

VẮC XIN PHỐI HỢP SỞI VÀ RUBELLA (VẮC XIN MR)

Hình dạng bên ngoài: Bao gồm 01 lọ vắc xin sởi đông khô và 01 lọ nước hồi chính vắc xin.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Nhận dạng

Tiến hành theo phương pháp được cơ quan quản lý phê duyệt, ví dụ: trung hòa vi lượng, miễn dịch huỳnh quang, PCR,...

Tiêu chuẩn: Là virus sởi.

Vô trùng

Đạt vô trùng (Phụ lục 15.7).

Mycoplasma

Vắc xin sởi phải không có *Mycoplasma* (Phụ lục 15.36).

Trường hợp đã kiểm tra *Mycoplasma* đạt yêu cầu ở các giai đoạn trước đó thì có thể không cần kiểm tra ở giai đoạn vắc xin thành phẩm.

Công hiệu và tính ổn định nhiệt

Chuẩn độ hiệu giá và thử nghiệm tính ổn định nhiệt bằng phương pháp trung hòa vi lượng trên nuôi cấy tế bào Vero hoặc phương pháp tạo đám hoại tử PFU trên tế bào vero.

Phương pháp tạo đám hoại tử: Gây nhiễm vắc xin đã pha loãng 10^{-1} ; 10^{-2} ; 10^{-3} ; ... lên tế bào vero kín 1 lớp (phiến 6 giếng), hấp phụ ở $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ trong 60 min, phủ thạch lần 1 (không có đồ trung tính), nuôi ở $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, 5 % CO_2 trong 7 ngày, phủ thạch lần 2 ở ngày thứ 7 (có đồ trung tính), nuôi ở $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, 5 % CO_2 trong 3 ngày, đếm đám hoại tử (PFU) không bắt màu trên nền tế bào bắt màu đỏ, tính hiệu giá/0,5 ml.

Chuẩn độ hiệu giá trung hòa vi lượng: Vắc xin sởi được hồi chính và pha loãng bậc 10 từ nồng độ 10^{-1} đến 10^{-5} bằng môi trường DMEM 2 % huyết thanh bê. Sau đó cho vào mỗi giếng 0,1 ml hỗn dịch virus đã được pha loãng, 10 giếng/1 nồng độ. Cho 0,1 ml hỗn dịch tế bào Vero ($150\,000$ tế bào/ml) vào mỗi giếng, ủ ở 36°C trong 9 ngày. Kết quả được tính theo công thức Karber.

Thử nghiệm đạt khi có hiệu giá $1000\text{CCID}_{50}/0,5\text{ ml}$.

Xác định tính ổn định nhiệt: Vắc xin sởi được bảo quản ở nhiệt độ 37°C trong 1 tuần, hiệu giá vắc xin không được giảm quá 1 lg so với mẫu vắc xin sởi bảo quản ở 4°C . Thử nghiệm đạt khi mẫu ổn định nhiệt có hiệu giá lớn hơn $1000\text{CCID}_{50}/0,5\text{ ml}$.

An toàn chung

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

Độ ẩm tồn dư

Độ ẩm tồn dư của vắc xin không được quá 3 % (Phụ lục 15.35).

Albumin tồn dư: Dưới 50 ng/ml .

Bảo quản, hạn dùng

Vắc xin sởi được bảo quản ở nhiệt độ $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, tránh ánh sáng.

Trong điều kiện bảo quản như trên vắc xin sởi có hạn dùng là 24 tháng kể từ ngày kiểm tra công hiệu lần cuối cùng.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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, liều tiêm $0,5\text{ ml/liều}$.

VẮC XIN PHỐI HỢP SỞI VÀ RUBELLA (VẮC XIN MR)

Vaccinum morbillorum et rubellae vivum

Định nghĩa

Vắc xin phối hợp Sởi và Rubella là chế phẩm đông khô, được sản xuất từ chủng virus sởi, virus rubella sống, giảm độc lực, nuôi cấy trên tế bào thích hợp.

Vắc xin được hoàn nguyên với nước hồi chính ngay trước khi sử dụng, tạo thành dung dịch trong, cho màu khi có mặt của chỉ thị pH.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu dưới đây.

Sản xuất

Chủng sản xuất: Chủng sản xuất được dựa trên hệ thống chủng gốc (Master seed) virus giảm độc lực được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Tế bào sản xuất: Tế bào có nguồn gốc từ tế bào người, động vật hay dạng khác đạt tiêu chuẩn, không có tác nhân gây bệnh và được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt. Tế bào chủng gốc được bảo quản ở nhiệt độ -70°C hoặc trong nitơ lỏng.

Quy trình sản xuất và kiểm định sản xuất: Chủng virus sởi, rubella được nuôi cấy trên tế bào tiên phát hoặc tế bào từ ngân hàng tế bào trong môi trường thích hợp. Hỗn dịch virus được gặt, hột, bổ sung chất bảo quản, lọc, pha loãng, đông lọ và đông khô theo quy trình đã được phê duyệt. Phải thực hiện các thử nghiệm kiểm định trong quá trình sản xuất ở các công đoạn: Vật liệu đầu (trứng, môi trường sử dụng cho sản xuất, huyết thanh bào thai bê, trypsin tách tế bào, ...), tế bào sử dụng cho sản xuất, mẻ gặt đơn, bán thành phẩm trước lọc, bán thành phẩm sau lọc, vắc xin thành phẩm.

Các mẻ gặt đơn

Các mẻ gặt đơn từng thành phần sởi, rubella phải đáp ứng yêu cầu sau:

Từng mẻ gặt đơn được thu từ một quy trình nuôi cấy virus trên tế bào thường trực hoặc tiên phát theo phương pháp thích hợp được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt. Những mẻ gặt đơn được bảo quản ở nhiệt độ dưới -60°C cho đến khi thử nghiệm được hoàn thành. Không được sử dụng chất kháng sinh trong công đoạn này.

