

An toàn đặc hiệu (Phát hiện *Mycobacteria* gây bệnh)

Thử nghiệm này thường được tiến hành trên mẫu bán thành phẩm và mẫu vắc xin BCG thành phẩm nếu cần thiết (Phụ lục 15.9).

Kiểm tra phản ứng da

Tiêm trong da cho ít nhất 4 chuột lang cùng giới (nếu là chuột cái thì không có thai), có phản ứng âm tính với tuberculin, cân nặng mỗi chuột từ 250 g đến 400 g. Tiêm cho mỗi chuột 0,1 ml vắc xin của từng đậm độ pha loãng 1/1; 1/10; 1/100 (của vắc xin thử và vắc xin mẫu chuẩn).

Theo dõi thương tổn tại chỗ tiêm hàng tuần, trong 4 tuần. Sau 4 tuần, kiểm tra phản ứng tuberculin bằng cách tiêm trong da 5 TU/0,1 ml/chuột. Đọc kết quả phản ứng sau 24 h.

Tiêu chuẩn: Phản ứng da đối với vắc xin thử và vắc xin mẫu chuẩn phải không có sự khác biệt đáng kể.

Kiểm tra độ sống

Xác định độ sống trong vắc xin đã hoàn nguyên bằng cách đếm số lượng khuẩn lạc trên môi trường Lowenstein-Jensen. Số lượng đơn vị sống (đvs) phải nằm trong khoảng 1.10^6 đến 6.10^6 đvs/mg BCG (Phụ lục 15.1).

Tính ổn định nhiệt

Số đơn vị sống của vắc xin BCG sau khi ủ ở 37 °C trong 28 ngày phải đạt ít nhất là 20 % so với ủ ở 4 °C trong 28 ngày (Phụ lục 15.1).

Bảo quản, hạn dùng

Vắc xin BCG đông khô phải bảo quản trong điều kiện nhiệt độ 2 °C đến 8 °C và tránh ánh sáng mặt trời, hạn dùng ít nhất 24 tháng. Sau khi hoàn nguyên vắc xin phải được bảo quản tránh ánh sáng mặt trời ở điều kiện nhiệt độ 2 °C đến 8 °C và chỉ được sử dụng trong khoảng thời gian tối đa là 4 h.

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 CÚM BẮT HOẠT

Vaccinum influenzae inactivatum

Vắc xin cúm bắt hoạt là một hỗn dịch trong suốt, vô khuẩn chứa một hoặc nhiều chủng virus cúm, týp A hoặc B hoặc hỗn hợp cả hai, đã được bất hoạt bằng các phương pháp phù hợp.

Vắc xin cúm có thể ở 4 dạng:

- là hỗn dịch các hạt virus hoàn chỉnh được bất hoạt theo phương pháp thích hợp.
- là hỗn dịch đã được xử lý bằng phương pháp hóa lý sao cho các hạt virus được phân rã hoàn toàn hoặc một phần.
- là hỗn dịch đã được xử lý sao cho chỉ còn chứa phần lớn các kháng nguyên haemagglutinin (HA) và neuraminidase (vắc xin tiểu đơn vị).

– là hỗn dịch của các hạt virus cúm bắt hoạt, các hạt virus đã phân rã hoặc các thành phần tiểu đơn vị với tá chất. Sản phẩm phải đáp ứng các yêu cầu dưới đây:

Sản xuất

Chủng sản xuất

Theo khuyến cáo hàng năm của Tổ chức Y tế Thế giới và phê chuẩn của cơ quan kiểm định quốc gia. Hiện nay, người ta thường sử dụng những chủng cho sản lượng cao đối với kháng nguyên bề mặt. Nguồn gốc chủng virus và lịch sử cấy chuyển chủng virus phải do cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Trứng cho sản xuất

Nếu vắc xin được sản xuất trên trứng có phôi thì trứng phải được chọn từ những đàn gà khỏe mạnh, không có bệnh lý và được giám sát bằng các phương pháp do các cơ quan có thẩm quyền về sức khỏe động vật phê chuẩn.

