



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



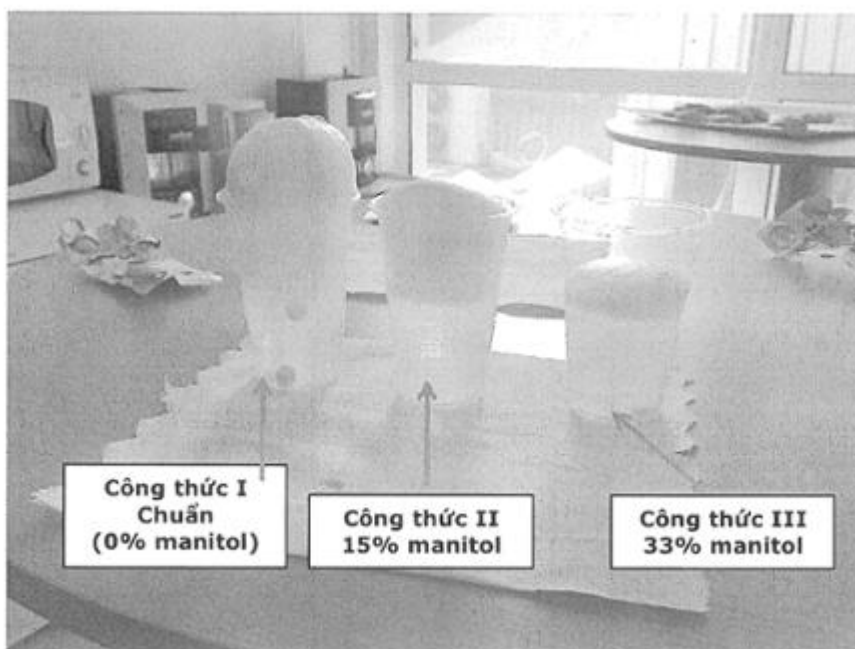
1-0030181

(51)⁸ A61K 9/20; A61K 39/17; A61K 39/275; (13) B
A61K 39/12; A61K 39/255

-
- (21) 1-2017-01693 (22) 09/10/2015
(86) PCT/US2015/055027 09/10/2015 (87) WO2016/057978 14/04/2016
(30) 62/062,180 10/10/2014 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 26/06/2017 351A
(73) Merial Inc. (US)
3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, United States of America
(72) GENIN, Noel Yves, Henri Jean (FR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) CHẾ PHẨM VACCIN ỔN ĐỊNH

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm vaccin nén ổn định mới chứa ít nhất một thành phần kháng nguyên khan chứa chất làm ổn định để tạo bọt khi chế phẩm được trộn với chất pha loãng lỏng; và rượu đường với lượng có hiệu quả. Sáng chế còn đề cập đến quy trình làm giảm mức độ tạo bọt của chế phẩm vaccin rắn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm vaccin nén, lèn chặt ổn định là chế phẩm vaccin nén chứa ít nhất một thành phần kháng nguyên đông khô và chất kiểm soát bọt, và quy trình bào chế nó. Chế phẩm vaccin nén chặt ổn định này giữ được độ ổn định về hiệu giá và đồng thời còn tạo ra sự hòa tan hoàn toàn trong chất pha loãng với mức độ tạo bọt được giảm đến mức tối thiểu. Sáng chế còn đề cập đến quy trình làm giảm mức độ tạo bọt của chế phẩm vaccin rắn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố đơn PCT số WO 99/21579 (Seager và các đồng tác giả) bộc lộ chế phẩm phân tán nhanh đối với vaccin thú y mà được sấy thăng hoa và được lèn lỏng. Patent Mỹ số 5, 587, 180 (Allen, Jr. và các đồng tác giả) mô tả quy trình tạo ra nền mang hạt đối với viên nén hòa tan nhanh. Patent Mỹ số 5, 336, 666 (Neway và các đồng tác giả) bộc lộ vaccin lỏng được sấy thăng hoa mà có thể tạo ra viên nén được hoàn nguyên ở dạng lỏng.

Nhược điểm của các chế phẩm vaccin hiện có là chúng chứa các chất làm ổn định dễ tạo bọt khi được trộn trong chất pha loãng, gây ra sự tạo bọt quá mức của dung dịch sau khi hòa tan chế phẩm này, điều đó còn gây ra các vấn đề cho người sử dụng trong việc chứa dung dịch trong vật chứa mà nó được hòa tan. Sự chảy tràn của dung dịch ra khỏi vật chứa do sự tạo bọt có thể dẫn đến mất sản phẩm và tăng sự tiếp xúc của vaccin với người sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm vaccin ổn định và sáng chế mô tả phương pháp gây miễn dịch được thực hiện bằng cách hòa tan một cách đơn giản dạng ổn định rắn của vaccin khan trong chất pha loãng với mức độ tạo bọt được giảm đến mức tối thiểu và mức độ mất hoạt tính kháng nguyên được giảm đến mức tối thiểu.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất vaccin đông khô sống hoặc bất hoạt mà được lèn chặt, được nén hoặc được dập viên dưới dạng chất rắn chặt ổn định sẽ giữ được khả năng gây miễn dịch tiềm tàng của nó trong quá trình bào chế và trong thời gian cần thiết đối với khoảng thời gian dự trữ và có thể được hòa tan trong chất pha loãng với mức độ tạo bọt được giảm đến mức tối thiểu.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm vaccin và sáng chế mô tả phương pháp gây miễn dịch có độ linh hoạt lớn hơn trong việc chủng ngừa mà có thể được pha chế và sử dụng nó.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm vaccin và sáng chế mô tả phương pháp gây miễn dịch mà làm giảm được nhu cầu về nguyên liệu vaccin dư cần

thiết để bù vào sai số vốn có về hiệu giá gây ra do sự tạo bọt quá mức và mất sản phẩm trong khi hòa tan.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm vaccin và sáng chế mô tả phương pháp gây miễn dịch mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo miễn dịch hàng loạt ở loài chim.

Các mục đích này và mục đích khác có thể đạt được bằng sáng chế mà liên quan đến chế phẩm vaccin ổn định chứa ít nhất một thành phần kháng nguyên đông khô đã được đo hiệu giá trước, và chất kiểm soát bọt, trong đó chế phẩm vaccin này ở dạng chế phẩm được nén. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại bệnh bao gồm các bước: hòa tan chế phẩm vaccin nén chứa chất kiểm soát bọt trong chất pha loãng được dụng để tạo ra dung dịch; và cho đối tượng dùng dung dịch thu được với lượng có hiệu quả để gây miễn dịch cho đối tượng chống lại bệnh.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện tác dụng của lượng manitol lên việc làm giảm tạo bọt của các chế phẩm vaccin theo sáng chế.

Các Fig. 2-4 thể hiện tác dụng của manitol lên việc làm giảm tạo bọt của các chế phẩm vaccin khác nhau theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế với các dấu hiệu cụ thể của nó sẽ được làm rõ hơn nhờ phần mô tả chi tiết sau được xem xét có dựa vào các ví dụ kèm theo. Phần mô tả sau sẽ tiếp tục bàn luận về các vấn đề và giải pháp được đưa ra bởi sáng chế do chúng thuộc các ứng dụng thú y.

Lưu ý rằng, sáng chế không dự định bao gồm trong phạm vi của nó sản phẩm bất kỳ đã được bộc lộ trước đây, quy trình bào chế sản phẩm này hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm này, mà đáp ứng yêu cầu đối với bản mô tả và khả năng bảo hộ của USPTO (35 U.S.C. 112, đoạn thứ nhất) hoặc EPO (Điều 83 của EPC), vì vậy người nộp đơn bảo lưu quyền và nhờ đó đề xuất đối tượng không được bảo hộ của sản phẩm bất kỳ đã được mô tả trước đây, quy trình bào chế sản phẩm đó, hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm đó.

Cũng lưu ý rằng trong bản mô tả sáng chế này và đặc biệt là trong yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn, các thuật ngữ như “có chứa”, “được chứa”, “chứa” và các thuật ngữ tương tự có thể có nghĩa như được quy định trong luật sáng chế Mỹ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa “gồm có”, “được bao gồm”, “bao gồm”, và các nghĩa tương tự; và các thuật ngữ như “về cơ bản được cấu thành từ” và “về cơ bản bao gồm” có nghĩa như được quy định trong luật sáng chế Mỹ, ví dụ, chúng cho phép các phần tử không cần nêu cụ thể, nhưng loại trừ các phần tử được tìm thấy trong giải pháp kỹ thuật đã biết hoặc ảnh hưởng đến tính cơ bản hoặc mới của sáng chế.

Sáng chế theo các phương án này và các phương án khác được bộc lộ hoặc là hiển nhiên từ và được có trong phần mô tả chi tiết dưới đây.

Sáng chế đề xuất chế phẩm vacxin nén ổn định chứa ít nhất một thành phần kháng nguyên đông khô, và chất kiểm soát bọt.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này hoà tan một cách hoàn toàn và nhanh chóng trong chất pha loãng.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này ở dạng viên cứng, viên nén bao hình nhộng, tạo hạt, hạt rắc, hạt pellet, hạt tròn, viên tròn, hoặc bánh đông khô.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất làm hòa tan mà là chất hoặc cặp chất sủi bọt.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất làm hòa tan bao gồm một cặp chất sủi bọt.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin chứa cặp chất sủi bọt bao gồm muối và axit ví dụ, axit xitric và muối là bicacbonat.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất kiểm soát bọt chiếm khoảng 25% đến 40% khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất làm hòa tan chiếm lượng tối đa khoảng 60% khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất làm hòa tan chiếm lượng tối đa khoảng 35% khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa thành phần kháng nguyên đông khô chiếm lượng tối đa 90% khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa thành phần kháng nguyên đông khô chiếm lượng tối đa 80% khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này được đặc trưng bởi sự hòa tan hoàn toàn trong thời gian từ 90 đến 700 giây khi tiếp xúc với chất pha loãng.

