

---

## THE RESEARCH IN THE IMPLEMENTATION OF MEMBRANE FILTRATION METHOD FOR STERILITY TESTING OF THE JEVAX JAPANESE ENCEPHALITIS VACCINE (VABIOTECH) ON THE STERITEST™ SYMBIO LFH PUMP KIT SYSTEM, 2 MEDIA

**Trieu Thanh Hai\***, Nguyen Thi Van Quynh, Le Thi Kim Thuy

*National Institute for Control of Vaccines and Biologicals*

*Received 19 January 2024*

*Accepted 28 March 2024*

**Abstract:** The sterility testing process using the membrane filter method is one of the standard methods to determine the safety of vaccines before they are circulated on the market. To determine the suitability of the aseptic process using the membrane filtration method, the Department of Experimental Environment researched and selected three series of test samples of the Jevax Japanese Encephalitis vaccine (Vabiotech) with the preservative content of thiomersal not exceeding  $\leq 0.012\%$  (w/v) and conducted sterility testing using the membrane filtration method on the Steritet™ Symbio LFH Pump Kit System in two media. The results showed clear growth of microorganisms in the environmental cups of 03 series of test samples after inoculating no more than 100 CFU of the challenge strain. This shows that the sterility testing process using the Steritest™ Symbio LFH Pump Kit system in two media for Jevax vaccine samples (Vabiotech) is completely suitable. Therefore, for vaccines containing thiomersal preservative content not exceeding  $\leq 0.012\%$  (w/v), the above sterility testing process can be applied with high reliability.

*Keywords: sterility testing, the membrane filtration method.*

---

\* Corresponding author

E-mail address: trieuthanhhai94@gmail.com

<https://doi.org/>

## NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG QUY TRÌNH KIỂM TRA VÔ TRÙNG ĐỐI VỚI VẮC XIN VIÊM NÃO NHẬT BẢN JEVAX (VABIOTECH) BẰNG PHƯƠNG PHÁP MÀNG LỌC TRÊN HỆ THỐNG STERITEST™ SYMBIO LFH PUMP KIT, 2 MEDIA

Triệu Thanh Hải \*, Nguyễn Thị Vân Quỳnh, Lê Thị Kim Thủy

\*Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Nhận ngày 19 tháng 01 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 03 năm 2024

**Tóm tắt:** Quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc là một trong những phương pháp tiêu chuẩn để xác định độ an toàn của vắc xin trước khi được lưu hành trên thị trường. Để xác định tính phù hợp của quy trình vô trùng bằng phương pháp màng lọc, khoa Môi trường thực nghiệm đã nghiên cứu lựa chọn 03 loại mẫu thử vắc xin Viêm não Nhật Bản Jevax (Vabiotech) với hàm lượng chất bảo quản thiomersal không quá  $\leq 0,012\%$  (w/v) và tiến hành kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc trên Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media. Kết quả có sự phát triển rõ rệt của vi sinh vật trong các cốc môi trường của 03 loại mẫu thử sau khi cấy không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách. Điều đó cho thấy quy trình kiểm tra vô trùng sử dụng hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media đối với vắc xin Viêm não Nhật Bản Jevax (Vabiotech) là hoàn toàn phù hợp. Do đó đối với các vắc xin sinh phẩm có chứa hàm lượng chất bảo quản thiomersal  $\leq 0,012\%$  (w/v) có thể áp dụng quy trình kiểm tra vô trùng trên với độ tin cậy cao.

