



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026193

(51)⁷ A61K 38/00; A61K 39/395; A61K 9/00; (13) B
A61K 47/12; A61K 47/18; A61K 38/48;
A61K 47/02

(21) 1-2013-00813

(22) 16/09/2011

(86) PCT/US2011/052053 16/09/2011

(87) WO/2012/037534 22/03/2012

(30) 61/384,209 17/09/2010 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/06/2013 303A

(73) 1. Baxalta Incorporated (US)

1200 Lakeside Drive, Bannockburn, IL 60015, United States of America

2. Baxalta GmbH (CH)

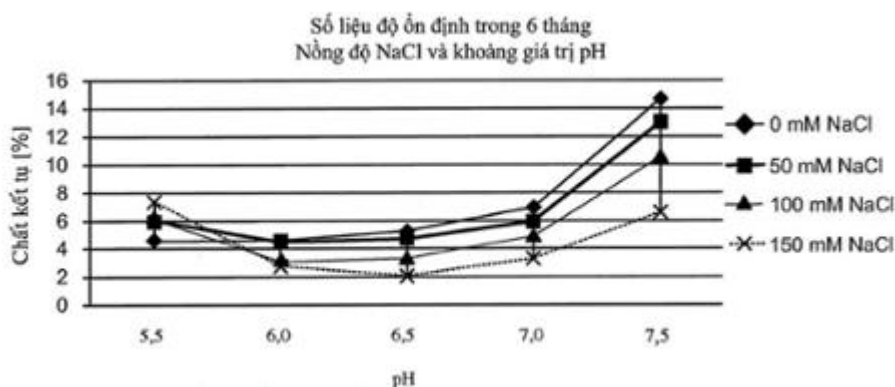
Thurgauerstrasse 130, CH-8152 Glattpark, Opfikon, Switzerland

(72) BUTTERWECK, Harald, Arno (AT); KOELBL, Bernhard (AT); HOFBAUER, Lucia (AT); TESCHNER, Wolfgang (DE); SCHWARZ, Hans-Peter (AT).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM GLOBULIN MIỄN DỊCH CHỨA NƯỚC, ỔN ĐỊNH TRONG BẢO QUẢN VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM GLOBULIN MIỄN DỊCH NÀY

(57) Sáng chế đề xuất, trong số các khía cạnh khác, các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp làm ổn định các chế phẩm globulin miễn dịch bằng cách bảo chế với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Ưu điểm là các phương pháp và chế phẩm được đề xuất ở đây giúp cho các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước ổn định ở độ pH từ axit yếu đến trung tính hữu ích cho việc dùng ngoài đường tiêu hóa.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch này bằng cách bào chế với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chế phẩm sinh học là các sản phẩm thuốc được tạo ra bởi các quy trình sinh học, bao gồm các chế phẩm được tách từ các nguồn tự nhiên (ví dụ, huyết tương người) và các công nghệ ADN (axit deoxyribonucleic) tái tổ hợp. Trong các ngành dược và y tế, các chế phẩm sinh học đang trở nên ngày càng quan trọng trong việc điều trị cho bệnh nhân và tăng tổng doanh thu (Tạp chí Goodman M. Nat Rev Drug Discov. (2009) Tháng 11;8(11):837). Một loại thuốc sinh học quan trọng là protein trị liệu, vừa được tách từ các nguồn tự nhiên vừa được sản xuất bằng cách tái tổ hợp. Ví dụ, các protein huyết tương được sản xuất để sử dụng trong trị liệu bằng cách tách từ huyết tương hỗn hợp của người (ví dụ, GAMMAGARD LIQUID® [IVIG, Globulin miễn dịch trong tĩnh mạch (ở người) 10%]; Baxter International, Deerfield, IL) và phương thức tái tổ hợp (ví dụ, ADVATE® [Yếu tố chống bệnh ưa chảy máu (tái tổ hợp), Phương pháp không dùng huyết tương/Albumin]; Baxter International, Deerfield, IL).

Các protein trị liệu chủ yếu được dùng qua tĩnh mạch (IV), dưới da (SQ) và trong cơ, mặc dù có thể được dùng qua các đường khác tùy thuộc vào protein trị liệu và điều kiện chữa trị. Phần lớn các globulin miễn dịch được dùng qua tĩnh mạch bởi vì lượng lớn hơn có thể được đưa vào nhanh bằng đường tĩnh mạch để cung cấp mức globulin miễn dịch G (IgG) sinh lý cần thiết cho việc chữa trị hiệu quả các loại bệnh khác nhau, ví dụ suy giảm miễn dịch nguyên phát (PID), xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP) và hội

chứng Kawasaki. Do bản chất của việc dùng qua tĩnh mạch (IV), việc chữa trị qua đường này diễn ra chậm và mất thời gian, dẫn đến các vấn đề đối với việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Việc dùng dưới da (SQ) các protein trị liệu là một phương án thay thế cho việc dùng qua tĩnh mạch. So với tiêm truyền qua tĩnh mạch (IV), việc dùng dưới da có một số ưu điểm. Ví dụ, có thể giảm tỉ lệ mắc mới các phản ứng toàn thân, không yêu cầu xâm nhập vào đường tĩnh mạch (IV) mà đôi khi khó khăn, và giúp cho bệnh nhân độc lập hơn.

Để cải thiện sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân, sẽ là thuận tiện khi cung cấp protein với chế phẩm dạng lỏng pha chế sẵn. Tuy nhiên, nhiều protein trị liệu của con người hoặc được nhân tính hóa không ổn định khi được bào chế ở độ pH trung tính hoặc gần trung tính. Có nhiều con đường thoái biến protein, đặc biệt là ở các chế phẩm dạng lỏng, điều này cho thấy độ không ổn định cả về hóa học và vật lý. Độ không ổn định hóa học bao gồm sự khử amin, sự kết tụ, sự cắt xén bộ khung peptit, và sự oxy hóa các gốc methionin. Độ không ổn định vật lý bao hàm nhiều hiện tượng, bao gồm, ví dụ, sự kết tụ. Độ không ổn định của protein là vấn đề đặc biệt đối với các protein không ổn định mà không ổn định ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Để giải quyết các vấn đề này, các globulin miễn dịch có thể dùng qua tĩnh mạch đã được bào chế ở độ pH axit, giúp tăng một cách hiệu quả độ ổn định của chúng trong chế phẩm (các sản phẩm mà được bào chế ở độ pH axit, ví dụ, Gamunex (Talecris), Gammagard Liquid (Baxter) hoặc Privigen (CSL)).

Để giải quyết những vấn đề này, các chế phẩm protein trị liệu thường được bào chế ở độ pH axit, giúp tăng một cách hiệu quả độ ổn định của chúng trong chế phẩm. Điều không may là các công bố khoa học đã chỉ ra rằng, ví dụ, việc dùng các chế phẩm nước có tính axit trong cơ có thể gây đau, và có nguy cơ gây hại cho mô (Steen et al., 2001; Sluka et al., 2000, các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích). Trong các trường hợp khác, mà ở đó các chế phẩm chứa nước được nhận thấy là không làm ổn định một cách thích đáng các protein trị liệu, các chế phẩm đông khô được sử dụng và phải được hoàn nguyên trước khi dùng. Ở cả hai trường hợp, các yếu tố này có thể dẫn đến việc trải nghiệm dùng thuốc kém thỏa đáng và/hoặc gây bất tiện cho bệnh nhân, dẫn đến làm giảm mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Patent Mỹ số 6267958 mô tả việc bào chế các kháng thể đơn dòng đông khô với nồng độ chất đệm histidin thấp (đó là, 5-10 mM) ở độ pH 6,0 hoặc 7,0 và disacarit (đó là, sucroza hoặc trihaloza) ở nồng độ mol lớn hơn từ 100 đến 1500 lần nồng độ mol của kháng thể đơn dòng. Tuy nhiên, các chế phẩm kháng thể đơn dòng không ổn định khi thiếu disacarit, như được chứng minh bởi mức độ tạo thành kết tụ cao khi hoàn nguyên khi được bào chế với chỉ histidin.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2010/0015157 mô tả chế phẩm kháng thể đơn dòng với nồng độ chất đệm axetat histidin thấp (đó là, 10-20 mM) ở độ pH từ 5,5 đến 6,5 với các chất hoạt động bề mặt không ion và/hoặc disacarit (đó là, sucroza hoặc trihaloza). Tuy nhiên, các chế phẩm kháng thể đơn dòng không ổn định khi thiếu chất hoạt động bề mặt không ion và/hoặc disacarit, như được chứng minh bởi độ đục cao và mức độ kết tụ kháng thể được thấy trong các chế phẩm được bào chế với chỉ histidin.

Như vậy, trong lĩnh vực này, cần có các chế phẩm và các phương pháp bào chế giúp làm ổn định các protein trị liệu không ổn định trong các chế phẩm chứa nước ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Sáng chế giúp thỏa mãn các nhu cầu này và các nhu cầu khác bằng cách, trong số các khía cạnh khác, đề xuất các chế phẩm globulin miễn dịch được bào chế với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính giúp làm ổn định các protein trị liệu không ổn định.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế một phần dựa trên phát hiện bất ngờ rằng việc đưa histidin vào chế phẩm globulin miễn dịch được bào chế ở độ pH từ axit yếu đến trung tính giúp làm ổn định đáng kể cho chế phẩm.

Ưu điểm là các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây vẫn ổn định trong các khoảng thời gian dài ở các mức nhiệt độ (ví dụ, trong một năm hoặc lâu hơn) mà không cần cho thêm các tá dược như các chất hoạt động bề mặt không ion và các sacarit.

Trái với các chế phẩm kháng thể đơn dòng như được mô tả trên đây, mà được bào chế bằng cách sử dụng nồng độ histidin thấp (đó là, từ 5 mM đến 20 mM) ở độ pH từ axit

yếu đến trung tính, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước được đề xuất ở đây, mà được bào chế với nồng độ histidin từ trung bình đến cao (đó là, từ 50 mM đến 500 mM), ổn định ở độ pH từ axit yếu đến trung tính mà không có các chất hoạt động bề mặt (ví dụ, các chất hoạt động bề mặt không ion như polysorbat 80) và các sacarit (ví dụ, các disacarit như sucroza và trihaloza). Việc sử dụng ít thành phần hơn để bào chế các globulin miễn dịch có thể có lợi, bởi vì bệnh suy thận nhẹ hoặc suy thận cấp có liên quan đến việc sử dụng IVIG được bào chế với sucroza, mantoza, và glucoza (MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999 Jun 25;48(24):518-21; Kwan *et al.* Hong Kong Med J. 2005 Feb;11(1):45-9). Tương tự, các phản ứng cực nhạy nghiêm trọng có thể xảy ra ở các bệnh nhân được dùng IVIG được bào chế với polysorbat 80. Trên thực tế, Hizentra® (Globulin miễn dịch dùng dưới da (cho người), Chất lỏng 20%; CSL Behring AG, Bern, Thụy Sĩ) bị cấm dùng cho bệnh nhân đã có phản ứng phản vệ hoặc phản ứng toàn thân nghiêm trọng đối với việc dùng globulin miễn dịch ở người hoặc đối với các thành phần của Hizentra, ví dụ polysorbat 80 (Thông tin Kê đơn Hizentra). Ngoài ra, khả năng bào chế một cách ổn định các globulin miễn dịch ở độ pH từ axit yếu đến trung tính cho phép sản xuất các dược phẩm có thể được dùng dưới da (SQ) hoặc trong cơ (IM) mà không gây đau và không có nguy cơ gây hại cho mô mà liên quan đến việc dùng dưới da (SQ) và trong cơ (IM) các chế phẩm được bào chế ở độ pH axit.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: (a) globulin miễn dịch; (b) từ 50 mM đến 500 mM histidin; (c) từ 0 mM đến 10 mM cation kim loại kiềm; và (d) độ pH từ 5,5 đến 7,0.

Theo phương án cụ thể về chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này chứa từ 150 mM đến 350 mM histidin.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này chứa từ 225 mM đến 275 mM histidin.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này chứa từ 0 mM đến 1 mM cation kim loại kiềm.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này chứa từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này chứa từ 100 mM đến 200 mM ion clorua.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, độ pH của chế phẩm là từ 5,5 đến 6,5.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, độ pH của chế phẩm là $6,1 \pm 0,2$.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này còn bao gồm chất chống oxy hóa.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí trơ.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí trơ được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, argon, cacbon dioxit, heli, kripton, và xenon.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch đa dòng.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch đơn dòng.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch IgG.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này được làm giàu từ huyết tương hỗn hợp của người.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch tái tổ hợp.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này là 50 ± 5 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này là ít hơn 50 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này ít nhất là 50 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này là từ 50 g/L đến 150 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này là 100 ± 10 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này ít nhất là 100 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này là 150 ± 15 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này là từ 150 g/L đến 250 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này là 200 ± 20 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch này ít nhất là 200 g/L.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này ổn định ít nhất là 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C .

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này ổn định ít nhất là 3 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C .

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này ổn định ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C .

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này ổn định ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C .

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này ổn định ít nhất là 1 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C .

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này ổn định ít nhất là 2 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C .

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ vẫn giữ ở mức dưới 2%.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm này được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ là từ 0% đến 2% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là từ 85% đến 100%.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm có cùng các thành phần, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, ổn định ít hơn 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

Theo phương án cụ thể về các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất trên đây, chế phẩm có cùng các thành phần, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, ổn định ít hơn 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm ở độ pH từ 5,5 đến 7,0, trong đó chế phẩm được bào chế này bao gồm: (a) globulin miễn dịch; (b) từ 50 mM đến 500 mM histidin; và (c) từ 0 mM đến 10 mM cation kim loại kiềm.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này chứa từ 150 mM đến 350 mM histidin.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này chứa từ 225 mM đến 275 mM histidin.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này chứa từ 0 mM đến 1 mM cation kim loại kiềm.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này chứa từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này chứa từ 100 mM đến 200 mM ion clorua.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, độ pH của chế phẩm được bảo chế này là từ 5,5 đến 6,5.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, độ pH của chế phẩm được bảo chế này là $6,1 \pm 0,2$.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bảo chế này còn bao gồm chất chống oxy hóa.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bảo chế này không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bảo chế này được bảo quản trong điều kiện khí trơ.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bảo chế này được bảo quản trong điều kiện khí trơ được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, argon, cacbon dioxit, heli, kripton, và xenon.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bảo chế này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bảo chế này được bảo quản trong điều kiện khí argon.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch đa dòng.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch đơn dòng.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch IgG.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này được làm giàu từ huyết tương hỗn hợp của người.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch tái tổ hợp.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này là 50 ± 5 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này là ít hơn 50 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này ít nhất là 50 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này là từ 50 g/L đến 150 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này là 100 ± 10 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này ít nhất là 100 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này là 150 ± 15 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này là từ 150 g/L đến 250 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này là 200 ± 20 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế này ít nhất là 200 g/L.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này ổn định ít nhất là 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C .

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này ổn định ít nhất là 3 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C .

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này ổn định ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế ổn định ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này ổn định ít nhất là 1 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này ổn định ít nhất là 2 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế này được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ vẫn giữ ở mức dưới 2%.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm được bào chế được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ là từ 0% đến 2% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là từ 85% đến 100%.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm globulin miễn dịch có cùng các thành phần như chế phẩm được bào chế, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, ổn định ít hơn 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

Theo phương án cụ thể về các phương pháp được đề xuất trên đây, chế phẩm globulin miễn dịch có cùng các thành phần như chế phẩm được bào chế, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, ổn định ít hơn 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện sự kết tụ của các chế phẩm IgG 20% sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ 38°C đến 42°C.

Fig. 2 thể hiện sự chuyển màu của các chế phẩm globulin miễn dịch từ nghiên cứu IGSC73 được bào chế với prolin, histidin (độ pH 6,1), hoặc glyxin và được bảo quản ở

nhệt độ 28°C đến 32°C trong điều kiện (2A) khí quyển tiêu chuẩn, (2B) khí nitơ, hoặc (2C) khí argon trong khoảng thời gian lên tới 12 tháng.

Fig. 3 thể hiện sự chuyển màu của các chế phẩm globulin miễn dịch từ nghiên cứu IGSC74 được bào chế với prolin, histidin (độ pH 4,8), hoặc glyxin và được bảo quản ở nhiệt độ 28°C đến 32°C trong điều kiện (3A) khí quyển tiêu chuẩn, (3B) khí nitơ, hoặc (3C) khí argon trong khoảng thời gian lên tới 12 tháng.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Giới thiệu

Các chế phẩm globulin miễn dịch trị liệu thường được bào chế nhiều lần ở độ pH axit hoặc dưới dạng các chế phẩm đông khô do bản chất không ổn định của chúng trong dung dịch chứa nước ở độ pH trung tính hoặc gần trung tính. Như đã thảo luận trên đây, các chế phẩm này ít thuận tiện hơn, có thể gây đau và/hoặc gây hại cho mô khi dùng, và có thể làm giảm mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Ưu điểm là sáng chế đề xuất phương thức bào chế để làm ổn định các globulin miễn dịch trong dung dịch chứa nước ở độ pH trung tính hoặc gần trung tính. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các chế phẩm globulin miễn dịch được làm ổn định bằng cách thêm lượng histidin trung bình (ví dụ, từ 50 mM đến 500 mM histidin, tốt hơn là 150 mM đến 350 mM histidin) vào các chế phẩm ở độ pH từ axit yếu đến trung tính (ví dụ, từ 5,5 đến 7,0).

Sáng chế phân nào được dựa trên phát hiện rằng các chế phẩm globulin miễn dịch có thể được làm ổn định bằng cách thêm các mức histidin trung bình vào các chế phẩm ở độ pH từ axit yếu đến trung tính mà không có cation kim loại kiềm (ví dụ, Na⁺ hoặc K⁺). Đáng chú ý là các chế phẩm histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính được đề xuất ở đây ổn định hơn đáng kể so với các chế phẩm tương tự được bào chế ở độ pH axit, cũng như các chế phẩm globulin miễn dịch được bào chế với prolin hoặc glyxin ở độ pH axit. Ưu điểm là khả năng bào chế để làm ổn định các globulin miễn dịch ở độ pH từ axit yếu đến trung tính tạo ra các chế phẩm không gây đau khi dùng và không có cùng các nguy cơ gây hại cho mô.

Các nghiên cứu mới được đề xuất ở đây cho thấy rằng các chế phẩm globulin miễn dịch có nguồn gốc từ huyết tương đã tinh chế được bào chế trong 0,25 M glyxin có thể được làm ổn định bằng cách thêm natri clorua theo cách phụ thuộc vào độ pH. Các Ví dụ 1 và 2 thể hiện rằng các chế phẩm globulin miễn dịch này, có nồng độ cuối là nằm trong khoảng từ khoảng 90 g/L đến khoảng 220 g/L, đã được làm ổn định trong khoảng thời gian ít nhất là 24 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ là 28°C đến 32°C, và trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ là 38°C đến 42°C. Độ ổn định tối đa đạt được nhờ thêm 150 mM natri clorua.

Trong những điều kiện này, việc thêm natri clorua vào các chế phẩm với các giá trị pH bằng và cao hơn 7,0 do tỉ lệ kết tụ và phân đoạn cao hơn đáng kể của các globulin miễn dịch, so với các mẫu được bào chế ở độ pH là từ 5,5 đến 7,0 (Bảng 3). Tương tự, trước đây đã thấy natri clorua làm mất ổn định đáng kể các chế phẩm globulin miễn dịch với các giá trị pH axit (dưới 5,5).

Ưu điểm là, như được thể hiện ở đây (ví dụ, ở các Ví dụ 3 đến 17), việc sử dụng histidin giúp làm ổn định các chế phẩm globulin miễn dịch ở độ pH từ axit yếu đến trung tính mà không có natri clorua. Cần lưu ý rằng các chế phẩm này có thể chứa ion clorua được cung cấp từ axit clohydric được sử dụng cho các chất đệm histidin pH và chính chế phẩm cuối cùng.

II. Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, chế phẩm chứa nước "ổn định trong bảo quản" để chỉ dung dịch protein (ví dụ, dung dịch globulin miễn dịch) đã được bào chế với histidin để tăng độ ổn định của protein trong dung dịch, ví dụ bằng ít nhất 20%, trong khoảng thời gian bảo quản đã định. Trong ngữ cảnh của sáng chế, dung dịch protein không ổn định (ví dụ, dung dịch globulin miễn dịch) được bào chế ở độ pH từ axit yếu đến trung tính có thể được làm "ổn định trong bảo quản" bằng cách thêm histidin đóng vai trò là chất làm ổn định. Có thể đo được độ ổn định của chế phẩm globulin miễn dịch, ví dụ, bằng cách theo dõi sự tạo thành các chất kết tụ, sự mất hoạt tính enzym khối, sự mất hiệu giá kháng nguyên hoặc sự tạo thành các sản phẩm thoái biến, trong một khoảng thời gian.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thời gian ổn định" để chỉ độ dài thời gian mà chế phẩm được cho là ổn định. Ví dụ, thời gian ổn định đối với chế phẩm có thể để chỉ độ dài thời gian mà trong đó mức độ kết tụ và/hoặc thoái biến protein trong chế phẩm giữ ở mức dưới ngưỡng nhất định (ví dụ, 1 %, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11 %, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, v.v.), độ dài thời gian mà chế phẩm duy trì hoạt tính enzym trên một ngưỡng nhất định (ví dụ, 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, v.v. của lượng hoạt tính có trong chế phẩm tại điểm bắt đầu của thời gian bảo quản), hoặc độ dài thời gian mà chế phẩm duy trì được hiệu giá kháng nguyên (ví dụ, 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, v.v. của hiệu giá kháng nguyên có trong chế phẩm tại thời điểm bắt đầu của thời gian bảo quản).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, chế phẩm chứa nước, ổn định trong bảo quản của protein trị liệu (ví dụ, chế phẩm globulin miễn dịch) được bào chế với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính sẽ có thời gian ổn định lâu hơn so với chế phẩm của cùng protein trị liệu được bào chế ở độ pH axit với histidin hoặc độ pH từ axit yếu đến trung tính mà không có histidin. Chế phẩm chứa nước, ổn định trong bảo quản của protein trị liệu (ví dụ, chế phẩm globulin miễn dịch), như được đề xuất ở đây, sẽ có thời gian ổn định, ví dụ, lớn hơn ít nhất là 20% so với thời gian ổn định đối với cùng chế phẩm được bào chế mà không có histidin hoặc được bào chế ở độ pH axit với histidin, hoặc được bào chế ở độ pH axit với glyxin hoặc prolin, hoặc lớn hơn ít nhất là 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, hoặc lớn hơn ít nhất là 2 lần, hoặc lớn hơn ít nhất là 2,5 lần, 3,0 lần, 3,5 lần, 4,0 lần, 4,5 lần, 5,0 lần, 5,5 lần, 6,0 lần, 6,5 lần, 7,0 lần, 7,5 lần, 8,0 lần, 8,5 lần, 9,0 lần, 9,5 lần, 10 lần, hoặc lớn hơn nhiều lần hơn so với thời gian ổn định cho cùng chế phẩm được bào chế mà không có histidin hoặc được bào chế ở độ pH axit với histidin, hoặc được bào chế ở độ pH axit với glyxin hoặc prolin. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch có thể ổn định dưới các điều kiện bảo quản trong khoảng thời gian lâu hơn từ 25% đến 1000% khi được bào chế với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính, như được đề xuất ở đây, so với độ ổn định của cùng globulin miễn dịch được bào chế không có histidin hoặc được bào chế ở độ pH axit với histidin, hoặc được bào chế ở độ pH axit với glyxin hoặc

prolin. Theo các phương án khác, chế phẩm có thể ổn định trong khoảng từ 50% đến 1000%, 100% đến 1000%, 200% đến 1000%, 300% đến 1000%, 400% đến 1000%, 500% đến 1000%, 600% đến 1000%, hoặc 700% đến 1000%, khi được bào chế theo sáng chế.

