

## CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT VACCINE PHÒNG NGỪA COVID-19

PGS.TS Cao Văn Thu\*

Khoa Dược, Trường Đại học Hòa Bình

\*Tác giả liên hệ: cvthu@daihochoabinh.edu.vn

Ngày nhận: 26/11/2021

Ngày nhận bản sửa: 15/12/2021

Ngày duyệt đăng: 20/12/2021

**Tóm tắt**

Đại dịch Covid-19 do virus Sars-Cov-2 gây ra đã gần 2 năm nhưng vẫn diễn biến phức tạp, khó lường trên thế giới và cả ở Việt Nam. Để phòng ngừa dịch bệnh Covid-19, Bộ Y tế Việt Nam đã cấp phép cho 8 vaccine phòng Covid-19, là những vaccine hiệu quả, có giá trị phục vụ tiêm chủng trong toàn quốc. Mặt khác, một số công ty cổ phần công nghệ sinh học dược phẩm, trường đại học, viện nghiên cứu, công ty khoa học công nghệ (Xem Bảng 2) cũng rất tích cực nghiên cứu phát triển, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng, tiếp nhận chuyển giao công nghệ, bào chế đóng gói 5 vaccine nhằm gia tăng nguồn cung vaccine cho đất nước cũng như tăng cường phát triển tiềm lực khoa học, công nghệ của Việt Nam. Các công nghệ nghiên cứu phát triển và sản xuất vaccine phòng Covid-19 (cả trên thế giới và Việt Nam) bao hàm cả các công nghệ kinh điển, công nghệ hiện đại và phát minh khoa học công nghệ mới nhất: vaccine virus bất hoạt, vaccine vector virus thiếu sao chép, vaccine mRNA, vaccine tiểu đơn vị protein.

**Từ khóa:** Vaccine virus bất hoạt, vaccine vector virus thiếu sao chép, vaccine mRNA, vaccine tiểu đơn vị protein

**Covid-19 Vaccine Production Technologies****Abstract**

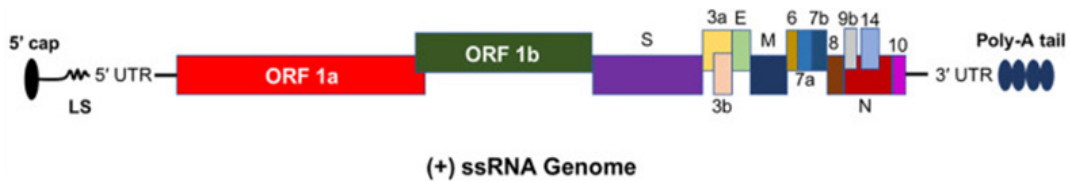
The Covid-19 pandemic caused by the Sars-Cov-2 virus has been around for nearly 2 years, but it is still complicated and unpredictable in the world and in Vietnam. To prevent the Covid-19 epidemic, the Vietnamese Ministry of Health has licensed 8 Covid-19 vaccines, which are effective and valuable vaccines for vaccination nationwide. On the other hand, a number of Biotechnology and Pharmaceutical Joint Stock companies - Universities, Research Institutes, Science and Technology Companies (See Table 2) are also active in research, development, production, clinical trials, receive technology transfer, packaging formulation of 5 vaccines to increase the supply of vaccines for the country as well as strengthen the development of science and technology potential of Vietnam. The technologies of research, development and production of vaccines against Covid-19 (both in the world and in Vietnam) include both classic technologies, modern technologies and the latest scientific and technological inventions: Vaccines Inactivated virus, replication-deficient vector vaccine, mRNA vaccine, protein subunit vaccine.

