



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

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

(11)



1-0024729

(51)⁷ A61K 39/00; A61M 5/178

(13) B

(21) 1-2013-01520

(22) 17/10/2011

(86) PCT/EP2011/068090 17/10/2011

(87) WO2012/052394 26/04/2012

(30) 1058464 18/10/2010 FR; 61/454,248 18/03/2011 US

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/10/2013 307A

(73) Sanofi Pasteur (FR)

2, Avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon Cedex 07, France

(72) CHACORNAC, Isabelle (FR); IKHELEF-GRIBI, Nabila (FR); RONZON, Frédéric (FR); TIREFORT, Julien (FR); LENTSCH GRAF, Sandrine (FR).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) VẬT CHỨA ĐỂ BẢO QUẢN VACXIN CHỨA CHẤT PHỤ TRỢ NHÔM

(57) Sáng chế đề cập đến vật chứa dùng để bảo quản hoặc sử dụng chế phẩm vacxin, trong đó vật chứa này (i) chứa chế phẩm vacxin gồm kháng nguyên virus gây bệnh viêm gan B được hấp phụ trên chất phụ trợ nhôm; (ii) có bề mặt trợ được phủ silicon polyme hóa; và (iii) đóng kín bằng dụng cụ đóng vai trò cái nút, trong đó bề mặt của dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm và/hoặc làm chậm quá trình giải hấp kháng nguyên đã được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm cũng như sản phẩm của nó – tức là tổ hợp của chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm và vật chứa để chứa chế phẩm này, vật chứa này có các đặc tính cụ thể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều kháng nguyên có khả năng hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm, cụ thể là ở độ pH trung tính hoặc gần trung tính, là độ pH cần thiết tự nhiên cho các chế phẩm dùng cho động vật có vú, kể cả người.

Điều kiện về lượng chất phụ trợ là sao cho kháng nguyên được hấp phụ thực tế lên chất phụ trợ với lượng tối ưu khi hai hợp chất được trộn với nhau, mức độ hấp phụ cực đại là rất dễ đạt được. Tuy nhiên, theo thời gian, tùy vào điều kiện môi trường, tỷ lệ phần trăm kháng nguyên được hấp phụ (tỷ lệ hấp phụ) có thể giảm, mức giải hấp này có thể là yếu tố không ổn định.

Các điều kiện môi trường đã biết mà có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ phần trăm kháng nguyên được hấp phụ (tỷ lệ hấp phụ) bao gồm, ví dụ, sự biến đổi về độ pH (kể cả các biến đổi nhỏ), và việc bổ sung một hoặc nhiều thành phần môi trường hoặc một hoặc nhiều kháng nguyên bổ sung mà có thể cạnh tranh với kháng nguyên thứ nhất về vị trí hấp phụ trên chất phụ trợ.

Thông thường, chế phẩm vacxin nhiều liều dùng ngay được nạp vào lọ, ví dụ, lọ thủy tinh được đóng kín bằng nút nhựa. Tương tự, liều duy nhất của chế phẩm vacxin có thể được nạp vào lọ một liều hoặc ống tiêm dùng ngay chứa, theo quy định chuẩn, nguồn chứa vacxin, pit tông đóng kín nguồn ở đầu xa của nó, và dụng cụ để sử dụng, như kim tiêm gắn ở đầu gần của nó. Theo cách nạp chuẩn khác, liều vacxin cũng có thể được nạp vào ống tiêm không có kim tiêm và người thực hiện sẽ bổ sung kim tiêm được bao gói riêng vào lúc tiêm. Nguồn ống tiêm có thể được làm bằng thủy tinh hoặc nhựa và pit tông hoặc nút chỉ được làm bằng nhựa, như clobutyl hoặc bromobutyl polyme, mà không được dát mỏng cụ thể. Các ống tiêm bằng thủy tinh hoặc nhựa chuẩn được bán, ví dụ, bởi Becton-Dickinson; Gerresheimer AG, Schott AG,

Germany; Nuova Ompi srl, Italy; và West Pharma/Daykio. Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc trượt, pit tông hoặc nút có thể được nhúng vào nhũ tương silicon trong nước để màng silicon được tạo ra ở bề mặt của nó. Các pit tông/nút chuẩn được bán, ví dụ, bởi Helvoet, Stelmi and West Pharma; một số sản phẩm này đã được bán có phủ màng silicon (mã sản phẩm B2 từ West Pharma).