Được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ổn định" để chỉ trạng thái của chế phẩm protein (ví dụ, dung dịch globulin miễn dịch) thích hợp cho việc dùng dược phẩm. Trong ngữ cảnh của sáng chế, dung dịch globulin miễn dịch nói chung được cho là ổn định khi mức độ kết tụ và/hoặc thoái biến của globulin miễn dịch trong chế phẩm giữ ở mức dưới một ngưỡng nhất định (ví dụ, dưới 1 %, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, v.v.) hoặc khi hiệu giá kháng nguyên giữ ở mức trên một ngưỡng nhất định (ví dụ, trên 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, v.v. của hiệu giá kháng nguyên có trong chế phẩm ở giai đoạn bắt đầu của thời gian bảo quản).

Tiêu chuẩn Điển Dược châu Âu (Ph. Eur.) cho các globulin miễn dịch bình thường của người tức là chế phẩm có: (i) hàm lượng monome và dime bằng hoặc lớn hơn 85% tổng diện tích của sắc ký đồ tiêu chuẩn; và (ii) tổng hàm lượng polyme và chất kết tụ không nhiều hơn 10% tổng diện tích của sắc ký đồ. Đối với IGIV, tổng diện tích đỉnh của monome và dime không ít hơn 95% và lượng tối đa của các polyme và các chất kết tụ không nhiều hơn 2%. Do đó, theo một phương án, chế phẩm được đề xuất ở đây được cho là ổn định khi ít nhất 85% hàm lượng globulin miễn dịch là monome và không nhiều hơn 2% hàm lượng globulin miễn dịch bị kết tụ.

Như được sử dụng ở đây, "bảo quản" nghĩa là chế phẩm không được dùng ngay cho đối tượng ngay sau khi được bào chế, mà được giữ trong một khoảng thời gian trong các điều kiện cụ thể (ví dụ, ở nhiệt độ cụ thể, trong điều kiện không khí cụ thể, được bảo vệ tránh ánh sáng, v.v.) trước khi sử dụng. Ví dụ, chế phẩm dạng lỏng có thể được giữ nhiều ngày, nhiều tuần, nhiều tháng hoặc nhiều năm, trước khi dùng cho đối tượng ở các nhiệt độ khác nhau, ví dụ được bảo quản lạnh (0° đến 10°C) hoặc ở nhiệt độ phòng (ví dụ, nhiệt độ từ 20 đến 25°C).

Đối với các mục đích của sáng chế, khi đề cập đến nồng độ của thành phần riêng lẻ của chế phẩm, các cụm từ "không nhiều hơn X" và "từ 0 đến X" là tương đương và đề cập

đến bất cứ nồng độ nào nằm trong khoảng từ 0 đến X và bao gồm 0 và X. Ví dụ, các cụm từ "nồng độ không nhiều hơn 2%" và "nồng độ từ 0% đến 2%" là tương đương và bao gồm 0%, 1 %, và 2%.

Đối với các mục đích của sáng chế, khi đề cập đến nồng độ của thành phần riêng lẻ của chế phẩm, các cụm từ "không ít hơn X" để chỉ bất kỳ nồng độ X hoặc nồng độ cao hơn nào đó. Ví dụ, cụm từ "nồng độ không ít hơn 98%" bao gồm 98%, 99%, và 100%.

Đối với các mục đích của sáng chế, khi đề cập đến nồng độ của thành phần riêng lẻ của chế phẩm, các cụm từ "nằm trong khoảng từ X đến Y" và "từ X đến Y" là tương đương và để chỉ bất kỳ nồng độ nào nằm trong khoảng từ X đến Y và bao gồm X và Y. Ví dụ, các cụm từ "nồng độ nằm trong khoảng từ 49% đến 51%" và "nồng độ từ 49% đến 51%" là tương đương và bao gồm 49%, 50%, và 51%.

Như được sử dụng ở đây, "muối clorua kim loại kiềm" để chỉ muối vô cơ của kim loại kiềm và clorua. Đối với các mục đích của sáng chế, muối clorua kim loại kiềm sẽ là muối được dụng, phổ biến nhất là natri hoặc kali clorua. Theo phương án ưu tiên, muối này là natri clorua.

Tương tự, "cation kim loại kiềm" sẽ để chỉ phổ biến nhất là cation natri (Na^+) hoặc cation kali (K^+) và có thể được đóng góp bởi muối clorua kim loại kiềm hoặc nguồn khác. Trong ngữ cảnh của sáng chế, ion hydro không được coi là cation kim loại kiềm, và do đó việc cho axit clohydric vào sẽ không đóng góp cho hàm lượng cation kim loại kiềm của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, "kháng thể" để chỉ polypeptit về cơ bản được mã hóa bởi một gen globulin miễn dịch hoặc các gen globulin miễn dịch, hoặc các đoạn của chúng, có thể nhận biết và liên kết một cách đặc hiệu chất gắn (kháng nguyên). Các gen globulin miễn dịch được nhận biết bao gồm các gen vùng không đổi kapa, lamda, anpha, gama, denta, epxilon và mu, cũng như vô số gen vùng biến đổi globulin miễn dịch. Các chuỗi nhẹ được phân loại là kapa hoặc lamda. Các chuỗi nặng được phân loại là gama, mu, anpha, denta, hoặc epxilon, lần lượt xác định các nhóm globulin miễn dịch, IgG, IgM, IgA, IgD, và IgE một cách tương ứng.

Đơn vị cấu trúc globulin miễn dịch (kháng thể) làm ví dụ bao gồm hai cặp chuỗi polypeptit, mỗi cặp có một chuỗi "nhẹ" (khoảng 25 kD) và một chuỗi "nặng" (khoảng 50-70 kD). Các đầu cùng N của mỗi chuỗi xác định vùng biến đổi từ khoảng 100 đến 110 axit amin hoặc nhiều hơn, chủ yếu chịu trách nhiệm nhận biết kháng nguyên. Các thuật ngữ "chuỗi nhẹ biến đổi (VL)" và "chuỗi nặng biến đổi (VH)" lần lượt để chỉ các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng. Theo phương án làm ví dụ cụ thể, globulin miễn dịch sẽ gồm chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp (tốt hơn là huyết tương người) bao gồm các globulin miễn dịch IgG.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng" biểu thị một khoảng xấp xỉ cộng hoặc trừ 10% từ một giá trị cụ thể. Ví dụ, cụm từ "khoảng 20%" bao gồm một khoảng 18-22%. Như được sử dụng ở đây, "khoảng" cũng bao gồm số lượng chính xác. Vì vậy, "khoảng 20%" nghĩa là "khoảng 20%" và cũng có nghĩa là "20%".

Các cụm từ "lượng hoặc liều có hiệu quả trị liệu" hay "lượng hoặc liều đủ/hiệu quả" có nghĩa là liều dùng mang lại các tác dụng. Liều chính xác sẽ phụ thuộc vào mục đích điều trị, và sẽ có thể biết chắc bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết (xem, ví dụ, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); và Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

Như được sử dụng ở đây, "chất làm ổn định" để chỉ chất hóa học, không phải là muối clorua kim loại kiềm, giúp làm ổn định chất trị liệu trong chế phẩm chứa nước ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Các ví dụ về các chất làm ổn định thích hợp cho các chế phẩm và các phương pháp được đề xuất ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất đệm (ví dụ, TRIS, HEPES, kali hoặc natri photphat, các axit amin, v.v.), các chất điều hòa tính thẩm thấu (ví dụ, đường, rượu đường, v.v.), các chất đệm (ví dụ, các axit amin, v.v.), muối hóa trị II, các chất hoạt động bề mặt, và các chất tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "các axit amin" để chỉ axit amin được dùng bất kỳ tự nhiên hoặc không tự nhiên. Các ví dụ không giới hạn về các axit amin bao gồm isoleuxin, alanin, leuxin, asparagin, lysin, axit aspactic, methionin, xystein, phenylalanin, axit

glutamic, threonin, glutamin, triptophan, glyxin, valin, prolin, selenocystein, serin, tyroxin, arginin, histidin, ornithin, taurin, và tương tự.

Loại đường bất kỳ, ví dụ mono-, di-, hoặc polysacarit, hoặc glucan tan trong nước, bao gồm, ví dụ, fructoza, glucoza, mannoza, sorboza, xyloza, mantoza, lactoza, sucroza, dextran, trehaloza, pullulan, dextrin, xyclodextrin, tinh bột có thể hòa tan, hydroxyetyl tinh bột, và carboxymetyl xenluloza có thể được sử dụng.

Như được sử dụng ở đây, "rượu đường" để chỉ hydrocacbon có từ khoảng 4 đến khoảng 8 nguyên tử cacbon và ít nhất một nhóm hydroxyl. Các ví dụ không giới hạn về rượu đường mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm được đề xuất ở đây bao gồm mannitol, socbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xylitol, và arabitol.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hoạt tính" để chỉ hoạt tính hoặc các hoạt tính chức năng của polypeptit hoặc một phần của nó có liên quan đến protein có chiều dài đầy đủ (hoàn chỉnh). Các hoạt tính chức năng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hoạt tính sinh học, hoạt tính xúc tác hoặc enzym, tính kháng nguyên (đó là, khả năng liên kết hoặc cạnh tranh với polypeptit để liên kết với kháng thể kháng polypeptit), khả năng sinh miễn dịch, khả năng tạo thành các multime, và khả năng liên kết đặc hiệu với thụ thể hoặc phối tử cho polypeptit.

III. Các chế phẩm

Trong số các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm được ổn định hóa của các globulin miễn dịch dùng để trị liệu. Các phương án dưới đây phần nào được dựa trên việc phát hiện bất ngờ rằng chế phẩm của các globulin miễn dịch với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính giúp làm ổn định các globulin miễn dịch mà mặt khác dễ bị phân hủy ở những giá trị pH này, và/hoặc dễ bị phân hủy khi được bào chế với histidin ở độ pH axit, và/hoặc dễ bị phân hủy khi được bào chế trong sự có mặt của các cation kim loại kiềm.

Như sẽ được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các chế phẩm globulin miễn dịch được bào chế ở độ pH cụ thể có thể chứa các đối ion còn dư được góp từ một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH. Ví dụ, các chế phẩm ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây có thể chứa các anion clorua được góp từ axit clohydric, các

anion axetat được góp từ axit axetic băng, các cation natri được góp từ natri hydroxit, và các chất tương tự. Trong ngữ cảnh của sáng chế, chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản gồm hoặc về cơ bản gồm: globulin miễn dịch và histidin có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều đối ion, như cần phải có bởi quy trình bào chế ở một độ pH cụ thể.

Bất kỳ globulin miễn dịch nào cũng có thể được làm ổn định bởi các chế phẩm được đề xuất ở đây. Các ví dụ không giới hạn về các chế phẩm globulin miễn dịch mà có thể được làm ổn định bao gồm các chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương, các chế phẩm đa dòng hoặc đơn dòng tái tổ hợp, các kháng thể nhỏ, các kháng thể dime, các kháng thể trime, các đoạn kháng thể như Fv, Fab và F(ab)₂ hoặc các kháng thể được phân đoạn như các Fv đơn chuỗi đơn giá hoặc đa giá (scFv, sc(Fv)₂), các kháng thể nhỏ, các kháng thể dime, và các kháng thể trime, như các dime scFv) trong đó các vùng biến đổi của kháng thể được liên kết với nhau thông qua cầu nối, như cầu nối peptit, và loại tương tự. Các kháng thể tái tổ hợp bao gồm các kháng thể chuột, các kháng thể loài gặm nhấm, các kháng thể người, các kháng thể khảm ở người (ví dụ, các thể ghép người/chuột), các kháng thể được nhân hóa (ví dụ, các kháng thể chuột được nhân hóa), và các kháng thể tương tự. Theo các phương án ưu tiên, kháng thể tái tổ hợp là kháng thể người, kháng thể khảm ở người, hoặc kháng thể được nhân hóa thích hợp để dùng cho người. Theo phương án ưu tiên, globulin miễn dịch chiều dài đầy đủ, hoặc globulin miễn dịch chiều dài gần đầy đủ, nói chung là sẽ không ổn định hơn so với các đoạn được tạo ra của chúng.

Nói chung, các chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây sẽ được làm ổn định ở nhiệt độ phòng (đó là, từ 20°C đến 25°C) trong một khoảng thời gian kéo dài. Ví dụ, theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản sẽ ổn định khi được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là khoảng 2 tháng. Theo phương án khác, chế phẩm sẽ ổn định ít nhất là khoảng 3 tháng. Theo phương án khác nữa, chế phẩm sẽ ổn định ít nhất là khoảng 1 tháng, hoặc ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 tháng, hoặc nhiều hơn. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm sẽ ổn định ít nhất là khoảng 6 tháng.

Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm sẽ ổn định ít nhất là khoảng 1 năm. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm sẽ ổn định ít nhất là khoảng 2 năm.

Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản sẽ ổn định ít nhất là 6 tháng ở nhiệt độ trong khoảng từ khoảng 28°C đến khoảng 32°C. Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản sẽ ổn định ít nhất là 1 năm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 28°C đến khoảng 32°C. Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản sẽ ổn định ít nhất là 2 năm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 28°C đến khoảng 32°C. Theo phương án khác, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản sẽ ổn định ít nhất là 1 tháng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 38°C đến khoảng 42°C. Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản sẽ ổn định ít nhất là 3 tháng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 38°C đến khoảng 42°C. Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản sẽ ổn định ít nhất là 1 năm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 38°C đến khoảng 42°C.

Theo một phương án, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 10%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 9%. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 8%. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 7%. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 6%. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 5%. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 4%. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 3%. Theo phương án ưu tiên nhất, chế phẩm được cho là

ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 2%.

Theo một phương án, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 10% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 9% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 8% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 7% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 6% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 5% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 4% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 3% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%. Theo phương án ưu tiên nhất, chế phẩm được cho là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ không nhiều hơn 2% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là không ít hơn 85%.

Sau khi bào chế, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây thường được lọc vô trùng và được phân phối vào bình chứa vô trùng, được bịt kín khí, ví dụ, bằng nút cao su. Các chế phẩm globulin miễn dịch trong các bình kín khí tốt hơn là được bảo vệ khỏi ánh sáng xung quanh bằng cách bảo quản ở chỗ tối, sử

dụng vật liệu bình được phủ màu (thông thường là thủy tinh hoặc nhựa), và/hoặc phủ lên bề mặt của bình chất chắn sáng.

Theo các phương án nhất định, không khí ở khoảng không bên trên trong bình chứa được thay thế bằng khí trơ. Khí trơ giúp duy trì khí quyển trơ phía trên chế phẩm lỏng. Theo một phương án, chất lỏng được phủ bởi khí trơ. Theo phương án khác, chất lỏng được khử khí trước khi phủ lên nó khí trơ, nghĩa là oxy còn dư lại trong khí quyển có thể thay đổi. Trong ngữ cảnh của sáng chế, khi chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản trong bình mà ở đó không khí ở khoảng không bên trên đã được thay thế bằng khí trơ, chế phẩm đã được phủ bởi khí trơ, hoặc chế phẩm được khử khí trước khi phủ bằng khí trơ, chế phẩm được nói là "được bảo quản trong điều kiện khí trơ". Các ví dụ không giới hạn về các loại khí trơ mà có thể được sử dụng kết hợp với sáng chế bao gồm nitơ, argon, cacbon dioxide, heli, kripton, và xenon. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ là argon.

A. Các chế phẩm globulin miễn dịch thông thường

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể

khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Ưu điểm là đã phát hiện ra rằng chế phẩm của các globulin miễn dịch với nồng độ histidin trung bình (ví dụ, 50 mM đến 500 mM) ở độ pH từ axit yếu đến trung tính giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch mà không cần các chất độn và làm ổn định truyền thống, ví dụ các chất hoạt động bề mặt (ví dụ, các chất hoạt động bề mặt không ion), đường, và rượu đường.

Do đó, Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; không nhiều hơn 0,01 % chất hoạt động bề mặt; không nhiều hơn 1 mM đường; không nhiều hơn 1 mM rượu đường; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin;

không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; không nhiều hơn 0,01 % chất hoạt động bề mặt; không nhiều hơn 1 mM đường; không nhiều hơn 1 mM rượu đường; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Các chế phẩm histidin được đề xuất bởi sáng chế có thể được sử dụng để làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch bất kỳ, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: các chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp (ví dụ, huyết tương người hỗn hợp); các chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ các chất bài tiết tuyến vú; các chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ các nguồn từ các loài chim (ví dụ, các chế phẩm chứa IgY được tách từ lòng đỏ trứng gà); và các globulin miễn dịch tái tổ hợp (ví dụ, các kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng). Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định trong bảo quản của các globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp (ví dụ, huyết tương hỗn hợp của người). Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 90% globulin miễn dịch IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 95% globulin miễn dịch IgG. Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 98% globulin miễn dịch IgG. Theo các phương án nhất định, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm các globulin miễn dịch IgA và/hoặc IgM. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

1. Histidin

Theo một phương án, nồng độ histidin trong chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây là nằm trong khoảng từ 50 mM đến 500 mM. Theo

phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là nằm trong khoảng từ 100 mM đến 400 mM. Theo phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là từ 200 mM đến 300 mM. Theo phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là từ 225 mM đến 275 mM. Theo phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là từ 240 mM đến 260 mM. Theo phương án cụ thể, nồng độ histidin sẽ là 250 mM. Theo các phương án nhất định khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là $5 \pm 0,5$ mM, 10 ± 1 mM, $15 \pm 1,5$ mM, 20 ± 2 mM, $25 \pm 2,5$ mM, 50 ± 5 mM, $75 \pm 7,5$ mM, 100 ± 10 mM, $125 \pm 12,5$ mM, 150 ± 15 mM, $175 \pm 17,5$ mM, 200 ± 20 mM, $225 \pm 22,5$ mM, 250 ± 25 mM, $275 \pm 27,5$ mM, 300 ± 30 mM, $325 \pm 32,5$ mM, 350 ± 35 mM, $375 \pm 37,5$ mM, 400 ± 40 mM, $425 \pm 42,5$ mM, 450 ± 45 mM, $475 \pm 47,5$ mM, 500 ± 50 mM hoặc cao hơn. Theo các phương án khác nữa, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 50 mM, 75 mM, 100 mM, 125 mM, 150 mM, 175 mM, 200 mM, 225 mM, 250 mM, 275 mM, 300 mM, 325 mM, 350 mM, 375 mM, 400 mM, 425 mM, 450 mM, 475 mM, 500 mM hoặc cao hơn.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 100 mM đến 400 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 100 mM đến 400 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương

án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 100 mM đến 400 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm

globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 225 mM đến 275 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 225 mM đến 275 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm

này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 225 mM đến 275 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 240 mM đến 260 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 240 mM đến 260 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này

chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 240 mM đến 260 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; 250 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; 250 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều

hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; 250 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

2. Độ pH

Các chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản được đề xuất bởi sáng chế được bào chế ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Nói chung, các giá trị pH ở đây là từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án ưu tiên, giá trị pH là từ 5,5 đến 6,5. Tuy nhiên, khoảng giá trị pH mà tại đó bất kỳ chế phẩm globulin miễn dịch đơn lẻ nào được làm ổn định bằng cách cho histidin vào trong chế phẩm có thể thay đổi, tùy thuộc vào các đặc tính của globulin miễn dịch cụ thể.

Ví dụ, theo một phương án, chế phẩm ổn định trong bảo quản sẽ có độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án khác, chế phẩm ổn định trong bảo quản sẽ có độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo các phương án khác, độ pH của chế phẩm làm ổn định sẽ là từ 6,0 đến 7,0. Theo phương án khác, độ pH của chế phẩm làm ổn định sẽ là từ 5,5 đến 6,0, Theo một phương án, độ pH của chế phẩm làm ổn định sẽ là từ 6,0 đến 6,5, Theo phương án khác, độ pH của chế phẩm làm ổn định sẽ là từ 6,5 đến 7,0. Theo

phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,0 \pm 0,4$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,0 \pm 0,3$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,0 \pm 0,2$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,0 \pm 0,1$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,1 \pm 0,5$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án khác, chế phẩm làm ổn định sẽ có độ pH là $6,1 \pm 0,1$. Theo các phương án khác, độ pH của chế phẩm làm ổn định có thể là $5,5 \pm 0,2$, hoặc $5,6 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $6,2 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $6,4 \pm 0,2$, $6,5 \pm 0,2$, $6,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $6,9 \pm 0,2$, hoặc $7,0 \pm 0,2$. Theo các phương án khác, độ pH của chế phẩm làm ổn định có thể là $5,5 \pm 0,1$, hoặc $5,6 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$, $5,8 \pm 0,1$, $5,9 \pm 0,1$, $6,0 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$, $6,2 \pm 0,1$, $6,3 \pm 0,1$, $6,4 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $6,6 \pm 0,1$, $6,7 \pm 0,1$, $6,8 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$, hoặc $7,0 \pm 0,1$. Theo các phương án khác nữa, độ pH của chế phẩm làm ổn định có thể là 5,5, hoặc 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, hoặc 7,0.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm

globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm

này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều

hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được

chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm

này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này

được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này

được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo các phương án nhất định, tổ hợp nồng độ histidin và độ pH của chế phẩm sẽ được lựa chọn từ biến số bất kỳ một trong số các biến số (Var.) từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại

kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Bảng 1. Tổ hợp nồng độ histidin và pH cụ thể hữu ích cho việc bào chế các globulin miễn dịch.