Tế bào sản xuất

Dòng tế bào dùng cho sản xuất vắc xin cúm phải dựa trên hệ thống ngân hàng tế bào phù hợp và được phép dùng cho việc sản xuất các chế phẩm sinh học dùng cho người. Cơ quan kiểm định quốc gia phải phê chuẩn ngân hàng tế bào gốc và thiết lập số lượng tối đa số đời cấy chuyển.

Môi trường nuôi cấy tế bào

Huyết thanh sử dụng cho nuôi cấy tế bào phải không nhiễm vi khuẩn, nấm, *Mycoplasma* và các virus khác.

Penicilin và các beta-lactam khác không được sử dụng trong bất cứ giai đoạn sản xuất nào.

Các kháng sinh khác có thể được sử dụng nhưng phải được cơ quan kiểm định quốc gia chấp thuận.

Các mẻ gạt đơn

Đối với vắc xin sản xuất trên trứng, virus của mỗi chủng phải được phát triển trên khoang niệu của trứng gà có phôi khỏe mạnh. Sau khi ủ ở nhiệt độ thích hợp, tiến hành gạt dịch niệu. Đối với vắc xin sản xuất từ tế bào động vật có vú, virus của mỗi chủng phải được phát triển trên những dòng tế bào đã được phê chuẩn cho sản xuất vắc xin.

Các mẻ gạt đơn của cùng một chủng virus được hỗn lại để tạo thành mẻ hỗn dịch virus đơn giá. Hỗn dịch virus đơn giá từ tế bào không được hỗn lẫn với hỗn dịch virus đơn giá từ trứng.

Độ tinh khiết của vắc xin sản xuất từ tế bào

Để theo dõi sự ổn định về độ tinh khiết, các mẻ hỗn dịch đơn giá thu hoạch từ tế bào động vật có vú phải được kiểm tra tỷ lệ giữa hàm lượng HA và protein toàn phần. Tỷ lệ này phải nằm trong giới hạn do cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Đối với virus phát triển trên tế bào thường trực, mẻ hỗn dịch đơn giá phải được kiểm tra ADN tồn dư. Hàm lượng ADN phải nhỏ hơn 10 ng/liều ở người.

Thử nghiệm này có thể bỏ qua với sự phê chuẩn của cơ quan kiểm định quốc gia nếu quá trình sản xuất đã được thẩm định là đạt và duy trì được tiêu chuẩn này.

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Bán thành phẩm được sản xuất bằng cách trộn và pha loãng mẹ hỗn dịch đơn giá của mỗi chủng virus. Chỉ những chất bảo quản, tá chất hoặc dung dịch được cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn mới được cho vào bán thành phẩm. Những chất này phải đảm bảo không ảnh hưởng đến tính an toàn và hiệu lực của sản phẩm.

Vắc xin sản xuất cho đại dịch chỉ nên chứa 1 chủng virus.

Công hiệu

Thử nghiệm này có thể bỏ qua nếu đã được tiến hành trên mỗi lô thành phẩm cuối cùng.

Nhận dạng và xác định hàm lượng kháng nguyên HA trong vắc xin cúm bằng kỹ thuật khuếch tán miễn dịch đơn (SRD, SRID).

Nguyên lý:

Kháng nguyên cúm khuếch tán trong thạch chứa kháng thể tương ứng, ở vùng có nồng độ kháng nguyên - kháng thể phù hợp, hình thành vòng kết tủa. Độ lớn của vòng này tỷ lệ thuận với hàm lượng kháng nguyên. Căn cứ vào độ lớn của vòng kháng nguyên chuẩn được làm đồng thời, tính ra nồng độ kháng nguyên mẫu thử.

Mẫu thử nghiệm và kháng nguyên chuẩn được xử lý bằng dung dịch tẩy thích hợp, sau đó được pha loãng với PBS ở những độ pha thích hợp. Lượng mẫu và kháng nguyên chuẩn được thêm vào các giếng của tấm thạch đã chứa một lượng kháng thể thích hợp. Giữ tấm thạch này trong tủ mát ở nhiệt độ 20 °C ít nhất 18 h. Kháng nguyên khuếch tán ra xung quanh và kết hợp với kháng thể, tạo nên vùng kết tủa hình tròn. Nhuộm và đo đường kính của các vòng tròn này, so sánh với vòng đo kháng nguyên chuẩn tạo ra để tính kết quả.