*Từ khoá:* Kiểm tra vô trùng, phương pháp màng lọc

### 1. Đặt vấn đề

Quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc là một trong những phương pháp tiêu chuẩn đã được nêu trong Dược điển các nước: Dược điển Việt Nam V, Dược điển Châu Âu và các tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới [1,2]. Phương pháp màng lọc là phương pháp dùng một bơm chân không hút tất cả vắc xin trong các lọ mẫu cần kiểm tra đi qua một màng lọc có kích thước lỗ lọc nhỏ

hơn  $0,45 \mu\text{m}$ , rửa màng lọc để loại bỏ hết các chất ức chế bằng cách cho các dung dịch rửa đi qua, sau đó nuôi cấy màng lọc trong hai môi trường Fluid Thioglycollate Medium (FTM) và Tryptic Soy Broth (TSB) [3]. Tuy nhiên do tính chất, các mẫu thử có thể có chứa các chất bảo quản có tác dụng ức chế, ảnh hưởng đến sự phát triển của vi sinh vật dẫn đến trường hợp kết quả của quy trình kiểm tra vô trùng có

thể là âm tính giả. Thiomersal là chất bảo quản phổ biến được sử dụng trong sản xuất vắc xin, có vai trò là chất khử trùng và chống nấm, không ảnh hưởng đến hiệu lực của vắc xin mà có vai trò bảo vệ [4]. Hiện nay có nhiều vắc xin, sinh phẩm có chứa chất bảo quản thiomersal: Huyết thanh kháng độc tố uốn ván tinh chế SAT; Huyết thanh kháng đại tinh chế SAR; Huyết thanh kháng nọc rắn tinh chế SAV; Vắc xin Abhayrab (hàm lượng thiomersal  $\leq 0,01\%$  (w/v)). Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn mẫu thử là vắc xin Viêm não Nhật Bản Jevax (Vabiotech) làm đại diện với hàm lượng thiomersal  $\leq 0,012\%$  (w/v) và tiến hành kiểm tra vô trùng trên Hệ thống Steritest<sup>TM</sup> Symbio LFH Pump Kit, 2 media.

Để đánh giá khả năng ức chế của mẫu thử, sau khi lọc mẫu thử qua màng lọc, cấy không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách (vi khuẩn, vi nấm) vào phần dung dịch tráng màng lọc lần cuối cùng và lọc qua màng lọc [5]. Bổ sung môi trường thử tương ứng vào cốc lọc để phát hiện vi khuẩn hoặc vi nấm. Đối với môi trường phát hiện vi khuẩn, ủ ở nhiệt độ 30-35°C trong thời gian không quá 3 ngày. Đối với môi trường phát hiện vi nấm, ủ ở nhiệt độ 20-25°C trong thời gian không quá 5 ngày. Nếu kết quả nuôi cấy có sự phát triển của vi khuẩn, vi nấm đối

với mẫu kiểm tra và mẫu chứng dương cấy vi sinh vật thử thách tương ứng thì mẫu thử không bị ức chế bởi chất bảo quản thiomersal trong điều kiện thí nghiệm. Như vậy, quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc sẽ được xác nhận là phù hợp đối với vắc xin Viêm não Nhật Bản Jevax (Vabiotech) đồng thời phù hợp với các vắc xin, sinh phẩm có chứa hàm lượng thiomersal thấp hơn 0,012% (w/v).

## **2. Đối tượng nghiên cứu**

### **2.1 Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Vắc xin Viêm não Nhật Bản (Jevax)

### **2.2 Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện bằng phương pháp mô tả thực nghiệm trong phòng thí nghiệm.

### **2.3 Vật liệu phục vụ nghiên cứu**

2.3.1 Mẫu thử và chủng vi sinh vật thử thách

Vắc xin Viêm não Nhật Bản (Jevax): Loạt JM-041117; Loạt JM-030718; Loạt JM-040818

Chủng *Bacillus subtilis* ATCC 6633, loạt B.02/16

Chủng *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, loạt NICVB-0115

Chủng *Candida albicans* ATCC 10231, loạt C.02/16

Chủng *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, loạt K.02/16 và F6.

### 2.3.2 Môi trường, hóa chất

Dung dịch Pepton 0,1% (dung dịch rửa màng lọc): (Rinse Fluid A- Merck),

Mã code: STBMRFA12

Fluid Thioglycollate Medium – FTM:

Môi trường lỏng Thioglycolat, mã code: STBMFTM12.