Histidin (mM)

pH	5-500	100-400	200-300	225-275	250±10	250	50±5	100±10
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,5-7,0	1	57	113	169	225	281	337	393
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,5-6,5	2	58	114	170	226	282	338	394
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,5-6,0	3	59	115	171	227	283	339	395
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,0-7,0	4	60	116	172	228	284	340	396
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,0-6,5	5	61	117	173	229	285	341	397

6,1±0,5	Biến số 6	Biến số 62	Biến số số118	Biến số 174	Biến số 230	Biến số 286	Biến số 342	Biến số 398
6,1±0,4	Biến số 7	Biến số 63	Biến số 119	Biến số 175	Biến số 231	Biến số 287	Biến số 343	Biến số 399
6,1±0,3	Biến số 8	Biến số 64	Biến số 120	Biến số 176	Biến số 232	Biến số 288	Biến số 344	Biến số 400
6,1±0,2	Biến số 9	Biến số 65	Biến số 121	Biến số 177	Biến số 233	Biến số 289	Biến số 345	Biến số 401
6,1±0,1	Biến số 10	Biến số 66	Biến số 122	Biến số 178	Biến số 234	Biến số 290	Biến số 346	Biến số 402
6,1	Biến số 11	Biến số 67	Biến số 123	Biến số 179	Biến số 235	Biến số 291	Biến số 347	Biến số 403
5,5±0,2	Biến số 12	Biến số 68	Biến số 124	Biến số 180	Biến số 236	Biến số 292	Biến số 348	Biến số 404
5,6±0,2	Biến số 13	Biến số 69	Biến số 125	Biến số 181	Biến số 237	Biến số 293	Biến số 349	Biến số 405
5,7±0,2	Biến số 14	Biến số 70	Biến số 126	Biến số 182	Biến số 238	Biến số 294	Biến số 350	Biến số 406
5,8±0,2	Biến số 15	Biến số 71	Biến số 127	Biến số 183	Biến số 239	Biến số 295	Biến số 351	Biến số 407
5,9±0,2	Biến số 16	Biến số 72	Biến số 128	Biến số 184	Biến số 240	Biến số 296	Biến số 352	Biến số 408
6,0±0,2	Biến số 17	Biến số 73	Biến số 129	Biến số 185	Biến số 241	Biến số 297	Biến số 353	Biến số 409
6,2±0,2	Biến số 18	Biến số 74	Biến số 130	Biến số 186	Biến số 242	Biến số 298	Biến số 354	Biến số 410
6,3±0,2	Biến số 19	Biến số 75	Biến số 131	Biến số 187	Biến số 243	Biến số 299	Biến số 355	Biến số 411
6,4±0,2	Biến số 20	Biến số 76	Biến số 132	Biến số 188	Biến số 244	Biến số 300	Biến số 356	Biến số 412
6,5±0,2	Biến số 21	Biến số 77	Biến số 133	Biến số 189	Biến số 245	Biến số 301	Biến số 357	Biến số 413
6,6±0,2	Biến số 22	Biến số 78	Biến số 134	Biến số 190	Biến số 246	Biến số 302	Biến số 358	Biến số 414

6,7±0,2	Biến số 23	Biến số 79	Biến số 135	Biến số 191	Biến số 247	Biến số 303	Biến số 359	Biến số 415
6,8±0,2	Biến số 24	Biến số 80	Biến số 136	Biến số 192	Biến số 248	Biến số 304	Biến số 360	Biến số 416
6,9±0,2	Biến số 25	Biến số 81	Biến số 137	Biến số 193	Biến số 249	Biến số 305	Biến số 361	Biến số 417
7,0±0,2	Biến số 26	Biến số 82	Biến số 138	Biến số 194	Biến số 250	Biến số 306	Biến số 362	Biến số 418
5,5±0,1	Biến số 27	Biến số 83	Biến số 139	Biến số 195	Biến số 251	Biến số 307	Biến số 363	Biến số 419
5,6±0,1	Biến số 28	Biến số 84	Biến số 140	Biến số 196	Biến số 252	Biến số 308	Biến số 364	Biến số 420
5,7±0,1	Biến số 29	Biến số 85	Biến số 141	Biến số 197	Biến số 253	Biến số 309	Biến số 365	Biến số 421
5,8±0,1	Biến số 30	Biến số 86	Biến số 142	Biến số 198	Biến số 254	Biến số 310	Biến số 366	Biến số 422
5,9±0,1	Biến số 31	Biến số 87	Biến số 143	Biến số 199	Biến số 255	Biến số 311	Biến số 367	Biến số 423
6,0±0,1	Biến số 32	Biến số 88	Biến số 144	Biến số 200	Biến số 256	Biến số 312	Biến số 368	Biến số 424
6,2±0,1	Biến số 33	Biến số 89	Biến số 145	Biến số 201	Biến số 257	Biến số 313	Biến số 369	Biến số 425
6,3±0,1	Biến số 34	Biến số 90	Biến số 146	Biến số 202	Biến số 258	Biến số 314	Biến số 370	Biến số 426
6,4±0,1	Biến số 35	Biến số 91	Biến số 147	Biến số 203	Biến số 259	Biến số 315	Biến số 371	Biến số 427
6,5±0,1	Biến số 36	Biến số 92	Biến số 148	Biến số 204	Biến số 260	Biến số 316	Biến số 372	Biến số 428
6,6±0,1	Biến số 37	Biến số 93	Biến số 149	Biến số 205	Biến số 261	Biến số 317	Biến số 373	Biến số 429
6,7±0,1	Biến số 38	Biến số 94	Biến số 150	Biến số 206	Biến số 262	Biến số 318	Biến số 374	Biến số 430
6,8±0,1	Biến số 39	Biến số 95	Biến số 151	Biến số 207	Biến số 263	Biến số 319	Biến số 375	Biến số 431

6,9±0,1	Biến số 40	Biến số 96	Biến số 152	Biến số 208	Biến số 264	Biến số 320	Biến số 376	Biến số 432
7,0±0,1	Biến số 41	Biến số 97	Biến số 153	Biến số 209	Biến số 265	Biến số 321	Biến số 377	Biến số 433
5,5	Biến số 42	Biến số 98	Biến số 154	Biến số 210	Biến số 266	Biến số 322	Biến số 378	Biến số 434
5,6	Biến số 43	Biến số 99	Biến số 155	Biến số 211	Biến số 267	Biến số 323	Biến số 379	Biến số 435
5,7	Biến số 44	Biến số 100	Biến số 156	Biến số 212	Biến số 268	Biến số 324	Biến số 380	Biến số 436
5,8	Biến số 45	Biến số 101	Biến số 157	Biến số 213	Biến số 269	Biến số 325	Biến số 381	Biến số 437
5,9	Biến số 46	Biến số 102	Biến số 158	Biến số 214	Biến số 270	Biến số 326	Biến số 382	Biến số 438
6	Biến số 47	Biến số 103	Biến số 159	Biến số 215	Biến số 271	Biến số 327	Biến số 383	Biến số 439
6,2	Biến số 48	Biến số 104	Biến số 160	Biến số 216	Biến số 272	Biến số 328	Biến số 384	Biến số 440
6,3	Biến số 49	Biến số 105	Biến số 161	Biến số 217	Biến số 273	Biến số 329	Biến số 385	Biến số 441
6,4	Biến số 50	Biến số 106	Biến số 162	Biến số 218	Biến số 274	Biến số 330	Biến số 386	Biến số 442
6,5	Biến số 51	Biến số 107	Biến số 163	Biến số 219	Biến số 275	Biến số 331	Biến số 387	Biến số 443
6,6	Biến số 52	Biến số 108	Biến số 164	Biến số 220	Biến số 276	Biến số 332	Biến số 388	Biến số 444
6,7	Biến số 53	Biến số 109	Biến số 165	Biến số 221	Biến số 277	Biến số 333	Biến số 389	Biến số 445
6,8	Biến số 54	Biến số 110	Biến số 166	Biến số 222	Biến số 278	Biến số 334	Biến số 390	Biến số 446
6,9	Biến số 55	Biến số 111	Biến số 167	Biến số 223	Biến số 279	Biến số 335	Biến số 391	Biến số 447
7	Biến số 56	Biến số 112	Biến số 168	Biến số 224	Biến số 280	Biến số 336	Biến số 392	Biến số 448

Bảng 2. Tổ hợp nồng độ histidin và pH cụ thể hữu ích cho việc bào chế các globulin miễn dịch.

Histidin [mM]

pH	150±15	175±17,5	200±20	225±22,5	275±27,5	300±30	350±35	400±40	500±50
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,5-7,0	449	505	561	617	673	729	785	841	897
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,5-6,5	450	506	562	618	674	730	786	842	898
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,5-6,0	451	507	563	619	675	731	787	843	899
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,0-7,0	452	508	564	620	676	732	788	844	900
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,0-6,5	453	509	565	621	677	733	789	845	901
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,1±0,5	454	510	566	622	678	734	790	846	902
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,1±0,4	455	511	567	623	679	735	791	847	903
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,1±0,3	456	512	568	624	680	736	792	848	904
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,1±0,2	457	513	569	625	681	737	793	849	905
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,1±0,1	458	514	570	626	682	738	794	850	906
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
6,1	459	515	571	627	683	739	795	851	907
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,5±0,2	460	516	572	628	684	740	796	852	908
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,6±0,2	461	517	573	629	685	741	797	853	909
	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số	Biến số
5,7±0,2	462	518	574	630	686	742	798	854	910

5,8±0,2	Biến số 463	Biến số 519	Biến số 575	Biến số 631	Biến số 687	Biến số 743	Biến số 799	Biến số 855	Biến số 911
5,9±0,2	Biến số 464	Biến số 520	Biến số 576	Biến số 632	Biến số 688	Biến số 744	Biến số 800	Biến số 856	Biến số 912
6,0±0,2	Biến số 465	Biến số 521	Biến số 577	Biến số 633	Biến số 689	Biến số 745	Biến số 801	Biến số 857	Biến số 913
6,2±0,2	Biến số 466	Biến số 522	Biến số 578	Biến số 634	Biến số 690	Biến số 746	Biến số 802	Biến số 858	Biến số 914
6,3±0,2	Biến số 467	Biến số 523	Biến số 579	Biến số 635	Biến số 691	Biến số 747	Biến số 803	Biến số 859	Biến số 915
6,4±0,2	Biến số 468	Biến số 524	Biến số 580	Biến số 636	Biến số 692	Biến số 748	Biến số 804	Biến số 860	Biến số 916
6,5±0,2	Biến số 469	Biến số 525	Biến số 581	Biến số 637	Biến số 693	Biến số 749	Biến số 805	Biến số 861	Biến số 917
6,6±0,2	Biến số 470	Biến số 526	Biến số 582	Biến số 638	Biến số 694	Biến số 750	Biến số 806	Biến số 862	Biến số 918
6,7±0,2	Biến số 471	Biến số 527	Biến số 583	Biến số 639	Biến số 695	Biến số 751	Biến số 807	Biến số 863	Biến số 919
6,8±0,2	Biến số 472	Biến số 528	Biến số 584	Biến số 640	Biến số 696	Biến số 752	Biến số 808	Biến số 864	Biến số 920
6,9±0,2	Biến số 473	Biến số 529	Biến số 585	Biến số 641	Biến số 697	Biến số 753	Biến số 809	Biến số 865	Biến số 921
7,0±0,2	Biến số 474	Biến số 530	Biến số 586	Biến số 642	Biến số 698	Biến số 754	Biến số 810	Biến số 866	Biến số 922
5,5±0,1	Biến số 475	Biến số 531	Biến số 587	Biến số 643	Biến số 699	Biến số 755	Biến số 811	Biến số 867	Biến số 923
5,6±0,1	Biến số 476	Biến số 532	Biến số 588	Biến số 644	Biến số 700	Biến số 756	Biến số 812	Biến số 868	Biến số 924
5,7±0,1	Biến số 477	Biến số 533	Biến số 589	Biến số 645	Biến số 701	Biến số 757	Biến số 813	Biến số 869	Biến số 925
5,8±0,1	Biến số 478	Biến số 534	Biến số 590	Biến số 646	Biến số 702	Biến số 758	Biến số 814	Biến số 870	Biến số 926
5,9±0,1	Biến số 479	Biến số 535	Biến số 591	Biến số 647	Biến số 703	Biến số 759	Biến số 815	Biến số 871	Biến số 927

6,0±0,1	Biến số 480	Biến số 536	Biến số 592	Biến số 648	Biến số 704	Biến số 760	Biến số 816	Biến số 872	Biến số 928
6,2±0,1	Biến số 481	Biến số 537	Biến số 593	Biến số 649	Biến số 705	Biến số 761	Biến số 817	Biến số 873	Biến số 929
6,3±0,1	Biến số 482	Biến số 538	Biến số 594	Biến số 650	Biến số 706	Biến số 762	Biến số 818	Biến số 874	Biến số 930
6,4±0,1	Biến số 483	Biến số 539	Biến số 595	Biến số 651	Biến số 707	Biến số 763	Biến số 819	Biến số 875	Biến số 931
6,5±0,1	Biến số 484	Biến số 540	Biến số 596	Biến số 652	Biến số 708	Biến số 764	Biến số 820	Biến số 876	Biến số 932
6,6±0,1	Biến số 485	Biến số 541	Biến số 597	Biến số 653	Biến số 709	Biến số 765	Biến số 821	Biến số 877	Biến số 933
6,7±0,1	Biến số 486	Biến số 542	Biến số 598	Biến số 654	Biến số 710	Biến số 766	Biến số 822	Biến số 878	Biến số 934
6,8±0,1	Biến số 487	Biến số 543	Biến số 599	Biến số 655	Biến số 711	Biến số 767	Biến số 823	Biến số 879	Biến số 935
6,9±0,1	Biến số 488	Biến số 544	Biến số 600	Biến số 656	Biến số 712	Biến số 768	Biến số 824	Biến số 880	Biến số 936
7,0±0,1	Biến số 489	Biến số 545	Biến số 601	Biến số 657	Biến số 713	Biến số 769	Biến số 825	Biến số 881	Biến số 937
5,5	Biến số 490	Biến số 546	Biến số 602	Biến số 658	Biến số 714	Biến số 770	Biến số 826	Biến số 882	Biến số 938
5,6	Biến số 491	Biến số 547	Biến số 603	Biến số 659	Biến số 715	Biến số 771	Biến số 827	Biến số 883	Biến số 939
5,7	Biến số 492	Biến số 548	Biến số 604	Biến số 660	Biến số 716	Biến số 772	Biến số 828	Biến số 884	Biến số 940
5,8	Biến số 493	Biến số 549	Biến số 605	Biến số 661	Biến số 717	Biến số 773	Biến số 829	Biến số 885	Biến số 941
5,9	Biến số 494	Biến số 550	Biến số 606	Biến số 662	Biến số 718	Biến số 774	Biến số 830	Biến số 886	Biến số 942
6	Biến số 495	Biến số 551	Biến số 607	Biến số 663	Biến số 719	Biến số 775	Biến số 831	Biến số 887	Biến số 943
6,2	Biến số 496	Biến số 552	Biến số 608	Biến số 664	Biến số 720	Biến số 776	Biến số 832	Biến số 888	Biến số 944

6,3	Biến số 497	Biến số 553	Biến số 609	Biến số 665	Biến số 721	Biến số 777	Biến số 833	Biến số 889	Biến số 945
6,4	Biến số 498	Biến số 554	Biến số 610	Biến số 666	Biến số 722	Biến số 778	Biến số 834	Biến số 890	Biến số 946
6,5	Biến số 499	Biến số 555	Biến số 611	Biến số 667	Biến số 723	Biến số 779	Biến số 835	Biến số 891	Biến số 947
6,6	Biến số 500	Biến số 556	Biến số 612	Biến số 668	Biến số 724	Biến số 780	Biến số 836	Biến số 892	Biến số 948
6,7	Biến số 501	Biến số 557	Biến số 613	Biến số 669	Biến số 725	Biến số 781	Biến số 837	Biến số 893	Biến số 949
6,8	Biến số 502	Biến số 558	Biến số 614	Biến số 670	Biến số 726	Biến số 782	Biến số 838	Biến số 894	Biến số 950
6,9	Biến số 503	Biến số 559	Biến số 615	Biến số 671	Biến số 727	Biến số 783	Biến số 839	Biến số 895	Biến số 951
7	Biến số 504	Biến số 560	Biến số 616	Biến số 672	Biến số 728	Biến số 784	Biến số 840	Biến số 896	Biến số 952

3. Các đối ion

Nói chung, các chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây cũng sẽ chứa các đối ion, cả anion và cation, được góp từ các chất phản ứng dùng để điều chỉnh độ pH, ví dụ axit clohydric, axit axetic băng, và natri hydroxit. Do đó, theo các phương án nhất định, các chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây sẽ còn bao gồm clorua hoặc anion axetat được góp từ các axit tương ứng của chúng được dùng để tạo ra độ pH cho dung dịch. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

Lượng ion đối có trong chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây sẽ phụ thuộc vào lượng chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, axit clohydric (HCl), axit axetic, natri hydroxit, v.v.) được sử dụng để bào chế chế phẩm globulin miễn dịch ở độ pH mong muốn. Các yếu tố góp phần vào sự biến đổi lượng chất điều chỉnh độ pH được sử dụng cho mục đích này bao gồm sự đồng nhất và nồng độ của các globulin miễn dịch được bào chế, độ pH mong muốn (đó là, độ pH mong muốn càng thấp, axit cần cho việc bào chế càng nhiều), và nồng độ histidin trong chế phẩm. Ví dụ, đã thấy rằng lượng HCl cần để bào

chế các chế phẩm globulin miễn dịch IgG 20% được mô tả trong các Ví dụ dưới đây với 250 mM histidin ở độ pH 6,1 đã tạo ra một chế phẩm globulin miễn dịch cuối chứa khoảng 155 mM ion clorua. Trong những ví dụ nhất định mà ở đó độ pH của chế phẩm đang được điều chỉnh bằng axit, việc sử dụng natri hydroxit có thể là cần thiết nếu độ pH giảm xuống dưới độ pH mong muốn (đó là, chuẩn độ ngược của độ pH sử dụng natri hydroxit).

Do đó, theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản sẽ chứa không nhiều hơn 500 mM ion clorua. Theo phương án khác, chế phẩm sẽ chứa không nhiều hơn 400 mM ion clorua. Theo phương án khác, chế phẩm sẽ chứa không nhiều hơn 300 mM ion clorua. Theo phương án khác, chế phẩm sẽ chứa không nhiều hơn 200 mM ion clorua. Theo phương án khác nữa, chế phẩm sẽ chứa không nhiều hơn 100 mM ion clorua. Theo một phương án, nồng độ ion clorua trong chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản chứa nước được đề xuất ở đây là từ 1 mM đến 400 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 10 mM đến 400 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 10 mM đến 300 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 10 mM đến 200 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 10 mM đến 100 mM. Theo một phương án, nồng độ ion clorua là từ 50 mM đến 400 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 50 mM đến 300 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 50 mM đến 200 mM. Theo một phương án, nồng độ ion clorua là nằm trong khoảng từ 100 mM đến 400 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 100 mM đến 300 mM. Theo phương án khác, nồng độ ion clorua là từ 100 mM đến 200 mM. Theo các phương án khác nữa, nồng độ ion clorua là 10 ± 1 mM, 20 ± 2 mM, 30 ± 3 mM, 40 ± 4 mM, 50 ± 5 mM, 60 ± 6 mM, 70 ± 7 mM, 80 ± 8 mM, 90 ± 9 mM, 100 ± 10 mM, $125 \pm 12,5$ mM, 150 ± 15 mM, $175 \pm 17,5$ mM, 200 ± 20 mM, $225 \pm 22,5$ mM, 250 ± 25 mM, 300 ± 30 mM, 350 ± 35 mM, 400 ± 40 mM, 450 ± 45 mM, hoặc 500 ± 50 mM.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong

binh chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM

cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra

trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể

khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

4. Nồng độ globulin miễn dịch

Nói chung, các chế phẩm histidin được đề xuất ở đây hữu ích cho việc làm ổn định các chế phẩm globulin miễn dịch có khoảng nồng độ protein rộng. Ví dụ, các chế phẩm histidin được đề xuất ở đây rất thích hợp để làm ổn định: các nồng độ globulin miễn dịch thấp mà được sử dụng trong dược phẩm của các kháng thể đơn dòng (ví dụ, 10-40 g/L hoặc thấp hơn); nồng độ globulin miễn dịch trung bình mà được sử dụng trong dược phẩm của các globulin miễn dịch trong tĩnh mạch (ví dụ, 40- 150 g/L); và nồng độ globulin miễn dịch cao mà được sử dụng trong dược phẩm của các globulin miễn dịch được dùng dưới da hoặc trong cơ (ví dụ, 150-250 g/L hoặc cao hơn). Nói chung, giới hạn trên của các nồng độ globulin miễn dịch mà có thể được làm ổn định bằng các phương pháp và các chế phẩm được đề xuất ở đây chỉ được giới hạn bởi giới hạn hòa tan của các globulin miễn dịch được bào chế hoặc nồng độ tối đa mà có thể đạt được bằng quy trình sản xuất cụ thể được sử dụng. Do đó, theo một phương án, nồng độ globulin miễn dịch của dung dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây là từ 1 g/L đến 250 g/L.

a. Nồng độ globulin miễn dịch thấp

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, globulin miễn dịch chế phẩm được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước globulin miễn dịch nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương

án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản là từ 10 g/L đến 40 g/L. Theo phương án khác, nồng độ globulin miễn dịch là từ 20 g/L đến 30 g/L. Theo một phương án, nồng độ globulin miễn dịch là ít hơn 40 g/L. Theo một phương án, nồng độ globulin miễn dịch là không nhiều hơn 40 g/L. Theo phương án khác, nồng độ globulin miễn dịch là không nhiều hơn 30 g/L. Theo phương án khác, nồng độ globulin miễn dịch là không nhiều hơn 20 g/L. Theo phương án khác, nồng độ globulin miễn dịch là không nhiều hơn 10 g/L. Theo phương án cụ thể, nồng độ globulin miễn dịch là 10 ± 1 g/L, $15 \pm 1,5$ g/L, 20 ± 2 g/L, $25 \pm 2,5$ g/L, 30 ± 3 g/L, $35 \pm 3,5$ g/L, hoặc 40 ± 4 g/L. Theo các phương án khác nữa, nồng độ globulin miễn dịch là 1 g/L, 2 g/L, 3 g/L, 4 g/L, 5 g/L, 6 g/L, 7 g/L, 8 g/L, 9 g/L, 10 g/L, 11 g/L, 12 g/L, 13 g/L, 14 g/L, 15 g/L, 16 g/L, 17 g/L, 18 g/L, 19 g/L, 20 g/L, 21 g/L, 22 g/L, 23 g/L, 24 g/L, 25 g/L, 26 g/L, 27 g/L, 28 g/L, 29 g/L, 30 g/L, 31 g/L, 32 g/L, 33 g/L, 34 g/L, 35 g/L, 36 g/L, 37 g/L, 38 g/L, 39 g/L, hoặc 40 g/L.

b. Nồng độ globulin miễn dịch trung bình

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản

trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể,

chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản là từ 40 g/L đến 60 g/L. Theo phương án cụ thể khác, nồng độ globulin miễn dịch là từ 90 g/L đến 110 g/L. Theo các phương án nhất định, nồng độ globulin miễn dịch là $45 \pm 4,5$ g/L, 50 ± 5 g/L, $55 \pm 5,5$ g/L, 60 ± 6 g/L, $65 \pm 6,5$ g/L, 70 ± 7 g/L, $75 \pm 7,5$ g/L, 80 ± 8 g/L, $85 \pm 8,5$ g/L, 90 ± 9 g/L, $95 \pm 9,5$ g/L, 100 ± 10 g/L, 110 ± 11 g/L, 120 ± 12 g/L, 130 ± 13 g/L, 140 ± 14 g/L, hoặc 150 ± 15 g/L. Theo các phương án khác nữa, nồng độ globulin miễn dịch là 40 g/L, 45 g/L, 50 g/L, 55 g/L, 60 g/L, 65 g/L, 70 g/L, 75 g/L, 80 g/L, 85 g/L, 90 g/L, 95 g/L, 100 g/L, 105 g/L, 110 g/L, 115 g/L, 120 g/L, 125 g/L, 130 g/L, 135 g/L, 140 g/L, 145 g/L, hoặc 150 g/L.

c. Nồng độ globulin miễn dịch cao

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương

án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản ít nhất là 150 g/L. Theo phương án cụ thể, nồng độ globulin miễn dịch ít nhất là 175 g/L. Theo phương án cụ thể khác, nồng độ globulin miễn dịch ít nhất là 200 g/L. Theo phương án cụ thể khác, nồng độ globulin miễn dịch ít nhất là 225 g/L. Theo một phương án, nồng độ globulin miễn dịch là giữa 150 g/L và 250 g/L. Theo phương án khác, nồng độ globulin miễn dịch là giữa 175 g/L và 225 g/L. Theo các phương án nhất định, nồng độ globulin miễn dịch là 150 ± 15 g/L, 160 ± 16 g/L, 170 ± 17 g/L, 180 ± 18 g/L, 190 ± 19 g/L, 200 ± 20 g/L, 210 ± 21 g/L, 220 ± 22 g/L, 230 ± 23 g/L, 240 ± 24 g/L, hoặc 250 ± 25 g/L. Theo các phương án khác nữa, nồng độ globulin miễn dịch là 150 g/L, 160 g/L, 170 g/L, 180 g/L, 190 g/L, 200 g/L, 210 g/L, 220 g/L, 230 g/L, 240 g/L, 250 g/L, hoặc cao hơn.

5. Sử dụng

Theo các phương án nhất định, các chế phẩm ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dùng trong da, dưới da, cấy áp da, trong xoang, trong dịch kính, qua củng mạc, trong não, trong vỏ, gây tê ngoài màng cứng, trong tĩnh mạch, trong tim, trong cơ, trong xương, trong màng bụng, và tiêm tế bào nano. Theo phương án ưu tiên, các chế phẩm được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để dùng trong tĩnh mạch. Theo phương án ưu tiên khác, các chế phẩm được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để sử dụng dưới da. Theo phương án ưu tiên khác nữa, các chế phẩm được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để sử dụng trong cơ. Theo phương án khác nữa, chế phẩm này thích hợp để sử dụng qua tĩnh mạch cũng như dùng dưới da hoặc trong cơ hoặc dùng cả dưới da và trong cơ.

6. Các tá dược

Theo các phương án nhất định, các chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược mà có thể được đưa vào trong các chế phẩm được đề xuất ở đây bao gồm các chất hoạt động bề mặt không ion, các chất độn (ví dụ, đường và rượu đường), các chất chống oxy hóa, các polysacarit, và các polyme được dung tan được trong nước (ví dụ, poly(axit acrylic), poly(etylen oxit), poly(etylen glycol), poly(vinyl pyrrolidon), hydroxyethyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và tinh bột).

