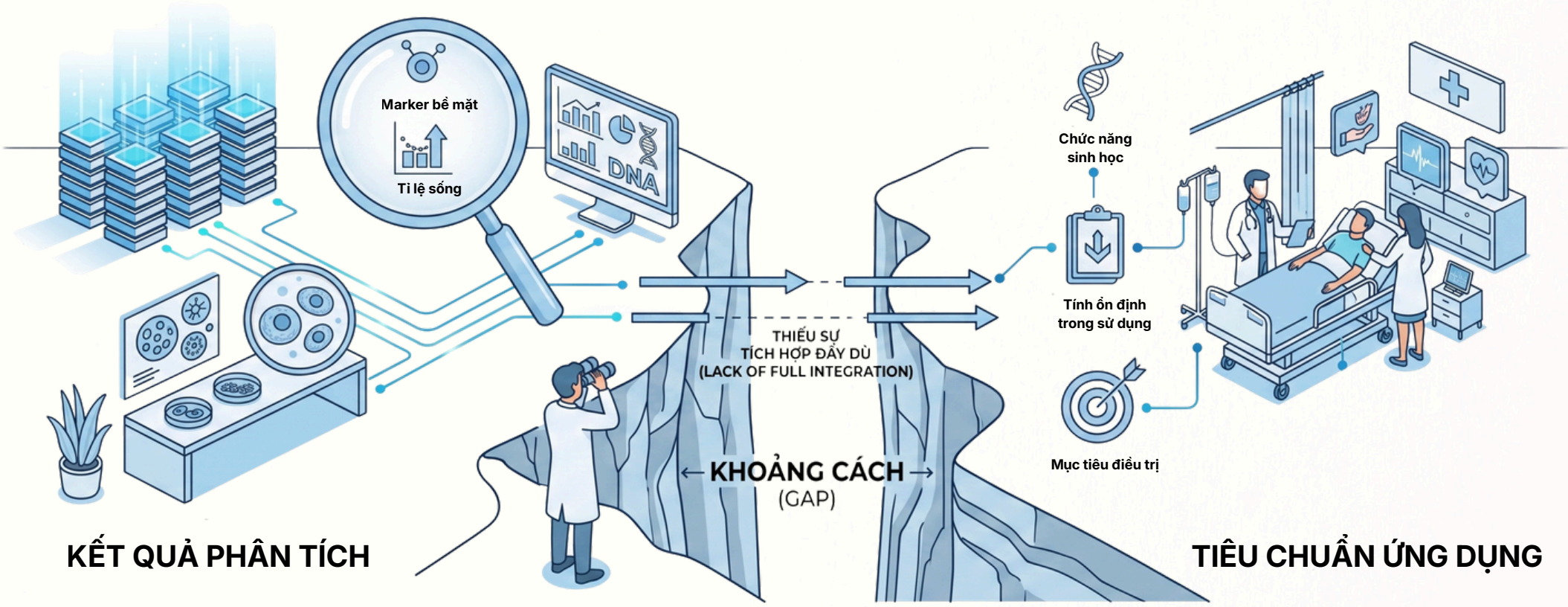
Trong thực tiễn, việc đánh giá MSC vẫn thường tập trung vào các chỉ dấu quen thuộc như marker bề mặt hoặc tỷ lệ sống, trong khi các khía cạnh như chức năng sinh học, tính ổn định trong điều kiện sử dụng, hoặc mối liên hệ giữa dữ liệu và mục tiêu điều trị chưa được tích hợp đầy đủ trong hệ thống đánh giá.

Điều này tạo ra khoảng cách giữa dữ liệu phân tích và mục đích sử dụng thực tế của sản phẩm.

Để thu hẹp khoảng cách này, việc kiểm soát chất lượng MSC được tổ chức xoay quanh các Thuộc tính Chất lượng Tới hạn (Critical Quality Attributes – CQAs), phản ánh toàn diện:

- Bản chất và độ tinh khiết của quần thể tế bào
- Trạng thái sống và động học tăng trưởng
- Hiệu lực sinh học gắn với chức năng
- Mức độ an toàn vi sinh

Các CQAs này không chỉ mô tả đặc điểm của sản phẩm, mà còn là nền tảng để xây dựng hệ thống đánh giá phù hợp với mục tiêu sử dụng.