Theo một phương án của sáng chế, độ ổn định của chế phẩm này được đặc trưng bởi mức độ giảm hiệu giá không lớn hơn mức độ chênh lệch được thể hiện trong các ví dụ.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất kiểm soát bọt mà là rượu đường.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất kiểm soát bọt mà là xylitol, manitol và sorbitol.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa chất kiểm soát bọt mà là manitol.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này chứa thành phần kháng nguyên mà là IB88 hoặc IBH120.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vacxin này có độ bờ nhỏ hơn khoảng 2%.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vaccin này chứa virus sống được chọn từ nhóm bao gồm: virus gây bệnh Newcastle (bệnh gà rù), virus gây bệnh Gumboro ở gà, virus gây bệnh đậu gà, virus gây bệnh viêm thanh-khí quản, bệnh viêm phế quản truyền nhiễm do virus ở gia cầm, virus gây bệnh đậu cừu, virus gây bệnh Rinderpest, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều virus nêu trên, dù có trong tự nhiên, tái tổ hợp hoặc được cải biến.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vaccin này chứa thành phần kháng nguyên được chọn từ nhóm bao gồm: anthrax bacilli, Salmonella SPP, E. coli, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều thành phần nêu trên, dù có trong tự nhiên hoặc tái tổ hợp hoặc được cải biến.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm vaccin này chứa thành phần kháng nguyên mà là virus sống và chế phẩm này còn chứa các kháng thể trung hòa chống virus.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp chủng ngừa cho đối tượng chống lại bệnh bao gồm các bước: hòa tan chế phẩm vaccin theo sáng chế mà tạo ra tác dụng bảo vệ chống bệnh này với chất pha loãng để tạo ra dung dịch; và cho đối tượng dùng dung dịch thu được với lượng có hiệu quả để gây miễn dịch cho đối tượng chống lại bệnh.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp chủng ngừa cho đối tượng trong đó bước hòa tan còn được đặc trưng bởi sự hòa tan hoàn toàn chế phẩm vaccin này.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp chủng ngừa cho đối tượng trong đó sự hòa tan xảy ra trong thời gian từ 90 đến 700 giây khi tiếp xúc với chất pha loãng trong đó bước dùng bao gồm việc phun vào đối tượng bằng sol khí được tạo ra từ dung dịch.

Theo một phương án của sáng chế, quy trình bào chế chế phẩm vaccin nén ổn định hòa tan nhanh theo sáng chế bao gồm các bước: đông khô ít nhất một thành phần kháng nguyên; trộn thành phần kháng nguyên đông khô và chất kiểm soát bột; và nén hỗn hợp gồm thành phần kháng nguyên đông khô và chất kiểm soát bột bằng ít nhất một chất làm hòa tan để tạo ra chế phẩm vaccin nén ổn định hòa tan nhanh.

Các phương án khác theo sáng chế sẽ được mô tả thêm bằng các đoạn được đánh số sau:

1. Quy trình làm giảm tạo bột của chế phẩm vaccin rắn khi được trộn với chất pha loãng lỏng, trong đó chế phẩm này chứa:

(i) ít nhất một thành phần kháng nguyên khan chứa chất làm ổn định để tạo bột; trong đó quy trình này bao gồm:

(a) bổ sung rượu đường với lượng có hiệu quả vào chế phẩm vaccin rắn này.

2. Quy trình theo đoạn 1, trong đó quy trình này còn bao gồm:

(b) nén chế phẩm vaccin rắn để tạo ra chế phẩm vaccin nén ổn định.

3. Quy trình theo đoạn 1 hoặc 2, trong đó thành phần kháng nguyên khan được làm đông khô hoặc được sấy khô.
4. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 3, trong đó chất làm ổn định bao gồm một hoặc nhiều axit amin hoặc các muối của chúng, protein hoặc các muối của chúng, albumin, gelatin, hoặc hỗn hợp của chúng.
5. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 4, trong đó thành phần kháng nguyên là virus gây bệnh Newcastle, virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm, virus gây bệnh đậu gà, virus gây bệnh viêm não tùy ở loài chim, virus gây bệnh Marek, *trichophyton verrucosum*, paramyxovirus ở loài chim, *mycobacterium paratuberculosis*, virus meleagrid ecpet, virus orf, hoặc virus gây bệnh đậu cừu.
6. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 4, trong đó thành phần kháng nguyên là virus gây bệnh Newcastle (bệnh gà rù), hoặc virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm.
7. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm được trộn bằng biện pháp siêu âm, cơ học hoặc hóa học.
8. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm được trộn bằng biện pháp siêu âm hoặc cơ học.
9. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm được trộn bằng biện pháp hóa học.
10. Quy trình theo đoạn 9, trong đó biện pháp hóa học là phản ứng sủi bọt.
11. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm còn chứa chất làm hòa tan.
12. Quy trình theo đoạn 11, trong đó chất làm hòa tan là chất sủi bọt hoặc cặp chất sủi bọt.
13. Quy trình theo đoạn 11, trong đó chất làm hòa tan bao gồm một cặp chất sủi bọt.
14. Quy trình theo đoạn 13, trong đó cặp chất sủi bọt bao gồm muối và axit.
15. Quy trình theo đoạn 14, trong đó axit là axit xitric, axit tartaric, axit malic, axit fumaric, axit adipic, axit succinic, anhydrit axit hoặc hỗn hợp của chúng.
16. Quy trình theo đoạn 14, trong đó muối là muối cacbonat, muối bicacbonat, muối sesquicacbonat, hoặc hỗn hợp của chúng.
17. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 16, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng chế phẩm.
18. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 16, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 10% đến 35% khối lượng chế phẩm.
19. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 16, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng chế phẩm.
20. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 11 đến 19, trong đó chất làm hòa tan chiếm lượng tối đa khoảng 60% khối lượng chế phẩm.
21. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 11 đến 19, trong đó chất làm hòa tan chiếm lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 60% khối lượng chế phẩm.

22. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 21, trong đó thành phần kháng nguyên khan chiếm lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 50% khối lượng chế phẩm.
23. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 21, trong đó thành phần kháng nguyên khan chiếm lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 40% khối lượng chế phẩm.
24. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 23, trong đó chế phẩm vaccin rắn được đặc trưng bởi sự hòa tan hoàn toàn của chế phẩm trong chất pha loãng trong thời gian từ 60 đến 700 giây khi tiếp xúc với chất pha loãng.
25. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 24, trong đó chế phẩm vaccin rắn được đặc trưng bởi sự hòa tan hoàn toàn của chế phẩm trong chất pha loãng trong thời gian từ 60 đến 300 giây khi tiếp xúc với chất pha loãng.
26. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 25, trong đó mức độ tạo bọt của chế phẩm vaccin rắn giảm so với mức độ tạo bọt của chế phẩm này khi không có rọ đường.
27. Quy trình theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 1 đến 26, trong đó rọ đường là xylitol, manitol hoặc sorbitol hoặc hỗn hợp của chúng.
28. Chế phẩm vaccin ổn định chứa:
 - i) ít nhất một thành phần kháng nguyên khan chứa chất làm ổn định để tạo bọt khi chế phẩm này được trộn với chất pha loãng lỏng; và
 - ii) một lượng có hiệu quả chất kiểm soát bọt mà là rọ đường.
29. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn 28, trong đó thành phần kháng nguyên khan được làm đông khô hoặc được sấy khô.
30. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn 28 hoặc 29, trong đó chế phẩm vaccin này được nén thành viên.
31. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 30, trong đó chất làm ổn định bao gồm một hoặc nhiều axit amin hoặc các muối của chúng, protein hoặc các muối của chúng, albumin, gelatin, hoặc hỗn hợp của chúng.
32. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 30, trong đó chất làm ổn định là axit amin hoặc các muối của nó, protein hoặc các muối của nó, hoặc hỗn hợp của chúng.
33. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 32, trong đó thành phần kháng nguyên là virus gây bệnh Newcastle, virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm, virus gây bệnh đậu gà, virus gây bệnh viêm não tùy ở loài chim, virus gây bệnh Marek, *trichophyton verrucosum*, paramyxovirus ở loài chim, *mycobacterium paratuberculosis*, virus meleagrid ecpet, virus orf, hoặc virus gây bệnh đậu cừu.
34. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 33, trong đó thành phần kháng nguyên là virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng

CR88121, virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng H120 hoặc virut gây bệnh Newcastle chủng VG/GA.

35. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 34, còn chứa chất làm hòa tan.

36. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn 35, trong đó chất làm hòa tan là chất sủi bọt hoặc cặp chất sủi bọt.

37. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn 35, trong đó chất làm hòa tan bao gồm một cặp chất sủi bọt.

38. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn 36, trong đó cặp chất sủi bọt bao gồm muối và axit.

39. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn 28, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 10% đến 40% khối lượng chế phẩm.

40. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 39, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 10% đến 35% khối lượng chế phẩm.

41. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 39, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 15% đến 35% khối lượng chế phẩm.

42. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 35 đến 41, trong đó chất làm hòa tan chiếm lượng tối đa khoảng 60% khối lượng chế phẩm.

43. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 35 đến 41, trong đó chất làm hòa tan chiếm lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 60% khối lượng chế phẩm.

44. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 43, trong đó thành phần kháng nguyên đông khô chiếm lượng tối đa 90% khối lượng chế phẩm.

45. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 43, trong đó thành phần kháng nguyên đông khô chiếm lượng tối đa 80% khối lượng chế phẩm.

46. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 45, trong đó chế phẩm này được đặc trưng bởi sự hòa tan hoàn toàn của chế phẩm trong chất pha loãng trong thời gian từ 60 đến 700 giây khi tiếp xúc với chất pha loãng.

47. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 46, trong đó chế phẩm này được đặc trưng bởi sự giảm mức độ tạo bọt của chế phẩm khi tiếp xúc với chất pha loãng so với mức độ tạo bọt của chế phẩm này khi không có rượu đường.

48. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 47, trong đó rượu đường là xylitol, manitol, sorbitol, hoặc hỗn hợp của chúng.

49. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 47, trong đó rượu đường là manitol.

50. Chế phẩm vacxin ổn định theo đoạn 35, trong đó chế phẩm này có độ bở nhỏ hơn khoảng 2%.

51. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 50, trong đó thành phần kháng nguyên là virus sống và chế phẩm này còn chứa kháng thể trung hòa chống virus.
52. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 51, trong đó chế phẩm này là ổn định ở nhiệt độ 5°C trong điều kiện khan trong thời gian ít nhất 9 tháng.
53. Chế phẩm vaccin ổn định có công thức bất kỳ trong số các công thức 2, 4, 6, II, III, B, D hoặc E được thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.
52. Chế phẩm vaccin ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 53, trong đó bột được làm giảm xuống khoảng 50%, xuống khoảng 60% hoặc xuống khoảng 80% so với cùng chế phẩm mà không chứa rượu đường
56. Phương pháp chủng ngừa cho đối tượng chống lại bệnh bao gồm các bước:
 (a) hòa tan chế phẩm vaccin theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn từ 28 đến 55, mà tạo ra tác dụng bảo vệ chống bệnh này, với chất pha loãng để tạo ra dung dịch; và
 (b) cho đối tượng dùng dung dịch thu được với lượng có hiệu quả để gây miễn dịch cho đối tượng chống lại bệnh.
57. Phương pháp theo đoạn 54, trong đó bước dùng bao gồm việc phun vào đối tượng bằng sol khí được tạo ra từ dung dịch.