Theo một phương án, tá dược này là chất dùng để điều chỉnh áp lực thẩm thấu của chế phẩm. Các ví dụ không giới hạn về các chất điều chỉnh áp lực thẩm thấu bao gồm mannitol, socbitol, glyxerin, sucroza, glucoza, dextroza, levuloza, fructoza, lactoza, polyetylen glycol, photphat, canxi clorua, canxi gluconoglucoheptonat, dimetyl sulfon, và các chất tương tự.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; chất chống oxy hóa; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; chất chống oxy hóa; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm

globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; chất chống oxy hóa; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; chất chống oxy hóa; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; đường và/hoặc rượu đường, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; đường và/hoặc rượu đường; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; đường và/hoặc rượu đường; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác,

chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; đường và/hoặc rượu đường; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit.

B. Các globulin miễn dịch dẫn xuất từ huyết tương

Các chế phẩm của các globulin miễn dịch cô đặc (đặc biệt là IgG) được tách từ huyết tương hỗn hợp của người được dùng để điều trị nhiều tình trạng bệnh, bao gồm chứng suy giảm miễn dịch, các bệnh viêm và tự miễn, và nhiễm trùng cấp tính. Một sản phẩm IgG, globulin miễn dịch dùng trong tĩnh mạch hoặc IVIG, được bào chế để dùng qua tĩnh mạch, ví dụ, ở nồng độ bằng hoặc khoảng 10% IgG. Các globulin miễn dịch cô đặc cũng có thể được bào chế để dùng dưới da hoặc trong cơ, ví dụ, ở nồng độ bằng hoặc khoảng 20% IgG.

Nói chung, các chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương được bào chế theo sáng chế có thể được điều chế từ bất kỳ nguyên liệu thích hợp nào, ví dụ, huyết tương được thu hồi hoặc huyết tương nguồn. Ở ví dụ điển hình, máu hoặc huyết tương được lấy từ những người hiến khỏe mạnh. Các globulin miễn dịch được tách từ máu hoặc huyết tương bằng những phương pháp thích hợp, ví dụ, kết tủa (cát phân đoạn rượu hoặc cát phân đoạn polyetylen glycol), các phương pháp sắc ký (phương pháp sắc ký trao đổi ion, sắc ký ái lực, sắc ký ái lực miễn dịch, v.v.), phương pháp siêu ly tâm, và điều chế bằng điện di, và các phương pháp tương tự. (Xem, ví dụ, tài liệu Cohn et al., J. Am. Chem. Soc. 68:459-75 (1946); Oncley et al., J. Am. Chem. Soc. 71:541-50 (1949); Barandun et al., Vox Sang.

7:157-74 (1962); Koblet et al., *Vox Sang.* 13:93-102 (1967); các patent Mỹ số 5122373 và 5177194; PCT/US10/36470; và WO 2010/138736 mà các nội dung bộc lộ trong các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích).

Trong nhiều trường hợp, các globulin miễn dịch được điều chế từ các chế phẩm chứa gama globulin được sản xuất bằng phương pháp cất phân đoạn rượu và/hoặc các phương pháp sắc ký trao đổi ion và sắc ký ái lực đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, phân đoạn Cohn II được tinh chế thường được sử dụng làm điểm khởi đầu cho việc tinh chế thêm các globulin miễn dịch. Bột nhão Phân đoạn Cohn II khởi đầu thường là khoảng 95% IgG và bao gồm bốn kiểu phụ IgG. Các kiểu phụ khác có mặt trong Phân đoạn II với tỉ lệ gần giống với trong huyết tương hỗn hợp của người mà chúng được lấy ra. Phân đoạn II được tinh chế thêm trước khi bào chế thành sản phẩm có thể sử dụng. Ví dụ, bột nhão Phân đoạn II có thể được hòa tan trong dung dịch rượu chứa nước được tinh chế lạnh và các tạp chất được loại bỏ thông qua kết tủa và lọc. Sau lần lọc cuối, huyền phù globulin miễn dịch có thể được thẩm tách hoặc lọc bằng màng siêu lọc (ví dụ, sử dụng các màng siêu lọc có giới hạn khối lượng phân tử danh định ít hơn hoặc bằng 100000 dalton) để loại bỏ rượu. Dung dịch có thể được cô đặc hoặc được pha loãng để đạt được nồng độ protein mong muốn và có thể được tinh chế thêm bằng các kỹ thuật đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, có thể sử dụng thêm các bước điều chế để làm giàu isotyp hoặc kiểu phụ cụ thể của globulin miễn dịch. Ví dụ, có thể sử dụng phương pháp sắc ký sepharose protein A, protein G hoặc protein H để làm giàu hỗn hợp globulin miễn dịch cho IgG, hoặc cho các kiểu phụ IgG cụ thể. Tổng quát, xem Harlow and Lane, *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1999); Harlow and Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); và patent Mỹ số 5180810, mà nội dung bộc lộ của các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

Như có thể được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp chứa các tạp chất được mang sang từ huyết tương khởi đầu. Thông thường, các chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương được dụng sẽ chứa ít nhất 90% globulin miễn dịch, tốt hơn là ít nhất

95% globulin miễn dịch, tốt hơn nữa là ít nhất 98% globulin miễn dịch; tốt nhất là ít nhất 99% globulin miễn dịch, được thể hiện dưới dạng hàm số của tổng hàm lượng protein. Ví dụ, GAMAGARD® LIQUID (Baxter International; Deerfield, IL) là chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương được bào chế với mức 100 g/L protein. Theo các chi tiết kỹ thuật, ít nhất 98% protein là globulin miễn dịch, nồng độ globulin miễn dịch A (IgA) trung bình là 37 µg/mL, và globulin miễn dịch M có mặt ở các lượng vi lượng (Thông tin kê đơn GAMAGARD® LIQUID). Theo đó, trừ khi được chỉ ra là khác, chế phẩm globulin miễn dịch được đề xuất ở đây bao gồm; về cơ bản gồm; hoặc gồm "globulin miễn dịch thu được từ huyết tương" có thể chứa tới 10% các tạp chất protein huyết tương được mang qua trong quá trình sản xuất.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 90% globulin miễn dịch IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 95% globulin miễn dịch IgG. Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 98% globulin miễn dịch IgG. Theo phương án cụ thể hơn nữa, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 99% globulin miễn dịch IgG. Theo các phương án nhất định, chế phẩm globulin miễn dịch IgG được tách từ huyết tương hỗn hợp còn bao gồm các globulin miễn dịch IgA và/hoặc IgM.

Theo phương án khác, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 10% IgA. Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 25% IgA. Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 50% IgA. Theo các phương án khác nữa, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc hơn thế, IgA. Theo các phương án nhất định, chế phẩm globulin miễn dịch IgA được tách từ huyết tương hỗn hợp còn bao gồm IgG và/hoặc các globulin miễn dịch IgM.

Theo phương án khác, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 10% IgM. Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch được

tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 25% IgM. Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 50% IgM. Theo các phương án khác nữa, chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp bao gồm ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc hơn thế, IgM. Theo các phương án nhất định, chế phẩm globulin miễn dịch IgM được tách từ huyết tương hỗn hợp còn bao gồm IgG và/hoặc các globulin miễn dịch IgA.

Theo phương án khác, chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương, ổn định trong bảo quản là chế phẩm globulin miễn dịch siêu miễn dịch. Ví dụ, theo các phương án nhất định, chế phẩm siêu miễn dịch này có thể là chế phẩm globulin miễn dịch kháng bệnh uốn ván, kháng D, kháng bệnh thủy đậu, kháng bệnh dại, kháng CMV, kháng bệnh viêm gan A, hoặc kháng bệnh viêm gan B.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là

chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Ưu điểm là đã thấy rằng chế phẩm của các globulin miễn dịch thu được từ huyết tương với nồng độ histidin trung bình (ví dụ, từ 50 mM đến 500 mM) ở độ pH từ axit yếu đến trung tính giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch mà không cần các chất ổn định và làm ổn định truyền thống, ví dụ các chất hoạt động bề mặt (ví dụ, các chất hoạt động bề mặt không ion), đường, và rượu đường.

Do đó, Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; không nhiều hơn 0,01 % chất hoạt động bề mặt; không nhiều hơn 1 mM đường; không nhiều hơn 1 mM rượu đường; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là

chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Các chế phẩm chứa nước IgG thu được từ huyết tương ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây ổn định ở nhiệt độ phòng (đó là, từ 20°C đến 25°C) trong một khoảng thời gian dài. Ví dụ, theo một phương án, chế phẩm IgG chứa nước, ổn định trong bảo quản ổn định ít nhất là khoảng 2 tháng. Theo phương án khác, chế phẩm này sẽ ổn định ít nhất là khoảng 3 tháng. Theo phương án khác nữa, chế phẩm này sẽ ổn định ít nhất là khoảng 1 tháng, hoặc ít nhất khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 tháng, hoặc hơn thế. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này sẽ ổn định ít nhất là khoảng 6 tháng. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm này sẽ ổn định ít nhất là khoảng 1 năm. Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm này sẽ ổn định ít nhất là khoảng 2 năm.

1. Histidin

Theo một phương án, nồng độ histidin trong chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây là nằm trong khoảng từ 50 mM đến 500 mM. Theo phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là nằm trong khoảng từ 100 mM đến 400 mM. Theo phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là từ 200 mM đến 300 mM. Theo phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là từ 225 mM đến 275 mM. Theo phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là từ 240 mM đến 260 mM. Theo phương án cụ thể, nồng độ histidin sẽ là 250 mM. Theo các phương án khác, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là 50±5 mM, 75±7,5 mM, 100±10 mM, 125±12,5 mM, 150±15 mM, 175±17,5 mM, 200±20 mM, 225±22,5 mM, 250±25 mM, 275±27,5 mM, 300±30 mM, 325±32,5 mM, 350±35 mM, 375±37,5 mM, 400±40 mM, 425±42,5 mM, 450±45 mM, 475±47,5 mM, 500±50 mM hoặc cao hơn. Theo các phương án khác nữa, nồng độ histidin trong chế phẩm sẽ là 50 mM, 75 mM, 100 mM, 125 mM, 150 mM, 175 mM, 200 mM, 225 mM, 250 mM, 275 mM, 300 mM, 325 mM, 350 mM, 375 mM, 400 mM, 425 mM, 450 mM, 475 mM, 500 mM hoặc cao hơn.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 100

mM đến 400 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 100 mM đến 400 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 100 mM đến 400 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo

quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là một chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm

trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 225 mM đến 275 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là một chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 225 mM đến 275 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin

miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 225 mM đến 275 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 240 mM đến 260 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là một chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 240 mM đến 260 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một

phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 240 mM đến 260 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; 250 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; 250 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; 250 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

2. Độ pH

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo

quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được

bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin, và độ pH $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200

mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin và độ pH $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ

thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin và độ pH $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm

globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin và độ pH $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin và độ pH 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và độ pH 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều

hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể

khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

3. Các đôi anion

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500

mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit.

kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2 và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong

Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện

khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

4. Nồng độ globulin miễn dịch

Nói chung, các chế phẩm histidin được đề xuất ở đây hữu ích cho việc làm ổn định các chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương có khoảng nồng độ protein rộng. Ví dụ, các chế phẩm histidin được đề xuất ở đây rất phù hợp để làm ổn định: nồng độ globulin miễn dịch thấp (ví dụ, 10-40 g/L hoặc thấp hơn); nồng độ globulin miễn dịch trung bình mà được sử dụng trong dược phẩm của globulin miễn dịch trong tĩnh mạch (ví dụ, 40-150 g/L); và nồng độ globulin miễn dịch cao mà được sử dụng trong dược phẩm của các globulin miễn dịch được dùng dưới da hoặc trong cơ (ví dụ, 150-250 g/L hoặc cao hơn). Nói chung, giới hạn trên của các nồng độ globulin miễn dịch mà có thể được làm ổn định bằng các phương pháp và chế phẩm được đề xuất ở đây chỉ bị hạn chế bởi giới hạn hòa tan của các globulin miễn dịch được bào chế hoặc nồng độ tối đa có thể đạt được bằng quá trình sản xuất cụ thể được áp dụng. Theo đó, theo một phương án, nồng độ globulin miễn dịch của một dung dịch chứa nước ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây là nằm trong khoảng từ 1 g/L đến 250 g/L. Các nồng độ globulin miễn dịch có thể được đề cập đến theo g/L hoặc tỉ lệ phần trăm, với nồng độ globulin miễn dịch là 10 g/L tương ứng với nồng độ protein là 1%.

a. Nồng độ globulin miễn dịch thấp

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương này là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương này là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương này là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ thấp, ổn định trong bảo quản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH

được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương này là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

b. Globulin miễn dịch nồng độ trung bình

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo

một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện

khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là một chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

c. Globulin miễn dịch nồng độ cao

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương

là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản về cơ bản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước nồng độ cao, ổn định trong bảo quản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch thu được từ huyết tương; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được lựa chọn từ nhóm gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm bao gồm thêm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, globulin miễn dịch thu được từ huyết tương là chế phẩm globulin miễn dịch chứa IgG. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

C. Globulin miễn dịch tái tổ hợp

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các chế phẩm globulin miễn dịch tái tổ hợp, ổn định trong bảo quản. Các phương pháp để thu được các kháng thể tái tổ hợp, ví dụ các kháng thể tái tổ hợp ở người là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, có thể thu được kháng thể mong muốn ở người mà có hoạt tính liên kết với kháng nguyên mong muốn bằng cách gây miễn dịch trong ống nghiệm (in vitro) cho các tế bào lympho ở người có kháng nguyên mong muốn hoặc tế bào biểu hiện kháng nguyên mong muốn và liên kết các tế bào lympho được miễn dịch với các tế bào u tủy ở người. Kháng thể mong muốn ở người cũng có thể thu được bằng cách gây miễn dịch động vật chuyển gen có tất cả các danh mục gen kháng thể ở người với kháng nguyên (xem các Công bố đơn Quốc tế số WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096, WO 96/33735). Các phương pháp để thu được kháng thể ở người bằng cách sàng lọc sử dụng thư viện kháng thể ở người cũng đã được biết đến. Ví dụ, các thể thực khuẩn mà liên kết với kháng nguyên có thể được lựa chọn bằng cách biểu hiện các vùng biến đổi của kháng thể ở người dưới dạng các đoạn kháng thể chuỗi đơn (scFv) trên các bề mặt của thể thực khuẩn bằng phương pháp biểu hiện thể thực khuẩn. Các trình tự ADN mã hóa các vùng biến đổi của kháng thể ở người liên kết với kháng nguyên có thể được xác định bằng cách phân tích các gen của các thể thực khuẩn được lựa chọn. Có thể thu được kháng thể hoàn chỉnh ở người bằng cách sử dụng vector biểu hiện thích hợp chứa các trình tự ADN đã xác định các đoạn scFv liên kết với kháng nguyên. Các phương pháp này đã được biết rõ trong các công bố đơn quốc tế số WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438 và WO 95/15388.

Các phương pháp biểu hiện globulin miễn dịch tái tổ hợp cũng đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các kháng thể tái tổ hợp có thể được biểu hiện trong nuôi cấy mô và tế bào sau khi chuyển đổi gen tái tổ hợp để tạo thành tế bào chủ thích hợp. Các tế bào nhân chuẩn thích hợp được sử dụng làm tế bào chủ bao gồm các tế bào động vật, thực vật và nấm. Các tế bào động vật đã biết bao gồm (1) các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, COS, u tủy, BHK (thận chuột đồng con), HeLa và Vera; (2) tế bào động vật lưỡng cư, như: *Xenopus oocytes*; hoặc (3) các tế bào côn trùng, như sf9, sf21 và Tn5. Các tế bào thực vật đã biết bao gồm các tế bào *Nicotiana*, như *Nicotiana tabacum*, mà có thể được sử

dụng để nuôi cấy mô sẹo. Tế bào nấm đã biết bao gồm nấm men, như: *Saccharomyces spp.*, ví dụ: *Saccharomyces cerevisiae*, và nấm sợi như *Aspergillus spp.*, ví dụ: *Aspergillus niger*. Các tế bào nhân sơ có thể được sử dụng làm các hệ sản xuất sử dụng các tế bào vi khuẩn. Các tế bào vi khuẩn đã biết bao gồm *E. coli* và *Bacillus subtilis*. Các kháng thể có thể thu được bằng cách biến nạp các tế bào này với gen kháng thể quan tâm và nuôi cấy các tế bào được biến nạp trong ống nghiệm (in vitro).

Theo một phương án của sáng chế, môi trường được sử dụng để biểu hiện protein tái tổ hợp có thể là không có protein động vật và được xác định về mặt hóa học. Các phương pháp điều chế môi trường nuôi cấy không có protein động vật và được xác định về mặt hóa học là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ trong các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2008/0009040 và 2007/0212770, mà nội dung của các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích. "Không có protein" và các thuật ngữ có liên quan để chỉ protein từ nguồn ngoại sinh hoặc không phải là các tế bào trong thể nuôi cấy, mà chuyển các protein đi một cách tự nhiên trong quá trình sinh trưởng. Theo phương án khác, môi trường nuôi cấy là không có polypeptit. Theo phương án khác, môi trường nuôi cấy không có huyết thanh. Theo phương án khác, môi trường nuôi cấy không có protein động vật. Theo phương án khác, môi trường nuôi cấy không có thành phần của động vật. Theo phương án khác, môi trường nuôi cấy chứa protein, ví dụ: protein từ huyết thanh động vật như huyết thanh bào thai bê. Theo phương án khác, môi trường nuôi cấy có thêm các protein tái tổ hợp ngoại sinh. Theo phương án khác, các protein này là từ động vật được chứng nhận không có mầm bệnh. Thuật ngữ "được xác định về mặt hóa học" như được sử dụng ở đây có nghĩa là môi trường không chứa các thành phần bổ sung không xác định, ví dụ: các dịch chiết từ các thành phần, các cơ quan, các tuyến của động vật, các loại thực vật, hoặc nấm men. Theo đó, mỗi thành phần của môi trường được xác định về mặt hóa học được xác định một cách chính xác. Theo phương án ưu tiên, môi trường không có thành phần của động vật và không có protein.

Thông thường, kháng thể tái tổ hợp được bào chế như đề xuất ở đây đặc trưng cho polypeptit có liên quan đến bệnh hoặc chứng rối loạn. Các ví dụ không giới hạn về các polypeptit như thế bao gồm yếu tố ức chế di chuyển đại thực bào (MIF), chất ức chế con

đường yếu tố mô (TFPI); men alpha-1-antitrypsin; insulin mạch A; insulin mạch B; tiền insulin; hoocmon kích thích nang trứng; canxitoni; hoocmon lutein hóa; glucagon; các yếu tố đông máu như Yếu tố II (prothrombin), Yếu tố III (Yếu tố mô tiểu cầu), Yếu tố V, Yếu tố VII, Yếu tố VIII, Yếu tố IX, Yếu tố X, Yếu tố XI, Yếu tố XII, Yếu tố XIII và Yếu tố von Willebrand; yếu tố chống đông máu như Antithrombin III (ATIII), Protein C; yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ; chất hoạt động bề mặt trong phổi; chất hoạt hóa plasminogen, ví dụ: thuốc tiêu huyết khối urokinaza hoặc nước tiểu người hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô của người (t-PA); bombesin; thrombin; yếu tố kích thích tăng trưởng tạo máu; yếu tố hoại tử u alpha và beta; enkephalinaza; RANTES (tế bào T điều hòa hoạt hóa bình thường được biểu hiện và tiết ra); protein viêm đại thực bào ở người (MIP-1-alpha); albumin huyết thanh, ví dụ: albumin huyết thanh người; chất ức chế hệ thống ống Muellerian; relaxin hỗ trợ chuỗi A; relaxin hỗ trợ chuỗi B; tiền chất relaxin; peptit có liên quan đến gonadotrophin trên chuột; protein vi sinh vật, ví dụ: beta-lactam; ADNaza; IgE; kháng nguyên liên quan đến tế bào lympho T độc hại tế bào (CTLA), ví dụ: CTLA-4, inhibin; activin; yếu tố sinh trưởng màng trong mạch (VEGF); các thụ thể cho hoocmon hoặc các yếu tố sinh trưởng; protein A hoặc D; các yếu tố dạng thấp khớp; yếu tố dinh dưỡng thần kinh, ví dụ: yếu tố dinh dưỡng thần kinh dẫn xuất từ xương (BDNF), neurotrophin-3, -4, -5, hoặc -6 (NT-3, NT-4, NT-5, hoặc NT-6), hoặc yếu tố sinh trưởng thần kinh, ví dụ: NGF-b, yếu tố sinh trưởng dẫn xuất từ tiểu cầu (PDGF); yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi, ví dụ: aFGF và bFGF; yếu tố sinh trưởng thượng bì (EGF); yếu tố sinh trưởng chuyển đổi (TGF), ví dụ: TGF-alpha và TGF-beta, bao gồm TGF-b1, TGF-b2, TGF-b3, TGF-b4, hoặc TGF-b5; yếu tố hoại tử u (TNF), ví dụ: TNF-alpha hoặc TNF-beta; yếu tố sinh trưởng tương tự insulin - I và -II (IGF-I và IGF-II); des(1-3)-IGF-I (IGF-I cho não), protein liên kết với yếu tố sinh trưởng tương tự insulin; các protein CD, ví dụ: CD3, CD4, CD8, CD 19, CD20, CD22 và CD40; erythropoietin; các yếu tố gây tạo xương; độc chất miễn dịch; protein tạo dạng xương (BMP); chất interferon, ví dụ: interferon-alpha, -beta, và -gamma; các yếu tố kích thích đơn dòng (CSFs), ví dụ: M-CSF, GM-CSF, và G-CSF; các interleukin (ILs), ví dụ: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9 và IL-10; superoxit dismutaza (SOD); các thụ thể của tế bào T; các protein màng bề mặt; yếu tố làm tăng nhanh sự phân huỷ; kháng nguyên của virus, ví dụ: một phần vỏ bọc AIDS; các protein vận chuyển; thụ thể hướng cư trú (thụ

thể homing); các phân tử addressin; các protein điều hòa; các integrin, ví dụ: CD11a, CD11b, CD11c, CD18, ICAM, VLA-4 và VCAM; kháng nguyên liên quan đến khối u (TAA), ví dụ: thụ thể HER2, HER3 hoặc HER4; và các đoạn của bất kỳ polypeptit nào được liệt kê trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch tái tổ hợp; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch tái tổ hợp; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm globulin miễn dịch tái tổ hợp; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; không nhiều hơn 0,01 % chất hoạt động bề mặt; không nhiều hơn 1 mM đường; không nhiều hơn 1 mM rượu đường; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm

này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch tái tổ hợp; từ 50 mM đến 500 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm globulin miễn dịch tái tổ hợp; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; không nhiều hơn 0,01% chất hoạt động bề mặt; không nhiều hơn 1 mM đường; không nhiều hơn 1 mM rượu đường; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch tái tổ hợp; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1

đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch tái tổ hợp và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí agon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm: globulin miễn dịch tái tổ hợp; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, chế phẩm globulin miễn dịch được chứa trong bình chứa kín khí, trong điều kiện khí trơ. Theo phương

án cụ thể, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, kháng thể là kháng thể kháng MIF tái tổ hợp. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

IV. Các phương pháp làm ổn định các chế phẩm globulin miễn dịch

Trong số các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp làm ổn định các chế phẩm globulin miễn dịch dùng để điều trị bệnh. Các phương án dưới đây phần nào được dựa trên phát hiện bất ngờ là việc bào chế các globulin miễn dịch với histidin ở độ pH từ axit yếu đến trung tính giúp làm ổn định các globulin miễn dịch mà mặt khác không ổn định ở những giá trị pH này, và/hoặc không ổn định khi được bào chế với histidin ở độ pH axit, và/hoặc không ổn định khi được bào chế mà có các cation kim loại kiềm.