**Keywords:** Inactivated virus vaccines, replication-deficient viral vector vaccines, mRNA vaccines, protein subunit vaccines

**1. Đặt vấn đề**

Virus Sars Cov-2 gây đại dịch Covid-19 đến nay, sau gần 2 năm, vẫn tiếp tục hoành hành trên thế giới và cả ở Việt Nam. Đến ngày 25/11/2021 [1], thế giới có 259.729.146 ca nhiễm Covid-19, 5.192.246 (2,00%) ca tử vong, trong khi 234.849.679 (90,42%) bệnh nhân được chữa khỏi. Tại Việt Nam, cũng đến 25/11/2021, có 1.155.778 ca nhiễm bệnh, trong đó, có 24.243 (2,10%) ca tử vong, và có 937.261 (81,09%) người bệnh được chữa khỏi. Trong cuộc chiến chống lại dịch bệnh,

hai lĩnh vực cần chú trọng là sản xuất vaccine phòng bệnh và sản xuất thuốc trị liệu. Những nỗ lực nghiên cứu phát triển công nghệ sản xuất các vaccine phòng ngừa Covid-19, cũng như thuốc trị liệu mới để phòng, chống dịch bệnh Covid-19 có hiệu quả được các công ty dược phẩm, tổ chức khoa học - công nghệ, các nước phát triển có tiềm lực thúc đẩy hết sức mạnh mẽ. Trong bài viết này, chúng tôi mong muốn giới thiệu các công nghệ vaccine chế tạo ra các vaccine mới, hữu hiệu cho phòng ngừa Covid-19 trên thế giới (đã được cấp



**Hình 1.** Sơ đồ cấu trúc genome của virus Sars-Cov-2: Xuất hiện đầu 5' gắn mũ chụp mRNA có trình tự dẫn LS, đầu 3' có đuôi Poly A và 5' và 3' UTR, bao gồm ORF1a, ORF1b, Spike (S), ORF3a, Màng bao (E), Màng (M), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, Nucleocapsid (N) và ORF10.

**Bảng 1.** Các loại vaccine phòng Sars-Cov-2 đã được cấp phép và đang được sử dụng ở Việt Nam [4],[5]

STT	Tên vaccine	Nhà phát triển	Cấu trúc hoạt động	Ngày cấp phép
1	AZD 1222, ChAdOx1-S	OxU/Astra Zeneca, Anh	Gen protein S gắn trên vector Adeno virus tinh tinh	01/02/2021
2	Gam-COVID Vac (Sputnik-V)	Gamalaya RI, Nga	Gen protein S gắn trên vector Adeno virus người (A26/Ad5)	23/03/2021
3	BBIBP CorV (Vero-Cell)	BIBP/Sinopharm, Trung Quốc	Virus Sars-Cov-2 bất hoạt	03/06/2021
4	LNP-mRNA (BNT 162) - Comirnaty	Biontech/Fosan Pharma/ Pfizer	Sa-mRNA	16/6/2021
5	SpikeVac (LNP-Sa-mRNA-1273)	Moderna Inc., Hoa Kỳ	Sa-mRNA	28/6/2021
6	Covid-19 Vaccine Janssen-Ad26.COVID.S	Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson	Gen protein S gắn trên vector Adeno virus người Ad26	15/7/2021
7	Vaccine Hyat-Vax (Vaccine SARS COV-2 (tế bào VERO) bất hoạt)	G42 medications trading LLC (UAE)	Vaccine Vero-Cell do UAE thử nghiệm, sản xuất	10/9/2021
8	Vaccine Abdala (Protein tái tổ hợp)	Trung tâm Công nghệ sinh học và Kỹ thuật di truyền Cuba (CIGB)	Protein tái tổ hợp của vùng liên kết thụ thể (RBD) virus Sars-cov-2 với protein ACE2	17/9/2021

phép và nhập khẩu vào Việt Nam) và cả các công nghệ đang được nghiên cứu phát triển, chuyên giao ở Việt Nam.

**2. Tổng hợp, phân tích, bàn luận**

Các loại vaccine được cấp phép sử dụng và một số đang được nghiên cứu, phát triển

Hệ gen (genome) của virus Sars-Cov-2 gây đại dịch Covid-19 là một ARN sợi đơn dương ((+) ss RNA) đã được các nhà khoa học giải trình tự chứa 29.903 Nu mà cấu trúc được giới thiệu trong hình 1 [2],[3].

Đáng chú ý nhất trong genome của virus Sars-Cov-2 là vùng cấu trúc S mã hóa protein gai (S) (hay vùng liên kết thụ thể của nó (receptor binding domain-RBD) là rất quan trọng đối với một số loại vaccine đã và đang được phát triển.