Để thu hẹp những khoảng cách trên, việc kiểm soát chất lượng MSC cần được tổ chức xoay quanh các Thuộc tính Chất lượng Tới hạn (Critical Quality Attributes – CQAs), phản ánh toàn diện:

- Bản chất và độ tinh khiết của quần thể tế bào
- Trạng thái sống và động học tăng trưởng
- Hiệu lực sinh học gắn với chức năng
- Mức độ an toàn vi sinh

Dựa trên cách tiếp cận “phù hợp với mục đích sử dụng” (fit-for-purpose), hệ thống phòng thí nghiệm của chúng tôi thiết lập danh mục thử nghiệm bao phủ toàn diện các nhóm CQAs này, trong đó mỗi thuộc tính chất lượng được đánh giá bằng các phương pháp phù hợp với mục tiêu sử dụng và được liên kết trực tiếp với tiêu chí chấp nhận.

Cách tiếp cận này cho phép chuyển đổi việc đánh giá chất lượng từ các chỉ tiêu riêng lẻ thành một hệ thống có cấu trúc, tạo ra bộ dữ liệu có thể sử dụng hiệu quả cho kiểm soát chất lượng, đánh giá lô và xây dựng hồ sơ pháp lý trong phát triển sản phẩm ATMP.



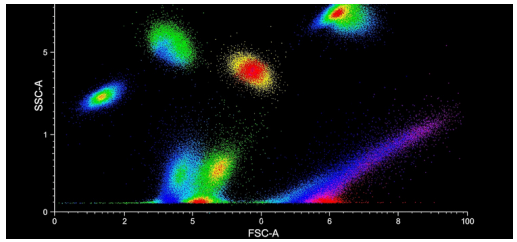
Phần I

GIỚI THIỆU CHUNG

1.1 Hệ Thống Danh Mục Các Thử Nghiệm (theo các CQAs)

Dựa trên cách tiếp cận "Phù hợp với mục đích" (Fit-for-purpose), hệ thống phòng thí nghiệm của chúng tôi thiết lập danh mục thử nghiệm bao phủ toàn diện 4 nhóm Thuộc tính Chất lượng Tới hạn (CQAs) cốt lõi của MSC:

1. Nhóm Đánh giá Định danh & Độ tinh khiết (Identity & Purity)



CQA

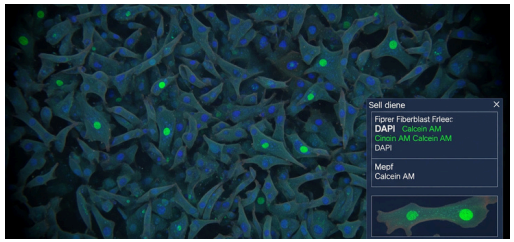
- Khẳng định MSC qua dấu ấn bề mặt đặc trưng (CD73, CD90, CD105, CD44)
- Đánh giá độ tinh khiết loại trừ sự tạp nhiễm tế bào tạo máu/nội mô (CD14, CD31, CD34, CD45)
- Đánh giá bộc lộ HLA-DR dưới điều kiện kích thích

KỸ THUẬT:
Flow Cytometry (FACS)

Release Criteria:

- 95% biểu hiện CD markers
- 5% biểu hiện tạp nhiễm

2. Nhóm Đánh giá Tỷ lệ sống, Số lượng & Động lực học (Viability & Kinetics)



CQA

- Tỷ lệ sống vẹn toàn
- Động lực học tăng trưởng
- Thời gian nhân đôi quần thể (PDT)
- Theo dõi hình thái vi thể (nguyên bào sợi bám dính)

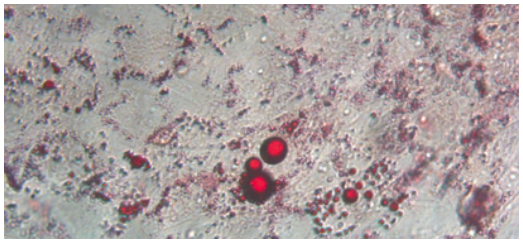
KỸ THUẬT:

- Đếm tự động (Trypan Blue / AO-DAPI)
- Annexin V/PI trên FACS (tế bào chết/apoptosis)
- Thuật toán tính PDT:
- D = (T – T0) × log2 / (logN – logN0)

Release Criteria:

