

VẮC XIN ROTA SỐNG GIẢM ĐỘC LỰC (UÔNG)

Khuyến cáo: Có thể sử dụng phương pháp PCR để xác định sự có mặt của *Mycoplasma* trong vắc xin quai bị.

Ovalbumin

Nếu vắc xin được sản xuất từ phôi gà hoặc chim, hàm lượng ovalbumin phải không được quá 1 µg ovalbumin/liều đơn cho người, xác định hàm lượng này theo phương pháp hóa miễn dịch.

Albumin tồn dư

Nhỏ hơn 50 ng/liều đơn dùng cho người. Xác định bằng phương pháp hóa miễn dịch thích hợp.

Bảo quản

Vắc xin quai bị được bảo quản ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng.

Nhãn

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 cho sản xuất;

Hiệu giá thấp nhất của virus;

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

Bảo quản vắc xin trong điều kiện tránh ánh sáng;

Các yếu tố phải tránh tiếp xúc trực tiếp với vắc xin.

Cách dùng, liều dùng

Tiêm dưới da, liều 0,5 ml hoặc 0,7 ml (theo quy định của nhà sản xuất).

VẮC XIN ROTA SỐNG GIẢM ĐỘC LỰC (UÔNG)

Vaccinum rotaviri vivum perorale

Vắc xin rota sống giảm độc lực (uông) là chế phẩm chứa virus Rota sống, giảm độc lực, dạng lỏng hoặc đông khô. Chế phẩm đông khô sau khi được hồi chính với dung dịch hồi chính tạo thành dung dịch cho màu khi có mặt của chỉ thị pH.

Sản xuất

Chủng sản xuất

Sản xuất phải dựa trên hệ thống chủng giống. Số đời từ chủng gốc cây chuyên sang vắc xin thành phẩm cuối cùng phải ít hơn số đời từ chủng gốc cây chuyên sang vắc xin thử nghiệm lâm sàng, nếu không có quy định khác và phải được cơ quan Kiểm định quốc gia chấp thuận. Chủng phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới âm 60 °C (-60 °C) nếu ở dạng không đông khô và dưới âm 20 °C (-20 °C) nếu ở dạng đông khô.

Tế bào sản xuất

Tế bào dùng cho sản xuất vắc xin phải đạt các yêu cầu quy định của Tổ chức Y tế Thế giới. Có thể sử dụng huyết thanh động vật trong môi trường nuôi cấy tế bào, nhưng trong môi trường duy trì tế bào khi nhân virus không được có protein. Có thể có đồ phenol và các kháng sinh phù hợp ở nồng độ cho phép trong môi trường nuôi cấy tế bào.

ĐƯỢC DIỄN VIỆT NAM VI

Quy trình sản xuất và kiểm định sản xuất

Quy trình sản xuất phải tuân thủ theo hướng dẫn 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 nguồn (tế bào, môi trường nuôi cấy,...); mẻ gặt đơn, bán thành phẩm trước ly tâm, trước lọc, bán thành phẩm sau lọc, vắc xin thành phẩm. Vắc xin phải đạt những yêu cầu đã ghi trong chuyên luận vắc xin dùng cho người và chỉ được cho phép sử dụng sau khi đạt được các yêu cầu sản xuất và kiểm định trong quá trình sản xuất, đồng thời đạt các yêu cầu dưới đây.

Sự nhân virus, các mẻ gặt đơn tít

Tế bào sử dụng và quá trình nuôi cấy thực hiện trong điều kiện vô trùng. Huyết thanh và trypsin sử dụng không được chứa các yếu tố ngoại lai. Huyết thanh động vật được sử dụng trong môi trường phát triển hoặc môi trường duy trì để nuôi cấy tế bào; trong quá trình nhân lên của virus, bắt buộc môi trường không có huyết thanh. Môi trường nuôi cấy tế bào có thể chứa một lượng đồ phenol và kháng sinh thích hợp. Điều kiện lý tưởng là môi trường nuôi cấy không chứa kháng sinh.