Các mẻ gặt đơn từng thành phần virus sởi, rubella phải được kiểm tra tính vô trùng, *Mycoplasma*, số lượng virus sống bằng các phương pháp thích hợp theo hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới, hoặc của nhà sản xuất đã được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

ĐƯỢC ĐIỀN VIỆT NAM VI

Bán thành phẩm cuối cùng

Các mẻ gặt đơn virus được hỗn lại sau khi tinh sạch và loại bỏ xác tế bào. Các chất bảo quản, tá dược hoặc nước hồi chính được cơ quan quốc gia có thẩm quyền phê duyệt mới được cho vào bán thành phẩm. Chất bảo quản không được làm ảnh hưởng đến tính an toàn và hiệu lực của sản phẩm. Các bán thành phẩm có thể pha loãng khi cần thiết và được đóng thành lọ, rồi đông khô. Không bổ sung chất kháng sinh trong giai đoạn này.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

BSA tồn dư

Định lượng BSA tồn dư (Phụ lục 15.45) bằng phương pháp ELISA.

Tiêu chuẩn chấp nhận: Không được quá 50 ng/liều.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Chỉ những vắc xin thành phẩm cuối cùng đạt yêu cầu các thử nghiệm dưới đây mới được sử dụng trên người. Thử nghiệm xác định BSA tồn dư có thể không yêu cầu nếu đã thực hiện và đạt yêu cầu đối với vắc xin bán thành phẩm cuối cùng.

Nhận dạng

Vắc xin có chứa virus sởi và rubella.

Sử dụng phương pháp liều gây nhiễm 50 % tế bào (CCID₅₀) hoặc phương pháp khác (RT-PCR, qPCR....) đã được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Phương pháp liều gây nhiễm 50 % tế bào (CCID₅₀): Thử trên tế bào Vero (đối với virus sởi), tế bào RK-13 (đối với virus rubella). Sau khi pha loãng kháng nguyên, kháng thể ở hàm lượng phù hợp, dùng quy trình phù hợp để kết hợp rồi gây nhiễm trên tế bào. Vắc xin chứa đúng virus sởi, rubella khi tế bào Vero và tế bào RK-13 không bị hủy hoại bởi các virus trên.

Công hiệu

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

Tiêu chuẩn:

Hiệu giá của virus sởi $\geq 3,0$ lg PFU/0,5 ml (liều).

Hiệu giá của virus rubella $\geq 3,0$ lg PFU/0,5 ml (liều).

Dùng ít nhất 3 lọ vắc xin (0,5 ml hoặc 0,7 ml) để kiểm tra hiệu giá cho mỗi thành phần virus sởi, rubella.

Thử nghiệm có giá trị khi sự chênh lệch hiệu giá giữa các lọ không được quá 0,3 lg. Công hiệu của mẫu chuẩn xác định không vượt quá 0,5 lg so với nhãn.

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

Tính ổn định nhiệt

Vắc xin MR bảo quản ở 37 °C trong 7 ngày.

Tiêu chuẩn chấp nhận:

Hiệu giá của mỗi thành phần không được giảm quá 1,0 lg so với vắc xin quản ở 2 - 8 °C.

VẮC XIN SỞI, QUAI BỊ VÀ RUBELLA (VẮC XIN MMR)

Yêu cầu và phương pháp thử theo hướng dẫn tại phần Công hiệu.

An toàn chung

Đạt yêu cầu (Phụ lục 15.11).

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Độ ẩm tồn dư

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 15.35).

Cảm quan

Quan sát bằng mắt thường: Lọ vắc xin được đóng nút chặt chẽ, không có vật thể lạ. Sau khi hoàn nguyên với nước hồi chính được dung dịch trong, không màu và thời gian hoàn nguyên theo tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất đã được phê duyệt.

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 8 °C, tránh ánh sáng. Hạn sử dụng theo đăng ký của nhà sản xuất được cơ Quan gia có thẩm quyền phê duyệt.

Cách dùng, liều dùng

Tiêm dưới da, liều 0,5 ml hoặc 0,7 ml theo khuyến cáo của nhà sản xuất được cơ quan có thẩm quyền phê duyệt.

Nên tiêm vắc xin trước khi dự định có thai ít nhất hai tháng. Không nên tiêm vắc xin đối với phụ nữ mang thai.

Ghi nhãn, hướng dẫn sử dụng

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

Tên chủng virus được sử dụng trong 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, chất bảo quản và liều lượng (nếu có);

Bảo quản trong điều kiện tránh ánh sáng (vắc xin chưa hoàn nguyên và sau khi hoàn nguyên);

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

Lượng nước hồi chính để hoàn nguyên vắc xin.

VẮC XIN SỞI, QUAI BỊ VÀ RUBELLA

(VẮC XIN MMR)

Vaccinum morbillorum, parotitidis et rubellae vivum

Vắc xin phối hợp sởi, quai bị và rubella là chế phẩm đông khô được sản xuất từ chủng virus sởi, quai bị và rubella sống, giảm độc lực thích hợp.

Vắc xin được hoàn nguyên với dung dịch hồi chính ngay trước khi sử dụng tạo thành dung dịch trong suốt, đổi màu khi có mặt của chỉ thị pH.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu dưới đây:

Sản xuất

Chủng sản xuất

Sản xuất được dựa trên hệ thống chủng gốc virus giảm độc lực được phê chuẩn bởi cơ quan Kiểm định quốc gia.