Tryptic Soy Broth – TSB : Môi trường canh thang Tryptic Soy, mã code:

STBMTSB12

Thạch TSA, Sabourand, TSC: Pha tại NICVB

Dung dịch nước muối sinh lý 0,9%, Cồn 70° đã lọc vô trùng



**Hình 1: Dung dịch rửa**



**Hình 2: Môi trường FTM**



**Hình 3: Môi trường TSB**

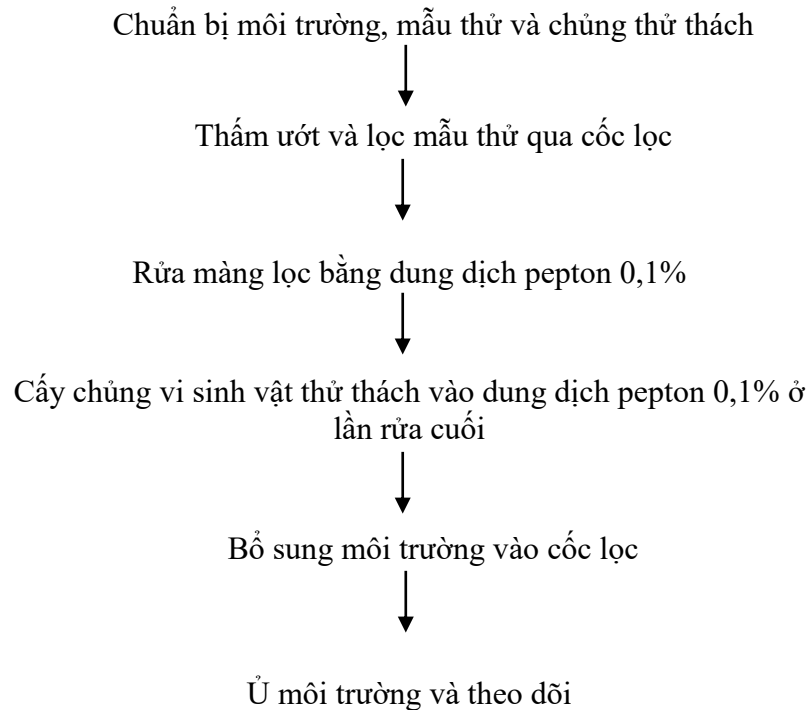
### 2.3.3 Vật tư trang thiết bị

Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media (Merck); Máy đếm vi khuẩn và nấm trong không khí (Satorious); Máy đếm hạt bụi (Fluke); Bộ lọc vô trùng Devices for Small in Vials, mã code

TZHASV210, Merck; Tủ ấm Sanyo; Hốt Bio II A Advance 4, Telstar; Tủ lạnh 2-8°C; Máy đo pH Theromo; Cân phân tích...

## 2.4 Quy trình nghiên cứu

### 2.4.1. Thử nghiệm đánh giá sự phù hợp



**Hình 4: Quy trình nghiên cứu đối với mẫu thử**

- Ngày 0:

+ Rửa màng lọc → Lọc mẫu: 10ml mẫu thử/màng lọc x 4 màng lọc → Rửa màng lọc (02 lần/ màng lọc x 4 màng lọc) → Ở bước rửa cuối cùng cấy không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách (Cấy chủng *Kocuria rhizophila*, *Clostridium sporogenes* vào môi trường FTM, Cấy chủng *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* vào môi trường TSB)

