

# NGHIÊN CỨU TIỀN LÂM SÀNG VẮC XIN 5 TRONG 1 ĐƯỢC PHỐI HỢP THÀNH PHẦN HIB CỘNG HỢP VỚI CÁC THÀNH PHẦN BẠCH HẦU, HO GÀ, UỐN VÁN, VIÊM GAN B ĐỂ SẢN XUẤT VẮC XIN Ở QUY MÔ PHÒNG THÍ NGHIỆM

Đỗ Tuấn Đạt\*, Nguyễn Văn Cường, Lê Hoàng Long, Phạm Xuân Giang, Vũ Hồng Nga  
Công ty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1 (VABIOTECH), Hà Nội

## TÓM TẮT

Nghiên cứu tiền lâm sàng được thực hiện trên động vật thí nghiệm với mục tiêu đánh giá tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch của việc phối hợp thành phần Hib cộng hợp (PRP-TT) với các thành phần bạch hầu, uốn ván, ho gà (toàn tế bào và vô bào) và viêm gan B có trong vắc xin phối hợp 5 trong 1. Nghiên cứu được thực hiện bằng cách đánh giá 2 quy trình phối hợp kháng nguyên Hib với các kháng nguyên đơn giá bạch hầu, ho gà toàn bào, uốn ván, viêm gan B (công thức P1) và kháng nguyên Hib với các kháng nguyên đơn giá bạch hầu, ho gà vô bào, uốn ván, viêm gan B (công thức P2). Kết quả nghiên cứu cho thấy cả hai công thức pha đều đạt các tiêu chuẩn hóa lý đều nằm trong giới hạn cho phép của WHO về pH, hàm lượng formaldehyde, thimerosal, hàm lượng nhôm. Kết quả đánh giá tính an toàn trên chuột nhắt và chuột lang đều cho thấy 100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường. Các thử nghiệm công hiệu của từng thành phần kháng nguyên trên chuột nhắt đều đạt tiêu chuẩn chấp thuận của Tổ chức Y tế Thế giới. Các kết quả trong nghiên cứu này cho thấy, thành phần Hib cộng hợp do VABIOTECH sản xuất đạt tính an toàn và công hiệu và có thể dùng làm thành phần trong vắc xin phối hợp 5 trong 1.

**Từ khóa:** Hib; vắc xin phối hợp; an toàn; đáp ứng miễn dịch

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Haemophilus influenzae* type b (Hib) là vi khuẩn gây bệnh nguy hiểm làm ít nhất 3 triệu người mắc và 400 đến 700 nghìn người chết mỗi năm. Phần lớn số ca bệnh là viêm màng não và viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi. Viêm màng não do Hib luôn là một vấn đề nghiêm trọng tại các nước đang phát triển với tỷ lệ tử vong cao và có đến 20 đến 40% các trường hợp để lại di chứng lâu dài sau khi khỏi bệnh như chậm phát triển tâm thần và điếc [1]. Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu dịch tễ học về Hib đã được tiến hành tại các địa phương trên cả nước. Hib là căn nguyên của 53% các trường hợp viêm màng não nuôi cấy phát hiện vi khuẩn tại Thành phố Hồ Chí Minh, 90% số trường hợp viêm màng não mù do Hib xảy ra ở trẻ dưới 1 tuổi [2]. Một điều tra tại cộng đồng trên trẻ em cũng cho thấy 39% trẻ là người mang vi khuẩn và 68% chủng Hib phân lập được đã

kháng với ít nhất 1 loại kháng sinh [3]. Các vắc xin Hib sử dụng hiện tại trong chương trình tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam là vắc xin SII và ComBE Five (5 trong 1) chứa thành phần polysaccharide đơn thuần, ngoài ra có một số loại được tiêm dịch vụ như Quimi-Hib của CuBa và Act-Hib của Pháp sản xuất, đây đều là vắc xin Hib cộng hợp với công nghệ cộng hợp polysaccharide với giải độc tố uốn ván (PRP-T). Các nghiên cứu cho thấy đáp ứng miễn dịch sau tiêm các vắc xin Hib cộng hợp, cho thấy Hib cộng hợp PRP-T cho đáp ứng miễn dịch tốt nhất, chính vì vậy đây là công nghệ sản xuất vắc xin mà thế giới đang ưu tiên phát triển [4]. Hiện nay Việt Nam chưa có cơ sở nào sản xuất được vắc xin Hib kể cả vắc xin dạng polysaccharide đơn thuần và vắc xin cộng hợp. Vì vậy thành công trong phát triển vắc xin Hib cộng hợp sẽ là tiền đề để có thể phát triển được các dạng vắc xin phối hợp giữa vắc xin Hib với các vắc xin khác sử dụng

\*Tác giả: Đỗ Tuấn Đạt

Địa chỉ: Cty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1 (VABIOTECH)

Điện thoại: 0912 007 549

Email: dotuandat@vabiotech.com.vn

Ngày nhận bài: 16/10/2020

Ngày phản biện: 20/10/2020

Ngày đăng bài: 25/11/2020

cho trẻ em trong Chương trình tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam trong tương lai.

