

Tiêu chuẩn: Vắc xin đạt yêu cầu khi tế bào RK-13 không bị hủy hoại ở giếng chứa vắc xin, giống như mẫu chứng âm.

Nhận dạng bằng phương pháp RT-PCR

Dùng môi đặc hiệu cho virus rubella.

Có thông tin chi tiết về đoạn môi này.

Thử nghiệm bao gồm mẫu thử và chứng âm.

Tiêu chuẩn: Vắc xin đạt yêu cầu khi sản phẩm RT-PCR có băng kích cỡ (size) đúng.

Khuyến cáo:

Có thể dùng cặp môi như sau:

Môi xuôi: 5'-CAA CAC GCC GCA CGG ACA AC-3'.

Môi ngược: 5'-CCA CAA GCC GCG AGC AGT CA-3'.

Kích thước: 185 bp.

Chu trình nhiệt/thời gian:

50 °C/30 min;

95 °C/thời gian (theo hướng dẫn của bộ kit RT-PCR);

94 °C/1 min

60 °C/1 min

72 °C/1 min

} 35 chu kỳ;

72 °C/10 min

4 °C/đến khi điện di.

Hiệu giá vắc xin

Sử dụng phương pháp đã được cơ quan quản lý phê duyệt. Các đơn vị chấp thuận là CCID₅₀, PFU,...

Tiêu chuẩn:

Hiệu giá virus của vắc xin rubella cần kiểm tra không được nhỏ hơn lượng ghi trên nhãn. Hiệu giá virus tối thiểu ghi trên nhãn không được nhỏ hơn 3,0 lg CCID₅₀ hoặc PFU đối với một liều đơn cho người.

Tính ổn định nhiệt

Thử nghiệm tính ổn định của vắc xin rubella được tiến hành bằng cách so sánh hiệu giá của mẫu vắc xin cần kiểm tra được ủ ở 37 °C với mẫu được ủ ở (5 ± 3) °C, trong 7 ngày.

Tiêu chuẩn: Tính ổn định nhiệt của vắc xin đạt yêu cầu khi hiệu giá virus của vắc xin mẫu được ủ ở 37 °C không giảm quá 1lg so với vắc xin mẫu ủ ở (5 ± 3) °C. Hiệu giá thấp nhất không được nhỏ hơn lg10³ CCID₅₀/0,5 ml hoặc PFU/0,5 ml (1 liều đơn dùng cho người).

An toàn chung (Phụ lục 15.11)

Vắc xin rubella phải an toàn khi thử nghiệm trên chuột lang và chuột nhắt.

Tiêu chuẩn chấp thuận: Chuột phải khỏe mạnh và tăng trọng bình thường sau 7 ngày theo dõi.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Độ ẩm

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 15.35).

Cảm quan

Đạt yêu cầu theo đăng ký của nhà sản xuất.

Mycoplasma

Không được có *Mycoplasma* (Phụ lục 15.36).

Khuyến cáo: Có thể dùng phương pháp nuôi cấy trực tiếp hoặc PCR để phát hiện *Mycoplasma* trong vắc xin.

Albumin tồn dư

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

Bảo quản

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 như sau:

Tên chủng virus được sử dụng sản xuất;

Loại tế bào sử dụng cho sản xuất;

Nồng độ thấp nhất của virus;

Lượng kháng sinh còn tồn dư trong vắc xin, các chất bảo

quản và liều lượng của chúng (nếu có);

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

Chú ý: Vắc xin quai bị nhạy cảm với ánh sáng, vì vậy phải bảo quản tránh ánh sáng đối với vắc xin đông khô và vắc xin đã hoàn nguyên.

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.

Cách dùng, liều dùng

Tiêm dưới da, liều 0,5 ml.

VẮC XIN SỞI

Vaccinum morbillorum vivum

Vắc xin sởi là chế phẩm chứa virus sởi sống giảm độc lực, đông khô, được phát triển trên nuôi cấy tế bào thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây.

Sản xuất

Chủng sản xuất: Sản xuất được dựa trên hệ thống chủng giống gốc (Master seed) virus giảm độc lực được phê chuẩn bởi Viện Kiểm định quốc gia, chủng được bảo quản ở nhiệt độ dưới âm 60 °C (-60 °C) ở dạng không đông khô và dưới âm 20 °C (-20 °C) ở dạng đông khô.

Tế bào sản xuất: Sử dụng ngân hàng tế bào sản xuất hoặc từ tế bào phôi gà có nguồn gốc từ trứng gà không có tác nhân gây bệnh (SPF). Tế bào dùng cho sản xuất vắc xin phải đạt các yêu cầu theo quy định của Tổ chức Y tế Thế giới.

Quy trình sản xuất và kiểm định sản xuất: Chủng virus sởi được phát triển trên tế bào phôi gà hoặc tế bào từ ngân hàng tế bào sử dụng môi trường phù hợp. Hỗn dịch virus được gặt, hện, bổ sung chất bảo quản, lọc, pha loãng và đông khô theo quy trình đã được phê chuẩn. Trong quá trình sản xuất, tất cả các khâu đều được kiểm tra từ nguyên liệu nguồn (trứng gà, môi trường sử dụng cho sản xuất, huyết thanh bê, trypsin tách tế bào...); tế bào sử dụng cho sản xuất, vắc xin bán thành phẩm, vắc xin bán thành phẩm cuối cùng, vắc xin thành phẩm.

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, đóng 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.