

**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

*Lâm Đồng, ngày 20 tháng 8 năm 2019*

**BÁO CÁO KẾT QUẢ TỰ ĐÁNH GIÁ**  
**NHIỆM VỤ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP QUỐC GIA**

**I. Thông tin chung về nhiệm vụ:**

**1. Tên nhiệm vụ, mã số:**

Tên nhiệm vụ: *Nghiên cứu xây dựng quy trình sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp.*

Thuộc Dự án: Nghiên cứu phát triển sản phẩm vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp

Mã số: SPQG.05a.06

Thuộc: Chương trình Sản phẩm quốc gia vắc xin phòng bệnh cho người

**2. Mục tiêu nhiệm vụ:**

1. *Nghiên cứu qui trình sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp qui mô Pilot (5.000 liều/lô) và sản xuất các lô vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp đạt chất lượng thử nghiệm tiền lâm sàng.*

2. *Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và quy trình kiểm định vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp.*

**3. Chủ nhiệm nhiệm vụ:** ThS. Đàm Thị Thu Ngân

**4. Tổ chức chủ trì nhiệm vụ:** công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt

**5. Tổng kinh phí thực hiện:** 10.010 triệu đồng.

Trong đó, kinh phí từ ngân sách SNKH: 9.360 triệu đồng.

Kinh phí từ nguồn khác: 650 triệu đồng.

**6. Thời gian thực hiện theo Hợp đồng:** từ năm 2015-2016

*Bắt đầu:* năm 2015

*Kết thúc:* năm 2016

*Thời gian thực hiện theo văn bản điều chỉnh của Bộ Y tế:* tháng 6/2019

**7. Danh sách thành viên chính thực hiện nhiệm vụ nêu trên gồm:**

TT	Họ và tên	Cơ quan/tổ chức
1	ThS. Đàm Thị Thu Ngân	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
2	ThS. Trần Thị Cẩm Thúy	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
3	PGS.TS. Đào Xuân Vinh	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
4	ThS. Trần Thị Nghĩa	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
5	CN. Nguyễn Thị Kim Phượng	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
6	ThS. Trần Thị Thi Thơ	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
7	ThS. Hoàng Thị Tố Loan	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
8	ThS. Nguyễn Thế Hoàng	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
9	CN. Hoàng Duy Vũ	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
10	CN. Nguyễn Thị Kim Ngân	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
11	ThS. Trần Danh Ninh	Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt

**II. Nội dung tự đánh giá về kết quả thực hiện nhiệm vụ:****1. Về sản phẩm khoa học:***1.1. Danh mục sản phẩm đã hoàn thành:*

Số TT	Tên sản phẩm	Số lượng			Khối lượng			Chất lượng		
		XS	Đ	KĐ	XS	Đ	KĐ	XS	Đ	KĐ
1	Vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp (15.000 liều)		Đ			Đ			Đ	
2	Quy trình tinh chế kháng nguyên Thương hàn Vi đơn thành kháng nguyên Thương hàn Vi có kích thước phù hợp với cộng hợp (KN Vi cộng hợp)		Đ			Đ			Đ	

3	Quy trình tinh chế giải độc tố uốn ván- GĐTUV (protein mang) thành KN GĐTUV có kích thước phù hợp với cộng hợp (KN GĐTUV cộng hợp)		Đ			Đ			Đ	
4	Quy trình cộng hợp KN Vi cộng hợp và protein mang (GĐTUV cộng hợp - TT) sử dụng làm vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp.		Đ			Đ			Đ	
5	Quy trình sản xuất vắc xin Vi polysaccharide cộng hợp qui mô 5.000 liều/lô.		Đ			Đ			Đ	
6	Tiêu chuẩn cơ sở của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp (đơn liều và đa liều).		Đ			Đ			Đ	
7	Các SOP kiểm định chất lượng kháng nguyên Vi cộng hợp, protein mang cộng hợp, hợp chất Vi-TT cộng hợp và vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp thành phẩm.		Đ			Đ			Đ	
	7.1. Nhận dạng cộng hợp Vi –TT bằng phương pháp Dot blot									
	7.2. Xác định hàm lượng O-acetyl									
	7.3. Xác định hàm lượng Vi polysaccharide bằng phương pháp điện di miễn dịch									
	7.4. Xác định hàm lượng Vi polysaccharide tự do trong mẫu									

