



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

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



1-0037967

(51)⁷ A61K 9/08; A61K 39/395; A61K 47/10; (13) B
A61K 47/26; A61K 9/00; A61K 39/00;
A61K 47/14

(21) 1-2018-05650

(22) 28/06/2017

(86) PCT/KR2017/006855 28/06/2017

(87) WO2018/004260 04/01/2018

(30) 10-2016-0083039 30/06/2016 KR

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/03/2019 372A

(73) CELLTRION INC. (KR)

23, Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon 22014, Republic of Korea

(72) LEE, Joon Won (KR); HAN, Won Yong (KR); KIM, Su Jung (KR); OH, Jun Seok (KR); KIM, So Young (KR); HONG, Su Hyeon (KR); SHIN, Yeon Kyeong (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LÔNG ỔN ĐỊNH, ỚNG TIÊM VÀ BỘ BƠM TIÊM TỰ ĐỘNG CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng lông ổn định, ống tiêm và bộ bơm tiêm tự động chứa dược phẩm này. Trong đó, dược phẩm dạng lông ổn định bao gồm: kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; chất hoạt động bề mặt; đường hoặc dẫn xuất của nó; và đệm. Dược phẩm dạng lông ổn định theo sáng chế có độ nhớt thấp trong khi chứa hàm lượng kháng thể cao, có độ ổn định bảo quản lâu dài tốt trên cơ sở độ ổn định tốt dưới điều kiện tăng tốc và điều kiện khắc nghiệt, và có thể được sử dụng để tiêm dưới da.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng lỏng ổn định, ống tiêm và bộ bơm tiêm tự động chứa dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Yếu tố hoại tử khối u- α (TNF- α) là protein truyền tín hiệu tế bào (xytokin) có liên quan đến viêm hệ thống và là một xytokin làm trung gian cho phản ứng giai đoạn cấp tính. TNF- α liên quan đến nhiều bệnh và rối loạn khác nhau, bao gồm nhiễm trùng máu, nhiễm trùng, bệnh tự miễn và thải ghép. TNF- α kích thích phản ứng miễn dịch và gây ra nhiều vấn đề lâm sàng liên quan đến các bất thường tự miễn như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn của người lớn, bệnh Crohn của trẻ em, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến và các bệnh tương tự khác. Những bất thường như vậy có thể được điều trị bằng thuốc ức chế TNF- α .

Infliximab là loại kháng thể đơn dòng ghép có thể hoạt động dưới dạng chất ức chế TNF- α . Các dược phẩm thông thường có chứa kháng thể này được sản xuất dưới dạng bột đông khô, được hoàn nguyên, pha loãng và tiêm tĩnh mạch sử dụng một chế độ liều lượng được xác định theo từng bệnh.

Cụ thể, nhãn Remicade là dược phẩm dạng đông khô có chứa infliximab, sucroza, polysorbat 80 và natri phosphat. Đối với tiêm tĩnh mạch, dược phẩm được hoàn nguyên bằng cách hòa nước tiêm với dược phẩm dạng đông khô, rồi hòa loãng dược phẩm đã hoàn nguyên bằng nước muối tiêm có chứa natri clorua.

Tuy nhiên, cách sử dụng dược phẩm thông thường như được mô tả trên đây (đông khô $\rightarrow$ hoàn nguyên $\rightarrow$ pha loãng $\rightarrow$ tiêm tĩnh mạch) có hạn chế là gây tốn kém, phức tạp và gây khó chịu cho bệnh nhân do sử dụng thường xuyên và phản ứng phụ, và chỉ người được đào tạo y tế mới sử dụng được.

Adalimumab cũng là loại kháng thể đơn dòng người có thể hoạt động dưới dạng chất ức chế TNF- α . Dược phẩm với nhãn Humira là dược phẩm dạng lỏng chứa adalimumab. Hơn nữa, đơn sáng chế có số công bố tại Hàn Quốc 10-2014-0134689 đề xuất dược phẩm dạng lỏng bao gồm adalimumab, natri phosphat, natri xitrat, axit xitric, manitol, natri clorua và polysorbat 80 (ví dụ 1), và dược phẩm dạng lỏng cải tiến bao gồm adalimumab, natri phosphat, natri xitrat, axit xitric, manitol, arginin, natri clorua và polysorbat 80 (Ví dụ 2).

Tuy nhiên, trong trường hợp các dược phẩm dạng lỏng được mô tả ở trên có chứa NaCl hoặc KCl làm tác nhân đẳng trương, các vấn đề như kết tủa và keo hóa có thể phát sinh, và khi nồng độ kháng thể thấp đến khoảng 50 mg/ml, tần suất sử dụng và chu kỳ sử dụng có thể bị giới hạn.

Theo đó, yêu cầu đặt ra là cần phải có dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể khắc phục được các hạn chế của các dược phẩm lỏng thông thường được mô tả trên đây và có chứa kháng thể, cụ thể là infliximab, làm chất ức chế TNF- α .

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất dược phẩm dạng lỏng ổn định có độ nhớt thấp trong khi có chứa hàm lượng kháng thể cao.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm dạng lỏng có độ ổn định bảo quản lâu dài tốt trên cơ sở độ ổn định tốt trong điều kiện tăng tốc và điều kiện khắc nghiệt.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể được tiêm dưới da.

Dược phẩm dạng lỏng ổn định theo phương án thực hiện của sáng chế bao gồm: (A) kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; (B) chất hoạt động bề mặt; (C) đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) đệm.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể (A) có thể bao gồm kháng thể liên kết với TNF- α .

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể (A) có thể bao gồm infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể (A) có thể bao gồm kháng thể đơn dòng IgG ghép chuột-người.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) có thể bao gồm: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm miền CDR1 chứa trình tự của SEQ ID số 1, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 2, và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 3; và vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 4, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 5 và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 6.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) của nó có thể bao gồm: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 7; và vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 8.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể (A) có thể bao gồm: chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 9; và chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 10.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) của nó có thể chiếm hàm lượng 10-200 mg/ml.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, chất hoạt động bề mặt (B) có thể bao gồm polysorbat, poloxame, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, chất hoạt động bề mặt (B) có thể bao gồm polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80 hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, chất hoạt động bề mặt (B) có thể chứa polysorbat 80.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, chất hoạt động bề mặt (B) có thể chiếm hàm lượng 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích).

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đường (C) có thể bao gồm monosacarit, disacarit, oligosacarit, polysacarit, hoặc hỗn hợp của chúng, và dẫn xuất của đường (C) có thể bao gồm rượu đường, axit đường hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đường hoặc dẫn xuất (C) của nó có thể bao gồm sorbitol, manitol, trehaloza, sucroza hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đường hoặc dẫn xuất (C) của nó có thể chiếm hàm lượng 1-10% (trọng lượng/thể tích).

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đệm (D) có thể bao gồm axetat hoặc histidin.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đệm (D) có thể có nồng độ 1-50 mM.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể có độ pH 4,0-5,5.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể không chứa axit aspartic, lysin, arginin hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể không chứa NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể không chứa chất tạo chelat.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể có độ nhớt 0,5-10 cp khi được đo sau 1 tháng bảo quản ở 40±2°C, hoặc độ nhớt 0,5-5 cp khi được đo sau 6 tháng bảo quản ở 5±3°C.

Dược phẩm dạng lỏng ổn định theo phương án thực hiện của sáng chế có thể bao gồm: (A) kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 1, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 2, và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 3; và vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 4, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 5 và miền

CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 6; (B) chất hoạt động bề mặt; (C) đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) đệm bao gồm axetat hoặc histidin.

Dược phẩm dạng lỏng ổn định theo phương án thực hiện của sáng chế có thể bao gồm: (A) 90-145 mg/ml kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, có vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 1, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 2, và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 3; và vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 4, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 5 và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 6; (B) 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích) chất hoạt động bề mặt; (C) 1-10% (trọng lượng/thể tích) đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) 1-50 mM đệm bao gồm axetat hoặc histidin.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể dùng để tiêm dưới da.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không cần trải qua bước hoàn nguyên, bước pha loãng, hoặc cả hai, trước khi sử dụng.

Ống tiêm nạp đầy sẵn theo phương án thực hiện của sáng chế được nạp đầy dược phẩm dược phẩm lỏng ổn định.

Bộ bơm tiêm tự động theo phương án thực hiện của sáng chế bao gồm ống tiêm nạp đầy sẵn trong đó.

Dược phẩm lỏng ổn định theo sáng chế có độ nhớt thấp trong khi chứa hàm lượng kháng thể cao, có độ ổn định bảo quản lâu dài tốt trên cơ sở độ ổn định tốt trong điều kiện tăng tốc và điều kiện khắc nghiệt, và có thể tiêm dưới da.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm dạng lỏng ổn định

Dược phẩm dạng lỏng ổn định theo sáng chế bao gồm: (A) kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; (B) chất hoạt động bề mặt; (C) đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) đệm.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không” có nghĩa là được phẩm hoàn toàn không chứa thành phần tương ứng. Ngoài ra, thuật ngữ này có nghĩa là được phẩm cơ bản không chứa thành phần tương ứng, có chứa thành phần tương ứng với lượng không ảnh hưởng đến sự hoạt động của kháng thể và độ ổn định và độ nhớt của được phẩm dạng lỏng. Cụ thể là, thuật ngữ có nghĩa là được phẩm chứa thành phần tương ứng với lượng 0-1% (trọng lượng/thể tích - trọng lượng/thể tích), 0-1 phần triệu (ppm) (trọng lượng/thể tích), hoặc 0-1 phần tỷ (ppb) (trọng lượng/thể tích), so với trọng lượng tổng số của được phẩm dạng lỏng.

