

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.

Tế bào sản xuất

Sử dụng tế bào sản xuất từ ngân hàng tế bào có nguồn gốc từ người, động vật hay dạng khác; không có tác nhân gây bệnh đặc hiệu (SPF) và được cơ quan Kiểm định quốc gia phê chuẩn. Tế bào chủng gốc và tế bào sản xuất được bảo quản ở dạng đông băng âm 70 °C (-70 °C) hoặc trong nitrogen lỏng.

Quy trình sản xuất và kiểm định sản xuất

Chủng virus sởi, quai bị, rubella được nuôi cấy trên tế bào phôi hoặc tế bào từ ngân hàng tế bào trong môi trường thích hợp. Hỗn dịch virus được gặt, hỗn, bổ sung chất bảo quản, lọc, pha loãng, đóng lọ 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, 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, loạt hỗn dịch virus hỗn, vắc xin bán thành phẩm trung gian, vắc xin bán thành phẩm cuối cùng, ... được kiểm tra tác nhân ngoại lai, kiểm tra nồng độ virus, kiểm tra tính vô trùng.

Các mẻ gặt đơn

Các mẻ gặt đơn từng thành phần sởi, quai bị, rubella phải đảm bảo các yếu tố như sau:

Dịch lỏng virus phải được thu theo phương pháp thích hợp mà cơ quan kiểm định quốc gia cho phép. Từng mẻ gặt đơn được thu từ một quy trình nuôi cấy virus trên tế bào liên tục. Những mẻ gặt đơn được sử dụng một phần hoặc tất cả, được làm ổn định và cất giữ ở nhiệt độ dưới -60 °C cho đến khi thử nghiệm được hoàn thành. Không được sử dụng chất kháng sinh trong quy trình này.

Các mẻ gặt đơn từng thành phần virus sởi, quai bị, rubella phải được kiểm tra tính vô trùng (Phụ lục 15.7), kiểm tra *Mycoplasma* bằng phương pháp đã được cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn và kiểm tra nồng độ virus sống bằng phương pháp chuẩn độ trên tế bào thích hợp.

Kiểm định vắc xin 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 được hoặc dung dịch pha loãng (dung dịch hồi chính) được cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn mới được cho vào bán thành phẩm. Những chất bảo quản này không làm ảnh hưởng đến tính an toàn và hiệu lực của sản phẩm. Thành phần các bán thành phẩm riêng rẽ của sởi, quai bị, rubella được trộn lẫn theo nồng độ nhất định và có thể pha loãng khi cần thiết. Bán thành phẩm cuối cùng được đưa vào đóng ống và đông khô. Bán thành phẩm cuối cùng đảm bảo không có chất kháng sinh.

Vô trùng

Mỗi vắc xin bán thành phẩm phải đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Kiểm định vắc xin thành phẩm cuối cùng

Nhận dạng

Sử dụng phương pháp trung hòa vi lượng: Dùng kháng thể đặc hiệu để trung hòa với từng loại virus sởi, quai bị, rubella trong vắc xin. Thử trên tế bào Vero (đối với virus sởi, quai bị), tế bào RK-13 (đối với virus rubella). Sau khi pha loãng kháng nguyên, kháng thể đến nồng độ phù hợp và dùng quy trình thích hợp để trung hòa rồi gây nhiễm trên tế bào. Vắc xin chứa đúng virus sởi, quai bị, rubella khi không có dấu hiệu tế bào bị hủy hoại tại các giếng gây nhiễm các virus trên.

Có thể sử dụng phương pháp khác là phương pháp RT-PCR, dùng đoạn gen đặc hiệu của từng loại virus để nhận biết từng thành phần.

Công hiệu

Sử dụng phương pháp trung hòa vi lượng (trung hòa 2 thành phần để xác định thành phần còn lại) trên các loại tế bào xác định hoặc có thể sử dụng phương pháp khác được cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Tiêu chuẩn chấp thuận:

Hiệu giá của vắc xin sởi $\geq 3,0 \lg \text{CCID}_{50} / \text{liều}$.