cộng hợp Vi-TT	
7.5. Xác định hàm lượng Protein kháng nguyên Thương hàn Vi đông khô	
7.6. Xác định hàm lượng kháng nguyên giải độc tố Uốn ván	
7.7. Xác định hàm lượng protein trong kháng nguyên TT, phức cộng hợp Vi-TT	
7.8. Xác định Protein tự do trong phức cộng hợp Vi-TT bằng HPSEC	
7.9. Xác định hàm lượng Acid nucleic kháng nguyên Thương hàn Vi đông khô	
7.10. Kiểm tra hàm lượng Endotoxin (phương pháp LAL)	
7.11. Xác định nhóm Amino kháng nguyên TT bằng TNBS	
7.12. Xác định độ kết khối của kháng nguyên TT bằng HPSEC	
7.13. Xác định sự phân bố kích thước phân tử Vi polysaccharide và Vi-TT bằng HPSEC	
7.14. Kiểm tra thể tích vật lý vắc xin	
7.15. Thử chất gây sốt vắc xin Thương hàn Vi	
7.16. Kiểm tra an toàn không đặc hiệu	
7.17. Kiểm tra vô trùng	
7.18. Xác định chỉ số pH	
7.19. Xác định hàm lượng 2-Phenoxyethanol trong vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp (đối với vắc xin đã liều)	

1.2. Danh mục sản phẩm khoa học dự kiến ứng dụng, chuyển giao

Số TT	Tên sản phẩm	Thời gian dự kiến ứng dụng	Cơ quan dự kiến ứng dụng	Ghi chú
1	Quy trình tinh chế kháng nguyên Thương hàn Vi đơn thành kháng nguyên Thương hàn Vi có kích thước phù hợp với cộng hợp (KN Vi cộng hợp)		Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt	
2	Quy trình tinh chế giải độc tố uốn ván- GĐTUV (protein mang) thành KN GĐTUV có kích thước phù hợp với cộng hợp (KN GĐTUV cộng hợp)		Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt	
3	Quy trình cộng hợp KN Vi cộng hợp và protein mang (GĐTUV cộng hợp - TT) sử dụng làm vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp.		Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt	
4	Quy trình SX vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp qui mô 5.000 liều/lô.		Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt	
5	Tiêu chuẩn cơ sở của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp.		Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt	
6	Các SOP kiểm định chất lượng KN Vi cộng hợp, protein mang cộng hợp, hợp chất Vi-TT cộng hợp và vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp thành phẩm.		Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt	
	6.1. Nhận dạng cộng hợp Vi –TT bằng phương pháp Dot blot			
	6.2. Xác định hàm lượng O-acetyl			
	6.3. Xác định hàm lượng Vi polysaccharide bằng phương pháp			

	điện di miễn dịch	
	6.4. Xác định hàm lượng Vi polysaccharide tự do trong mẫu cộng hợp Vi-TT	
	6.5. Xác định hàm lượng Protein kháng nguyên Thương hàn Vi đông khô	
	6.6. Xác định hàm lượng kháng nguyên giải độc tố Uốn ván	
	6.7. Xác định hàm lượng Protein trong kháng nguyên TT, phức cộng hợp Vi-TT	
	6.8. Xác định Protein tự do trong phức cộng hợp Vi-TT bằng HPSEC	
	6.9. Xác định hàm lượng Acid nucleic kháng nguyên Thương hàn Vi đông khô	
	6.10. Kiểm tra hàm lượng Endotoxin (phương pháp LAL)	
	6.11. Xác định nhóm Amino kháng nguyên TT bằng TNBS	
	6.12. Xác định độ kết khối của kháng nguyên TT bằng HPSEC	
	6.13. Xác định sự phân bố kích thước phân tử Vi polysaccharide và Vi-TT bằng HPSEC	
	6.14. Kiểm tra thể tích - vật lý vắc xin	

	6.15. Thử chất gây sốt vắc xin Thương hàn Vi	
	6.16. Kiểm tra an toàn không đặc hiệu	
	6.17. Kiểm tra vô trùng	
	6.18. Xác định chỉ số pH	
	6.19. Xác định hàm lượng 2 - Phenoxyethanol trong vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp (đối với vắc xin đa liều)	

1.3. Danh mục sản phẩm khoa học đã được ứng dụng (nếu có):

TT	Tên sản phẩm	Thời gian ứng dụng	Tên cơ quan ứng dụng	Ghi chú
1				

**2. Về những đóng góp mới của nhiệm vụ:**

Lần đầu tiên sản xuất vắc xin trong nước, ứng dụng thành công nguyên lý phản ứng cộng trong hóa học theo cơ chế ái nhân giữa hai phân tử hữu cơ để cộng hợp hai kháng nguyên của vi khuẩn (kháng nguyên Vi polysaccharide từ vi khuẩn *Salmonella Typhi* Ty2 và KN protein – giải độc tố của vi khuẩn *Clostridiumtetani* của Harvard No. 49205, coded Y) để tạo thành một phức hợp cộng hợp bền có kích thước lớn hơn, sử dụng làm vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp, làm thay đổi cơ chế tạo miễn dịch của các vắc xin chỉ dựa trên kháng nguyên Polysaccharide, sử dụng trong phòng bệnh Thương hàn, nhờ đó chuyển đổi cơ chế miễn dịch của kháng nguyên Polysaccharide phụ thuộc tế bào lympho B, không tạo trí nhớ miễn dịch, không sử dụng được cho trẻ em dưới 2 tuổi, thành kháng nguyên Vi Polysaccharide có cơ chế đáp ứng miễn dịch qua tế bào trung gian Lympho T, từ đó có khả năng tạo trí nhớ miễn dịch và sử dụng được cho trẻ em dưới 2 tuổi.

