

# ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ VI SINH TRONG Y TẾ VÀ MỘT SỐ KHUYẾN NGHỊ

Lê Thanh Hòa<sup>1</sup>, Ngô Đình Bính<sup>1</sup>,  
Nguyễn Đức Hoàng<sup>2</sup>, Lê Trọng Tài<sup>2</sup>, Tạ Việt Dũng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Viện Công nghệ sinh học, VAST

<sup>2</sup>Cục Ứng dụng và Phát triển công nghệ, Bộ KH&CN

**Công nghệ vi sinh (CNVS) có vai trò quan trọng trong sản xuất chế phẩm sinh học và cung ứng dịch vụ y tế bảo vệ sức khỏe cộng đồng. Công nghệ này quyết định trên 50% số lượng và chất lượng sản phẩm thuốc/kháng sinh và thực phẩm chức năng; trên 80% sản phẩm sinh học có hoạt tính cao; gần 100% các sản phẩm vắc xin và probiotic cho người. Tại Việt Nam, CNVS được ứng dụng chủ yếu vào sản xuất chất hoạt tính sinh học, các chế phẩm chẩn đoán, vắc xin và probiotic cho người. Bài viết giới thiệu hiện trạng ứng dụng CNVS trong y tế tại Việt Nam và đưa ra một số đề xuất nhằm phát triển lĩnh vực này.**

## Ứng dụng CNVS trong y tế

Công nghệ sinh học hiện đại và CNVS tiên tiến có tầm quan trọng đặc biệt trong sản xuất chế phẩm sinh học và cung ứng dịch vụ y tế bảo vệ sức khỏe cộng đồng ở Việt Nam cũng như bất kỳ quốc gia nào trên thế giới. Nhờ ứng dụng công nghệ sinh học và CNVS mà thời gian tiếp cận cho một sản phẩm từ nghiên cứu đến triển khai sản xuất hoặc từ chuyển giao bản quyền đến thử nghiệm và ra sản phẩm thương mại được rút ngắn đáng kể (nhiều sản phẩm được tạo ra chỉ sau vài tháng hoặc trên dưới một năm).

Các ứng dụng của CNVS trong y tế ở Việt Nam (ngoài ngành dược sản xuất kháng sinh) được tập hợp trong các nhóm ngành cơ bản sau:

*Nhóm chất hoạt tính sinh học:* bao gồm các sản phẩm được tạo ra bằng công nghệ tái tổ hợp vi khuẩn và nấm men, đây là công nghệ nổi bật được ứng dụng từ những năm đầu thế kỷ XXI. Các sản phẩm có hoạt chất sinh học chủ yếu là insulin, hormone sinh trưởng, chất kích thích miễn dịch cytokine (IL2, IL6), chất kháng virus như interferon. Vi sinh vật (VSV) chủ yếu được sử dụng để thực hiện quá trình tạo giống tái tổ hợp là vi khuẩn (phần lớn là *E. coli*) và nấm men. Việt Nam đã làm chủ được một số quá trình tạo giống của một số sản phẩm; các doanh nghiệp có cổ phần ngoại hoặc liên doanh hầu hết nhập trọn gói hệ thống công nghệ, giống, dây chuyền và bao gói sản phẩm. Mức độ yêu cầu về công nghệ ở phân ngành sản

xuất thực phẩm chức năng trong hỗ trợ điều trị, vitamin ở cấp độ 3; ở phân ngành sản xuất hormone, insulin, chế phẩm miễn dịch, chế phẩm chuyển hoá ở cấp độ 4 và đang được hoàn thiện để đạt mức cao hơn.

