

Tiêu chuẩn: Theo tiêu chuẩn đã được cơ quan quản lý phê duyệt.

Đối với tính ổn định nhiệt cũng cần được cơ quan kiểm định quốc gia xem xét phê duyệt như một yếu tố trong việc thiết lập tính ổn định của quá trình sản xuất.

An toàn chung

Đạt yêu cầu về an toàn chung (Phụ lục 15.11).

Vô trùng

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

Độ ẩm

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 15.35).

Độ ẩm tồn dư trong mẫu phải được xác định bằng phương pháp thích hợp do cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Hàm lượng protein huyết thanh động vật tồn dư

Nếu huyết thanh được sử dụng trong nuôi cấy tế bào thì hàm lượng albumin huyết thanh tồn dư phải ít hơn 50 ng/liều đơn ở người.

Bảo quản

Vắc xin thủy đậu nên đóng liều đơn ở dạng đông khô và được bảo quản ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Nếu sử dụng trong điều kiện bảo quản khác thì phải được thẩm định đầy đủ và được phê chuẩn bởi cơ quan kiểm định quốc gia.

Hạn dùng

Hạn sử dụng phải được phê chuẩn của cơ quan kiểm định quốc gia.

Nhãn

Những thông tin đối với nhãn, hộp, tờ hướng dẫn sử dụng phải đáp ứng theo yêu cầu của các quy định hiện hành và cần có các thông tin như sau:

Chủng virus sử dụng sản xuất vắc xin;

Tên tế bào dùng sản xuất vắc xin;

Nồng độ thấp nhất của virus;

Thời gian hoàn nguyên và thời gian sử dụng vắc xin sau khi hoàn nguyên;

Khuyến cáo với phụ nữ có thai;

Tránh tiếp xúc với chất tẩy rửa.

VẮC XIN UỐN VÁN HẤP PHỤ

Vaccinum tetani adsorbatum

Vắc xin uốn ván hấp phụ được điều chế từ độc tố uốn ván đã được xử lý bằng formaldehyd và nhiệt độ để mất tính độc mà vẫn còn tính sinh miễn dịch, chứa ít nhất 1000 Lf/mg nitrogen protein và hấp phụ với một tá chất thích hợp như nhôm phosphat hoặc nhôm hydroxyd trong dung dịch muối đẳng trương. Có thể cho thêm chất bảo quản thích hợp.

Sản xuất

Sản xuất vắc xin phải dựa trên hệ thống chủng. Chủng *Clostridium tetani* được nuôi cấy trên môi trường thích

hợp. Kết thúc giai đoạn nuôi cấy, cần kiểm tra tính thuần khiết để loại bỏ những mẻ nuôi cấy đơn bị nhiễm tạp. Xác định hàm lượng độc tố (Lf/ml) bằng phản ứng lên bông. Các mẻ gặt đơn có thể hỗn hợp lại để giải độc bằng formaldehyd và nhiệt độ rồi tinh chế theo phương pháp thích hợp.

Số lượng Lf trong vắc xin bán thành phẩm không vượt quá 25 Lf trong một liều đơn cho người nếu sử dụng nhiều hơn một liều cho miễn dịch cơ bản.

Hàm lượng chất bảo quản phải không gây hại đến giải độc tố và không gây ra những phản ứng ở người.

Giải độc tố tinh chế bán thành phẩm

Chủng sản xuất *Clostridium tetani* phải có độc tính cao, biết rõ về nguồn gốc và lịch sử chủng. Thu độc tố uốn ván trong môi trường nuôi cấy ở điều kiện vô trùng. Xác định hàm lượng độc tố (Lf/ml) bằng phản ứng lên bông để giám sát tính ổn định trong sản xuất. Giải độc tố uốn ván được tinh chế để loại bỏ các thành phần có thể gây các phản ứng phụ cho người. Độc tố sau khi tinh chế sẽ được bất hoạt bằng formaldehyd theo phương pháp thích hợp sao cho không ảnh hưởng đến khả năng sinh miễn dịch của giải độc tố và không bị hồi độc. Tuy nhiên, có thể lựa chọn quy trình tinh chế sau khi giải độc.