Đứng trước tình hình hiện nay, thị trường trong nước có nhu cầu rất cao về loại vắc xin phối hợp 5 trong 1 an toàn, ít gây phản ứng không mong muốn, giá thành phù hợp với điều kiện kinh tế ở Việt Nam. Việc nghiên cứu sản xuất thành công bán thành phẩm vắc xin Hib cộng hợp ở quy mô công nghiệp để cung cấp cho pha chế vắc xin 5 trong 1 một mặt sẽ đáp ứng nhu cầu tiêm chủng cho chương trình tiêm chủng mở rộng, mặt khác giúp Việt Nam chủ động, không lệ thuộc vào sản phẩm nước ngoài với giá thành cao là một yêu cầu cấp thiết. Hơn thế nữa, số lượng các nhà cung cấp vắc xin 5 trong 1 trên thế giới rất hạn chế, nếu VABIOTECH sản xuất thành công sẽ phục vụ công tác tiêm phòng cho trẻ em Việt Nam và tiến tới xuất khẩu khi vắc xin này của Việt Nam được cấp chứng chỉ tiền thẩm định của WHO như chỉ đạo của Thủ tướng chính phủ.

Để có cơ sở thực hiện các bước tiếp theo nhằm cung cấp vắc xin Hib cộng hợp được sản xuất tại Việt Nam cho các dự án phối trộn vắc xin phối hợp nhiều thành phần tiến tới cung cấp vắc xin phối hợp cho chương trình tiêm chủng mở rộng. VABIOTECH đã đề xuất đề tài “Nghiên cứu tiền lâm sàng vắc xin 5 trong 1 được phối trộn thành phần Hib cộng hợp với các thành phần bạch hầu, uốn ván, ho gà và viêm gan B để sản xuất vắc xin ở quy mô phòng thí nghiệm”, nhằm mục tiêu đánh giá tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch của việc phối hợp thành phần Hib cộng hợp (PRP-TT) với các thành phần bạch hầu, uốn ván, ho gà (toàn tế bào và vô bào) và viêm gan B có trong vắc xin phối hợp 5 trong 1.

## II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

Động vật thí nghiệm: Chuột lang, thỏ, chuột nhắt trắng.

### 2.2 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

*Địa điểm nghiên cứu:* Công ty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1 (VABIOTECH), Hà Nội.

*Thời gian nghiên cứu:* Từ năm 2014 đến năm 2020.

### 2.3 Vật liệu nghiên cứu

*Bán thành phẩm vắc xin viêm gan B (HepB):*

Kháng nguyên HBsAg được tái tổ hợp từ chủng tế bào nấm men Hansenular Polymorpha do Công ty TNHH MTV vắc xin và sinh phẩm số 1 sản xuất.

*Bán thành phẩm vắc xin Hib (PRP-TT):*

Kháng nguyên PRP-T do Công ty TNHH MTV Vắc xin và sinh phẩm số 1 sản xuất.

*Bán thành phẩm vắc xin D, T, wP, aP:*

Các bán thành phẩm kháng nguyên đơn giá bạch hầu (D), uốn ván (T), ho gà toàn tế bào (wP) do Viện vắc xin và sinh phẩm y tế cung cấp (IVAC) và bán thành phẩm ho gà vô bào (aP) do công ty Bionet cung cấp.

*Hóa chất, môi trường và sinh phẩm:*

Aluminium Chloride hexahydrate ( $\text{AlCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ); Sodium phosphate ( $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ ); Sodium chloride ( $\text{NaCl}$ ); Sodium carbonate Anhydrous ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ); Thymerosal ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$ ); Sulfuric acid ( $\text{HCl}$ ); Dithizone ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ ); Carbon Tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ ); Ammonia solution ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ); Nitric acid ( $\text{HNO}_3$ ); Acid acetic ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ); Sodium Acetat ( $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ); Sodium Hydroxide ( $\text{NaOH}$ ); Amonium Acetate ( $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$ ); pH buffer 7.0; pH buffer 4.01; KCl solution; ELISA kit, nước cất pha tiêm.