(A) Kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó

Thuật ngữ “kháng thể” dùng để chỉ các phân tử globulin miễn dịch bao gồm bốn chuỗi polypeptit, hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ được liên kết với nhau nhờ các liên kết disulfua. Các kháng thể xuất hiện tự nhiên khác có cấu trúc thay đổi, cụ thể như, kháng thể camelid, cũng nằm trong phạm vi định nghĩa này. Mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng và một vùng hằng định của chuỗi nặng. Vùng hằng định của chuỗi nặng bao gồm ba miền (CH1, CH2 và CH3). Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và vùng hằng định của chuỗi nhẹ. Vùng hằng định của chuỗi nhẹ bao gồm một miền (CL). Vùng biến đổi của chuỗi nặng và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có thể được chia nhỏ thành vùng siêu biến, vùng kết hợp với kháng nguyên bổ sung (CDR), xen kẽ giữa hai vùng trên là vùng bảo thủ hơn được gọi là vùng khung (FR). Mỗi vùng biến đổi của chuỗi nặng và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cùng carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, được phẩm có thể bao gồm kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm: kháng thể đa dòng, kháng thể đơn dòng, kháng thể tái tổ hợp, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể lai, kháng thể ghép, kháng thể nhân hóa hoặc một đoạn của chúng. Thuật ngữ “kháng thể ghép” dùng để chỉ kháng thể bao gồm các trình tự vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ một loài và các trình tự vùng hằng định của có nguồn gốc một loài khác. Theo phương án thực hiện của sáng chế, được phẩm có thể bao gồm kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm: kháng thể đơn dòng IgG ghép chuột-người. Kháng thể đơn dòng IgG ghép chuột-người bao gồm các

vùng biến đổi của của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ chuột và các vùng hằng định của của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ người được liên kết với nhau. Kháng thể đơn dòng IgG ghép chuột-người có thể được tạo ra theo phương pháp đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Cụ thể là, infliximab có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong sáng chế Mỹ số 6.284.471.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể bao gồm kháng thể liên kết với TNF- α hoặc quyết định kháng nguyên (epitop) của TNF- α . Kháng thể liên kết với TNF- α hoặc epitop của TNF- α có thể bao gồm infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể có thể bao gồm infliximab.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) có thể bao gồm: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của trình tự định danh (SEQ ID) số 1, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 2, và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 3; và vùng biến dạng chuỗi nặng bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 4, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 5 và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 6.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) của nó có thể bao gồm: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 7; và vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa chuỗi axit amin của SEQ ID số 8.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) của nó có thể bao gồm: chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID số 9; và chuỗi nặng có chuỗi axit amin của SEQ ID số 10.

Nồng độ của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể được kiểm soát trong phạm vi không ảnh hưởng xấu đến độ ổn định và độ nhớt của dược phẩm ổn định theo sáng chế. Theo phương án thực hiện của sáng chế, nồng độ của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể là 10-200 mg/ml. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, nồng độ của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có

thể là 50-200 mg/ml. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, nồng độ của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể là 80-150 mg/ml. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, nồng độ của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể là 90-145 mg/ml. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, nồng độ của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể là 110-130 mg/ml. Nếu nồng độ của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên nằm trong phạm vi được mô tả ở trên, hàm lượng cao kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể làm tăng mức độ tự do của liều và chu kỳ điều trị, và dược phẩm có thể thể hiện sự ổn định lâu dài tốt và độ nhớt thấp.

(B) Chất hoạt động bề mặt

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm, nhưng không giới hạn, polyoxyetylen este sorbitan axit béo (cụ thể như: polysorbat), polyoxyetylen alkyl ete (cụ thể như: Brij), alkylphenyl polyoxyetylen (cụ thể như: Triton-X), các chất đồng trùng hợp polyoxyetylen-polyoxypropylen (cụ thể như, Poloxame, Pluronic), natri dodecyl sulfat (SDS), và các loại tương tự.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm polyoxyetylen este sorbitan axit béo (polysorbat). Polysorbat có thể bao gồm polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80 hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án thực hiện của sáng chế, polysorbat có thể bao gồm polysorbat 20, polysorbat 80 hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, polysorbat có thể bao gồm polysorbat 80.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, nồng độ chất hoạt động bề mặt có thể được kiểm soát tùy ý trong phạm vi không ảnh hưởng xấu đến độ ổn định và độ nhớt của dược phẩm dạng lỏng ổn định theo sáng chế. Cụ thể là, nồng độ chất hoạt động bề mặt có thể là 0,001-5% (trọng lượng/thể tích), 0,01-1% (trọng lượng/thể tích), hoặc 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích). Nếu nồng độ của chất hoạt động bề mặt nằm trong phạm vi được mô tả ở trên, thì thành phần dược phẩm có thể thể hiện độ ổn định lâu dài tốt và độ nhớt thấp.

(C) Đường hoặc dẫn xuất của nó

Đường có thể bao gồm monosacarit, disacarit, oligosacarit, polysacarit, hoặc một hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn. Ví dụ về monosacarit bao gồm, nhưng không giới hạn, glucoza, fructoza, galactoza và các loại tương tự. Ví dụ về disacarit bao gồm, nhưng không giới hạn, sucroza, lactoza, maltoza, trehaloza và các loại tương tự. Ví dụ về oligosacarit bao gồm, nhưng không giới hạn, fructooligosacarit, galactooligosacarit, mannanoligosacarit, và các loại tương tự. Ví dụ về polysacarit bao gồm, nhưng không giới hạn, tinh bột, glycogen, xenluloza, chitin, pectin và các loại tương tự.

Các dẫn xuất đường có thể bao gồm rượu đường, axit đường hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ về rượu đường bao gồm, nhưng không giới hạn, glyxerol, erythritol, threitol, arabitol, xylitol, ribitol, manitol, sorbitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotriitol, maltotetraitol, polyglycitol và các loại tương tự. Ví dụ về axit đường bao gồm, nhưng không giới hạn, axit aldonic (axit glyxeric, v.v...), axit ulosonic (axit neuraminic, v.v...), axit uronic (axit glucuronic, v.v...), axit aldaric (axit tartaric, v.v...), và các loại tương tự.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đường hoặc dẫn xuất của nó (C) có thể bao gồm sorbitol, manitol, trehaloza, sucroza hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại trên.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, nồng độ của đường hoặc dẫn xuất của nó có thể được kiểm soát tùy ý trong phạm vi không ảnh hưởng xấu đến độ ổn định và độ nhớt của dược phẩm dạng lỏng ổn định theo sáng chế. Cụ thể là, nồng độ đường hoặc dẫn xuất của nó có thể là 0,1-30% (trọng lượng/thể tích), 1-20% (trọng lượng/thể tích), hoặc 1-10% (trọng lượng/thể tích). Nếu nồng độ đường hoặc dẫn xuất của nó có thể nằm trong phạm vi này, dược phẩm có thể biểu hiện độ ổn định lâu dài tốt và độ nhớt thấp.

(D) Đệm

Đệm được sử dụng theo sáng chế là chất trung hòa làm giảm thiểu sự thay đổi pH do axit hoặc kiềm. Ví dụ về đệm bao gồm phosphat, axetat, succinat, gluconat, glutamat, xitrat, histidin và các loại tương tự. Theo phương án thực hiện của sáng chế, đệm có thể bao gồm axetat hoặc histidin. Nếu dung dịch đệm bao gồm cả axetat và histidin thì độ ổn định của dược phẩm có thể giảm.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đệm có thể bao gồm axetat. Ví dụ về axetat bao gồm, nhưng không giới hạn, natri axetat, kẽm axetat, nhôm axetat, amoni axetat, kali axetat, và các loại tương tự. Để điều chỉnh pH, đệm có thể bao gồm thêm axit, cụ thể như axit axetic. Để điều chỉnh và ổn định pH, tốt nhất là đệm bao gồm axetat.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, đệm có thể bao gồm histidin. Khi đệm bao gồm histidin, đệm có thể bao gồm muối histidin, cụ thể như, histidin clorua, histidin axetat, histidin phosphat, histidin sulfat, hoặc tương tự. Để điều chỉnh pH, đệm có thể bao gồm axit, cụ thể như, axit clohydric, axit axetic, axit photphoric, axit sulfuric, hoặc các loại tương tự.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa xitrat, phosphat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, nồng độ đệm (hoặc anion của đệm) có thể được kiểm soát tùy ý trong phạm vi không ảnh hưởng xấu đến độ ổn định và độ nhớt của dược phẩm dạng lỏng ổn định của sáng chế. Cụ thể là, nồng độ của đệm hoặc anion của nó có thể là 1-50 mM, 5-30 mM, hoặc 10-25 mM. Nếu nồng độ của chất đệm hoặc anion của nó nằm trong phạm vi này, dược phẩm có thể biểu hiện sự ổn định lâu dài tốt và độ nhớt thấp.

(E) Độ pH

Theo phương án thực hiện của sáng chế, pH của dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể là 4,0-5,5 hoặc 4,7-5,3. Nếu độ pH nằm trong phạm vi này, dược phẩm có thể biểu hiện độ ổn định lâu dài tốt và độ nhớt thấp. Độ pH của dược phẩm có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng đệm. Nói cách khác, nếu dược phẩm chứa hàm lượng đệm nhất định, nó có thể tự duy trì độ pH trong phạm vi được mô tả ở trên mà không cần phải sử dụng tác nhân điều chỉnh pH riêng biệt. Nếu xitrat, phosphat hoặc hỗn hợp của chúng được sử dụng làm đệm, có thể khó duy trì độ pH trong phạm vi được mô tả ở trên. Nếu dược phẩm còn có chứa axit (cụ thể như axit clohydric) hoặc bazơ (cụ thể như natri hydroxit) làm tác nhân điều chỉnh độ pH riêng biệt, thì độ ổn định của kháng thể có thể giảm.

