

STUDYING ON APPLICATION OF STERILITY TEST PROCESS FOR TYPHOID VI POLYSACCHARIDE VACCINE USING MEMBRANE FILTER METHOD ON STERITEST™ SYMBIO LFH PUMP KIT, 2 MEDIA SYSTEM

Phạm Thị Hằng*, Nguyễn Thị Vân Quỳnh, Nguyễn Khánh Ly, Lê Thị Kim Thủy

National Institute for Control of Vaccine and Biologicals

Received 08 May 2024

Accepted 25 June 2024

Abstract: Currently, in Vietnam, there are some methods, such as direct cultivation or membrane filter methods that are used for sterility test for vaccines and biological products according to WHO guideline, European Pharmacopoeia,... in order to detect exogenous which is living organism. The membrane filter method on the Steritest™ Symbio LFH Pump Kit System, 2 media is applied in vaccines and biological sterility test. This method uses a complete closed system, simplifies process and gives high quality with high reliability. To ensure the suitability of sterility test by membrane filter for vaccines that contains phenol as a preservative, Typhoid Vi Polysaccharide vaccine was selected to test on Steritest™ Symbio LFH Pump Kit system, 2 media. After cultivate less than 100CFU of challenge microbial strain in samples' media bottles, observe the growth appearance of microorganisms in 3 tests. The research results showed that sterility test on Steritest™ Symbio LFH Pump Kit System, 2 media for Typhoid Vi Polysaccharide vaccine is suitable. Therefore, the sterility test using membrane filter method can be applied to Typhoid Vi Polysaccharide vaccine with high reliability

Keywords: Sterility test, membrane filtration method, Phenol

* Corresponding author

E-mail address: minhhang49b.dhv@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v4i2.153>

NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG QUY TRÌNH KIỂM TRA VÔ TRÙNG ĐỐI VỚI VẮC XIN THƯƠNG HÀN VI POLYSACCHARIDE BẰNG PHƯƠNG PHÁP MÀNG LỌC TRÊN HỆ THỐNG STERITEST™ SYMBIO LFH PUMP KIT, 2 MEDIA

Phạm Thị Hằng*, Nguyễn Thị Vân Quỳnh, Nguyễn Khánh Ly, Lê Thị Kim Thủy

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

Nhận ngày 08 tháng 05 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 06 năm 2024

Tóm tắt: Hiện nay tại Việt Nam quy trình kiểm tra vô trùng vắc xin, sinh phẩm đang sử dụng các phương pháp nuôi cấy trực tiếp, phương pháp màng lọc theo hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới, được điển Châu Âu,...nhằm phát hiện tác nhân ngoại lai là các vi sinh vật sống nhiễm vào sản phẩm. Kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc trên Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media đang được áp dụng với các vắc xin, sinh phẩm. Phương pháp này sử dụng hệ thống khép kín hoàn toàn, đơn giản hóa quy trình, kết quả đạt chất lượng và độ tin cậy cao. Để xác định tính phù hợp của quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc đối với vắc xin có chứa hàm lượng chất bảo quản phenol, mẫu thử vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide được lựa chọn và tiến hành kiểm tra vô trùng trên hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media. Sau khi cấy <100 CFU chủng vi sinh vật thử thách vào các chai môi trường đã cấy mẫu thử quan sát có sự phát triển rõ rệt của vi sinh vật trong cả 3 lần thực hiện. Kết quả nghiên cứu cho thấy quy trình kiểm tra vô trùng sử dụng Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media đối với mẫu vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide là hoàn toàn phù hợp. Do đó có thể áp dụng quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc đối với vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide với độ tin cậy cao.

Từ khóa: Kiểm tra vô trùng, phương pháp màng lọc, phenol

1. Đặt vấn đề

Tiêu chuẩn vô trùng vắc xin hiện đang được áp dụng tại Việt Nam là theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V, tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới cho từng loại vắc xin hoặc Dược điển Châu Âu, các Dược điển các nước khác để kiểm soát chất lượng vắc xin và sinh phẩm y tế. Quy trình này được thực hiện để chứng minh phương pháp vô trùng có khả năng phát hiện được vi sinh vật có trong mẫu thử, nhất là các vắc xin-sinh phẩm có

