

Sản xuất và đánh giá chất lượng vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào

Establishment of the national reference standard of acellular pertussis vaccine

Đoàn Hữu Thiên^{1*}, Dương Hữu Thái², Nguyễn Thị Lan Phương², Phạm Văn Hùng¹, Trần Ngọc Nhơn², Lê Thị Hòa¹, Nguyễn Phương Liên¹, Bùi Thị Kim Xuyên¹, Nguyễn Thị Hòa¹, Nguyễn Sỹ Tuấn², Nguyễn Thị Thu Hoa² và Phạm Thị Lan Anh² và Nguyễn Thị Kiều¹.

Doan Huu Thien^{1*}, Duong Huu Thai², Nguyen Thi Lan Phuong², Pham Van Hung¹, Tran Ngoc Nhon², Le Thi Hoa¹, Nguyen Phuong Lien¹, Bui Thi Kim Xuyen¹, Nguyen Thi Hoa¹, Nguyen Sy Tuan², Nguyen Thi Thu Hoa² và Pham Thi Lan Anh² and Nguyen Thi Kieu¹.

TÓM TẮT

Hiện nay, Việt Nam chưa có vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào để sử dụng trong quá trình kiểm định chất lượng vắc xin chứa thành phần ho gà vô bào. Năm 2017, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế đã thực hiện nghiên cứu với hai mục tiêu: Xây dựng tiêu chuẩn cho vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào phù hợp với điều kiện Việt Nam, sản xuất được lô vắc xin mẫu chuẩn ho gà vô bào đạt tiêu chuẩn đề ra. Nghiên cứu đã xây dựng tiêu chuẩn, sản xuất một lô mẫu chuẩn dự tuyển. Sau sản xuất, lô mẫu chuẩn dự tuyển được đánh giá chất lượng, nổi chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế. Kết quả: Nghiên cứu đã xây dựng được tiêu chuẩn vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào; đã sản xuất được lô mẫu chuẩn MCQG.aP.01 đạt các tiêu chuẩn đề ra, có công hiệu 72 (30,67-113,97) IU/ống.

Từ khoá: *Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào; MCQG.aP.01.*

ABSTRACT

Currently, Viet Nam is in need of a national acellular pertussis reference standard to use in the quality control of vaccines that contain acellular pertussis component. In 2017, National Institute for Control of Vaccine and Biologicals conducted a research with two aims: develop the specifications for the national reference standard of acellular pertussis vaccine suitable for the condition of Vietnam, and establish a lot of that reference standard. The research has given specifications for the national reference standard of acellular pertussis vaccine, produced a candidate lot of the reference. Upon manufacture, the candidate was evaluated for quality, calibrated against the international standard. The results: The candidate meets the requirements with potency of 72 (30,67-113,97) IU/ampoule, was recognized as a national reference standard, lot as MCQG.aP.01.

Keywords: *National reference standard of acellular pertussis vaccine; MCQG.aP.01.*

* Tác giả: Đoàn Hữu Thiên

Email: Doanhuuthienvn@gmail.com

¹: Viện kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế

²: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC), Nha Trang

*Corresponding Investigator: Doan Huu Thien

¹: National institute for control of Vaccine and Biologicals (NICVB), Hanoi

²: Institute of Vaccines and Biologicals (IVAC), Nha Trang

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (NICVB) có nhiệm vụ kiểm định chất lượng các lô vắc xin (VX), bao gồm các VX chứa thành phần ho gà vô bào (aP). Trong đó, thử nghiệm kiểm tra công hiệu thành phần ho gà theo phương pháp thử thách trên chuột nhắt đòi hỏi phải thực hiện song song với VX mẫu chuẩn [1]. Việt Nam chưa có VX mẫu chuẩn quốc gia aP, NICVB và nhà sản xuất phải sử dụng mẫu chuẩn nội bộ của nhà sản xuất hoặc mẫu chuẩn quốc tế để kiểm định chất lượng cho VX ho gà vô bào.

Mẫu chuẩn quốc tế do Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thiết lập [2-3]. Để có mẫu chuẩn kiểm định, NICVB phải làm thủ tục xin giấy phép nhập khẩu mẫu chuẩn này. WHO khuyến cáo các quốc gia nên tự sản xuất mẫu chuẩn quốc gia (MCQG) để chủ động sử dụng trong kiểm định chất lượng VX, mẫu chuẩn quốc tế với số lượng có hạn chỉ được sử dụng trong việc nổi chuẩn (calibrate) MCQG với mẫu chuẩn quốc tế, không được sử dụng trong thử nghiệm thường quy [2].