(F) Các thành phần khác

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa axit aspartic, lysin, arginin hoặc hỗn hợp của chúng. Nếu dược phẩm dạng lỏng ổn định có chứa các axit amin này, nó có thể trở nên rắn. Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể chứa một hoặc nhiều axit amin, ngoại trừ ba axit amin được mô tả ở trên. Trong trường hợp này, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể chứa một hoặc nhiều axit amin với lượng 5% (trọng lượng/thể tích) hoặc ít hơn, cụ thể là, 0,001-5% (trọng lượng/thể tích), 0,001-1% (trọng lượng/thể tích), 0,01-5% (trọng lượng/thể tích), 0,01-1% (trọng lượng/thể tích), 0,1-5% (trọng lượng/thể tích), hoặc 0,1-1% (trọng lượng/thể tích).

Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể chứa taurin. Trong trường hợp này, taurin có thể chiếm khoảng 5% (trọng lượng/thể tích) hoặc nhỏ hơn, cụ thể là, 0,001-5% (trọng lượng/thể tích), 0,001-1% (trọng lượng/thể tích), 0,01-5% (trọng lượng/thể tích), 0,01-1% (trọng lượng/thể tích), 0,1-5% (trọng lượng/thể tích), hoặc 0,1-1% (trọng lượng/thể tích).

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ hoặc dạng tương tự như muối kim loại. Nếu dược phẩm dạng lỏng ổn định có chứa các muối kim loại này, sự kết tủa có thể xảy ra, và dược phẩm có thể bị keo hóa và có thể có độ ổn định kém.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa chất tạo chelat (cụ thể như: EDTA). Nếu dược phẩm chứa chất tạo chelat, tỷ lệ oxy hóa của chúng có thể tăng lên.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa chất bảo quản. Ví dụ về chất bảo quản bao gồm octadecyl dimethylbenzyl amoni clorua, hexamethonium clorua, benzalkonium clorua, benzethonium clorua, phenol, rượu butyl, rượu benzyl, alkyl paraben, catechol, resorcinol, xyclohexanol, 3-pentanol, m-cresol và các loại tương tự. Nếu dược phẩm chứa chất bảo quản, chất bảo quản có thể không giúp cải thiện độ ổn định của dược phẩm.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng ổn định của sáng chế còn có thể bao gồm thêm chất phụ gia đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật mà không ảnh hưởng xấu đến hoạt động của kháng thể và độ ổn định cũng như độ nhớt thấp của dược phẩm. Cụ thể là, dược phẩm có thể bao gồm thêm chất mang, chất chống oxy hóa, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất mang là chất mang dược dụng (an toàn và không độc hại khi được dùng cho con người) và hữu ích trong sản xuất các dược phẩm dạng lỏng. Ví dụ về chất mang bao gồm, nhưng không giới hạn, nước vô trùng để tiêm (SWFI), nước kim hãm vi khuẩn để tiêm (BWFI), dung dịch muối vô trùng, dung dịch Ringer, dextroza và các loại tương tự. Ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm, nhưng không giới hạn, axit ascorbic và các loại tương tự.

(G) Dược phẩm dạng lỏng “ổn định”

Thuật ngữ “ổn định” trong dược phẩm dạng lỏng “ổn định” của sáng chế có nghĩa là kháng thể theo sáng chế chủ yếu duy trì ổn định về vật lý và/hoặc sự ổn định hóa học và/hoặc hoạt tính sinh học trong quá trình sản xuất và/hoặc khi bảo quản. Độ ổn định của kháng thể được đo bằng các kỹ thuật đo độ ổn định protein đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Độ ổn định vật lý có thể được đánh giá bằng các phương pháp đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm đo sự suy giảm ánh sáng xuyên qua mẫu (độ hấp thụ hoặc mật độ quang học). Đo sự suy giảm ánh sáng như vậy liên quan đến độ đục của dược phẩm. Ngoài ra, đối với sự ổn định vật lý, hàm lượng của các thành phần trọng lượng phân tử cao, nội dung của các thành phần trọng lượng phân tử thấp, số lượng protein nguyên vẹn, số lượng hạt có thể nhìn thấy được và các loại tương tự có thể được đo.

Tính ổn định hóa học có thể được đánh giá bằng phương pháp phát hiện và định lượng các dạng biến đổi hóa học của kháng thể. Tính ổn định hóa học bao gồm thay đổi điện tích (cụ thể là, xảy ra do kết quả của quá trình deamid hóa hoặc oxy hóa) có thể được đánh giá bằng sắc ký trao đổi ion. Đối với sự ổn định hóa học, các biến đổi điện tích (đỉnh axit hoặc đỉnh bazơ) có thể được đo.

Hoạt tính sinh học có thể được đo bằng các phương pháp đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Cụ thể là, ái lực liên kết kháng nguyên có thể được đo bằng xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA).

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm dạng lỏng có thể ổn định trong một thời gian dài.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, thuật ngữ dược phẩm dạng lỏng “ổn định” nghĩa là dược phẩm dạng lỏng đáp ứng một hoặc nhiều tiêu chí sau đây.

Độ đục

- dược phẩm dạng lỏng có độ hấp thụ A_{600} trong khoảng 0-0,0300 hoặc 0-0,0700, được đo bằng máy quang phổ sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$;

- dược phẩm dạng lỏng có độ hấp thụ A_{600} trong khoảng 0-0,0300 hoặc 0-0,0700, được đo bằng máy quang phổ sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối là $75\pm 5\%$ trong điều kiện kín;

Hàm lượng của thành phần chính (đỉnh chính)

- dược phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của một thành phần chính sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ là 98-100% được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao rây phân tử (SE-HPLC);

- dược phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của thành phần chính sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$ trong điều kiện kín là 98-100% được đo bằng SE-HPLC;

Hàm lượng của các thành phần cao phân tử (đỉnh có thời gian duy trì sớm hơn đỉnh chính (IgG nguyên vẹn))

- dược phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng các thành phần cao phân tử sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ là 0-1,00% được đo bằng SE-HPLC;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng các thành phần cao phân tử sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kín là 0-1,00% khi được đo bằng SE-HPLC;

Hàm lượng của các thành phần thấp phân tử (đỉnh có thời gian duy trì muộn hơn thời gian của đỉnh chính (IgG nguyên vẹn))

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng các thành phần thấp phân tử sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ là 0-0,40% được đo bằng SE-HPLC;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng các thành phần thấp phân tử sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kín là 0-0,40% khi được đo bằng SE-HPLC;

Hàm lượng của IgG nguyên vẹn

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của globulin miễn dịch G nguyên vẹn (% IgG còn nguyên vẹn) sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ là 94,0-100% khi được đo bằng điện di mao quản natri dodecyl sulfat (CE-SDS) không khử;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của globulin miễn dịch G nguyên vẹn (% IgG còn nguyên vẹn) sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kín là 94,0-100% khi được đo bằng CE-SDS không khử;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của globulin miễn dịch G nguyên vẹn (% IgG còn nguyên vẹn) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ là 94,0-100% khi được đo bằng CE-SDS không khử;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của globulin miễn dịch G nguyên vẹn (% IgG còn nguyên vẹn) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$ trong điều kiện kín là 94,0-100% khi được đo bằng CE-SDS không khử;

Hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ còn nguyên vẹn

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn (% HC + LC còn nguyên vẹn) sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ là 99,0-100% khi được đo bằng CE-SDS khử;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn (% HC + LC còn nguyên vẹn) sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kín là 99,0-100% khi được đo bằng CE-SDS khử;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn (% HC + LC còn nguyên vẹn) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ là 98,0-100% khi được đo bằng CE-SDS khử;

- được phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn (% HC + LC còn nguyên vẹn) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối là $75\pm 5\%$ trong điều kiện khép kín là 98,0-100% khi được đo bằng CE-SDS khử;

Số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy

- được phẩm dạng lỏng, trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 400,00\text{ }\mu\text{m}$) sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ là 0-1.000 khi được đo bằng HIAC;

- được phẩm dạng lỏng trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 400,00\text{ }\mu\text{m}$) sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kín là 0-1.000 khi được đo bằng bộ đếm hạt chất lỏng che chắn ánh sáng (HIAC);

- được phẩm dạng lỏng trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 100,00\text{ }\mu\text{m}$) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ là 0-30.000 khi được đo bằng Micro Flow Imaging (MFI);

- được phẩm dạng lỏng trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 100,00\text{ }\mu\text{m}$) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối là $75\pm 5\%$ trong điều kiện kín là 0-30.000 khi được đo bằng MFI;

- được phẩm dạng lỏng, trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ là 0-200 khi được đo bằng MFI;

- được phẩm dạng lỏng, trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối là $75 \pm 5 \%$ trong điều kiện kín là 0-200 khi được đo bằng MFI;

- được phẩm dạng lỏng, trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 6 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ là 0-500 khi được đo bằng MFI;

- được phẩm dạng lỏng, trong đó số lượng hạt nhỏ dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 6 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối là $75 \pm 5 \%$ trong điều kiện kín là 0-500 khi được đo bằng MFI;

Tỷ lệ oxy hóa

- được phẩm dạng lỏng trong đó tỷ lệ oxy hóa của chuỗi nặng Met 255 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ là 0-2,5% khi được đo bằng sắc ký lỏng khối phổ (LC-MS);