- 90% sống (trước đông lạnh)
- 70% sống (sau rã đông)
- PDT: 20–40 giờ

3. Nhóm Đánh giá Hiệu lực Sinh học (Potency & Functionality)



CQA

- Khả năng tự làm mới (CFU-F)
- Tiềm năng biệt hóa đa dòng (Tri-lineage):
  - Tế bào Mỡ (Oil Red O)
  - Sụn (Toluidine/Alcian Blue)
  - Xương (Alizarin Red S/Von Kossa)
- Điều hòa miễn dịch & tiết cận tiết
- MSC được "hoạt hóa" (Licensing) bằng cytokine tiền viêm (IFN-gamma/TNF)

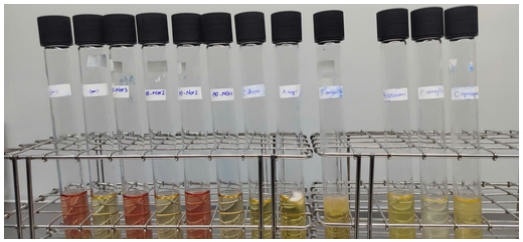
KỸ THUẬT:

- Nuôi cấy mật độ thấp
- In vitro cảm ứng & nhuộm mô
- Real-time PCR gen đích (PPAR-gamma, SOX9, RUNX2, v.v.)
- ELISA/Multiplex định lượng secretome (IDO, TGF-beta, PGE2, IL-6)
- Đồng nuôi cấy (Co-culture) ức chế lympho

Release Criteria:

- > 95% biệt hóa
- IDO/TGF-beta tiết tăng

4. Nhóm Đánh giá An toàn Vi sinh (Microbial Safety)



CQA

- Vi sinh & Nấm
- Mycoplasma
- Nội độc tố Endotoxin
- Virus ngoại lai (HBV, HCV, HIV, Treponema pallidum)

KỸ THUẬT:

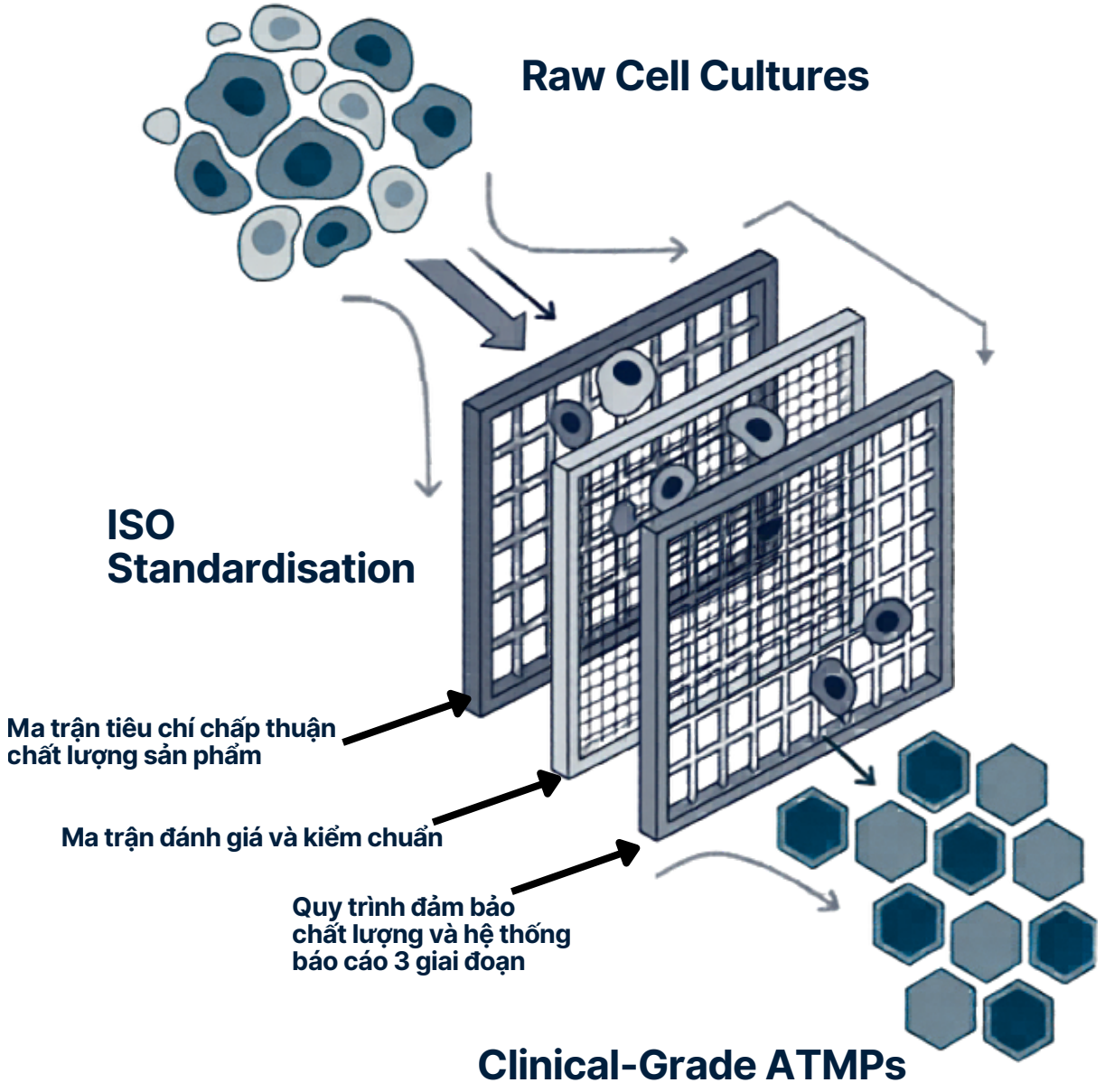
- Cấy vi sinh tự động
- Real-time PCR độ nhạy cao (Mycoplasma)
- LAL test định lượng Endotoxin
- Sàng lọc huyết thanh học/PCR

