

Vô trùng

Vắc xin bại liệt bất hoạt phải vô trùng (Phụ lục 15.7).

An toàn chung

Vắc xin bại liệt bất hoạt phải an toàn khi thử nghiệm trên chuột lang và chuột nhắt. Chuột khỏe mạnh và tăng trọng bình thường sau 7 ngày theo dõi (Phụ lục 15.11).

Công hiệu

Xác định nồng độ kháng nguyên D của vắc xin bại liệt bất hoạt từ chủng hoang dại: 40 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 1; 8 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 3. Với vắc xin bại liệt bất hoạt từ chủng Sabin không có tá dược: 30 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 1; 100 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 2; 100 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 3. Với vắc xin bại liệt bất hoạt từ chủng Sabin có tá dược hydroxyd nhôm: 3 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 1; 10 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 2; 10 đơn vị kháng nguyên D đối với týp 3.

Chấp nhận theo các đơn vị đăng ký của nhà sản xuất nếu chứng minh đảm bảo liều sử dụng có hiệu quả.

Protein toàn phần: Dưới 50 µg protein trên 1 liều sử dụng (Phụ lục 15.34).

Nội độc tố vi khuẩn: Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Formaldehyd tồn dư: Không được quá 0,12 mg/ml (Phụ lục 15.25).

pH

6,8 - 8,5 (Phụ lục 15.33).

Bảo quản, hạn dùng

Vắc xin bại liệt bất hoạt được bảo quản ở nhiệt độ 2 °C - 8 °C, tránh ánh sáng và không được đông băng.

Trong điều kiện bảo quản như trên, vắc xin bại liệt bất hoạt có hạn dùng là 12 tháng kể từ ngày kiểm tra công hiệu lần cuối cùng.

Nhãn

Những thông tin đối với nhãn, hộp, tờ hướng dẫn sử dụng phải đáp ứng những yêu cầu của các quy định hiện hành.

Liều tiêm, đường tiêm

Tiêm dưới da, sử dụng 0,5 ml/liều.

VẮC XIN BẠI LIỆT NHỊ LIÊN UỐNG

Vaccinum poliomyelitis perorale

Định nghĩa

Vắc xin bại liệt uống là chế phẩm dạng lỏng, được sản xuất từ các chủng virus bại liệt sống, giảm độc lực (chủng Sabin) týp 1 và týp 3, nuôi cấy trên tế bào thích hợp.

Vắc xin dạng dung dịch lỏng, trong, đổi màu khi có mặt của chỉ thị pH.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

Sản xuất

Chủng sản xuất

Chủng sản xuất được dựa trên hệ thống chủng gốc (Master seed), số đời cấy chuyển được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt. Chủng sản xuất được đánh giá yếu tố sinh miễn dịch và an toàn cho người. Chủng Sabin được bảo quản ở nhiệt độ dưới -60 °C.

Tế bào nuôi cấy

Nếu vắc xin được sản xuất từ tế bào thận khi thì khi phải được cơ quan quản lý quốc gia có thẩm quyền phê duyệt, khi có sức khỏe tốt, nuôi và theo dõi cho mục đích sản xuất vắc xin, chưa được sử dụng cho mục đích khác. Có thể sử dụng huyết thanh động vật, đồ phenol và các kháng sinh phù hợp ở nồng độ cho phép trong môi trường nuôi cấy tế bào. Không được sử dụng huyết thanh động vật trong quá trình nhân chủng virus.

Quy trình sản xuất

Quy trình sản xuất phải đạt yêu cầu của Tổ chức Y tế thế giới. Phải thực hiện các thử nghiệm kiểm định trong quá trình sản xuất ở các công đoạn: Vật liệu đầu (khi, tế bào, môi trường nuôi cấy,...), mẻ gặt đơn, bán thành phẩm trước lọc, bán thành phẩm sau lọc, vắc xin thành phẩm.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Cảm quan

Quan sát bằng mắt thường: lọ vắc xin được đóng nút kín, không có vật thể lạ. Chế phẩm dạng lỏng khi để ở nhiệt độ phòng không có màu hoặc có màu hồng, hoặc có màu theo tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất.

Nhận dạng

Khi được trung hòa bằng kháng huyết thanh bại liệt đặc hiệu ở nồng độ thích hợp, virus không có khả năng gây nhiễm trên tế bào cảm thụ.

Sử dụng phương pháp liều gây nhiễm 50 % tế bào (CCID₅₀) hoặc phương pháp khác được cơ quan quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Công hiệu

Chuẩn độ công hiệu bằng cách trung hòa týp không xác định công hiệu bằng kháng huyết thanh, pha loãng nồng độ vắc xin rồi gây nhiễm trên tế bào cảm thụ (Hep2C,...), sử dụng phương pháp liều gây nhiễm 50 % tế bào (CCID₅₀) hoặc phương pháp khác được cơ quan quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Sử dụng ít nhất 3 lọ vắc xin cho từng týp trong thử nghiệm. Thử nghiệm có giá trị khi sự chênh lệch hiệu giá của virus (theo từng týp) của ít nhất 3 lọ (hoặc nhiều hơn) không được lệch nhau quá 0,3 lg CCID₅₀.

Tiêu chuẩn:

Hiệu giá của virus týp 1 $\geq 6,0 \lg_{10}$ CCID₅₀/0,1 ml (liều).

Hiệu giá của virus týp 3 $\geq 5,5 \lg_{10}$ CCID₅₀/0,1 ml (liều).

