

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.

Chủng sản xuất được sản xuất dựa trên hệ thống chủng giống gốc virus giảm độc lực được phê chuẩn bởi cơ quan có thẩm quyền. Chủng được bảo quản ở -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 đầy đủ các đặc tính và được phê chuẩn bởi cơ quan có thẩm quyền.

Môi trường sử dụng để 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.

Quá trình sản xuất

Chủng virus viêm gan A thường được nuôi cấy trên dòng tế bào lưỡng bội người, hoặc dòng tế bào thường trực khác, sử dụng môi trường nuôi cấy thích hợp. Hỗn dịch virus được gặt, hỗn lại, tinh sạch, bổ sung chất bảo quản, lọc, pha loãng và đông khô theo quy trình đã được phê duyệt. Trong quá trình sản xuất, tất cả các khâu đều được kiểm tra từ nguyên liệu nguồn như: Chủng virus sử dụng, tế bào sử dụng cho sản xuất, môi trường sử dụng cho sản xuất, huyết thanh bê, trypsin tách tế bào, chất chỉ thị pH, kháng sinh, tá chất,...

Trong trường hợp sử dụng tế bào thận khi tiên phát để sản xuất thì các thử nghiệm đặc hiệu để kiểm soát virus ở khi phải được thực hiện bao gồm thử nghiệm: SIV, SV 40, virus viêm gan B và lao.

Vắc xin mẫu chuẩn: Phải tuân thủ và đáp ứng các tiêu chuẩn quy định chung cho mẫu chuẩn sử dụng trong các sản phẩm về sinh học và y học ứng dụng trên người.

Kiểm tra mẻ gặt đơn

Hiệu giá virus: Được kiểm tra theo phương pháp đã được phê duyệt. Hiệu giá phải nằm trong giới hạn đã được phê duyệt.

Vô trùng: Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Mycoplasma: Được tiến hành theo phương pháp đã được phê chuẩn. Mẻ gặt đơn phải không phát hiện thấy có *Mycoplasma* (Phụ lục 15.36).

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm

Hiệu giá virus

Được kiểm tra theo phương pháp đã được phê duyệt. Hiệu giá phải nằm trong giới hạn đã được phê duyệt.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Mycoplasma

Không có *Mycoplasma* (Phụ lục 15.36).

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7). Tiến hành thử với 10 ml vắc xin bán thành phẩm cuối cùng cho mỗi môi trường nuôi cấy.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Nhận dạng

Kiểm tra bằng phương pháp ELISA hoặc PCR. Thử nghiệm nhận dạng có thể được bao hàm trong thử nghiệm công hiệu.

Cảm quan

Phải đạt các tiêu chuẩn đã đăng ký.

Độ ẩm

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 15.35).

Cloroform

Không được quá 0,006 % hoặc không được quá 60 µg/liều đơn dùng cho người.

Công hiệu và ổn định nhiệt

Chuẩn độ hiệu giá và thử nghiệm ổn định nhiệt (vắc xin để 37 °C trong 3 ngày) được tiến hành song song bằng gây nhiễm trên tế bào lưỡng bội người (MRC5 hoặc KMB17) rồi định lượng virus bằng phương pháp ELISA. Sử dụng kit thương phẩm hoặc kit của nhà sản xuất.

Trộn đều 5 ống vắc xin rồi pha loãng bậc 10 bằng môi trường Hanks. Sau đó cho vào mỗi chai tế bào (25 cm²) 1 ml mẫu vắc xin đã pha loãng, sử dụng ít nhất 4 độ pha, mỗi độ pha gây nhiễm 4 chai tế bào. Sử dụng 4 chai tế bào làm chứng, nhỏ 1 ml môi trường Hanks/chai. Ủ 2 h ở 37 °C. Thêm từ 6 ml đến 8 ml môi trường duy trì có 2 % huyết thanh bào thai bê vào và nuôi ở nhiệt độ (36 ± 0,5) °C. Hàng tuần kiểm tra và thay môi trường. Tiến hành gặt tế bào sau 25 - 28 ngày, tinh sạch virus và xác định hiệu giá virus viêm gan A của lô vắc xin bằng phương pháp ELISA. Hiệu giá virus viêm gan A của vắc xin bảo quản ở 2 - 8 °C và mẫu vắc xin ủ ổn định nhiệt phải không dưới 6,5 lg CCID₅₀/liều; đồng thời hiệu giá virus của mẫu vắc xin ủ ổn định nhiệt không được giảm quá 0,5lg so với mẫu vắc xin bảo quản ở 2 °C đến 8 °C.

Hàm lượng BSA tồn dư

Kiểm tra bằng phương pháp ELISA trên kit thương phẩm. Hàm lượng BSA tồn dư trong vắc xin phải nằm trong giới hạn được phê duyệt.

Gentamicin

Kiểm tra bằng phương pháp ELISA trên kit thương phẩm. Hàm lượng kháng sinh gentamicin tồn dư trong vắc xin phải không quá 50 ng/liều đơn dùng cho người.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

An toàn chung

Vắc xin viêm gan A sống giảm độc lực 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).

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng.

Nhãn

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