Chỉ có những giải độc tố tinh chế bán thành phẩm đạt các tiêu chuẩn dưới đây mới được sử dụng để pha vắc xin bán thành phẩm cuối cùng.

Vô trùng

Tiến hành kiểm tra tính vô trùng của giải độc tố uốn ván tinh chế bán thành phẩm với 10 ml mẫu cho mỗi môi trường kiểm tra (Phụ lục 15.7).

An toàn đặc hiệu

Tiem dưới da 1 ml giải độc tố tinh chế có chứa 500 Lf/ml/con cho 5 chuột lang khỏe mạnh (250 - 350) g/con chưa sử dụng cho bất kỳ mục đích gì trước đó. Theo dõi và kiểm tra trọng lượng chuột, các dấu hiệu liệt do uốn ván hàng tuần trong vòng 3 tuần. Những chuột chết phải được mô kiểm tra. Giải độc tố uốn ván tinh chế đạt yêu cầu an toàn đặc hiệu khi không có chuột lang nào có dấu hiệu liệt do uốn ván hay bất kỳ triệu chứng uốn ván nào trong 3 tuần theo dõi và có ít nhất 80 % chuột sống sót trong giai đoạn thử nghiệm.

Tính hồi độc

Giải độc tố uốn ván tinh chế phải được kiểm tra để đảm bảo không bị hồi độc. Sử dụng dung dịch đệm giống như dung dịch pha vắc xin bán thành phẩm cuối cùng nhưng không có chất hấp phụ để pha mẫu giải độc tố uốn ván tinh chế bán thành phẩm thành huyền dịch chứa 12,5 Lf/ml. Chia thành 2 mẫu thử, trong đó một mẫu ủ ở (5 ± 3) °C trong 6 tuần và mẫu kia ủ ở 37 °C trong 6 tuần. Tiem dưới da 5 ml/con, mỗi mẫu tiem cho 5 chuột lang khỏe mạnh cân nặng mỗi chuột từ 250 g đến 350 g chưa sử dụng cho bất kỳ mục đích gì trước đó. Thử nghiệm đạt yêu

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

cầu khi cả 2 nhóm chuột đều khoẻ mạnh, không có chuột lang nào có dấu hiệu uốn ván trong 3 tuần theo dõi.

Độ tinh sạch của kháng nguyên uốn ván

Giải độc tố uốn ván tinh chế phải được kiểm tra độ tinh sạch của kháng nguyên bằng cách kiểm tra hàm lượng kháng nguyên (Lf/mg nitrogen protein). Giá trị Lf được kiểm tra bằng cách so sánh với mẫu chuẩn đã được hiệu chuẩn bởi giải độc tố uốn ván mẫu chuẩn quốc tế dành cho thử nghiệm lên bông hoặc mẫu chuẩn quốc gia tương đương. Giải độc tố uốn ván tinh chế đạt yêu cầu khi chứa không được ít hơn 1000 Lf/mg nitrogen protein.

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Vắc xin bán thành phẩm cuối cùng được pha chế từ giải độc tố uốn ván tinh chế, cho thêm nhôm phosphat hoặc nhôm hydroxyd với hàm lượng thích hợp. Có thể cho thêm chất kháng khuẩn thích hợp. Chỉ những vắc xin bán thành phẩm cuối cùng đạt các tiêu chuẩn dưới đây mới được phép tiếp tục sản xuất thành vắc xin thành phẩm.

Chất bảo quản

Xác định hàm lượng chất bảo quản bằng phương pháp hóa học thích hợp. Hàm lượng chất kháng khuẩn trong vắc xin bán thành phẩm phải đạt ít nhất là 85 % và không được quá 115 % so với lượng dự kiến cho vào (Phụ lục 15.29).

Vô trùng

Tiến hành kiểm tra tính vô trùng của vắc xin bán thành phẩm cuối cùng với 10 ml mẫu cho mỗi môi trường kiểm tra. Không nhiễm vi khuẩn và nấm (Phụ lục 15.7).

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Nhận dạng

Thực hiện ít nhất trên một lọ vắc xin đã được dán nhãn. Nhận dạng giải độc tố uốn ván bằng thử nghiệm lên bông như mô tả trong Phụ lục 15.19 hoặc bằng phương pháp miễn dịch kháng nguyên, kháng thể phù hợp.