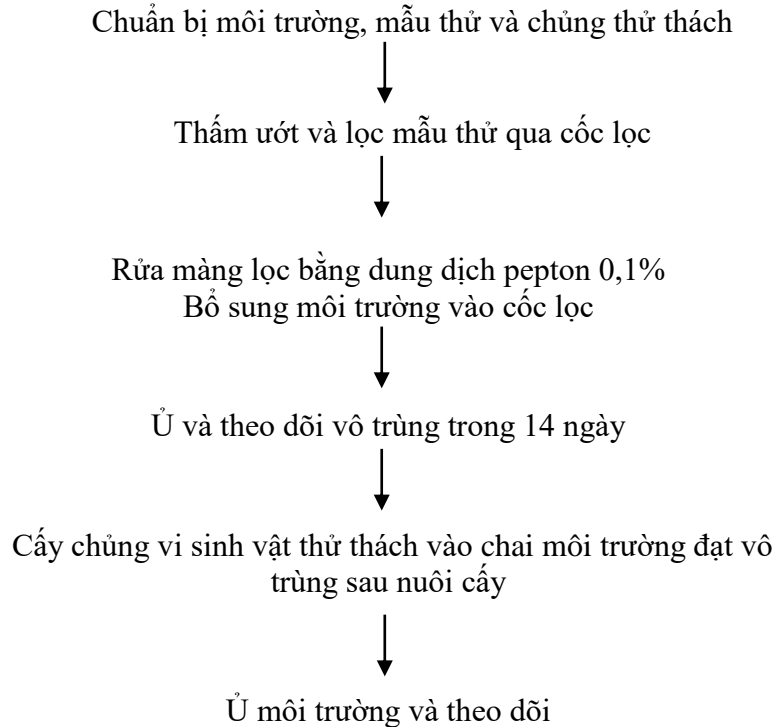
+ Ủ và theo dõi: FTM: ủ 30-35°C; TSB: ủ 20-25°C, Theo dõi 3 ngày đối với vi khuẩn và 5 ngày đối với nấm.

- Ngày 14:

+ Tiêu chuẩn chấp thuận: Có sự phát triển rõ rệt của vi khuẩn trong vòng 3 ngày và nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy vi sinh vật thử thách.

## 2.4.2 Thử nghiệm đánh giá giá trị của quy trình

### a) Thử nghiệm duy trì



**Hình 5: Quy trình của thử nghiệm duy trì đối với mẫu thử**

- Ngày 0: Rửa màng lọc → Lọc mẫu: 10ml mẫu thử/màng lọc x 4 màng lọc → Rửa màng lọc (03 lần/ màng lọc x 4 màng lọc). Ủ và theo dõi: FTM (30-35°C), TSB (20-25°C); Theo dõi 14 ngày.

- Ngày 14: Tiêu chuẩn chấp thuận: Không có sự phát triển của vi sinh vật trong tất cả các cốc môi trường trong 14 ngày theo dõi sau khi cấy mẫu thử.

Nếu đạt thực hiện bước tiếp theo:

+ Cấy không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách (Cấy chủng *Kocuria rhizophila*, *Clostridium sporogenes* vào

môi trường FTM, Cấy chủng *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* vào môi trường TSB). Ủ và theo dõi: FTM (30-35°C), TSB (20-25°C); Theo dõi 3 ngày đối với vi khuẩn và 5 ngày đối với nấm.

+ Tiêu chuẩn chấp thuận: Có sự phát triển rõ rệt của vi khuẩn trong vòng 3 ngày và nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy vi sinh vật thử thách.

