

BỘ Y TẾ  
CÔNG TY TNHH MỘT THÀNH VIÊN  
VẮC XIN PASTEUR ĐÀ LẠT

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

Đà Lạt, ngày 30 tháng 8 năm 2019

**BÁO CÁO ĐỊNH KỲ  
TÌNH HÌNH THỰC HIỆN NHIỆM VỤ**

Nhận ngày ...../...../20.....
Kỳ: .....

Nhiệm vụ 1: Nghiên cứu xây dựng quy trình SX 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

**Nơi nhận báo cáo:**

- Đơn vị quản lý nhiệm vụ: Công ty TNHH MTV Vắc xin Pasteur Đà Lạt
- Đơn vị quản lý kinh phí: Văn phòng CTPTVXPBCN
- Đơn vị quản lý chuyên môn: Bộ Y tế

1.	<b>Tên nhiệm vụ:</b> .Nghiên cứu xây dựng quy trình sản xuất vắc xin thương hàn Vi cộng hợp. Mã số: SPQG.05a.06 Thuộc: - Chương trình: <b>Nghiên cứu phát triển vắc xin thương hàn Vi cộng hợp</b> - Độc lập: <input type="checkbox"/> - Quỹ gen: <input type="checkbox"/> - Nghị định thư: <input type="checkbox"/> - Khác (nếu cụ thể): .....	2.	Ngày báo cáo  30/8/2019
3.	<b>Tổ chức chủ trì thực hiện nhiệm vụ:</b> Công ty TNHH MTV vắc xin Pasteur Đà Lạt		
<b>Chủ nhiệm nhiệm vụ:</b> Đàm Thị Thu Ngân			
4.	Thời gian thực hiện: bắt đầu từ 2015 đến hết 2016. Gia hạn đến hết tháng 6/2019		
5.	Tổng kinh phí thực hiện: 10.010 triệu đồng Kinh phí từ NSNN: 9.360 triệu đồng Kinh phí từ nguồn khác: 650 triệu đồng		
6.	Phương thức thực hiện nhiệm vụ: - Khoán từng phần: <input type="checkbox"/> - Khoán đến sản phẩm cuối cùng: <input type="checkbox"/>		
7.	Tình hình thực hiện các nội dung, công việc chính (theo nội dung và tiến độ ghi trong Hợp đồng nhiệm vụ)		<b>Thực hiện (đánh dấu "X" vào các cột tương ứng</b>
	<u>Theo kế hoạch trong hợp đồng</u>		

	Hoàn thành	Đang thực hiện	Chưa thực hiện
7.1. Các nội dung công việc theo kế hoạch phải hoàn thành trong kỳ báo cáo			
<p>Nội dung 1: <b>Nghiên cứu 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)</b></p> <p>1.1. Nghiên cứu tối ưu hóa các công đoạn sản xuất KN Vi thô từ chủng quốc tế <i>Salmonella typhi</i> Ty2</p> <p>1.2. Nghiên cứu cải tiến qui trình tinh chế KN Vi thô thành kháng nguyên Vi đơn tinh khiết và kiểm tra chất lượng</p> <p>1.3. Nghiên cứu khảo sát các phương pháp cho hiệu quả cao trong tinh chế KN Vi đơn thành KN Vi cộng hợp</p> <p>1.4. Khảo sát các điều kiện ảnh hưởng đến qui trình tinh chế kháng nguyên Vi đơn thành KN Vi cộng hợp</p> <p>1.5. Nghiên cứu xác định các phân tử KN Vi cộng hợp có kích thước thích hợp nhất cho phản ứng cộng hợp.</p> <p>1.6. Khảo sát, lựa chọn các phương pháp kiểm định kháng nguyên Vi cộng hợp.</p> <p>1.7. Phân tích kết quả để thiết lập tiêu chuẩn cơ sở cho KN Vi cộng hợp.</p> <p>1.8. Xây dựng qui trình tinh chế Vi cộng hợp từ Vi đơn.</p>	X		
<p>Nội dung 2: <b>Nghiên cứu tinh chế giải độc tố uốn ván đơn - GĐTUV (protein mang) thành kháng nguyên có kích thước phù hợp với cộng hợp (KN GĐTUV cộng hợp)</b></p> <p>2.1. Nghiên cứu hoàn thiện quy trình sản xuất kháng nguyên GĐTUV thô từ chủng vi khuẩn uốn ván <i>Clostridium tetani</i></p> <p>2.2. Nghiên cứu cải tiến qui trình tinh chế KN GĐTUV thô thành kháng nguyên GĐTUV đơn tinh khiết và kiểm tra chất lượng.</p> <p>2.3. Khảo sát các phương pháp cho hiệu quả cao trong tinh chế KN GĐTUV đơn thành GĐTUV cộng hợp</p> <p>2.4. Khảo sát các điều kiện ảnh hưởng đến quá trình tinh chế KN GĐTUV cộng hợp</p> <p>2.5. Nghiên cứu xác định các phân tử KN GĐTUV cộng hợp có kích thước thích hợp nhất cho phản ứng cộng hợp.</p> <p>2.6. Khảo sát, lựa chọn các phương pháp kiểm định chất lượng KN GĐTUV cộng hợp</p> <p>2.7. Phân tích kết quả để thiết lập tiêu chuẩn cơ sở cho KN GĐTUV cộng hợp</p> <p>2.8. Xây dựng qui trình tinh chế KN GĐTUV cộng hợp từ KN GĐTUV đơn</p>	X		