Để phục vụ tiêm chủng phòng Covid-19, Bộ Y tế Việt Nam đã cấp phép sử dụng cho 8 loại vaccine để nhập khẩu và sử dụng tại Việt Nam. Bảng 1 giới thiệu các loại vaccine đã được Bộ Y tế cấp phép sử dụng tại Việt Nam.

Như vậy, Việt Nam đã cấp phép sử dụng cho các loại vaccine sau: Vaccine vector Adenovirus thiếu sao chép (AZD 1222, Sputnik V, Covid-19 Vaccine Janssen), vaccine virus Sars-Cov-2 bất hoạt (BBIBP CorV, Vaccine Hyat-Vax), vaccine mRNA (LNP-mRNA-Comirnaty, SpikeVac), và vaccine tiểu đơn vị protein (vaccine Abdala), là những vaccine thuộc các nhóm phổ biến, thông dụng và hiệu quả nhất.

Để đạt mục đích chủ động phòng

**Bảng 2.** Các loại vaccine phòng Sars-Cov-2 đang được phát triển, sản xuất ở Việt Nam [6]

STT	Tên vaccine	Nhà nghiên cứu, sản xuất	Nguyên tắc hoạt động	Giai đoạn thử nghiệm
1	Nano Covax	Công ty Nanogen/ Học viện Quân Y	Kháng nguyên protein S tái tổ hợp gắn trên nano silica	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 (tháng 3/2022 kết thúc)
2	Covivac	Viện Vaccine và sinh phẩm y tế (IVAC)	Gen mã hóa Protein S gắn trên vector virus <i>Newcastle</i> bất hoạt	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2
3	Sputnik V	Công ty Vabiotech/ Gamalaya RI/RDIF	Gen mã hóa Protein S gắn trên vector Adeno virus Ad26/ Ad5	Gia công, đóng ống, đóng gói bao bì Sputnik V
4	VBC-COVID 19-154	Arcturus Therapeutics (USA)/Công ty cổ phần công nghệ sinh học VinBiocare	Sa-mRNA	Sẽ bắt đầu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 từ tháng 12/2021 (Vingroup)
5	Protein S tái tổ hợp của SARS-Cov-2	Shionogi Corp. (Japan)/Công ty MTV Vaccine và sinh phẩm số 1 (Vabiotech)/Công ty cổ phần tiên bộ quốc tế (AIC)	Protein S tái tổ hợp của SARS-Cov-2 gắn trên vector biểu hiện <i>Baculovirus</i>	Dự kiến tháng 6/2022 sẽ hoàn tất sản xuất đưa ra thị trường

chống dịch, một số công ty, viện nghiên cứu sản xuất của Việt Nam cũng tích cực nghiên cứu phát triển vaccine phòng Covid-19. Bảng 2 giới thiệu các vaccine phòng Covid-19 đang được nghiên cứu phát triển, thử nghiệm tại Việt Nam.

Các nghiên cứu vaccine Sars-Cov-2 ở Việt Nam đã được khởi động nghiên cứu, phát triển, chuyển giao bao gồm sử dụng các vector mang các gen mã hóa protein S (Covivac, Sputnik V), vaccine protein S tái tổ hợp: Gắn nano silica (Nano Covax), protein tái tổ hợp của SARS-Cov-2 và vaccine mRNA tự khuếch đại (VBC-COVID 19-154).

#### **Các công nghệ nghiên cứu phát triển, sản xuất vaccine phòng Covid-19 hiệu quả**

*Công nghệ sản xuất các vaccine đã được cấp phép sử dụng*

Công nghệ sản xuất vaccine virus Sars-Cov-2 bất hoạt [4],[7],[8],[9]: Đây là công nghệ kinh điển sản xuất vaccine. Ở đây, công nghệ quan tâm là công nghệ sản xuất vaccine BBIBP Corv (Vero-cell). Chủng Sars-Cov-2 của Sinopharm (chủng WIV04 và số hiệu GenBank MN996528) được phân lập từ một bệnh nhân ở Bệnh viện Jinyintan, Vũ Hán, Trung Quốc. Virus được nuôi cấy trong dòng tế bào Vero - Verda reno (Tế bào biểu

