

Nhãn

Theo quy định hiện hành. Cần ghi rõ tên polysaccharid (A, C, Y hoặc W135) có trong vắc xin và số mg polysaccharid có trong liều đơn dùng cho người.

VẮC XIN PHẾ CẦU

Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum

Vắc xin phế cầu (dạng polysaccharid) là chế phẩm gồm 23 kháng nguyên vỏ polysaccharid tinh khiết pha với tỷ lệ bằng nhau của các chủng phế cầu *S. pneumoniae* (gọi tắt là kháng nguyên phế cầu): 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17A hoặc 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Vắc xin phế cầu là chế phẩm dạng lỏng, trong suốt và không màu.

Sản xuất

Chủng gốc và chủng sản xuất

Sản xuất vắc xin phải dựa vào hệ chủng giống cho từng loại tít. Chủng *S. pneumoniae* dùng để sản xuất vắc xin phế cầu polysaccharid phải được cơ quan Kiểm định quốc gia chấp thuận. Mỗi chủng phải có khả năng sản sinh polysaccharid của từng tít huyết thanh tương ứng với sản lượng ổn định, đủ đáp ứng miễn dịch và an toàn cho người. Mỗi chủng gốc phải có hồ sơ chủng (nguồn gốc chủng, các kết quả kiểm tra xác định các đặc tính, sinh lý, sinh hóa, huyết thanh học và di truyền của chủng...).

Canh trường nuôi cấy chủng sản xuất phải có những đặc tính giống chủng gốc: là vi khuẩn Gram dương, không di động, không sinh nha bào, quan sát dưới kính hiển vi có hình thái điển hình của *S. pneumoniae*, phát triển thích hợp ở 37 °C, khuẩn lạc trơn có vòng tan máu alpha; bị ly giải bởi muối mật, lên men inulin, nhạy cảm với optochin, dương tính với phản ứng Quellung.

Phương pháp sản xuất phải được thẩm định để chứng minh sản phẩm đạt yêu cầu về an toàn theo tiêu chuẩn vắc xin và huyết thanh miễn dịch dùng cho người.

Nuôi cấy và gặt

Các chủng sản xuất được nuôi cấy trên môi trường không chứa các thành phần tạo tủa khi tinh chế polysaccharid, các thành phần nhóm máu hoặc các polysaccharid có phân tử lượng lớn.

Sự thuần khiết của vi khuẩn trước khi tách chiết thu polysaccharid phải được kiểm tra theo phương pháp thích hợp. Nếu có sự nhiễm tạp, canh trường nuôi cấy bị hủy bỏ.

Bán thành phẩm đơn giá

Sau khi bất hoạt bằng phenol, các polysaccharid được tách và tinh chế bằng các phương pháp như tủa phân đoạn, thủy phân bằng enzym và siêu lọc, rửa, làm khô trong điều kiện chân không sao cho có độ ẩm thích hợp cho tính ổn định của polysaccharid và được bảo quản ở điều kiện thích hợp để tránh bị ẩm. Độ ẩm tồn dư được xác định bằng cách làm khô dưới áp suất giảm hoặc nhiệt và phải đạt yêu cầu so với mẫu đối chiếu.

Polysaccharid tinh chế phải đạt các chỉ tiêu dưới đây mới được sử dụng để pha chế bán thành phẩm cuối cùng:

Nhận dạng: Dùng phương pháp huyết thanh học (khuyếch tán miễn dịch kép hoặc điện di miễn dịch); dương tính với từng kháng nguyên phế cầu.

Thành phần polysaccharid: Theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Được xác định dựa trên khối lượng khô của polysaccharid hoặc phần trăm nitrogen tổng số, phosphorus, acid uronic, hexosamin, methyl pentose và nhóm O-acetyl bằng cách sử dụng các phương pháp so màu hoặc sắc ký trao đổi ion.

Protein tạp chất: Không được quá 3,0 % so với khối lượng polysaccharid. Xác định bằng phương pháp Lowry.

Acid nucleic tạp chất: Không được quá 2,0 % so với khối lượng polysaccharid. Xác định bằng cách đo độ hấp thụ của acid nucleic ở bước sóng 260 nm hoặc phương pháp khác đã được thẩm định.