<p>Nội dung 3: <b><i>Nghiên cứu cộng hợp KN Vi cộng hợp và protein mang (GDTUV cộng hợp - TT) sử dụng làm vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp.</i></b></p> <p>3.1. Nghiên cứu lựa chọn nồng độ các chất hoạt hóa trong quá trình hoạt hóa protein mang.</p> <p>3.2. Khảo sát tỉ lệ các chất sử dụng trong quá trình dẫn xuất hóa protein mang</p> <p>3.3. Nghiên cứu phương pháp loại chất dư thừa trong phản ứng cộng hợp</p> <p>3.4. Khảo sát các thông số lý hóa ảnh hưởng đến hiệu xuất hoạt hóa (pH, nhiệt độ, thời gian...)</p> <p>3.5. Xây dựng qui trình hoạt hóa protein mang .</p> <p>3.6. Khảo sát nồng độ Vi và TT sử dụng trong phản ứng cộng hợp</p> <p>3.7. Khảo sát ảnh hưởng của các chất tham gia phản ứng cộng hợp (MES, EDAC, NHS) đến quá trình cộng hợp.</p> <p>3.8. Khảo sát các yếu tố dừng (khóa) phản ứng cộng hợp: tốc độ, thời gian, lưu lượng khi bơm dung dịch PB...</p> <p>3.9. Khảo sát các thông số lý hóa ảnh hưởng đến qui trình rộng hợp (pH, nhiệt độ, thời gian...)</p> <p>3.10. Xây dựng qui trình cộng hợp Vi-TT</p> <p>3.11. Nghiên cứu các phương pháp tinh chế loại protein tự do, Vi tự do và các chất dư thừa trong phản ứng cộng hợp</p> <p>3.12. Khảo sát các phương pháp nhận dạng các phân đoạn cộng hợp Vi-TT</p> <p>3.13. Khảo sát tốc độ lọc, thời gian chạy xả màng khi tinh chế bằng màng 100Kda)</p> <p>3.14. Khảo sát các thông số lý hóa trong quá trình tinh chế (đệm, pH, thời gian)</p> <p>3.15. Xây dựng qui trình tinh chế Vi-TT</p> <p>3.16. Lựa chọn các phương pháp kiểm định</p> <p>3.17. Phân tích kết quả và xây dựng qui trình kiểm định</p> <p>3.18. Thiết lập tiêu chuẩn cơ sở cho hợp chất Vi-TT sử dụng cho pha chế vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</p> <p>3.19. Đánh giá hoạt tính miễn dịch của phức hợp Vi-TT trên ĐVTN</p>	<p>X</p>		
---	----------	--	--