khả năng ức chế sự phát triển của vi sinh vật [1,2]. Hiện nay tại Việt Nam quy trình kiểm tra vô trùng vắc xin, sinh phẩm đang sử dụng các phương pháp nuôi cấy trực tiếp và phương pháp màng lọc. Phương pháp màng lọc là sử dụng màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,45 μm ; kích thước lỗ lọc này đã được chứng minh là phù hợp trong việc lưu giữ vi sinh vật. Sử dụng phương pháp màng lọc phù hợp với vắc xin, sinh phẩm để các dung dịch có thể qua được màng lọc. Đối với các chế

phẩm chứa cồn, dầu, các chế phẩm có thể trộn hoặc hòa tan trong dung môi là nước hoặc dầu (các dung môi không chứa chất ức chế vi sinh vật) có thể sử dụng các loại màng lọc sao cho phù hợp với từng loại riêng biệt [1,3]. Trong các loại chất bảo quản phenol là một chất bảo quản giúp vắc xin ngăn ngừa sự gia tăng và hạn chế sự lây nhiễm bởi sự phát triển của các vi sinh vật hay cho các thay đổi không mong muốn về mặt hóa học có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của vắc xin hoặc ảnh hưởng đến sức khỏe của con người. Do đó kết quả của quy trình kiểm tra vô trùng có thể là âm tính giả [13].

Để đánh giá khả năng ức chế của mẫu thử, sau khi lọc mẫu thử qua màng lọc, cho < 100CFU chủng vi sinh vật thử thách (vi khuẩn, vi nấm) vào chai dung dịch nước rửa đầu tiên lọc qua màng lọc và rửa màng lọc. Bổ sung môi trường FTM và TSB 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. Việc kiểm tra chất lượng mỗi loại môi trường được thực hiện trước hoặc song với kiểm tra vô trùng vắc xin sinh phẩm. Tất cả các loại môi trường dùng trong thử nghiệm vô trùng vắc xin/sinh phẩm cần được kiểm tra về tính vô trùng và tính tăng sinh. Tính tăng sinh nhằm đánh giá khả năng cung cấp chất dinh dưỡng cho sự phát triển của các chủng thử thách trong môi trường bằng cách cho vào mỗi chai môi trường không quá 100

CFU chủng thử thách. Môi trường đạt yêu cầu về tính tăng sinh nếu các chủng vi khuẩn trong các chai môi trường mọc trong vòng 3 ngày, các chủng nấm trong các chai môi trường mọc trong vòng 5 ngày [1]. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn mẫu thử là vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide với hàm lượng Phenol $\leq 1,25\text{mg}$ và tiến hành kiểm tra vô trùng trên Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media. 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, chứng tỏ rằng mẫu thử không bị ức chế bởi các chất bảo quản 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 Thương Hàn Vi Polysaccharide.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc đối với vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide trên Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media.

2.2. Thời gian, và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 04/2023 đến tháng 01/2024.

- Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Môi trường thực nghiệm, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế.

2.3. Vật liệu, hóa chất

2.3.1 Mẫu thử và chủng vi sinh vật thử thách

- Vắc Vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide: Loạt 29; Loạt 30; Loạt 31
- Chủng *Bacillus subtilis* ATCC 6633, loạt ATCC 6633-F2
- Chủng *Clostridium sporogenes* ATCC 114367, loạt NICVB-0115
- Chủng *Candida albicans* ATCC 10231, loạt NICVB 0215
- Chủng *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, loạt ATCC 9341-F3

