

Công hiệu *in vivo*:

Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt trắng giống BALB/C hoặc các giống chuột khác đã được thâm định, khoẻ mạnh và từ cùng một đàn, khoảng 6 tuần đến 8 tuần tuổi, tốt nhất là chuột cùng một giới.

Chuẩn bị vắc xin thử nghiệm: Vắc xin mẫu chuẩn và vắc xin mẫu thử được pha loãng thành 5 độ pha. Dung dịch để pha vắc xin là nước muối sinh lý có chứa tá chất nhôm nồng độ như trong vắc xin. Tiêm ổ bụng 0,5 ml mỗi độ pha loãng vắc xin mẫu chuẩn và vắc xin mẫu cần kiểm tra cho mỗi chuột. Mỗi độ pha loãng vắc xin tiêm ít nhất 10 chuột. Tất cả các chuột sau gây miễn dịch được nuôi từ 21 ngày đến 28 ngày trong điều kiện như nhau. Tiến hành gây mê và lấy máu tim chuột. Các mẫu máu được ly tâm 3000 rpm trong 10 min ở nhiệt độ 4 °C đến 8 °C, tách huyết thanh. Các mẫu huyết thanh được bảo quản ở nhiệt độ âm 20 °C (-20 °C). Xác định hiệu giá kháng thể kháng HPV bằng kỹ thuật ELISA trên bộ sinh phẩm chẩn đoán đặc hiệu. Kết quả được tính theo chương trình Probit Analysis (WHO).

Thử nghiệm có giá trị khi:

ED₅₀ của vắc xin mẫu chuẩn và vắc xin mẫu thử đều nằm trong khoảng giữa liều tiêm lớn nhất và nhỏ nhất.

Phân tích thống kê cho thấy mẫu thử và mẫu chuẩn đạt yêu cầu về tuyến tính và song song.

Giới hạn tin cậy (P = 0,95) nằm trong giới hạn cho phép.

Tiêu chuẩn:

Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất đăng ký đã được phê duyệt.

Bảo quản

Vắc xin phòng HPV được đựng trong bao bì phù hợp (thủy tinh loại I), bảo quản tránh ánh sáng, nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, tuyệt đối không được làm vắc xin đông băng.

Nhãn và hướng dẫn sử dụng

Đáp ứng theo quy định hiện hành và có các thông tin sau đây:

Hàm lượng protein L1 và các týp HPV có trong vắc xin;

Loại tế bào được sử dụng để sản xuất vắc xin;

Tên và hàm lượng tá chất và/hoặc chất hấp phụ được sử dụng.

Cách dùng và liều lượng

Tiêm bắp vào vùng cơ delta. Liều dùng theo hướng dẫn của nhà sản xuất đã được phê duyệt.

VẮC XIN QUAI BỊ

Vaccinum parotitidis vivum

Vắc xin quai bị là chế phẩm chứa virus quai bị sống, giảm độc lực, dạng đông khô; được sản xuất từ các virus phát triển trên dòng tế bào thích hợp.

Hoàn nguyên vắc xin ngay trước khi sử dụng bằng nước hồi chính như đã ghi trên nhãn, được dung dịch trong, có thể có màu nếu có chất chỉ thị pH.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu dưới đây:

Sản xuất

Chủng sản xuất

Sản xuất được dựa trên hệ thống chủng gốc (master seed) virus giảm độc lực, được phê duyệt bởi Cơ quan Kiểm định Quốc gia. Chủng virus quai bị dùng để sản xuất vắc xin phải có hồ sơ ghi chép lịch sử chủng, bao gồm những thông tin về chủng gốc và các đời nhân lên tiếp theo của chủng này. Chủng sản xuất được bảo quản ở dạng đông khô trong điều kiện nhiệt độ dưới -20 °C; nếu không đông khô phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới -60 °C và được giám sát chặt chẽ nhiệt độ trong quá trình bảo quản. Chủng sản xuất phải tuân thủ các điều kiện dưới đây:

Nhận dạng: Các lô chủng gốc và chủng sản xuất phải được nhận dạng bằng phương pháp trung hòa với kháng huyết thanh đặc hiệu quai bị trên nuôi cấy tế bào hoặc nhận dạng bằng phương pháp RT-PCR.