Tiến hành:

Chuẩn bị khuôn thạch SRD: Một khuôn thạch sẽ sử dụng 13 ml thạch. Làm tan chảy đủ lượng thạch bằng lò vi sóng. Sau đó để ở 60 °C trong 15 min.

Chuẩn bị tấm kính thủy tinh, viết mã hóa lên góc trái của tấm kính. Lau bề mặt kính bằng thạch nóng chảy. Đặt khuôn lên trên tấm kính. Hàn kín cạnh bên trong khuôn thạch bằng thạch nóng chảy và để trong 5 min.

Cho một lượng kháng thể chuẩn nhất định vào thạch ở trên rồi đổ vào khuôn.

Để ở nhiệt độ phòng 30 min, sau đó tiến hành đục lỗ (đường kính 4 mm).

Chuẩn bị kháng nguyên:

Kháng nguyên chuẩn đông khô được hồi chính với 1 ml nước cất và để trong 5 min trước khi sử dụng.

Pha loãng kháng nguyên chuẩn với PBS (-) để đạt nồng độ cuối cùng 30 µg HA/ml theo hướng dẫn sử dụng.

Trộn lẫn 450 µl kháng nguyên chuẩn và vắc xin thử với 50 µl Zwittergent 10 % và để trong hộp ẩm trong 30 min ở nhiệt độ phòng.

Ví dụ, có thể pha loãng các độ pha bằng PBS (-) theo Bảng 1 dưới đây:

Bảng 1 - Các độ pha loãng bằng PBS (-)

Nồng độ pha loãng	Thể tích (µl)	
	Kháng nguyên đã xử lý bằng Zwittergent	PBS (-)
1,0	200	0
0,75	150	50
0,5	100	100
0,25	50	150

Kháng nguyên thử nghiệm và điều kiện ú:

Nhỏ 20 µl mỗi nồng độ kháng nguyên vào các giếng tương ứng.

Đặt các tấm kính trong hộp làm ẩm và ủ trong tủ ở nhiệt độ 20 °C ít nhất là 18 h.

Xử lý tấm kính:

Rửa tấm thạch (gel) dưới vòi nước, đặt các tấm giấy lọc cẩn thận trên bề mặt gel để loại bỏ tất cả các bọt.

Ép các gel này trong 30 min bằng tấm kính có khối lượng 600 g.

Làm khô gel trong tủ ẩm 37 °C.

Nhuộm gel bằng dung dịch coomasie blue.

Tẩy màu gel bằng dung dịch tẩy màu và làm khô.

Đo đường kính vòng tròn khuếch tán theo hai hướng vuông góc nhau và tính kết quả bằng phần mềm Paranel chuyên dụng ("Bioassay Assit" hoặc phần mềm EDQM Combistats...). Đánh giá thử nghiệm SRD dựa vào phân tích thống kê. Nếu thử nghiệm có giá trị thì hàm lượng HA của vắc xin được tính toán bằng cách so sánh số liệu với kháng nguyên mẫu chuẩn.

Đánh giá kết quả: Công hiệu của mỗi loại virus trong mẫu thử nghiệm không được thấp hơn 15 µg HA/liều.

Điều kiện để thí nghiệm có giá trị tin cậy:

Vòng kết tủa đều và rõ.

Đường kính vòng tròn kết tủa trong khoảng từ 5,0 mm đến 14 mm nếu đo bằng thước đo với mắt thường.

Khoảng dao động từ 80 % đến 120 %.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Nếu chất bảo quản được thêm vào vắc xin, phải tiến hành bằng phương pháp thích hợp để ngăn chặn sự gây nhiễu đối với thử nghiệm vô trùng.

Hàm lượng protein toàn phần

Hàm lượng protein toàn phần phải không vượt quá 6 lần tổng hàm lượng HA của các chủng virus trong vắc xin. Tuy nhiên, trong bất cứ trường hợp nào cũng không được vượt quá 100 µg protein/chủng virus/liều đơn ở người và không nhiều hơn 300 µg protein/tổng số chủng virus/liều đơn ở người (Phụ lục 15.34).