Release Criteria:

- Âm tính tuyệt đối

1.2 THIẾT LẬP CÁC MA TRẬN ĐÁNH GIÁ VÀ KIỂM CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Để đảm bảo kết quả phân tích có tính pháp lý vững chắc, làm cơ sở cấp Phiếu kiểm nghiệm (CoA) và xuất xưởng lô, chúng tôi thiết lập 2 Ma trận Đánh giá tuân thủ tuyệt đối các tham số từ các ISO/TCVN tương ứng.



MA TRẬN 1: TIÊU CHÍ CHẤP THUẬN CHẤT LƯỢNG SẢN PHẨM (Release Criteria Matrix)

Trong hệ thống kiểm chuẩn MSC, các kết quả phân tích chỉ thực sự có ý nghĩa khi được đặt trong một cấu trúc cho phép diễn giải và sử dụng một cách nhất quán. Do đó, thay vì xem các phép thử là những đánh giá độc lập, toàn bộ dữ liệu được tổ chức và vận hành thông qua các ma trận kiểm chuẩn, đóng vai trò liên kết giữa đo lường, kiểm soát sai số và ra quyết định chất lượng.

Trong đó, ma trận tiêu chí chấp nhận (Release Criteria Matrix) giữ vai trò là lớp ma trận ra quyết định, cho phép đối chiếu kết quả phân tích với các tiêu chí chấp nhận nhằm đưa ra kết luận kiểm soát chất lượng một cách nhất quán. Ma trận này được áp dụng xuyên suốt từ các điểm kiểm soát trong quá trình (in-process QC) đến phê duyệt xuất xưởng sản phẩm cuối cùng, đảm bảo mỗi lô sản phẩm đều được đánh giá dựa trên cùng một hệ quy chiếu rõ ràng và có thể truy xuất.