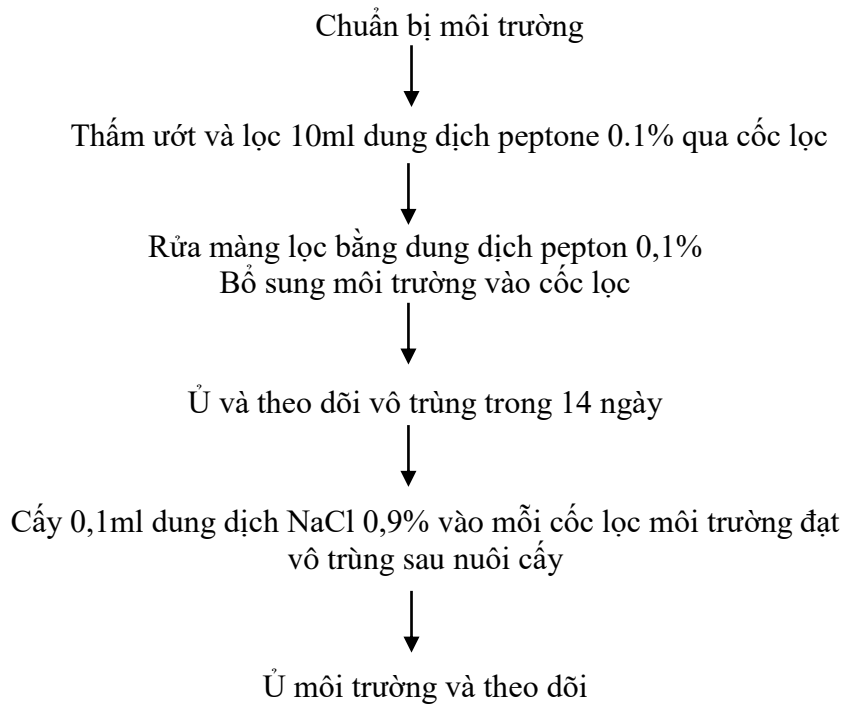
b) Chứng âm

- Chứng âm môi trường sử dụng:

+ Ủ đồng thời 01 chai FTM ở 30-35°C +  
01 chai TSB ở 20-25°C. Theo dõi trong  
vòng 14 ngày.

+ Tiêu chuẩn chấp thuận: Không có sự  
phát triển của vi sinh vật trong tất cả các  
chai môi trường.

- Chứng âm thao tác:



**Hình 6: Quy trình nghiên cứu đối với chứng âm thao tác**

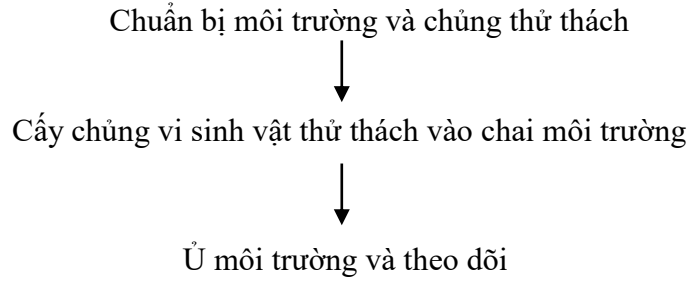
+ Ngày 0: Rửa màng lọc → Lọc mẫu:  
10ml dung dịch peptone 0.1%/màng lọc x  
02 màng lọc → Rửa màng lọc (03 lần/  
màng lọc x 2 màng lọc) → Bổ sung môi  
trường FTM và TSB. Theo dõi trong vòng  
14 ngày.

+ Tiêu chuẩn chấp thuận: Không có sự  
phát triển của vi sinh vật trong tất cả các  
chai môi trường trong 14 ngày theo dõi.  
Nếu đạt thực hiện bước tiếp theo.

+ Ngày 14: Cấy 0,1ml dung dịch NaCl  
0,9% (dung dịch pha loãng chủng) vào  
mỗi cốc lọc chứa môi trường. Ủ và theo  
dõi: FTM (30-35°C), TSB (20-25°C);  
Theo dõi 3 ngày đối với vi khuẩn và 5  
ngày đối với nấm.

+ Tiêu chuẩn chấp thuận: Không có sự  
phát triển của vi sinh vật trong vòng 3  
ngày đối với FTM và 5 ngày đối với TSB.

c) Chứng dương



**Hình 7: Quy trình nghiên cứu đối với chứng dương**

+ Cấy không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách (Cấy chủng *Kocuria rhizophila*, *Clostridium sporogenes* vào môi trường FTM, Cấy chủng *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* vào môi trường TSB). Ủ và theo dõi: FTM (30-35°C), TSB (20-25°C); Theo dõi 3 ngày đối với vi khuẩn và 5 ngày đối với nấm

+ Tiêu chuẩn chấp thuận: Có sự phát triển rõ rệt của vi khuẩn trong vòng 3 ngày và

nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy vi sinh vật thử thách.