Ovalbumin

Hàm lượng ovalbumin phải không vượt quá 1 µg/liều ở người.

Hàm lượng ovalbumin phải được xác định bằng phương pháp thích hợp. Có thể định lượng ovalbumin dựa trên nguyên tắc của ELISA “cặp chài”. Kháng thể đơn dòng kháng ovalbumin được cố định trên phiến, mẫu thử và cộng hợp được ủ trên phiến trong cùng một thời gian. Phản ứng hiện màu khi thêm cơ chất có chứa TMB và H₂O₂. Dừng phản ứng khi thêm acid sulfuric.

Đọc phản ứng trên máy đo màu.

Chế phẩm chuẩn: Bộ kit Ovalbumin (Serazym).

Mẫu thử: Vắc xin cúm 2 ml/mẫu.

Tiến hành:

Bộ kit Serazym Ovalbumin ELISA sử dụng được trong vòng 2 tháng sau khi mở, bảo quản ở 4 °C đến 8 °C. Để bộ kit ở nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

Pha loãng mẫu sao cho lượng ovalbumin nằm từ 1 ng/ml đến 20 ng/ml.

Cho 200 µl chất chuẩn, mẫu thử pha loãng vào mỗi giếng.

Cho 100 µl cộng hợp HRT vào mỗi giếng, trộn đều.

Ủ ở nhiệt độ phòng 60 min.

Loại bỏ hết dung dịch trong các giếng.

Cho 300 µl dung dịch rửa vào tất cả các giếng, để 5 s rồi đổ hết dung dịch trong giếng, thực hiện lặp lại bước này 4 lần.

Cho 100 µl cơ chất vào tất cả các giếng, để ở nhiệt độ phòng 15 min.

Cho 100 µl dung dịch dừng phản ứng vào tất cả các giếng và đọc kết quả bằng máy ELISA ở bước sóng 450 nm.

Tính kết quả bằng phần mềm “Calculation ovalbumin”.

Điều kiện để phản ứng có ý nghĩa:

Mẫu chuẩn 1 (20 ng/ml) có OD ≥ 1,50.

Mẫu chuẩn 6 (0,625 ng/ml) có OD ≤ 0,50.

Mẫu chuẩn có hệ số tương quan không được nhỏ hơn 0,99 (≥ 0,99).

Giới hạn phương pháp: Nồng độ ovalbumin trong khoảng từ 5,0 - 10,0 ng/ml.

Giá trị OD của mẫu pha loãng nên nằm trong giới hạn của mẫu chuẩn (từ 0,625 ng/ml đến 20 ng/ml).

CV của tất cả các mẫu pha loãng không được quá 15 % (≤ 15 %).

Hàm lượng tá chất

Nếu một tá chất được thêm vào vắc xin thì hàm lượng của nó phải được xác định bằng phương pháp do cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn. Hàm lượng tá chất phải vừa đủ để đảm bảo hiệu lực lâm sàng cao nhất của sản phẩm. Công thức tá chất và kháng nguyên phải hằng định và ổn định trong suốt quá trình sản xuất.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Nhận dạng

Kiểm tra nhận dạng được thực hiện trên ít nhất 1 lọ thành phẩm từ mỗi lô thành phẩm cuối cùng bằng phương pháp thích hợp do cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn. Dùng kỹ thuật khuếch tán miễn dịch đơn (SRD, SRID) như sau:

Nguyên lý: Một lượng mẫu thử nhất định (kháng nguyên) được thêm vào các giếng của tấm thạch SRD (đã có một

lượng kháng thể cúm phù hợp). Sự hình thành vòng tròn khuếch tán đặc hiệu trong thạch cho phép nhận dạng kháng nguyên cúm tương ứng.

Tiến hành: Giống như thử nghiệm SRD được trình bày tại phần Công hiệu của mục Kiểm định vắc xin bán thành phẩm.

Đánh giá kết quả:

Vắc xin đạt yêu cầu nhận dạng nếu kết quả thử nghiệm có vòng tròn kết tủa.

