

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* tít sinh học El Tor, tít huyết thanh Inaba (chủng Phil. 6973), *V. cholerae*, O139 tít sinh học mới (chủng 4260B), *V. cholerae* tít sinh học cổ điển, tít huyết thanh Ogawa (chủng Cairo 50), *V. cholerae* tít sinh học cổ điển, tít 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 tít 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	+	-	+	-	-

Kiểm tra chủng sản xuất vắc xin tả trên thạch TCBS: Lắc đều tuýp chứa canh khuẩn tả, nhỏ 0,1 ml canh khuẩn vào đĩa thạch TCBS, dùng que cấy cấy ria trên đĩa thạch. Ủ các đĩa thạch ở nhiệt độ $(35 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ trong 48 h. Theo dõi sự phát triển của khuẩn lạc và sự chuyển màu của môi trường nuôi cấy tại thời điểm 24 h và 48 h. Đọc kết quả sau 48 h. Tiêu chuẩn chấp thuận: Khuẩn lạc trong, môi trường TCBS từ màu xanh lá cây chuyển màu vàng.

Kiểm tra tính chất sinh vật hóa học của chủng sản xuất: Lắc đều tuýp (ống) chứa canh khuẩn tả, cấy 0,1 ml canh khuẩn vào từng ống môi trường (arabinose, mannose, saccharose). Ủ các ống môi trường ở nhiệt độ $(35 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ trong 48 h, theo dõi sự chuyển màu của môi trường. Đọc kết quả sau 48 h.

Dương tính (+): Môi trường chuyển sang màu vàng.

Âm tính (-): Môi trường giữ nguyên màu ban đầu.

Tiêu chuẩn chấp thuận: Tính chất sinh vật hóa học của tất cả các chủng sản xuất vắc xin tả: arabinose (-), mannose (+), saccharose (+).

Sản xuất

Vi khuẩn tả được nuôi cấy trên môi trường thích hợp. Kết thúc nuôi cấy, canh khuẩn được kiểm tra đậm độ vi khuẩn. Vi khuẩn tả được bất hoạt bằng formaldehyd hoặc nhiệt độ tùy từng chủng. Sau bất hoạt, vi khuẩn tả được thu bằng phương pháp ly tâm hoặc lọc tiếp tuyến (TFF).

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm

Vô trùng

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

Kiểm tra sau bất hoạt

Phương pháp tiến hành: Lắc đều tuýp chứa canh khuẩn tả sau bất hoạt, cấy 0,5 ml canh khuẩn tả vào đĩa thạch máu ngựa 15 %, lóng nhẹ, đều. Mỗi mẫu thử cấy trên 02 đĩa thạch máu. Ủ các đĩa thạch máu trên vào tủ ấm $(35 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ trong 48 h. Theo dõi sự phát triển của vi khuẩn tả tại thời điểm 24 h và 48 h.

Tiêu chuẩn: Không thấy sự phát triển của vi khuẩn tả trên đĩa thạch máu ngựa.

Đo đậm độ vi khuẩn bằng bộ so độ đục chuẩn

Phương pháp tiến hành: Tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất bộ so độ đục.

Ví dụ: Trộn kỹ mẫu nước cốt tả trên máy trộn. Dùng pipetman hút 100 μl mẫu thử cho vào ống thử của bộ soi độ đục, cho dần dần xml dung dịch pha loãng (PBS 0,01 M có pH 7,2 hoặc nước muối sinh lý) vào cho đến khi độ đục của ống thử bằng với độ đục của ống chuẩn số 10. Đậm độ vi khuẩn tả được tính như sau:

Quy đổi thành 1 ml ta có: $(0,1 \text{ ml nước cốt} + x \text{ ml dung dịch pha loãng}) \times 10 = X \text{ ml}$

Đậm độ của mẫu cần đo = $X \text{ ml} \times (a \times 10^9 \text{ vi khuẩn/ml})$ (trong đó $a \times 10^9$ là chỉ số được cung cấp bởi hãng của ống số 10 trong bộ so độ đục chuẩn tương đương).

Định lượng LPS

Sử dụng phương pháp ELISA để định lượng hàm lượng của từng LPS có trong bán thành phẩm.

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Vô trùng

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

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Cảm quan

Mẫu kiểm định của mỗi loạt vắc xin thành phẩm sẽ phải được kiểm tra bằng mắt thường. Sau khi lắc đều, vắc xin tạo thành huyền dịch đồng nhất, màu nâu nhạt.

Vô trùng

Phải đạt yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

pH

Nằm trong khoảng từ 6,8 - 7,4 (Phụ lục 15.33).

Protein toàn phần

Không được quá 5 % (Phụ lục 15.32).

Formaldehyd

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 15.25).

Thimerosal

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 15.29).

Thử nghiệm công hiệu

Nồng độ của từng kháng nguyên được xác định bởi một xét nghiệm miễn dịch, phù hợp với nồng độ của các kháng nguyên đã được cơ quan quản lý phê duyệt

Đóng gói, bảo quản

Đóng trong lọ thủy tinh trung tính và bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C , không được để đông băng.

Hạn dùng

Hạn dùng của vắc xin được nghiên cứu dựa trên tính ổn định của công hiệu trên ít nhất 3 loạt liên tiếp (được sản xuất từ 3 loạt bán thành phẩm riêng biệt).

Vắc xin tả uống bất hoạt có hạn dùng không quá 2 năm kể từ sau ngày sản xuất.

Nhãn

Ghi rõ những thông tin cần có đối với nhãn theo quy định hiện hành.

Chỉ định, liều dùng

Vắc xin tả uống bất hoạt chỉ dùng đường uống.

Liều dùng: 1,5 ml/người.

Lịch dùng: 2 liều, mỗi liều cách nhau 14 ngày.

VẮC XIN THƯƠNG HÀN UỐNG

Vaccinum febris typhoidi perorale vivum

Vắc xin thương hàn uống, sống, giảm độc lực là một chế phẩm đông khô được chứa trong viên bọc gelatin; điều chế từ chủng *Salmonella typhi* Ty 21a, đã được nuôi cấy trên môi trường thích hợp. Trong mỗi viên chứa 1.10^9 đến 5.10^9 đơn vị sống *S. typhi* Ty 21a.