Viên cứng, nén, lèn chặt của chế phẩm vaccin có thể được bào chế trên dụng cụ MANESTY F3 Single Punch 12 mm Flat Beveled hoặc chày dập lõm chuẩn 6 mm. Chế phẩm vaccin ở dạng viên cứng có thể được bào chế ở áp lực lớn nhất là 4 tấn (tonne). Viên này có thể được kiểm tra độ cứng trên thiết bị kiểm tra độ cứng viên ERWEKA đời máy TBH20 như đã được mô tả trên đây, và tất cả đều thấy là có độ cứng lớn hơn 3,0 seD. Viên kinh điển thường có liên quan đến các chất trị liệu được hiểu là "viên" như vậy. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng dạng nén chặt bất kỳ được lèn chặt hoặc được nén được dự định, kể cả các dạng ít sử dụng thường xuyên trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ, "viên bánh" lớn sẽ thích hợp nếu ứng dụng cuối cần một thể tích lớn nguyên liệu.

Đặc biệt, chất độn viên là các chất mà ảnh hưởng đến khối lượng của viên và chủ yếu tác động như chất mang. Các chất độn viên điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, canxi sulfat, canxi phosphat, canxi cacbonat, tinh bột, tinh bột biến tính (tinh bột carboxymetyl, v.v.), xenluloza vi tinh thể, lactoza, sucroza, dextroza manitol và sorbiol. Hàm lượng chất độn viên nằm trong khoảng từ 0% đến 90% khối lượng của viên.

Chất kết dính tác động như "keo" mà giữ bột với nhau để tạo ra hạt. Chất kết dính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyme tự nhiên như tinh bột hoặc gôm acaxia, tragacan và gelatin hoặc các polyme tổng hợp như PVP và methyl-, etyl- và hydroxypropylxenluloza. Hàm lượng chất kết dính nằm trong khoảng từ 0% đến 20% khối lượng chế phẩm.

Chất trợ hòa tan thúc đẩy sự hòa tan của chế phẩm vacxin. Các ví dụ điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất sủi bọt, chất làm rã, chất hoạt động bề mặt và chất làm tăng độ tan.

Chất gây rã làm cho viên nén vỡ ra. Các ví dụ điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, tinh bột bông tinh chế, axit alginic, natri tinh bột glycolat, gôm guar, polyvinyl pyrrolidon (PVP) được liên kết chéo, nhựa trao đổi ion và xenluloza như metyl-, croscarmeloza natri, natri carboxymetyl- và hydroxypropylmetyl-. Hàm lượng chất làm hòa tan nằm trong khoảng từ 1% đến 95% khối lượng chế phẩm.

Chất làm trơn chảy làm giảm ma sát giữa nguyên liệu cần được nén và thành khuôn trong quá trình nén và đẩy ra. Hầu hết chất làm trơn chảy là không tan trong nước và bao gồm các stearat (magie, canxi và natri), axit stearic, talc và sáp. Các chất làm trơn chảy tan trong nước bao gồm PEG, natri benzoat, natri oleat, natri axetat, natri lauryl sulfat và magie lauryl sulfat. Hàm lượng chất làm trơn chảy nằm trong khoảng từ 0% đến 5% khối lượng chế phẩm.

Chất màu được bổ sung vào để giúp nhận diện các loại công thức vacxin như ở dạng viên nhằm mục đích chức năng thẩm mỹ, ví dụ và không giới hạn phạm vi của sáng chế, các thuốc nhuộm được bộc lộ trong các ví dụ từ A đến D của patent Israel số 46189. Hàm lượng chất màu nằm trong khoảng <1% công thức. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là viên cứng được bào chế có chất sủi bọt làm chất trợ hòa tan. Như người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hiểu rằng, viên sủi bọt phải chứa thành phần bazơ và thành phần axit, như cặp chất sủi bọt, sao cho khi hòa tan, các phản ứng thích hợp xảy ra để tạo ra cacbon dioxit và axit cacbonic. Các thành phần sủi bọt thích hợp bao gồm họ cacbonat của các hợp chất bazơ và các hợp chất axit vô cơ hoặc hữu cơ. Trong số họ cacbonat của các hợp chất bazơ, các chất sủi bọt được ưu tiên để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế là natri cacbonat, natri bicarbonat, glyxin cacbonat, kali cacbonat, kali bicarbonat, kali dihydroxitrat, và canxi cacbonat. Hợp chất bazơ được ưu tiên nhất là natri bicarbonat. Các thành phần axit được ưu tiên để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế là axit xitric, axit adipic, axit tartaric, axit maleic, axit boric, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, axit metoxybenzoic, axit mandelic, axit malonic, axit lactic, axit pyruvic, axit glutaric, axit aspartic, axit clohydric, axit oxalic, axit salixylic, axit succinic, và axit axetic. Thành phần sủi bọt axit được ưu tiên nhất là axit xitric.

Ngoài các thành phần viên sủi bọt axit và bazơ được mô tả trên đây, chế phẩm viên the sáng chế cũng có thể chứa các tá dược khác thường được dùng.

Các định nghĩa

Các thuật ngữ dùng trong bản mô tả này sẽ có nghĩa thông thường như trong lĩnh vực kỹ thuật này trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ “thành phần kháng nguyên” hoặc “kháng nguyên” được sử dụng trong bản mô tả này là chất mà được nhận diện bởi hệ miễn dịch và gây ra đáp ứng

miễn dịch. Chất này có thể bao gồm sinh vật nguyên vẹn, chết, giảm độc lực hoặc sống; tiểu đơn vị hoặc một phần của sinh vật; vectơ tái tổ hợp chứa đoạn xen có đặc tính kháng nguyên; đoạn hoặc mảnh axit nucleic có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch khi trình diện với động vật chủ; protein, polypeptit, peptit, glycoprotein, epitop, hapten, hydrat cacbon, đường, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo cách khác, kháng nguyên có thể bao gồm độc tố hoặc kháng độc tố. Thuật ngữ tương tự được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này là “chất kháng nguyên” hoặc “có tính kháng nguyên”.

Thuật ngữ "được lèn chặt" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chế phẩm vaccin có độ chặt lớn hơn 1,0 g/cc (g/cm^3), nhưng không đo được độ cứng khi được đo trong Strong-Cobb Units (SCU) và được kiểm tra về độ cứng trên thiết bị kiểm tra độ cứng viên ERWEKA đời máy TBH20.

Thuật ngữ "được nén" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chế phẩm vaccin có độ cứng ít nhất là 2,0 SCU.

Thuật ngữ "viên cứng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chế phẩm vaccin ở dạng viên hoặc dạng nén chặt khác có độ cứng ít nhất là 3,0 SCU.

Thuật ngữ "được hòa tan hoàn toàn" được sử dụng trong bản mô tả này được hiểu với nghĩa là không còn thành phần hòa tan được nào chưa được hòa tan.

Thuật ngữ "được rã nhanh" hoặc "được hòa tan nhanh" được sử dụng trong bản mô tả này được hiểu với nghĩa là sự làm rã hoặc sự hòa tan là hoàn toàn trong khoảng vài phút hoặc ít hơn khi một thể tích lớn nước được dùng cho một thể tích nhỏ chế phẩm vaccin đông khô được nén, ví dụ, 100 ml nước cho 400 mg viên sủi bọt. Thời gian này tăng lên khi thể tích chất pha loãng giảm theo cách so sánh. Do đó, cùng một viên có thể cần 70 giây với thể tích nước là 10 ml, và 80 giây trong 2 ml nước.

Thuật ngữ “thời gian rã” hoặc “thời gian hòa tan” được sử dụng trong bản mô tả này là thời gian tính cho quá trình hòa tan hoặc rã của viên khi được trộn với một lượng nước đo được ở nhiệt độ trong phòng.

Thuật ngữ "ổn định" được sử dụng trong bản mô tả này được hiểu với nghĩa là chế phẩm theo sáng chế sẽ duy trì khả năng gây miễn dịch (tiềm tàng) của chúng trong quá trình bảo chế và trong thời gian cần thiết đối với thời hạn sử dụng của vaccin thương mại.

Thuật ngữ “tá dược” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ thuật ngữ đối với các chất pha loãng hoặc các chất dẫn được dùng trong công thức của chế phẩm vaccin. Các tá dược có thể bao gồm: chất pha loãng hoặc chất độn, chất kết dính hoặc chất gắn kết, chất trợ hòa tan, chất làm trơn chảy, chất chống bám dính, chất gây trượt hoặc chất làm tăng sự chảy, chất tạo màu, hương vị, chất làm ngọt và chất hấp phụ.

Thuật ngữ “chất làm ổn định” được sử dụng trong bản mô tả này là các hợp chất hóa học được dùng để làm ổn định nguyên liệu có tính kháng nguyên trong quá trình bảo quản hoặc đông khô ở nhiệt độ thấp hơn. Các ví dụ về các chất làm ổn định này bao gồm các axit amin, như alanin, arginin, axit aspartic, xystin, axit glutamic,

glyxin, histidin, hydroxy prolin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenyl alanin, prolin, serin, threonin, tyrosin, và valin; các muối của axit amin của chúng như muối L-arginin hydroclorua và muối của kim loại kiềm của axit glutamic như mononatri glutamat và monokali glutamat; các protein, hoặc các muối của chúng, như sản phẩm thủy phân protein, protein loài bò, protein huyết thanh chuột nhắt, protein huyết thanh bê, protein nấm men, protein gà, protein trứng; albumin như albumin loài bò và ovalbumin, gelatin, và gelatin thủy phân.

Chất làm ổn định còn bao gồm monosacarit, ví dụ, sorbitol, hoặc disacarit, ví dụ, sucroza, lactoza, hoặc maltoza. Sucroza là được ưu tiên.

Thuật ngữ “được trộn” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là việc trộn chất bằng biện pháp siêu âm, cơ học hoặc hóa học. Ví dụ về việc trộn cơ học bao gồm khuấy, lắc, khuấy từ, và ép buộc chất quabom tiêm thích hợp. Các ví dụ về việc trộn hóa học bao gồm phản ứng sủi bọt gây ra tạo khí in-situ (thông qua phản ứng hoá học của một hoặc nhiều thành phần, bao gồm tạo ra cacbon dioxit (khí CO₂) đủ để gây ra tác dụng trộn do việc giải phóng bọt khí thu được đi qua chất lỏng lên bề mặt.