Hàm lượng virus: Hàm lượng virus của các lô chủng gốc và chủng sản xuất phải được kiểm tra để đảm bảo tính ổn định của sản xuất.

Các yếu tố ngoại lai: Lô chủng sản xuất phải tuân thủ các yêu cầu đối với các lô chủng sản xuất vắc xin, không được có các yếu tố ngoại lai.

Độc lực: Lô chủng sản xuất phải tuân thủ yêu cầu về thử nghiệm độc lực của các vắc xin sống. Khi *Macaca* và *Cercopithecus* phù hợp với thử nghiệm này.

Tế bào sản xuất

Sử dụng ngân hàng tế bào sản xuất hoặc từ tế bào phôi có nguồn gốc từ trứng không có tác nhân gây bệnh (SPF) và được cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Huyết thanh dùng trong môi trường nuôi cấy tế bào:

Huyết thanh dùng để nhân tế bào dùng cho sản xuất vắc xin quai bị phải được kiểm tra và chứng minh là đạt yêu cầu vô trùng (không có vi khuẩn, nấm và *Mycoplasma* và chứng minh không có chứa virus). Huyết thanh người không được sử dụng trong tất cả các môi trường nuôi cấy của quá trình sản xuất vắc xin.

Quy trình sản xuất và kiểm định sản xuất

Chủng virus quai bị được phát triển trên tế bào phôi hoặc tế bào từ ngân hàng tế bào sử dụng môi trường thích hợp. Hỗn dịch virus được gặt, hộn, bổ sung chất bảo quản, lọc, pha loãng, đóng lọ và đông khô theo quy trình đã được phê chuẩn. Trong quá trình sản xuất, tất cả các khâu đều được kiểm tra từ nguyên liệu nguồn (trứng, môi trường sử dụng cho sản xuất, huyết thanh bào thai bê, trypsin tách tế bào, ...); tế bào sử dụng cho sản xuất, mẻ gặt đơn, loạt hỗn dịch virus hộn, vắc xin bán thành phẩm trung gian, vắc xin bán thành phẩm cuối cùng, vắc xin thành phẩm được kiểm tra tác nhân ngoại lai, kiểm tra hiệu giá virus, kiểm tra tính vô trùng...

Tất cả quá trình sản xuất ngân hàng tế bào và các nuôi cấy tế bào tiếp theo sau đó phục vụ cho quá trình sản xuất vắc xin quai bị đều phải được tiến hành trong các điều kiện vô trùng, trong khu vực không lưu giữ các dòng tế bào khác.

Huyết thanh động vật có thể được sử dụng trong môi trường nuôi cấy của quá trình sản xuất. Huyết thanh và trypsin dùng để pha chế huyền dịch tế bào và pha môi trường nuôi cấy sẽ phải cho thấy không chứa các yếu tố ngoại lai. Môi trường nuôi cấy tế bào có thể chứa một chỉ thị pH như đỏ phenol và lượng kháng sinh nhỏ nhất có tác dụng.

Kiểm định mẻ gặt đơn

Mỗi mẻ gặt đơn phải đạt các tiêu chuẩn dưới đây mới được sử dụng để pha chế vắc xin bán thành phẩm cuối cùng:

Nhận dạng: Mẻ gặt đơn chứa virus quai bị phải được nhận dạng virus bằng phương pháp trung hòa hoặc bằng phương pháp RT-PCR.

Nồng độ virus: Nồng độ virus trong mỗi mẻ gặt đơn phải được xác định để giám sát tính ổn định của sản xuất và từ đó xác định độ pha được dùng cho vắc xin bán thành phẩm cuối cùng.

Các yếu tố ngoại lai: Mỗi mẻ gặt đơn đều phải kiểm tra để xác định không chứa các yếu tố ngoại lai.

Kiểm tra tế bào và trứng: Nếu sử dụng tế bào lưỡng bội người cho sản xuất, phải kiểm tra để nhận dạng chúng; các tế bào chứng và trứng chứng phải được kiểm tra để xác định không chứa các yếu tố ngoại lai.

Vắc xin quai bị sống giảm độc lực có thể được điều chế với chất ổn định thích hợp và đông khô ở dạng vắc xin đơn hoặc phối hợp với vắc xin sởi và rubella sống giảm độc lực.