**2.5 Xử lý và phân tích số liệu**

Phương pháp mô tả thực nghiệm.

**2.5 Đạo đức nghiên cứu**




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

**3. KẾT QUẢ**

**3.1 Thử nghiệm đánh giá giá trị của quy trình**

**3.1.1 Thử nghiệm duy trì**

**Bảng 1: Kết quả thử nghiệm vô trùng**

Loại số	JM-041117	JM-030718	JM-040818
Kết quả			
Kết luận	<b>Không có sự phát triển của vi sinh vật trong tất cả các cốc môi trường trong 14 ngày theo dõi sau khi cấy mẫu thử</b>		



a) Kết quả cấy đếm vi sinh vật trên môi trường đặc





**Bảng 2: Kết quả cấy đếm trên các đĩa thạch (CFU)**

Chủng vi sinh vật	Đĩa/Ống 1	Đĩa/Ống 2	Trung bình
<i>Kocuria rhizophila</i>	76	84	80
<i>Candida albicans</i>	32	32	32
<i>Bacillus subtilis</i>	16	24	20
<i>Clostridium sporogenes</i>	38	58	48

Kết luận: Các đĩa/ống thạch mọc không quá 100 CFU/đĩa/ống. Số lượng CFU của mỗi chủng nằm trong giới hạn phát hiện không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách.

b) Kết quả nuôi cấy vi sinh vật trên môi trường lỏng

**Bảng 3: Kết quả thử nghiệm duy trì**

Môi trường	Chủng vi sinh vật	Kết quả	Kết luận
FTM	<i>Kocuria rhizophila</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Kocuria rhizophila</i> trong các cốc môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy
FTM	<i>Clostridium sporogenes</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Clostridium sporogenes</i> trong các cốc môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy
TSB	<i>Candida albicans</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Candida albicans</i> trong các cốc môi trường trong vòng 5 ngày sau khi cấy
TSB	<i>Bacillus subtilis</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Bacillus subtilis</i> trong các cốc môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy

Kết luận: Có sự phát triển rõ rệt của vi sinh vật trong các cốc môi trường cấy vi khuẩn trong vòng 3 ngày, các cốc môi trường cấy nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách.

### 3.1.2 Chứng âm

#### a) Kết quả chứng âm môi trường sử dụng



**Bảng 4: Kết quả chứng âm môi trường sử dụng**

STT	Môi trường	Số loạt	Kết quả
1.	FTM	F8JA04937	Không quan sát thấy sự phát triển của vi sinh vật trong các chai môi trường sau 14 ngày theo dõi.
2.	TSB	F8JA04951	Không quan sát thấy sự phát triển của vi sinh vật trong các chai môi trường sau 14 ngày theo dõi.
3.	Fluid A	F8KA67989	Không quan sát thấy sự phát triển của vi sinh vật trong các chai môi trường sau 14 ngày theo dõi.

Kết luận: Các loạt môi trường sử dụng đạt yêu cầu về tính vô trùng. Không quan sát thấy sự phát triển của vi sinh vật trong các chai môi trường sau 14 ngày theo dõi.