Nếu lần thử nghiệm thứ nhất không đạt, phải làm lại lần thứ hai.

Nếu lần thử nghiệm thứ 2 vẫn không thấy vòng tròn khuếch tán thì loại vắc xin không đạt yêu cầu.

Nhận dạng kháng nguyên ngưng kết hồng cầu trong vắc xin được xác định bằng phương pháp miễn dịch như khuếch tán miễn dịch, ức chế kháng nguyên, hoặc sử dụng huyết thanh miễn dịch đặc hiệu tương ứng.

Công hiệu

Hàm lượng kháng nguyên HA được xác định theo kỹ thuật khuếch tán miễn dịch đơn như đã trình bày ở mục Kiểm định bán thành phẩm cuối cùng.

Tiêu chuẩn chấp thuận: Vắc xin nên chứa ít nhất 15 µg HA/liều/mỗi chủng sản xuất.

Đối với vắc xin đại dịch, có thể chứa những hàm lượng HA khác do Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo.

An toàn chung

Theo Phụ lục 15.11.

Tiêm vắc xin cúm với 1 liều tiêm cho người vào ổ bụng cho mỗi con trong số 5 chuột nhất trắng khoẻ mạnh, khối lượng 17 g/con đến 22 g/con và chưa sử dụng cho bất cứ mục đích gì trước đó; tiêm 10 liều tiêm cho người vào ổ bụng cho mỗi trong số 2 chuột lang khoẻ mạnh, khối lượng 250 g/con đến 350 g/con và chưa sử dụng cho bất cứ mục đích gì trước đó.

Vắc xin đạt tính an toàn chung, không có độc tính bất thường nếu toàn bộ chuột thử nghiệm đều khoẻ mạnh, lên cân và không có biểu hiện nhiễm độc trong 7 ngày theo dõi liên tục.

Vô trùng

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

Protein toàn phần

Hàm lượng protein toàn phần phải không vượt quá 6 lần tổng hàm lượng HA của các chủng virus trong vắc xin. Tuy nhiên trong bất cứ trường hợp nào cũng không được vượt quá 100 µg protein/chủng virus/liều ở người và không nhiều hơn tổng số 300 µg protein/tất cả các chủng virus/liều ở người (Phụ lục 15.34).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 100 EU/liều ở người.

Hàm lượng nội độc tố phải được xác định bằng phương pháp thích hợp (Phụ lục 13.2).

Hàm lượng nội độc tố ở vắc xin sản xuất từ tế bào cho phép thấp hơn sản xuất từ trứng.

Yêu cầu:

Độ nhạy của chứng dương nằm trong khoảng từ 1/2 đến gấp đôi, thử nghiệm có giá trị.

Nếu độ nhạy của lysate ghi trên nhãn là 0,125 EU/ml thì độ nhạy thực tế của thí nghiệm có thể từ 0,06 - 0,25 EU/ml.

Nếu hiện tượng đông gel của lysate không rõ ràng, phải làm lại thử nghiệm.

Formaldehyd

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

Chất bảo quản

Xác định hàm lượng chất bảo quản bằng phương pháp hóa học thích hợp. Hàm lượng chất bảo quản trong vắc xin không thấp hơn hàm lượng tối thiểu có hiệu lực và không lớn hơn 115 % hàm lượng ghi trên nhãn (Phụ lục 15.29).

Cảm quan

Mỗi loại 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 như: Có vật lạ trong lọ vắc xin, nắp hay nút không chặt và/hoặc không đảm bảo tính nguyên vẹn. Trong quá trình kiểm tra, nếu ống hay lọ vắc xin nào không đạt yêu cầu phải được loại bỏ.

Đóng gói và bảo quản

Vắc xin cúm bất hoạt được đóng trong lọ thủy tinh trung tính 0,5 ml/lọ hoặc 0,25 ml/lọ và phải được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Nếu sử dụng trong điều kiện bảo quản khác thì điều kiện bảo quản này 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 bởi Cơ quan kiểm định quốc gia. Nói chung hạn sử dụng không vượt quá 1 năm tính từ ngày sản xuất, bởi vì các chủng virus có thể không phù hợp cho năm sau.