	Thuộc tính (CQA)	Phương pháp Phân tích theo	hUC-MSC (Theo ISO 22889)	bBM-MSC (Theo ISO 24651)	Các MSC từ nguồn khác
1. Nhóm Đánh giá Định danh & Độ tinh khiết (Identity & Purity)	Định danh (Identity)	Flow Cytometry (iso-type)	≥ 95% biểu hiện: CD73, CD90, CD105, CD44, CD13.	≥ 90% biểu hiện: CD73, CD90, CD105, CD44, CD146, CD271.	≥ 95% biểu hiện: CD73, CD90, CD105, CD44
	Độ tinh khiết (Purity)	Flow Cytometry	≤ 5% biểu hiện tạp nhiễm: CD14, CD31, CD34, CD45.	≤ 5% biểu hiện tạp nhiễm: CD31, CD34, CD45.	≤ 5% biểu hiện tạp nhiễm: CD14, CD34, CD45.
2. Nhóm Đánh giá Tỷ lệ sống, Số lượng & Động lực học (Viability & Kinetics)	Tỷ lệ sống (Viability)	Nhuộm loại trừ / Flow Cytometry	≥ 90% (Trước đông lạnh) ≥ 70% (Ngay sau rã đông)	≥ 90 % (Trước đông lạnh) ≥ 70 % (Ngay sau rã đông)	≥ 90% (Trước đông lạnh) ≥ 70% (Ngay sau rã đông)
	Động học tăng trưởng	Hiển vi quang học & Tính toán PDT	• Hình thái dạng thoi, cụm xoắn ốc. • PDT: 20 - 40 giờ. *(Khuyến nghị sử dụng ở P3, tối đa P5)*	• Hình thái dạngthoi (≥ 15 mm). • PDT: 40 - 100 giờ. *(Khuyến nghị sử dụng ở P3, tối đa P5)*	• Hình thái dạng thoi • PDT: 20 - 40 giờ. *(Khuyến nghị sử dụng ở P3, tối đa P5)*
3. Nhóm Đánh giá Hiệu lực Sinh học (Potency & Functionality)	Tự đổi mới (CFU-F)	Nuôi cấy mật độ thấp + Nhuộm Crystal Violet	Hình thành các cụm tế bào rõ rệt (≥ 5mm) sau 10-14 ngày.	Hình thành các cụm tế bào nguyên bào sợi rõ rệt sau 10-14 ngày.	Hình thành các cụm tế bào rõ rệt (≥ 5mm) sau 10-14 ngày.
	Biệt hóa đa dòng	Cảm ứng in vitro + Nhuộm mô + qPCR	>95% tế bào thể hiện khả năng biệt hóa Mỡ, Sụn, Xương.	Chứng minh rõ ràng sự lắng đọng Canxi (Xương), Proteoglycan (Sụn), Lipid (Mỡ).	>95% tế bào thể hiện khả năng biệt hóa Mỡ, Sụn, Xương.
	Điều hòa miễn dịch	Hoạt hóa (Licensing) + Co-culture / ELISA / qPCR	Ức chế PBMC. Tăng tiết/biểu hiện IDO, TGF-beta, ICAM-1...	Ức chế PBMC. Tăng tiết/biểu hiện IDO, PGE2, TSG-6...	Ức chế PBMC. Tăng tiết/biểu hiện IDO, TGF-beta, ICAM-1...
4. Nhóm Đánh giá An toàn Vi sinh (Microbial Safety)	An toàn sinh học	Cấy vô trùng / PCR / LAL	Âm tính tuyệt đối Vi khuẩn, Nấm, Mycoplasma, Virus.	Âm tính tuyệt đối Vi khuẩn, Nấm, Mycoplasma, Virus	Âm tính tuyệt đối Vi khuẩn, Nấm, Mycoplasma, Virus.



MA TRẬN 2: THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH (Analytical Method Validation Matrix)

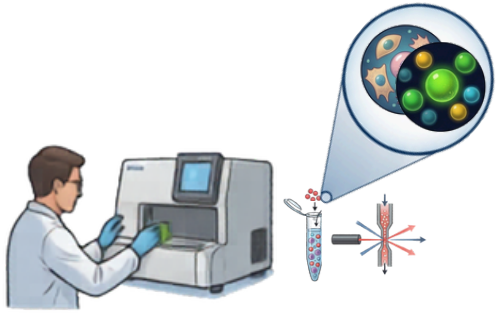
Để các kết quả trong Ma trận quyết định (Release Criteria Matrix) được công nhận và có thể sử dụng hợp lệ trong kiểm soát chất lượng, hệ thống QA triển khai Ma trận thẩm định phương pháp phân tích được tham chiếu và thực hiện theo Điều 6, ISO 23033 nhằm kiểm soát và quản lý sai số đo lường.

Ma trận 2 đóng vai trò là lớp đảm bảo độ tin cậy của phép đo trong toàn bộ hệ thống kiểm chuẩn, thông qua việc kiểm soát các đặc tính thẩm định cốt lõi như độ chính xác, độ lặp lại, độ nhạy và độ vững của phương pháp. Qua đó, dữ liệu không chỉ phản ánh đúng bản chất mẫu thử mà còn có tính nhất quán, khả năng truy xuất và đủ cơ sở để sử dụng trong kiểm soát chất lượng, phê duyệt lô và các hoạt động đánh giá pháp lý.