(Đơn vị tính hiệu giá có thể sử dụng CCID₅₀, PFU, TCID₅₀,... được cơ quan quản lý quốc gia có thẩm quyền chấp nhận).

VẮC XIN BCG

Tính ổn định nhiệt

Vắc xin bại liệt uống được bảo quản 37 °C trong 48 h.

Tiêu chuẩn:

Công hiệu của vắc xin được bảo quản 37 °C trong 48 h không giảm quá 0,6 lg so với vắc xin bảo quản ở (-20 ± 5) °C (theo từng tít).

Yêu cầu và phương pháp thử như mô tả ở thử nghiệm công hiệu.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

pH

Giới hạn và phương pháp thử phải đáp ứng theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất được cơ quan quản lý quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Bảo quản, hạn dùng

Bảo quản ở nhiệt độ (-20 ± 5) °C. Sau khi tan băng một lần có thể bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, dùng trong 6 tháng. Tránh ánh sáng và tránh bị tan đông nhiều lần.

Hạn sử dụng theo đăng ký của nhà sản xuất được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Nhãn và hướng dẫn sử dụng

Theo quy định hiện hành và cần có các thông tin sau đây:

Tên chủng virus được sử dụng sản xuất;

Loại tế bào sử dụng gây nhiễm chủng virus;

Hiệu giá thấp nhất của virus;

Lượng kháng sinh còn tồn dư trong vắc xin, các chất bảo quản và hàm lượng (nếu có);

Các yếu tố tránh tiếp xúc trực tiếp với vắc xin;

Khuyến cáo đối phụ nữ mang thai và những phụ nữ sắp có thai.

Cách dùng và liều lượng

Dùng đường uống. Liều uống theo hướng dẫn của nhà sản xuất được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

VẮC XIN BCG

Vaccinum BCG cryodessicatum

Vắc xin BCG đông khô là chế phẩm vi khuẩn “Calmette” và “Guerin” sống dùng để tiêm trong da phòng bệnh lao. Vắc xin được sản xuất ở dạng đông khô và hoàn nguyên ngay trước khi dùng với dung dịch hồi chính thích hợp.

Sản xuất

Vắc xin BCG được sản xuất từ hệ thống chủng giống. Chủng được lựa chọn và bảo quản ổn định. Phương pháp sản xuất phải cho sản lượng vắc xin BCG ổn định và có khả năng gây miễn cảm đối với tuberculin cho người và bảo vệ được động vật thí nghiệm chống lại bệnh lao. Chủng sản xuất phải an toàn đối với người và động vật thí nghiệm. Vắc xin BCG được sản xuất tại Việt Nam từ chủng BCG 1173P2 - Pasteur Paris.

Chủng được nuôi trong môi trường Sauton - khoai tây, sau đó cấy chuyển sang môi trường Sauton lỏng. Sau khi gặt,

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

vi khuẩn BCG được chế thành hỗn dịch vắc xin thuần nhất và đông khô.

Vắc xin được điều chế từ canh thang phải được tách biệt khỏi chủng gốc ban đầu bằng những lần cấy chuyển và không được cấy chuyển quá 8 lần.

Chủng sản xuất

Chủng gốc phải được thiết lập và duy trì để đảm bảo tính ổn định, có khả năng gây miễn cảm đối với tuberculin cho người và chuột lang, không gây bệnh cho người và động vật thí nghiệm.

Vắc xin BCG phải được bảo quản tránh ánh sáng mặt trời: Toàn bộ quy trình sản xuất phải được thiết kế sao cho từ nuôi cấy sản xuất vắc xin đến kiểm định, bảo quản đều không tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời, tia cực tím.

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Phát hiện *Mycobacteria* gây bệnh

Chỉ được dùng những mẫu vắc xin BCG bán thành phẩm cuối cùng cho thử nghiệm này khi bảo quản ở 4 °C không quá 72 h sau khi gặt.

Thử nghiệm này thường được tiến hành trên mẫu bán thành phẩm và mẫu vắc xin BCG thành phẩm nếu cần thiết (Phụ lục 15.9).

Đậm độ vi khuẩn BCG

Có thể đo trực tiếp đậm độ vi khuẩn BCG trong huyền dịch vắc xin BCG bán thành phẩm cuối cùng bằng cách cân trọng lượng khô hoặc gián tiếp bằng cách đo mật độ quang hay độ đục của huyền dịch vi khuẩn đã được hiệu chuẩn tương ứng với trọng lượng khô.

Độ sống: Phụ lục 15.1.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Hình dạng bên ngoài và tốc độ tạo huyền dịch: Bột trắng, khô, bong, không teo; nhanh chóng tạo thành huyền dịch đồng nhất sau không quá 1 min hoàn nguyên với nước muối sinh lý.

Mật độ quang

Không quá 0,5. Đo bằng quang phổ kế ở bước sóng 490 nm, lọc màu xanh lá cây (Phụ lục 4.1).

Độ phân tán

Phụ lục 15.3.

Độ chân không

Phụ lục 15.2.

Độ ẩm tồn dư

Không quá 3 % (Phụ lục 15.35).

Vô trùng

Đạt vô trùng (Phụ lục 15.7).

Nhận dạng

Nhận dạng BCG qua kính hiển vi để khẳng định tính kháng acid của vi khuẩn và quan sát hình thái khuẩn lạc trên môi trường đặc.