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Sản xuất và đánh giá chất lượng vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào” với hai mục tiêu:

Xây dựng tiêu chuẩn vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào;

Thiết lập lô vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào đạt tiêu chuẩn với số lượng đủ dùng trong ít nhất 10 năm.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chất lượng vắc xin MCQG ho gà vô bào;

Lô VX mẫu chuẩn dự tuyển aP, mã số RaP01, bảo quản ở nhiệt độ $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại các Khoa Kiểm định vắc xin Vi khuẩn;

I. INTRODUCTION

The National Institute for Control of Vaccine and Biologicals (NICVB) is responsible for quality control of vaccines, including vaccines containing acellular pertussis (aP) component. In which, testing the efficacy of pertussis component by challenge method on mice requires parallel implementation with standard reference vaccine [1]. Vietnam has not established a national acellular pertussis standard reference vaccine, so NICVB and manufacturers must use the manufacturer's internal standard or international standard for quality control of acellular pertussis vaccine.

The international standard vaccines were established by the World Health Organization (WHO) [2-3]. In order to have the standard vaccines to use in the quality control tests, NICVB must apply for a license to import these standards. WHO recommends that countries should self-produce national standard references (MCQG) to actively use in vaccine quality control. International standard references are in limited quantities, they should only used in national standard references calibration, and not used in routine testing [2].

For those reasons, we conducted the study “Production and quality assessment of national standard acellular pertussis vaccine” with two objectives:

1. Develop national acellular pertussis standard vaccine;

2. Establish a batch of standardized acellular pertussis national standard vaccine with sufficient quantity to be used for at least 10 years.

II. RESEARCH METHODS

2.1. Research subjects

Research subjects:

Quality standards for acellular pertussis vaccine;

Lot of candidate standard aP vaccine, code RaP01, stored at $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

2.2. Research location and study period

Research location: The study was carried out

Khoa Kiểm định Hóa lý; Khoa Môi trường thực nghiệm (NICVB) và phòng sản xuất, phòng kiểm định (IVAC).

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 04 năm 2021.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo các bước sau: Xây dựng tiêu chuẩn VX mẫu chuẩn; xây dựng quy trình sản xuất; sản xuất lô VX mẫu chuẩn dự tuyển; đánh giá chất lượng; nổi chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế; xây dựng hướng dẫn sử dụng, quyết định sử dụng.

Tiêu chuẩn VX mẫu chuẩn quốc gia aP được xây dựng dựa trên các hướng dẫn của WHO về thiết lập vắc xin mẫu chuẩn quốc gia [2] và các tiêu chuẩn của VX ho gà vô bào thương mại [1].

Mục tiêu 2 được thực hiện qua các bước: IVAC xây dựng quy trình sản xuất vắc xin MCQG ho gà vô bào dựa trên tiêu chuẩn đã xây dựng trong mục tiêu 1, dựa trên quy trình lõi và trang thiết bị sản xuất VX ho gà vô bào thương mại, xây dựng quy trình đông khô. Thời điểm tiến hành nghiên cứu, IVAC chưa sản xuất VX ho gà vô bào thương mại, mới chỉ sản xuất VX ho gà toàn tế bào thương mại nhưng đã nghiên cứu sản xuất VX ho gà vô bào.

Sau khi sản xuất, lô VX dự tuyển được đánh giá chất lượng. Nếu đạt yêu cầu, lô mẫu chuẩn dự tuyển được nổi chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế để xác định giá trị công hiệu, được công nhận làm mẫu chuẩn quốc gia.

Trang thiết bị, dụng cụ

Nghiên cứu sử dụng dây chuyền sản xuất VX ho gà vô bào thương mại tại IVAC; dây chuyền đông khô tại IVAC; các thiết bị cho kiểm định chất lượng VX ho gà vô bào tại NICVB và IVAC.