Bất kỳ globulin miễn dịch nào cũng có thể được làm ổn định bằng các phương pháp được đề xuất ở đây. Các ví dụ không giới hạn về các chế phẩm globulin miễn dịch mà có thể được làm ổn định bao gồm các chế phẩm globulin miễn dịch thu được từ huyết tương, các chế phẩm đa dòng hoặc đơn dòng tái tổ hợp, các kháng thể nhỏ, các kháng thể dime, các kháng thể trime, các đoạn kháng thể ví dụ: Fv, Fab và F(ab)₂ hoặc các kháng thể được phân đoạn ví dụ: các Fv đơn chuỗi một giá hoặc đa giá (scFv, sc(Fv)₂), các kháng thể nhỏ, các kháng thể dime, và các kháng thể trime ví dụ: các dime scFv) mà trong đó các vùng biến đổi của kháng thể được liên kết với nhau thông qua cầu nối, ví dụ cầu nối peptit, và bộ phận tương tự. Các kháng thể tái tổ hợp bao gồm các kháng thể chuột, các kháng thể loài gặm nhấm, các kháng thể người, các kháng thể khảm người (ví dụ, các thể khảm người/chuột), các kháng thể được nhân hóa (ví dụ, các kháng thể chuột được nhân hóa), và các kháng thể tương tự. Theo các phương án ưu tiên, kháng thể tái tổ hợp là kháng thể người, kháng thể khảm người, hoặc kháng thể được nhân hóa thích hợp để dùng cho người. Theo phương án ưu tiên, globulin miễn dịch chiều dài đầy đủ, hoặc globulin miễn dịch chiều dài gần như đầy đủ, mà thường sẽ không ổn định hơn so với các đoạn được tạo ra của chúng.

Nói chung, các phương pháp được đề xuất ở đây giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch ở nhiệt độ phòng (đó là, từ 20°C đến 25°C) trong khoảng thời gian kéo dài. Ví dụ, theo một phương án, các phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là khoảng 2 tháng. Theo phương án khác, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là khoảng 3 tháng. Theo phương án khác nữa, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là khoảng 1 tháng, hoặc ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 tháng, hoặc hơn thế. Theo phương án ưu tiên, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là khoảng 6 tháng. Theo phương án ưu tiên hơn, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là khoảng 1 năm. Theo phương án ưu tiên hơn, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là khoảng 2 năm.

Theo một phương án, các phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch trong thời gian ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ khoảng 28°C đến khoảng 32°C. Theo phương án cụ thể, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch trong thời gian ít nhất là 1 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ khoảng 28°C đến khoảng 32°C. Theo phương án cụ thể hơn, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch trong thời gian ít nhất là 2 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ khoảng 28°C đến khoảng 32°C. Theo phương án khác, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch trong thời gian ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ khoảng 38°C đến khoảng 42°C. Theo phương án cụ thể, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch trong thời gian ít nhất là 1 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ khoảng 38°C đến khoảng 42°C. Theo phương án cụ thể hơn, các phương pháp giúp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch trong thời gian ít nhất là 2 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ khoảng 38°C đến khoảng 42°C.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp được đề xuất ở đây còn bao gồm bước phân phối chế phẩm vào bình chứa vô trùng và bịt để bình chứa này kín khí, ví dụ, bằng cách sử dụng nút cao su. Các chế phẩm globulin miễn dịch trong các bình kín khí tốt hơn là được bảo vệ khỏi ánh sáng xung quanh bằng cách bảo quản ở chỗ tối, sử dụng một vật liệu bình được phủ màu (thường là thủy tinh hoặc nhựa), và/hoặc phủ lên bề mặt của bình bằng chất chắn sáng.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp này còn bao gồm bước nạp khí trơ vào khoảng không bên trên trong bình chứa (tức là, thay thế không khí ở khoảng không bên trên trong bình chứa bằng khí trơ). Khí trơ giúp duy trì khí quyển khí trơ phía trên chế phẩm lỏng. Khi chế phẩm globulin miễn dịch được bảo quản trong bình mà ở đó không khí ở khoảng không bên trên đã được thay thế bằng khí trơ, chế phẩm được gọi là "được bảo quản trong điều kiện khí trơ". Do đó, theo một phương án, các phương pháp được đề xuất ở đây bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản trong điều kiện khí trơ. Các ví dụ không giới hạn về các khí trơ mà có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp theo sáng chế bao gồm khí nitơ, khí argon, và khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxid.

A. Các chế phẩm globulin miễn dịch thông thường

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại

kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; không nhiều hơn 0,01 % chất hoạt động bề mặt; không nhiều hơn 1 mM đường; không nhiều hơn 1 mM rượu đường; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm; không nhiều hơn 0,01 % chất hoạt động bề mặt; không nhiều hơn 1 mM đường; không nhiều hơn 1 mM rượu đường; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Các phương pháp được đề xuất bởi sáng chế có thể được dùng để làm ổn định bất kỳ chế phẩm globulin miễn dịch nào, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: các chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ huyết tương hỗn hợp (ví dụ, huyết tương người hỗn hợp);

các chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ các chất bài tiết tuyến vú; các chế phẩm globulin miễn dịch được tách từ các nguồn là loài chim (ví dụ, các chế phẩm chứa IgY được tách từ lòng đỏ trứng gà); và các globulin miễn dịch tái tổ hợp (ví dụ, các kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng).

1. Histidin

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: từ 100 mM đến 400 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 100 mM đến 400 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 100 mM đến 400 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong

khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 225 mM đến 275 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 225 mM đến 275 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 225 mM đến 275 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không

nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 240 mM đến 260 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 240 mM đến 260 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 240 mM đến 260 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; 250 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; 250 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; 250 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

2. Độ pH

Các chế phẩm globulin miễn dịch ổn định trong bảo quản được đề xuất bởi sáng chế được bào chế ở độ pH từ axit yếu đến trung tính. Nói chung, các giá trị pH ở đây là từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án ưu tiên, giá trị pH là từ 5,5 đến 6,5. Tuy nhiên, khoảng giá trị pH mà tại đó bất kỳ chế phẩm globulin miễn dịch riêng lẻ được làm ổn định bằng cách cho histidin vào chế phẩm có thể thay đổi, tùy thuộc vào các đặc tính của globulin miễn dịch cụ thể.

Ví dụ, theo một phương án, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo các phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,0. Theo một phương án, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,5. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,0 \pm 4$. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,0 \pm 3$. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,0 \pm 2$. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,1 \pm 5$. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,1 \pm 4$. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm

bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,1 \pm 3$. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,1 \pm 2$. Theo phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $6,1 \pm 1$. Theo các phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $5,5 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $6,2 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $6,4 \pm 0,2$, $6,5 \pm 0,2$, $6,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $6,9 \pm 0,2$, hoặc $7,0 \pm 0,2$. Theo các phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là $5,5 \pm 0,1$, hoặc $5,6 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$, $5,8 \pm 0,1$, $5,9 \pm 0,1$, $6,0 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$, $6,2 \pm 0,1$, $6,3 \pm 0,1$, $6,4 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $6,6 \pm 0,1$, $6,7 \pm 0,1$, $6,8 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$, hoặc $7,0 \pm 0,1$. Theo các phương án khác nữa, các phương pháp này bao gồm bước bào chế các globulin miễn dịch ở độ pH là 5,5, hoặc 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, hoặc 7,0.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm

trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,4$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,3$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là $6,1 \pm 0,1$. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; và độ pH là 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm

cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 200 mM đến 300 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH là 6,1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo các phương án nhất định, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với tổ hợp nồng độ histidin và pH được lựa chọn từ bất kỳ một trong số các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

3. Các đối anion

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm này chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 10 mM đến 400 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; từ 100 mM đến 200 mM ion clorua; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2; và từ 100 mM đến 200 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

4. Nồng độ globulin miễn dịch

Nói chung, các phương pháp được đề xuất ở đây hữu ích cho việc làm ổn định các chế phẩm globulin miễn dịch có dải nồng độ protein rộng. Ví dụ, các phương pháp được đề xuất ở đây rất thích hợp để làm ổn định: các nồng độ globulin miễn dịch mà được dùng

trong dược phẩm của các kháng thể đơn dòng (ví dụ, 10-40 g/L hoặc thấp hơn); các nồng độ globulin miễn dịch trung bình được dùng trong dược phẩm của các globulin miễn dịch trong tĩnh mạch (ví dụ, 40- 150 g/L); và nồng độ globulin miễn dịch cao mà được dùng trong dược phẩm của các globulin miễn dịch được dùng dưới da hoặc trong cơ (ví dụ, 150-250 g/L hoặc cao hơn). Nói chung, giới hạn trên của các nồng độ globulin miễn dịch mà có thể được làm ổn định bằng các phương pháp và các chế phẩm được đề xuất ở đây chỉ được giới hạn bởi giới hạn hòa tan của các globulin miễn dịch đang được bào chế hoặc nồng độ tối đa có thể đạt được bằng quy trình sản xuất đang được sử dụng. Do đó, theo một phương án, nồng độ globulin miễn dịch của một dung dịch chứa nước ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây là nằm trong khoảng từ 1 g/L đến 250 g/L.

a. Nồng độ globulin miễn dịch thấp

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế một chế phẩm bao gồm ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: ít hơn 40 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, phương pháp này bao gồm bước bảo chế globulin miễn dịch ở nồng độ từ 10 g/L đến 40 g/L. Theo phương án khác, nồng độ của globulin miễn dịch là từ 20 g/L đến 30 g/L. Theo một phương án, nồng độ của globulin miễn dịch là ít hơn 40 g/L. Theo một phương án, nồng độ của globulin miễn dịch là không nhiều hơn 40 g/L. Theo phương án khác, nồng độ của globulin miễn dịch là không nhiều hơn 30 g/L. Theo phương án khác, nồng độ của globulin miễn dịch là không nhiều hơn 20 g/L. Theo phương án khác, nồng độ của globulin miễn dịch là không nhiều hơn 10 g/L. Theo phương án cụ thể, nồng độ của globulin miễn dịch là 10 ± 1 g/L, $15 \pm 1,5$ g/L, 20 ± 2 g/L, $25 \pm 2,5$ g/L, 30 ± 3 g/L, $35 \pm 3,5$ g/L, hoặc 40 ± 4 g/L. Theo các phương án khác nữa, nồng độ của globulin miễn dịch là 1 g/L, 2 g/L, 3 g/L, 4 g/L, 5 g/L, 6 g/L, 7 g/L, 8 g/L, 9 g/L, 10 g/L, 11 g/L, 12 g/L, 13 g/L, 14 g/L, 15 g/L, 16 g/L, 17 g/L, 18 g/L, 19 g/L, 20 g/L, 21 g/L, 22 g/L, 23 g/L, 24 g/L, 25 g/L, 26 g/L, 27 g/L, 28 g/L, 29 g/L, 30 g/L, 31 g/L, 32 g/L, 33 g/L, 34 g/L, 35 g/L, 36 g/L, 37 g/L, 38 g/L, 39 g/L, hoặc 40 g/L.

b. Nồng độ globulin miễn dịch trung bình

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bảo chế chế phẩm bao gồm từ 40

g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxide. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: từ 40 g/L đến 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM

đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, phương pháp này bao gồm bước bào chế globulin miễn dịch ở nồng độ từ 40 g/L đến 60 g/L. Theo phương án cụ thể khác, nồng độ của globulin miễn dịch là từ 90 g/L đến 110 g/L. Theo các phương án nhất định, nồng độ của globulin miễn dịch là $45 \pm 4,5$ g/L, 50 ± 5 g/L, $55 \pm 5,5$ g/L, 60 ± 6 g/L, $65 \pm 6,5$ g/L, 70 ± 7 g/L, $75 \pm 7,5$ g/L, 80 ± 8 g/L, $85 \pm 8,5$ g/L, 90 ± 9 g/L, $95 \pm 9,5$ g/L, 100 ± 10 g/L, 110 ± 11 g/L, 120 ± 12 g/L, 130 ± 13 g/L, 140 ± 14 g/L, hoặc 150 ± 15 g/L. Theo các phương án khác nữa, nồng độ của globulin miễn dịch là 40 g/L, 45 g/L, 50 g/L, 55 g/L, 60 g/L, 65 g/L, 70 g/L, 75 g/L, 80 g/L, 85 g/L, 90 g/L, 95 g/L, 100 g/L, 105 g/L, 110 g/L, 115 g/L, 120 g/L, 125 g/L, 130 g/L, 135 g/L, 140 g/L, 145 g/L, hoặc 150 g/L.

c. Nồng độ globulin miễn dịch cao

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế một chế phẩm bao gồm nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxid. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion

clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo một phương án, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: nhiều hơn 150 g/L globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, phương pháp này bao gồm bước bào chế globulin miễn dịch ở nồng độ ít nhất là 150 g/L. Theo phương án cụ thể, nồng độ của globulin miễn dịch ít nhất là 175 g/L. Theo phương án cụ thể khác, nồng độ của globulin miễn dịch ít nhất là 200 g/L. Theo phương án cụ thể khác, nồng độ của globulin miễn dịch ít nhất là 225 g/L. Theo một phương án, nồng độ của globulin miễn dịch là giữa 150 g/L và 250 g/L. Theo phương án khác, nồng độ của globulin miễn dịch là giữa 175 g/L và 225 g/L. Theo các phương án nhất định, nồng độ của globulin miễn dịch là 150 ± 15 g/L, 160 ± 16 g/L, 170 ± 17 g/L, 180 ± 18 g/L, 190 ± 19 g/L, 200 ± 20 g/L, 210 ± 21 g/L, 220 ± 22 g/L, 230 ± 23 g/L, 240 ± 24 g/L, hoặc 250 ± 25 g/L. Theo các phương án khác nữa, nồng độ của globulin miễn dịch là 150 g/L, 160 g/L, 170 g/L, 180 g/L, 190 g/L, 200 g/L, 210 g/L, 220 g/L, 230 g/L, 240 g/L, 250 g/L, hoặc cao hơn.

5. Sử dụng

Theo các phương án nhất định, các chế phẩm ổn định trong bảo quản được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dùng trong da, dưới da, cấy áp da, trong xoang, trong dịch kính, xuyên qua củng mạc, trong não, trong vỏ, gây tê ngoài màng cứng, trong tĩnh mạch, trong tim, trong cơ, trong xương, trong màng bụng, và tiêm tế bào nano. Theo phương án ưu tiên, các chế phẩm được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để dùng trong tĩnh mạch. Theo phương án ưu tiên khác, các chế phẩm được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để dùng dưới da. Theo phương án ưu tiên khác nữa, các chế phẩm được đề xuất ở đây sẽ được bào chế để dùng trong cơ. Theo phương án khác nữa, chế phẩm thích hợp để dùng trong tĩnh mạch cũng như dưới da hoặc trong cơ hoặc cả dưới da và trong cơ.

6. Các tá dược

Theo các phương án nhất định, các phương pháp được đề xuất ở đây còn bao gồm bước bào chế là thêm một hoặc nhiều tá dược vào chế phẩm globulin miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược mà có thể được đưa vào các chế phẩm được đề xuất ở đây bao gồm các chất hoạt động bề mặt không ion, các chất độn (ví dụ, đường và rượu đường), các chất chống oxy hóa, các polysacarit, và các polyme được dung tan trong nước (ví dụ, poly(axit acrylic), poly(etylen oxit), poly(etylen glycol), poly(vinyl pyrrolidon), hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và tinh bột).

Theo một phương án, tá dược là chất để điều chỉnh áp lực thẩm thấu của chế phẩm. Các ví dụ không giới hạn về các chất điều chỉnh áp lực thẩm thấu bao gồm mannitol, socbitol, glyxerin, sucroza, glucoza, dextroza, levuloza, fructoza, lactoza, polyetylen glycol, photphat, canxi clorua, canxi gluconoglucoheptonat, dimetyl sulfon, và các chất tương tự.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; chất chống oxy hóa; và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một

phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nito. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxit. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; chất chống oxy hóa; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; chất chống oxy hóa; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; chất chống oxy hóa; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm globulin miễn dịch với: từ 50 mM đến 500 mM histidin; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm;

đường và/hoặc rượu đường, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua. Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm globulin miễn dịch trong bình chứa kín khí trong điều kiện khí trơ. Theo phương án cụ thể, khí trơ này là khí nitơ. Theo phương án cụ thể khác, khí trơ này là khí argon. Theo phương án cụ thể khác nữa, khí trơ này là khí cacbon dioxid.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; đường và/hoặc rượu đường; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng về cơ bản bao gồm: globulin miễn dịch; đường và/hoặc rượu đường; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm cuối cùng bao gồm: globulin miễn dịch; không nhiều hơn 10 mM cation kim loại kiềm; đường và/hoặc rượu đường; và tổ hợp histidin/pH được chọn từ nhóm bao gồm các biến số từ 1 đến 952, như được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Theo phương án cụ thể, chế phẩm cuối cùng chứa không nhiều hơn 1 mM cation kim loại kiềm. Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm cuối cùng còn bao gồm từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Để xác định vai trò của độ pH và nồng độ muối có trên chế phẩm IgG 20% thu được từ huyết tương, nghiên cứu về độ ổn định kéo dài 02 năm đã được thực hiện. Nghiên cứu này đã cho thấy rằng việc bao gồm natri clorua và/hoặc chế phẩm ở độ pH từ trung tính đến axit yếu đã mang lại tác dụng làm ổn định đối với chế phẩm IgG 20%.

Tóm lại, hai chế phẩm IgG được điều chế từ huyết tương hỗn hợp theo quy trình Gammagard Liquid được nêu trong tài liệu Teschner et al. (Vox Sang. 2007 Jan;92(1):42-55) được cô đặc đến nồng độ protein cuối cùng là 20%. Các chế phẩm này sau đó được chia thành một số mẫu mà được bào chế theo cách khác nhau ở độ pH là 6,5, 7,0, hoặc 7,5 có và không có gần 50 mM natri clorua. Các chế phẩm chứa nước sau đó được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C trong khoảng thời gian 24 tháng. Sau thời gian ủ 2 năm, việc phân bố theo kích thước phân tử của IgG trong các chế phẩm khác nhau được kiểm tra bằng kỹ thuật sắc ký loại cỡ hiệu năng cao (HP-SEC), mà các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Sự phân bố theo kích thước phân tử các chế phẩm IgG 20% (IGSC61 và IGSC63) sau 2 năm bảo quản ở nhiệt độ 28°C đến 32°C.

Mẫu		T(°C)	Polyme	Oligo/Dime	Monome	Đoạn
IGSC61						
pH 6,5	24 tháng	28-32	3,57	20,68	68,92	6,83
pH 7,0	24 tháng	28-32	10,32	19,78	60,96	8,94
pH 7,5	24 tháng	28-32	11,76	20,01	57,70	10,53
pH 6,5 3g/L NaCl	24 tháng	28-32	3,16	20,52	69,75	6,57
pH 7,0 3g/L NaCl	24 tháng	28-32	9,53	19,68	61,69	9,11
pH 7,5 3g/L NaCl	24 tháng	28-32	10,26	20,25	58,97	10,53
IGSC63						
pH 6,5	24 tháng	28-32	2,34	20,99	68,84	7,83
pH 7,0	24 tháng	28-32	3,48	20,95	64,37	11,20
pH 7,5	24 tháng	28-32	6,00	23,23	58,39	12,39
pH 6,5 3g/L NaCl	24 tháng	28-32	1,92	19,33	70,36	8,40
pH 7,0 3g/L NaCl	24 tháng	28-32	2,63	21,10	64,98	11,29
pH 7,5 3g/L NaCl	24 tháng	28-32	5,51	23,13	59,24	12,12

Các kết quả được trình bày trong Bảng 3 cho thấy rằng, trong khoảng giá trị pH từ 6,5 đến 7,5, sự tăng độ pH dẫn đến sự tăng kết tụ chế phẩm IgG, như được thể hiện bởi lượng phân tử tăng lên của các polyme IgG trong các chế phẩm ở độ pH 7,0 và 7,5 so

với các chế phẩm ở độ pH 6,5. Việc cho 50 mM natri clorua vào mỗi chế phẩm giúp làm ổn định các loại IgG có khối lượng phân tử thấp hơn, dẫn đến làm giảm gần 14% mức độ polyme IgG trong các mẫu. Điều này tương phản với trường hợp các chế phẩm IgG được bào chế ở độ pH thấp (4,4 đến 4,9), mà bị giảm ổn định do bổ sung natri clorua.

Ví dụ 2

Để xác định thêm tác dụng làm ổn định mà natri clorua mang lại cho các chế phẩm IgG được bào chế ở độ pH từ axit yếu đến trung tính, nghiên cứu nhanh về độ ổn định đã được thực hiện. Đối với nghiên cứu nhanh này, nhiệt độ cao (38°C đến 42°C) được sử dụng để kích thích những khoảng thời gian lâu hơn ở nhiệt độ phòng (20°C đến 25°C). Tóm lại, chế phẩm IgG 20%, được điều chế như trong Ví dụ 1, đã được phân chia thành các mẫu mà được bào chế với các nồng độ muối tăng dần (0 mM, 50 mM, 100 mM, và 150 mM) ở độ pH từ axit yếu đến trung tính (pH 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, và 7,5). Các chế phẩm chứa nước sau đó được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C trong khoảng thời gian là 6 tháng. Sau thời gian 6 tháng, sự phân bố theo kích thước phân tử của IgG trong các chế phẩm khác nhau được kiểm tra bằng kỹ thuật sắc ký loại cỡ hiệu năng cao (HP-SEC). Phần trăm các chất kết tụ IgG có trong các chế phẩm khác nhau được thể hiện trên Fig. 1.

Như có thể thấy trên Fig. 1, độ ổn định của chế phẩm globulin miễn dịch phụ thuộc vào cả độ pH và nồng độ muối của chế phẩm. Việc thêm 100 mM hoặc 150 mM natri clorua vào chế phẩm đã giúp tăng độ ổn định, so với các tác dụng bảo vệ thấy được đối với 50 mM natri clorua trong Ví dụ 1, ở độ pH từ 6,0 đến 7,5. Điều quan trọng là việc cho 150 mM natri clorua vào các chế phẩm IgG được bào chế ở độ pH giữa 6,0 và 7,5 đã làm giảm trung bình là hơn 50% lượng kết tụ IgG. Có thể thấy được độ ổn định tối ưu ở các chế phẩm chứa 150 mM natri clorua ở độ pH 6,5, trong đó sự tạo thành chất kết tụ đã giảm xuống hơn 50% so với các chế phẩm có 50 mM natri clorua và khoảng 60% so với các chế phẩm không có natri clorua. Theo các quan sát trước đây, việc cho thêm natri clorua vào các chế phẩm IgG ở độ pH thấp hơn (5,5) dẫn đến tác dụng làm giảm ổn định.

Ví dụ 3 – Điều chế các mẫu cho nghiên cứu IGSC73

Hizentra® (Globulin Miễn dịch 20% Dưới da (cho Người); CSL Behring) là chế phẩm globulin miễn dịch 20% để dùng dưới da. Sản phẩm này được bào chế ở độ pH thấp (pH là 4,8) sử dụng prolin làm chất làm ổn định. Một số báo cáo đã chỉ ra rằng việc sử dụng prolin làm chất làm ổn định cho các dung dịch globulin miễn dịch là ưu việt hơn so với việc sử dụng glyxin hoặc histidin (Maeder et al., *Biologicals*. 2011 Jan;39(1):43-9; Bolli *et al.*, *Biologicals*. 2010 Jan;38(1):150-7).

Mục đích của cuộc nghiên cứu này là để so sánh độ ổn định của các chế phẩm globulin miễn dịch 20% có sử dụng 0,25 M glyxin, 0,25 M prolin, hoặc 0,25 M histidin. Các chế phẩm lỏng đã được ủ ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C và 38°C đến 42°C trong khoảng thời gian lên tới 1 năm trong điều kiện khí quyển không khí, khí nitơ, hoặc khí argon.