*Nhóm các chế phẩm chẩn đoán:* chủ yếu là sản xuất kháng thể đơn dòng và tạo kit chẩn đoán nhanh (ICT). Ở Việt Nam, trong y tế có rất nhiều kit chẩn đoán dựa vào kháng thể đơn dòng như kit phát hiện có thai, kit chẩn đoán bệnh truyền nhiễm... Chẩn đoán miễn dịch học bằng kháng thể, kháng nguyên tái tổ hợp (ELISA) có tham gia của CNVS đang được áp dụng rộng rãi trong hỗ trợ dịch vụ y tế. Chẩn đoán sinh học phân tử, đặc biệt là chẩn đoán gen gây bệnh bằng các loại sinh phẩm và kit khác nhau (PCR, LAMP) đang

## ■ Khoa học - Công nghệ và Đổi mới sáng tạo

được phổ cập, đặc biệt đối với các bệnh hiếm nghèo, ung thư, bệnh mới phát sinh (do coronavirus và virus hiếm gặp gây ra). Năng lực sản xuất chế phẩm chẩn đoán các loại ở Việt Nam đạt mức trung bình đối với các bệnh thường gặp (viêm gan A và B, lao, sốt rét, ký sinh trùng...), nhưng đối với các bệnh mới chủ yếu phải nhập khẩu kit và sinh phẩm chẩn đoán rồi mới tiếp cận quy trình sản xuất qua nghiên cứu hoặc chuyển giao. Các cơ sở tiêu biểu trong nghiên cứu, sản xuất vật liệu và kit chẩn đoán chủ yếu là các viện nghiên cứu, trường đại học và bệnh viện tuyến trung ương.

**Nhóm vắc xin tái tổ hợp cho người:** đây là nhóm mà ứng dụng CNVS có tính quyết định nhất, bao gồm CNVS tái tổ hợp sản xuất vắc xin DNA, sản xuất kháng nguyên vắc xin, vắc xin chứa virus không có hệ gen (VLP)... hay các loại vắc xin tái tổ hợp có vector truyền là virus hoặc vi khuẩn. Ở nhóm này, CNVS quyết định tất cả các công đoạn thành phần, từ tạo giống, bảo quản, lên men sản xuất đến thu hồi và tạo sản phẩm. Việt Nam đã làm chủ một số loại vắc xin và đang tiến tới tiếp nhận công nghệ tiên tiến để sản xuất một số vắc xin thay thế nhập khẩu (vắc xin dại, vắc xin cúm). Mức độ yêu cầu về công nghệ của nhóm vắc xin là rất cao, trong đó các vắc xin vi khuẩn, đơn hoặc thấp giá (2, 3 giá) đòi hỏi mức độ công nghệ cấp 3, còn vắc xin virus tái tổ hợp và đa giá đòi hỏi mức độ công nghệ cấp 4 và tất cả đều phải đảm bảo theo tiêu chuẩn “Thực hành sản xuất tốt” (GMP).

**Nhóm probiotic cho người:** đây cũng là nhóm mà ứng dụng CNVS có tính quyết định, bởi đối tượng

sản phẩm chính là VSV lợi khuẩn. Các CNVS cho sản xuất probiotic lợi khuẩn như *Lactobacillus* và gần đây là *Bifidobacterium* được ứng dụng từ lâu ở quy mô nhỏ lẻ. Tuy nhiên, tại các viện nghiên cứu, trường đại học, trung tâm được quy mô nhỏ, các phân xưởng đi kèm ở các doanh nghiệp được chủ yếu vẫn là công nghệ nuôi cấy giống và lên men sản xuất. Mức độ yêu cầu về công nghệ của nhóm probiotic cho người mang yêu cầu thường quy - công nghệ lên men chỉ ở cấp độ 3 là đủ. Tuy vậy do nhu cầu sử dụng, tạo sản phẩm probiotic cần đa dạng hơn (dạng bột, sản phẩm đông khô, dịch hoặc dạng bào tử...) nên đòi hỏi phải nâng dần cấp độ 2, 3 lên 4.

### Thị trường và các doanh nghiệp ứng dụng CNVS trong y tế

Thị trường các sản phẩm dược, probiotic y tế, vắc xin, thực phẩm chức năng là thị trường mới nổi, thu hút các nhà đầu tư Việt Nam. Thị trường sản phẩm y dược (phân biệt với thị trường thiết bị và hạ tầng y tế) đang dần chiếm tỷ trọng thương mại đáng kể ở nước ta, trong đó sản xuất và cung ứng dược phẩm chiếm vị trí hàng đầu, với tăng trưởng 2 con số/năm, ước đạt 7,7 tỷ USD vào năm 2021.