Vật liệu, hóa chất, môi trường, mẫu chuẩn

Nghiên cứu sử dụng mẫu chuẩn quốc tế VX ho gà vô bào, mã số JN1H-3 do Viện kiểm định quốc gia và Sinh phẩm chuẩn (National Institute for Biological Standards and Control: NIBSC, Anh) cung cấp, có giá trị công hiệu 34 IU/ống [4], chuột nhắt trắng 3-4 tuần tuổi; chủng ho gà Bordetella pertussis 18323 do NIBSC.

at the Department of Bacterial Vaccines Quality control; Department of Chemical and Physical Quality control; Department of Experimental Media (NICVB) and Manufacture Department, Quality control Department (IVAC).

Study period: From January 2017 to April 2021.

2.3. Research design

The research is carried out according to the following steps: Develop specifications for standard vaccines; develop production process; producing batches of candidate standard vaccines; quality evaluation; standard calibration with international standard samples; develop user manual, and to authorize usage.

The standard for the national aP standard vaccine was developed based on WHO guidelines for the establishment of national standard vaccine [2] and the commercial acellular pertussis standard vaccines [1].

The second objective is implemented through the following steps: IVAC develops a production process for acellular pertussis standard vaccine based on the standards established in objective 1, based on the core process and production equipment of commercial aP construct lyophilized process. At the time of the study, IVAC had not yet produced commercial acellular pertussis vaccines, only produced commercial whole-cell pertussis vaccines, but studied the production of acellular pertussis vaccine.

After production, the selected batch of vaccine is evaluated for quality. If it passes the quality control process, the batch of candidate standard samples is calibrated with international standard samples to determine the potency value, which is recognized as a national standard sample.

Equipment and tools

Research using commercial acellular pertussis vaccine production line at IVAC; lyophilization line at IVAC; equipment for quality control of acellular pertussis vaccines at NICVB and IVAC.

Materials, chemicals, media, standards

2.4. Cỡ mẫu

Bảng 1. Cỡ mẫu cho từng thử nghiệm

Tên thử nghiệm	Cỡ mẫu
Cảm quan	05 ống [1]
pH	02 ống [1]
Độ lệch khối lượng	07 ống [5]
Độ ẩm tồn dư	15 ống [6]
Vô trùng	40 ống [7-9]
Nhận dạng	17 ống [1]
Công hiệu	02 ống [1]

Cỡ mẫu cho từng thử nghiệm được tính theo hướng dẫn của WHO.

2.5. Phương pháp chọn mẫu

Cách chọn các ống mẫu chuẩn để thực hiện các thử nghiệm: Chọn ngẫu nhiên trên toàn bộ số ống sản xuất được, dự kiến 1500 ống.

2.6. Các thử nghiệm đánh giá ở mỗi bước

CÁC BƯỚC THỰC HIỆN	THỬ NGHIỆM
Lô vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển	- Cảm quan, pH, độ lệch khối lượng, độ ẩm tồn dư (thử nghiệm hóa lý)
↓	
Đánh giá chất lượng	
↓	
Nối chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế	- Vô trùng
	- Công hiệu
(Đánh giá công hiệu để được ít nhất 12 số liệu)	- Nhận dạng

Hình 1. Các thử nghiệm đánh giá ở mỗi bước

Mỗi bước thực hiện sẽ được kiểm soát bởi các thử nghiệm kiểm định theo hướng dẫn của WHO về tiêu chuẩn VX ho gà vô bào thương mại của WHO [10]; tiêu chuẩn VX mẫu chuẩn quốc gia [2]. Các thử nghiệm đánh giá chất lượng mẫu chuẩn dự tuyển sau sản xuất bao gồm: Cảm quan, pH, độ lệch khối lượng, độ ẩm tồn dư, vô trùng, nhận dạng, công hiệu.

Thử nghiệm đánh giá khi nối chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế: Công hiệu [1-2]. Lô VX mẫu chuẩn dự tuyển ho gà vô bào lô RaP01 được

The study used the international standard of acellular pertussis vaccine, code JN1H-3 provided by the National Institute for Biological Standards and Control: NIBSC, UK, with 34 IU/ ampoule [4], 3-4 week old white mice; pertussis vaccine *Bordetella pertussis* 18 323 by NIBSC.

2.4. Sample size

Table 1. Sample size for each test

Test name	Sample size
Physical Appearance	05 tubes [1]
pH	02 tubes [1]
Uniformity (Mass deviation)	07 tubes [5]
Residual moisture	15 tubes [6]
Sterility	40 tubes [7-9]
Identification	17 tubes [1]
Potency	02 tubes [1]

The sample size for each trial was calculated according to WHO guidelines.