- được phẩm dạng lỏng trong đó tỷ lệ oxy hóa của chuỗi nặng Met 255 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75 \pm 5\%$ trong điều kiện kín là 0-2,5% khi được đo bằng LC-MS;

Sự thay đổi điện tích

- được phẩm dạng lỏng cho thấy đỉnh axit bằng 20-35% khi được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion (IEC-HPLC) sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$;

- được phẩm dạng lỏng cho thấy đỉnh axit bằng 20-35% khi được đo bằng IEC-HPLC sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75 \pm 5\%$ trong điều kiện kín;

- được phẩm dạng lỏng cho thấy đỉnh bazơ bằng 33-40% khi được đo bằng IEC-HPLC sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$;

- được phẩm dạng lỏng cho thấy đỉnh bazơ bằng 33-40% khi được đo bằng IEC-HPLC sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$ trong điều kiện kín;

Ái lực liên kết TNF- α

- được phẩm dạng lỏng có ái lực liên kết TNF- α là 80-120% khi được đo bằng ELISA sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$; và

- được phẩm dạng lỏng có ái lực liên kết TNF- α là 80-120% khi được đo bằng ELISA sau 12 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kín.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể có độ nhớt trong khoảng 0,5-10,0 cp khi được đo sau 1 tháng bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, dược phẩm có thể có độ nhớt trong khoảng 0,5-5,0 cp khi được đo sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Phương pháp sản xuất dược phẩm dạng lỏng ổn định

Dược phẩm dạng lỏng ổn định của sáng chế có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật mà không bị không giới hạn trong một phương pháp cụ thể nào. Cụ thể là, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể được sản xuất bằng cách bổ sung dung dịch đệm vào dung dịch chứa chất hoạt động bề mặt và đường hoặc dẫn xuất của nó trong khi điều chỉnh pH của dung dịch và sau đó thêm kháng thể vào dung dịch hỗn hợp. Ngoài ra, dược phẩm dạng lỏng có thể được sản xuất bằng cách chuẩn bị dung dịch chứa một số tá dược trong bước cuối cùng của quá trình tinh chế, sau đó thêm thành phần còn lại vào dung dịch. Cụ thể là, dược phẩm dạng lỏng có thể được sản xuất bằng cách chuẩn bị dung dịch chứa kháng thể, chất đệm và đường hoặc dẫn xuất của nó, và sau đó thêm chất hoạt động bề mặt vào dung dịch.

Ngoài ra, phương pháp sản xuất dược phẩm có thể bao gồm hoặc không bao gồm bước đông khô.

Khi phương pháp sản xuất không bao gồm bước đông khô, cụ thể là, dược phẩm dạng lỏng được sản xuất theo sáng chế có thể được xử lý bằng cách khử trùng và sau đó được đưa ngay vào bình chứa kín.

Khi phương pháp sản xuất bao gồm bước đông khô, cụ thể là, dược phẩm được sản xuất theo sáng chế có thể được đông khô hoặc đông khô rồi bảo quản, và sau đó các thành phần được loại bỏ hoặc thay đổi bằng cách đông khô và/hoặc bảo quản có thể được bổ sung hoặc thay thế, qua đó đó sản xuất dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế. Ngoài ra, chỉ các thành phần của dược phẩm dạng lỏng của sáng chế, không bao gồm các thành phần có thể được loại bỏ hoặc thay đổi bằng cách đông khô và/hoặc bảo quản, có thể đông khô hoặc đông khô rồi bảo quản, và sau đó các thành phần bị loại trừ có thể được thêm vào, qua đó sản xuất dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế.

Phương pháp sử dụng dược phẩm dạng lỏng ổn định

Dược phẩm dạng lỏng ổn định theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh trong đó sự hoạt động của TNF- α đóng vai trò là yếu tố có hại. Ví dụ về các bệnh mà sự hoạt động của TNF- α đóng vai trò là yếu tố có hại bao gồm, nhưng không giới hạn, nhiễm trùng huyết, bệnh tự miễn, bệnh truyền nhiễm, thải ghép, ung thư ác tính, rối loạn phổi, rối loạn ruột, rối loạn tim và các loại bệnh tương tự.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các bệnh trong đó sự hoạt động của TNF- α đóng vai trò là yếu tố có hại có thể được chọn từ nhóm bao gồm: viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn của người lớn, bệnh Crohn của trẻ em, bệnh vẩy nến, và viêm khớp vẩy nến.

Dược phẩm dạng lỏng ổn định theo sáng chế có thể được đề xuất dưới dạng dạng liều đơn, dạng liều đa hoặc dạng tiêm tự tiêm dưới da.

Nồng độ của các thành phần khác, kể cả kháng thể, trong dược phẩm dạng lỏng theo mô tả trên đây, và tổng thể tích của dược phẩm dạng lỏng có thể là 0,2-2,0 ml.

Liều lượng và thời gian sử dụng dược phẩm dạng lỏng có thể thay đổi tùy thuộc vào loại bệnh, mức độ nghiêm trọng và giai đoạn của bệnh, sức khỏe của bệnh nhân và sự đáp ứng với quá trình điều trị, và chỉ định của bác sĩ điều trị, và không giới hạn ở liều

lượng và thời gian sử dụng cụ thể. Cụ thể là, một hoặc một số sản phẩm có chứa được phẩm dạng lỏng có thể được dùng với liều 1-10 mg/kg theo nồng độ kháng thể, và sau đó có thể dùng liều tương tự hoặc liều khác nhau trong một tuần, hai tuần, ba tuần, một tháng, hai tháng hoặc ba tháng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, được phẩm dạng lỏng ổn định có thể không cần trải qua bước hoàn nguyên, bước pha loãng, hoặc cả hai, trước khi sử dụng.

Phương pháp điều trị và phương pháp làm ổn định

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị cho bệnh nhân có bệnh mà trong đó sự hoạt động của TNF- α đóng vai trò là yếu tố có hại, phương pháp bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng được phẩm dạng lỏng ổn định có chứa: (A) kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên; (B) chất hoạt động bề mặt; (C) đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) đệm.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm ổn định kháng thể trong được phẩm dạng lỏng, phương pháp bao gồm: sản xuất được phẩm dạng lỏng ổn định có chứa: (A) kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên; (B) chất hoạt động bề mặt; (C) đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) đệm.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, kháng thể (A) có thể bao gồm kháng thể liên kết với TNF- α .

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, kháng thể (A) có thể bao gồm infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, kháng thể (A) có thể bao gồm kháng thể đơn dòng IgG ghép chuột-người.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, kháng thể (A) hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể bao gồm: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 1, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 2, và miền CDR3 chứa trình tự axit amin

của SEQ ID số 3; và vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 4, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 5 và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 6.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) của nó có thể bao gồm: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 7; và vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 8.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, kháng thể (A) có thể bao gồm: chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 9; và chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 10.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (A) của nó có thể có nồng độ từ 10-200 mg/ml.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, chất hoạt động bề mặt (B) có thể bao gồm polysorbat, poloxame, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, chất hoạt động bề mặt (B) có thể bao gồm polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, chất hoạt động bề mặt (B) có thể bao gồm polysorbat 80.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, chất hoạt động bề mặt (B) có thể chiếm hàm lượng 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích).

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, đường (C) có thể bao gồm monosacarit, disacarit, oligosacarit, polysacarit, hoặc hỗn hợp của chúng, và dẫn xuất đường (C) có thể bao gồm rượu đường, axit đường hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, đường hoặc dẫn xuất (C) của nó có thể bao gồm sorbitol, manitol, trehaloza, sucroza hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, đường hoặc dẫn xuất (C) của nó có thể chiếm hàm lượng 1-10% (trọng lượng/thể tích).

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, đệm (D) có thể bao gồm axetat hoặc histidin.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, đệm (D) có thể có nồng độ 1-50 mM.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể có độ pH 4,0-5,5.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa axit aspartic, lysin, arginin hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa chất tạo chelat.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể không chứa chất bảo quản.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể chứa thêm chất mang, chất chống oxy hóa hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, được phẩm dạng lỏng ổn định có thể có độ nhớt 0,5-10 cp sau 1 tháng bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, hoặc độ nhớt 0,5-5 cp sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, được phẩm dạng lỏng ổn định có thể bao gồm: (A) kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 1, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 2, và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 3; và vùng biến đổi của chuỗi nặng có miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 4, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 5 và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 6; (B) chất hoạt động bề mặt; (C) đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) đệm bao gồm axetat hoặc histidin.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, được phẩm dạng lỏng ổn định có thể chứa: (A) 90-145 mg/ml kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 1, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 2, và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 3; và vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm miền CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 4, miền CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 5 và miền CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID số 6; (B) 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích) của chất hoạt động bề mặt; (C) 1-10% (trọng lượng/thể tích) của đường hoặc dẫn xuất của nó; và (D) 1-50 mM của đệm bao gồm axetat hoặc histidin.

Theo phương án thực hiện phương pháp điều trị, được phẩm dạng lỏng ổn định có thể được tiêm dưới da.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, được phẩm dạng lỏng ổn định có thể không cần trải qua bước hoàn nguyên, bước pha loãng, hoặc cả hai, trước khi sử dụng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, dược phẩm dạng lỏng ổn định có thể được nạp đầy trong một ống tiêm nạp đầy sẵn trước khi sử dụng.

Theo phương án thực hiện, trong phương pháp điều trị hoặc phương pháp ổn định, ống tiêm nạp đầy sẵn có thể có trong bộ bơm tiêm tự động trước khi sử dụng.