Ở cuộc thử nghiệm đầu tiên (IGSC73), ba bình cuối Gammagard Liquid (được điều chế từ huyết tương hỗn hợp theo quy trình Gammagard Liquid được phác thảo trong tài liệu của Teschner et al. (Vox Sang. 2007 Jan;92(1):42-55)) với các số lô là P00809NG, P00909NG, và P01009NG đã được gộp chung và độ pH được điều chỉnh tới từ 4,5 đến 4,8. Thành phần của các lô nguyên liệu được thể hiện trong Bảng 4. Các thông số của lô P00409NG cũng được thể hiện trong bảng này vì lô này đã được sử dụng trong các thử nghiệm khác được mô tả dưới đây.

Bảng 4. Các thành phần của các lô globulin miễn dịch IgG khởi đầu.

		P00409NG FC	P00809NTG FC	P00909NG FC	P01009NG FC
Protein (g/l)		10,6196	10,6431	11,8626	11,1902
IgA (%)		0,0029	0,0027	0,0032	0,003
MSD (HPLC) (% diện tích)	Chất kết tụ	0,0499	0,0938	0,0413	0,0385
	Oligo/Dime	8,8804	7,9121	8,2818	8,4671
	Monome	90,9821	91,9354	91,6040	91,4253
	Đoạn	0,0876	0,1052	0,0730	0,0691
Hoạt tính phân giải amit (mnol/ml.phút)		<10	<10	<10	<10

Sau đó, hỗn hợp được tách thành ba phần, mỗi phần 500 mL, để bào chế chế phẩm với 20% protein trong glyxin, histidin, hoặc prolin. Đối với chế phẩm sử dụng glyxin, hỗn

hợp globulin miễn dịch được cô đặc tới nồng độ 20% bằng cách sử dụng một máy siêu lọc/thiết bị lọc bằng màng siêu lọc được trang bị màng polyetenesunphua 0,2 m² (Pellicon Mini 30K B-30V). Để điều chế các chế phẩm prolin và histidin, các mẫu đại diện của hỗn hợp được lọc bằng màng siêu lọc mười lần ở nồng độ protein là 5% so với 0,25 M prolin (pH 4,8) hoặc 0,25 M histidin (pH 6,0) trước khi cô đặc các mẫu thành protein nồng độ 20% bằng cách sử dụng máy siêu lọc/thiết bị lọc bằng màng siêu lọc được trang bị một màng polyetenesunphua 0,2 m² (Pellicon Mini 30K B-30V). Sự phân bố theo kích thước phân tử (MSD) của các chế phẩm nồng độ 20% sau khi siêu lọc/lọc bằng màng siêu lọc được thể hiện trong Bảng 5. Các dữ liệu chứng minh rằng các bước siêu lọc/lọc bằng màng siêu lọc không làm thay đổi mạnh sự phân bố theo kích thước phân tử của các chế phẩm globulin miễn dịch. Việc sử dụng prolin làm chất làm ổn định đường như có tác dụng thúc đẩy sự kết tụ. Tất cả các chế phẩm sau đó được lọc vô trùng bằng cách sử dụng Millipak 20 (Millipore), được phân chia đều vào các lọ nhỏ trong điều kiện khí quyển không khí, và được đóng kín bằng các nút thích hợp cho việc làm đông khô. Tổng số 18 lọ đã được chuẩn bị như được mô tả trong Bảng 6 và Bảng 7.

Bảng 5. Sự phân bố theo kích thước phân tử ba chế phẩm chứa axit amin (IGSC73) sau khi trao đổi chất đệm và nồng độ đạt đến 20%.

		Prolin	Histidin	Glyxin
MSD (HPLC) (% diện tích)	Chất kết tụ	0,48	0,11	0,15
	Oligo/Dime	8,96	10,82	9,04
	Monome	90,25	88,80	90,52
	Đoạn	0,31	0,27	0,29

Bảng 6. Biến thiên của axit amin và độ pH trong mỗi chế phẩm.

Nhận dạng mẫu	1F	2F	3F
Axit amin	Prolin	Histidin	Glyxin
pH	4,8	6,1	4,8
Nồng độ chất Tween 80 (mg/L)	0	0	0
Khí quyển	Không khí	Không khí	Không khí

Bảng 7. Biến thiên của khí quyển được sử dụng cho việc bảo quản.

Nhận dạng Mẫu	4F	5F	6F	7F	8F	9F
Axit amin	Prolin	Histidin	Glyxin	Prolin	Histidin	Glyxin
pH	4,8	6,1	4,8	4,8	6,1	4,8

Nồng độ chất Tween 80 (mg/L)	0	0	0	0	0	0
Khí quyển	N2	N2	N2	Agon	Agon	Agon

* Các mẫu với các số nhận dạng 10F đến 18F tương ứng với các chế phẩm 1F đến 9F, nhưng được bảo quản trong điều kiện phơi sáng ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

Ví dụ 4: Nghiên cứu IGSC73 – Khí quyển tiêu chuẩn; 28°C đến 32°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin, các mẫu 1F, 2F, và 3F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản bên dưới không khí, được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 1 năm. Sự phân bố theo kích thước phân tử của các mẫu được xác định sau 1, 3, 6, và 12 tháng. Như có thể thấy trong Bảng 8, mức độ các chất kết tụ globulin miễn dịch trong các mẫu được bào chế với histidin ở độ pH 6,1 đã bị giảm xuống đáng kể so với các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin. Có thể quan sát thấy các mức độ phân đoạn globulin miễn dịch trong các chế phẩm histidin là hơi thấp hơn so với hai mẫu còn lại.

Bảng 8. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC73) được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn ở nhiệt độ 28°C đến 32°C.

				MSD (HPLC)				
		Mã Của mẫu		T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Không khí	1 F	Khởi đầu	2 - 8	0,48	8,96	90,25	0,31
		1 F	1 M	28 - 32	0,56	9,78	89,17	0,49
		1 F	3 M	28 - 32	0,62	9,83	88,85	0,70
		1 F	6 M	28 - 32	1,01	11,58	85,88	1,53
		1 F	12 M	28 - 32	1,45	11,62	84,84	2,10
Histidin pH 6,1		2 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	10,82	88,8	0,27
		2 F	1 M	28 - 32	0,20	12,44	86,96	0,41
		2 F	3 M	28 - 32	0,26	12,58	86,44	0,72
		2 F	6 M	28 - 32	0,45	13,79	84,36	1,39

		2 F	12 M	28 - 32	0,96	13,10	83,99	1,95
Glyxin pH 4,8		3 F	Khởi đầu	2 - 8	0,15	9,04	90,51	0,29
		3 F	1 M	28 - 32	0,22	10,54	88,77	0,47
		3 F	3 M	28 - 32	0,39	10,61	88,19	0,81
		3 F	6 M	28 - 32	0,75	12,61	85,15	1,48
		3 F	12 M	28 - 32	1,41	12,58	83,88	2,14

Ví dụ 5: Nghiên cứu IGSC73 – Khí quyển khí nitơ; 28°C đến 32°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin, các mẫu 4F, 5F, và 6F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí nitơ, được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 1 năm. Sự phân bố theo kích thước phân tử của các mẫu đã được xác định sau 1, 3, 6, và 12 tháng. Như có thể thấy trong Bảng 9, việc bảo quản các mẫu trong điều kiện khí nitơ đã làm giảm mức độ kết tụ globulin miễn dịch trong các mẫu được bào chế với prolin và glyxin tương ứng là 14% và 28%, so với các mẫu 1F và 3F được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn trong thời gian là 12 tháng. Đáng lưu ý là việc bảo quản chế phẩm histidin trong điều kiện khí nitơ đã làm giảm gần 50% mức độ kết tụ globulin miễn dịch so với mẫu 2F được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn trong thời gian là 12 tháng. Điều quan trọng là mức độ kết tụ globulin miễn dịch trong mẫu được bào chế với histidin được bảo quản trong điều kiện khí nitơ (5F) là ít hơn một nửa các mức độ kết tụ đối với các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin được bảo quản theo cách tương tự (tương ứng là 4F và 6F). Thậm chí, điều thú vị hơn là mức độ phân đoạn globulin miễn dịch trong chế phẩm histidin được bảo quản trong điều kiện khí nitơ được hạ thấp hơn so với mẫu được bào chế với histidin được bảo quản bên dưới không khí. Các mức độ phân đoạn của các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin đã không bị ảnh hưởng bởi việc bảo quản trong điều kiện khí nitơ.

Bảng 9. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (1GSC73) được bảo quản trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ 28°C đến 32°C.

				MSD (HPLC)					
				Mã của mẫu	T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Nito	4 F	Khởi đầu	2 - 8	0,48	9,04	90,15	0,33	
		4 F	1 M	28 - 32	0,56	10,00	88,96	0,49	
		4 F	3 M	28 - 32	0,63	10,05	88,49	0,84	
		4 F	6 M	28 - 32	0,87	11,71	85,9	1,52	
		4 F	12 M	28 - 32	1,24	11,47	85,18	2,11	
Histidin pH 6,1		5 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	10,76	88,89	0,24	
		5 F	1 M	28 - 32	0,20	12,40	87,06	0,35	
		5 F	3 M	28 - 32	0,21	12,40	86,8	0,59	
		5 F	6 M	28 - 32	0,33	14,10	84,38	1,19	
		5 F	12 M	28 - 32	0,49	13,28	84,55	1,67	
Glyxin pH 4,8		6 F	Khởi đầu	2 - 8	0,17	9,36	90,2	0,27	
		6 F	1 M	28 - 32	0,27	10,32	88,95	0,46	
		6 F	3 M	28 - 32	0,35	10,71	88,13	0,82	
		6 F	6 M	28 - 32	0,60	12,47	85,46	1,46	
		6 F	12 M	28 - 32	1,02	11,93	84,87	2,17	

Ví dụ 6: Nghiên cứu IGSC73 – Khí quyển khí agon; 28°C đến 32°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin, các mẫu 7F, 8F, và 9F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí agon, được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong thời gian lên tới 1 năm. Sự phân bố theo kích thước phân tử của các mẫu đã được xác định sau 1, 3, 6, và 12 tháng. Như có thể nhìn thấy đối với các chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí nitơ, việc bảo quản các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin trong điều kiện khí agon đã dẫn đến việc giảm ít hơn 30% mức độ các chất kết tụ globulin miễn dịch, so với các mẫu 1F và 3F được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn trong thời gian là 12 tháng (Bảng 10). Tương tự, việc bảo quản chế phẩm histidin trong điều kiện khí agon đã làm giảm 50% mức độ kết tụ globulin miễn dịch so với mẫu 2F được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn trong thời gian là 12 tháng. Ngoài ra, mức độ kết tụ globulin

miễn dịch trong mẫu được bào chế với histidin được bảo quản trong điều kiện khí agon (8F) là ít hơn một nửa các mức độ kết tụ đối với các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin được bảo quản theo cách tương tự (tương ứng là 7F và 9F). Tương tự, mức độ phân đoạn globulin miễn dịch trong chế phẩm histidin được bảo quản trong điều kiện khí agon lại được hạ thấp so với mẫu được bào chế với histidin được bảo quản bên dưới không khí. Các mức độ phân đoạn của các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin lại không bị ảnh hưởng bởi việc bảo quản trong điều kiện khí agon.

Bảng 10. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC73) được bảo quản trong điều kiện khí agon ở nhiệt độ 28°C đến 32°C.

					MSD (HPLC)			
		Mã của mẫu		T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Agon	7 F	Khởi đầu	2 - 8	0,48	9,12	90,09	0,31
		7 F	1 M	28 - 32	0,56	10,00	88,95	0,50
		7 F	3 M	28 - 32	0,59	10,17	88,32	0,91
		7 F	6 M	28 - 32	0,90	11,96	85,60	1,54
		7 F	12 M	28 - 32	1,39	11,67	84,82	2,12
Histidin pH 6,1		8 F	Khởi đầu	2 - 8	0,12	10,71	88,91	0,26
		8 F	1 M	28 - 32	0,20	12,43	87,04	0,33
		8 F	3 M	28 - 32	0,25	12,25	86,77	0,72
		8 F	6 M	28 - 32	0,34	13,97	84,44	1,25
		8 F	12 M	28 - 32	0,48	13,09	84,79	1,63
Glyxin pH 4,8		9 F	Khởi đầu	2 - 8	0,17	9,46	90,13	0,25
		9 F	1 M	28 - 32	0,26	10,45	88,83	0,46
		9 F	3 M	28 - 32	0,35	10,78	88,01	0,85

		9 F	6 M	28 - 32	0,59	12,35	85,60	1,47
		9 F	12 M	28 - 32	1,03	11,90	84,90	2,18

Ví dụ 7: Nghiên cứu IGSC73 – Khí quyển tiêu chuẩn; 38°C đến 42°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin trong các điều kiện khắt khe hơn, các mẫu 10F, 11F, và 12F, mà được bảo chế không có polysorbat 80 và được bảo quản bên dưới không khí, được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong thời gian lên tới 5 tuần. Sự phân bố theo kích thước phân tử của các mẫu đã được xác định sau 1, 2, và 5 tuần. Như có thể thấy trong Bảng 11, mức độ các chất kết tụ globulin miễn dịch trong các mẫu được bảo chế với histidin ở độ pH 6,1 đã bị giảm đáng kể so với các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin. Đã quan sát thấy các mức độ phân đoạn globulin miễn dịch trong các chế phẩm histidin là hơi thấp hơn so với hai mẫu kia.

Bảng 11. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC73) được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn ở nhiệt độ 38°C đến 42°C. *MSD được đo sau 5 tuần ủ cho các mẫu này.

				MSD (HPLC)				
		Mã của mẫu		T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Không khí	10 F = 1 F	Khởi đầu	2 - 8	0,48	8,96	90,25	0,31
		10 F	1 W	38 – 42	2,14	7,78	89,48	0,60
		10F	2 W	38 – 42	3,14	7,35	88,79	0,71
		10F	4 W*	38 - 42	4,84	7,91	86,13	1,12
Histidin pH 6,1		11 F = 2 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	10,82	88,8	0,27
		11 F	1 W	38 – 42	0,45	10,04	89,01	0,50
		11 F	2 W	38 – 42	0,70	8,39	90,41	0,49
		11 F	4 W*	38 - 42	1,42	10,18	87,41	0,99
Glyxin pH 4,8		12 F = 3 F	Khởi đầu	2 - 8	0,15	9,04	90,51	0,29
		12 F	1 W	38 – 42	1,64	8,35	89,48	0,53
		12 F	2 W	38 – 42	2,32	7,67	89,42	0,59

		12 F	⁴ W*	38 - 42	4,24	8,74	85,88	1,14
--	--	------	--------------------	---------	------	------	-------	------

Ví dụ 8: Nghiên cứu IGSC73 – Khí quyển khí nitơ; 38°C đến 42°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin trong các điều kiện khắt khe hơn, các mẫu 13F, 14F, và 15F, mà được bảo chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí nitơ, được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 4 tuần. Sự phân bố theo kích thước phân tử các mẫu đã được xác định sau 1, 2, và 4 tuần. Như có thể thấy trong Bảng 12, việc bảo quản các mẫu trong điều kiện khí nitơ đã làm giảm mức độ kết tụ globulin miễn dịch trong các mẫu được bảo chế với prolin và histidin, nhưng không có glyxin, so với các mẫu được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn (so sánh Bảng 11 và Bảng 12 ở 2 tuần). Điều quan trọng là mức độ kết tụ globulin miễn dịch trong mẫu được bảo chế với histidin được bảo quản trong điều kiện khí nitơ (14F) là ít hơn 1/3 mức độ kết tụ đối với các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin được bảo quản theo cách tương tự (tương ứng là 13F và 15F). Các mức độ phân đoạn của các chế phẩm prolin và histidin đã không bị ảnh hưởng bởi việc bảo quản trong điều kiện khí nitơ, trong khi đã thấy lượng phân đoạn globulin miễn dịch trong chế phẩm glyxin tăng lên một chút.

Bảng 12. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC73) được bảo quản bên dưới khí nitơ ở nhiệt độ 38°C đến 42°C.

				MSD (HPLC)				
		Mã của mẫu		T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Nitơ	13 F = 4 F	Khởi đầu	2 - 8	0,48	9,04	90,15	0,33
		13 F	1 W	38 – 42	2,09	7,96	89,37	0,58
		13 F	2 W	38 – 42	2,80	7,30	89,17	0,73
		13 F	4 W	38 - 42	4,49	7,83	86,56	1,12
Histidin pH 6,1		14 F = 5 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	10,76	88,89	0,24
		14 F	1 W	38 – 42	0,45	10,07	88,99	0,50
		14 F	2 W	38 – 42	0,64	8,51	90,37	0,48
		14 F	4 W	38 - 42	1,20	10,27	87,81	0,72

Glyxin pH 4,8	15 F = 6 F	Khởi đầu	2 - 8	0,17	9,36	90,2	0,27
	15 F	1 W	38 – 42	1,53	8,35	89,65	0,47
	15 F	2 W	38 – 42	2,38	7,57	89,32	0,73
	15 F	4 W	38 - 42	3,87	8,37	86,62	1,14

Ví dụ 9: Nghiên cứu IGSC73 – Khí quyển khí agon; 38°C đến 42°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin trong các điều kiện khắt khe hơn, các mẫu 16F, 17F và 18F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí agon, được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C tới 42°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 4 tuần. Sự phân bố theo kích thước phân tử của các mẫu được xác định sau 1, 2 và 4 tuần. Như có thể thấy trong Bảng 13, việc bảo quản cả ba chế phẩm trong điều kiện khí agon dẫn đến sự giảm nhẹ về mức độ các chất kết tụ globulin miễn dịch, so với các mẫu được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn trong thời gian 12 tháng. Như có thể thấy đối với các mẫu được bảo quản trong điều kiện khí nitơ, mức độ kết tụ globulin miễn dịch trong mẫu được bào chế với histidin được bảo quản trong điều kiện khí agon (17F) là ít hơn 1/3 mức độ kết tụ đối với các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin được bảo quản theo cách tương tự (tương ứng là 16F và 18F). Mức độ phân đoạn globulin miễn dịch trong chế phẩm sử dụng histidin được bảo quản trong điều kiện khí agon lại hạ thấp so với mẫu được bào chế với histidin được bảo quản bên dưới không khí. Các mức độ phân đoạn của các chế phẩm sử dụng prolin và glyxin tăng lên một chút so với các chế phẩm bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn.

Bảng 13. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC73) được bảo quản trong điều kiện khí agon ở nhiệt độ 38°C tới 42°C.

				MSD (HPLC)				
		Mã của mẫu		T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Agon	16 F = 7 F	Khởi đầu	2 - 8	0,48	9,12	90,09	0,31
		16 F	1 W	38 – 42	2,09	8,04	89,28	0,6
		16 F	2 W	38 – 42	2,92	7,43	88,89	0,77
		16 F	4 W	38 - 42	4,64	7,96	86,26	1,14
Histidin pH 6,1		17 F = 8 F	Khởi đầu	2 - 8	0,12	10,71	88,91	0,26
		17 F	1 W	38 – 42	0,45	10,31	88,86	0,38
		17 F	2 W	38 – 42	0,67	8,63	90,27	0,42
		17 F	4 W	38 - 42	1,24	10,24	87,77	0,74
Glyxin pH 4,8		18 F = 9 F	Khởi đầu	2 - 8	0,17	9,46	90,13	0,25
		18 F	1 W	38 – 42	1,68	8,57	89,26	0,49
		18 F	2 W	38 – 42	2,45	7,58	89,36	0,62
		18 F	4 W	38 - 42	4,06	8,44	86,38	1,12

Ví dụ 10: Nghiên cứu IGSC73 - Mật độ quang học: 38°C tới 42°C

Để xác định tác dụng của mỗi chế phẩm chứa axit amin đối với việc làm chuyển màu chế phẩm globulin miễn dịch, mật độ quang học (OD) của mỗi mẫu được giám sát ở bước sóng 350nm cho các mẫu được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn, khí nitơ, và khí agon tại nhiệt độ 28°C đến 32°C trong thời gian lên tới 12 tháng. Như được bộc lộ trong tài liệu, các giá trị mật độ quang học cho tất cả các số ghi, trừ những giá trị được lấy ở thời gian là 0, đã được điều chỉnh bởi mật độ quang học ở bước sóng 50nm để giải thích cho việc không khí bị giữ lại trong dung dịch nồng độ cao.

Như được chứng minh trong các Fig. 2A, Fig. 2B và Fig. 2C, chế phẩm sử dụng histidin ở độ pH 6,1 (■) bắt đầu chuyển màu nhanh sau 3 tháng trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn. Tuy nhiên, việc sử dụng khí trợ giúp bảo vệ một cách đáng kể chế phẩm sử dụng histidin khỏi sự chuyển màu này.

Ví dụ 11: Điều chế các mẫu cho việc nghiên cứu IGSC74

Bào chế mẫu dùng cho nghiên cứu IGSC74 được thực hiện như đối với nghiên cứu IGSC73, được mô tả trong Ví dụ 3, ngoại trừ các thay đổi sau: i) bốn bình cuối Gammagard Liquid (điều chế từ huyết tương hỗn hợp theo quy trình Gammagard Liquid được phác thảo trong tài liệu của Teschner et al.. (Vox Sang. 2007 Jan;92(1):42-55)) với các số lô P00409NG, P00809NG, P00909NG, và P01009NG được dồn chung và pH được điều chỉnh lên 4,5 đến 4,8; và ii) mẫu được làm ổn định bằng histidin được bào chế ở độ pH 4,8, hơn là 6,1. Các mẫu được đánh số như đối với nghiên cứu IGSC73 ở Ví dụ 3 (1F đến 18F).

Phân bố kích thước phân tử (MSD) của chế phẩm 20% sau khi tiến hành quá trình siêu lọc/lọc bằng màng siêu lọc được thể hiện trong Bảng 14. Các dữ liệu lại thể hiện rằng các bước siêu lọc/lọc bằng màng siêu lọc không làm thay đổi mạnh sự phân bố theo kích thước phân tử các chế phẩm globulin miễn dịch. Tương tự, việc sử dụng prolin làm chất làm ổn định đường như lại có tác dụng làm tăng mức độ kết tụ.

Bảng 14. Sự phân bố theo kích thước phân tử ba chế phẩm chứa axit amin (IGSC74) sau khi trao đổi đệm và nồng độ đạt tới 20%.

		Prolin	Histidin	Glyxin
MSD (HPLC) % diện tích	Chất kết tụ	0,46	0,10	0,11
	Oligo/Dime	7,22	6,53	7,26
	Monome	92,02	93,14	92,33
	Đoạn	0,30	0,23	0,30

Ví dụ 12: Nghiên cứu IGSC74 - Khí quyển tiêu chuẩn; 28°C đến 32°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin, các mẫu 1F, 2F và 3F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản bên dưới không khí, được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong thời gian lên tới 1 năm. Sự phân bố theo kích thước phân tử các mẫu được xác định sau 1, 3, 6 và 12 tháng. Như có thể thấy trong Bảng 15, chế phẩm sử dụng histidin ở độ pH 4,8 có mức độ các đoạn và các chất kết tụ globulin miễn dịch cao hơn đáng kể sau khi bảo quản trong thời gian 12 tháng, so với các chế phẩm sử dụng glyxin và prolin. Điều này trái ngược hoàn toàn với các chế phẩm globulin miễn dịch được bào chế với histidin ở độ pH 6,1 mà thể hiện độ

ổn định tăng lên qua thời gian so với các chế phẩm sử dụng glyxin và prolin. Đáng lưu ý là mức độ phân đoạn và kết tụ globulin miễn dịch của các chế phẩm sử dụng glyxin và prolin gần như là đồng nhất đối với nghiên cứu IGSC73 và IGSC74.

Bảng 15. Sự phân bố theo kích thước khối lượng các chế phẩm (IGSC74) được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn ở nhiệt độ 28°C đến 32°C.