2.5. Sampling method

How to select the standard tubes to perform the tests: Randomly select from all the tubes produced, 1500 tubes are expected.

2.6. Evaluation tests at each step

IMPLEMENTATION STEPS	TESTS
Candidate standard sample batch of vaccines	- Appearance, pH, mass deviation, residual moisture (physicochemical test)
↓	- Sterility
Quality evaluation	- Potency
↓	- Identity
Calibration with international standard sample (Evaluate potency to get at least 12 data)	

Figure 1. Evaluation tests at each step

Each step will be controlled by validation tests in accordance with the WHO guidelines on the WHO commercial acellular pertussis standard vaccine [10]; national standard vaccine'

nổi chuẩn với VX mẫu chuẩn quốc tế ho gà vô bào JN1H-3.

2.7. Phương pháp thu thập thông tin

Đo pH, sử dụng phương pháp xác định hao hụt trọng lượng của mẫu khi làm khô (loss on drying) để kiểm tra độ ẩm tồn dư [6], phương pháp cân để xác định độ lệch khối lượng [5], phương pháp cấy trực tiếp để kiểm tra vô trùng [7-9], phương pháp khuếch tán miễn dịch kép để nhận dạng kháng nguyên ho gà vô bào [1], phương pháp thử thách trên chuột nhắt để xác định công hiệu [1].

2.8. Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng Excel tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn (SD) của công hiệu mẫu chuẩn.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài được thực hiện trong phòng thí nghiệm và trên động vật, không thực hiện trên người.

III. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn chất lượng vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào

Căn cứ vào hướng dẫn của WHO về thiết lập VX mẫu chuẩn quốc gia, tiêu chuẩn của VX ho gà vô bào thương mại, dựa trên tình hình sản xuất thực tế của IVAC, VX mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào cần đạt các tiêu chuẩn sau:

Bảng 2. Tiêu chuẩn vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào

Tiêu chí	Phương pháp đánh giá	Tiêu chuẩn chấp nhận
Dạng	Mắt thường	Dạng đông khô
Độ ẩm tồn dư	Xác định hao hụt trọng lượng của mẫu khi làm khô	$\leq 3\%$
Vô trùng	Cấy trực tiếp	Không có dấu hiệu phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày nuôi cấy
pH	Đo pH	6,0 - 7,0
Cảm quan	Mắt thường	Bánh đông khô màu trắng, bong, không teo

standard [2]. The tests to evaluate the quality of the candidate standard samples after production include: Appearance, pH, mass deviation, residual moisture, sterility, identification, potency.

Evaluation test when calibrate candidate standard with international standard sample: Potency [1-2]. The batch of reference standard vaccine for acellular pertussis batch RaP01 was calibrated with the international standard vaccine for acellular pertussis JN1H-3.

2.7. Methods of information collection

pH measurement, using loss on drying method to check for residual moisture [6], weighing method to determine mass deviation [5], method direct culture for sterility testing [7-9], dual immunodiffusion for acellular pertussis antigen recognition [1], challenge in mice to determine potency [1].

2.8. Data processing and analysis

Use Excel to calculate the mean, standard deviation (SD) of the calibration standard.

2.9. Research ethics

The study was carried out in the laboratory and on animals, not on humans.

III. RESULTS

3.1. Results of development of quality standards for national acellular pertussis standard vaccine sample

Based on WHO guidelines on establishing national standard vaccines, standards of commercial acellular pertussis vaccines, based on actual production situation of IVAC, national acellular pertussis standard vaccines should meet the following requirements:

Table 2. National standard sample vaccine standard acellular pertussis

Criteria	Evaluation methods	Acceptance Criteria
Form	Normal eye	Freeze-dried form
Residual moisture	Determination of weight loss of samples on drying	$\leq 3\%$

Độ lệch khối lượng	Cân	$\leq 7,5 \%$
Nhận dạng	Khuếch tán miễn dịch kép	Là kháng nguyên giải độc tố ho gà (PT) và kháng nguyên FHA
Công hiệu	Thử thách trên chuột nhắt	≥ 34 IU/ống

3.2 Kết quả thiết lập vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào

3.2.1. Kết quả sản xuất kiểm định chất lượng lô mẫu chuẩn dự tuyển RaP01

Sau khi xây dựng được quy trình sản xuất, quy trình đông khô, IVAC đã sản xuất được lô VX mẫu chuẩn dự tuyển RaP01 với số lượng 1500 ống

Lô VX mẫu chuẩn dự tuyển RaP01 được NICVB đánh giá chất lượng.