Kích thước phân tử: Theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Xác định bằng phương pháp sắc ký lọc gel hoặc sắc ký trao đổi ion. Hằng số phân bố K_D được xác định bằng cách đo sự phân bố theo kích thước phân tử của polysaccharid của đỉnh (pic) chính của đường cong phân tách.

Vô trùng: Đạt yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

Độ đặc hiệu: Không có phản ứng chéo giữa từng kháng nguyên phế cầu với tất cả các kháng huyết thanh đặc hiệu kháng các kháng nguyên phế cầu còn lại có trong vắc xin phế cầu.

Kiểm định bán thành phẩm cuối cùng

Bán thành phẩm cuối cùng được điều chế bằng cách trộn bột polysaccharid của các tít khác nhau trong điều kiện vô trùng. Hỗn hợp đồng nhất được hòa vào dung dịch đẳng trương thích hợp sao cho một liều dùng cho người chứa 25 µg từng tít polysaccharid. Bán thành phẩm cuối cùng chỉ được phép pha chế thành thành phẩm khi đạt yêu cầu sau:

Vô trùng: Đạt yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Nhận dạng: Phải dương tính với từng kháng nguyên phế cầu. Sử dụng phương pháp miễn dịch học.

Vô trùng: Đạt yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

Hàm lượng polysaccharid: Trong khoảng $\pm 30,0$ % hàm lượng polysaccharid ghi trên nhãn. Xác định hàm lượng polysaccharid của từng kháng nguyên phế cầu và hàm lượng polysaccharid tổng số bằng phương pháp miễn dịch học hay phương pháp khác đã được thẩm định.

Chất bảo quản

Chất bảo quản kháng khuẩn: Trong khoảng 85 % - 115 % hàm lượng ghi trên nhãn. Tiến hành theo phương pháp thích hợp đã được thẩm định.

Phenol: Không được quá 2,5 g/l. Xác định bằng phương pháp thích hợp.

Chất gây sốt: Đạt yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 15.12).
Tiến hành trên thỏ với liều tiêm tĩnh mạch tai thỏ là 2,5 µg mỗi kháng nguyên phế cầu/mL/kg thỏ.

An toàn không đặc hiệu: Vắc xin đạt yêu cầu về an toàn không đặc hiệu khi tất cả các chuột thử nghiệm sống sót và tăng cân sau 7 ngày theo dõi (Phụ lục 15.11).

pH: 4,5 - 7,4 (Phụ lục 15.33).

Cảm quan: Quan sát bằng mắt thường vắc xin không có dấu hiệu bất thường: Lông nứt, nắp, hàn không đạt yêu cầu, nứt, vỡ, có vật thể lạ...

Đóng gói

Phải tuân thủ theo GMP và các quy định hiện hành.

Bảo quản, hạn dùng

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Các tuyên bố về hạn sử dụng, nhiệt độ bảo quản sẽ phải dựa trên kết quả nghiên cứu về tính ổn định của vắc xin và phải được cơ quan quản lý phê chuẩn.

Nhãn

Những thông tin ghi trên nhãn, hộp, tờ hướng dẫn sử dụng phải đáp ứng các quy định hiện hành và đặc biệt phải ghi đủ các thông tin về tên, hàm lượng của mỗi polysaccharid và hàm lượng polysaccharid tổng số.

VẮC XIN PHẾ CẦU CỘNG HỢP HẤP PHỤ

Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum coniugatum adsorbatum

Vắc xin phế cầu cộng hợp hấp phụ gồm các kháng nguyên vô tinh khiết polysaccharid của các týp huyết thanh phế cầu *S. pneumoniae* (gọi tắt là kháng nguyên phế cầu), mỗi kháng nguyên phế cầu được liên kết cộng hợp riêng rẽ với một protein mang (carrier protein). Vắc xin phế cầu được hấp phụ với một chất hấp phụ hoặc tá chất phù hợp (thường được hấp phụ với nhôm phosphat). Chế phẩm ở dạng lỏng hoặc đông khô, phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

Sản xuất

Phương pháp sản xuất phải tạo ra được một vắc xin phế cầu cộng hợp đảm bảo về tính an toàn và tính sinh miễn dịch ở người. Quy trình sản xuất polysaccharid và chất mang phải dựa trên cơ sở một hệ thống chủng giống.