CÁC ĐẶC TÍNH THẨM ĐỊNH

Độ chính xác & Độ chụm

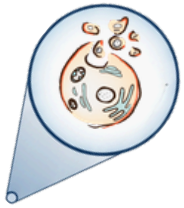
Cần sử dụng Vật liệu chuẩn được chứng nhận (CRM) nền tế bào hoặc hạt chuẩn nội bộ (Beads) để thiết lập đường chuẩn. Đảm bảo độ lặp lại (Repeatability) giữa các lần đo và độ chụm trung gian giữa các kỹ thuật viên.



Độ nhạy & Chọn lọc

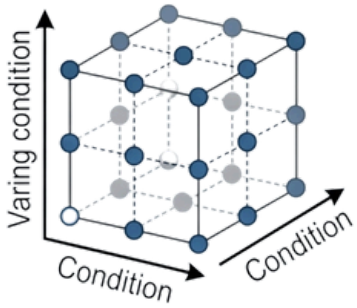
LOD

Phân biệt chính xác giữa MSC, mảnh vỡ tế bào (debris) và các quần thể tạp nhiễm. Giới hạn phát hiện (LOD) phải đạt mức độ siêu vi lượng đối với xét nghiệm Mycoplasma và Endotoxin.



mảnh vỡ tế bào (debris)

Độ vững (Robustness)



Thiết kế thực nghiệm (DOE) để đảm bảo phương pháp không bị sai lệch bởi những dao động nhỏ như: nhiệt độ ủ (36.5 °C ± 0.5 °C), thời gian nhuộm, hoặc sự thay đổi lô thuốc thử (FBS, Trypsin).

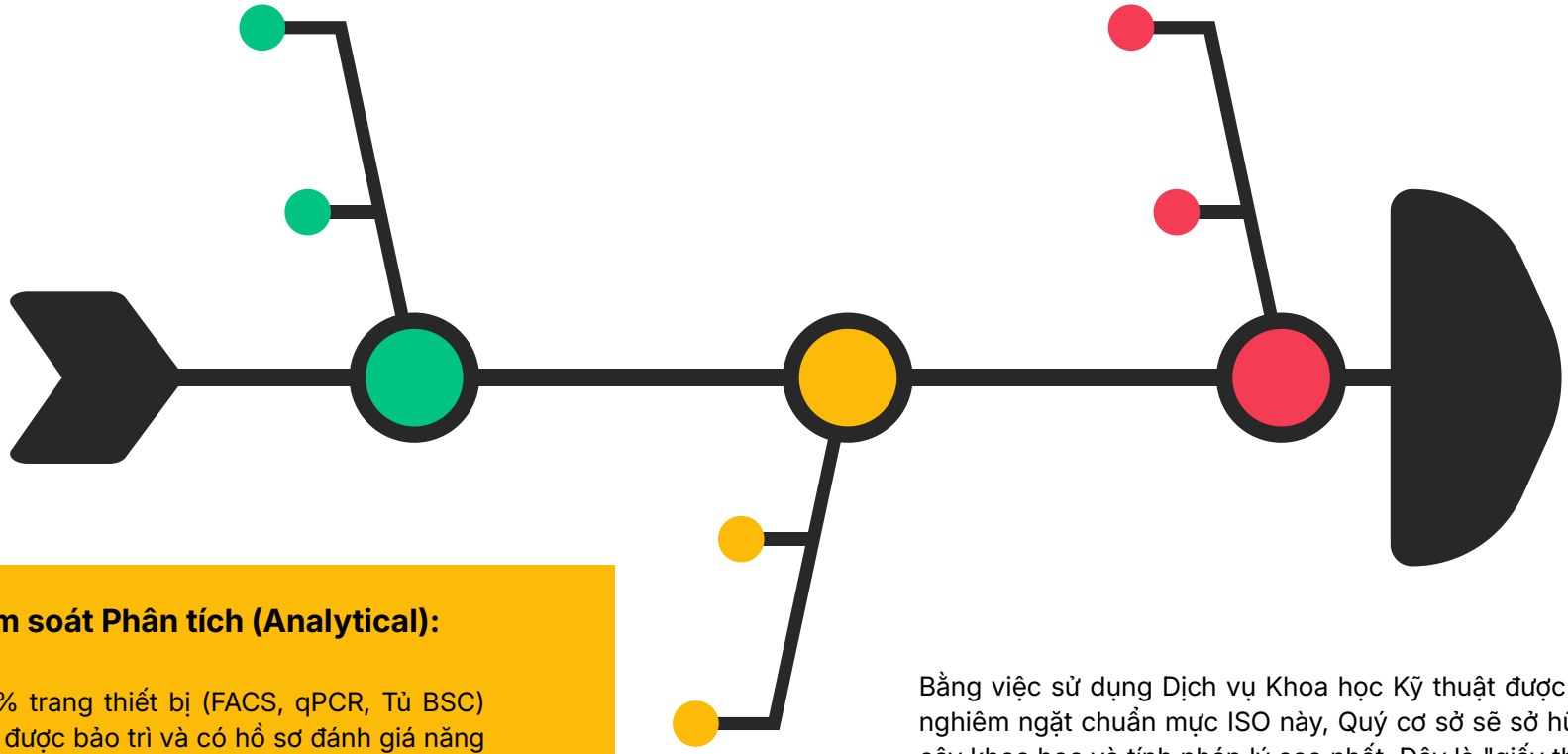
1.3 QUY TRÌNH ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG VÀ HỆ THỐNG BÁO CÁO 3 GIAI ĐOẠN (QA & REPORTING)