Bảng 3. Kết quả kiểm định chất lượng lô mẫu chuẩn ho gà vô bào RaP01

Tiêu chí	Tiêu chuẩn chấp nhận	Kết quả	Kết luận
Dạng	Dạng đông khô	Dạng đông khô	Đạt
Độ ẩm tồn dư	$\leq 3\%$	2,18 %	Đạt
pH	6,0-7,0	Lần 1: 6,97 Lần 2: 6,98 Trung bình: 6,98	
Vô trùng	Không có dấu hiệu phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày nuôi cấy	Không có dấu hiệu phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày nuôi cấy	Đạt
Cảm quan	Bánh đông khô màu trắng, bong, không teo	Bánh đông khô màu trắng, bong, không teo	Đạt
Độ lệch khối lượng	$\leq 7,5\%$	TB = 0,0119 g SD = 0,00016183 CV (%) = 1,3551 %	Đạt
Nhận dạng	Là kháng nguyên giải độc tố ho gà (PT) và kháng nguyên FHA	Là kháng nguyên giải độc tố ho gà (PT) và kháng nguyên FHA	Đạt
Công hiệu	≥ 34 IU/ống	47,31 IU/ống	Đạt

Sterity	Direct culture	No sign of bacterial or fungal growth after 14 days of culture
pH	Measure pH	6.0 - 7.0
Appearance	Normal eye	Freeze-dried cake white, flaky, not atrophy
Mass deviation	Weigh	$\leq 7.5\%$
Identification	Dual immune diffusion	pertussis toxoid (PT) antigens and FHA antigens
Potency	Challenge on mice	≥ 34 IU/tube

3.2. Results of establishing national standard vaccines for acellular pertussis

3.2.1. Results of production and quality control of the standard sample batch of RaP01

After building the production process, freeze-drying process, IVAC has produced a batch of candidate standard vaccine RaP01 with the quantity of 1500 tubes.

Table 3. Quality control results of the batch of acellular pertussis standard samples RaP01

Criteria	Acceptance Criteria	Result	Conclude
Formulation form	Freeze-dried form	Freeze-dried form	Pass
Residual moisture	3%	2.18%	Pass
pH	6.0-7.0	1st time: 6.97 2nd time: 6.98 Average: 6.98	
Sterility	No sign of bacterial or fungal growth after 14 days of culture	No sign of bacterial or fungal growth after 14 days of culture	Pass
Appearance	Freeze-dried cake white, flaky, not atrophy	Freeze-dried cake white, flaky, not atrophy	Pass
Mass deviation	7.5%	Average = 0.0119g SD = 0.00016183 CV (%) = 1.3551 %	Pass
Identification	As pertussis toxoid (PT) and FHA . antigens	pertussis toxoid antigens (PT) and FHA antigens	Pass
Potency	≥ 34 IU/tube	47.31 IU/tube	Pass

Lô vắc xin mẫu chuẩn dự tuyển ho gà vô bào lô RaP01 đạt yêu cầu của mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào như đã đề ra trong mục tiêu 1.