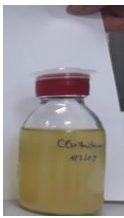
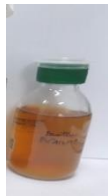

#### b) Chứng âm thao tác trong quá trình thử nghiệm

**Bảng 5: Kết quả chứng âm thao tác trong quá trình thử nghiệm**

Mẫu thử	Số loạt	Kết quả
Dung dịch nước rửa	F8KA67989	 Không quan sát thấy sự phát triển của vi sinh vật trong các cốc môi trường sau khi cấy mẫu thử (dung dịch rửa pepton 0,1%) sau 14 ngày theo dõi.
Dung dịch NaCl 0,9% (dung dịch pha loãng chủng)	NaCl/0619	 Sau khi cấy dung dịch NaCl 0,9% (dung dịch pha loãng chủng): Không quan sát thấy sự phát triển của vi sinh vật trong các cốc môi trường sau khi ủ 3 ngày đối với cốc chứa FTM và 5 ngày đối với cốc chứa TSB

### 3.1.3 Chứng dương

**Bảng 6: Kết quả kiểm tra tính tăng sinh của môi trường sử dụng**

Môi trường	Chủng vi sinh vật	Kết quả	Kết quả
FTM	<i>Kocuria rhizophila</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Kocuria rhizophila</i> trong chai môi trường FTM trong vòng 3 ngày sau khi cấy chủng.
	<i>Clostridium sporogenes</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Clostridium sporogenes</i> trong chai môi trường FTM trong vòng 3 ngày sau khi cấy chủng.
TSB	<i>Bacillus subtilis</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Bacillus subtilis</i> trong chai môi trường TSB trong vòng 3 ngày sau khi cấy chủng.
	<i>Candida albicans</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Candida albicans</i> trong chai môi trường TSB trong vòng 5 ngày sau khi cấy chủng.

Kết luận: Có sự phát triển rõ rệt của vi sinh vật trong các chai cấy vi khuẩn trong vòng 3 ngày, các chai cấy nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách

**Bảng 7: Kết quả cấy đếm trên các đĩa thạch (CFU)**

Chủng vi sinh vật	Đĩa/Ống 1	Đĩa/Ống 2	Trung bình
<i>Kocuria rhizophila</i>	65	57	61
<i>Candida albicans</i>	52	48	50
<i>Bacillus subtilis</i>	48	54	51
<i>Clostridium sporogenes</i>	46	32	39

Kết luận: Các đĩa/ống thạch mọc không quá 100 CFU/đĩa/ống. Số lượng CFU của mỗi chủng nằm trong giới hạn phát hiện không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách.

### 3.2 Thử nghiệm đánh giá sự phù hợp

a) Kết quả cấy đếm vi sinh vật trên môi trường đặc





**Bảng 8: Kết quả cấy đếm trên các đĩa thạch (CFU)**

Chủng vi sinh vật	Đĩa/Ống 1	Đĩa/Ống 2	Trung bình
<i>Kocuria rhizophila</i>	65	57	61
<i>Candida albicans</i>	52	48	50
<i>Bacillus subtilis</i>	48	54	51
<i>Clostridium sporogenes</i>	46	32	39

Kết luận: Các đĩa/ống thạch mọc không quá 100 CFU/đĩa/ống. Số lượng CFU của mỗi chủng nằm trong giới hạn phát hiện không quá 100 CFU chủng vi sinh vật thử thách.

b) Kết quả nuôi cấy vi sinh vật trên môi trường lỏng

**Bảng 9: Kết quả thử nghiệm đánh giá sự phù hợp**

Môi trường	Chủng vi sinh vật	Kết quả (trên 3 loạt mẫu thử)	Kết luận
FTM	<i>Kocuria rhizophila</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Kocuria rhizophila</i> trong các cốc môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy
FTM	<i>Clostridium sporogenes</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Clostridium sporogenes</i> trong các cốc môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy
TSB	<i>Candida albicans</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Candida albicans</i> trong các cốc môi trường trong vòng 5 ngày sau khi cấy
TSB	<i>Bacillus subtilis</i>		Quan sát thấy sự phát triển của <i>Bacillus subtilis</i> trong các cốc môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy

Kết luận: Có sự phát triển rõ rệt của vi sinh vật trong các cốc môi trường cấy vi khuẩn trong vòng 3 ngày, các cốc môi trường cấy nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách.