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Các mẻ gặt đơn vắc xin đạt các yêu cầu nêu trên sẽ được hện lại và lọc để loại bỏ tế bào. Thêm chất ổn định thích hợp và được pha thành độ pha loãng thích hợp.

Mỗi lô vắc xin bán thành phẩm cuối cùng sẽ phải đạt yêu cầu dưới đây mới được tiếp tục tiến hành các bước tiếp theo để sản xuất vắc xin thành phẩm:

Vô trùng

Vắc xin bán thành phẩm cuối cùng phải được kiểm tra tính vô trùng trên môi trường thích hợp, không có vi khuẩn, nấm và *Mycoplasma*.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Nhận dạng

Sử dụng phương pháp đã được cơ quan quản lý phê duyệt.

Nhận dạng bằng phương pháp trung hòa vi lượng

Dùng kháng thể đặc hiệu trung hòa vắc xin quai bị. Hỗn dịch virus quai bị - kháng thể sau khi trung hòa được gây nhiễm trên tế bào Vero một lớp. Thử nghiệm luôn có chứng âm và chứng dương đi kèm, đọc kết quả sau 2 tuần.

Tiêu chuẩn: Vắc xin đạt yêu cầu khi tế bào Vero không bị hủy hoại ở mẫu vắc xin, giống như mẫu chứng âm.

Cách tiến hành:

Ngày thứ nhất: Nuôi cấy tế bào trên phiến 6 giếng hoặc 24 giếng. Lượng tế bào 1.10^5 - $1,5.10^5$ tế bào/ml hỗn dịch.

Ngày thứ 2: Trung hòa kháng nguyên bằng kháng thể đặc hiệu.

Pha loãng kháng thể theo các độ pha loãng khác nhau.

Hoàn nguyên vắc xin.

Kết hợp kháng nguyên, kháng thể theo tỉ lệ thể tích 1 : 1 (phản ứng trung hòa).

Ủ hỗn dịch đã trung hòa (kháng nguyên - kháng thể) và hỗn dịch không trung hòa (chỉ có vắc xin ở các nồng độ 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} ; và chỉ có kháng thể theo độ pha phù hợp) trong chu trình nhiệt thích hợp.

Khuyến cáo: Có thể dùng chu trình nhiệt như sau: đặt vào bể ổn định nhiệt 37 °C/30 min, 23 °C/30 min, 4 °C trong thời gian từ 18 h trở lên (≥ 18 h).

Ngày thứ 3:

Gây nhiễm tế bào: Nhỏ hỗn dịch đã trung hòa và không trung hòa vào các phiến tế bào. Có các giếng chứng tế bào, chứng vắc xin theo các nồng độ, chứng kháng thể theo các độ pha kèm theo.

Ủ ở tủ ấm 37 °C có 5 % CO₂.

Theo dõi hàng ngày và đọc kết quả từ ngày thứ 4 cho đến ngày thứ 7.

Thử nghiệm có giá trị khi:

Giếng chứng tế bào vẫn phát triển bình thường.

Có xuất hiện hủy hoại trên tế bào Vero ở các nồng độ vắc xin pha loãng.

Nhận dạng bằng phương pháp RT-PCR

Dùng môi đặc hiệu cho virus quai bị.

Có thông tin chi tiết về đoạn môi này.

Thử nghiệm bao gồm mẫu thử và chứng âm.

Tiêu chuẩn: Vắc xin đạt yêu cầu khi sản phẩm RT-PCR có băng kích cỡ (size) đúng.

Khuyến cáo:

Có thể dùng cặp môi như sau:

Mỗi xuôi 5'-AGT AGT GTC GAT GAT CTC AT-3',

Mỗi ngược 5'-GCT CAA GCC TTG ATC ATT GA-3'.

Kích cỡ sản phẩm: 674 bp.

Chu trình nhiệt/thời gian:

50 °C/30 min;

95 °C/thời gian (theo hướng dẫn của bộ kit RT-PCR);

94 °C/1 min

55 °C/1 min

72 °C/1 min

72 °C/10 min;

4 °C/đến khi điện di.

Hiệu giá vắc xin

Xác định hiệu giá vắc xin bằng phương pháp đã được cơ quan quản lý phê duyệt.