mô thận khi xanh châu Phi) - đạt chuẩn để nhân giống, sản xuất trong điều kiện an toàn sinh học cao (BSL 3) và dịch nổi phía trên của tế bào bị nhiễm ly giải được bất hoạt bằng  $\beta$ -propiolactone (1: 4.000 vol / vol ở 2 đến 8 ° C) 48 giờ. Sau khi làm sạch các mảnh vụn tế bào và tiến hành siêu lọc, quá trình bất hoạt  $\beta$ -propiolactone thứ hai được thực hiện trong các điều kiện tương tự như lần bất hoạt đầu tiên. Cần chú ý ở đây là một loại vaccine kinh điển khác là virus sống giảm độc lực ít được phát triển (có 2 vaccine thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1, chưa được cấp phép) có thể do có một số nguy cơ do virus tái phục hồi.

**Công nghệ sản xuất vaccine vector virus thiếu sao chép [4][10]:** Trong công nghệ hiện đại này, *Adenovirus* - virus gây viêm kết mạc, đường hô hấp... nhẹ, được sử dụng hiệu quả nhất.

Trên cơ sở vector *Adenovirus* thiếu sao chép, bộ gen của *Adenovirus* được hệ thống di truyền ngược (reverse genetics-RG) sửa đổi, khung đọc mở (ORF) của protein S của virus Sars-Cov-2 được ghép vào genome *Adenovirus* và virus tái tổ hợp lây nhiễm được này được kích nhân lên trong các tế bào bổ sung (thường là các dòng tế bào HEK 293 (Human embryonic kidney cell- Tế bào thận

phôi người) được cải biến di truyền). Virus được giải cứu cuối cùng là *Adenovirus* biểu hiện protein gai (S) của Sars-Cov-2. Các *Adenovirus* tái tổ hợp như thế được nhân lên trong dòng tế bào thích hợp (HEK 293). Vaccine Sputnik V của Nga sử dụng vector *Adenovirus* là *Adenovirus* sero type 26 (Ad26) và *Adenovirus* sero type 5 (Ad5): Mũi vaccine thứ nhất tiêm Ad26, còn mũi thứ 2 tiêm Ad5. Vaccine Ad26.COVID.S của Janssen sử dụng *Adenovirus* sero type 26 (Ad26) cho cả hai mũi vaccine. Trong khi vaccine AZD 1222 của Astrazeneca sử dụng *Adenovirus* tinh tinh ChAdOx1-S tái tổ hợp làm vector cho 2 mũi tiêm.

Vaccine AZD 1222 của Astrazeneca là vắc-xin vector *Adenovirus* virus thiếu khả năng sao chép biểu hiện gen glycoprotein gai Sars-CoV-2 có chiều dài đầy đủ. Vaccine được sản xuất trong các tế bào thận phôi người (HEK) 293 đã được cải biến về di truyền.

Vaccine Sputnik V Ad26/Ad5 được sản xuất trong dòng tế bào HEK293 được cải biến di truyền học thích hợp.

Vaccine Ad26.COVID.S của Janssen sử dụng vector *Adenovirus* tái tổ hợp bị xóa đi gen chuyên biệt, là virus không thể nhân lên trong tế bào người và biểu hiện protein S- protein gai của virus Sars-Cov-2 nhờ gen ghép vào mã hóa protein S.

**Công nghệ vaccine mRNA [4][11][12]**

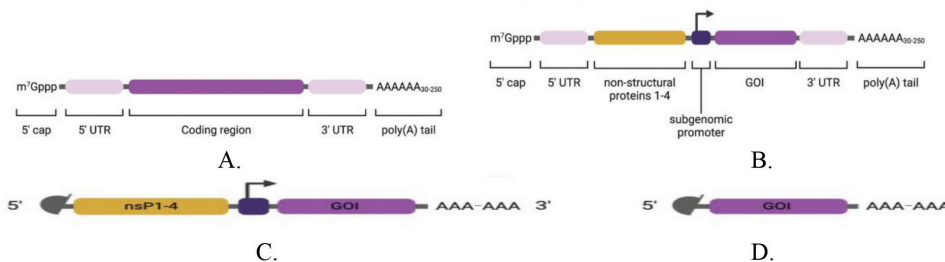
Vaccine mRNA ứng dụng trong phòng ngừa Covid-19 là thành tựu phát minh khoa học công nghệ mới nhất. Vaccine mRNA (samRNA-self-assembled mRNA) được phân loại thành hai loại: (1) không sao chép và (2) tự khuếch đại (còn được gọi là tự sao chép và bản sao). Hình 2 giới thiệu cấu trúc của