Phương pháp sản xuất phải được thẩm định để chứng minh sản phẩm đạt yêu cầu về an toàn theo tiêu chuẩn vắc xin và huyết thanh miễn dịch dùng cho người.

Chủng gốc và chủng sản xuất

Mỗi chủng gốc phải có hồ sơ chủng (nguồn gốc chủng, các kết quả kiểm tra xác định các đặc tính sinh lý, sinh hóa, huyết thanh học và di truyền của chủng,...).

Chủng *S. pneumoniae* dùng để sản xuất vắc xin phế cầu cộng hợp phải được cơ quan Kiểm định quốc gia chấp thuận. Mỗi chủng phải có khả năng sản sinh polysaccharid

VẮC XIN PHẾ CẦU CỘNG HỢP HẤP PHỤ

của từng týp huyết thanh tương ứng với sản lượng ổn định, đủ đáp ứng miễn dịch và an toàn cho người.

Canh trường nuôi cấy chủng sản xuất phải có những đặc tính giống chủng gốc: là vi khuẩn Gram dương, không di động, không sinh nha bào, quan sát dưới kính hiển vi có hình thái điển hình của *S. pneumoniae*, phát triển thích hợp ở 37 °C, khuẩn lạc trơn có vòng tan máu alpha; bị ly giải bởi muối mật, lên men inulin, nhạy cảm với optochin, dương tính với phản ứng Quellung.

Nuôi cấy và gặt

Các chủng sản xuất được nuôi cấy trên môi trường không chứa các thành phần tạo tủa khi tinh chế polysaccharid.

Sự thuần khiết của vi khuẩn trước khi tách chiết thu polysaccharid phải được kiểm tra theo phương pháp thích hợp như nuôi cấy trên môi trường thạch đĩa phù hợp. Nếu có sự nhiễm tạp, môi trường nuôi cấy bị hủy bỏ.

Tinh chế polysaccharid

Mỗi một týp huyết thanh *S. pneumoniae* được nuôi cấy riêng biệt trên môi trường lỏng không chứa polysaccharid khối lượng phân tử cao, nếu một trong các thành phần nuôi cấy có chứa thành phần các nhóm máu thì quy trình sản xuất phải được thẩm định để chứng minh rằng sau khi tinh chế sẽ loại bỏ được chất này.

Sau khi bất hoạt, polysaccharid được tách và tinh chế bằng các phương pháp như tủa phân đoạn, sắc ký, xử lý bằng enzym và siêu ly tâm.

Polysaccharid tinh chế phải đạt các chỉ tiêu dưới đây mới được sử dụng để pha chế bán thành phẩm cộng hợp:

Nhận dạng: Phải dương tính với từng týp kháng nguyên phế cầu. Xác định bằng phương pháp huyết thanh học hoặc quang phổ cộng hưởng từ ¹H (hoặc ¹³C).

Thành phần polysaccharid: Được xác định dựa trên khối lượng khô của polysaccharid hoặc phần trăm nitrogen tổng số, phosphorus, acid uronic, hexosamin, methyl pentose và O-acetyl nhóm bằng cách sử dụng các phương pháp so màu hoặc sắc ký trao đổi ion. Tiêu chuẩn phải được cơ quan quản lý quốc gia chấp thuận.

Độ ẩm: Nếu polysaccharid được bảo quản dưới dạng đông khô, hàm lượng ẩm phải được kiểm tra và nằm trong giới hạn tiêu chuẩn được cơ quan quản lý quốc gia chấp thuận.

Protein tạp chất: Không được quá 3,0 % so với khối lượng polysaccharid. Xác định bằng phương pháp Lowry.

Acid nucleic tạp chất: Không được quá 2,0 % so với khối lượng polysaccharid. Xác định bằng cách đo độ hấp thụ của acid nucleic ở bước sóng 260 nm hoặc phương pháp khác đã được thẩm định.

Chất gây sốt: Đạt yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 15.12). Sử dụng phương pháp xác định chất gây sốt trên thỏ.

Nội độc tố vi khuẩn: Xác định nội độc tố theo Phụ lục 13.2. Hàm lượng nội độc tố ít hơn 0,5 EU/µg polysaccharid.

Kích thước phân tử: Theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Sử dụng phương pháp sắc ký lọc gel hoặc sắc ký trao đổi ion. Hằng số phân bố K_D được xác định bằng cách đo sự phân