Hiệu giá vắc xin quai bị được xác định bởi liều gây hủy hoại 50 % tế bào Vero (CCID₅₀).

Quy trình tham khảo như sau:

Nguyên vật liệu:

Mẫu vắc xin quai bị thử nghiệm: 3 lọ, kèm theo nước hồi chính.

Vắc xin quai bị mẫu chuẩn: 1 lọ.

Hai chai tế bào Vero loại 75 cm² mọc đẹp, kín một lớp.

Hóa chất:

PBS (Phosphate buffered Saline).

Trysin 0,25 % EDTA.

MEM hoặc M199 có chứa 2 % FBS (huyết thanh bào thai bê).

Tiến hành:

Thử nghiệm được tiến hành trong tủ cấy vô trùng BSC class II, trong khu vực vô trùng.

Tiến hành trên ít nhất 3 thử nghiệm kép cho vắc xin mẫu thử và tính kết quả bằng giá trị trung bình nhân của 3 thử nghiệm đó.

Pha loãng vắc xin mẫu chuẩn và mẫu thử:

Ví dụ: Tiến hành pha loãng theo Bảng 1.

Bảng 1 - Ví dụ về cách tiến hành pha loãng vắc xin

Độ pha loãng	Thể tích môi trường (ml)	Thể tích vắc xin (ml)
10 ^{-1,0} (A)	2,7	0,3
10 ^{-1,5} (B)	2,16	1 (từ A)
10 ^{-2,0} (C)	2,16	1 (từ B)
10 ^{-2,5} (D)	2,16	1 (từ C)
10 ^{-3,0} (E)	2,16	1 (từ D)
10 ^{-3,5} (F)	2,16	1 (từ E)
10 ^{-4,0} (G)	2,16	1 (từ F)
10 ^{-4,5} (H)	2,16	1 (từ G)
10 ^{-5,0} (K)	2,16	1 (từ H)

Tiến hành cho môi trường theo bảng trên vào các lọ thủy tinh nhỏ.

Hồi chỉnh vắc xin, lắc kỹ rồi lấy 0,3 ml cho vào độ pha loãng đầu tiên 10⁻¹, lắc kỹ rồi lấy 1 ml nhỏ vào lọ có độ pha 10^{-1,5}, tiếp tục quy trình tương tự đến độ pha cuối cùng. Chú ý thay đầu côn sau mỗi độ pha.

Sau khi pha loãng xong tiến hành nhỏ vào phiến theo hàng ngang, mỗi độ pha loãng nhỏ 10 giếng, mỗi giếng 100 µl. Nhỏ theo độ pha loãng từ thấp đến cao, nếu làm ngược lại phải thay đầu côn ở mỗi độ pha loãng.

Nhỏ vào 2 dãy giếng còn lại mỗi giếng 100 µl môi trường. Lặp lại quy trình trên với các lọ vắc xin còn lại và vắc xin chuẩn.

Sau khi pha loãng xong, cất phiến vào ngăn mát tủ lạnh (2 °C đến 8 °C).

Tiến hành chuẩn bị hỗn dịch tế bào, lượng tế bào cần là 2 × 10⁵ tế bào/ml.

Tế bào được nuôi cấy, tách, pha đủ lượng tế bào theo đậm độ nêu trên và đổ ra máng.

Lấy phiến ra và tiến hành nhỏ tế bào lên tất cả các giếng, mỗi giếng 100 µl.

Cất vào tủ ấm 36 °C có 5 % CO₂.

Đọc kết quả từ ngày thứ 7 đến ngày thứ 9.

Cách đọc và tính kết quả:

Khi tiến hành đọc kết quả thì quan sát các giếng chứng dưới kính hiển vi phản pha trước để dễ phân biệt sự hủy hoại tế bào của virus với tế bào Vero phát triển bình thường. Chỉ cần có dấu hiệu hủy hoại tế bào thì giếng đó được tính là “hủy hoại”.

Tính kết quả theo công thức Karber hoặc Reed - Muench như sau:

$$\lg \text{CCID}_{50} = L - d \times (S - 0,5)$$

Trong đó:

L là lg bậc pha loãng thấp nhất dùng trong phản ứng;

d là lg hệ số pha loãng;

S là tổng số phần trăm các giếng hủy hoại.