mRNA và bản sao sau 2 lần sao chép trong tế bào của mRNA tự khuếch đại.

Vaccine ARN tự khuếch đại (saARN hay sa-mRNA hay saRNA - sa-mRNA) sử dụng ARN polymerase phụ thuộc ARN (RDRP) có nguồn gốc từ virus ARN, chủ yếu là alphavirus, để khuếch đại ARN được phân phối, do đó, tăng sản xuất protein kháng nguyên. Ngoài các thành phần bình thường của mRNA, saARN chứa các khung đọc mở lớn (ORF) mã hóa các thành phần cho RDRP, bao gồm các protein không cấu trúc 1-4 (nsP1-4) và gen quan tâm (trình tự kháng nguyên) sau một promoter subgenomic (Hình 2B). NsP1, 2, 3 và 4 mã hóa các protein chịu trách nhiệm cho mũ chụp mRNA, NTPase/ Helicase/ protease, macrodomain và RDRP, tương ứng. Sau khi saRNA được phân phối đến tế bào chất, sẽ đi qua bộ máy dịch mã nội sinh trong ribosome. Sự dịch mã của chuỗi protein không cấu trúc (nsP) dẫn đến việc sản xuất các polyprotein tiền thân, tạo thành phức hợp sao chép sớm tổng hợp chuỗi âm của ARN. Sự phân cắt thêm nữa của các polyprotein tạo ra phức hợp sao chép muộn tổng hợp sợi dương của ARN bộ gen và bộ gen phụ bằng cách sử dụng sợi âm làm khuôn mẫu. Kết quả là, một bản sao của saARN tạo ra nhiều bản sao phiên mã ARN (Hình 2C,D), khắc phục sự phân phối hạn chế của tế bào trong liệu pháp điều trị mRNA *in vivo*.

Hai vaccine mRNA được Bộ Y tế Việt Nam cấp phép là LNP-mRNA (BNT 162) - Comirnaty và SpikeVac (LNP-mRNA-1273) đều là mRNA của protein S của virus Sars-Cov-2.

**Công nghệ vaccine tiểu đơn vị protein [4], [13]**



**Hình 2.** Cấu trúc mRNA: A. mRNA không sao chép, B. sa-mRNA tự khuếch đại (self-amplifying mRNA), C. Bản sao có thể tiếp tục tự khuếch đại sau 2 lần sao chép và D. Bản sao kích thích gây đáp ứng miễn dịch.

Các ứng cử viên vaccine tiểu đơn vị protein phụ thuộc vào protein S được biểu hiện hoặc chỉ đơn giản là một vùng của nó, chẳng hạn như vùng liên kết thụ thể (RBD-Receptor binding domain), hoặc các gen virus khác trong các hệ thống biểu hiện khác nhau, bao gồm các tế bào côn trùng, động vật có vú và/hoặc nấm men. Vì vậy, loại vaccine này bớt đi nhiều nhược điểm, chẳng hạn như khả năng miễn dịch chống đối, sự đảo ngược đối với độc lực, và các mối quan tâm về an toàn của sự bất hoạt virus không hoàn toàn; do đó, chúng được coi là rất an toàn sau khi tiêm vaccine. Mục tiêu miễn dịch phản ứng chủ yếu là thể dịch, thường được thúc đẩy bởi sự liên hợp với chất bổ trợ.