2.3.2 Môi trường, hóa chất

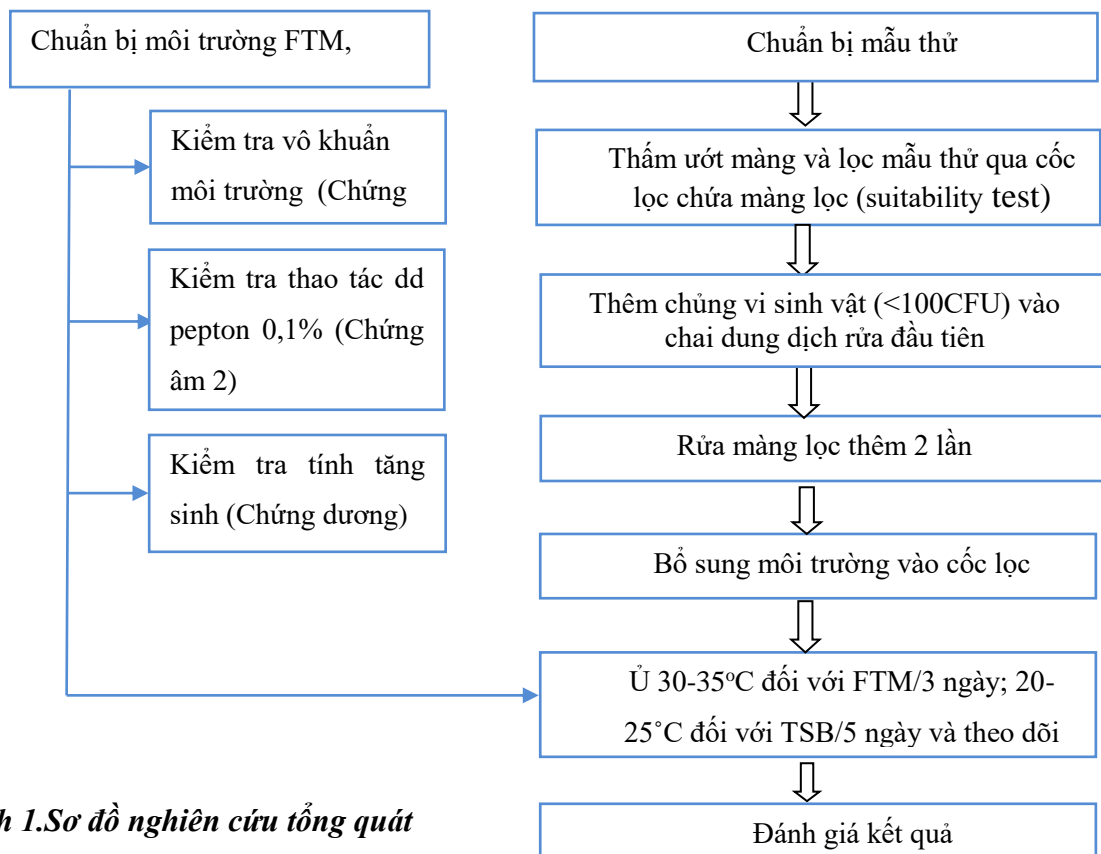
- Dung dịch Pepton 0,1% (dung dịch rửa màng lọc): (Rinse Fluid A- Merck), Mã code: STBMRFA12, loạt: F3EB18149, HSD: 05/2024
- Fluid Thioglycollate Medium – FTM: Môi trường lỏng Thioglycolat, mã code: STBMFTM12, loạt: F3BB86125, HSD: 02/2024

- Tryptic Soy Broth – TSB : Môi trường canh thang Tryptic Soy, mã code: STBMTSB12, loạt: F3AB82449, HSD: 01/2024
- Thạch TSA, Sabourand, TSC: Pha tại NICVB
- Dung dịch nước muối sinh lý 0,9%, Cồn 70° đã lọc vô trùng

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 (TST); 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. Thiết kế nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu tổng quát

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Thử nghiệm đánh giá sự phù hợp

- Ngày 0:

+ Rửa màng lọc bằng 100ml dung dịch pepton 0,1% → Lọc mẫu: 40 lọ vắc xin → Thêm chủng VSV (<100 CFU) vào chai nước rửa đầu tiên → Rửa màng lọc → Bổ sung 100 ml môi trường FTM/1 cốc (FTM: chủng *K.rhizophila*, *C.sporogenes*) và môi trường TSB/1 cốc (TSB: chủng *B.subtilis*, *C.albicans*).

+ 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.

- Ngày 14: đọc kết quả

+ 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 vào các ống môi trường có chứa mẫu thử.

2.5.2 Thử nghiệm đánh giá giá trị của quy trình

a) Thử nghiệm vô trùng

- Ngày 0: Rửa màng lọc bằng 100ml dung dịch pepton 0,1% → Lọc mẫu: 40 lọ vắc xin → Rửa màng lọc → Bổ sung chai môi trường FTM và TSB. Ủ và theo dõi: 3 ngày đối với vi khuẩn và 5 ngày đối với nấm.