Sản phẩm

Sáng chế cũng đề xuất sản phẩm bao gồm: dược phẩm dạng lỏng ổn định; và một vỏ chứa tiếp nhận dược phẩm dạng lỏng ổn định ở trạng thái kín.

Dược phẩm dạng lỏng ổn định được mô tả ở trên.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, vỏ chứa có thể được tạo thành từ vật liệu như thủy tinh, polyme (nhựa), kim loại hoặc loại tương tự, nhưng không giới hạn. Theo phương án thực hiện của sáng chế, vỏ chứa là chai, lọ, hộp, ống tiêm (ống tiêm nạp đầy sẵn, ống tiêm tự động), hoặc ống, nhưng không giới hạn. Theo phương án thực hiện của sáng chế, vỏ chứa có thể là lọ thủy tinh hoặc polyme, hoặc ống tiêm nạp đầy sẵn bằng thủy tinh hoặc polymer.

Các dạng sản phẩm cụ thể như mô tả trên đây gồm lọ, hộp, ống tiêm nạp đầy sẵn hoặc ống tiêm tự động, và các phương pháp nạp đầy dược phẩm dạng lỏng ổn định vào lọ, hộp, ống tiêm hoặc ống tiêm tự động, là sản phẩm và phương pháp đã được biết đến bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Cụ thể như, các sáng chế Mỹ số 4.861.335 và 6.331.174 mô tả dạng sản phẩm cụ thể của ống tiêm nạp đầy sẵn và phương pháp nạp đầy. Cụ thể như, các sáng chế Mỹ số 5.085.642 và 5.681.291 mô tả dạng sản phẩm cụ thể của ống tiêm nạp đầy sẵn và phương pháp đóng gói. Lọ, hộp, ống tiêm nạp đầy sẵn hoặc ống tiêm tự động đã mô tả trên đây được sử dụng theo sáng chế có thể là sản phẩm thương mại sẵn có, hoặc sản phẩm được sản xuất riêng biệt khi xem xét các tính chất vật lý của dược phẩm dạng lỏng ổn định, phạm vi dược phẩm được sử dụng, liều lượng của dược phẩm và các yếu tố khác.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, bên trong vỏ chứa có thể không được phủ bằng dầu silicon. Nếu trong vỏ chứa được phủ bằng dầu silicon, độ ổn định của dược phẩm có thể bị làm giảm. Vỏ chứa có thể là vỏ chứa liều đơn hoặc liều đa.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, sản phẩm có thể bao gồm hướng dẫn phương pháp sử dụng dược phẩm dạng lỏng ổn định, phương pháp bảo quản dược phẩm hoặc cả hai. Phương pháp sử dụng dược phẩm bao gồm phương pháp điều trị bệnh trong đó sự hoạt động TNF- α đóng vai trò là yếu tố có hại, và có thể bao gồm đường sử dụng, liều lượng của dược phẩm và thời gian dùng thuốc.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, sản phẩm có thể bao gồm các đồ dùng cần thiết khác (cụ thể là: kim, ống tiêm, v.v...) theo quan điểm thương mại và quan điểm của người dùng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô cùng với các ví dụ tham chiếu. Tuy nhiên, cần hiểu rằng các, ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Kháng thể được sử dụng trong các ví dụ thí nghiệm sau đây là infliximab được tinh chế từ Remsima thương mại (do Celltrion sản xuất).

Độ ổn định vật lý, độ ổn định hóa học và hoạt tính sinh học của các dược phẩm dạng lỏng được sử dụng trong các ví dụ thí nghiệm sau được đo bằng các phương pháp sau.

- Độ đục

Độ hấp thụ ở 600 nm được đo bằng máy quang phổ UV-Vis.

- Hàm lượng của thành phần chính

Hàm lượng thành phần chính (% đỉnh chính) được đo bằng SE-HPLC.

- Hàm lượng của các thành phần cao phân tử

Hàm lượng của các thành phần cao phân tử (% tiền đỉnh) được đo bằng SE-HPLC.

- Hàm lượng của các thành phần thấp phân tử

Hàm lượng của các thành phần thấp phân tử (% sau đỉnh) được đo bằng SE-HPLC.

- Hàm lượng của IgG nguyên vẹn (% IgG nguyên vẹn)

Hàm lượng IgG nguyên vẹn (%) được đo bằng cách sử dụng phương pháp điện di mao quản-Natri Dodecyl Sulfat không khử (NR CE-SDS).

- Hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn (% HC + LC nguyên vẹn)

Hàm lượng chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (%) nguyên vẹn được đo bằng cách sử dụng điện di mao quản-Natri Dodecyl Sulfat khử (R CE-SDS).

- Số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy

Ví dụ thí nghiệm 1-4: số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy được đo bằng cách sử dụng Micro Flow Imaging (MFI).

Ví dụ thí nghiệm 5: số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy được đo bằng bộ đếm hạt chất lỏng che chắn ánh sáng (model: HIAC 9703).

- Sự oxy hóa

Sự oxy hóa (%) của chuỗi nặng Met 255 được đo bằng ánh xạ peptit sử dụng phương pháp LC-MS.

- Thay đổi biến thể

Các đỉnh axit và bazơ (%) được đo bằng IEC-HPLC.

- TNF- α liên kết ái lực

Ái lực liên kết TNF- α (%) được đo bằng ELISA.

- Độ nhớt

Sử dụng hệ thống dòng chảy mao dẫn (tốc độ chịu cắt biểu kiến: 10^3 - 10^5 /giây) với dòng chảy (loại cảm biến B05; độ sâu tế bào 50 μ m), độ nhớt được đo bằng ống tiêm 500 μ l ở $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Ví dụ thí nghiệm 1: So sánh rượu đường với NaCl; So sánh đệm Axetat/Histidin với đệm Xitrat/Phosphat; So sánh pH 4-5,5 với pH 6-7

Để sản xuất các dược phẩm dạng lỏng được sử dụng trong ví dụ thí nghiệm 1, mỗi đệm được chuẩn bị để có độ pH mong muốn, và sorbitol hoặc NaCl được thêm vào đó. Sau đó, kháng thể được bổ sung và chất hoạt động bề mặt được thêm vào, qua đó sản xuất các mẫu được trình bày trên Bảng 1 dưới đây. Hàm lượng cụ thể của từng thành phần được trình bày trên Bảng 1 dưới đây. Nồng độ của chất đệm có nghĩa là nồng độ phân tử/anion của hợp chất tương ứng. Tổng thể tích là 1 ml.

Bảng 1

	Thành phần kháng thể (mg/ml)	Chất hoạt động bề mặt	Rượu đường hoặc NaCl	Đệm	pH
Ví dụ 1	100	Polysorbat 80 0,05% (trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0
Ví dụ 2	100	Polysorbat 80 0,05% (trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Histidin 10 mM	5,5
Ví dụ 3	100	Polysorbat 20 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Histidin 10 mM	5,5
Ví dụ so sánh 1	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	NaCl 140 mM	Natri axetat 10 mM	4,0
Ví dụ so sánh 2	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	NaCl 140 mM	Natri xitrat 10 mM	5,0
Ví dụ so sánh 3	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri xitrat 10 mM	5,0

Ví dụ so sánh 4	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	NaCl 140 mM	Histidin 10 mM	5,5
Ví dụ so sánh 5	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	NaCl 140 mM	Natri phosphat 10 mM	6,0
Ví dụ so sánh 6	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri phosphat 10 mM	6,0
Ví dụ so sánh 7	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	NaCl 140 mM	Natri phosphat 10 mM	7,0
Ví dụ so sánh 8	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri phosphat 10 mM	7,0

Dược phẩm dạng lỏng được sản xuất theo các ví dụ 1-3 và các ví dụ so sánh 1-8 được bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$. Kết quả là, các dược phẩm bao gồm NaCl (các ví dụ so sánh 1, 2, 4, 5 và 7) đều tạo ra kết tủa và dạng giống như keo gelatin. Ngoài ra, ví dụ so sánh 3, bao gồm sorbitol nhưng bao gồm natri xitrat, và ví dụ so sánh 8 bao gồm sorbitol nhưng bao gồm natri phosphat cũng tạo thành dạng giống như keo gelatin.

Trong số các dược phẩm có chứa sorbitol, chỉ các dược phẩm của ví dụ 1, 2 và 3 cùng với ví dụ so sánh 6 không tạo thành dạng gelatin. Các dược phẩm được đo độ ổn định sau 0, 2 và 4 tuần được bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ và độ ổn định của chúng sau 2 và 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$. Kết quả đo được trình bày trên các Bảng 2-9 sau đây.

Độ đục

Bảng 2

	Sau 0 tuần ở $5\pm 3^{\circ}\text{C}$	Sau 2 tuần ở $5\pm 3^{\circ}\text{C}$	Sau 4 tuần ở $5\pm 3^{\circ}\text{C}$	Sau 2 tuần ở $40\pm 2^{\circ}\text{C}$	Sau 4 tuần ở $40\pm 2^{\circ}\text{C}$
Ví dụ 1	0,0082	0,0060	0,0087	0,0364	0,0263
Ví dụ 2	0,0099	0,1550	0,0082	0,0291	0,0562

Ví dụ 3	0,0112	0,0059	0,0082	0,0358	0,0643
Ví dụ so sánh 6	0,0120	0,0228	0,0138	0,1127	0,3113

Như có được trình bày trên Bảng 2 trên đây, dược phẩm của ví dụ 1, có độ pH 4 và chứa đệm axetat, là tốt nhất về độ đục, và cụ thể là cho thấy độ hấp thụ 0,0300 hoặc thấp hơn sau 4 tuần bảo quản ở 40°C. Hơn nữa, có thể thấy rằng dược phẩm của các ví dụ 2 và 3, có độ pH là 5,5 và chứa đệm histidin, cũng cho thấy độ hấp thụ 0,0700 hoặc thấp hơn sau 4 tuần bảo quản ở 40°C.