3.2.2. Kết quả nối chuẩn với vắc xin mẫu chuẩn quốc tế

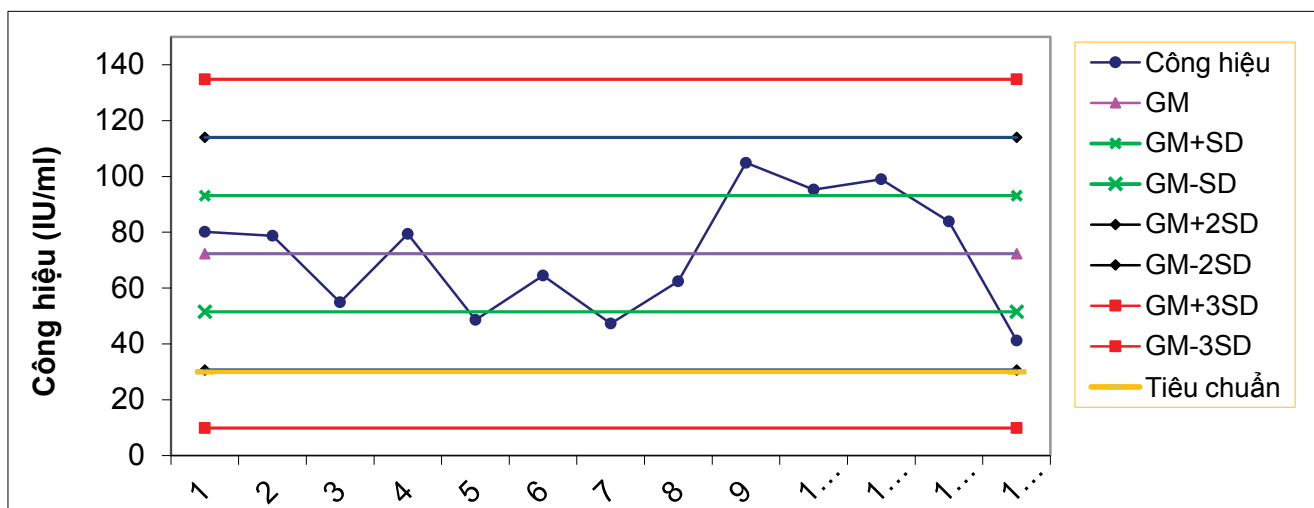
Để nối chuẩn với VX mẫu chuẩn quốc tế, lô RaP01 đã được kiểm tra công hiệu 7 lần tại NICVB, 6 lần tại IVAC. Thử nghiệm kiểm tra công hiệu được thực hiện song song với VX mẫu chuẩn quốc tế JN1H-3.

The batch of VX standard samples for RaP01 was evaluated by NICVB for quality.

The batch of acellular pertussis candidate standard vaccine RaP01 meets the requirements of the national acellular pertussis standard vaccine as set out in objective 1.

3.2.2. Result of standard calibration with international standard vaccine

In order to calibrate with international standard vaccine, batch RaP01 has been tested for potency 7 times at NICVB, 6 times at IVAC. The potency



Hình 2. Kết quả nối chuẩn vắc xin mẫu chuẩn ho gà vô bào

Figure 2. Result of national acellular pertussis standard vaccine calibrated with international standard vaccine

13 kết quả thu được nằm trong giới hạn $GM \pm 2SD$, xác định được giá trị công hiệu trung bình của lô mẫu chuẩn ho gà vô bào là: 72,32 IU/ống (giới hạn trên: 113,97 IU/ống; giới hạn dưới: 30,67 IU/ống).

Lô mẫu chuẩn dự tuyển đã được công nhận làm VX mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào lần thứ nhất với mã số MCQG.aP.01.

Hình 3. Ống vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào lần thứ nhất



Figure 3. The first national standard sample tube of acellular pertussis vaccine tube

test was performed in parallel with the international standard vaccine JN1H-3.

13 results were obtained within the limit of $GM \pm 2SD$, the average potency value of acellular pertussis standard vaccine was determined as: 72.32 IU/tube (upper limit: 113.97 IU/tube; lower limit: 30.67 IU/tube).

The candidate batch of standard samples was recognized as the first acellular pertussis national standard VX with code MCQG.aP.01.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về tiêu chuẩn vắc xin mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào

Căn cứ trên yêu cầu của VX mẫu chuẩn quốc gia, dựa trên nền tảng của VX ho gà vô bào thương mại như Adacel, Tetraxim, Pentaxim, Infarix hexa... chúng tôi đã xây dựng được tiêu chuẩn của VX mẫu chuẩn ho gà vô bào. Theo đó, vắc xin MCQG có các tiêu chuẩn giống VX thương mại như: Cảm quan, pH, vô trùng, nhận dạng, công hiệu. VX mẫu chuẩn không cần các tiêu chí an toàn chung và an toàn đặc hiệu như VX thương mại do không dùng trên người, chỉ dùng trong phòng thí nghiệm.

Công hiệu là chỉ tiêu quan trọng bậc nhất trong xây dựng tiêu chuẩn VX mẫu chuẩn. Tiêu chuẩn của công hiệu VX mẫu chuẩn quốc gia được xây dựng dựa trên công hiệu VX mẫu chuẩn quốc tế ho gà vô bào lần thứ nhất (34 IU/ống) theo phương pháp thử thách trên chuột nhắt.