Hiệu giá của vắc xin quai bị $\geq 3,7 \lg \text{CCID}_{50} / \text{liều}$.

Hiệu giá của vắc xin rubella $\geq 3,0 \lg \text{CCID}_{50} / \text{liều}$.

(Liều vắc xin đăng ký của nhà sản xuất là 0,5 ml hoặc 0,7 ml).

Sử dụng ít nhất 3 lọ vắc xin riêng rẽ để kiểm tra công hiệu cho từng thành phần.

Thử nghiệm có giá trị khi đáp ứng yêu cầu: Sự chênh lệch hiệu giá của ít nhất 3 lọ vắc xin (hoặc nhiều hơn) được kiểm tra không được quá $0,5 \lg \text{CCID}_{50}$.

(Đơn vị tính công hiệu có thể sử dụng CCID_{50} , PFU, TCID_{50} ,... được cơ quan kiểm định quốc gia chấp thuận).

Tính ổn định nhiệt

Vắc xin MMR được bảo quản 37 °C trong 7 ngày. Xác định hiệu giá. So sánh với mẫu vắc xin được bảo quản ở 2 °C đến 8 °C.

Tiêu chuẩn:

Vắc xin đạt yêu cầu khi có hiệu giá đạt tiêu chuẩn tối thiểu trên liều tiêm như sau:

Hiệu giá của vắc xin sởi $\geq 3,0 \lg \text{CCID}_{50} / \text{liều}$.

Hiệu giá của vắc xin quai bị $\geq 3,7 \lg \text{CCID}_{50} / \text{liều}$.

Hiệu giá của vắc xin rubella $\geq 3,0 \lg \text{CCID}_{50} / \text{liều}$.

Chênh lệch hiệu giá với mẫu thử bảo quản ở 2 °C đến 8 °C không được giảm quá 1lg.

An toàn chung

Vắc xin MMR 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).

Vô trùng

Không phát hiện thấy nấm và tạp khuẩn (Phụ lục 15.7).

Độ ẩm tồn dư

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 15.35).

Cảm quan

Không có vật thể lạ trong vắc xin, lọ vắc xin được đóng nút kín. Sau khi hoàn nguyên vắc xin đông khô với nước hồi chính sẽ được dung dịch trong suốt với màu theo tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất.

Mycoplasma

Không có *Mycoplasma* mọc trên môi trường thích hợp sau thời gian nuôi cấy (Phụ lục 15.36). Có thể sử dụng phương pháp PCR.

Ovalbumin

Thành phần quai bị (được sản xuất từ trứng) trong vắc xin được sản xuất từ phôi gà yêu cầu:
Hàm lượng ovalbumin nhỏ hơn 1 µg/liều (0,5 ml). Xác định bằng phương pháp hóa miễn dịch.

Hàm lượng BSA

Hàm lượng BSA nhỏ hơn 50 ng/liều đơn dùng cho người. Xác định bằng phương pháp hóa miễn dịch.

Bảo quản

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

Hạn dùng

Được chấp thuận theo phê duyệt của cơ quan kiểm định quốc gia.

Nhãn

Thông tin ghi trên nhãn, hộp phải theo quy định hiện hành. Thường bao gồm các thông tin như sau:
Tên chủng virus được sử dụng sản xuất.
Loại tế bào sử dụng sản xuất chủng virus.
Công hiệu thấp nhất của virus/liều.
Lượng kháng sinh còn tồn dư trong vắc xin, các chất bảo quản và liều lượng của chúng (nếu có).
Lượng nước hồi chính khi cho vào hoàn nguyên vắc xin theo khuyến cáo của nhà sản xuất.
Bảo quản vắc xin và hoàn nguyên vắc xin trong điều kiện tránh ánh sáng.
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.
Nhà sản xuất nên đăng ký rõ thông tin thời gian để vắc xin đông khô tan hoàn toàn trong dung dịch pha tiêm và thời gian sử dụng vắc xin còn đủ hiệu lực sau khi hoàn nguyên.
Đăng ký rõ tiêu chuẩn cảm quan của vắc xin từ lúc vắc xin hòa tan hoàn toàn đến thời gian dài nhất mà vắc xin sử dụng vẫn còn hiệu lực.