Tuy nhiên, có thể thấy rằng dược phẩm của ví dụ so sánh 6, có độ pH 6 và chứa đệm phosphat, cho thấy độ đục tăng đáng kể sau 2 và 4 tuần bảo quản ở 40°C.

Hàm lượng của các thành phần cao phân tử

Bảng 3

	Sau 0 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 5±3°C	Sau 4 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 40±2°C	Sau 4 tuần ở 40±2°C
Ví dụ 1	0,4	0,8	0,6	0,8	0,7
Ví dụ 2	0,6	1,1	0,9	1,6	1,4
Ví dụ 3	0,6	1,1	0,8	1,4	1,3
Ví dụ so sánh 6	0,8	1,5	1,2	2,4	2,3

Như được trình bày trên Bảng 3 trên đây, dược phẩm của ví dụ 1 cho thấy hàm lượng thành phần cao phân tử thấp nhất trong tất cả các điều kiện. Cụ thể là, dược phẩm của ví dụ 1 cho thấy hàm lượng thành phần cao phân tử là 1,0% trở xuống sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C. Hơn nữa, có thể thấy rằng dược phẩm của các ví dụ 2 và 3 cho thấy hàm lượng thành phần cao phân tử là từ 1,5% trở xuống sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C.

Hàm lượng globulin miễn dịch G nguyên vẹn (% IgG nguyên vẹn)

Bảng 4

	Sau 0 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 5±3°C	Sau 4 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 40±2°C	Sau 4 tuần ở 40±2°C
Ví dụ 1	97,7	98,8	98,0	96,9	94,5
Ví dụ 2	97,4	98,7	98,2	97,4	94,6
Ví dụ 3	97,2	98,9	97,8	97,4	94,4
Ví dụ so sánh 6	97,2	98,6	98,3	97,1	93,6

Như được trình bày trên Bảng 4 trên đây, hàm lượng globulin miễn dịch nguyên vẹn trong được phẩm của các ví dụ 1-3 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C bằng 94,0% trở lên, cao hơn hàm lượng globulin miễn dịch nguyên vẹn trong được phẩm của ví dụ so sánh 6.

Hàm lượng chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn (% HC + LC nguyên vẹn)

Bảng 5

	Sau 0 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 5±3°C	Sau 4 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 40±2°C	Sau 4 tuần ở 40±2°C
Ví dụ 1	99,5	99,6	99,5	99,2	98,3
Ví dụ 2	99,5	99,6	99,4	99,3	98,0
Ví dụ 3	99,6	99,6	99,4	99,3	98,3
Ví dụ so sánh 6	99,6	99,6	99,4	99,3	97,6

Như được trình bày trên Bảng 5 trên đây, hàm lượng chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn trong được phẩm của các ví dụ 1-3 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C bằng 98,0% trở lên, cao hơn hàm lượng chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn trong được phẩm của ví dụ so sánh 6.

Tỷ lệ oxy hóa (chuỗi nặng Met 255)

Bảng 6

	Sau 0 tuần ở 40±2°C (%)	Sau 4 tuần ở 40±2°C (%)
Ví dụ 1	2,2	2,4
Ví dụ 2	2,0	2,5

Ví dụ 3	2,1	2,5
Ví dụ so sánh 6	2,2	4,1

Như được trình bày trên Bảng 6 trên đây, tỷ lệ oxy hóa chuỗi nặng Met 255 trong dược phẩm của các ví dụ 1-3 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C bằng 2,5% trở xuống, thấp hơn tỷ lệ tương ứng của ví dụ so sánh 6.

Sự thay đổi điện tích (đỉnh axit)

Bảng 7

	Sau 0 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 5±3°C	Sau 4 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 40±2°C	Sau 4 tuần ở 40±2°C
Ví dụ 1	20,5	20,5	20,5	27,0	33,5
Ví dụ 2	20,6	20,8	20,6	27,9	34,5
Ví dụ 3	20,3	20,9	20,8	27,5	34,4
Ví dụ so sánh 6	20,4	20,9	20,9	30,3	38,6

Như được trình bày trên Bảng 7, đỉnh axit của dược phẩm của các ví dụ 1-3 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C bằng 35% trở xuống, thấp hơn đỉnh tương ứng của ví dụ so sánh 6. Kết quả chỉ ra rằng dược phẩm của các ví dụ 1-3 là dược phẩm ổn định, trong đó quá trình deamid là nguyên nhân chủ yếu làm tăng đỉnh axit ít xảy ra hơn.

Sự thay đổi điện tích (đỉnh bazơ)

Bảng 8

	Sau 0 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 5±3°C	Sau 4 tuần ở 5±3°C	Sau 2 tuần ở 40±2°C	Sau 4 tuần ở 40±2°C
Ví dụ 1	40,6	40,1	40,2	37,4	34,4
Ví dụ 2	40,5	39,8	39,8	36,3	33,1
Ví dụ 3	40,4	39,6	39,8	36,5	33,3
Ví dụ so sánh 6	40,4	39,8	40,0	35,1	30,9

Như được trình bày trên Bảng 8 trên đây, đỉnh bazơ của dược phẩm của các ví dụ

1-3 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C bằng 33% trở lên, cao hơn đỉnh tương ứng của ví dụ so sánh 6.

Số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$)

Bảng 9

	Sau 0 tuần ở 5±3°C	Sau 4 tuần ở 5±3°C	Sau 4 tuần ở 40±2°C
Ví dụ 1	1527	7645	7005
Ví dụ 2	4405	14257	29500
Ví dụ 3	4525	1493	26923
Ví dụ so sánh 6	13282	6688	2319386

Như được trình bày trên Bảng 9, số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) trong được phẩm của các ví dụ 1-3 sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 40°C bằng 30,000 trở xuống, thấp hơn số lượng tương ứng của ví dụ so sánh 6.

Ví dụ thí nghiệm 2: Ảnh hưởng của axit amin

Để chuẩn sản xuất được phẩm dạng lỏng được sử dụng trong ví dụ thí nghiệm 2, đệm chứa natri axetat đã được chuẩn bị với pH mong muốn, và sorbitol được thêm vào đó. Sau đó, kháng thể được bổ sung và một hoạt động bề mặt và axit amin/taurin được thêm vào, qua đó tạo ra các mẫu được trình bày trên Bảng 10 dưới đây. Nồng độ của mỗi thành phần được trình bày trên Bảng 10 dưới đây. Nồng độ đệm có nghĩa là nồng độ anion axetat. Tổng thể tích là 1 ml.

Bảng 10

	Thành phần kháng thể (mg/ml)	Chất hoạt động bề mặt	Rượu đường hoặc NaCl	Đệm	pH	Axit amin /taurin ¹⁾
Ví dụ 1	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	-

Ví dụ tham chiếu 1	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-alanin
Ví dụ tham chiếu 2	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-asparagin
Ví dụ tham chiếu 3	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-glutamin
Ví dụ tham chiếu 4	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	Axit L-glutamic
Ví dụ tham chiếu 5	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-glyxin
Ví dụ tham chiếu 6	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-isoleuxin
Ví dụ tham chiếu 7	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-leuxin
Ví dụ tham chiếu 8	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-methionin
Ví dụ tham chiếu 9	100	Polysorbat 80	Sorbitol 4 %(trọng	Natri axetat 10 mM	4,0	L-phenylalanin

		0,05 %(trọng lượng/thể tích)	lượng/thể tích)			
Ví dụ tham chiếu 10	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-prolin
Ví dụ tham chiếu 11	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-serin
Ví dụ tham chiếu 12	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-threonin
Ví dụ tham chiếu 13	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-tryptophan
Ví dụ tham chiếu 14	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-tyrosin
Ví dụ tham chiếu 15	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	Valin
Ví dụ tham chiếu 16	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	Taurin
Ví dụ so sánh 9	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	Axit L-aspartic

Ví dụ so sánh 10	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-histidin
Ví dụ so sánh 11	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-lysin
Ví dụ so sánh 12	100	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 4 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	4,0	L-arginin

¹⁾ Axit amin hoặc taurin được bổ sung với hàm lượng 5% (trọng lượng/thể tích) trở xuống.

Dược phẩm của các ví dụ so sánh 9, 10, 11 và 12, bao gồm tương ứng axit aspartic, histidin, lysin và arginin, trở nên rắn sau 24 giờ bảo quản ở $50\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Đối với các dược phẩm có chứa các axit amin khác hoặc taurin, độ ổn định sau 24 giờ bảo quản ở $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ và $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ được đo, nhưng không có sự khác biệt đáng kể giữa các công thức này và giữa các công thức này và công thức của ví dụ 1.

Ví dụ thí nghiệm 3: Nồng độ protein; nồng độ chất hoạt động bề mặt; và loại đường

Để chuẩn sản xuất dược phẩm lỏng được sử dụng trong ví dụ thí nghiệm 3, đệm chứa natri axetat đã được chuẩn bị với pH mong muốn, và sorbitol, manitol, trehaloza hoặc sucroza đã được thêm vào đó. Sau đó, kháng thể được bổ sung và chất hoạt động bề mặt được thêm vào, qua đó tạo ra các mẫu được trình bày trên Bảng 11 dưới đây. Hàm lượng của mỗi thành phần được trình bày trên Bảng 11 dưới đây. Nồng độ của dung dịch đệm có nghĩa là nồng độ anion axetat. Tổng thể tích là 1 ml.