				MSD (HPLC)				
		Mã của mẫu		T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Không khí	1 F	Khởi đầu	2 - 8	0,46	7,22	92,02	0,30
		1 F	1 M	28 - 32	0,54	10,63	88,39	0,45
		1 F	3 M	28 - 32	0,62	11,10	87,53	0,75
		1 F	6 M	28 - 32	0,88	11,82	85,77	1,53
		1 F	12 M	28 - 32	1,41	11,21	85,35	2,02
Histidin pH 4,8		2 F	Khởi đầu	2 - 8	0,10	6,53	93,14	0,23
		2 F	1 M	28 - 32	0,79	9,15	89,56	0,51
		2 F	3 M	28 - 32	1,57	9,67	87,7	1,07
		2 F	6 M	28 - 32	2,68	10,09	85,42	1,81
		2 F	12 M	28 - 32	5,04	9,14	83,14	2,68
Glyxin pH 4,8		3 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	7,26	92,33	0,30
		3 F	1 M	28 - 32	0,24	10,96	88,33	0,46
		3 F	3 M	28 - 32	0,36	11,62	87,24	0,77
		3 F	6 M	28 - 32	0,71	12,61	85,14	1,54
		3 F	12 M	28 - 32	1,36	12,42	84,09	2,14

Ví dụ 13: Nghiên cứu IGSC74 – Khí quyển khí nito; 28°C đến 32°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin, các mẫu 4F, 5F và 6F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí nito, được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong thời gian lên tới 1 năm. Sự phân bố theo kích thước phân tử của các mẫu được xác định sau 1, 3, 6 và 12 tháng. Đối với các chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn, chế phẩm sử dụng histidin ở độ pH 4,8 có mức độ các đoạn và các chất kết tụ globulin miễn dịch cao hơn đáng kể sau khi bảo quản trong thời gian 12 tháng, so với các chế phẩm sử dụng glyxin và prolin (Bảng 16). Mức độ phân đoạn và kết tụ globulin miễn dịch của các

chế phẩm sử dụng glyxin và prolin được bảo quản trong điều kiện khí nitơ rất tương tự nhau đối với nghiên cứu IGSC73 và IGSC74.

Bảng 16. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC74) được bảo quản trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ 28°C tới 32°C.

				MSD (HPLC)				
		Mã Mẫu		T (°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Nito	4 F	Khởi đầu	2 - 8	0,45	7,26	91,96	0,33
		4 F	1 M	28 - 32	0,51	10,48	88,61	0,40
		4 F	3 M	28 - 32	0,58	10,76	87,83	0,84
		4 F	6 M	28 - 32	0,79	11,77	86,01	1,44
		4 F	12 M	28 - 32	1,10	11,11	85,77	2,02
Histidin pH 4,8		5 F	Khởi đầu	2 - 8	0,10	6,59	93,07	0,24
		5 F	1 M	28 - 32	0,70	8,92	89,9	0,47
		5 F	3 M	28 - 32	1,41	9,43	88,07	1,09
		5 F	6 M	28 - 32	2,45	10,03	85,7	1,83
		5 F	12 M	28 - 32	4,44	9,19	83,62	2,74
Glyxin pH 4,8		6 F	Khởi đầu	2 - 8	0,12	7,28	92,33	0,27
		6 F	1 M	28 - 32	0,23	10,96	88,32	0,48
		6 F	3 M	28 - 32	0,35	11,56	87,38	0,72
		6 F	6 M	28 - 32	0,57	12,36	85,58	1,49
		6 F	12 M	28 - 32	0,98	11,83	85,07	2,12

Ví dụ 14: Nghiên cứu IGSC74 – Khí quyển khí agon; 28°C đến 32°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin, các mẫu 7F, 8F và 9F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí agon, được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 01 năm. Sự phân bố theo kích thước phân tử các mẫu được xác định sau 1, 3, 6 và 12 tháng. Đối với các chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn và khí nitơ, chế phẩm sử dụng histidin ở độ pH 4,8 có mức độ các đoạn và các chất kết tụ globulin miễn dịch cao hơn đáng kể sau khi bảo quản trong thời gian 12 tháng, so với các chế phẩm sử dụng glyxin và prolin (Bảng 17). Mức độ phân đoạn và kết tụ globulin

miền dịch của các chế phẩm sử dụng glyxin và prolin được bảo quản trong điều kiện khí nitơ rất tương tự nhau đối với nghiên cứu IGSC73 và IGSC74.

Bảng 17. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC74) được bảo quản trong điều kiện khí agon ở nhiệt độ 28°C đến 32°C.

					MSD (HPLC)			
		Mã của mẫu		T(°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Agon	7 F	Khởi đầu	2 - 8	0,44	7,37	91,96	0,24
		7 F	1 M	28 - 32	0,51	10,48	88,59	0,42
		7 F	3 M	28 - 32	0,57	11,07	87,73	0,63
		7 F	6 M	28 - 32	0,84	12,00	85,7	1,47
		7 F	12 M	28 - 32	1,22	11,26	85,51	2,00
Histidin pH 4,8		8 F	Khởi đầu	2 - 8	0,10	6,76	92,92	0,21
		8 F	1 M	28 - 32	0,79	8,93	89,75	0,53
		8 F	3 M	28 - 32	1,58	9,74	87,66	1,03
		8 F	6 M	28 - 32	2,57	10,13	85,49	1,82
		8 F	12 M	28 - 32	4,67	9,18	83,41	2,74
Glyxin pH 4,8		9 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	7,61	92,01	0,27
		9 F	1 M	28 - 32	0,25	10,86	88,41	0,47
		9 F	3 M	28 - 32	0,37	11,75	87,04	0,84
		9 F	6 M	28 - 32	0,71	12,7	85,03	1,55
		9 F	12 M	28 - 32	1,23	12,09	84,56	2,12

Ví dụ 15: Nghiên cứu IGSC74 - Khí quyển bình thường; 28°C đến 42°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin trong các điều kiện khắc khe hơn, các mẫu 10F, 11F và 12F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản bên dưới không khí, được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 4 tuần. Sự phân bố theo kích thước phân tử các mẫu được xác định sau 1, 2 và 4 tuần. Như có thể thấy trong Bảng 18, chế phẩm sử dụng histidin ở độ pH 4,8 là không ổn định chút nào và việc phân tích bị gián đoạn sau 2 tuần. So với nghiên cứu IGSC73, các chế phẩm được làm ổn định bằng glyxin và prolin cho thấy ít kết tụ hơn. Đặc biệt, chế phẩm sử dụng prolin chỉ có 3,8% chất kết tụ vào cuối cuộc nghiên cứu, trong khi ở IGSC73, hàm lượng chất kết tụ tăng lên 4,8%. Tuy nhiên,

globulin miễn dịch được ổn định bằng prolin có xu hướng kết tụ nhiều hơn so với IgG được làm ổn định bằng glyxin. Hàm lượng oligo/dime thấp hơn một chút trong chế phẩm sử dụng prolin.

Bảng 18. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC73) được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn ở nhiệt độ 38°C đến 42°C.

					MSD (HPLC)			
		Mã Mẫu		T (°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Không khí	10 F = 1 F	Khởi đầu	2 - 8	0,46	7,22	92,02	0,30
		10 F	1 W	38 – 42	1,73	7,52	90,39	0,36
		10 F	2 W	38 – 42	2,01	8,74	88,64	0,61
		10 F	4 W	38 - 42	3,82	8,28	86,99	0,91
Histidin pH 4,8		11 F = 2 F	Khởi đầu	2 - 8	0,10	6,53	93,14	0,23
		11 F	1 W	38 – 42	14,68	5,57	79,14	0,61
		11 F	2 W	38 – 42	15,58	5,68	77,91	0,82
		11 F	4 W	38 - 42				
Glyxin pH 4,8		12 F = 3 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	7,26	92,33	0,30
		12 F	1 W	38 – 42	1,34	7,85	90,44	0,38
		12 F	2 W	38 – 42	1,84	9,27	88,22	0,67
		12 F	4 W	38 - 42	3,65	8,77	86,57	1,01

Ví dụ 16: Nghiên cứu IGSC74 – Khí quyển khí nitơ; 38°C đến 42°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin trong các điều kiện khắt khe hơn, các mẫu 13F, 14F và 15F, mà được bào chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí nitơ, được bảo quản giữa nhiệt độ 38°C đến 42°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 4 tuần. Sự phân bố theo kích thước phân tử các mẫu được xác định sau 1, 2 và 4 tuần. Như có thể thấy trong Bảng 19, chế phẩm sử dụng histidin cho thấy sự không ổn định ở độ pH 4,8 ngay cả trong điều kiện khí trơ. Khi khí nitơ được sử dụng làm khí trơ, IgG được bào chế bằng glyxin lại ổn định nhất. So với IgG được làm ổn định bằng prolin, nó kết tụ ít hơn. Các hàm lượng oligo/dime gần như ở cùng mức độ.

Bảng 19. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC74) được bảo quản trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ 38°C đến 42°C.

				MSD (HPLC)				
		Mã Mẫu		T (°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Nitrô	13 F = 4 F	Khởi đầu	2 - 8	0,45	7,26	91,96	0,33
		13 F	1 W	38 – 42	1,70	7,69	90,20	0,41
		13 F	2 W	38 – 42	2,05	9,03	88,28	0,64
		13 F	4 W	38 - 42	3,56	8,24	87,29	0,91
Histidin pH 4,8		14 F = 5 F	Khởi đầu	2 - 8	0,10	6,59	93,07	0,24
		14 F	1 W	38 – 42	14,15	5,51	79,70	0,64
		14 F	2 W	38 – 42	16,21	5,83	77,20	0,76
		14 F	4 W	38 - 42				
Glyxin pH 4,8		15 F = 6 F	Khởi đầu	2 - 8	0,12	7,28	92,33	0,27
		15 F	1 W	38 – 42	1,28	8,09	90,23	0,40
		15 F	2 W	38 – 42	1,76	9,46	88,11	0,67
		15 F	4 W	38 - 42	3,07	8,64	87,35	0,94

Ví dụ 17: Nghiên cứu IGSC74 – Khí quyền khí agon; 38°C đến 42°C

Để xác định tác dụng làm ổn định của mỗi chế phẩm chứa axit amin trong các điều kiện khắc khe hơn, các mẫu 16F, 17F và 18F, mà được bảo chế không có polysorbat 80 và được bảo quản trong điều kiện khí agon, được bảo quản giữa 38°C đến 42°C được bảo vệ khỏi ánh sáng trong khoảng thời gian lên tới 4 tuần. Sự phân bố theo kích thước phân tử các mẫu được xác định sau 1, 2 và 4 tuần. Như có thể thấy trong Bảng 20, chế phẩm sử dụng histidin cho thấy sự không ổn định ở độ pH 4,8 ngay cả trong điều kiện khí trơ. Với lớp phủ khí agon, các chế phẩm sử dụng glyxin hoặc prolin cho ra cùng các kết quả phân bố theo kích thước phân tử như ở bên dưới không khí bình thường.

Bảng 20. Sự phân bố theo kích thước, khối lượng các chế phẩm (IGSC74) được bảo quản trong điều kiện khí agon ở nhiệt độ 38°C đến 42°C.

				MSD (HPLC)				
		Mã Mẫu		T (°C)	Chất kết tụ % diện tích	Oligo/Dime % diện tích	Monome % diện tích	Đoạn % diện tích
Prolin pH 4,8	Khí Agon	16 F = 7 F	Khởi đầu	2 - 8	0,44	7,37	91,96	0,24
		16 F	1 W	38 – 42	1,68	7,69	90,25	0,38
		16 F	2 W	38 – 42	2,19	9,08	88,03	0,70
		16 F	4 W	38 - 42	3,53	8,31	87,23	0,93
Histidin pH 4,8		17 F = 8 F	Khởi đầu	2 - 8	0,10	6,76	92,92	0,21
		17 F	1 W	38 – 42	14,81	5,56	79,11	0,51
		17 F	2 W	38 – 42	18,92	5,62	74,76	0,70
		17 F	4 W	38 - 42				
Glyxin pH 4,8		18 F = 9 F	Khởi đầu	2 - 8	0,11	7,61	92,01	0,27
		18 F	1 W	38 – 42	1,33	8,3	89,91	0,46
		18 F	2 W	38 – 42	2,07	9,52	87,77	0,65
		18 F	4 W	38 - 42	3,57	8,89	86,53	1,01

Ví dụ 18: Nghiên cứu IGSC73 - Mật độ quang học; 38°C đến 42°C

Để xác định tác dụng của mỗi chế phẩm chứa axit amin đối với việc làm chuyển màu chế phẩm globulin miễn dịch, mật độ quang học (OD) của mỗi mẫu được giám sát ở bước sóng 350 nm cho các mẫu được bảo quản trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn, khí nitơ, và khí agon tại nhiệt độ 28°C đến 32°C trong khoảng thời gian lên tới 12 tháng. Như được bộc lộ trong tài liệu, các giá trị mật độ quang học cho tất cả các số ghi, trừ những giá trị được lấy ở thời gian là 0, đã được điều chỉnh bởi mật độ quang học ở bước sóng 500nm để giải thích cho việc không khí bị giữ lại trong dung dịch nồng độ cao.

Như được chứng minh trong Fig. 3A, Fig. 3B và Fig. 3C, chế phẩm sử dụng histidin ở độ pH 4,8 (■) bắt đầu chuyển màu nhanh hơn nhiều sau 3 tháng trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn, nhưng trong điều kiện khí trơ, màu sắc chỉ còn một nửa về độ sâu. So với chế phẩm sử dụng histidin ở độ pH 6,1, sự chuyển màu này ít rõ rệt hơn trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn, và trong điều kiện khí trơ cũng vậy. Điều này cho thấy rằng sự chuyển màu không có liên quan tới mức độ kết tụ. Sự chuyển màu trong điều kiện khí trơ, đặc biệt

là trong điều kiện khí nitơ, cũng ít rõ rệt hơn đối với các dung dịch được bào chế bằng prolin và glyxin trong nghiên cứu này so với các chế phẩm tương tự trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn.

Được hiểu rằng các ví dụ và phương án được mô tả ở đây chỉ để cho mục đích minh họa và các cải biến hoặc thay đổi khác từ sáng chế sẽ được gợi ý cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và cũng nằm trong phạm vi của sáng chế và phạm vi của bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả các công bố đơn, bằng độc quyền sáng chế và đơn sáng chế được trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm globulin miễn dịch chứa nước, ổn định trong bảo quản bao gồm:
 - (a) globulin miễn dịch;
 - (b) từ 100 mM đến 500 mM histidin;
 - (c) từ 0 mM đến 10 mM cation kim loại kiềm; và
 - (d) độ pH từ 5,5 đến 7,0,
 trong đó chế phẩm này không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa từ 150 mM đến 350 mM histidin.
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này chứa từ 225 mM đến 275 mM histidin.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này chứa từ 0 mM đến 1 mM cation kim loại kiềm.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm chứa từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chế phẩm này chứa từ 100 mM đến 200 mM ion clorua.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó độ pH của chế phẩm là từ 5,5 đến 6,5.
8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó độ pH của chế phẩm là $6,1 \pm 0,2$.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm còn chứa chất chống oxy hóa.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này được bảo quản trong điều kiện khí trơ.
11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó khí trơ được chọn từ nhóm bao gồm khí nitơ, khí argon, khí cacbon dioxit, heli, kripton và xenon.
12. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó khí trơ này là khí nitơ.
13. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó khí trơ này là khí argon.

14. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch đa dòng.
15. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch đơn dòng.
16. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch IgG.
17. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó globulin miễn dịch này được làm giàu từ huyết tương người hỗn hợp.
18. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó globulin miễn dịch này là globulin miễn dịch tái tổ hợp.
19. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó nồng độ globulin miễn dịch là 50 ± 5 g/L.
20. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó nồng độ globulin miễn dịch là ít hơn 50 g/L.
21. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó nồng độ globulin miễn dịch ít nhất là 50 g/L.
22. Chế phẩm theo điểm 21, trong đó nồng độ globulin miễn dịch là từ 50 g/L đến 150 g/L.
23. Chế phẩm theo điểm 22, trong đó nồng độ globulin miễn dịch là 100 ± 10 g/L.
24. Chế phẩm theo điểm 21, trong đó nồng độ globulin miễn dịch ít nhất là 100 g/L.
25. Chế phẩm theo điểm 24, trong đó nồng độ globulin miễn dịch là 150 ± 15 g/L.
26. Chế phẩm theo điểm 24, trong đó nồng độ globulin miễn dịch là từ 150 g/L đến 250 g/L.
27. Chế phẩm theo điểm 26, trong đó nồng độ globulin miễn dịch là 200 ± 20 g/L.
28. Chế phẩm theo điểm 21, trong đó nồng độ globulin miễn dịch ít nhất là 200 g/L.
29. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, trong đó chế phẩm này ổn định trong thời gian ít nhất là 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C .

30. Chế phẩm theo điểm 29, trong đó chế phẩm này ổn định trong thời gian ít nhất là 3 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

31. Chế phẩm theo điểm 30, trong đó chế phẩm này ổn định trong thời gian ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

32. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, trong đó chế phẩm này ổn định trong thời gian ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

33. Chế phẩm theo điểm 32, trong đó chế phẩm này ổn định trong thời gian ít nhất là 1 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

34. Chế phẩm theo điểm 33, trong đó chế phẩm này ổn định trong thời gian ít nhất là 2 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

35. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, trong đó chế phẩm này được coi là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ duy trì ở mức dưới 2%.

36. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, trong đó chế phẩm này được coi là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ là từ 0% đến 2% và tỉ lệ phần trăm globulin miễn dịch ở trạng thái monome là từ 85% đến 100%.

37. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 36, trong đó chế phẩm có cùng các thành phần, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, thì ổn định trong thời gian ít hơn 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

38. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37, trong đó chế phẩm có cùng các thành phần, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, thì ổn định trong thời gian ít hơn 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ 28°C đến 32°C.

39. Phương pháp làm ổn định chế phẩm globulin miễn dịch, trong đó phương pháp này bao gồm bước bào chế chế phẩm ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0, trong đó chế phẩm được bào chế bao gồm:

(a) globulin miễn dịch

(b) từ 100 mM đến 500 mM histidin; và

(c) từ 0 mM đến 10 mM cation kim loại kiềm,

trong đó chế phẩm này không chứa chất hoạt động bề mặt hoặc đường.

40. Phương pháp theo điểm 39, trong đó chế phẩm được bào chế chứa từ 150 mM đến 350 mM histidin.

41. Phương pháp theo điểm 40, trong đó chế phẩm được bào chế chứa từ 225 mM đến 275 mM histidin.

42. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 41, trong đó chế phẩm được bào chế chứa từ 0 mM đến 1 mM cation kim loại kiềm.

43. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 42, trong đó chế phẩm được bào chế chứa từ 10 mM đến 400 mM ion clorua.

44. Phương pháp theo điểm 43, trong đó chế phẩm được bào chế chứa từ 100 mM đến 200 mM ion clorua.

45. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 44, trong đó độ pH của chế phẩm được bào chế là từ 5,5 đến 6,5.

46. Phương pháp theo điểm 45, trong đó độ pH của chế phẩm được bào chế là $6,1 \pm 0,2$.

47. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 46, trong đó chế phẩm được bào chế còn bao gồm chất chống oxy hóa.

48. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 47, trong đó chế phẩm được bào chế được bảo quản trong điều kiện khí trơ.

49. Phương pháp theo điểm 48, trong đó khí trơ được chọn từ nhóm bao gồm khí nitơ, khí argon, khí cacbon dioxit, heli, kripton, và xenon.

50. Phương pháp theo điểm 48, trong đó khí trơ này là khí nitơ

51. Phương pháp theo điểm 48, trong đó khí trơ này là khí argon.

52. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 51, trong đó globulin miễn dịch là globulin miễn dịch đa dòng.

53. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 51, trong đó globulin miễn dịch là globulin miễn dịch đơn dòng.
54. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 53, trong đó globulin miễn dịch là globulin miễn dịch IgG.
55. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 54, trong đó globulin miễn dịch được làm giàu từ huyết thanh người hỗn hợp.
56. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 54, trong đó globulin miễn dịch là globulin miễn dịch tái tổ hợp.
57. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 56, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế là 50 ± 5 g/L.
58. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 56, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế là ít hơn 50 g/L.
59. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 56, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế ít nhất là 50 g/L.
60. Phương pháp theo điểm 59, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế là từ 50 g/L đến 150 g/L.
61. Phương pháp theo điểm 60, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế là 100 ± 10 g/L.
62. Phương pháp theo điểm 59, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế ít nhất là 100 g/L.
63. Phương pháp theo điểm 62, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế là 150 ± 15 g/L.
64. Phương pháp theo điểm 62, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế là từ 150 g/L đến 250 g/L.
65. Phương pháp theo điểm 62, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế là 200 ± 20 g/L.

66. Phương pháp theo điểm 62, trong đó nồng độ globulin miễn dịch trong chế phẩm được bào chế ít nhất là 200 g/L.

67. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 66, trong đó chế phẩm được bào chế ổn định trong thời gian ít nhất là 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

68. Phương pháp theo điểm 67, trong đó chế phẩm được bào chế ổn định trong thời gian ít nhất là 3 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

69. Phương pháp theo điểm 67, trong đó chế phẩm được bào chế ổn định trong thời gian ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

70. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 69, trong đó chế phẩm được bào chế ổn định trong thời gian ít nhất là 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

71. Phương pháp theo điểm 70, trong đó chế phẩm được bào chế ổn định trong thời gian ít nhất là 1 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

72. Phương pháp theo điểm 70, trong đó chế phẩm được bào chế ổn định trong thời gian ít nhất là 2 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

73. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 72, trong đó chế phẩm được bào chế được coi là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm của globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ duy trì ở mức dưới 2%.

74. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 72, trong đó chế phẩm được bào chế được coi là ổn định với điều kiện là tỉ lệ phần trăm của globulin miễn dịch ở trạng thái kết tụ là từ 0% đến 2% và tỉ lệ phần trăm của globulin miễn dịch ở trạng thái monome là từ 85% đến 100%.

75. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 74, trong đó chế phẩm globulin miễn dịch có cùng các thành phần như chế phẩm được bào chế, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, thì ổn định trong thời gian ít hơn 1 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 38°C đến 42°C.

76. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 75, trong đó chế phẩm globulin miễn dịch có cùng các thành phần như chế phẩm được bào chế, nhưng được bào chế ở độ pH 4,8, thì ổn định trong thời gian ít hơn 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 28°C đến 32°C.