Cất giữ virus trung gian trong quá trình nuôi cấy ở nhiệt độ dưới âm 60 °C (dưới -60 °C).

Gây nhiễm virus, kiểm tra các điều kiện nhận dạng, vô trùng và nồng độ virus. Thu hoạch các mẻ gặt đơn tít.

Các mẻ gặt đơn tít phải tuân theo các tiêu chuẩn để làm tinh sạch các mẻ gặt đơn tít.

Yêu cầu kiểm tra các thử nghiệm nhận dạng, vô trùng, nồng độ virus và các yếu tố ngoại lai.

Tinh sạch các mẻ gặt đơn, các tiêu chí kiểm tra mẻ gặt đơn

Tinh sạch các mẻ gặt đơn từ các mẻ gặt đơn tít đã tinh sạch. Các mẻ gặt đơn tít được lọc để loại bỏ các mảnh vỡ tế bào. Chỉ những mẻ gặt đơn tít tinh sạch theo tiêu chuẩn mới được sử dụng làm bán thành phẩm vắc xin.

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

Nồng độ virus: Được xác định bằng phương pháp trên tế bào gây nhiễm và phương pháp PCR.

ADN tồn dư: Tối đa 100 µg ADN/liều đơn dùng cho người (đối với virus nuôi cấy trên tế bào sống).

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Bán thành phẩm cuối cùng được chuẩn bị từ một hoặc nhiều mẻ gặt đơn đã tinh sạch chứa nhiều hơn 1 tít virus. Thêm chất ổn định thích hợp.

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

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Cảm quan

Mỗi loạt vắc xin thành phẩm sau khi sản xuất đều phải được kiểm tra bằng cảm quan đối với từng đơn vị đóng gói nhỏ nhất để đảm bảo: không có vật lạ trong lọ vắc xin; nắp hay nút phải chặt và đảm bảo tính nguyên vẹn. Trong quá trình kiểm tra, cần loại bỏ lọ vắc xin nếu thấy không đạt yêu cầu.

Nhận dạng

Virus vắc xin được đóng trong lọ vắc xin thành phẩm phải được nhận dạng là virus rota, đối với vắc xin rota đa giá thì cần nhận dạng mỗi týp virus bằng phương pháp phù hợp. Các phương pháp như trung hòa tạo đám hoại tử, kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang phù hợp cho nhận dạng sự có mặt của virus rota khi sử dụng kháng huyết thanh đa dòng đặc hiệu. Kỹ thuật RT-PCR cũng có thể được sử dụng.

Vô trùng

Đáp ứng yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

pH

pH của loạt vắc xin thành phẩm được kiểm tra sau khi hỗn các lọ vắc xin thành phẩm đạt được giới hạn thể tích phù hợp để đo pH. Trong trường hợp là vắc xin đông khô, pH được đo sau khi hồi chỉnh vắc xin với dung dịch hồi chỉnh kèm theo. pH của vắc xin phải nằm trong khoảng giới hạn đã đăng ký.

Độ ẩm

Độ ẩm tồn dư của vắc xin dưới dạng đông khô không được quá 3,0 % (Phụ lục 15.35).

Công hiệu

Hiệu giá của vắc xin thành phẩm được xác định riêng biệt đối với tối thiểu 3 lọ vắc xin.

Phương pháp định lượng qPCR phù hợp được sử dụng, tính theo đơn vị IU/ml hoặc phương pháp khác đã được cơ quan quản lý phê duyệt.

Sử dụng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang hoặc kỹ thuật tạo đám hoại tử trên tế bào MA-104, hoặc Vero hoặc những tế bào nhạy cảm khác để xác định hiệu giá. Kết quả được tính bằng FFU/liều hoặc PFU/ml. Hiệu giá của vắc xin cũng có thể được xác định bằng phương pháp vi lượng trên tế bào thích hợp, kết quả được tính theo đơn vị CCID₅₀/liều.