*Thiết bị và dụng cụ cần thiết:*

Động vật thí nghiệm: Chuột lang, thỏ, chuột nhắt trắng.

*Bộ sinh phẩm chẩn đoán ELISA:*

## 2.4 Phương pháp

Nghiên cứu tiền lâm sàng được thực hiện bằng cách phối hợp các kháng nguyên theo 2 công thức: Phối hợp kháng nguyên PRP-T với các kháng nguyên D,T,wP, HepB (Công thức pha P1) và phối hợp kháng nguyên PRP-T với các kháng nguyên D,T,aP, HepB (Công thức pha P2).

*Quy trình phối trộn kháng nguyên đơn giá D, T, wP và HBsAg, PRP-T (công thức P1):*

Nhôm photphat → Thimerosal → BTP bạch hầu → BTP uốn ván → BTP VGB → BTP ho gà toàn bào → BTP Hib. Bổ sung WFI vừa đủ để đảm bảo đủ hàm lượng mỗi kháng nguyên trong mỗi liều bán thành phẩm cuối cùng vắc xin. Hàm lượng kháng nguyên cho mỗi thành phần: Giải độc tố Bạch hầu: 25 Lf / ml; Giải độc tố Uốn ván: 2.6 Lf / ml; Vi khuẩn Ho gà: 27 U/ml; HBsAg: 20 µg/ ml; PRP-T: 20 µg/ml.

Hỗn hợp sau khi pha được đóng lọ, dán nhãn, đóng hộp và kiểm tra chất lượng.

*Quy trình phối trộn kháng nguyên đa giá D, T, aP và HBsAg, PRP-T (công thức P2):*

Nhôm photphat → Thimerosal → BTP bạch hầu → BTP uốn ván → BTP VGB → BTP ho gà vô bào → BTP Hib. Bổ sung WFI vừa đủ để đảm bảo đủ hàm lượng mỗi kháng nguyên trong mỗi liều bán thành phẩm cuối cùng vắc xin. Hàm lượng kháng nguyên cho mỗi thành phần: Giải độc tố Bạch hầu: 25 Lf / ml; Giải độc tố Uốn ván: 2.6 Lf / ml; Vi khuẩn Ho gà: 27 U/ml; HBsAg: 20 µg/ ml; PRP-T: 20 µg/ml.

Hỗn hợp sau khi pha được đóng lọ, dán nhãn, đóng hộp và kiểm tra chất lượng.

## 2.5 Đánh giá tính an toàn và công hiệu của vắc xin trên động vật thí nghiệm

*Đánh giá an toàn chung trên chuột lang:*

Liều tiêm: 5 liều tiêm/1chuột.

Đường tiêm: Phúc mạc.

Thời gian theo dõi động vật thí nghiệm là 7 ngày.

Hàng ngày theo dõi tình trạng sức khỏe và cân trọng lượng của từng chuột.

Không có chuột nào bị chết trong thời gian theo dõi.

100% sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bệnh lý và tăng cân.

*Đánh giá an toàn chung trên chuột nhắt trắng:*

Liều tiêm: 1 liều tiêm/1 chuột.

Đường tiêm: Phúc mạc.

Thời gian theo dõi động vật thí nghiệm là 7 ngày.

Hàng ngày theo dõi tình trạng sức khỏe và cân trọng lượng của từng chuột.

Không có chuột nào bị chết trong thời gian theo dõi.

100% sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bệnh lý và tăng cân.

*Đánh giá công hiệu các thành phần vắc xin:*

Bạch hầu: Căn cứ vào số chuột sống sót trong mỗi độ pha vắc xin vào ngày thứ 5 sau khi thử nghiệm, công hiệu vắc xin được xác định bằng phương pháp probit analysis. Vắc xin đạt yêu cầu về công hiệu bạch hầu nếu có không ít hơn 30 I.U trong một liều đơn vắc xin cho người với điều kiện 95% khoảng tin cậy của công hiệu tìm được nằm trong giới hạn từ 50% đến 200%, hoặc khi giới hạn cận dưới của 95% khoảng tin cậy của công hiệu  $\geq 30$  I.U trong một liều đơn vắc xin cho người.