Để đảm bảo tính ổn định giữa các lần thực hiện thử nghiệm kiểm định chất lượng VX thương mại, công hiệu giữa các lọ phải tương đối đồng nhất, do đó, độ lệch khối lượng giữa các lọ mẫu chuẩn được đưa vào tiêu chuẩn của VX mẫu chuẩn quốc gia. Độ lệch khối lượng là thông số phản ánh độ chính xác của quy trình đóng ống. MCQT sản xuất tại NIBSC có hệ số biến thiên giữa các lọ là 0,25 % cho sản phẩm không nhót, và 1 % cho sản phẩm nhót. WHO không đưa ra tiêu chuẩn giới hạn cho mẫu chuẩn thứ cấp (MCQG). Tuy nhiên, chúng tôi cũng đưa ra tiêu chuẩn cụ thể cho chỉ tiêu độ lệch khối lượng là $\leq 7,5\%$.

Độ ẩm tồn dư liên quan đến mức độ ổn định của VXMC trong thời gian dài bảo quản. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đưa ra tiêu chuẩn theo mức khuyến cáo tối thiểu của WHO [2].

4.2. Bàn luận về lô mẫu chuẩn quốc gia vắc xin ho gà vô bào đã thiết lập

Để sản xuất được lô VX mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào, IVAC đã tiến hành xây dựng quy trình sản xuất. Quy trình sản xuất mẫu chuẩn

IV. DISCUSSION

4.1. Discussing national standard vaccine of acellular pertussis

Based on the requirements of national standard vaccine, on the basis of commercial acellular pertussis vaccines such as Adacel, Tetraxim, Pentaxim, Infarix hexa... we have developed the standard vaccine of acellular pertussis. Accordingly, MCQG vaccines have the same standards as commercial vaccine such as: appearance, pH, sterility, identification, and potency. Standard vaccine does not need the same general and specific safety criteria as commercial because it is not intended for human use, only for laboratory use.

Potency is the most important criterion in developing specifications for MCQG. The national standard potency was developed based on the first acellular pertussis international standard (34 IU/tube) by the challenge method in mice [1].

To ensure stability between commercial vaccine quality control tests, the potency between tubes should be relatively uniform, so mass deviations between calibrator tubes are included in the standard for national standard vaccine. Mass deviation is a parameter that reflects the accuracy of the tube closing process. International standard vaccine manufactured at NIBSC has a coefficient of variation between tubes of 0.25% for the non-viscous product, and 1% for the viscous product. WHO does not provide a limiting criterion for the secondary reference sample (MCQG). However, we also provide a specific standard for volume deviation of $\leq 7.5\%$.

Residual moisture is related to the stability of vaccine over a long period of storage. In this study, we also set standards according to the WHO minimum recommended level [2].

4.2. Discussing the national standard sample batch of acellular pertussis vaccine established

In order to produce a batch of national standard vaccine of acellular pertussis, IVAC has developed a production process. The production process of the standard vaccine of acellular pertussis in the study

VX ho gà vô bào trong đề tài gần giống với quy trình sản xuất VX ho gà vô bào thương mại ở công đoạn sản xuất bán thành phẩm, khác ở giai đoạn thành phẩm. VX ho gà vô bào thương mại thường được sản xuất phối hợp với các VX khác còn VX mẫu chuẩn ho gà vô bào sản xuất đơn lẻ và được đông khô để tạo độ ổn định cao hơn khi sử dụng lâu dài.

Về số lượng, lô MCQG vắc xin ho gà vô bào RaP01 được sản xuất với số lượng 1500 ống, đủ dùng trong 10 năm.

Về chất lượng, lô MCQG ho gà vô bào RaP01 đạt yêu cầu về các tiêu chuẩn đã đề ra. Lô mẫu chuẩn này sẽ được phân tích xu hướng công hiệu hằng năm.

Về kết quả nổi chuẩn, việc nổi chuẩn mẫu chuẩn loạt mẫu chuẩn dự tuyển với MCQT được thực hiện tại 2 phòng thí nghiệm độc lập, tại IVAC và NICVB; sử dụng VX mẫu chuẩn quốc tế song song trong quá trình nổi chuẩn. Tổng 13 lần thực hiện thử nghiệm độc lập cho ra 13 kết quả, đáp ứng được yêu cầu của đề cương đề ra, có ít nhất 12 số liệu.