1.Kiểm soát Tiền phân tích (Pre-analytical):

- Giám sát điều kiện lấy mẫu và vận chuyển. MSC nuôi cấy sống phải vận chuyển ở nhiệt độ ≤ 37 °C trong thời gian ≤ 2 giờ. MSC đông lạnh vận chuyển trong nitơ lỏng/đá khô.
- Thẩm định quy trình rã đông nhanh (36.5 ± 0.5 °C) để tránh sốc nhiệt làm giảm độ sống tế bào.

3. Kiểm soát Hậu phân tích và Bàn giao (Post-analytical & Deliverables):

- Mọi mẫu vật được mã hóa định danh duy nhất (ẩn danh người hiến) đảm bảo tính toàn vẹn dữ liệu (Data Integrity).
- Khách hàng sẽ nhận được bộ hồ sơ bao gồm: Hồ sơ dòng tế bào gốc (Master Cell Record) lưu trữ toàn bộ lịch sử cấy chuyền, và Phiếu Kiểm nghiệm (Certificate of Analysis - CoA) kết luận minh bạch ĐẠT/KHÔNG ĐẠT theo từng tiêu chí trong Ma trận 1, có chữ ký phê duyệt của Chuyên gia QA.



2. Kiểm soát Phân tích (Analytical):

- 100% trang thiết bị (FACS, qPCR, Tủ BSC) đều được bảo trì và có hồ sơ đánh giá năng lực IQ (Lắp đặt), OQ (Vận hành), PQ (Hiệu năng).

Bằng việc sử dụng Dịch vụ Khoa học Kỹ thuật được thiết kế tinh gọn nhưng tuân thủ nghiêm ngặt chuẩn mực ISO này, Quý cơ sở sẽ sở hữu một hệ thống dữ liệu có độ tin cậy khoa học và tính pháp lý cao nhất. Đây là "giấy thông hành" thiết yếu để các dòng tế bào MSC của Quý vị tự tin đáp ứng các tiêu chuẩn khắt khe, bước vào các giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng, cấp phép thử nghiệm (IND) và phát triển thành các liệu pháp ATMP thương mại hóa.

Phần II

DANH MỤC CÁC KỸ THUẬT KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG (THEO CÁC CQAs)

Dựa trên cách tiếp cận "Phù hợp với mục đích" (Fit-for-purpose), hệ thống phòng thí nghiệm của chúng tôi thiết lập danh mục thử nghiệm bao phủ toàn diện 4 nhóm Thuộc tính Chất lượng Tới hạn (CQAs) cốt lõi của MSC:

1. Nhóm Đánh giá Định danh & Độ tinh khiết (Identity & Purity)

STT	Mã dịch vụ	Tiêu chí đánh giá	Kĩ thuật sử dụng	Thời gian trả kết quả
1	QC-045A	Định danh tế bào MSC	Đo tế bào dòng chảy đa màu (Flow Cytometry - FACS).	1-2 ngày làm việc
2	QC-045B	Độ tinh khiết		