Uốn ván: Chuột Balb/c 3 tuần tuổi, 45 chuột cho 1 mẫu thử 2 liều cách nhau 2 tuần. Thử thách 2 tuần sau liều miễn dịch thứ 2. Thử thách cho 3 nhóm chuột đã miễn dịch, mỗi nhóm 5 con, tương ứng với liều thử thách 50µl cho một chuột chứa 100 CFU, 1000 CFU hoặc 10000 CFU (độ pha  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  của stock  $10^8$ ) bằng phương pháp nhỏ vào 2 bên mũi (mỗi bên 25µl) của chuột. Thu phối từ mỗi nhóm vào các thời điểm 2h, 5 ngày và 8 ngày sau thử thách (mỗi thời điểm 5 phối). Mỗi phối được nghiền và làm thành huyền dịch đồng nhất trong 1ml

nước muối sinh lý hoặc casaminoacide 1%. Cây huyền dịch của phổi vào 1 đĩa môi trường BG. Ủ 4-5 ngày ở 36-37°C (mỗi độ pha 3 đĩa tại 3 thời điểm lấy mẫu).

Xác định số lượng CFU của từng phổi. Tính lượng CFU theo công thức:

$$m = \sum \text{CFU trên 3 đĩa BG} \times \text{độ pha loãng} / \sum \text{thể tích đã dùng.}$$

Ho gà toàn phần: Công hiệu của vắc xin ho gà trong vắc xin DTP được xác định bằng cách so sánh liều hữu hiệu 50% (ED<sub>50</sub>) của vắc xin mẫu chuẩn so với vắc xin mẫu thử. Kết quả được tính bằng phương pháp Probit analysis (phần mềm WHO program).

Ho gà vô bào: Phương pháp dựa trên sự kết hợp đặc hiệu của kháng thể chống PT với

kháng nguyên PT có trong vắc xin ho gà được giữ bởi Fetuin (PT) hoặc Heparin (FHA) gắn vào giá thể rắn của phiên ELISA. Sau đó dùng cộng hợp IgG chuột kháng thể gắn biotin để phát hiện. Kết quả được tính bằng phần mềm Kinetic Calculator (Amesham, UK).

Viêm gan B: Vắc xin được pha loãng theo các nồng độ từ 1/8 đến 1/128. Liều tiêm: 1ml/1 chuột. Theo dõi chuột sau 28 ngày và lấy máu tim và chất huyết thanh, kiểm tra anti-HBs

Hib: Tách thành phần PRP tự do ra khỏi vắc xin, xử lý mẫu bằng kiềm và axit đặc. Kiểm tra hàm lượng PRP tổng số và PRP tự do bằng cách đo hàm lượng ribitol bằng sắc ký trao đổi anion HPAEC-PAD.

### III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Kết quả kiểm định tiền lâm sàng về tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin 5 trong 1 được phối trộn theo công thức pha 1**

Thử nghiệm	Tiêu chuẩn		Loại
	WHO TRS 897 (2000)	Vabiotech	Penta0120(P1) D-T-wP-HepB- PRP-T
pH	N/A	6,0 - 7,1	6,73
Formaldehyde ( w/v%)	≤ 0,02 %	≤ 0.01 w/v%	0,0015%
Thimerosal (%)	Trong khoảng 85% - 115%	≤ 0,012	0,00834
Hàm lượng Al <sup>+++</sup> (µg/ml)	≤ 1250 µg/ml	≤ 1250 µg/ml	545,73 µg/ml
Nhận dạng D T Hep B Hib	Dương tính	Dương tính	Dương tính
An toàn chung chuột nhắt	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	Đạt
An toàn chung chuột lang	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	Đạt
An toàn đặc hiệu thành phần ho gà, bạch hầu trên chuột lang	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	Đạt
Công hiệu thành phần bạch hầu	≥ 30 IU/0,5ml	≥ 28 IU/ml	213,20 IU/ml
Công hiệu thành phần uốn ván	≥ 40 IU/0,5ml	≥ 18 IU/ml	231,37 IU/ml
Công hiệu thành phần ho gà	N/A	≥ 8 U/ml	13,08 U/ml

Thử nghiệm	Tiêu chuẩn		Loại
	WHO TRS 897 (2000)	Vabiotech	Penta0120(P1) D-T-wP-HepB- PRP-T
Công hiệu thành phần viêm gan B	N/A	Invivo: $\geq 1$ công hiệu tương quan so với mẫu chuẩn viêm gan B tái tổ hợp	1,13
		Invitro: $\geq 0,65$ công hiệu tương quan so với mẫu chuẩn viêm gan B tái tổ hợp	0,6962
Công hiệu thành phần Hib	20 $\mu\text{g/ml} \pm 20\%$	20 $\mu\text{g/ml} \pm 20\%$	19,86 $\mu\text{g/ml}$

Kết quả bảng 1 cho thấy vắc xin 5 trong 1 tiêu về lý hoá, công hiệu và tính an toàn theo được phối trộn theo công thức pha 1 đạt các chỉ tiêu chuẩn của WHO.