	Thành phần kháng thể (mg/ml)	Chất hoạt động bề mặt	Đường	Đệm	pH
--	---	----------------------------------	--------------	------------	-----------

Ví dụ 4	125	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 5	110	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 6	90	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 7	145	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 8	110	Polysorbat 80 0,02 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 9	110	Polysorbat 80 0,1 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 10	110	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Manitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 11	110	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Trehaloza 10 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0
Ví dụ 12	110	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sucroza 10 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0

Độ ổn định của dược phẩm được đo sau 0, 2 và 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$, và sau 2 và 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ với độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$. Kết quả đo được trình bày trên các bảng 12-17 dưới đây.

Nồng độ protein

Hàm lượng thành phần cao phân tửBảng 12

	Thành phần kháng thể (mg/ml)	Sau 0 tuần	Sau 2 tuần ở 5°C	Sau 4 tuần ở 5°C	Sau 2 tuần ở 40°C	Sau 4 tuần ở 40°C
Ví dụ 6	90	1,0	1,1	1,1	0,8	0,8
Ví dụ 5	110	1,1	1,1	1,2	1,0	1,0
Ví dụ 4	125	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
Ví dụ 7	145	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3

Như được trình bày trên Bảng 12 trên đây, hàm lượng thành phần cao phân tử tăng khi nồng độ kháng thể tăng. Tuy nhiên, ở nồng độ kháng thể trong khoảng 90-145 mg/ml, thì hàm lượng thành phần cao phân tử sau 4 tuần bảo quản ở 5°C và 40°C thấp.

Nồng độ chất hoạt động bề mặtSố lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$)Bảng 13

	Chất hoạt động bề mặt	Sau 0 tuần	Sau 2 tuần ở 40°C	Sau 4 tuần ở 40°C
Ví dụ 8	Polysorbat 80 0,02 %(trọng lượng/thể tích)	590	9235	5581
Ví dụ 5	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	6076	3957	6458
Ví dụ 9	Polysorbat 80 0,1 %(trọng lượng/thể tích)	997	2678	1672

Như được trình bày trên Bảng 13 trên đây, ở nồng độ chất hoạt động bề mặt trong khoảng 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích), số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 4 tuần bảo quản ở 40°C bằng 10,000 trở xuống.

Loài đườngHàm lượng của thành phần chính (đỉnh chính)Bảng 14

	Đường	Sau 0 tuần	Sau 2 tuần ở 40°C	Sau 4 tuần ở 40°C
Ví dụ 5	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	98,9	98,5	98,1
Ví dụ 10	Manitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	98,9	98,6	98,2
Ví dụ 11	Trehaloza 10 %(trọng lượng/thể tích)	98,9	98,6	98,2
Ví dụ 12	Sucroza 10 %(trọng lượng/thể tích)	98,9	98,6	98,1

Như được trình bày trên Bảng 14 trên đây, dược phẩm chứa đường là sorbitol, manitol, trehaloza hoặc sucroza cho thấy hàm lượng thành phần chính bằng 98% trở lên sau 4 tuần bảo quản ở 40°C.

Sự thay đổi điện tích (đỉnh axit)Bảng 15

	Đường	Sau 0 tuần	Sau 2 tuần ở 40°C	Sau 4 tuần ở 40°C
Ví dụ 5	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	19,6	27,2	33,9
Ví dụ 10	Manitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	19,7	27,2	33,7
Ví dụ 11	Trehaloza	19,6	27,3	34,0

	10 %(trọng lượng/thể tích)			
Ví dụ 12	Sucroza 10 %(trọng lượng/thể tích)	19,7	27,3	33,8

Như được trình bày trên Bảng 15 trên đây, dược phẩm chứa đường là sorbitol, manitol, trehaloza hoặc sucroza cho thấy đỉnh axit bằng 35% trở xuống sau 4 tuần bảo quản ở 40°C.

Số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$)

Bảng 16

	Đường	Sau 0 tuần	Sau 2 tuần ở 40°C	Sau 4 tuần ở 40°C
Ví dụ 5	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	6076	3957	6458
Ví dụ 10	Manitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	1055	865	4595
Ví dụ 11	Trehaloza 10 %(trọng lượng/thể tích)	2803	1572	3554
Ví dụ 12	Sucroza 10 %(trọng lượng/thể tích)	1246	2416	11230

Số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$)

Bảng 17

	Đường	Sau 0 tuần	Sau 2 tuần ở 40°C	Sau 4 tuần ở 40°C
Ví dụ 5	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	128	11	115
Ví dụ 10	Manitol	36	37	84

	5 %(trọng lượng/thể tích)			
Ví dụ 11	Trehaloza 10 %(trọng lượng/thể tích)	42	13	56
Ví dụ 12	Sucroza 10 %(trọng lượng/thể tích)	40	42	118

Như được trình bày trên Bảngs 16 and 17 trên đây, trong được phẩm chứa đường là sorbitol, manitol, trehaloza hoặc sucroza, số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 1,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 4 tuần bảo quản ở 40°C bằng 15.000 trở xuống, và số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 4 tuần bảo quản ở 40°C bằng 200 trở xuống.

Ví dụ thí nghiệm 4: Loại chất hoạt động bề mặt và tác dụng của chất tạo chelat

Để sản xuất được phẩm dạng lỏng lỏng được sử dụng trong ví dụ thí nghiệm 4, đệm chứa natri axetat đã được chuẩn bị với độ pH mong muốn, và sorbitol được thêm vào đó. Sau đó, kháng thể được bổ sung và chất hoạt động bề mặt hoặc hỗn hợp của chất hoạt động bề mặt và chất tạo chelat được thêm vào, qua đó tạo ra các mẫu được trình bày trên Bảng 18 dưới đây. Hàm lượng của mỗi thành phần được trình bày trên Bảng 18 dưới đây. Nồng độ đệm có nghĩa là nồng độ anion axetat. Tổng thể tích là 1 ml.

Bảng 18

	Thành phần kháng thể (mg/ml)	Chất hoạt động bề mặt	Đường	Đệm	pH	Chất tạo chelate (EDTA)
Ví dụ 13	120	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0	-
Ví dụ 14	120	Polysorbat 20 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0	-

			lượng/thể tích)			
Ví dụ 15	120	Poloxamer 188 0,8 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0	-
Ví dụ so sánh 13	120	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0	0,05 mg/ml
Ví dụ so sánh 14	120	Polysorbat 20 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0	0,05 mg/ml
Ví dụ so sánh 15	120	Poloxame 188 0,8 %(trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5 %(trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 10 mM	5,0	0,05 mg/ml

Độ ổn định của các dược phẩm được trình bày trên Bảng 18 được đo sau 0, 3 và 6 tuần bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$, nhiệt độ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\pm 5\%$, và nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$ trong điều kiện kín. Kết quả đo được trình bày trên Bảng 19 và 20 dưới đây.

Loại đường

Số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00\ \mu\text{m}$, $< 100,00\ \mu\text{m}$)

Bảng 19

	Chất hoạt động bề mặt	Sau 0 tuần ở 5°C	Sau 3 tuần ở 5°C	Sau 6 tuần ở 5°C	Sau 3 tuần ở 25°C	Sau 6 tuần ở 25°C	Sau 3 tuần ở 40°C	Sau 6 tuần ở 40°C
Ví dụ 13	Polysorbat 80 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	50	149	46	34	182	249	55

Ví dụ 14	Polysorbat 20 0,05 %(trọng lượng/thể tích)	581	309	103	54	90	185	279
Ví dụ 15	Poloxame 188 0,8 %(trọng lượng/thể tích)	208	67	86	172	56	344	2050

Như được trình bày trên Bảng 19 trên đây, trong dược phẩm của ví dụ 13 chứa polysorbat 80 là chất hoạt động bề mặt, số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 6 tuần bảo quản ở 40°C bằng 100 trở xuống (nhỏ nhất), và trong dược phẩm của ví dụ 15 chứa poloxame 188 là chất hoạt động bề mặt, số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) sau 6 tuần bảo quản ở 40°C bằng 2.000 trở lên (lớn nhất).

Tác dụng của chất tạo chelat (EDTA)

Tỷ lệ oxy hóa (chuỗi nặng Met 255)

Bảng 20

	Chất tạo chelate (EDTA)	Sau 0 tuần ở 5°C (%)	Sau 3 tuần ở 5°C (%)	Sau 6 tuần ở 5°C (%)	Sau 3 tuần ở 40°C (%)	Sau 6 tuần ở 40°C (%)
Ví dụ 13	-	1,9	1,9	1,9	2,3	2,5
Ví dụ 14	-	2,0	1,9	1,9	2,2	2,4
Ví dụ 15	-	1,9	1,9	1,9	2,3	2,5
Ví dụ so sánh 13	0,05 mg/ml	1,9	1,8	1,8	2,9	3,3
Ví dụ so sánh 14	0,05 mg/ml	2,3	1,8	2,0	2,8	3,3
Ví dụ so sánh 15	0,05 mg/ml	1,8	1,9	1,9	2,8	3,4

Như được trình bày trên Bảng 20 trên đây, trong dược phẩm của các ví dụ so sánh 13-15 chứa chất tạo chelat (EDTA), tỷ lệ oxy hóa của chuỗi nặng Met 255 sau 6 tuần bảo quản ở 40°C tăng so với dược phẩm của các ví dụ 13-15, không chứa chất tạo chelat (EDTA).