Vaccine Abdala được thiết kế, phát triển bởi các nhà nghiên cứu từ Trung tâm Công nghệ sinh học và Kỹ thuật di truyền Cuba (CIGB) bao gồm tiểu đơn vị vùng liên kết thụ thể đơn phân (RBD), gồm các gốc 331-530 acid amin thuộc protein S của chủng SARS-CoV-2 156 Wuhan-Hu-1, được biểu hiện trong nấm men *Pichia pastoris* ở nồng độ suất lên men 30-40 mg/L. Kháng nguyên vaccine được gắn polyhistidine để hỗ trợ quá trình tinh chế và được tinh sạch thông qua sắc ký ái lực kim loại cố định và sắc ký tương tác kỵ nước sau đó đến độ tinh khiết > 98%. Đối với các nghiên cứu trên động vật, 50 µg kháng nguyên vaccine mỗi liều được bổ sung với 0,3 mg nhôm hydroxid gel (Alhydrogel) và được phân phối trong 500 µL đệm phosphate.

*Công nghệ sản xuất các vaccine đang nghiên cứu phát triển và thử nghiệm*

#### **Công nghệ vaccine tiểu đơn vị protein**

Vaccine Nano Covax [14] được phát triển dựa trên công nghệ tiểu đơn vị protein. Domain xuyên màng của protein S (RBD) của Sars-Cov-2 bị loại bỏ, protein S được sản xuất bằng công nghệ DNA tái tổ hợp trên tế bào CHO (Chinese hamster ovary - Tế bào buồng trứng chuột hamster Trung Quốc). Vaccine protein S (RBD) tái tổ hợp được gắn trên giá thể là các hạt nano silica.

Tiếp theo là Vaccine Protein S tái tổ hợp của SARS-Cov-2 [15] do Shionogi Corp. (Nhật Bản) chuyển giao. Vaccine này sử dụng công nghệ "BEVS" (*Baculovirus* expression vector system) - Hệ thống vector biểu hiện *Baculovirus* [16]. *Baculovirus* gây bệnh trên côn trùng, vô hại với người. *Baculovirus* tái

tổ hợp chứa gen quan tâm (GOI)- gen kháng nguyên (gen mã hóa protein S) được chế tác nhờ công nghệ gen, rồi được nhân lên, sản xuất trong tế bào côn trùng như tế bào bướm đêm Sf-21. Vaccine protein tái tổ hợp này chứa protein kháng nguyên đích tinh khiết được sản xuất sử dụng thông tin di truyền từ virus và sau đó được tinh chế rồi tiến hành các thử nghiệm. Các thử nghiệm tiền lâm sàng cho tác dụng dương tính và độ an toàn tốt có kết hợp với tá dược điều chỉnh.

#### **Công nghệ vaccine vector virus**

Đối với vaccine Sputnik V do đã được đề cập ở trên, nên sẽ không được đề cập ở đây, mà chúng ta chỉ đề cập đến vaccine Covivac do Viện Vaccine và Sinh phẩm y tế (IVAC) phát triển mà thôi.

Vaccine COVIVAC [17] được phát triển bằng công nghệ vector virus, gắn gen mã hóa Protein S của virus Sars-CoV-2 lên virus cúm *Newcastle Lasota* không gây bệnh trên người. Chủng sản xuất vaccine mang mã hiệu "NDV-HXP-S" được nuôi cấy trên trứng gà có phôi. Sản phẩm vaccine COVIVAC là dạng dung dịch, toàn hạt virus tinh khiết, bất hoạt, không có chất bảo quản Merthiolate, được bảo quản ở nhiệt độ (+) 2°C đến (+) 8°C.

Bên cạnh đó, còn vaccine VBC-COVID 19-154 của Arcturus Therapeutics (USA) chuyển giao cho Công ty Cổ phần Công nghệ Sinh học VinBiocare là vaccine sa-mRNA. Như vậy tuy về số lượng vaccine đang được nghiên cứu, chuyển giao, phát triển không nhiều, nhưng những công nghệ ứng dụng rất riêng biệt, triển vọng trong thời gian sắp tới đây sẽ được cập phép.