2. Nhóm Đánh giá Tỷ lệ sống, Số lượng & Động lực học (Viability & Kinetics):

STT	Mã dịch vụ	Tiêu chí đánh giá	Kĩ thuật sử dụng	Thời gian trả kết quả
3	QC-031A	Tỷ lệ sống	Đếm tế bào trên buồng đếm hồng cầu với trypan blue	1-2 ngày làm việc
4	QC-064	Tỷ lệ sống	Đếm tế bào bằng FACS sử dụng 7-AAD	
5	QC-039	Tỷ lệ sống và apoptosis	Annexin V/PI trên FACS	
6	QC-031B	Số lượng tuyệt đối	Đếm tế bào trên buồng đếm hồng cầu với trypan blue	
7	QC-065	Số lượng tuyệt đối	Đếm tế bào bằng kĩ thuật TruCount trên máy FACS	
8	QC-059	Hình thái tế bào	Nuôi và chụp hình dưới kính hiển vi với thước đo	5-7 ngày làm việc tùy thuộc vào trạng thái mẫu gửi
9	QC-030	Động lực học tăng trưởng (Xác định PDT)	Xác định PDT dựa vào đếm số lượng tuyệt đối và sử dụng công thức	
10	QC-066	Động lực học tăng trưởng (Xác định PDT)	Xác định PDT dựa vào máy đo đường cong tăng trưởng xCelligence	

3. Nhóm Đánh giá Hiệu lực Sinh học (Potency & Functionality):

STT	Mã dịch vụ	Tiêu chí đánh giá	Kĩ thuật sử dụng	Thời gian trả kết quả
11	QC-062	Khả năng tự làm mới	Xét nghiệm hình thành Đơn vị tạo cụm nguyên bào sợi (CFU-F) thông qua nuôi cấy mật độ thấp trong 10-14 ngày	2-3 tuần tùy thuộc vào trạng thái mẫu gửi
12	QC-017 QC-018 QC-019	Tiềm năng biệt hóa đa dòng (Tri-lineage)	Nuôi cấy biệt hoá in vitro; khẳng định thông qua nhuộm, và PCR	3-4 tuần tùy thuộc vào trạng thái mẫu gửi
13	QC-067	Điều hòa miễn dịch	Đồng nuôi cấy với tế bào miễn dịch, xác định sự ức chế tăng sinh tế bào miễn dịch; trong điều kiện chưa hoạt hoá và hoạt hoá MSC bằng TNF-alpha	
14	QC-068	Điều hòa miễn dịch	Đồng nuôi cấy với tế bào miễn dịch, định lượng yếu tố tiết Secretome (IDO, TGF-beta, PGE2, IL-6); trong điều kiện chưa hoạt hoá và hoạt hoá MSC bằng TNF-alpha	
15	QC-069	Điều hòa miễn dịch	Xác định khả năng tiết các yếu tố Secretome (IDO, TGF-beta, PGE2, IL-6); trong điều kiện chưa hoạt hoá và hoạt hoá MSC bằng TNF-alpha	

4. Nhóm Đánh giá An toàn Vi sinh (Microbial Safety):

STT	Mã dịch vụ	Tiêu chí đánh giá	Kĩ thuật sử dụng	Thời gian trả kết quả
16	QC-070	Phát hiện nấm và vi khuẩn	Cấy vi sinh vô trùng tự động	
17	QC-048	Phát hiện nấm và vi khuẩn	Nuôi cấy trên môi trường giàu dinh dưỡng	
18	QC-026	Phát hiện mycoplasma	Test nhanh	
19	QC-071	Phát hiện mycoplasma	Nuôi cấy	
20	QC-063	Phát hiện mycoplasma	PCR	
21	QC-025	Định lượng nội độc tố	So màu tại điểm dừng	
22	QC-072	PCR với các virus ngoại lai. (HBV, HCV, HIV, Treponema pallidum).	Realtime PCR	



LIÊN HỆ TƯ VẤN

Hotline: 028 3636 1206 (nhánh 1)

Website:
biomedmart.com.vn
biomedmart.org

Email: contact@sci.edu.vn
sales@sci.edu.vn
kinhdoanh@sci.edu.vn