Thành phần kháng nguyên như được xác định trong bản mô tả này có thể bao gồm mầm bệnh sống giảm độc lực, như virus, vi khuẩn, nấm, hoặc ký sinh trùng sống giảm độc lực. Tuy nhiên, thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể bao gồm virus chết, chất kháng nguyên khác loại tái tổ hợp, kháng nguyên, các tiểu đơn vị có tính kháng nguyên (ví dụ, protein, polypeptit, peptit, epitop, hapten) hoặc các epitop của chất kháng nguyên hoặc kháng nguyên lấy được từ hoặc có nguồn gốc từ một hoặc nhiều mầm bệnh được mô tả trong bản mô tả này, mà có thể được biểu hiện từ các vectơ virus, các vectơ vi khuẩn, các vectơ plasmid, và các thành phần tương tự.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều chất kháng nguyên được chọn từ mầm bệnh trên loài chó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, virus gây bệnh dại, adenovirus loài chó typ 2 (canine adenovirus type 2 - CAV2), virus ecpet loài chó (canine herpesvirus - CHV), parvovirus loài chó (canine parvovirus - CPV), coronavirut loài chó, *Leptospira canicola*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira grippotyphosa*, *Borrelia burgdorferi*, *Bordetella bronchiseptica* và các mầm bệnh tương tự, kể cả hỗn hợp của chúng. Thành phần kháng nguyên có hoạt tính có thể bao gồm các gen HA, F, NP từ CDV, gen vỏ capsit từ CPV, các gen spike, M, N từ coronavirut loài chó, các gen HN và F từ cPi2, các gen từ *Leptospira*, các gen từ *Bordetella*, các gen từ *Borrelia*, và các gen gB, gC và gD từ virus ecpet loài chó, trong số các gen khác. Các thành phần này có thể hữu ích làm chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vacxin để bảo vệ loài chó chống lại bệnh gây ra bởi các mầm bệnh này.

Adenovirus loài chó typ 2 (CAV2) nhiễm phổ biến và mức độ cao cho chó. Nó gây ra các triệu chứng giống với lạnh. Nói chung, dấu hiệu đầu tiên của bệnh truyền nhiễm là sốt, mà thường thuyên giảm trong một đến hai ngày. Chó bị ảnh hưởng có thể có viêm amidan, mẫn cảm bụng, gan to, nôn và tiêu chảy. Bệnh cấp tính thường

gây chết. CAV2 có thể được làm bất hoạt hoặc giảm độc lực và được kết hợp với CDV (và/hoặc cPi2) để tạo ra vaccin đa giá. Theo cách khác, các chất kháng nguyên hoặc các kháng nguyên của CAV2, hoặc các epitop của chất kháng nguyên CAV2, như protein vỏ capsit, chất nền, hoặc hexon, có thể được sử dụng.

Parvovirut loài chó (CPV) là virut ruột phổ biến mà có thể gây nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày ruột, viêm cơ tim và viêm gan ở chó con. Nó đã được tìm thấy phổ biến ở chó. CPV có thể có mặt trong chế phẩm, huyền phù, hoặc dung dịch có tính kháng nguyên theo sáng chế dưới dạng bất hoạt, sống giảm độc lực, hoặc các chất kháng nguyên, các kháng nguyên CPV, hoặc các epitop của CPV các chất kháng nguyên, như các sản phẩm gen VP1, VP2 (vỏ capsit).

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính khác hữu ích trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều chất kháng nguyên được chọn từ mầm bệnh loài chim bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm (Infectious Bronchitis virus - IBV), virut gây bệnh Newcastle (Newcastle Disease virus - NDV), virut gây hội chứng giảm đẻ (egg drop syndrome - EDS), virut gây bệnh Gumboro ở gà (Infectious Bursal Disease virus - IBDV), virut gây bệnh ở gà tây, virut cúm ở loài chim, virut gây bệnh Marek, các virut ecpet như virut gây bệnh viêm thanh-khí quản truyền nhiễm, virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm ở loài chim, reovirut ở loài chim, poxvirut bao gồm virut gây bệnh đậu chim (avipox), bệnh đậu gà, bệnh đậu chim bạch yến, bệnh đậu chim cu, bệnh đậu chim cun cút, và bệnh đậu chim bò cẩu, polyomavirut loài chim, virut gây bệnh đường hô hấp ở loài chim, virut gây bệnh viêm mũi khí quản ở loài chim, virut gây bệnh lưới nội mô ở loài chim, retrovirut ở loài chim, virut nội sinh ở loài chim, virut gây chứng loạn nguyên hồng cầu ở loài chim, virut gây bệnh viêm gan ở loài chim, virut gây bệnh thiếu máu ở loài chim, virut gây bệnh viêm ruột ở loài chim, virut gây bệnh Pacheco, virut gây bệnh bạch cầu ở loài chim, parvovirut ở loài chim, rotavirut ở loài chim, virut gây chứng tăng bất thường tế bào bạch cầu ở loài chim, virut gây sacom sợi cân cơ ở loài chim, virut gây chứng tăng nguyên tủy bào ở loài chim, virut liên quan đến chứng tăng nguyên tủy bào ở loài chim, virut gây bệnh bạch cầu tủy bào ở loài chim, virut gây sacom ở loài chim, virut gây chứng hoại tử lá lách ở loài chim, và hỗn hợp của chúng.

Liên quan đến các chất kháng nguyên cụ thể, các thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể là các gen HN và F của virut gây bệnh Newcastle, polyprotein và các gen VP2 từ virut gây bệnh Gumboro ở gà, các gen S và N từ virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm và các gen gB và gD từ virut gây bệnh Marek. Các thành phần này có thể được sử dụng làm chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin để bảo vệ loài chim chống lại bệnh gây ra bởi các mầm bệnh này.

Theo cách khác, thành phần kháng nguyên có hoạt tính bao gồm một hoặc nhiều chất kháng nguyên từ mầm bệnh loài mèo, nhưng không chỉ giới hạn ở, virut ecpet ở loài mèo (feline herpesvirus - FHV), calicivirut loài mèo (feline calicivirus -

FCV), virus gây bệnh bạch cầu ở loài mèo (feline leukemia virus - FeLV), virus gây bệnh viêm màng bụng truyền nhiễm ở loài mèo, virus gây bệnh giảm bạch cầu ở loài mèo, virus gây suy giảm miễn dịch ở loài mèo (feline immunodeficiency virus - FIV), virus gây bệnh dại, và các mầm bệnh tương tự, và hỗn hợp của chúng.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể bao gồm các gen gB, gC và gD từ virus ecpet loài mèo, các gen env và gag/pro từ FeLV, các gen env, gag/pol và tat từ virus FIV, gen vỏ capsit từ calicivirus ở loài mèo, gen S được cải biến, gen M, và N từ virus gây bệnh viêm màng bụng truyền nhiễm ở loài mèo, và gen VP2 từ parvovirus ở loài mèo. Các thành phần này có thể hữu ích làm chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin để bảo vệ mèo chống lại bệnh gây ra bởi các mầm bệnh này.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính có thể bao gồm một hoặc nhiều chất kháng nguyên từ mầm bệnh loài ngựa, như virus ecpet ở loài ngựa (typ 1 hoặc typ 4), virus cúm ở loài ngựa, virus gây bệnh viêm não tủy ở loài ngựa (equine encephalomyelitis virus - EEV), virus gây bệnh uốn ván, virus West Nile, và các mầm bệnh tương tự hoặc hỗn hợp của chúng.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể bao gồm, các gen gB, gC, gD và sớm ngay tức thì từ virus ecpet loài ngựa typ 1, các gen gB, gC, gD và sớm ngay tức thì từ virus ecpet loài ngựa typ 4, các gen HA, NA, M và NP từ virus cúm ở loài ngựa, các gen từ virus gây bệnh viêm não ngựa miền đông, các gen từ virus gây bệnh viêm não ngựa miền tây, các gen từ virus gây bệnh viêm não ngựa Venezuela, các gen prM-M-E từ virus West Nile, và các gen từ virus gây bệnh viêm động mạch ở loài ngựa, nhưng không chỉ giới hạn ở các trình tự này. Các thành phần này có thể hữu ích làm chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin để bảo vệ ngựa chống lại bệnh gây ra bởi các mầm bệnh này.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính có thể bao gồm một hoặc nhiều chất kháng nguyên từ mầm bệnh loài bò, như virus gây bệnh dại, rotavirus ở loài bò, virus á cúm ở loài bò typ 3 (bCPI2-3), coronavirus ở loài bò, virus gây bệnh tiêu chảy virus ở loài bò (bovine viral diarrhea virus - BVDV), virus gây bệnh lở mồm long móng (foot and mouth disease virus - FMDV), virus hợp bào hô hấp ở loài bò (bovine respiratory syncytial virus - BRSV), virus gây bệnh viêm mũi khí quản truyền nhiễm ở loài bò (Infectious Bovine Rhinotracheitis - IBR), *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, và các mầm bệnh tương tự và hỗn hợp của chúng.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể được chọn từ các gen gB, gC, gD và sớm ngay tức thì từ virus ecpet loài bò typ 1, các gen F và G từ BRSV, polyprotein, các gen E1, E2 từ BVDV, các gen HN và F từ virus PI3 hoặc các gen từ rotavirus. Các thành phần này có thể hữu ích làm chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin để bảo vệ gia súc chống lại bệnh gây ra bởi các mầm bệnh này.