Bất kể vật chứa dùng để bảo quản và dụng cụ dùng để đóng kín vật chứa, việc sử dụng vào lúc tiêm bao gồm việc sử dụng ống tiêm và việc cho pit tông hoặc tổ hợp nút/pit tông trượt sao cho vacxin được phân phát.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả đã phát hiện ra rằng chất liệu của chính vật chứa và chất liệu của dụng cụ dùng để đóng kín vật chứa ảnh hưởng đến tỷ lệ hấp phụ.

Các tác giả cũng nhận thấy rằng chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B (hepatitis B surface antigen: HBsAg) được phụ trợ bằng chất phụ trợ nhôm và được nạp dưới dạng liều duy nhất vào ống tiêm chuẩn đóng kín bằng nút chuẩn cho các tỷ lệ hấp phụ khác nhau khi được bảo quản trong các điều kiện giống nhau và trong cùng khoảng thời gian (vài ngày đến vài tháng) tùy theo ống tiêm được bảo quản ở vị trí thẳng đứng hay nằm ngang. Hiện tượng này cũng đã được ghi nhận đối với lọ. Kết quả thực hiện ở các vị trí bảo quản khác nhau là vacxin chứa trong các nguồn được bảo quản ở vị trí thẳng đứng không tiếp xúc với nút, trong khi có sự tiếp xúc giữa vacxin và nút trong các nguồn được bảo quản ở vị trí nằm ngang.

Sau khoảng thời gian nhất định, mức hấp phụ HBsAg được đo, và các tác giả nhận thấy rằng mức hấp phụ này là thấp hơn nhiều đối với HBsAg chứa trong các nguồn được bảo quản ở vị trí nằm ngang. Điều này chỉ ra rằng chất liệu của nút chuẩn (clobutyl hoặc bromobutyl polyme) đã làm giảm mức hấp phụ.

Giải pháp cho vấn đề này là ngăn ngừa sự tiếp xúc giữa chế phẩm vacxin được phụ trợ và nút làm bằng chất liệu gây giảm hấp phụ hoặc sử dụng nút làm bằng chất liệu không gây giảm hấp phụ. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp và thiết bị có sử dụng nút phủ màng flopolyme, như TeflonTM hoặc chất tương tự TeflonTM (như OmniflexTM từ Helvoet Pharma hoặc FluorotecTM từ West Pharma), các chất này làm giảm hoặc loại bỏ sự giải hấp do nút gây ra.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm và/hoặc làm chậm quá trình giải hấp kháng nguyên đã được hấp phụ sơ bộ lên chất phụ trợ nhôm trong quá trình bảo quản, phương pháp này bao gồm các bước (i) nạp vào vật chứa chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên đã được hấp phụ sơ bộ lên chất phụ trợ nhôm; và (ii) đóng kín vật chứa bằng dụng cụ đóng vai trò cái nút, bề mặt dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme.

Theo cách khác, sáng chế đề cập đến phương pháp thứ nhất để nạp và bảo quản chế phẩm chứa kháng nguyên đã được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm bao gồm các bước (i) nạp chế phẩm vaccin vào vật chứa; và (ii) đóng kín vật chứa bằng dụng cụ đóng vai trò cái nút, bề mặt dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme.

Theo cách tương tự, sáng chế mô tả đến việc sử dụng dụng cụ đóng vai trò cái nút để đóng kín vật chứa chứa chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm, bề mặt dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme.

Vật chứa này có thể là, ví dụ, lọ hoặc nguồn ống tiêm. Điều này cũng áp dụng cho tất cả các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả bên dưới.

Chế phẩm vaccin có thể ở dạng lỏng hoặc rắn, ví dụ, được làm đông khô. Chế phẩm đông khô có thể ở dạng bột. Vào lúc tiêm cho bệnh nhân, chế phẩm đông khô được hoàn nguyên bằng dung dịch được dụng thích hợp. Điều này cũng áp dụng cho tất cả các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả bên dưới.

Theo thông lệ trong lĩnh vực này và nhằm mục đích ở đây, cần phải hiểu rằng “kháng nguyên được hấp phụ” hoặc “được hấp phụ sơ bộ” không dự tính chỉ 100% lượng kháng nguyên được hấp phụ thực sự. Các thuật ngữ này đơn giản dùng để chỉ hầu hết lượng kháng nguyên được hấp phụ. Điều này cũng áp dụng cho tất cả các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả sau đây.