Ví dụ thí nghiệm 5: Tính ổn định lâu dài

Để sản xuất được phẩm dạng lỏng được sử dụng trong ví dụ thí nghiệm 5, đệm chứa natri axetat đã được chuẩn bị với độ pH là 5,0 và sorbitol được thêm vào đó. Sau đó, kháng thể được bổ sung và chất hoạt động bề mặt được thêm vào, qua đó tạo ra mẫu được trình bày trên Bảng 21 dưới đây. Hàm lượng của mỗi thành phần được trình bày trên Bảng 21 dưới đây. Nồng độ đệm có nghĩa là nồng độ anion axetat. Tổng thể tích là 1 ml.

Bảng 21

	Thành phần kháng thể (mg/ml)	Chất hoạt động bề mặt	Đường	Đệm	pH
Ví dụ 16	120	Polysorbat 80 0,05% (trọng lượng/thể tích)	Sorbitol 5% (trọng lượng/thể tích)	Natri axetat 25 mM	5,0

Dược phẩm được trình bày trên Bảng 21 được đo tính ổn định sau 0, 3 và 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kín. Kết quả đo được trình bày trên các Bảng 22-27 dưới đây.

Số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00\ \mu\text{m}$, $< 400,00\ \mu\text{m}$)Bảng 22

	Sau 0 tháng ở 5°C	Sau 3 tháng ở 5°C	Sau 6 tháng ở 5°C	Sau 9 tháng ở 5°C	Sau 12 tháng ở 5°C
Ví dụ 16	35	26	48	32	43

Như được trình bày trên Bảng 22 trên đây, số lượng hạt dưới ngưỡng nhìn thấy ($\geq 10,00\ \mu\text{m}$, $< 400,00\ \mu\text{m}$) trong dược phẩm của ví dụ 16 sau 12 tháng bảo quản ở 5°C bằng 100 trở xuống.

Hàm lượng của globulin miễn dịch nguyên vẹn (% IgG nguyên vẹn)Bảng 23

	Sau 0 tháng ở 5°C	Sau 3 tháng ở 5°C	Sau 6 tháng ở 5°C	Sau 9 tháng ở 5°C	Sau 12 tháng ở 5°C
Ví dụ 16	94,6	93,9	94,3	94,4	94,4

Như được trình bày trên Bảng 23 trên đây, hàm lượng globulin miễn dịch G nguyên vẹn trong dược phẩm của ví dụ 16 sau 12 tháng bảo quản ở 5°C cao tới 94% trở lên.

Hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn (% HC + LC nguyên vẹn)

Bảng 24

	Sau 0 tháng ở 5°C	Sau 3 tháng ở 5°C	Sau 6 tháng ở 5°C	Sau 9 tháng ở 5°C	Sau 12 tháng ở 5°C
Ví dụ 16	99,7	99,5	99,6	99,4	99,4

Như được trình bày trên Bảng 24 trên đây, hàm lượng của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nguyên vẹn trong dược phẩm của ví dụ 16 sau 12 tháng bảo quản ở 5°C cao tới 99% trở lên.

Hàm lượng của thành phần cao phân tử

Bảng 25

	Sau 0 tháng ở 5°C	Sau 3 tháng ở 5°C	Sau 6 tháng ở 5°C	Sau 9 tháng ở 5°C	Sau 12 tháng ở 5°C
Ví dụ 16	0,5	0,9	0,9	0,8	0,7

Như được trình bày trên Bảng 25 trên đây, hàm lượng các thành phần cao phân tử trong dược phẩm của ví dụ 16 sau 12 tháng bảo quản ở 5°C chỉ thấp ở mức 1,0% trở xuống.

Hàm lượng của thành phần thấp phân tử

Bảng 26

	Sau 0 tháng ở 5°C	Sau 3 tháng ở 5°C	Sau 6 tháng ở 5°C	Sau 9 tháng ở 5°C	Sau 12 tháng ở 5°C
--	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------

Ví dụ 16	0,0	0,1	0,1	0,1	0,3
-----------------	-----	-----	-----	-----	-----

Như được trình bày trên Bảng 26 trên đây, hàm lượng thành phần thấp phân tử trong dược phẩm của ví dụ 16 sau 12 tháng bảo quản ở 5°C chỉ thấp ở mức 0,4% trở xuống.

Ái lực liên kết TNF- α

Bảng 27

	Sau 0 tháng ở 5°C	Sau 3 tháng ở 5°C	Sau 6 tháng ở 5°C	Sau 9 tháng ở 5°C	Sau 12 tháng ở 5°C
Ví dụ 16	95	98	116	101	97

Như được trình bày trên Bảng 27 trên đây, ái lực liên kết TNF- α của của dược phẩm của ví dụ 16 sau 12 tháng bảo quản ở 5°C cao tới 95% trở lên.

Dược phẩm ví dụ 16 được đo độ nhớt sau 0, 0,5, 1, 2 và 3 tháng bảo quản ở nhiệt độ 40 $\pm$ 2°C trong điều kiện kín và độ nhớt sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ 5 $\pm$ 3°C trong điều kiện kín. Kết quả đo được trình bày trên Bảng 28 dưới đây.

Độ nhớt (cP)

Bảng 28

	Sau 0 tháng	Sau 0,5 tháng ở 40°C	Sau 1 tháng ở 40°C	Sau 6 tháng ở 5°C
Ví dụ 16	4,1	5,6	8,0	4,0

Như được trình bày trên Bảng 28 trên đây, độ nhớt của dược phẩm của ví dụ 16 được duy trì ở mức thấp (8,0 cp) sau 1 tháng bảo quản ở nhiệt độ 40 $\pm$ 2°C và được duy trì ở mức thấp (4,0 cp) sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ 5 $\pm$ 3°C.

Danh sách trình tự

SEQ ID số 1: Gln Phe Val Gly Ser Ser

SEQ ID số 2: Tyr Ala Ser

SEQ ID số 3: Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe Thr

SEQ ID số 4: Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp

SEQ ID số 5: Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr

SEQ ID số 6: Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr

SEQ ID số 7:

1 Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
Val Ser

21 Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln
Arg Thr

41 Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile
Pro Ser

61 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr
Val Glu Ser

81 Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe Thr
Phe Gly Ser

101 Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys

SEQ ID số 8:

1 Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
Met Lys Leu

21 Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val
Arg Gln Ser

41 Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser

Ala Thr

61 His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
Lys Ser Ala

81 Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
Cys Ser Arg

101 Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
Ser

SEQ ID số 9:

1 Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser Val Ile
Met Ser

21 Arg Gly Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
Glu Arg

41 Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr
Gln Gln

61 Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met
Ser Gly Ile

81 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
Thr Val

101 Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Trp Pro
Phe Thr Phe

121 Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
Phe Ile Phe

141 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
Leu Asn Asn

161 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
Ser Gly Asn

181 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
Ser Ser Thr

201 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
Val Thr His

221 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys ***

SEQ ID số 10:

1 Met Gly Trp Ser Leu Ile Leu Leu Phe Leu Val Ala Val Ala Thr Arg Val
Leu Ser Glu

21 Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met
Lys Leu Ser

41 Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg
Gln Ser Pro

61 Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala
Thr His

81 Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
Ser Ala Val

101 Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
Ser Arg Asn

121 Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
Ser Ser Ala

141 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
Gly Gly

161 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
Val Ser Trp

181 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
Ser Ser Gly

201 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
Thr Tyr

221 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
Glu Pro Lys

241 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
Gly Gly Pro

261 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
Thr Pro Glu

281 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
Asn Trp Tyr

301 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
Tyr Asn Ser

321 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
Gly Lys Glu

341 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
Ile Ser Lys

361 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
Asp Glu Leu

381 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
Asp Ile Ala

401 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

Pro Val Leu

421 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
Arg Trp Gln

441 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
Tyr Thr Gln

461 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys ***

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng lỏng ổn định gồm:
 - (A) infliximab;
 - (B) chất hoạt động bề mặt;
 - (C) một hay nhiều thành phần được lựa chọn trong nhóm bao gồm sorbitol, manitol, trehaloza hoặc sucroza; và
 - (D) đệm bao gồm axetat hoặc histidin.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó infliximab (A) chiếm hàm lượng 10-200 mg/ml.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt (B) bao gồm polysorbat, poloxame, hoặc hỗn hợp của chúng.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt (B) bao gồm polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80 hoặc hỗn hợp của chúng.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt (B) bao gồm polysorbat 80.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt (B) chiếm hàm lượng 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích).
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó một hay nhiều thành phần được lựa chọn trong nhóm bao gồm sorbitol, manitol, trehaloza hoặc sucroza (C) chiếm hàm lượng 1-10% (trọng lượng/thể tích).
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đệm (D) bao gồm axetat.
9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đệm (D) có nồng độ 1-50 mM.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm có độ pH 4,0-5,5.

11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm không chứa axit aspartic, lysin, arginin hoặc hỗn hợp của chúng.

12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm không chứa NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ hoặc hỗn hợp của chúng.

13. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm không chứa chất tạo chelat.

14. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm có độ nhớt 0,5-10 cp sau 1 tháng bảo quản ở 40±2°C, hoặc độ nhớt 0,5-5 cp sau 6 tháng bảo quản ở 5±3°C.

15. Dược phẩm dạng lỏng ổn định, bao gồm:

(A) 90-145 mg/ml infliximab;

(B) 0,02-0,1% (trọng lượng/thể tích) chất hoạt động bề mặt;

(C) 1-10% (trọng lượng/thể tích) một hay nhiều thành phần được lựa chọn trong nhóm bao gồm sorbitol, manitol, trehaloza hoặc sucroza; và

(D) 1-50 mM đệm bao gồm axetat hoặc histidin.

16. Ống tiêm nạp đầy sẵn dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

17. Bộ bơm tiêm tự động bao gồm ống tiêm theo điểm 16.