Hơn nữa, thành phần kháng nguyên có hoạt tính có thể bao gồm một hoặc nhiều chất kháng nguyên từ mầm bệnh loài lợn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, virus

cúm lợn (swine influenza virus - SIV), circovirut loài lợn typ 2 (porcine circovirus type 2 - PCV-2), virut gây hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở loài lợn (porcine reproductive respiratory syndrome virus - PRRSV), virut gây bệnh giả dại (pseudorabies virus - PRV), parvovirut loài lợn (porcine parvovirus - PPV), virut gây bệnh dịch tả lợn (hog cholera virus - HCV), FMDV, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, và các mầm bệnh tương tự, và hỗn hợp của chúng.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể bao gồm các gen gB, gC, gD và sớm ngay tức thì từ PRV, các gen HA, NA, M và NP từ virut cúm lợn, polyprotein, E1, E2 từ virut gây bệnh dịch tả lợn, các gen ORF1 và ORF2 từ virut PCV2, ORF3, ORF4, ORF5, ORF6, hoặc ORF7 từ virut PRRSV hoặc các gen từ *Mycoplasma hyopneumoniae*. Các thành phần này có thể hữu ích làm chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin để bảo vệ lợn chống lại bệnh gây ra bởi các mầm bệnh này.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính có thể bao gồm các trình tự mã hóa protein được biểu hiện trong các mầm bệnh như ARN hoặc ADN các virut giống HIV, HCV, HBV, HPV, EBV, HSV, CMV, HTLV, virut Hanta, virut Ebola, virut Marburg, virut sốt thung lũng Rift, virut Lassa và virut cúm, virut gây bệnh viêm ruột xuất huyết (hemorrhagic enteriditis virus - HEV), virut gây bệnh viêm mũi khí quản truyền nhiễm (infectious rhinotracheitis virus - IBRV), trong số các thành phần khác. Các chất kháng nguyên này có thể được sử dụng một cách có lợi làm chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin để bảo vệ các đối tượng, như người, chống lại bệnh gây ra bởi các mầm bệnh này.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể, ví dụ, từ vi khuẩn bất kỳ trong số các vi khuẩn gây bệnh sau và các kháng nguyên của chúng: loài *Actinobacillus* như *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella avium*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, loài *Klebsiella* như *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium pseudotuberculosis*, *Mycobacterium pneumoniae*, *Streptococcus* Nhóm A, *Streptococcus equi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria gonorrhoeae*, loài *Erysipelothrix*, Enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus anthracis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus somnus*, *Haemophilus parasuis*, loài *Salmonella*, *Salmonella agona*, *Salmonella blockley*, *Salmonella enteriditis*, *Salmonella hadar*, *Salmonella Heidelberg*, *Salmonella montevideo*, *Salmonella senftenberg*, *Salmonella cholerasuis*, loài *Rickettsia*, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, loài *Shigella*, loài *Listeria*, *Legionella pneumoniae*, loài *Pseudomonas*, loài *Borrelia*, *Borellia burgdorferi*, *Neisseria meningitides*, loài *Clostridium*, *Clostridium difficile*, *Ureaplasma urealyticum*, loài *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*,

Pasteurella pestis, loài *Campylobacter*, *Campylobacter jejuni*, loài *Treponema*, loài *Leptospira*, *Corynebacterium diphtheria*, *Hemophilus ducreyi*, *Hemophilus influenza*, loài *Erlichhia*, trong số các loài khác.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể thu được từ nấm hoặc nấm mốc như *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatis*, loài *Penicillium*, loài *Fusarium*, loài *Candida* như *Candida trichophyton*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, và *Candida albicans*, loài *Rhizopus*, loài *Cryptococcus* như *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus grubii*, *Cryptococcus gattii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, và các nấm và nấm mốc khác.

Thành phần kháng nguyên có hoạt tính cũng có thể được chọn từ các kháng nguyên ký sinh thu được từ các loài ký sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loài *Plasmodium*, loài Trypanosome, loài *Giardia*, loài *Boophilus*, loài *Babesia*, loài *Entamoeba*, loài *Eimeria*, loài *Leishmania*, loài *Schistosoma*, loài *Brugia*, loài *Fasciola*, loài *Dirofilaria*, loài *Wuchereria*, loài *Onchocerca*, loài *Treponema*, loài *Toxoplasma*, loài *Cryptococcus*, loài *Coccidia*, loài *Histomoniasis*, loài *Hexamitiasis*, loài *Giardia*, trong số các loài khác; giun tròn bao gồm loài *Ascaris*, loài *Trichinella*, và các loài tương tự, giun sán như sán lá, sán dây, trong số các loài khác; và các sinh vật gây bệnh tương tự khác. Các phương pháp tạo ra các chất kháng nguyên thu được từ các virut, vi khuẩn, nấm, nấm mốc, động vật nguyên sinh, giun tròn, và giun sán là đã biết trong lĩnh vực này.

Các chất kháng nguyên hữu ích khác có thể, ví dụ, được tinh chế các yếu tố độc lực kháng nguyên được tiết, như độc tố, độc tố tế bào, và các yếu tố tương tự. Các kháng nguyên độc tố mà được khử độc tố bằng cách cải biến (toxoit), mà có thể được dùng kết hợp với tá chất như nhôm hydroxit, và có thể được sử dụng để kích thích sự tạo ra kháng thể trung hòa độc tố. Các ví dụ về các độc tố mà có thể được sử dụng làm chất kháng nguyên bao gồm nội độc tố và ngoại độc tố vi khuẩn như lipopolysaccarit, độc tố ruột bao gồm độc tố ruột không bền với nhiệt (heat-labile enterotoxin - LT), độc tố ruột bền với nhiệt (heat stable enterotoxin - ST), verotoxin (VT), và các độc tố tương tự. Các chất kháng nguyên ngoại độc tố vi khuẩn được tiết vào môi trường xung quanh, và bao gồm, ví dụ, độc tố bạch hầu (*Corynebacterium diphtheriae*), độc tố uốn ván (*Clostridium tetani*), độc tố ruột được tiết bởi *Staphylococcus aureus*, độc tố botulinum (*Clostridium botulinum*); và các độc tố được sản sinh bởi tảo như độc tố thần kinh; và các độc tố tương tự. Các nội độc tố bền với nhiệt, được giải phóng bởi sự tự phân giải của vi khuẩn, bao gồm, ví dụ, độc tố dịch tả được giải phóng từ *Vibrio cholerae* gram âm, colicin được sản sinh bởi vi khuẩn ruột như *E. coli* (bacteriocin).

Các chất kháng nguyên thu được từ, hoặc có nguồn gốc từ các virut, vi khuẩn, nấm và các loài tương tự có thể được sản xuất bằng các phương pháp nuôi cấy *in vitro* bằng cách sử dụng môi trường nuôi cấy hoặc các dòng tế bào vật chủ thích hợp và các phương pháp thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Ví dụ, PRRSV có thể được nuôi cấy trong dòng tế bào thích hợp, như dòng tế bào

MA-104 (xem patent Mỹ các số 5,587,164; 5,866,401; 5,840,563; 6,251,404 trong số các phương pháp khác). Theo cách tương tự, PCV-2 có thể được nuôi cấy bằng cách sử dụng dòng tế bào PK-15 (xem patent Mỹ số 6,391,314); SIV có thể được nuôi cấy trên trứng (patent Mỹ số 6,048,537); và *Mycoplasma hyopneumoniae* có thể được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy thích hợp (patent Mỹ các số 5,968,525; 5,338,543; Ross R. F. et al., (1984) Am. J. Vet. Res. 45: 1899-1905). Một cách có lợi, CDV có thể được nuôi cấy trong các tế bào phổi của chồn vizon, như các tế bào được mô tả trong patent Mỹ số 5,178,862. Các kỹ thuật khác để tạo ra các chất kháng nguyên thu được từ virus là đã biết trong lĩnh vực này, và được mô tả trong, ví dụ, Ulmer et al., Science 259: 1745 (1993); Male et al., Advanced Immunology, pages 14.1-14. 15, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa. (1989).

Cũng hữu ích là các peptit tổng hợp có tính kháng nguyên mà bắt chước các trình tự peptit có tính kháng nguyên. Các chất kháng nguyên như vậy có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng kỹ thuật pha rắn như được mô tả trong, ví dụ, R. B. Merrifield, Science 85:2149- 2154 (1963), được tinh chế, và tùy ý được ghép cặp với protein mang như muramyl dipeptit (muramyl dipeptide - MDP), albumin huyết thanh bò (bovine serum albumin - BSA), keyhole limpet hemocyanin (KLH), và các protein tương tự, bằng cách sử dụng chất ghép cặp hai chức như glutaraldehyt, và các chất tương tự.

Các kháng nguyên tổng hợp cũng được bao gồm trong định nghĩa này, ví dụ, polypeptit, epitop bên sườn, và các kháng nguyên tái tổ hợp hoặc thu được bằng cách tổng hợp khác. Xem, ví dụ, Bergmann et al. (1993) Eur. J. Immunol. 23, 2777-2781; Bergmann et al. (1996) J. Immunol. 157, 3242-3249; Suhrbier, A. (1997) Immunol. Cell Biol. 75, 402-408; Gardner et al. (1998) 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, Jun. 28-Jul. 3, 1998. Các mảnh có tính kháng nguyên, nhằm các mục đích của sáng chế, thường có thể bao gồm ít nhất khoảng 3 axit amin, tốt hơn là ít nhất khoảng 5 axit amin, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 10-15 axit amin, và tốt nhất là 25 axit amin hoặc nhiều hơn, của phân tử. Không có giới hạn trên tối hạn đối với chiều dài của mảnh, mà có thể bao gồm gần như chiều dài đầy đủ của trình tự protein, hoặc ngay cả protein dung hợp chứa hai hoặc nhiều, hoặc ít nhất một epitop của protein.

Do đó, cấu trúc tối thiểu của axit nucleic biểu hiện epitop có thể bao gồm các nucleotit để mã hóa epitop, chất kháng nguyên, hoặc kháng nguyên của protein hoặc polyprotein. Axit nucleic mã hóa mảnh của protein toàn phần hoặc polyprotein, một cách có lợi hơn, bao gồm hoặc về cơ bản được cấu thành từ hoặc được cấu thành từ tối thiểu khoảng 21 nucleotit, một cách có lợi là ít nhất khoảng 42 nucleotit, và tốt hơn là ít nhất khoảng 57, khoảng 87 hoặc khoảng 150 nucleotit liền nhau hoặc liền kề của trình tự mã hóa protein toàn phần hoặc polyprotein này. Các quy trình xác định epitop, như, tạo ra thư viện peptit xếp chồng (Hemmer B. et al., (1998) Immunology Today 19(4), 163-168), Pepsan (Geysen et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 3998-4002; Geysen et al., (1985) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 82, 178-182; Van der Zee R. et

al., (1989) *Eur. J. Immunol.* 19, 43-47; Geysen H.M., (1990) *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 21, 523-533; Multipin® Peptide Synthesis Kits de Chiron) và các thuật toán (De Groot A. et al., (1999) *Nat. Biotechnol.* 17, 533-561), và trong đơn PCT số PCT/US2004/022605; tất cả các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ có thể được sử dụng trong thực hành sáng chế, mà không cần thử nghiệm bất thường. Các tài liệu khác được trích dẫn và được kết hợp vào bản mô tả này cũng có thể được tham khảo về các phương pháp xác định epitop của chất kháng nguyên hoặc kháng nguyên và từ đó, các phân tử axit nucleic mã hóa các epitop này.

Sáng chế còn đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin ổn định được sấy thăng hoa chứa, ví dụ, virus gây bệnh Newcastle, mà bao gồm bước đông khô huyền phù hoặc dung dịch được làm ổn định được tạo ra bởi virus sống giảm độc lực là huyền phù hoặc dung dịch virus gây bệnh Newcastle, được trộn với chất làm ổn định theo sáng chế và rượu đường theo sáng chế.