Hiện nay, Việt Nam có hơn 260 doanh nghiệp hoạt động trong lĩnh vực vi sinh y tế thuộc 4 nhóm ngành. Trong đó, nhóm ứng dụng CNVS trong sản xuất dược chiếm tỷ lệ cao nhất (180 doanh nghiệp, chiếm 69%), tiếp theo là nhóm thực phẩm chức năng (73 doanh nghiệp, chiếm 28%), sản xuất vắc xin cho người (5 doanh nghiệp, chiếm 2%) và thấp nhất là nhóm chế phẩm sinh

học probiotic (3 doanh nghiệp, chiếm 1%).

Theo điều tra, ở Việt Nam có 5 doanh nghiệp tham gia sản xuất và cung ứng vắc xin cho người với những mặt hàng có ứng dụng CNVS trong quá trình tạo giống và sản xuất chất lượng cao (2% doanh nghiệp). Các mặt hàng vắc xin đa giá, phối hợp đa thành phần (4, 5 hoặc 6 trong 1) đang được ưa chuộng do tiện lợi, phòng được nhiều bệnh, đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Những doanh nghiệp chuyên biệt sản xuất probiotic cho người chiếm số lượng ít (1% doanh nghiệp) và mới hình thành gần đây. Mặc dù vậy, mặt hàng lợi khuẩn đã có mặt trên thị trường Việt Nam từ lâu, đặc biệt là lợi khuẩn *Lactobacillus* và gần đây là *Bifidobacterium*. Thị trường probiotic đang hứa hẹn đà tăng trưởng mạnh trong những năm tới.

Hầu như các doanh nghiệp sản xuất trong nước đều tập trung vào thị trường nội địa. Các doanh nghiệp với công nghệ và chất lượng cao hơn thường là doanh nghiệp có vốn nhà nước, ngoài nhiệm vụ sản xuất, kinh doanh thương mại còn có nhiệm vụ dự trữ sản phẩm y tế quốc gia. Phần còn lại tham gia vào chuỗi giá trị với vai trò gia công và thương mại hóa sản phẩm. Ngoài ra, có một số doanh nghiệp nhập khẩu hoàn toàn công nghệ từ nước ngoài, sản xuất và gia công trên nguồn nguyên liệu nhập khẩu. Các doanh nghiệp quy mô vừa chỉ sản xuất dựa vào nguồn nguyên liệu sẵn có trong nước với công nghệ chưa cải tiến và mức độ thương mại hóa sản phẩm không cao. Các công nghệ sản xuất và quy

trình sản xuất tiên tiến đang được nhập khẩu theo phương thức chuyển giao trọn gói có tham gia của chuyên gia được thuê dài hạn.

### Năng lực CNVS trong y tế tại Việt Nam

Hiện trạng năng lực ứng dụng CNVS trong y tế ở Việt Nam đã có sự thay đổi tích cực qua các giai đoạn, gắn liền với nhu cầu/yêu cầu của cuộc sống, với thành tựu khoa học và công nghệ thế giới. Tuy nhiên, ứng dụng CNVS trong y tế vẫn tuân thủ theo các nhóm công nghệ chính sau:

*Công nghệ bảo quản giống:* Việt Nam đã làm chủ hầu hết các công nghệ thành phần, vì các thành phần công nghệ bảo quản giống có tính quyết định sống còn cho sản xuất. Công nghệ lạnh sâu, đông khô phá vỡ tế bào... đều được triển khai phù hợp và có vai trò rất lớn trong CNVS y tế. Việt Nam có năng lực làm chủ các công nghệ bảo quản giống được đánh giá ở mức 90-100% so với thế giới, trong đó vai trò ứng dụng công nghệ lạnh, lạnh sâu, đông khô được đánh giá cao. Công nghệ thành phần có vai trò quan trọng nhất là bảo quản lạnh sâu và đông khô, tiếp đến là bảo quản glycerol và trên thạch. Trong nghiên cứu, hầu hết các công nghệ nêu trên đều được ứng dụng, tuy nhiên công nghệ lạnh sâu, đông khô, trên thạch và glycerol vẫn có vai trò chủ chốt và được ứng dụng triệt để nhất ở bất kỳ lĩnh vực nào.

