

Hàm lượng protein

Được xác định theo phương pháp phù hợp, thường là dùng phương pháp Lowry. Hàm lượng protein phải nằm trong giới hạn cho phép (Phụ lục 15.34).

Bảo quản, hạn dùng

Vắc xin được bảo quản ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, tránh sáng và tránh làm vắc xin đông băng.

Các tuyên bố về hạn dùng, nhiệt độ bảo quản sẽ phải dựa trên kết quả nghiên cứu về tính ổn định của vắc xin và phải được cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Nhãn

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

Cách dùng, liều dùng

Theo hướng dẫn sử dụng đã được phê duyệt.

VẮC XIN VIÊM GAN A BẤT HOẠT, VIROSOM

Vaccinum hepatitis A inactivatum virosomale

Vắc xin viêm gan A bất hoạt, virosom là hỗn dịch của một chủng virus viêm gan A phù hợp nuôi cấy trên tế bào và được bất hoạt bằng một phương pháp đã được phê chuẩn rồi phối trộn với các virosom theo một tỷ lệ phù hợp, các phospholipid được sử dụng như là tá chất.

Các virosom là vỏ của virus cúm phù hợp với từng sản phẩm.

Sản xuất

Phương pháp sản xuất cần được thẩm định để chứng tỏ rằng sản phẩm tạo ra nếu đem kiểm tra sẽ đáp ứng tất cả các yêu cầu về độc tính bất thường của huyết thanh miễn dịch và vắc xin dùng cho người (Phụ lục 15.11).

Quy trình sản xuất gồm 3 giai đoạn.

Giai đoạn 1: Sản xuất vắc xin viêm gan A (bất hoạt).

Quy trình sản xuất vắc xin viêm gan A bất hoạt được mô tả trong chuyên luận Vắc xin viêm gan A (bất hoạt, hấp phụ) và phải tuân thủ tất cả các yêu cầu về sản xuất và kiểm định giống như phần Sản xuất vắc xin viêm gan A (bất hoạt, hấp phụ).

Giai đoạn 2: Sản xuất các virosom.

Virosom là phần vỏ của một loại virus cúm đã được phê duyệt dùng cho sản phẩm đặc hiệu, có chứa kháng nguyên bề mặt hemagglutinin. Quy trình sản xuất các virosom này cũng giống như quy trình sản xuất vắc xin cúm bất hoạt (dạng split), gồm các bước: Chủng virus cúm phù hợp được gây nhiễm vào trứng, ủ rồi thu dịch niệu; tinh sạch virus; bất hoạt; phá vỡ và thu phần vỏ virus chứa các glycoprotein của virus cúm (trong đó có kháng nguyên hemagglutinin). Sau đó được bổ sung thêm các phospholipid phù hợp như lecithin, cephalin... rồi loại bỏ các chất sử dụng trong quá trình tinh sạch, tẩy rửa bằng sắc ký hấp phụ hoặc một phương pháp phù hợp để thu được các virosom.

Quy trình sản xuất các virosom phải tuân thủ tất cả các yêu cầu về sản xuất và kiểm định giống như phần sản xuất Vắc xin cúm bất hoạt.

Giai đoạn 3: Phối trộn.

Vắc xin viêm gan A sau khi bất hoạt được trộn với các virosom theo một tỷ lệ phù hợp đã được thẩm định tạo ra bán thành phẩm cuối cùng.

Trong quá trình sản xuất, tất cả các khâu đều được kiểm tra từ nguyên liệu nguồn như: Chủng virus, tế bào gốc, tế bào sử dụng cho sản xuất, môi trường nuôi cấy, huyết thanh bê, trypsin tách tế bào, chất chỉ thị pH, kháng sinh, hóa chất bất hoạt, chất bảo quản... Vắc xin phải đạt những yêu cầu đã ghi trong chuyên luận vắc xin dùng cho người và các yêu cầu dưới đây.

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Hàm lượng protein

Được xác định theo phương pháp phù hợp, thường dùng phương pháp Lowry (Phụ lục 15.34). Hàm lượng protein phải nằm trong giới hạn được phê duyệt.

Hàm lượng phospholipid

Được xác định theo phương pháp phù hợp, thường dùng phương pháp hóa miễn dịch hoặc phương pháp hóa lý. Hàm lượng phospholipid phải nằm trong giới hạn được quy định cho từng sản phẩm.

Nhận dạng và định lượng hàm lượng hemagglutinin

Được xác định theo phương pháp phù hợp, thường là dùng phương pháp khuếch tán miễn dịch đơn (SRD). Hàm lượng hemagglutinin phải nằm trong giới hạn được phê duyệt. Thử nghiệm định lượng hàm lượng hemagglutinin được dùng như thử nghiệm nhận dạng.

Nhận dạng và định lượng hàm lượng kháng nguyên HAV

Được xác định theo phương pháp hóa miễn dịch phù hợp, thường là dùng phương pháp ELISA. Hàm lượng HAV phải nằm trong giới hạn cho phép. Thử nghiệm định lượng hàm lượng HAV được dùng như thử nghiệm nhận dạng.

Tỷ lệ giữa hàm lượng kháng nguyên HAV và hemagglutinin

Phải nằm trong giới hạn cho phép.

Hàm lượng ovalbumin

Được xác định theo phương pháp hóa miễn dịch phù hợp, thường dùng phương pháp ELISA. Hàm lượng ovalbumin không quá 1 µg/liều đơn dùng cho người.