- 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.

b) Chứng âm

- Chứng âm môi trường sử dụng (chứng âm 1):

+ Ủ đồng thời 01 chai FTM (30-35°C) + 01 chai TSB (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 (chứng âm 2):

+ Ngày 0: Rửa màng lọc và lọc dung dịch peptone 0.1% qua màng lọc → Rửa màng lọc → Bổ sung chai 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.

c) Chứng dương

+ Cấy <100 CFU chủng vi sinh vật thử thách vào chai môi trường FTM và TSB. Ủ và 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 chủng vi sinh vật thử thách.

3. Kết quả

Thử nghiệm được tiến hành 03 lần với 03 loại vắc xin trong cùng điều kiện được tổng hợp như sau:

3.1. Thử nghiệm vô trùng

Bảng 1. Kết quả thử nghiệm vô trùng

Loại số	29	30	31
Kết quả	Không có sự phát triển của vi sinh vật trong tất cả các chai môi trường trong 14 ngày theo dõi sau khi cấy mẫu thử		
Kết luận	Đạt yêu cầu về vô trùng		

3.2 Thử nghiệm đánh giá sự phù hợp

3.2.1 Kết quả cấy đếm vi sinh vật trên môi trường đặc

Bảng 2. Số khuẩn lạc trên thạch (CFU)

Chủng vi sinh vật	Ngày đọc kết quả	Đĩa/Ống 1	Đĩa/Ống 2	Trung bình	Tiêu chuẩn (ĐBVN, 2017)
<i>Kocuria rhizophila</i>	24/12/2023	44	49	46	< 100
<i>Candida albicans</i>	26/12/2023	68	78	73	< 100
<i>Bacillus subtilis</i>	24/12/2023	45	48	46	< 100
<i>Clostridium sporogenes</i>	22/12/2023	60	68	64	< 100

Nhận xét: Các đĩa/ống thạch mọc không quá 100 CFU/đĩa/ống.

Kết luận: Số lượng CFU của mỗi chủng nằm trong giới hạn cho phép từ <100 CFU.

3.2.2 Kết quả cấy vi sinh vật trên môi trường lỏng

Bảng 3. Kết quả thử nghiệm đánh giá sự phù hợp trên môi trường lỏng (Mẫu thử có thêm chủng)

STT	Mẫu thử	Môi trường	Chủng vi sinh vật	Kết quả (trên 3 loạt mẫu thử vắc xin thương hàn Vi)	Kết luận
1	Vắc xin thương hàn Vi Polysaccharide	FTM	<i>Kocuria rhizophila</i>	3/3 (100% đục, mất chỉ thị màu)	Quan sát thấy sự phát triển của <i>Kocuria rhizophila</i> trong chai môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách.
2		FTM	<i>Clostridium sporogenes</i>	3/3 (100% đục, mất chỉ thị màu)	Quan sát thấy sự phát triển của <i>Clostridium sporogenes</i> trong chai môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách.
3		TSB	<i>Candida albicans</i>	3/3 (100% lắng cặn)	Quan sát thấy sự phát triển của <i>Candida albicans</i> trong chai môi trường trong vòng 5 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách.
		TSB	<i>Bacillus subtilis</i>	3/3 (100% đục, lắng cặn)	Quan sát thấy sự phát triển của <i>Bacillus subtilis</i> trong chai môi trường trong vòng 3 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách.

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.

3.3 Chứng âm

3.3.1 Chứng âm 1

Bảng 4. Kết quả chứng âm môi trường sử dụng

STT	Môi trường	Số loạt	Ngày đọc kết quả	Kết quả	Kết luận
1	FTM	F3BB86125	02/2024	Không có sự phát triển của vi sinh vật trong các chai môi trường sau 14 ngày theo dõi.	Đạt yêu cầu
2	TSB	F3AB82449	01/2024		Đạt yêu cầu
3	Fluid A	F3EB18149	05/2024		Đạt yêu cầu

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.

3.3.2 Chứng âm 2

Bảng 5. Kết quả chứng âm trong quá trình thử nghiệm

Mẫu thử	Số loạt	Kết quả	Kết luận
Dung dịch nước rửa Fluid A	F3EB18149	Không có sự phát triển của vi sinh vật trong các chai môi trường sau 14 ngày theo dõi.	Không quan sát thấy sự phát triển của vi sinh vật trong các chai môi trường sau khi cấy mẫu thử (dung dịch rửa) sau 14 ngày theo dõi.