Như đã đề cập ở trên, dụng cụ có thể là dụng cụ nhựa làm bằng, ví dụ, clobutyl hoặc bromobutyl polyme. Dụng cụ chuẩn này được xử lý bằng flopolyme; cụ thể là để xuất xử lý phân luồng bằng flopolyme, việc xử lý phân luồng này được thực hiện trên toàn dụng cụ, hoặc ở mức độ rất nhỏ, trên bề mặt tiếp xúc được với chế phẩm. Việc xử lý phân luồng này giúp lưu giữ một lớp rất mỏng (ví dụ, màng) flopolyme. Như sẽ

đánh giá được, diện tích của bề mặt được phủ có thể vượt quá bề mặt tiếp xúc được với chế phẩm. Thực tế, theo một phương án, toàn bộ bề mặt của dụng cụ được phủ flopolyme.

Để sử dụng theo sáng chế, flopolyme có thể, ví dụ, polytetrafloetylen (PTFE), polytetraflopropylen (PTFP), etylen propylen flo hóa (FEP, copolyme của hexaflopropylen và tetrafloetylen), polyclotrifloetylen (PCTFE), perfloalkoxy copolyme (PFA), poly(etylen-co-tetrafloetylen) (ETFE), poly(etylenclotrifloetylen) (ECTFE), polyvinyl florua (PVF) hoặc polyvinyliden florua (PVPF).

Phương pháp/sử dụng được mô tả ở đây có thể làm giảm tốc độ giải hấp kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm và/hoặc phần trăm giải hấp (hoặc tỷ lệ giải hấp) sau khoảng thời gian bảo quản nhất định ở nhiệt độ nhất định. Tỷ lệ giải hấp có thể được thể hiện như sau: (lượng kháng nguyên không hấp phụ)/(tổng lượng kháng nguyên có mặt trong chế phẩm). Thông thường, tỷ lệ giải hấp có thể được đánh giá bằng cách ly tâm chế phẩm vaccin (lấy mẫu ở thời điểm T (thời gian) = 0 và khi kết thúc thí nghiệm); thu dịch nổi chứa kháng nguyên đã được giải hấp; và tiếp theo định lượng phân đoạn đã được giải hấp bằng cách thử nghiệm kháng nguyên trong dịch nổi và trong toàn bộ vaccin bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp được chọn theo tính chất của kháng nguyên. Phần trăm giải hấp (hoặc tỷ lệ giải hấp) có thể thay đổi giữa các kháng nguyên theo độ mạnh/yếu của tương tác kháng nguyên-chất phụ trợ. Tuy nhiên, xét thấy rằng tỷ lệ phần trăm giải hấp (hoặc tỷ lệ giải hấp) có thể được làm giảm 10 đến 15 hoặc 20% so với phương pháp nạp chuẩn có sử dụng nút chuẩn – mức giảm này được đo ở thời điểm 1 hoặc 2 tháng sau ngày nạp. Trong khoảng thời gian này, việc bảo quản được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ + 5 đến 25°C. Có thể dễ dàng thấy rằng, phần trăm hấp phụ (tỷ lệ hấp phụ) có thể dễ dàng suy ra từ phần trăm giải hấp (hoặc tỷ lệ giải hấp).

Khi dụng cụ này được sử dụng không chỉ để đóng kín vật chứa mà còn để phân phát chế phẩm chứa trong vật chứa, như bằng cách cho pit tống trượt trong ống tiêm, cần silicon hóa bề mặt trơn của vật chứa.

Tuy nhiên, nhận thấy rằng trong một số trường hợp, silicon có thể cản trở hấp phụ. Thực tế, tỷ lệ giải hấp quan sát được trong chế phẩm bảo quản trong ống tiêm được silicon hóa thích hợp bằng cách chỉ xử lý bề mặt bằng nhũ tương silicon trong

nước có thể cao hơn so với tỷ lệ giải hấp quan sát được trong chế phẩm bảo quản trong vật chứa không được silicon hóa. Chúng tôi giả định rằng mặc dù silicon kết dính với bề mặt trơ của vật chứa, song nó vẫn ở dạng tự do và, sau khi lắc hoặc khuấy, có thể chảy ra khỏi bề mặt trơ và đi vào phần vật chứa (chế phẩm vaccin).

Chúng tôi phát hiện ra rằng vấn đề này có thể được giải quyết bằng cách vật chứa trong đó bề mặt trơ được phủ silicon polyme hóa. Vật chứa như vậy có thể được thu bằng cách xử lý bề mặt trơ của vật chứa bằng nhũ tương silicon trong nước, tiếp theo gia nhiệt vật chứa, ví dụ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 270 đến 330°C trong 30 phút. Sau khi gia nhiệt, silicon polyme hóa trên bề mặt trơ của vật chứa và do đó không còn khả năng trộn với chế phẩm. Việc polyme hóa silicon có khả năng làm giảm năng lượng bề mặt của silicon mà chế phẩm vaccin có thể nhạy với nó.