Thử nghiệm có giá trị nếu:

Các giếng chứng tế bào mọc đẹp, không bị nhiễm nấm, vi khuẩn.

Hiệu giá của vắc xin chuẩn dao động trong vòng 0,5lg so với hiệu giá vắc xin đã xác định của chuẩn.

Hiệu giá của 3 lọ vắc xin mẫu thử song song không lệch quá 0,5lg.

Kết quả hủy hoại giảm dần theo độ pha loãng tăng dần của vắc xin.

Dãy các độ pha loãng sử dụng phải bao gồm được mức độ hủy hoại tế bào từ 0 % đến 100 %.

Tiêu chuẩn:

Hiệu giá virus của vắc xin quai bị xác định được không được nhỏ hơn lượng ghi trên nhãn. Hiệu giá virus tối thiểu ghi trên nhãn không được nhỏ hơn 3,0 lg CCID₅₀ đối với một liều đơn cho người.

Tính ổn định nhiệt

Thử nghiệm tính ổn định của vắc xin quai bị được tiến hành trên nguyên tắc xác định hiệu giá mẫu thử khi được ủ ở 37 °C, so với mẫu được bảo quản ở (5 ± 3) °C trong 7 ngày.

Tiến hành xác định hiệu giá virus theo phương pháp tương tự như mô tả ở trên.

Tiêu chuẩn: Mẫu vắc xin đạt yêu cầu khi hiệu giá virus của mẫu ủ ở 37 °C không giảm quá 1lg so với vắc xin mẫu thử bảo quản ở (5 ± 3) °C. Hiệu giá thấp nhất phải không được nhỏ hơn 3,0 lg CCID₅₀/0,5 ml (1 liều đơn dùng cho người).

An toàn chung (Phụ lục 15.11).

Vắc xin quai bị phải đạt yêu cầu về an toàn khi thử nghiệm trên chuột lang và chuột nhắt. Chuột phải khỏe mạnh và tăng trọng bình thường sau 7 ngày theo dõi.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Độ ẩm tồn dư

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 15.35).

Cảm quan

Đạt yêu cầu theo đăng ký của nhà sản xuất.

Mycoplasma

Không được có *Mycoplasma* (Phụ lục 15.36).

Khuyến cáo: Có thể sử dụng phương pháp PCR để xác định sự có mặt của *Mycoplasma* trong vắc xin quai bị.

Ovalbumin

Nếu vắc xin được sản xuất từ phôi gà hoặc chim, hàm lượng ovalbumin phải không được quá 1 µg ovalbumin/liều đơn cho người, xác định hàm lượng này theo phương pháp hóa miễn dịch.

Albumin tồn dư

Nhỏ hơn 50 ng/liều đơn dùng cho người. Xác định bằng phương pháp hóa miễn dịch thích hợp.

Bảo quản

Vắc xin quai bị được bảo quản ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng.

Nhãn

Theo quy định hiện hành và cần có các thông tin sau đây:

Tên chủng virus được sử dụng sản xuất;

Loại tế bào sử dụng cho sản xuất;

Hiệu giá thấp nhất của virus;

Lượng kháng sinh còn tồn dư trong vắc xin, các chất bảo quản và hàm lượng của chúng (nếu có);

Bảo quản vắc xin trong điều kiện tránh ánh sáng;

Các yếu tố phải tránh tiếp xúc trực tiếp với vắc xin.

Cách dùng, liều dùng

Tiêm dưới da, liều 0,5 ml hoặc 0,7 ml (theo quy định của nhà sản xuất).

Quy trình sản xuất và kiểm định sản xuất

Quy trình sản xuất phải tuân thủ theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới. Phải thực hiện các thử nghiệm kiểm định trong quá trình sản xuất ở các công đoạn: Vật liệu nguồn (tế bào, môi trường nuôi cấy,...); mẻ gặt đơn, bán thành phẩm trước ly tâm, trước lọc, bán thành phẩm sau lọc, vắc xin thành phẩm. Vắc xin phải đạt những yêu cầu đã ghi trong chuyên luận vắc xin dùng cho người và chỉ được cho phép sử dụng sau khi đạt được các yêu cầu sản xuất và kiểm định trong quá trình sản xuất, đồng thời đạt các yêu cầu dưới đây.