“Sấy thăng hoa” hoặc “đông khô” được dùng để chỉ quy trình mà nhờ đó huyền phù được làm đông, sau đó, nước được loại bỏ bằng cách thăng hoa ở áp suất thấp. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “thăng hoa” được dùng để chỉ sự thay đổi về các đặc tính vật lý của chế phẩm, trong đó chế phẩm thay đổi trực tiếp từ trạng thái rắn sang trạng thái khí mà không trở nên lỏng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “trị số T_g” được định nghĩa là nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh, tương ứng với nhiệt độ mà thấp hơn nó chế phẩm đã được làm đông trở thành thủy tinh.

Quy trình sấy thăng hoa huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên theo sáng chế có thể bao gồm các bước: (a) cho huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên tiếp xúc với chất làm ổn định theo sáng chế, nhờ đó tạo ra huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên đã được làm ổn định; (b) làm lạnh, ở áp suất khí quyển, huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên đã được làm ổn định đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng trị số T_g của huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên đã được làm ổn định; (c) làm khô huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên đã được làm ổn định (tức là bước làm mất nước sơ cấp hoặc thăng hoa) bằng cách thăng hoa đá ở áp suất thấp; và (d) loại bỏ nước dư còn lại (tức là bước làm khô thứ cấp hoặc tách hấp thụ) bằng cách giảm áp suất hơn nữa và tăng nhiệt độ của huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên đã được làm ổn định.

Bước làm lạnh (b) có thể xảy ra ở nhiệt độ nhỏ hơn khoảng -40°C (bước làm đông nước). Việc làm khô huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên đã được làm ổn định bằng cách thăng hoa đá ở áp suất thấp (c) có thể xảy ra ở, ví dụ, áp suất thấp hơn hoặc tương đương với khoảng 200 μbar (20 Pa), còn việc làm giảm áp suất hơn nữa có thể xảy ra ở áp suất thấp hơn hoặc tương đương với khoảng 100 μbar (10 Pa). Cuối cùng, nhiệt độ của huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên đã được làm ổn định trong quá trình loại nước dư còn lại (d) xảy ra ở, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C .

Quy trình sấy thăng hoa cũng có thể được thực hiện với huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên chứa virut gây bệnh Newcastle sống giảm độc lực và ít nhất một thành phần kháng nguyên có hoạt tính thu được từ mầm bệnh không phải là paramyxovirut, mà được trộn với chất làm ổn định theo sáng chế để thu được chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc vaccin đa giá đã được làm ổn định đã được sấy thăng hoa.

Hàm lượng ẩm của nguyên liệu đã được sấy thăng hoa có thể nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% (khối lượng/khối lượng - kl/kl), tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,5% đến 3% kl/kl, và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1,0% đến 2,6% kl/kl.

Mỗi bước, bao gồm làm đông nước, và loại bỏ nó trong quá trình làm mất nước sơ cấp và thứ cấp, làm cho các thành phần sinh học, như mầm bệnh, trong huyền phù hoặc dung dịch có tính kháng nguyên theo sáng chế số cơ học, vật lý và hóa sinh, mà có thể có tác dụng bất lợi về cấu trúc, hình thức, độ ổn định, tính kháng nguyên, khả năng gây nhiễm và khả năng sống của mầm bệnh hoặc các thành phần sinh học.

Các chất làm ổn định theo sáng chế cho phép làm ổn định tốt các mầm bệnh sống giảm độc lực như paramyxovirut ở loài chó, và duy trì khả năng gây nhiễm của, cụ thể là, CDV và cPi2 trong quá trình sấy thăng hoa và trong quá trình bảo quản. Độ ổn định có thể tính được bằng mức độ chênh lệch giữa hiệu giá khả năng gây nhiễm trước bước sấy thăng hoa, và hiệu giá khả năng gây nhiễm sau 12 tháng bảo quản chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin đã được làm ổn định đã được sấy thăng hoa ở nhiệt độ 4°C. Có lợi nếu độ ổn định tốt có thể bao gồm mức độ chênh lệch chỉ là 1,2 log₁₀, và tốt hơn nếu chỉ là 1,0 log₁₀. Các phương pháp xác định hiệu giá khả năng gây nhiễm là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Một số phương pháp xác định hiệu giá khả năng gây nhiễm được mô tả trong phần ví dụ trong bản mô tả này. Ngoài ra, độ ổn định có thể được ước lượng bằng cách khớp hiệu giá log₁₀ và các thời điểm đo hiệu giá trong giai đoạn bảo quản bằng cách sử dụng việc tính toán và/hoặc các thuật toán hồi quy tuyến tính.

Hơn nữa, các chất làm ổn định theo sáng chế cho phép viên đã được sấy thăng hoa có mặt tốt, nói cách khác, có dạng cân đối và màu đồng đều. Dạng không cân đối có thể được đặc trưng bởi sự có mặt của tất cả hoặc một phần của viên bị dính vào đáy của vật chứa và giữ yên sau khi lật lên và trượt (mặt bị dính). Ngoài ra, viên có dạng cuộn (mặt cuộn), hoặc tách viên thành hai phần, theo mặt nằm ngang (mặt tách đôi), hoặc viên có mặt kem bột với các lỗ không đều (mặt rỗ), hoặc viên có mặt bột trong vật chứa (mặt bánh ngọt) có dạng không cân đối và không được chấp nhận.

Chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin đã được sấy thăng hoa đã được làm ổn định bằng cách sử dụng chất làm ổn định theo sáng chế và thu được bằng quy trình sấy thăng hoa được mô tả trên đây được bao gồm trong sáng chế.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề xuất kit bao gồm vật chứa thứ nhất chứa chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin đã được làm ổn định đã được sấy thăng hoa theo sáng chế, và vật chứa thứ hai chứa chất pha loãng.

Để sử dụng và dùng nó cho đối tượng, chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin đã được làm ổn định đã được sấy thăng hoa có thể được hoàn nguyên bằng cách hydrat hóa lại bằng chất pha loãng. Chất pha loãng thường là nước, như nước khử khoáng hoặc nước cất, nhưng cũng có thể bao gồm các dung dịch hoặc các dung dịch đệm sinh lý đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin đã được hoàn nguyên dùng ngay có thể được dùng cho động vật bằng cách tiêm qua đường ngoài đường tiêu hóa hoặc đường niêm mạc, hoặc tốt hơn là bằng cách dùng qua đường miệng hoặc mắt bằng cách phun. Tuy nhiên, việc dùng chế phẩm có tính kháng nguyên hoặc chế phẩm vaccin đã được hoàn nguyên dùng ngay này cũng có thể bao gồm dùng trong mũi, dán trên da hoặc tại chỗ.

Các ví dụ sau minh họa việc bào chế và hiệu lực của chế phẩm vaccin theo sáng chế khi được sử dụng để gây miễn dịch cho đối tượng chống các bệnh nhiễm trùng khác nhau. Việc đánh giá độ ổn định bằng cách phân tích hiệu giá của dạng viên được sấy thăng hoa được nén đối với các công thức vaccin khác nhau cũng được thể hiện. Việc sản xuất chế phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo hướng dẫn trong US 2003/0026813 và WO 01/13896, mà được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này.

Các ví dụ được thể hiện để minh họa và giải thích thêm sáng chế và không được coi là giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Trừ khi có chỉ dẫn khác trong các ví dụ và ở đâu đó nữa trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, tất cả các phần và tỷ lệ phần trăm là tính theo khối lượng. Nhiệt độ là độ bách phân.

Nghiên cứu độ ổn định

Tác dụng của manitol lên độ ổn định của chế phẩm vaccin cũng được nghiên cứu. Sáu công thức khác nhau được tạo ra như được mô tả trong Bảng 1, để thể hiện rằng chất kiểm soát bột (manitol) không có ảnh hưởng xấu bất kỳ lên độ ổn định của các công thức ở các khoảng thời gian 6 tháng và 9 tháng. Viên được bào chế từ các công thức này được bảo quản ở khoảng 5°C trong vỉ nhôm chuẩn được hàn kín trong khoảng thời gian trước khi được hoàn nguyên trong chất pha loãng và hiệu giá được đo. Việc xác định hiệu giá virus của các vaccin được sấy thăng hoa được thực hiện bằng cách tính hiệu giá trung bình của ba lần đo hiệu giá được lặp lại trên cùng một vaccin. Các kết quả hiệu giá được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 1:

	Công thức 1	Công thức 2	Công thức 3	Công thức 4	Công thức 5	Công thức 6
Công thức cho 100 kg						
Kháng nguyên và chất làm ổn định được sấy thăng hoa	30,00 kg	35,00 kg	33,00 kg	40,00 kg	25,00 kg	35,00 kg
Natri bicacbonat	41,02 kg	28,92 kg	39,25 kg	19,50 kg	43,97 kg	28,92 kg
Manitol	0	15,00 kg	0	26,00 kg	0	15,00 kg
Axit xitric khan	28,48 kg	20,08 kg	27,25 kg	13,50 kg	30,53 kg	20,08 kg
Magie stearat	0,50 kg	1,00 kg	0,50 kg	1,00 kg	0,50 kg	1,00 kg
Các đặc điểm của viên						
Đường kính	12 mm	12mm	15 mm	15mm	12 mm	12mm
Độ cứng	70 - 200 N	70 - 200 N	70 - 200 N	70 - 200 N	70 -200 N	70 -200 N
Khối lượng (g)	0,74 - 0,90	0,63- 0,77	1,10 – 1,34	0,90 – 1,10	0,74 – 0,90	0,527 – 0,645
Độ dày (mm)	4,5 – 4,9	< 5	4,5 – 4,9	< 5	4,5 – 4,9	3,5 – 3,9

Bảng 2 - Các kết quả hiệu giá:

Công thức #	Kháng nguyên	Chất làm ổn định	Hiệu giá trung bình (0 tháng)	Hiệu giá trung bình (3 tháng)	Hiệu giá trung bình (6 tháng)	Hiệu giá trung bình (9 tháng)
1	Virus gây bệnh Newcastle chủng VG/GA	Sản phẩm thủy phân protein Kali glutamat Albumin loài bò	9,4	9,0	9,0	9,1
2	Virus gây bệnh Newcastle chủng VG/GA	Sản phẩm thủy phân protein Kali glutamat Albumin loài bò	9,5	9,3	9,2	9,4
3	Virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng CR88121	Sản phẩm thủy phân protein	7,6	7,1	7,3	7,0
4	Virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng CR88121	Sản phẩm thủy phân protein	7,9	7,8	7,8	7,8
5	Virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng H120	Sản phẩm thủy phân protein	9,4	7,1	7,4	-
6	Virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng H120	Sản phẩm thủy phân protein	7,5	7,6	7,7	-

Đơn vị của hiệu giá: Log₁₀ DIC₅₀/cp

Các kết quả cho thấy độ ổn định rất tốt của các công thức chứa manitol trong thời gian bảo quản dài ở nhiệt độ 5°C.