Ngoài ra, thao tác silicon hóa bao gồm bước polyme hóa (i) chính xác hơn và đồng nhất hơn so với thao tác silicon hóa chuẩn đơn thuần ; và (ii) có thể làm giảm lượng silicon được sử dụng (tức là lượng silicon được nạp lên bề mặt trơ của vật chứa) khoảng 10 lần mà không làm mất tác dụng làm trơn. Ví dụ, theo quy trình silicon hóa chuẩn, từ 400 đến 1000µg silicon được lưu giữ trong ống tiêm dự tính chứa 0,5-1ml (tổng diện tích bề mặt trong của nguồn ống tiêm 0,5-1ml là khoảng 8cm²; trong trường hợp này, bề mặt này tương ứng lượng silicon nằm trong khoảng từ 50 đến 125µg/cm²), trong khi từ 40 đến 100µg silicon là đủ cho ống tiêm này (nằm trong khoảng từ 5 đến 12µg/cm²) nếu silicon được lưu giữ trên bề mặt trong của vật chứa và tiếp theo được polyme hóa, ví dụ, bằng cách gia nhiệt. Thực tế, bề mặt trong của ống tiêm được phủ lượng thấp silicon polyme hóa theo cách đồng nhất hơn so với được phủ lượng thấp silicon tự do cho phép nút không silicon hóa trượt một cách êm ả, trong khi các nút như vậy không hoạt động với các ống tiêm được phủ lượng thấp silicon.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp thứ hai để làm giảm và/hoặc làm chậm quá trình giải hấp kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm, phương pháp này bao gồm bước nạp chế phẩm vaccin vào vật chứa chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm, trong đó bề mặt trơ của vật chứa được phủ silicon polyme hóa.

Nói cách khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp thứ hai để nạp và bảo quản chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm,

phương pháp này bao gồm bước nạp vào vật chứa chế phẩm trong đó bề mặt trơ của vật chứa được phủ silicon polyme hóa.

Theo cách tương tự, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng vật chứa có bề mặt trơ được phủ silicon polyme hóa để bảo quản chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm.

Tốt hơn, nếu vật chứa này có bề mặt trơ được phủ silicon polyme hóa được làm bằng nhựa hoặc thủy tinh. Tốt hơn, nếu vật chứa này là nguồn ống tiêm.

Lượng silicon polyme hóa phủ trên bề mặt trơ của vật chứa nằm trong khoảng từ 3 đến $25\mu\text{g}/\text{cm}^2$; tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến $20\mu\text{g}/\text{cm}^2$; tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến $15\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Có thể dễ thấy rằng, vật chứa được sử dụng trong phương pháp thứ nhất theo sáng chế có thể được phủ theo cách có lợi silicon polyme hóa như được mô tả trên đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến:

A - Vật chứa (i) chứa chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm; và (ii) đóng kín nhờ dụng cụ đóng vai trò cái nút, trong đó bề mặt của dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme;

B - Vật chứa (i) có bề mặt trơ được phủ silicon polyme hóa; và (ii) chứa chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm; và

C - Vật chứa (i) có bề mặt trơ được phủ silicon polyme hóa; (ii) chứa chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm; và (iii) đóng kín nhờ dụng cụ đóng vai trò cái nút, trong đó bề mặt của dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme.

Nói cách khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm nạp vào và bảo quản trong vật chứa (i) có bề mặt trơ được phủ silicon polyme hóa; và/hoặc (ii) đóng kín nhờ dụng cụ đóng vai trò cái nút, trong đó ít nhất là bề mặt của dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme.

Các chế phẩm vaccin được bảo quản trong vật chứa theo sáng chế bao gồm:

- Chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên, trong đó lượng kháng nguyên tối thiểu cần cho việc sử dụng dự tính (ví dụ, dưới dạng liều để dùng cho người) được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm;

- Chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm, trong đó chế phẩm vacxin khi nạp vào vật chứa để sử dụng theo sáng chế, có tỷ lệ phần trăm hấp phụ ít nhất là:

(a) từ 65 đến 70% tổng lượng kháng nguyên có mặt trong chế phẩm, khi, ngay sau khi nạp, chế phẩm được bảo quản ở (i) $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ trong 2-3 năm; hoặc (ii) $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$ trong khoảng từ 2 đến 3 tháng; hoặc