#### **4. Bàn luận**

##### **4.1 Về giá trị của quy trình kiểm tra vô trùng**

Giá trị của quy trình thông qua kết quả của thử nghiệm duy trì, chứng âm và chứng dương. Kết quả cho thấy các thử nghiệm này đều đạt tiêu chuẩn chấp nhận:

+ Thử nghiệm duy trì: Có sự phát triển rõ rệt của vi khuẩn trong vòng 3 ngày và nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy vi sinh vật thử thách vào các chai môi trường sau khi được cấy mẫu thử và theo dõi vô trùng trong vòng 14 ngày.

+ Chứng âm: Bao gồm tính vô trùng môi trường sử dụng và chứng âm thao tác: Không có sự phát triển của vi sinh vật trong tất cả các chai môi trường trong 14 ngày theo dõi.

+ Chứng dương: Có sự phát triển rõ rệt của vi khuẩn trong vòng 3 ngày và nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy vi sinh vật thử thách.

Qua đó cho thấy quy trình kiểm tra vô trùng vắc xin Viêm não Nhật Bản Jevax (Vabiotech) trên hệ thống Hệ thống Steritest<sup>TM</sup> Symbio LFH Pump Kit, 2 media hoàn toàn có giá trị.

##### **4.2 Về đánh giá kết quả của quy trình thử nghiệm**

Kết quả của thử nghiệm đánh giá sự phù hợp: Có sự phát triển rõ rệt của vi sinh vật trong các cốc môi trường có chứa mẫu thử

sau khi cấy không quá 100 CFU chủng thử thách. Điều đó chứng tỏ quy trình có khả năng phát hiện nếu trong sản phẩm có chứa lượng vi sinh vật (vi khuẩn/nấm) dưới 100 CFU chủng vi sinh vật trong cả 3 loại mẫu thử. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với hướng dẫn của Dược điển Việt Nam V, Dược điển EU và hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới [1,2,5,6].

Chất bảo quản thiomersal là thành phần có khả năng ức chế sự phát triển của vi sinh vật, được thêm vào ở giai đoạn cuối của quá trình sản xuất. Hàm lượng chất bảo quản đối với mỗi vắc xin, sinh phẩm là khác nhau, điều này có thể gây ra tình trạng âm tính giả trong thử nghiệm vô trùng. Trong nghiên cứu này, mẫu thử được sử dụng trong nghiên cứu có hàm lượng thiomersal không quá 0,012% (w/v), tuy vậy quy trình vẫn có khả năng phát hiện vi sinh vật thử thách trong mẫu thử trên với số lượng không quá 100 CFU, điều đó cho thấy thiomersal không làm ức chế mẫu thử và quy trình này có thể áp dụng được với vắc xin – sinh phẩm có hàm lượng chất bảo quản không quá 0,012% (w/v).

#### **5. Kết luận**

Quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc đối với vắc xin Viêm não Nhật Bản Jevax (Vabiotech) có hàm lượng thiomersal không quá 0,012%

(w/v) trên hệ thống Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media là phù hợp để thực hiện trong thực tiễn.

### **Tài liệu tham khảo**

- [1] Hội đồng Dược điển Việt Nam (2017), "Phụ lục 15.7. Kiểm tra vô trùng vắc xin /sinh phẩm". *Dược điển Việt Nam V*, NXB Y học, Hà Nội; (2017), tr 368–370.
- [2] European Pharmacopoeia 10.0, 2.6.1 Sterility, pp 191-194
- [3] SOP MT 01- 25: Quy trình kiểm tra vô trùng vắc xin, sinh phẩm bằng phương pháp màng lọc.
- [4] C.John Clements (2004) “The evidence for safety of thiomersal in newborn and infant vaccines”, *Vaccine* 22, pp 1854-1861
- [5] TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods (2006)
- [6] PIC/S Recommendation on sterility testing (2007)