Nghiên cứu kiểm soát bọt

a) Các nồng độ của chất kiểm soát bọt:

Ba công thức được tạo ra như được thể hiện trong bảng 3 để kiểm tra tác dụng của lượng chất kiểm soát bọt lên việc làm giảm tạo bọt cần giải quyết. Các công thức này được dập viên bằng cách sử dụng các biện pháp thông thường để bào chế viên sủi bọt. Các viên được trộn trong nước ở nhiệt độ trong phòng và việc tạo bọt được đo ở đỉnh tạo bọt. Natri bicacbonat và axit xitric tác động như chất sủi bọt để giúp trộn chế phẩm trong nước. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 1 cho thấy rằng công thức II (chứa 15% manitol), và công thức III, (chứa 33% manitol), có ít bọt tạo ra hơn so với công thức I (đối chứng chứa 0% manitol). Điều này thể hiện sự giảm tạo bọt do lượng manitol trong chế phẩm tăng.

Bảng 3:

Chế phẩm	Công thức I	Công thức II	Công thức III
Giả dược và Chất làm ổn định	33%	33%	33%
Natri bicacbonat và axit xitric khan	66%	51%	33%
Manitol	0%	15%	33%
Magie stearat	1%	1%	1%

b) Kiểm tra tác dụng của manitol trong các chế phẩm vacxin khác nhau:

Sáu chế phẩm vacxin được bào chế như được thể hiện trong bảng 4. Các chế phẩm này được dập viên bằng cách sử dụng các biện pháp thông thường để bào chế viên sủi bọt. Các viên được trộn trong nước ở nhiệt độ trong phòng và việc tạo bọt được đo ở đỉnh tạo bọt. Natri bicacbonat và axit xitric tác động như chất sủi bọt để giúp trộn chế phẩm trong nước. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 2 cho thấy rằng công thức B (chứa 15% manitol) có ít bọt hơn khoảng 50% so với công thức A (chứa 0% manitol). Fig. 3 thể hiện rằng công thức D (chứa 15% manitol) có ít bọt hơn khoảng 60% so với công thức C (chứa 0% manitol). Fig. 4 thể hiện rằng công thức E (chứa 26% manitol) có ít bọt hơn khoảng 80% so với công thức F (chứa 0% manitol).

Bảng 4:

Chế phẩm	Công thức A	Công thức B	Công thức C	Công thức D	Công thức E	Công thức F
Kháng nguyên và chất làm ổn định được sấy thăng hoa	Virut gây bệnh Newcastle chủng VG/GA (30%)	Virut gây bệnh Newcastle chủng VG/GA (35%)	Virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng H120 (25%)	Virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng H120 (35%)	Virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng CR88121 (40%)	Virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm chủng CR88121 (33%)
Natri bicacbonat Axit xitric khan	69%	49%	74%	49%	33%	66%
Manitol	0%	15%	0%	15%	26%	0%
Magie stearat	1%	1%	1%	1%	1%	1%

Mặc dù các phương án được ưu tiên của sáng chế đã được mô tả chi tiết, cần phải hiểu rằng sáng chế được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo không chỉ giới hạn ở các chi tiết cụ thể được nêu trong phần mô tả trên do có thể có nhiều biến thể hiển nhiên của chúng mà không vượt quá ý tưởng hoặc phạm vi của sáng chế.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm vaccin ổn định chứa:

- i) ít nhất một thành phần kháng nguyên khan chứa chất làm ổn định để tạo bọt khi chế phẩm này được trộn với chất pha loãng lỏng; và
- ii) lượng có hiệu quả của chất kiểm soát bọt là rượu đường, và
- iii) chất sủi bọt,

trong đó:

lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 25% đến 40% khối lượng chế phẩm,

thành phần kháng nguyên là virus gây bệnh Newcastle, virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm, virus gây bệnh đậu gà, virus gây bệnh viêm não tùy ở loài chim, virus gây bệnh Marek, nấm *trichophyton verrucosum*, paramyxovirus ở loài chim, *mycobacterium paratuberculosis*, virus meleagrid ecpet, virus orf, hoặc virus gây bệnh đậu cừu và khi hòa tan chế phẩm này, chất sủi bọt phản ứng và khí được tạo ra *in situ*.

2. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1, trong đó thành phần kháng nguyên khan này được làm đông khô hoặc được sấy khô.

3. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1, trong đó chế phẩm vaccin được nén thành viên.

4. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1, trong đó chất làm ổn định là một hoặc nhiều axit amin hoặc các muối của chúng, protein hoặc các muối của chúng, albumin, gelatin, hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 4, trong đó chất làm ổn định là albumin.

6. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1, trong đó thành phần kháng nguyên là virus gây bệnh Newcastle hoặc virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm.

7. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 6, trong đó virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm là chủng virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm CR88121 hoặc chủng virus gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm H120 hoặc trong đó virus gây bệnh Newcastle là chủng virus gây bệnh Newcastle VG/GA.

8. Chế phẩm vaccin ổn định chứa:

- i) ít nhất một thành phần kháng nguyên khan chứa chất làm ổn định để tạo bọt khi chế phẩm này được trộn với chất pha loãng lỏng;
- ii) lượng có hiệu quả của chất kiểm soát bọt là rượu đường, và
- iii) chất sủi bọt,

trong đó:

lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 25% đến 40% khối lượng chế phẩm và

khi hòa tan chế phẩm này, chất sủi bọt phản ứng và khí được tạo ra *in situ*.

9. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 8, trong đó thành phần kháng nguyên là virut gây bệnh Newcastle, virut gây bệnh viêm phế quản truyền nhiễm, virut gây bệnh đậu gà, virut gây bệnh viêm não tùy ở loài chim, virut gây bệnh Marek, nấm *trichophyton verrucosum*, paramyxovirut ở loài chim, *mycobacterium paratuberculosis*, virut meleagrid ecpet, virut orf, hoặc virut gây bệnh đậu cừu.
10. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 8, trong đó chất làm hòa tan là cặp chất sủi bọt.
11. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 10, trong đó cặp chất sủi bọt là muối và axit.
12. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 33% đến 40% khối lượng chế phẩm.
13. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 26% đến 35% khối lượng chế phẩm.
14. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó lượng có hiệu quả của rượu đường nằm trong khoảng từ 25% đến 33% khối lượng chế phẩm.
15. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 2, trong đó thành phần kháng nguyên được làm đông khô chiếm lượng tối đa 90% khối lượng chế phẩm.
16. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 2, trong đó thành phần kháng nguyên được làm đông khô chiếm lượng tối đa 80% khối lượng chế phẩm.
17. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 8, trong đó chế phẩm này được đặc trưng bởi sự hòa tan hoàn toàn của chế phẩm trong chất pha loãng trong thời gian từ 60 đến 700 giây khi tiếp xúc với chất pha loãng.
18. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó chế phẩm này được đặc trưng bởi sự giảm mức độ tạo bọt của chế phẩm khi tiếp xúc với chất pha loãng so với mức độ tạo bọt của chế phẩm này khi tiếp xúc với chất pha loãng khi không có rượu đường.
19. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó rượu đường là xylitol, manitol, sorbitol, hoặc hỗn hợp của chúng.
20. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó rượu đường là manitol.
21. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 8, trong đó chế phẩm này có độ bở nhỏ hơn khoảng 2%.
22. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8 trong đó thành phần kháng nguyên là virut sống và chế phẩm này còn chứa kháng thể trung hòa chống virut sống này.

23. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó chế phẩm này là ổn định ở nhiệt độ 5°C trong điều kiện khan trong thời gian ít nhất 9 tháng.
24. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó chế phẩm này chứa (i) manitol với lượng vào khoảng 25%, 26%, 33% hoặc 40% khối lượng chế phẩm, (ii) natri bicacbonat và axit xitric với lượng vào khoảng 33%, 49%, hoặc 51% khối lượng chế phẩm, và (iii) magie stearat với lượng vào khoảng 1% khối lượng chế phẩm.
25. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó khí được tạo ra *in situ* là dioxit cacbon.
26. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 1 hoặc 8, trong đó chất sủi bọt là hợp chất cacbonat.
27. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 26, trong đó cacbonat này là natri cacbonat, natri bicacbonat, glyxin cacbonat, kali cacbonat, kali bicacbonat, kali dihydroxitrat, hoặc canxi cacbonat.
28. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 27, trong đó cacbonat là natri bicacbonat.
29. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 26, trong đó chất sủi bọt bao gồm thành phần axit.
30. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 27, trong đó chất sủi bọt bao gồm thành phần axit, và thành phần axit là axit xitric, axit adipic, axit tartric, axit maleic, axit boric, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, axit metoxybenzoic, axit mandelic, axit malonic, axit lactic, axit pyruvic, axit glutaric, axit aspartic, axit clohydric, axit oxalic, axit salicylic, axit succinic, và axit axetic.
31. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 28, trong đó chất sủi bọt bao gồm thành phần axit, và thành phần axit này là axit xitric.
32. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 25, trong đó axit cacbonic còn được tạo ra *in situ* khi hòa tan chế phẩm này.
33. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 30, trong đó rượu đường là xylitol, manitol, sorbitol, hoặc hỗn hợp của chúng.
34. Chế phẩm vaccin ổn định theo điểm 31, trong đó rượu đường là manitol.