(b) từ 80 đến 90%, tổng lượng kháng nguyên có mặt trong chế phẩm, khi, ngay sau khi nạp, chế phẩm được bảo quản ở $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ trong 18 tháng; và

- Chế phẩm vacxin chứa chất phụ trợ nhôm và kháng nguyên có thể hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm, trong đó tỷ lệ phần trăm kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm cao hơn ít nhất là 5 hoặc 10% so với tỷ lệ phần trăm quan sát được khi chế phẩm vacxin này được chứa trong vật chứa chuẩn có bề mặt trong không được phủ hoặc bề mặt trong được phủ silicon không polyme hóa, việc so sánh giữa các tỷ lệ phần trăm hấp phụ kháng nguyên được thực hiện sau khi bảo quản vật chứa chứa vacxin ở 25°C trong 2 tháng, bắt đầu từ ngày nạp vào vật chứa.

Nhằm mục đích của sáng chế, vật chứa này có thể là loại nguồn bất kỳ, như lọ hoặc ống tiêm, và có thể chứa nhiều liều (vật chứa nhiều liều) hoặc liều duy nhất (vật chứa liều duy nhất). Ví dụ, vật chứa này có thể là ống tiêm hoặc phần của ống tiêm bao gồm nguồn chứa vacxin được đóng kín nhờ dụng cụ đóng vai trò cái nút và dưới dạng hệ giải phóng vacxin vào lúc sử dụng (ví dụ, bằng cách sử dụng pit tông). Dụng cụ đóng vai trò cái nút có thể là pit tông.

Nút và/hoặc pit tông để sử dụng theo sáng chế được bán, ví dụ, bởi Helvoet Pharma (OmniflexTM technology) và West Pharma (FluorotecTM technology). Các nguồn ống tiêm bằng thủy tinh được phủ silicon polyme hóa để sử dụng theo sáng chế được bán, ví dụ, bởi Nuova Ompi srl, Becton-Dickinson and Gerresheimer (Baked-on technology).

Kháng nguyên và chất phụ trợ nhôm có thể là kháng nguyên bất kỳ và chất phụ trợ nhôm bất kỳ được cung cấp, tất nhiên là chúng đều có khả năng tương tác với

nhau. Hơn thế nữa, dễ thấy rằng sáng chế đặc biệt quan tâm đến cặp kháng nguyên-chất phụ trợ nhôm có lực tương tác tương đối yếu; lực tương tác này có thể phụ thuộc vào môi trường. Lực tương tác này có thể được đánh giá bằng các thử nghiệm khác nhau. Ví dụ, chất phụ trợ nhôm có thể được sử dụng để tạo ra các cặp kháng nguyên-chất phụ trợ khác nhau (kháng nguyên thay đổi giữa các cặp, chất phụ trợ là giống nhau). Tiếp theo, lượng lớn hợp chất mà có thể cạnh tranh với kháng nguyên để tương tác với chất phụ trợ được bổ sung vào. Các chế phẩm khác nhau được ly tâm và thu dịch nổi. cuối cùng, lượng kháng nguyên được giải hấp được thử nghiệm trong dịch nổi, và kết quả là các kháng nguyên có thể được so sánh về lực tương tác của chúng với chất phụ trợ.

Lực tương tác tương đối yếu là lực tương tác mà quá trình hấp phụ có thể bị ảnh hưởng một cách bất lợi bởi việc nạp chuẩn chế phẩm chứa phức chất kháng nguyên-chất phụ trợ nhôm. Các yếu tố khác nhau liên quan đến việc sản xuất vật chứa, ví dụ, nhựa, chất chống oxy hóa, silicon và ion kim loại (ví dụ, kẽm và vonfram), có thể làm mất ổn định chứa phức chất kháng nguyên-chất phụ trợ nhôm.

Thuật ngữ “hấp phụ” thường được dùng để chỉ hiện tượng bất kỳ nhằm tạo ra phức chất kháng nguyên-chất phụ trợ bao gồm, ví dụ, lực tương tác tĩnh điện, tương tác kỵ nước hoặc trao đổi phối tử. do đó, kháng nguyên có thể được gắn vào bề mặt của mạng lưới chất phụ trợ nhôm hoặc được gắn phía trong sau khi kết tủa đồng thời với chất phụ trợ nhôm.

Để sử dụng theo sáng chế, chất phụ trợ nhôm có thể là nhôm oxy hydroxit (AlOOH), như sản phẩm được bán bởi Brenntag AG (Superfos) hoặc Reheis Corp.; và nhôm hydroxy phosphat (AlOHPO_4), như sản phẩm được bán bởi Alphos.