Mặc dù chỉ có 2 PTN tham gia nhưng kết quả tin cậy cao do:

Phương pháp thử thách trên chuột nhắt là phương pháp chính thức đã được WHO công nhận, được sử dụng ở nhiều PTN lớn trên thế giới, được đưa vào Dược điển Anh (BP), Mỹ (USP), châu Âu (EP),... đã được thẩm định ở nhiều PTN của nhiều nhà sản xuất khác nhau; tất cả nhân viên của IVAC và NICVB đều có bằng cấp chuyên môn phù hợp; được đào tạo cụ thể về các kỹ thuật/công việc mà họ sẽ thực hiện; được đánh giá tay nghề một cách chặt chẽ về các kỹ thuật. Về nguyên vật liệu, hóa chất; trang thiết bị và dụng cụ: Mỗi nguyên vật liệu, hóa chất sử dụng trong quá trình sản xuất, kiểm định VX đều có chứng chỉ phân tích (CoA: Certificate of Analysis). Mỗi trang thiết bị, dụng cụ đều được hiệu chuẩn, đánh giá định kỳ hàng năm.

Phân tích kết quả nổi chuẩn với MCQT cho

is similar to the production process of commercial acellular pertussis vaccine at the semi-finished production stage, different from the finished product stage. Commercial acellular pertussis vaccine is usually produced in combination with other vaccine while acellular pertussis standard vaccines are produced singly and freeze-dried for greater stability over long term use.

Quantity-wise, the batch of MCQG acellular pertussis vaccine RaP01 is produced with the quantity of 1500 tubes, enough for 10 years.

About quality, batch of MCQG acellular pertussis RaP01 met the requirements of the set standards. This batch will be analyzed for annual performance trends.

As a result of calibrating standards, the calibration process with international standard was done at 2 independent laboratories, at IVAC and NICVB; using international standard in parallel in the calibrating process. A total of 13 independent experiments produced 13 results, meeting the requirements of the proposed protocol, with at least 12 data.

Although only 2 laboratories participated, the results are highly reliable due to:

The challenge method on mice is the official method recognized by WHO, used in many large laboratories around the world, included in the British Pharmacopoeia (BP), US (USP), European Pharmacopoeia (EP), etc., has been validated in many laboratories of many different manufacturers; all staff of IVAC and NICVB hold appropriate professional qualifications; specific training on techniques or tasks they will perform; technically and rigorously evaluated. Regarding raw materials and chemicals; Equipment and tools: Each material and chemical used in the production and evaluation of vaccine has a certificate of analysis (CoA). Each equipment and instrument is calibrated and evaluated annually.

Analysis of national standard vaccine calibration results with international standard showed that the

thấy công hiệu của lô mẫu chuẩn ổn định, toàn bộ 13 kết quả thu được đều nằm trong giới hạn trung bình cộng trừ 2 độ lệch chuẩn.

V. KẾT LUẬN

Lô vắc xin mẫu chuẩn ho gà vô bào (MCQG.aP.01) được nghiên cứu và sản xuất bởi Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế kết hợp với Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế đạt tiêu chuẩn về mẫu chuẩn quốc gia, có giá trị công hiệu trung bình đạt 72 IU/ống (30,67-113,97 IU/ống).

potency of the standard batch was stable, all 13 results were within the mean of plus or minus 2 standard deviations.

V. CONCLUSION

The standard batch of acellular pertussis vaccine (MCQG.aP.01) has been researched and produced by National institute for control of Vaccine and Biologicals with the Institute of Vaccines and Biologicals, which meet the standards for national vaccines, with an average potency of 72 IU/tube (30.67-113.97 IU/tube).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

REFERENCE

1. World Health Organization. Requirements for acellular pertussis vaccine. WHO Technical Report Series, No.979, annex 4. 2013 p203-225.
2. World Health Organization. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11.03. 2011.
3. World Health Organization. Recommendation for preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards, (2006).
4. World Health Organization (2013), WHO International Standard Acellular Pertussis Vaccine 1st IS; 57: pp 1–2.
5. National Institute of Infectious Diseases. Test for weight variation. Minimum requirements for biological products 2006. p. 286.
6. National Institute of Infectious Diseases. Test for moisture content. Minimum requirements for biological products. Japan 2006. p. 277.
7. Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe. Biological tests: 2.6.1. Sterility. European pharmacopeia 70: Druckerei C.H.Beck; 2011. p. 123-31.
8. US Pharmacopoeial convention. 71. Sterility test. The United States Pharmacopoeia. XXXIV ed2020. p. 76-90.
9. World Health Organization. General requirements for the sterility of biological substance, WHO TRS 530 annex 4, (1973).