**Bảng 2. Kết quả kiểm định tiền lâm sàng về tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin 5 trong 1 được phối trộn theo công thức pha 2**

Thử nghiệm	Tiêu chuẩn		Kết quả
	WHO TRS 897 (2000)	Vabiotech	Penta0220(P2) D-T-aP-HepB- PRP-T
pH	N/A	6,0 - 7,1	6,24
Formaldehyde (w/v%)	$\leq 0,02\%$	$\leq 0,01$ w/v%	0,001%
Thimerosal (%)	Trong khoảng 85% - 115%	$\leq 0,012$	0,00934
Hàm lượng Al <sup>+++</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 1250$ $\mu\text{g/ml}$	$\leq 1250$ $\mu\text{g/ml}$	565,74 $\mu\text{g/ml}$
Nhân dạng D T Hep B Hib	Dương tính	Dương tính	Dương tính
An toàn chung chuột nhắt	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	Đạt
An toàn chung chuột lang	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	Đạt
An toàn đặc hiệu thành phần ho gà, bạch hầu trên chuột lang	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường	Đạt
Công hiệu thành phần bạch hầu	$\geq 30$ IU/0,5ml	$\geq 28$ IU/ml	229,20 IU/ml
Công hiệu thành phần uốn ván	$\geq 40$ IU/0,5ml	$\geq 18$ IU/ml	221,37 IU/ml
Công hiệu thành phần ho gà	N/A	$\geq 8$ U/ml	13,08 U/ml
Công hiệu thành phần viêm gan B	N/A	Invivo: $\geq 1$ công hiệu tương quan so với mẫu chuẩn viêm gan B tái tổ hợp	1,07
		Invitro: $\geq 0.65$ công hiệu tương quan so với mẫu chuẩn viêm gan B tái tổ hợp	0,7462
Công hiệu thành phần Hib	20 $\mu\text{g/ml} \pm 20\%$	20 $\mu\text{g/ml} \pm 20\%$	19,86 $\mu\text{g/ml}$

Kết quả bảng 2 cho thấy vắc xin 5 trong 1 được phối trộn theo công thức pha 2 đạt các chỉ tiêu về lý hoá, công hiệu và tính an toàn theo tiêu chuẩn của WHO.

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc sử dụng 2 công thức phối hợp PRP-T với các kháng nguyên đơn giá gồm bạch hầu, ho gà toàn bào, uốn ván, viêm gan B - công thức P1 và kháng nguyên đơn giá gồm bạch hầu, ho gà vô bào, uốn ván, viêm gan B - công thức P2 đều cho kết quả tốt về tính an toàn và đạt tiêu chuẩn chấp thuận của Tổ chức y tế thế giới, cụ thể:

Các tiêu chuẩn hóa lí đều nằm trong giới hạn cho phép của WHO (TRS 897 năm 2000) [5] bao gồm pH, hàm lượng formaldehyde, thimerosal, hàm lượng nhôm.

Các kết quả đánh giá tính an toàn trên chuột nhắt và chuột lang thể hiện ở bảng 1 và bảng 2 cho thấy cả 2 công thức phối hợp vắc xin đều cho kết quả 100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường.

An toàn đặc hiệu của ho gà và bạch hầu trên chuột lang đều cho kết quả 100% chuột sống khỏe mạnh, không có dấu hiệu bất thường.

Các thử nghiệm công hiệu của từng thành phần kháng nguyên trên chuột nhắt đều đạt tiêu chuẩn chấp thuận của Tổ chức y tế thế giới. Hàm lượng kháng nguyên cho mỗi thành phần của bán thành phẩm cuối cùng: Giải độc tố Bạch hầu: 25 Lf/ml; Giải độc tố Uốn ván: 2.6 Lf/ml; Vi khuẩn Ho gà: 27 U/ml; HBsAg: 20 µg/ml; PRP-T: 20 µg/ml.