Sự nhân virus, các mẻ gặt đơn tít

Tế bào sử dụng và quá trình nuôi cấy thực hiện trong điều kiện vô trùng. Huyết thanh và trypsin sử dụng không được chứa các yếu tố ngoại lai. Huyết thanh động vật được sử dụng trong môi trường phát triển hoặc môi trường duy trì để nuôi cấy tế bào; trong quá trình nhân lên của virus, bắt buộc môi trường không có huyết thanh. Môi trường nuôi cấy tế bào có thể chứa một lượng nhỏ phenol và kháng sinh thích hợp. Điều kiện lý tưởng là môi trường nuôi cấy không chứa kháng sinh.

Cất giữ virus trung gian trong quá trình nuôi cấy ở nhiệt độ dưới âm 60 °C (dưới -60 °C).

Gây nhiễm virus, kiểm tra các điều kiện nhận dạng, vô trùng và nồng độ virus. Thu hoạch các mẻ gặt đơn tít.

Các mẻ gặt đơn tít phải tuân theo các tiêu chuẩn để làm tinh sạch các mẻ giặt đơn tít.

Yêu cầu kiểm tra các thử nghiệm nhận dạng, vô trùng, nồng độ virus và các yếu tố ngoại lai.

Tinh sạch các mẻ giặt đơn, các tiêu chí kiểm tra mẻ giặt đơn

Tinh sạch các mẻ giặt đơn từ các mẻ giặt đơn tít đã tinh sạch. Các mẻ giặt đơn tít được lọc để loại bỏ các mảnh vỡ tế bào. Chỉ những mẻ giặt đơn tít tinh sạch theo tiêu chuẩn mới được sử dụng làm bán thành phẩm vắc xin.

Vô trùng: Đáp ứng yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

Nồng độ virus: Được xác định bằng phương pháp trên tế bào gây nhiễm và phương pháp PCR.

ADN tồn dư: Tối đa 100 µg ADN/liều đơn dùng cho người (đối với virus nuôi cấy trên tế bào sống).

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Bán thành phẩm cuối cùng được chuẩn bị từ một hoặc nhiều mẻ giặt đơn đã tinh sạch chứa nhiều hơn 1 tít virus. Thêm chất ổn định thích hợp.

Vô trùng: Đáp ứng yêu cầu về vô trùng (Phụ lục 15.7).

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Cảm quan

Mỗi loại vắc xin thành phẩm sau khi sản xuất đều phải được kiểm tra bằng cảm quan đối với từng đơn vị đóng gói nhỏ nhất để đảm bảo: không có vật lạ trong lọ vắc xin; nắp hay nút phải chặt và đảm bảo tính nguyên vẹn. Trong quá trình kiểm tra, cần loại bỏ lọ vắc xin nếu thấy không đạt yêu cầu.

VẮC XIN ROTA SỐNG GIẢM ĐỘC LỰC (UÔNG)

Vaccinum rotaviri vivum perorale

Vắc xin rota sống giảm độc lực (uông) là chế phẩm chứa virus Rota sống, giảm độc lực, dạng lỏng hoặc đông khô. Chế phẩm đông khô sau khi được hồi chính với dung dịch hồi chính tạo thành dung dịch cho màu khi có mặt của chỉ thị pH.

Sản xuất

Chủng sản xuất

Sản xuất phải dựa trên hệ thống chủng giống. Số đời từ chủng gốc cây chuyên sang vắc xin thành phẩm cuối cùng phải ít hơn số đời từ chủng gốc cây chuyên sang vắc xin thử nghiệm lâm sàng, nếu không có quy định khác và phải được cơ quan Kiểm định quốc gia chấp thuận. Chủng phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới âm 60 °C (-60 °C) nếu ở dạng không đông khô và dưới âm 20 °C (-20 °C) nếu ở dạng đông khô.

Tế bào sản xuất

Tế bào dùng cho sản xuất vắc xin phải đạt các yêu cầu quy định của Tổ chức Y tế Thế giới. Có thể sử dụng huyết thanh động vật trong môi trường nuôi cấy tế bào, nhưng trong môi trường duy trì tế bào khi nhân virus không được có protein. Có thể có một lượng nhỏ phenol và các kháng sinh phù hợp ở nồng độ cho phép trong môi trường nuôi cấy tế bào.