Liều tiêm, đường tiêm

Tiêm dưới da, liều 0,5 ml hoặc 0,7 ml.

Tiêu chuẩn nước hồi chính

Nước hồi chính phải đảm bảo lớn hơn liều tiêm (0,5 ml hoặc 0,7 ml), trong, không có vật thể lạ. Có hồ sơ kèm theo được cơ quan kiểm định quốc gia phê duyệt.

VẮC XIN TẢ UỐNG BẤT HOẠT

Vaccinum cholerae perorale inactivatum

Vắc xin tả uống bất hoạt (mORCVAX) là chế phẩm sinh học được điều chế từ vi khuẩn tả toàn tế bào đã bất hoạt bằng formaldehyd hoặc nhiệt độ.

Mỗi liều 1,5 ml vắc xin tả uống gồm:

Vibrio cholerae O1, El Tor, Phil. 6973 (bất hoạt bằng formaldehyd): 600 E.U. LPS.

Vibrio cholerae O139, 4260B (bất hoạt bằng formaldehyd): 600 E.U. LPS.

Vibrio cholerae O1, Cairo 50 (bất hoạt bằng nhiệt độ): 300 E.U. LPS.

Vibrio cholerae O1, Cairo 50 (bất hoạt bằng formaldehyd): 300 E.U. LPS.

Vibrio cholerae O1, Cairo 48 (bất hoạt bằng nhiệt độ): 300 E.U. LPS.

Chất bảo quản: Thimerosal.

Sản xuất

Chủng sản xuất

Các chủng sản xuất *V. cholerae* týp sinh học El Tor, týp huyết thanh Inaba (chủng Phil. 6973), *V. cholerae*, O139 týp sinh học mới (chủng 4260B), *V. cholerae* týp sinh học cổ điển, týp huyết thanh Ogawa (chủng Cairo 50), *V. cholerae* týp sinh học cổ điển, týp huyết thanh Inaba (chủng Cairo 48) dùng để sản xuất vắc xin tả uống phải được cơ quan kiểm định quốc gia chấp nhận.

Nhận dạng và tính thuần khiết của chủng sản xuất: Xác định chỉ có vi khuẩn *V. cholerae* (với các týp sinh học trên), là trực khuẩn Gram âm, mảnh, hơi cong. Khuẩn lạc trên môi trường thạch máu có dạng tròn, bóng, hơi lồi. Có khuẩn lạc điển hình trên môi trường thạch TCBS. Lên men đường saccharose và mannose, không lên men đường arabinose.

Kiểm tra chủng sản xuất bằng phản ứng ngưng kết huyết thanh:

Đánh dấu các vị trí trên lam kính. Nhỏ 20 µl kháng huyết thanh (polyvalent, Inaba, Ogawa, O139) và nước muối sinh lý (K) vào các vị trí đã được đánh dấu trên lam kính. Nhỏ 20 µl canh khuẩn tả vào mỗi loại kháng huyết thanh trên. Trộn đều và đọc kết quả.

Tiêu chuẩn:

Chủng	Polyvalent	Inaba	Ogawa	O139	K
<i>V. cholerae</i> O1, El Tor, Phil. 6973	+	+	-	-	-
<i>V. cholerae</i> O139, 4260B	-	-	-	+	-
<i>V. cholerae</i> O1, Cairo 48	+	+	-	-	-
<i>V. cholerae</i> O1, Cairo 50	+	-	+	-	-