Vô trùng

Vắc xin không nhiễm vi khuẩn và nấm (Phụ lục 15.7).

Công hiệu

Thực hiện theo Phụ lục 15.23.

Tiêu chuẩn: Công hiệu của vắc xin uốn ván đơn hấp phụ được coi là đạt yêu cầu khi không thấp hơn 40 IU đối với một liều đơn dùng cho người. Đối với các thử nghiệm sử dụng 3 độ pha loãng, giới hạn khoảng tin cậy 95 %, công hiệu phải nằm trong khoảng 50 % đến 200 % của công hiệu tiêu chuẩn.

An toàn chung

Phụ lục 15.11.

Chất bảo quản

Hàm lượng chất bảo quản thimerosal không ít hơn 85 % hoặc không nhiều hơn 115 % lượng ghi trên nhãn (Phụ lục 15.29).

Hàm lượng chất hấp phụ

Không quá 1,25 mg nhôm trong một liều đơn vắc xin cho người (Phụ lục 15.27).

VẮC XIN VIÊM GAN A BẤT HOẠT, HẤP PHỤ

pH

6,0 đến 7,0 (Phụ lục 15.33).

Cảm quan

Mỗi loạt vắc xin thành phẩm sau khi sản xuất phải được kiểm tra bằng cảm quan để đảm bảo các lọ hay ống vắc xin trước khi xuất xưởng đều phải đạt yêu cầu, không có dấu hiệu bất thường về cảm quan như: Vật lạ trong lọ vắc xin, nắp hay nút chặt và đảm bảo tính nguyên vẹn. Trong quá trình kiểm tra, nếu ống hay lọ nào thấy không đạt yêu cầu cần được loại bỏ.

Bảo quản, hạn dùng

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

Khi bảo quản ở điều kiện quy định vắc xin có thể giữ được công hiệu 3 năm kể từ ngày chuẩn độ công hiệu.

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.

VẮC XIN VIÊM GAN A BẤT HOẠT, HẤP PHỤ

Vaccinum hepatitis A inactivatum adsorbatum

Vắc xin viêm gan A bất hoạt, hấp phụ là chế phẩm chứa một chủng virus viêm gan A nuôi cấy trên tế bào, được bất hoạt bằng một phương pháp đã được phê chuẩn và thường được hấp phụ với nhôm hydroxyd hoặc nhôm phosphat.

Sản xuất

Chủng virus

Phải đạt các tiêu chuẩn sau:

Có đầy đủ hồ sơ, thông tin về nguồn gốc virus.

Đạt được các tiêu chuẩn đặt ra cho virus sử dụng để sản xuất vắc xin bất hoạt.

Đã qua thử nghiệm lâm sàng cho thấy có thể tạo ra vắc xin an toàn và hiệu quả.

Chủng sản xuất được sản xuất dựa trên hệ thống chủng giống gốc đã được phê chuẩn bởi cơ quan có thẩm quyền. Chủng sản xuất được bảo quản ở dưới âm 60 °C (-60 °C).

Tế bào sản xuất

Gồm tế bào lưỡng bội người, dòng tế bào thường trực hoặc tế bào tiên phát đã được mô tả đặc tính đầy đủ và được phê chuẩn bởi cơ quan kiểm định quốc gia.

Môi trường nuôi cấy tế bào sử dụng trong sản xuất

Phải được thẩm định để đảm bảo năng suất và hiệu quả trong sản xuất vắc xin. Tất cả các thành phần bổ sung vào môi trường nuôi cấy đều phải đảm bảo vô trùng và an toàn (huyết thanh bê, trypsin tách tế bào, chất chỉ thị pH, kháng sinh...).

Quá trình sản xuất

Chủng virus viêm gan A thường được nuôi cấy trên dòng tế bào lưỡng bội người (tế bào MRC5 hoặc KMB17) hoặc dòng tế bào thường trực khác, sử dụng môi trường nuôi cấy thích hợp. Hỗn dịch virus được gặt, hột lại, tinh sạch,