Kết quả của nghiên cứu này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trước đây trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Ahd Hamidi năm 2014 đánh giá tính an toàn và hiệu quả sinh miễn dịch của vắc xin cộng hợp Hib được sản xuất tại Ấn Độ trên 54 cá thể chuột cho thấy không có bất thường lớn nào về tình trạng chung, sự tăng trưởng, tiêu thụ thức ăn, các giá trị huyết học, trọng lượng cơ quan và mô bệnh học [6].

Kết quả nghiên cứu của Dania Bacardí đánh giá tính an toàn của vắc xin Quimi-Hib cũng cho thấy vắc xin liên hợp tổng hợp Quimi-Hib bổ trợ nhôm phosphat không độc và không gây tác dụng phụ toàn thân. Không có thay đổi nào được quan sát thấy trong các cơ quan được nghiên cứu, chỉ có một vài trường hợp sưng tấy tại chỗ tiêm do cơ chế hoạt động của tá dược có trong công thức, tương tự như một số nghiên cứu của các tác giả khác đã được ghi nhận [7].

#### V. KẾT LUẬN

Hai công thức pha bán thành phẩm vắc xin 5 trong 1 bao gồm bạch hầu, uốn ván, ho gà (toàn tế bào - công thức P1 hay vô bào - công thức P2), viêm gan B, Hib (PRP-T) đều cho kết quả tốt trong việc tạo kháng thể bảo vệ đối với từng thành phần kháng nguyên và đáp ứng tính an toàn theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới. Không có sự khác biệt về đáp ứng miễn dịch của thành phần Hib cộng hợp khi phối trộn với các kháng nguyên khác bao gồm là kháng nguyên ho gà vô bào (aP) hoặc ho gà toàn tế bào (wP). Đây là cơ sở để khẳng định thành phần Hib cộng hợp do VABIOTECH sản xuất có đủ điều kiện có thể dùng làm thành phần để phối hợp vắc xin 5 trong 1 ở Việt Nam.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. NVI. International course on quality control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. 2008.
2. Tran TT, Le QT, Tran TN, Nguyen NT, Pedersen FK, Schlumberger M. The etiology of bacterial pneumonia and meningitis in Vietnam. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: S192-4.
3. Đặng Đức Anh. Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae và các vi rút hô hấp ở bệnh nhi dưới 5 tuổi viêm nhiễm đường hô hấp cấp tính. Đề tài Nghiên cứu khoa học cấp Bộ Y tế. 2005: 2003-2005.
4. CDC. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children-United State, 1998-2000. *MMWR.* 2002; 51: 234-237.
5. WHO. WHO Technical Report Series 897. 2000.

6. Sharma HJ. Preclinical evaluation of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine process intended for technology transfer, Hum Vaccin Immunother. 2014; 0(9): 2691-2696
7. Bacardi D, et al. Preclinical safety testing of the Quimi-Hib® vaccine adjuvanted with aluminum phosphate during product development. Biotecnologia Aplicada. 2013; 30: 118-124

## **PRECLINICAL STUDY OF 5 - IN - 1 VACCINE OF COMBINATION OF CONJUGATED HIB COMPONENT WITH DIPHTHERIA, PERTUSSIS, TETANUS, AND HEPATITIS B COMPONENTS FOR PRODUCING VACCINE AT LABORATORY SCALE**

**Do Tuan Dat, Nguyen Van Cuong, Le Hoang Long, Pham Xuan Giang, Vu Hong Nga**  
*Company for Vaccine and Biological production No1 (VABIOTECH), Hanoi*

A preclinical study was performed on animals with the aim of evaluating the safety and immunogenicity of the combination of the Hib conjugate component (PRP-TT) with the diphtheria components, tetanus, pertussis (whole cell and acellular) and hepatitis B are included in the 5-in-1 combination vaccine. The study was conducted by evaluating two kind combination protocols: the P1 formula (including Hib antigen, diphtheria monolithic antigen, whole cell pertussis, tetanus, hepatitis B and P2 formula (including Hib antigen, diphtheria monolithic antigen, acellular pertussis, tetanus, hepatitis B). The results showed that all formulas met

physical and chemical standards that were within WHO permitted limits on pH, formaldehyde, thimerosal, and aluminum content. The safety assessment results on rats showed that 100% of rats were healthy, with no abnormal signs. The effectiveness of each component antigen in rats are standard approved by the World Health Organization. The obtained results of this study is confirmed the PRP-TT ingredient, which produced by VABIOTECH is eligible to be used as an ingredient in the 5 in 1 combined vaccine.

**Keywords:** Hib; combination vaccine; safety; immunogenicity