3.4 Chứng dương

- Kết quả kiểm tra tính tăng sinh của môi trường sử dụng:

Bảng 6. Kết quả kiểm tra tính tăng sinh của môi trường sử dụng trên môi trường lỏng

TT	Môi trường	Loạt số	Chủng vi sinh vật	Kết quả	Kết quả
1	FTM	F3BB86125	<i>Kocuria rhizophila</i>	Chai môi trường đục và mất chỉ thị màu	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>	Chai môi trường đục và mất chỉ thị màu	Quan sát thấy sự phát triển của <i>Clostridium sporogenes</i> trong chai môi trường FTM trong vòng 3 ngày sau khi cấy chủng.
2	TSB	F3AB82449	<i>Bacillus subtilis</i>	Chai môi trường đục và lắng cặn ở đáy	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>	Chai môi trường lắng cặn ở đáy	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. Số khuẩn lạc trên thạch (CFU)

Chủng vi sinh vật	Ngày đọc kết quả	Đĩa/Ống 1	Đĩa/Ống 2	Trung bình	Tiêu chuẩn (ĐBVN, 2017)
<i>Kocuria rhizophila</i>	24/12/2023	44	49	46	< 100
<i>Candida albicans</i>	26/12/2023	68	78	73	< 100
<i>Bacillus subtilis</i>	24/12/2023	45	48	46	< 100
<i>Clostridium sporogenes</i>	22/12/2023	60	68	64	< 100

Nhận xét: Các đĩa/ống thạch mọc không quá 100 CFU/đĩa/ống.

Kết luận: Số lượng CFU của mỗi chủng nằm trong giới hạn cho phép từ <100 CFU

4. Bàn luận

4.1 Về giá trị của quy trình

- Vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide sử dụng Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media cho thấy kết quả các thử nghiệm vô trùng, chứng âm, chứng dương đều đạt tiêu chuẩn chấp thuận. Giá trị của quy trình thông qua thử nghiệm đánh giá sự phù hợp Vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide 03 lô dùng cho thử nghiệm: Có sự phát triển rõ rệt của vi khuẩn trong vòng 3 ngày và nấm trong vòng 5 ngày sau khi cấy chủng vi sinh vật thử thách <100 CFU vào các chai môi trường có chứa mẫu thử (thử nghiệm vô trùng cho kết quả âm tính với vi sinh vật khi không có mặt vi sinh vật).

- Việc sử dụng các phương pháp kiểm tra vô trùng thích hợp là rất quan trọng để tiến hành các thử nghiệm kiểm tra vô trùng trong các loại vắc xin/sinh phẩm, chế phẩm.....Kiểm tra vô trùng được tiến hành theo phương pháp màng lọc hoặc phương pháp nuôi cấy trực tiếp, phương pháp màng lọc ưu tiên được sử dụng, được lựa chọn khi bản chất mẫu thử cho phép áp dụng phương pháp màng lọc [1,2]. Có thể tiến hành kiểm tra vô trùng vắc xin Thương hàn Vi Polysaccharide

bằng phương pháp nuôi cấy trực tiếp và phương pháp màng lọc.

+ Đối với phương pháp nuôi cấy trực tiếp: Cấy trực tiếp vắc xin/sinh phẩm cần kiểm tra vào môi trường nuôi cấy sao cho thể tích mẫu thử không quá 10% thể tích môi trường; môi trường nuôi cấy phải được kiểm soát chất lượng (kiểm soát âm tính – có thể sử dụng tránh gây kết quả dương tính giả); các bước tiến hành kiểm tra vô trùng gồm nhiều bước, trong thời gian dài; sử dụng nhiều nguyên vật liệu, hóa chất; nguy cơ gây kết quả dương tính giả cao.