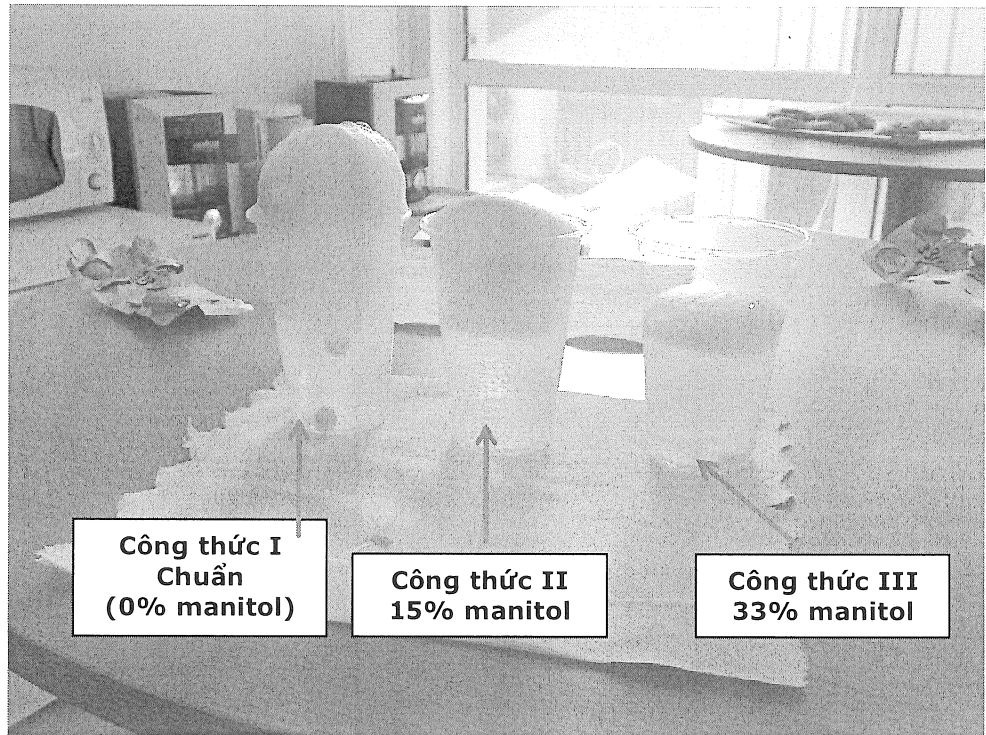


FIG. 1

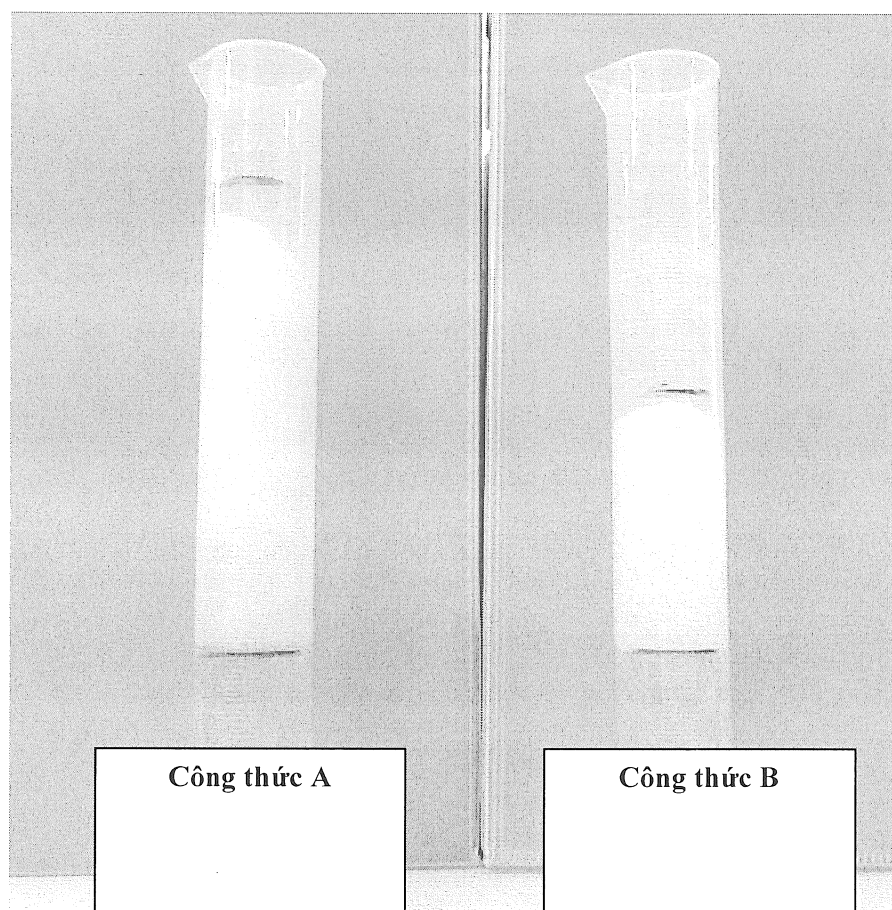


FIG. 2

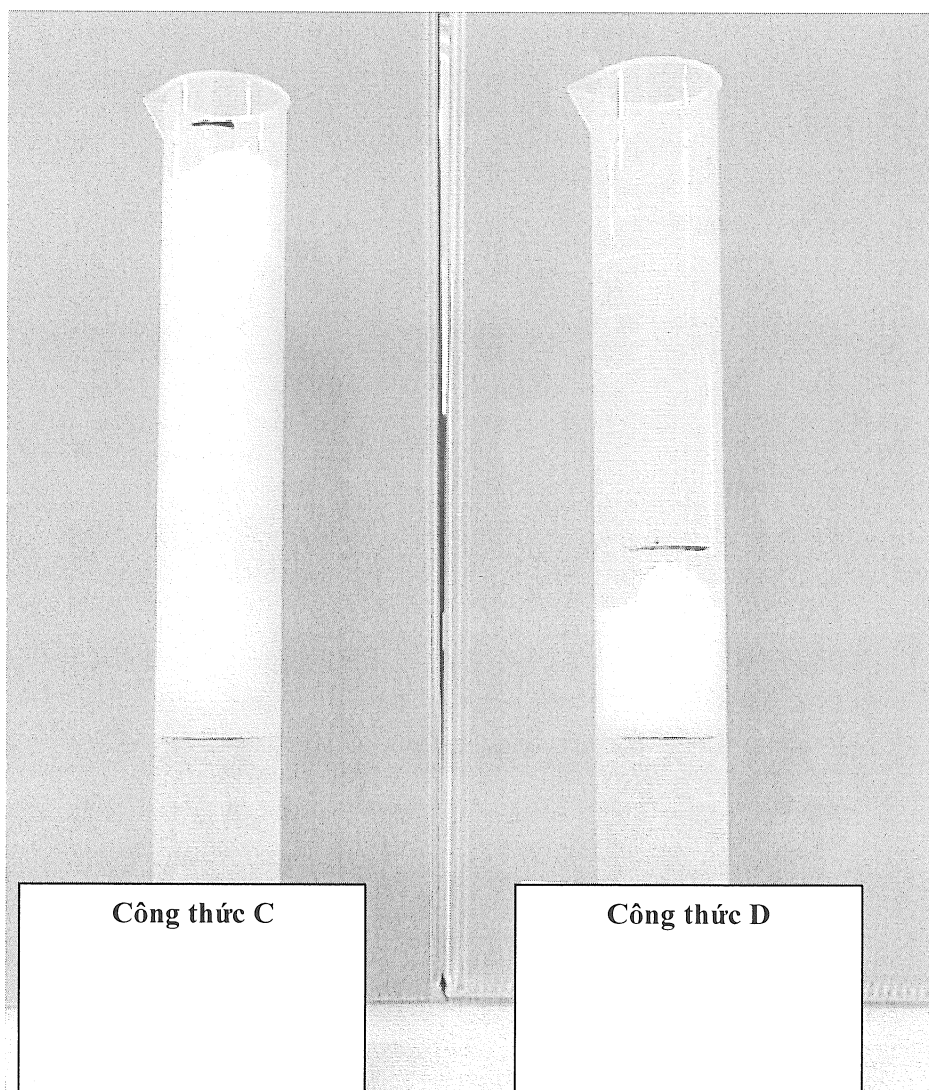


FIG. 3

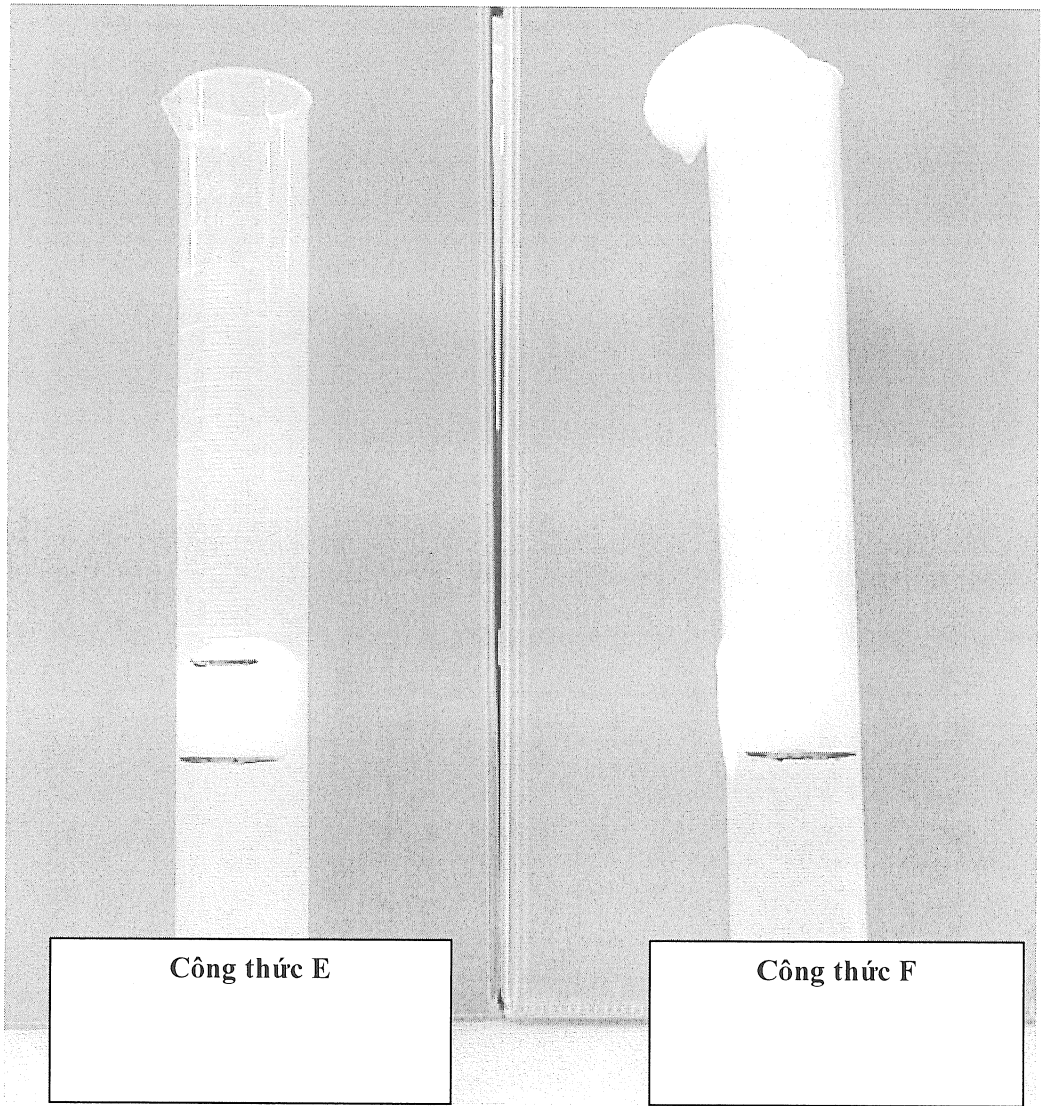


FIG. 4