Để chế phẩm vacxin hữu hiệu, lượng kháng nguyên tối thiểu cần để hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm hầu như phụ thuộc vào chính kháng nguyên, và dễ dàng được chuyên gia trong lĩnh vực này xác định.

Theo phương án cụ thể, kháng nguyên có thể là kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B (hepatitis B surface antigen: HBsAg). Đặc biệt có lợi, nếu cho hấp phụ HBsAg lên AlOOH do HBsAg có điểm đẳng điện (iso electric point: IEP) nhỏ hơn 7 (nằm trong khoảng từ 4 đến 5) và AlOOH có điểm tích điện không (point of zero charge: PZC) lớn hơn 7 (nằm trong khoảng từ 9 đến 11).

Chế phẩm vacxin để sử dụng theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều kháng nguyên, ít nhất một trong số các kháng nguyên này được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm và các kháng nguyên còn lại cũng có thể được hấp phụ hoặc không.

Theo một phương án, chế phẩm để sử dụng theo sáng chế chứa HBsAg được hấp phụ lên AlOOH (phức chất AlOOH – HbsAg) và kháng nguyên thứ hai, là polyribosylribitol phosphat (PRP) của *Haemophilus influenzae* (hóa trị HiB), tốt hơn là ở dạng liên hợp với protein mang (C), ví dụ, có thể là Dt hoặc Tt.

Theo phương án cụ thể khác, khi kháng nguyên được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm là HBsAg, chế phẩm vacxin có thể còn chứa, dưới dạng các kháng nguyên bổ sung, một hoặc nhiều thành phần sau: giải độc tố bạch hầu (Dt) (hóa trị bạch hầu); giải độc tố uốn ván (Tt) (hóa trị uốn ván); giải độc tố *Bordetella pertussis* (Ptdx), tua viền, ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA) và/hoặc pertactin (kháng nguyên 69kD) (hóa trị *pertussis*); serotyp virus bại liệt bất hoạt 1, 2 hoặc 3 (hóa trị bại liệt); và polyribosylribitol phosphat (PRP) của *Haemophilus influenzae* (hóa trị HiB), tốt hơn là ở dạng liên hợp với protein mang (C), có thể là Dt hoặc Tt.

Ví dụ, chế phẩm có thể chứa HBsAg, Dt, Tt, Pt và FHA được hấp phụ lên AlOOH (phức chất AlOOH – HbsAg-Dt-Tt-Pt-FHA), hóa trị bại liệt, và PRP-C hầu như không được hấp phụ lên AlOOH.

Nói chung, đặc biệt có lợi, nếu chế phẩm vacxin theo sáng chế chứa một số hóa trị, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc hơn, mỗi hóa trị được đại diện bằng một hoặc nhiều kháng nguyên (2, 3, 4 hoặc 5), một số kháng nguyên này được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm. Thực tế, trong điều kiện nạp chuẩn, số lượng kháng nguyên/hóa trị được hấp phụ lên chất phụ trợ nhôm càng cao thì hiện tượng vật chứa làm mất ổn định càng trầm trọng. Lực tương tác kháng nguyên-chất phụ trợ thường khác nhau giữa các kháng nguyên và, trong chế phẩm chứa một số kháng nguyên, kháng nguyên có lực tương tác yếu nhất sẽ có xu hướng giải hấp cao nhất trong các điều kiện bất lợi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A - Lô chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B, giải độc tố bạch hầu, giải độc tố uốn ván và hóa trị *pertussis*, mỗi thành phần này được hấp phụ lên nhôm oxy hydroxyt, cũng như hóa trị bại liệt và hóa trị *Haemophilus*

influenzae B (HiB) không được hấp phụ được phân vào ba loại ống tiêm liều duy nhất, đặc tính của các ống tiêm này là như sau:

(1) ống tiêm thủy tinh silicon hóa chuẩn với nút/pit tông chuẩn làm bằng nhựa không dát mỏng;

(2) ống tiêm thủy tinh silicon hóa chuẩn với nút/pit tông được phủ flopolyme (West Pharma; FluorotechTM technology); và

ống tiêm mà bề mặt trong của nó được phủ silicon polyme hóa (Baked-on syringe system LuerconeTM từ Gerresheimer) với nút/pit tông được phủ flopolyme (West Pharma; FluorotechTM technology).