*Công nghệ tạo giống:* nhìn chung Việt Nam chưa có đủ năng lực chủ động tạo giống với một số chủng giống mới (ví dụ chủng giống sản xuất kháng sinh thế hệ mới), năng lực thuộc mức trung bình (khoảng 60%) so với thế

giới. Việc tạo giống và phát hiện giống VSV nội địa Việt Nam còn hạn chế, các giống này chủ yếu được sử dụng để sản xuất ở quy mô nhỏ lẻ, thường có nguồn gốc từ các đề tài nghiên cứu, được tạo ra bởi công nghệ truyền thống. Một trong những nguyên nhân dẫn đến trình độ công nghệ tạo giống trong nước còn tương đối xa so với thế giới là do chi phí đầu tư cao, chưa có nhà đầu tư thỏa đáng, đầu tư của Nhà nước còn dàn trải. Các doanh nghiệp trong nước đều ở dạng vừa và nhỏ, hoặc không đủ kinh phí đầu tư hoặc sợ có rủi ro cao trong thu hồi vốn nên ngại mở rộng nghiên cứu và ứng dụng.

*Công nghệ lên men:* năng lực sản xuất của Việt Nam còn hạn chế do các hệ thống sản xuất chưa đồng bộ và hạn chế về tính năng tự động hóa. Hiện trạng năng lực công nghệ được đánh giá vào khoảng 70% đối với mọi công nghệ thành phần, nhưng trọng số của vai trò sử dụng còn thấp. Từ đó dẫn đến năng lực vận hành, làm chủ công nghệ còn ở mức thấp so với thế giới. Hiện tại có hai loại hình doanh nghiệp, một loại có hệ thống sản xuất hiện đại, uy tín, ngang tầm quốc tế, có tiêu chuẩn và trang bị GMP hoàn chỉnh, thị trường tiêu thụ cũng khá lớn; số khác năng lực thấp, chưa hoàn chỉnh, cải tiến chậm, năng suất không cao do đó hạn chế sự đa dạng của sản phẩm và thị trường tiêu thụ.

*Công nghệ thu hồi và tạo sản phẩm:* công nghệ thu hồi và tạo sản phẩm vẫn có tầm quan trọng như các công nghệ khác trong các giai đoạn sản xuất trước đó. Do vậy, hiện trạng năng lực công nghệ thành phần ở hầu hết các giai đoạn của công nghệ thu hồi

và tạo sản phẩm y tế vẫn được duy trì ở mức cao (trung bình trên 85%), kể cả các dạng đóng gói thành phẩm (đông khô, vô hoạt, protein, enzyme, lỏng/nước, viên nang/nén, bột kháng sinh, cao, sirô, cốm...) đều được chú trọng ở mức tối đa. Hầu hết các doanh nghiệp vừa và lớn đều đầu tư dây chuyền tự động cho đóng gói sản phẩm thương mại.

### Thay lời kết

Sự xuất hiện của các bệnh mới cũng như sự trở dậy của các bệnh cũ có nguồn gốc từ VSV hiện đang ngày càng gia tăng, nên chúng ta cần tập trung ưu tiên phát triển các sinh phẩm giúp chẩn đoán nhanh, chẩn đoán sớm và chính xác các tác nhân gây bệnh, bệnh tiềm ẩn; vắc xin ứng dụng trong phòng và kiểm soát bệnh; các loại thuốc mới, chất hoạt tính sinh học dùng trong hỗ trợ điều trị như kháng thể liệu pháp, kháng thể đơn dòng (mAbs), hormone, kháng sinh mới... Do vậy, phát triển CNVS trong y tế bao gồm phần cứng và phần mềm công nghệ phải được song song đẩy mạnh, tập trung nắm bắt các thành tựu khoa học và công nghệ trên thế giới và Việt Nam; đẩy mạnh ứng dụng công nghệ 4.0 và trí tuệ nhân tạo trong sản xuất các chế phẩm y dược (đặc biệt từ nay đến năm 2025 và tầm nhìn đến 2030), vì các quy trình GMP là yêu cầu bắt buộc toàn cầu và chỉ có ứng dụng công nghệ 4.0 mới cơ bản giải quyết được các yêu cầu sản xuất theo GMP. Bên cạnh đó cần ưu tiên phát triển nguồn nhân lực trình độ cao và đầu tư tài chính cho phát triển CNVS trong y tế ✍