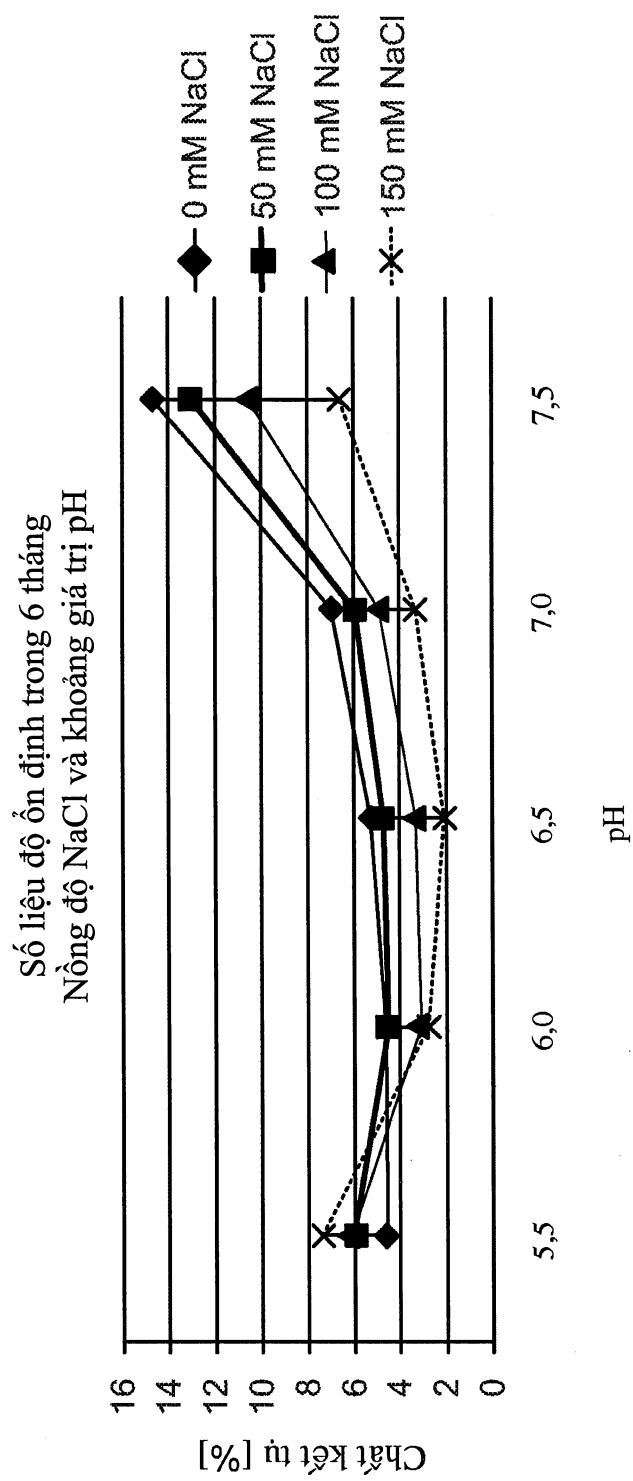


FIG. 1

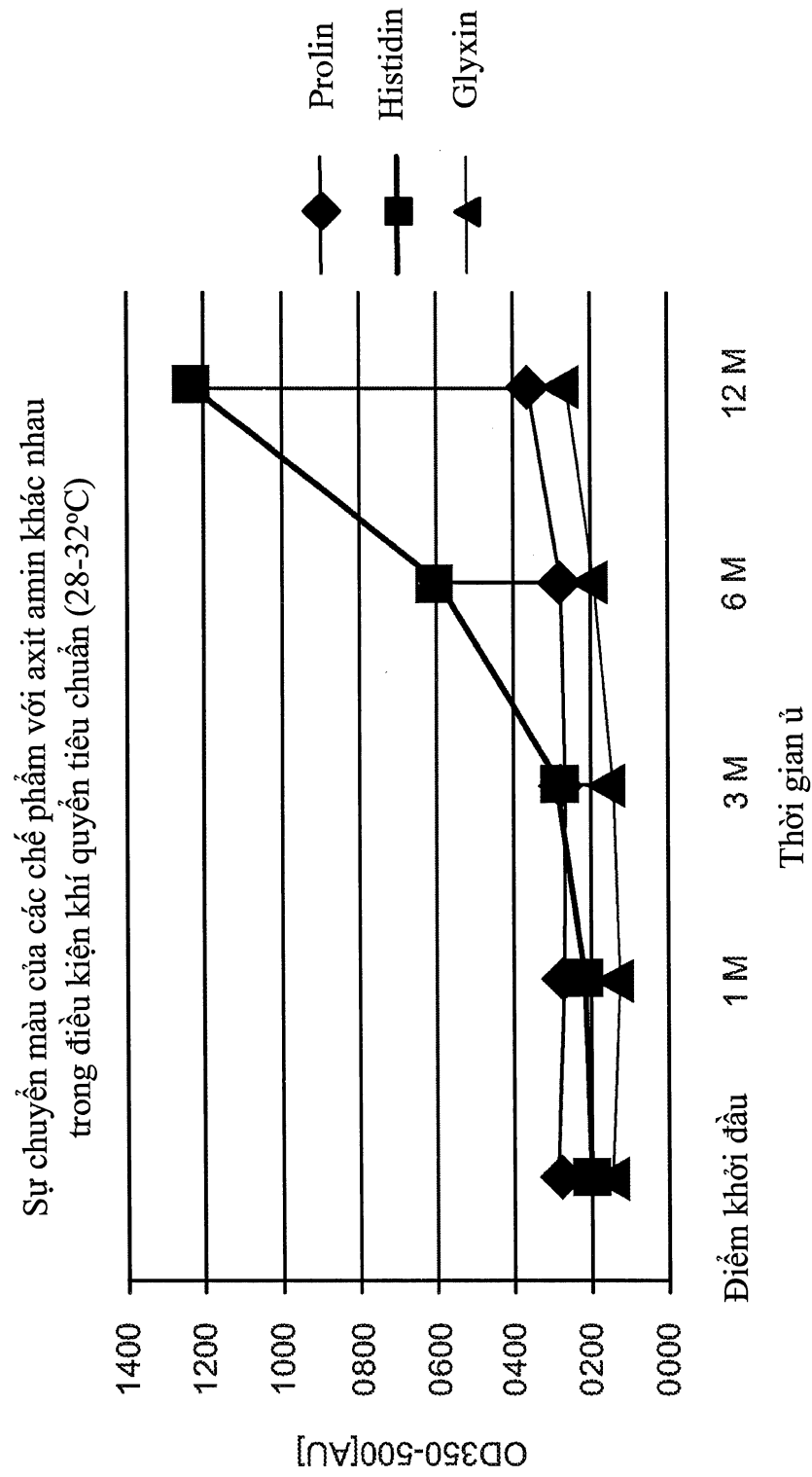


FIG. 2A

Sự chuyển màu của các chế phẩm với axit amin khác nhau
trong điều kiện khí nitơ (28-32°C)

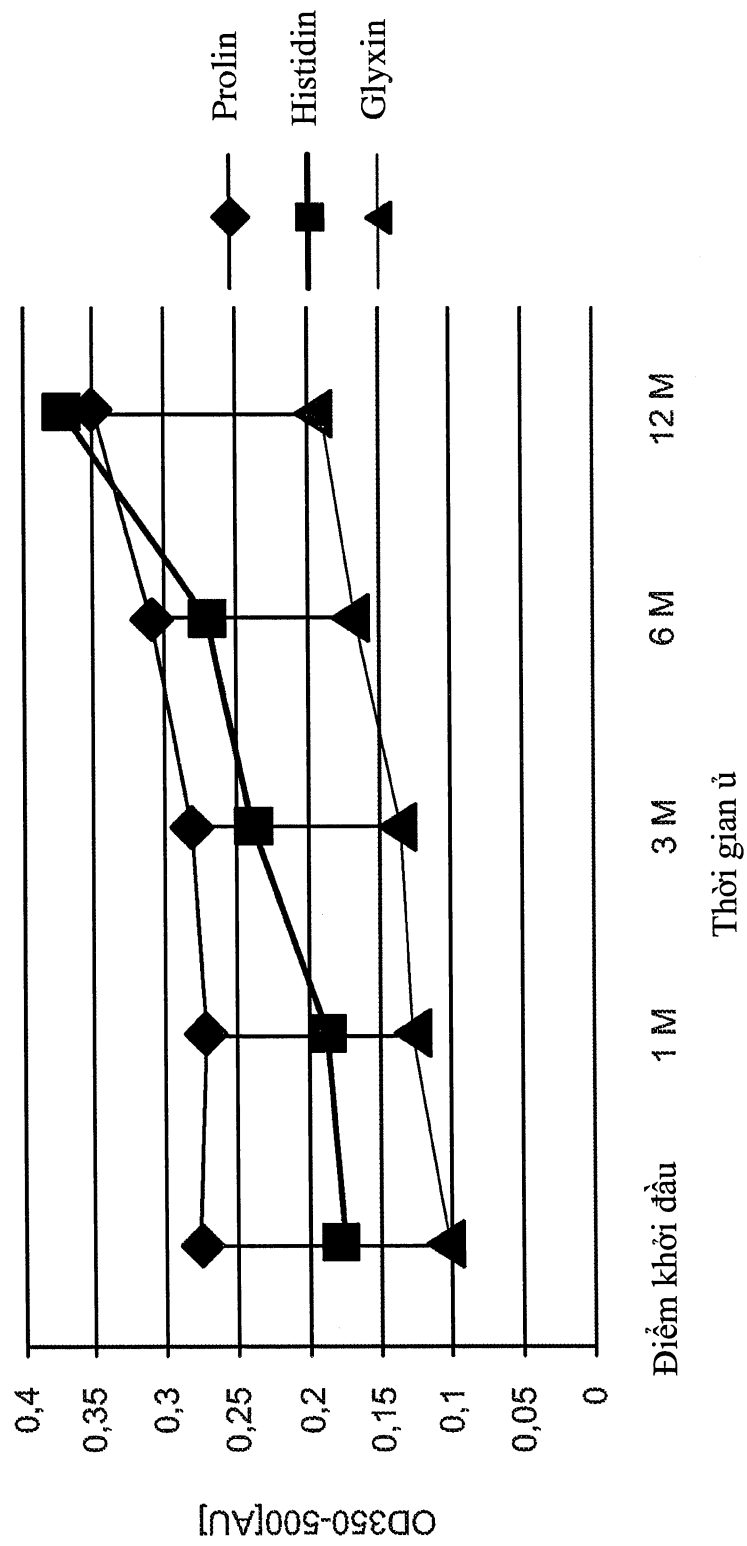


FIG. 2B

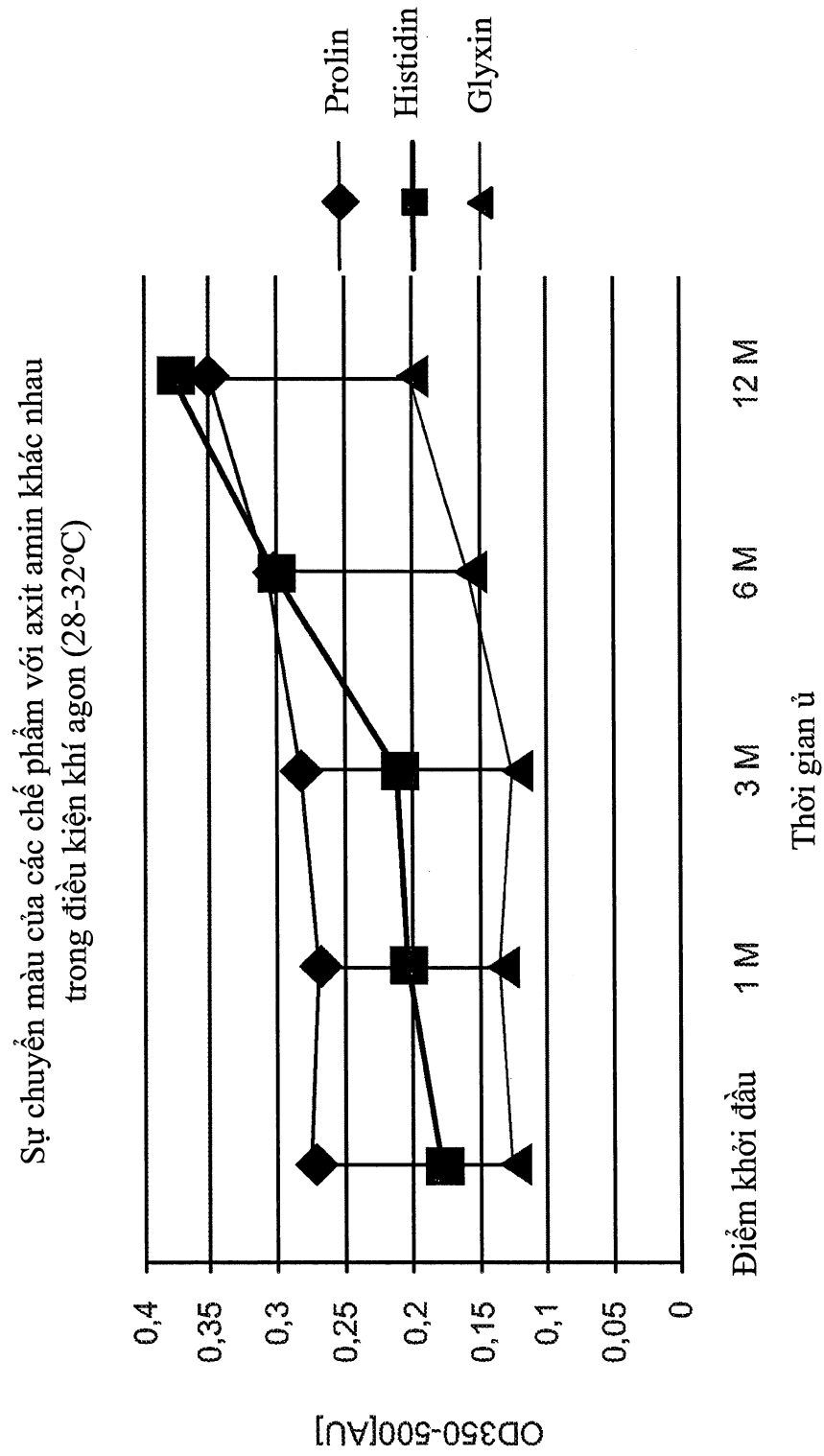


FIG. 2C

Sự chuyển màu của các chế phẩm với axit amin khác nhau
trong điều kiện khí quyển tiêu chuẩn (28-32°C)

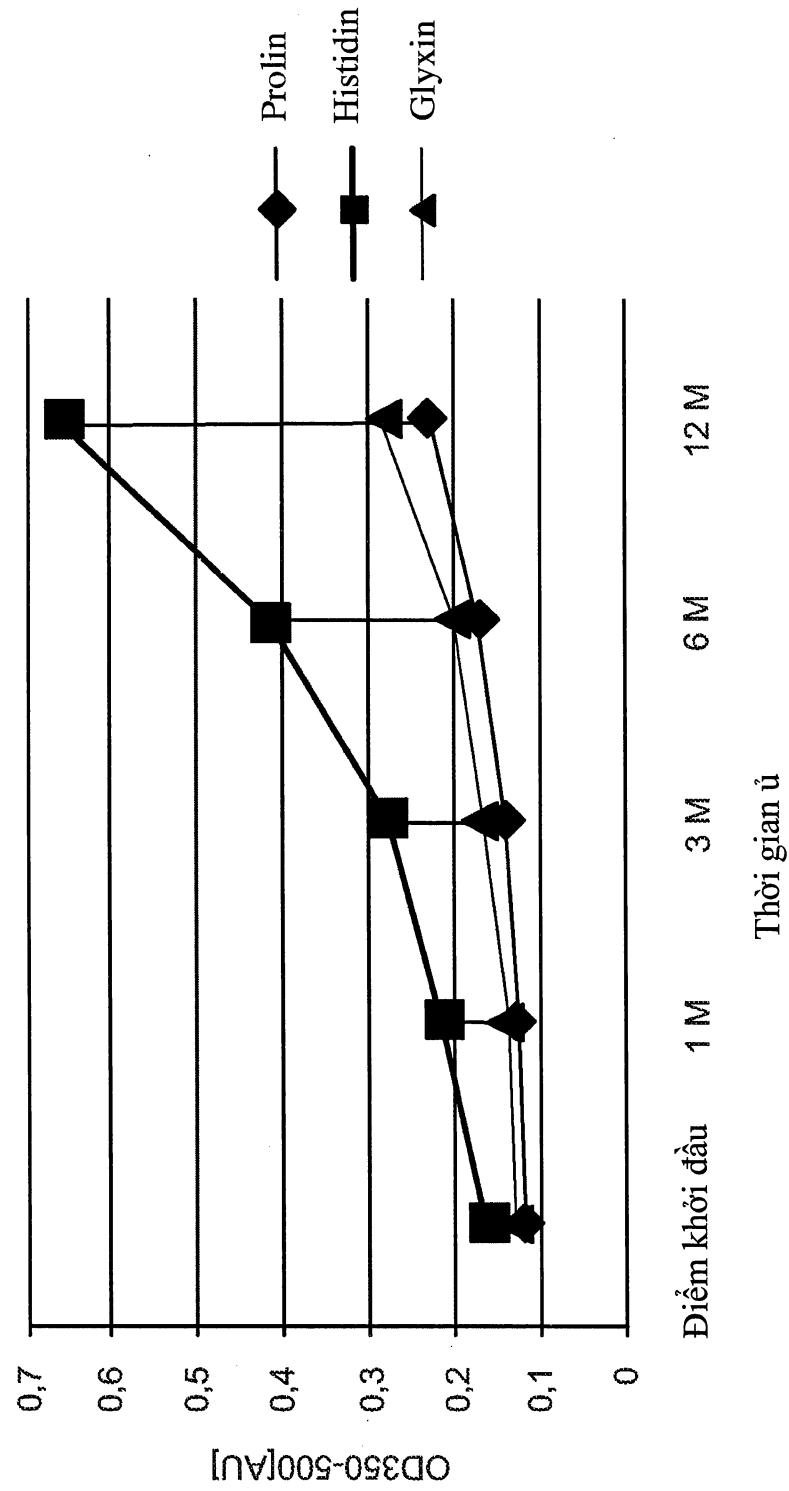


FIG. 3A

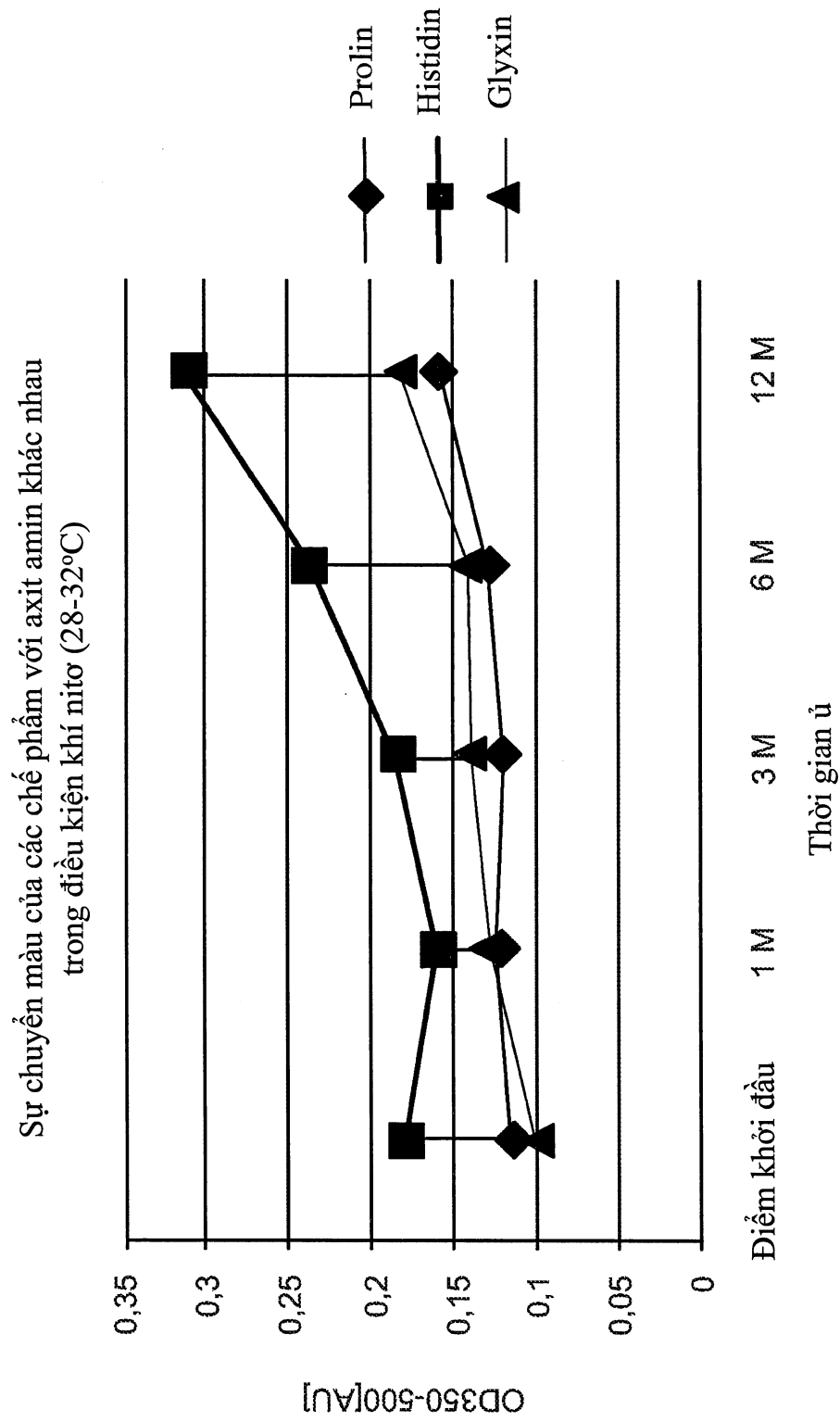


FIG. 3B

Sự chuyển màu của các chế phẩm với axit amin khác nhau
trong điều kiện khí agon (28-32°C)

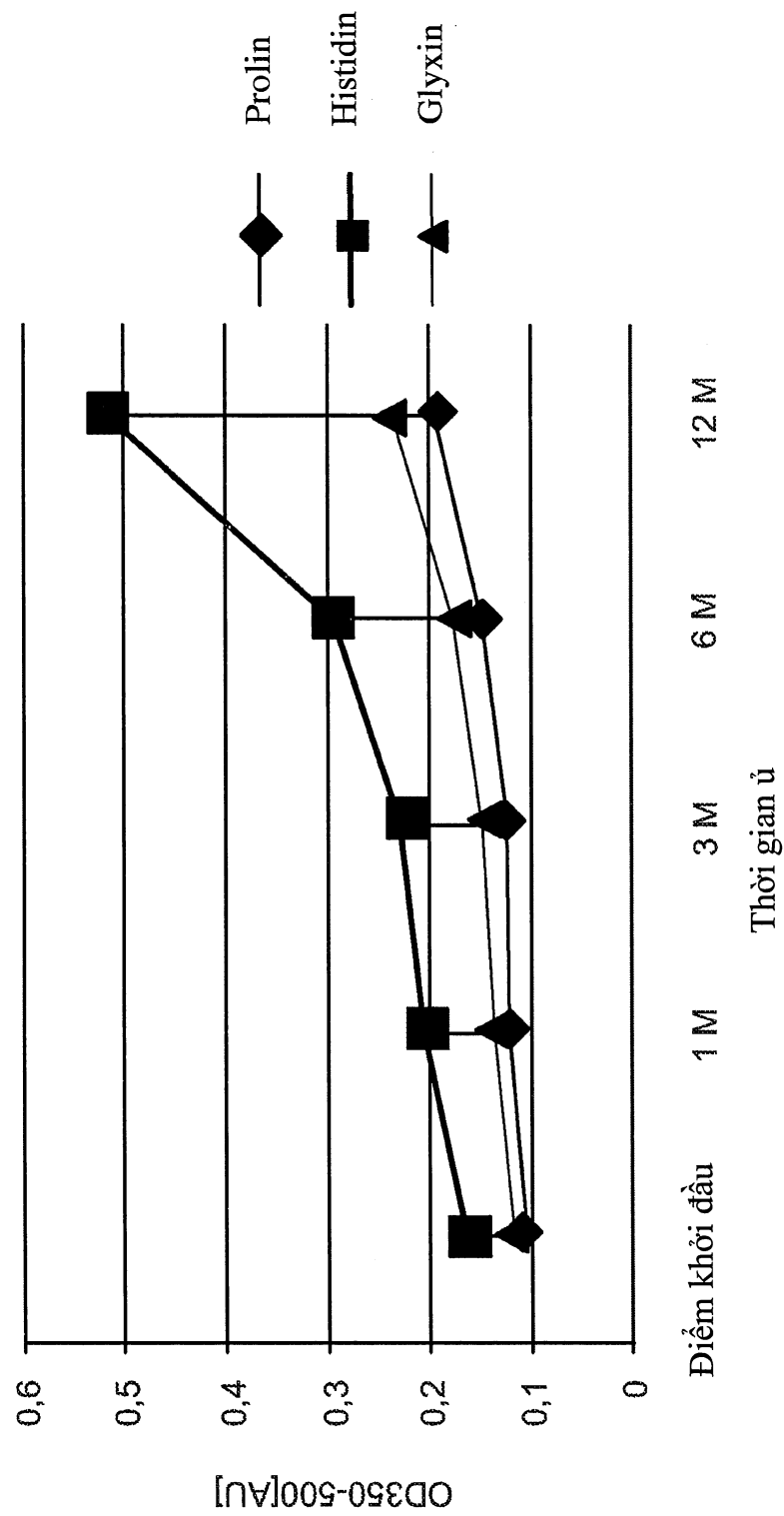


FIG. 3C