Lô được phân vào các liều duy nhất 0,5ml, mỗi liều chứa 10 μ g HBsAg, 30 Lf Dt, 10 Lf Tt, 25 μ g Pt, 25 μ g FHA, 40 DU (Antigen D Unit) IPV1, 8 DU IPV2, 32 DU IPV3, 12 μ g PRP (ở dạng liên hợp PRP-Tt), 0,6mg Al, 55mM ion phosphat, 20mM ion cacbonat, và dung dịch đệm Tris sucroza, 2,5mM, 2,125%, ở độ pH 6,8-7,2.

Tất cả các ống tiêm thuộc ba loại này đều được bảo quản ở vị trí nằm ngang ở 25°C trong 2 tháng (thời hạn gia tăng). Đo mức giải hấp HBsAg trong mỗi một trong ba loại ở T = 0 (ngay sau khi nạp ống tiêm) và tiếp theo sau 2 tháng.

Mức giải hấp được đánh giá bằng cách ly tâm các thành phần trong ống tiêm và tiếp theo đo lượng HBsAg được giải hấp có mặt trong dịch nổi bằng ELISA (ELISA kẹp, bao gồm kháng thể đơn dòng của chuột nhất kháng HBsAg (IgM) để phủ và bắt, kháng thể đơn dòng thứ hai của chuột nhất kháng HBsAg (IgG) và kháng thể đa dòng thứ ba kháng IgG chuột nhất liên hợp với peroxydaza (Sigma, Ref. A3673), thể liên hợp này được phát hiện bằng cách bổ sung tetrametyl benzidin).

Ở thời điểm T (thời gian) = 0, mức hấp phụ HbsAg là giống nhau ở ba loại (98% tổng lượng HBsAg được hấp phụ). Ở thời điểm T = 2 tháng, mức hấp phụ được quan sát thấy ở tất cả các loại, song tỷ lệ phần trăm giải hấp khác nhau tùy từng loại. Tỷ lệ phần trăm giải hấp cao nhất được phát hiện ở loại (1) (ở thời điểm T = 1 và 2 tháng, lần lượt là 55 và 50% tổng lượng HBsAg được hấp phụ), trong khi tỷ lệ phần trăm giải hấp thấp nhất được phát hiện ở loại (3) (ở thời điểm T = 1 và 2 tháng, lần lượt là 72 và 69% tổng lượng HBsAg được hấp phụ).

B - Lô chế phẩm vacxin được mô tả ở mục A – được phân vào hai loại ống tiêm 1ml liều duy nhất, đặc tính của các ống tiêm này là như sau:

- (1) ống tiêm thủy tinh silicon hóa chuẩn (silicon tự do); và
- (2) ống tiêm không silicon hóa.

Lô được phân vào các liều duy nhất 0,5ml, mỗi liều chứa 10 μ g HBsAg, 30 Lf Dt, 10 Lf Tt, 25 μ g Pt, 25 μ g FHA, 40 DU (Antigen D Unit) IPV1, 8 DU IPV2, 32 DU IPV3, 12 μ g PRP (ở dạng liên hợp PRP-Tt), 0,6mg Al, 55mM ion phosphat, 20mM ion cacbonat, và dung dịch đệm Tris sucroza, 2,5mM, 2,125%, ở độ pH 6,8-7,2.

Tất cả các ống tiêm thuộc hai loại này đều được bảo quản ở vị trí thẳng đứng ở 25°C trong 2 tháng (thời hạn gia tăng). Đo mức giải hấp HBsAg trong mỗi một trong hai loại ở T = 0 (ngay sau khi nạp ống tiêm) và tiếp theo sau 2 tháng, như được mô tả ở mục A trên đây.

Ở thời điểm T (thời gian) = 0, mức hấp phụ HbsAg là giống nhau ở hai loại (98% tổng lượng HBsAg được hấp phụ). Ở thời điểm T = 2 tháng, mức hấp phụ được quan sát thấy ở tất cả các loại, song tỷ lệ phần trăm giải hấp khác nhau tùy từng loại. Tỷ lệ phần trăm giải hấp cao nhất được phát hiện ở loại (1) (ở thời điểm T = 1 và 2 tháng, lần lượt là 69 và 68% tổng lượng HBsAg được hấp phụ), trong khi tỷ lệ phần trăm giải hấp thấp nhất được phát hiện ở loại (2) (ở thời điểm T = 1 và 2 tháng, là 73% tổng lượng HBsAg được hấp phụ). Điều này chỉ rõ rằng sự hấp phụ của kháng nguyên lên chất phụ trợ nhôm là nhạy với silicon tự do.