Vắc xin đông khô được hồi chỉnh với dung dịch pha loãng kèm theo để xác định hiệu giá virus.

Một giới hạn về hiệu giá đối với liều vắc xin sử dụng cần được nhà sản xuất thiết lập sau khi đã được chứng minh qua thử nghiệm lâm sàng về tính an toàn và đáp ứng miễn dịch của vắc xin trên người. Các chỉ tiêu kỹ thuật về hiệu giá tối thiểu đối với 1 liều sử dụng cần được xác định cụ thể và được sự chấp thuận của cơ quan thẩm quyền quốc gia.

Công hiệu của vắc xin phải đạt yêu cầu tối thiểu theo hàm lượng ghi trên nhãn.

Thử nghiệm tính ổn định nhiệt

Xác định hiệu giá virus trên liều sử dụng khi để vắc xin ở nhiệt độ bảo quản theo quy định và để vắc xin ở nhiệt độ tăng cường. Mức độ hiệu giá giảm tối đa cho phép trong quá trình thử nghiệm tính ổn định nhiệt được xác nhận dựa trên kinh nghiệm của nhà sản xuất đã đăng ký và được phê chuẩn bởi cơ quan có thẩm quyền. Đối với vắc xin đa giá, nếu không có sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu giá giữa các serotype thì mức độ giảm hiệu giá có thể căn cứ vào hiệu giá tổng.

Khuyến cáo: Đối với vắc xin đông khô thì hiệu giá của vắc xin để ở 37 °C trong 7 ngày không được giảm quá 0,5 lg CCID₅₀ so với vắc xin bảo quản ở 2 °C đến 8 °C, đồng thời phải đạt điều kiện hiệu giá vắc xin ổn định nhiệt phải đạt tối thiểu 10^{6,6} CCID₅₀/liều.

Có thể sử dụng đơn vị PFU, FFU.

Bảo quản

Vắc xin được bảo quản ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Hạn dùng

Theo sự chấp thuận của cơ quan kiểm định quốc gia.

Nhãn

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

Nước hồi chỉnh

Nước hồi chỉnh được sản xuất theo tiêu chuẩn GMP được cơ quan kiểm định quốc gia phê duyệt.

VẮC XIN RUBELLA

Vaccinum rubellae vivum

Vắc xin rubella là một chế phẩm chứa virus rubella sống, giảm độc lực, dạng đông khô; được sản xuất từ các virus phát triển trên dòng tế bào thích hợp.

Hoàn nguyên vắc xin ngay trước khi sử dụng bằng nước hồi chỉnh như đã ghi trên nhãn, được dung dịch trong, có thể có màu nếu có chất 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 duyệt bởi Cơ quan Kiểm định quốc gia. Chủng virus rubella dùng để sản xuất vắc xin sẽ phải được xác định bằng hồ sơ ghi chép lịch sử chủng bao gồm những thông tin về chủng gốc và các đời nhân lên tiếp theo của chủng này. Chủng sản xuất được bảo quản ở dạng đông khô trong điều kiện nhiệt độ dưới âm 20 °C (-20 °C); nếu không đông khô phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới âm 60 °C (-60 °C) và được giám sát chặt chẽ nhiệt độ trong quá trình bảo quản.

Chủng sản xuất phải tuân thủ các điều kiện dưới đây:

Nhận dạng:

Các lô chủng gốc và chủng sản xuất phải được nhận dạng virus rubella bằng phương pháp trung hòa với kháng huyết thanh đặc hiệu rubella trên nuôi cấy tế bào hoặc nhận dạng bằng phương pháp RT-PCR.

Hàm lượng virus:

Hàm lượng virus của các lô chủng gốc và chủng sản xuất phải được kiểm tra để đảm bảo tính ổn định của sản xuất.

Các yếu tố ngoại lai:

Lô chủng sản xuất phải tuân thủ các yêu cầu đối với đối với các lô chủng sản xuất vắc xin, không được có các yếu tố ngoại lai.