Hàm lượng BSA tồn dư

Được xác định theo phương pháp hóa miễn dịch phù hợp, thường là dùng phương pháp ELISA. Hàm lượng BSA nằm trong giới hạn nhà sản xuất đăng ký nhưng không được quá 50 ng/ml.

Vô trùng

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

Chất bảo quản

Nếu quy trình sản xuất có sử dụng các chất bảo quản, thì việc xác định hàm lượng các chất này được thực hiện bằng một phương pháp hóa học hoặc hóa lý. Hàm lượng các chất bảo quản này phải nằm trong giới hạn từ 85 % đến 115 % lượng ghi trên nhãn.

Hóa chất tồn dư

Các hóa chất được sử dụng trong quá trình sản xuất phải được kiểm tra theo phương pháp đã được phê chuẩn. Hàm lượng hóa chất tồn dư trong phải nằm trong giới hạn cho phép.

Formaldehyd tồn dư

Lượng tối đa cho phép là 0,2 g/L (Phụ lục 15.25).

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Trường hợp các thử nghiệm kiểm tra hàm lượng formaldehyd tồn dư (nếu có sử dụng), hàm lượng chất bảo quản (nếu có), BSA tồn dư, ovalbumin tồn dư hay các thử nghiệm kiểm tra trên động vật mà đã kiểm tra trên vắc xin bán thành phẩm và cho kết quả đạt yêu cầu thì những thử nghiệm này có thể không cần kiểm tra trên vắc xin thành phẩm.

Nhận dạng kháng nguyên HAV

Vắc xin phải chứa kháng nguyên virus viêm gan A được nhận dạng bằng phương pháp ELISA sử dụng kháng thể đặc hiệu hoặc bằng thử nghiệm *in vivo*.

Nhận dạng và định lượng hàm lượng hemagglutinin

Được xác định theo phương pháp phù hợp, thường dùng phương pháp khuếch tán miễn dịch đơn. Hàm lượng hemagglutinin phải nằm trong giới hạn từ 12 - 25 µg/ml. Thử nghiệm định lượng hàm lượng hemagglutinin bao gồm cả thử nghiệm nhận dạng.

Cầm quan

Đạt các yêu cầu theo tiêu chuẩn đã đăng ký.

Mycoplasma

Được tiến hành theo phương pháp đã được phê chuẩn. Vắc xin cần kiểm tra phải không có *Mycoplasma* (Phụ lục 15.36).

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

pH

Từ 6,3 đến 7,3 (Phụ lục 15.33).

Thể tích

Không ít hơn thể tích ghi trên nhãn (Phụ lục 11.1).

An toàn chung

Phải đạt an toàn trên chuột nhắt và chuột lang. Chuột phải khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi (Phụ lục 15.11).

Nội độc tố vi khuẩn

Không quá 4 EU/ml hoặc 2 EU/liều đơn dùng cho người (Phụ lục 13.2).

Hàm lượng phospholipid

Được xác định theo phương pháp phù hợp, thường là dùng phương pháp hóa miễn dịch hoặc phương pháp hóa lý.

Hàm lượng phospholipid phải nằm trong giới hạn được phê duyệt.

Formaldehyd

Không được quá 0,2 g/L (Phụ lục 15.25).

Kích thước của virosom

Kích thước của virosom-HAV hoàn chỉnh phải nằm trong giới hạn đã được phê chuẩn.

Chất bảo quản

Nếu quy trình sản xuất có sử dụng các chất bảo quản thì việc xác định hàm lượng các chất này được thực hiện bằng phương pháp hóa học hoặc hóa lý phù hợp. Hàm lượng các chất bảo quản phải không ít hơn 85 % và không quá 115 % lượng ghi trên nhãn.

Công hiệu

Công hiệu vắc xin viêm gan A (bất hoạt, virosom) cần kiểm tra được tiến hành song song với vắc xin mẫu chuẩn bằng phương pháp hóa miễn dịch phù hợp, thường sử dụng phương pháp ELISA trên bộ kit sinh phẩm chẩn đoán hoặc theo phương pháp ELISA tự gắn. Dùng kháng thể kháng HAV để xác định hàm lượng kháng nguyên HAV trong vắc xin mẫu thử thông qua vắc xin mẫu chuẩn.

Hàm lượng kháng nguyên HAV phải nằm trong giới hạn đã được phê chuẩn.

Bảo quản

Vắc xin được bảo quản ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng và không được để vắc xin đông băng.

Nhãn

Những thông tin trên nhãn, hộp, tờ hướng dẫn sử dụng phải đáp ứng những yêu cầu quy định hiện hành và cần bao gồm các thông tin sau: Nguồn gốc sinh học của tế bào dùng để sản xuất vắc xin; vỏ virus cúm được sản xuất từ trứng gà; không được để vắc xin đông băng; lắ kỹ trước khi dùng.

VẮC XIN VIÊM GAN A SỐNG GIẢM ĐỘC LỰC

Vaccinum hepatitis A vivum

Vắc xin viêm gan A sống, giảm độc lực là vắc xin đông khô được sản xuất từ chủng virus viêm gan A giảm độc lực phù hợp, phát triển trên tế bào lưỡng bội người.

Vắc xin được hồi chỉnh ngay trước khi sử dụng với một dung dịch hồi chỉnh kèm theo, tạo ra một dung dịch trong suốt, đồng nhất.

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 sống giảm độc lực.

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