+ Đối với phương pháp màng lọc sử dụng hệ thống mở (phương pháp phễu mở): Loại bỏ được các hợp chất, chất lỏng nhạy cảm ảnh hưởng tới vi sinh vật, tiết kiệm được thời gian thực hiện thử nghiệm, hệ thống hoàn toàn vô trùng và dùng một lần giúp giảm đáng kể khả năng lây nhiễm chéo, phân tích được mật độ vi khuẩn trong một thể tích mẫu lớn. Hiệu quả lọc phụ thuộc vào nhiều yếu tố: Bộ lọc, tính khử trùng của dụng cụ, kích thước lỗ lọc; các tác động cho mẫu thử lên màng lọc, cắt màng lọc và chuyển vào môi trường nuôi cấy phải được thực hiện trong điều kiện vô trùng để tránh lây nhiễm từ bên ngoài.

+ Đối với phương pháp màng lọc sử dụng hệ thống kín (sử dụng hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media): Ngoài phân tích được mật độ vi khuẩn trong một thể tích mẫu lớn còn được sử dụng để kiểm tra vô trùng vắc xin/sinh phẩm với thể tích nhỏ không có hoạt tính kháng khuẩn, hệ thống khép kín hoàn toàn (quá trình lọc, rửa, bổ sung môi trường và ủ được tiến hành trong một hệ thống khép kín), để sử dụng, các mẫu thử không tiếp xúc với môi trường bên ngoài trong quá trình thử nghiệm, giảm thiểu kết quả dương tính giả, mang lại chất lượng và độ tin cậy cao nhất.

- Qua đó cho thấy quy trình kiểm tra vô trùng vắc xin Thương Hàn Vi Polysaccharide trên hệ thống Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media hoàn toàn có giá trị, phù hợp với các hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới [4,7].

4.2 Về tính phù hợp của quy trình

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 <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) <100 CFU trong cả 3 loại mẫu thử [4].

5. Kết luận và Kiến nghị

5.1 Kết luận

Chất bảo quản phenol là thành phần có khả năng gây ức chế sự phát triển của vi sinh vật. Dù vậy, quy trình vẫn có khả năng phát hiện vi sinh vật trong mẫu thử trên với số lượng <100 CFU. Quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc đối với mẫu thử Thương hàn Vi Polysaccharide có hàm lượng phenol trên hệ thống Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media là phù hợp để thực hiện trong thực tiễn.

5.2 Kiến nghị

Thẩm định quy trình kiểm tra vô trùng bằng phương pháp màng lọc trên Hệ thống Steritest™ Symbio LFH Pump Kit, 2 media trên nhiều loại vắc xin và sinh phẩm y tế.

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 7.0, 2.6.1 Sterility, tr 153-156
- [3] SOP MT 01- 25: Quy trình kiểm tra vô trùng vắc xin, sinh phẩm bằng phương pháp màng lọc.

- [4] PIC/S (2007), "Recommendation on sterility testing", pp.8-11.
- [5] The Council of Experts and its Expert committees of the United States Pharmacopeial convention (2014), "Sterility test", *USP 37*, pp.71-75.
- [6] Council of Europe European, European Direction for the quality of medicine (COE-EDQM) (2005), "Sterility", *European pharmacopoeia 6.0*, pp. 155-159.
- [7] TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods (2006).
- [8] SOP MT 01- 01: Quy trình kiểm tra vô trùng vắc xin, sinh phẩm bằng phương pháp nuôi cấy trực tiếp.
- [9] Centre for quality control, National Pharmaceutical control Bureau Ministry of health Malaysia, *Sterility test (ST)*. Available at:
<https://npra.gov.my/images/Announcements/Archives/Slides-amv/AMV%20-%20STERILITY%20TEST.pdf>
(Accessed: 27 May 2024).
- [10] ARCS Australia, Professional development in therapeutics (2014). Tests to support "Sterility" claim. Available at:
<https://www.eurofins.com.au/media/10814/tests-to-support-sterility-claim-by-imi-tiaz-ahmed-manager-of-sterile-product-testing-arcs-congress-sep-2014.pdf>
(Accessed: 30 May 2024).
- [11] British Pharmacopoeia (2022) Volume V, Appendix XVI: A. Test for Sterility, tr V-A.539-542.
- [12] WHO TRS 840, 1994, Annex 1, Part A: Requirement for Vi polysaccharide typhoid vaccine, tr 14-25.
- [13] Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (2017):
<https://nicvb.org.vn/tin-hoat-dong/giao-ban-chuyen-mon-thang-04-khoa-kiem-dinh-hoa-ly-c24-416.aspx> (Truy cập: 31/05/2024)