<p><b>Nội dung 4: <i>Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở để đánh giá chất lượng vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</i></b></p> <p>4.1. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</p> <p>4.2. Xây dựng công thức cho 1 liều vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp và qui trình pha chế vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</p> <p>4.3. Xây dựng quy trình kiểm định chất lượng vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</p>	<b>X</b>		
<p><b>Nội dung 5: <i>Nghiên cứu sản xuất các lô vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp để thẩm định qui trình</i></b></p> <p>5.1. Sản xuất các thành phần KN của vắc xin Vi cộng hợp theo tiêu chuẩn đã lựa chọn</p> <p>5.2. Cộng hợp và pha chế vắc xin TH Vi cộng hợp.</p> <p>5.3. Kiểm định VX cấp cơ sở để so sánh chất lượng giữa các lô.</p> <p>5.4. Phân tích kết quả và hiệu chỉnh các thông số.</p>	<b>X</b>		
<p><b>Nội dung 6: <i>Nghiên cứu sản xuất các lô vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp để đánh giá tính ổn định của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</i></b></p> <p>6.1. Sản xuất các thành phần kháng nguyên của vắc xin Vi cộng hợp theo các thông số đã hiệu chỉnh.</p> <p>6.2. Cộng hợp và pha chế vắc xin TH Vi cộng hợp theo các thông số đã hiệu chỉnh</p> <p>6.3. Đánh giá chất lượng VX cấp cơ sở để tham chiếu thông kê các chỉ số giữa các lô</p> <p>6.4. Kiểm định vắc xin cấp Quốc gia và thiết lập hồ sơ VX mẫu chuẩn</p> <p>6.5. Phân tích thống kê kết quả các chỉ tiêu giữa các lô để hoàn thiện qui trình</p>	<b>X</b>		
<p><b>Nội dung 7. <i>Nghiên cứu sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp dự tuyển để sử dụng cho thử nghiệm tiền lâm sàng</i></b></p> <p>7.1. Sản xuất các thành phần KN của vắc xin Vi cộng hợp theo tiêu chuẩn đã lựa chọn</p> <p>7.2. Cộng hợp và pha chế vắc xin TH Vi cộng hợp theo qui trình đã được hoàn thiện</p> <p>7.3. Kiểm định Vắc xin cấp quốc gia để làm hồ sơ gửi kiểm định quốc tế</p> <p>7.4. Kiểm định Vắc xin cấp quốc gia để làm hồ sơ gửi kiểm định quốc tế</p> <p>7.5. Kiểm định Vắc xin cấp Quốc tế (IVI) để so sánh với vắc xin mẫu chuẩn QT</p> <p>7.6. Phân tích kết quả và hiệu chỉnh các thông số</p>	<b>X</b>		x

<p><b>Nội dung 8: Thử nghiệm tiền lâm sàng vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp dự tuyển</b></p> <p>8.1. Đánh giá tính an toàn vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp dự tuyển trên động vật thí nghiệm (ĐVTN)</p> <p>8.2. Đánh giá tính sinh miễn dịch vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp dự tuyển trên động vật thí nghiệm (ĐVTN)</p> <p>8.3. Đánh giá độc tính vắc xin TH Vi cộng hợp dự tuyển trên động vật thí nghiệm</p>	X		
<p><b>Nội dung 9: Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp theo thời gian ở các nhiệt độ khác nhau (2<sup>0</sup>C- 8<sup>0</sup>C, 18<sup>0</sup>C -25<sup>0</sup>C và 37<sup>0</sup>C)</b></p> <p>9.1. Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp ở nhiệt độ 2<sup>0</sup>C- 8<sup>0</sup>C</p> <p>9.2. Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp ở nhiệt độ 18<sup>0</sup>C -25<sup>0</sup>C</p> <p>9.3. Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp ở nhiệt độ 37<sup>0</sup>C</p> <p>9.4. Phân tích, đánh giá kết quả nghiên cứu tính ổn định.</p> <p>9.5. Xây dựng quy trình bảo quản và xác định hạn sử dụng của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp do DAVAC sản xuất.</p>	X		
<p><b>Nội dung 10: Xây dựng qui trình sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp theo chuẩn GMP</b></p> <p>10.1. Xây dựng tiêu chuẩn nguyên liệu đầu cho sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</p> <p>10.2. Xây dựng hồ sơ lô cho sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp</p> <p>10.3. Hoàn thiện qui trình sản xuất VX TH Vi cộng hợp qui mô 5.000 liều lô đạt chuẩn GMP .</p>	X		
<p>7.2. Tổng nội dung, công việc phải hoàn thành từ khi ký hợp đồng đến kỳ báo cáo</p>			

7.2.1. Nội dung 1: Nghiên cứu 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)	100%		
7.2.2. Nội dung 2: Nghiên cứu tinh chế giải độc tố uốn ván đơn - GĐTUV (protein mang) thành kháng nguyên có kích thước phù hợp với cộng hợp (KN GĐTUV cộng hợp)	100%		
7.2.3. Nội dung 3: Nghiên cứu cộng hợp KN Vi cộng hợp và protein mang (GĐTUV cộng hợp - TT) sử dụng làm vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp.	100%		
7.2.4. Nội dung 4: Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở để đánh giá chất lượng vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp	100%		
7.2.5. Nội dung 5: Nghiên cứu sản xuất các lô vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp để hiệu chỉnh qui trình (thẩm định)	100%		
7.2.6. Nội dung 6: Nghiên cứu sản xuất các lô vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp để đánh giá tính ổn định của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp	100%		
7.2.7. Nội dung 7: Nghiên cứu sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp dự tuyển để sử dụng cho thử nghiệm tiền lâm sàng	90%		10%
7.2.8. Nội dung 8: Thử nghiệm tiền lâm sàng vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp dự tuyển	100%		
7.2.9. Nội dung 9 Nghiên cứu tính ổn định của vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp theo thời gian ở các nhiệt độ khác nhau (2 <sup>0</sup> C- 8 <sup>0</sup> C, 18 <sup>0</sup> C -25 <sup>0</sup> C và 37 <sup>0</sup> C)	100%		
7.2.10. Nội dung 10: Xây dựng qui trình sản xuất vắc xin Thương hàn Vi cộng hợp theo chuẩn GMP	100%		