Liều dùng

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Thường là vùng cơ delta.

Liều tiêm: Từ 6 tháng đến 35 tháng tuổi tiêm 0,25 ml/liều; trên 36 tháng tuổi tiêm 0,5 ml/liều.

Nhãn

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

Vắc xin được sản xuất từ virus phát triển trên phôi trứng gà hay tế bào động vật có vú;

Chủng virus cúm dùng để sản xuất;

Hàm lượng HA tính theo µg/chủng virus/liều ở người;

Tên và hàm lượng tối đa của bất cứ kháng sinh nào có mặt trong vắc xin;

Nhiệt độ khuyến cáo cho quá trình bảo quản và vận chuyển vắc xin;

Hạn sử dụng;

Chỉ rõ các liều đặc biệt (ví dụ: 2 liều) đối với vắc xin đại dịch.

VẮC XIN ĐẠI TẾ BÀO DỪNG CHO NGƯỜI

Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum

Vắc xin đại tế bào dùng cho người là một chế phẩm đông khô hoặc dạng lỏng được sản xuất từ chủng virus đại cố định phù hợp, phát triển trên nuôi cấy tế bào và được bất hoạt bằng phương pháp đã được thẩm định. Vắc xin được hồi chính ngay trước khi sử dụng như quy định ghi trên nhãn lọ để tạo ra một dung dịch trong suốt, có thể có màu sắc tùy theo chỉ thị pH có mặt trong vắc xin.

Vắc xin đại tế bào phải đáp ứng các yêu cầu chung của vắc xin dùng cho người.

Sản xuất

Sản xuất vắc xin đại tế bào dựa trên hệ thống chủng virus giống và hệ thống ngân hàng tế bào được sử dụng để virus đại nhân lên. Quy trình sản xuất phải có được hiệu suất vắc xin ổn định, đạt các yêu cầu về tính sinh miễn dịch, tính an toàn và ổn định.

Hệ thống tế bào cho virus nhân lên

Virus đại có thể nhân lên trên tế bào lưỡng bội người, tế bào phôi gà, tế bào Vero hoặc tế bào trứng chuột đất vàng Trung Quốc (CHO - Chinese Hamster Ovary).

Chủng virus giống gốc

Chủng virus đại được sử dụng để sản xuất phải có hồ sơ chi tiết, trong đó ghi rõ nguồn gốc chủng và các đời cây chuyển.

Chủng virus sản xuất được cấy chuyển không quá 5 lần từ chủng giống gốc và chỉ các loạt chủng virus sản xuất đạt các yêu cầu sau đây mới tiếp tục được sử dụng để sản xuất vắc xin.

Nhận dạng: Mỗi loạt chủng virus sản xuất phải được xác định là virus đại bằng kháng thể đặc hiệu với virus đại.

Hiệu giá virus: Nồng độ của mỗi loạt chủng virus sản xuất được xác định bằng phương pháp tiêm truyền trên não chuột hoặc bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trên nuôi cấy tế bào để đảm bảo tính ổn định của quy trình sản xuất.

Vô trùng: Loạt chủng virus sản xuất phải đạt được yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

Nuôi cấy virus và thu hoạch

Toàn bộ quy trình lưu giữ ngân hàng tế bào và cấy chuyển tế bào đều phải được thực hiện trong điều kiện vô trùng, không có mặt của các tế bào khác loại. Huyết thanh động vật (không được dùng huyết thanh người) được phép sử dụng trong môi trường nuôi cấy, nhưng trong môi trường cuối cùng để duy trì tế bào phát triển giúp virus nhân lên không được chứa huyết thanh động vật, môi trường này có thể chứa albumin huyết thanh người. Huyết thanh và trypsin dùng để tách tế bào và dùng trong môi trường nuôi cấy không được có mặt các tác nhân gây nhiễm ngoại lai. Môi trường nuôi cấy tế bào phải có chỉ thị pH như đó phenol và kháng sinh được phép sử dụng với nồng độ thấp nhất vẫn có được hiệu quả. Khoảng 10 % số lượng tế bào nuôi cấy dùng cho sản xuất được để lại không gây nhiễm,