C - Lô chế phẩm vacxin được mô tả ở mục A - được phân vào ba loại ống tiêm 1ml liều duy nhất, đặc tính của các ống tiêm này là như sau::

- (1) ống tiêm thủy tinh silicon hóa thấp (50-100 μ g silicon tự do/ống tiêm);
- (2) ống tiêm thủy tinh silicon hóa cao chuẩn ((RTF syringe LuerconeTM từ Gerresheimer): 800 μ g đến 1mg silicon tự do/ống tiêm); và
- (3) ống tiêm có bề mặt trong được phủ silicon polyme hóa (50-100 μ g/ống tiêm).

Các ống tiêm thuộc loại (1) chỉ hoạt động nếu pit tông dùng để tiêm cũng được silicon hóa, do lượng silicon phủ bề mặt trong của ống tiêm là quá thấp để nó tự trượt.

Tất cả các ống tiêm (các loại 1 đến 3) đều được đóng kín bằng cùng loại nút không silicon hóa.

Lô vacxin được phân vào các liều duy nhất 0,5mL, mỗi liều là như được mô tả trong các mục A và B.

Tất cả các ống tiêm thuộc ba loại này đều được bảo quản ở vị trí thẳng đứng ở 25°C trong 2 tháng (thời hạn gia tăng). Đo mức giải hấp HBsAg trong mỗi một trong ba loại ở $T = 0$ (ngay sau khi nạp ống tiêm) và tiếp theo sau 2 tháng, như được mô tả ở mục A trên đây.

Ở thời điểm T (thời gian) = 0, mức hấp phụ HbsAg là giống nhau ở ba loại (94% tổng lượng HBsAg được hấp phụ). Ở thời điểm $T = 2$ tháng, mức hấp phụ được quan sát thấy ở tất cả các loại, song tỷ lệ phần trăm giải hấp khác nhau tùy từng loại. Tỷ lệ phần trăm giải hấp cao nhất được phát hiện ở loại (2) (ở thời điểm $T = 1$ và 2 tháng, lần lượt là 60 và 58% tổng lượng HBsAg được hấp phụ), trong khi tỷ lệ phần trăm giải hấp thấp nhất được phát hiện là giống nhau ở các loại (1) và (3) và chắc chắn thấp hơn nhiều so với ở loại (2): ở thời điểm $T = 1$ và 2 tháng, lần lượt là 73 và 68% tổng lượng HBsAg được hấp phụ). Ở loại (3), ở thời điểm $T = 1$ và 2 tháng, lần lượt là 69 và 66% tổng lượng HBsAg được hấp phụ).

Điều này một lần nữa chỉ rõ rằng (i) sự hấp phụ của kháng nguyên lên chất phụ trợ nhôm là nhạy với silicon tự do được nạp với lượng cần để trượt và (ii) việc polyme hóa silicon cho phép khắc phục vấn đề này.

D - Nghiên cứu về độ ổn định đã được thực hiện ở $5 \pm 3^\circ\text{C}$ trong 18 tháng với các ống tiêm được nạp được mô tả ở mục A - (3). Ít nhất 80-90% tổng lượng HBsAg vẫn được hấp phụ khi kết thúc giai đoạn 18 tháng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Vật chứa dùng để bảo quản hoặc sử dụng chế phẩm vaccin, trong đó vật chứa này chứa chế phẩm vaccin gồm kháng nguyên virus gây bệnh viêm gan B được hấp phụ trên chất phụ trợ nhôm oxyhydroxit được đóng kín bằng dụng cụ đóng vai trò cái nút, trong đó bề mặt của dụng cụ tiếp xúc được với chế phẩm được phủ flopolyme.
2. Vật chứa theo điểm 1, trong đó chế phẩm vaccin ở dạng lỏng hoặc đông khô.
3. Vật chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó flopolyme được chọn từ nhóm bao gồm polytetrafloetylen (PTFE), polytetraflopropylen (PTFP), etylen propylen được flo hóa (FEP, copolyme của hexaflopropylen và tetrafloetylen), polyclotrifloetylen (PCTFE), perfloalkoxy co-polyme (PFA), poly(etylen-co-tetrafloetylen) (ETFE), poly(etylenclotrifloetylen) (ECTFE), polyvinyl florua (PVF) và polyvinyliden florua (PVPF).
4. Vật chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bề mặt bên trong được phủ bằng silic oxit được polyme hóa.
5. Vật chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vật chứa này là nguồn ống tiêm được đóng kín nhờ pit tông.
6. Vật chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm vaccin còn chứa một hoặc nhiều giá thể sau: bạch hầu, giá thể uốn ván, giá thể *pertussis*, giá thể bại liệt và giá thể Hib.