8.	<p>Tự nhận xét và đánh giá kết quả đạt được so với yêu cầu trong kỳ báo cáo : Đánh giá các điểm chính về: <b>số lượng, chất lượng, tiến độ thực hiện và các vấn đề khác</b> (tình hình hợp tác quốc tế, phối hợp thực hiện,..)</p> <p>Về số lượng: Đã hoàn thành các công việc chính</p> <p>Về chất lượng: Tất cả các ND hoàn thành đều đạt yêu cầu theo chỉ tiêu trong Thuyết minh nhiệm vụ riêng việc kiểm định quốc tế có rất nhiều trở ngại về thủ tục, kinh phí nên có thể không thực hiện được và chỉ dừng lại ở mức KĐ cấp quốc gia.</p> <p>Tiến độ: Chưa thật sự đạt mong muốn như dự kiến, tuy nhiên nghiên cứu sản phẩm khoa học mới là một quá trình phức tạp, phụ thuộc vào các yếu tố khách quan và chủ quan... nên tiến độ được đánh giá là chậm trong đó yếu tố chủ quan là chính..</p>	
9.	<b>Tình hình sử dụng kinh phí tính đến ngày báo cáo, cụ thể: (đồng)</b>	
	<p><b>1. Nguồn từ ngân sách Nhà nước:</b></p> <p>9.1.1. Tổng kinh phí được cấp từ đầu đến hết kỳ báo cáo:  Trong đó:  + Trước kỳ báo cáo:  + Trong kỳ báo cáo:  + Kinh phí giảm trong kỳ báo cáo</p> <p>9.1.2. Kinh phí đã chi cho các nội dung, công việc đã hoàn thành trong kỳ báo cáo:  Trong đó:  + Phần kinh phí được giao khoán:  + Kinh phí không giao khoán:</p> <p><b>9.1.3. Kinh phí đã ứng chi cho các nội dung, công việc đang triển khai tạm tính trước khi nghiệm thu đề tài cấp quốc gia.</b></p> <p>9.1.4. Kinh phí chưa sử dụng:</p> <p>9.1.5. Kinh phí đã được đơn vị quản lý kinh phí kiểm tra xác nhận quyết toán từ đầu đến kỳ báo cáo:  Trong đó:  + Phần kinh phí được giao khoán:  + Kinh phí không giao khoán:</p> <p>9.1.6. Kinh phí đề nghị xác nhận quyết toán trong kỳ báo cáo:</p> <p><b>9.2. Nguồn khác:</b></p> <p>9.2.1. Kinh phí đã chi cho các nội dung, công việc đã hoàn thành trong kỳ báo cáo:</p> <p>9.2.2. Kinh phí đã ứng chi cho các nội dung, công việc đang triển khai:</p> <p>9.2.3. Kinh phí đã được đơn vị quản lý kinh phí kiểm tra xác nhận từ đầu đến kỳ báo cáo:</p>	<p>9.360.000.000</p> <p>9.327.590.000</p> <p>9.327.590.000</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>8.264.513.154</p> <p>1.809.209.758</p> <p>6.455.303.396</p> <p><b>100.000.000</b></p> <p><b>390.199.846</b></p> <p>8.264.513.154</p> <p>1.809.209.758</p> <p>6.455.303.396</p> <p>572.877.000</p> <p>654.950.110</p> <p>0</p> <p>654.950.110</p>

10.	Kinh phí mua sắm tài sản, thiết bị trong kỳ báo cáo: 3.494.150 đồng
11.	<b>Những vấn đề tồn tại cần giải quyết</b> - Việc kiểm định quốc tế có rất nhiều trở ngại về thủ tục, kinh phí nên có thể không thực hiện được và chỉ dừng lại ở mức KĐ cấp quốc gia.
12.	<b>Dự kiến những công việc cần triển khai tiếp trong kỳ tới:</b> Hoàn thành nghiệm thu cấp quốc gia
13.	<b>Kiến nghị:</b> Không

**Chủ nhiệm nhiệm vụ**  
(*Họ tên, chữ ký*)

**Thủ trưởng**  
**Tổ chức chủ trì nhiệm vụ**  
(*Họ tên, chữ ký, đóng dấu*)

**ThS. Đàm Thị Thu Ngân**

**Trần Thị Nghĩa**

**Nơi nhận:**

- Bộ Y tế (VPCTPTVXPBCN);
- Lưu BQLDA .