- Xây dựng thành công qui trình sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp và sản xuất thành công vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp qui mô 5000 liều/lô đạt tiêu chuẩn cơ sở và có hiệu quả trong thử nghiệm tiền lâm sàng (an toàn, tạo miễn dịch và không độc tính)

Trong đó đã:

+ Xây dựng được phương pháp cắt mảnh kháng nguyên Vi đơn tạo một kháng nguyên Vi thích hợp cho cộng hợp ( $Vi_{CH}$ ) với protein mang theo phương pháp hóa học và xây dựng được TCCS, các quy trình kiểm định kèm theo cho kháng nguyên  $Vi_{CH}$ .

+ Xây dựng được qui trình tái tinh chế và hoạt hóa giải độc tổ uốn ván dùng trong vắc xin DPT thành protein mang thích hợp cho cộng hợp ( $TT_{-CH}$ ) với kháng nguyên Vi và xây dựng được TCCS, các quy trình kiểm định kèm theo cho  $TT_{-CH}$ .

+ Xây dựng được qui trình cộng hợp kháng nguyên Vi với TT và sản xuất thành công phức hợp Vi-TT đạt TCCS sử dụng cho pha vắc xin TH Vi cộng hợp.

+ Xây dựng được TCCS cho vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp và các quy trình kiểm định.

### **3. Về hiệu quả của nhiệm vụ:**

#### *3.1. Hiệu quả kinh tế:*

Đây chỉ là giai đoạn 1 của Dự án, nên hiệu quả kinh tế cuối cùng chưa thể đánh giá, tuy nhiên bước đầu có thể nhận định, thành công của giai đoạn này tạo cơ sở vững chắc cho giai đoạn 2 của Dự án là thử nghiệm lâm sàng và sản xuất qui mô công nghiệp Vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp lần đầu tiên ở Việt Nam và với việc áp dụng một số kỹ thuật mới, sẽ làm giảm giá thành sản phẩm vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp, khi tham gia vào thị trường trong nước và trên thế giới, tạo lợi thế cạnh tranh cả về số lượng lẫn chất lượng.

#### *3.2. Hiệu quả xã hội:*

Trong quá trình thực hiện nhiệm vụ đã hợp tác với Viện Vắc xin Finlay của Cu Ba, một viện đã ứng dụng thành công công nghệ sinh học, sinh học phân tử và miễn dịch học hiện đại, trong sản xuất nhiều loại vắc xin và đã xuất khẩu ra nhiều nước trên thế giới, nên tạo điều kiện cho đào tạo nguồn nhân lực kỹ thuật cao cho đơn vị, từ đó nâng cao khả năng cho đơn vị trong nghiên cứu các sản phẩm vắc xin mới ở Việt Nam.



Thành công trong giai đoạn này mở ra việc mở rộng qui mô sản xuất lớn, sẽ thu hút thêm nguồn nhân lực tại địa phương, góp phần vào sự phát triển kinh tế xã hội của địa phương.

### III. Tự đánh giá, xếp loại kết quả thực hiện nhiệm vụ

1. Về tiến độ thực hiện: (đánh dấu ✓ vào ô tương ứng):

- Nộp hồ sơ đúng hạn
- Nộp chậm từ trên 30 ngày đến 06 tháng
- Nộp hồ sơ chậm trên 06 tháng

2. Về kết quả thực hiện nhiệm vụ:

- Xuất sắc
- Đạt
- Không đạt

*Giải thích lý do:*

- Do cả yếu tố khách quan và chủ quan nên thời gian hoàn thành nhiệm vụ kéo dài phải gia hạn nhiều lần;

- Về chất lượng mặc dù cơ bản hoàn thành được mục tiêu đề ra, nhưng còn một số chi tiết chưa hoàn thiện (độ ổn định, kiểm định quốc tế...)

Vì vậy chúng tôi tự nhận thấy đánh giá theo mức độ như trên là phù hợp

Cam đoan nội dung của báo cáo là trung thực; Chủ nhiệm và các thành viên tham gia thực hiện Nhiệm vụ không sử dụng kết quả nghiên cứu của người khác trái với quy định của pháp luật.

**CHỦ NHIỆM NHIỆM VỤ**

**THỦ TRƯỞNG  
TỔ CHỨC CHỦ TRÌ NHIỆM VỤ**

**ThS. Đàm Thị Thu Ngân**

**Trần Thị Nghĩa**