#### **3. Kết luận**

Để phòng ngừa dịch bệnh Covid-19, Bộ Y tế Việt Nam đã cấp phép cho 8 vaccine phòng Covid-19, là những vaccine hiệu quả, có giá trị phục vụ tiêm chủng trong toàn quốc. Mặt khác một số công ty cổ phần công nghệ sinh học được phẩm, trường đại học, viện nghiên cứu, công ty khoa học công nghệ cũng rất tích cực nghiên cứu phát triển, sản xuất, thử nghiệm lâm sàng, tiếp nhận chuyển giao công nghệ, bào chế đóng gói 5 vaccine nhằm gia tăng nguồn cung vaccine cho đất nước cũng như tăng cường phát triển tiềm lực khoa học, công nghệ của Việt Nam. Các công nghệ nghiên cứu phát triển và sản xuất vaccine phòng Covid-19 bao hàm cả các công nghệ kinh điển, công nghệ

hiện đại và phát minh khoa học công nghệ mới nhất: vaccine virus bất hoạt, vaccine vector virus thiếu sao chép, vaccine mRNA, vaccine tiểu đơn vị protein. Trong tương lai không xa,

từ các nguồn cung nhập khẩu và tiềm năng trong nước, Việt Nam sẽ có đủ vaccine phòng ngừa Covid-19 hiệu quả.

### Tài liệu tham khảo

- [1]. *Worldometer Covid Live Update: last update Nov. 25,2021*
- [2]. A.A.T. Naqvi, K. Fatima, T. Mohammad, U. Fatima, I.K. Singh, A. Singh, S.M Atif, G. Hariprasad, G.M. Hasan, Md.I. Hasan (2020): Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: *Structural genomics approach, Molecular basis of disease 1866 (2020)* 165878
- [3]. Megana Rastogi, Neha Pandey, Astha Shukla, And Sunit K. Singh (2020): SARS Coronavirus-2: from genome to infectome, *Respir Res (2020)* 21: 318
- [4]. Abdou Nagy, Bader Alhatlani: An over view of current Covid-19 vaccine platforms, *Comp. & Struct. Biotechn. Journ.* 19 (2021), 2508-2517
- [5]. HCDC-Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Thành phố Hồ Chí Minh, cập nhật đến 19/9/2021: 8 loại vaccine phòng Covid-19 đã được cấp phép tại Việt Nam.
- [6]. Bộ Y tế, Công thông tin điện tử Cập nhật đến 22/9/2021: 5 loại vaccine phòng Covid-19 được nghiên cứu, sản xuất tại Việt Nam.
- [7]. Nicole C. Ammerman, Magda Beier-Sexton, Abdu F. Azad: Growth and maintenance of Vero Cell lines, *Curr Protoc Microbiol.* 2008 November APPENDIX, Appendix-4E.
- [8]. <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/sinopharm-covid-19-vaccin-bbibp-covv>.
- [9]. Hui Wang, Yuntao Zhang, ..., George Fu Gao, Wenjie Tan, Xiaoming Yang (2020): Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-Corv, with potent protection against Sars-Cov-2, *Cell*, 182, 713-721.
- [10]. WHO (1 March 2021): Background document on the AZD1222 (ChAdox1-S [recombinant]) vaccine against Covid19 developed by Oxford University and Astrazeneca
- [11]. Jeonghwan Kim, Y. Eygeris, M. Gupta, Gaurav Sahay (2021): Self assembled mRNA vaccines: *Advanced drug delivery review* 170 (2021), 83-112
- [12]. Yvette N. Lamb (2021): BNT 126b2 mRNA COVID-19 vaccine, *Drugs*, 2021 Mar 8: 1-7
- [13]. Limonta-Fernandez et al.(2021): The Sars-Cov-2 receptor-binding domain expressed in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen, July 3, 2021, *medrxiv.org*. Retrieved 23 November 2021.
- [14]. <https://nanogenpharma.com/san-pham/nanocovax-141.html>
- [15]. <https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/global/news/pdf/202/12/e-201216.pdf>
- [16]. Rachael S. Felberbaun (2015): The *Baculovirus* expression vector system: A commercial manufacturing platform for viral vaccines and gene therapy vectore, *Biothechnol. J.* 2015,10,702-714
- [17]. Weina Sun, Duong Huu Thai và các cộng sự (2021): A new castle disease virus expressing a stabilized spike protein of Sars-cov-2 induces protective immune responses, *Nature communications (2021)* 12, 6197 | <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26499-y>