



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102628869 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201210117543. 2

(22) 申请日 2012. 04. 19

(73) 专利权人 上海蓝怡科技有限公司
地址 201100 上海市闵行区友东路 85 号

(72) 发明人 李子樵 李永胜

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
代理人 崔佳佳 马莉华

proteins for anti-hepatitis B virus surface antigen (anti-HBs) antibodies. *Journal of Immunology*, 2009, 183(12), 7700-7706.
ber spinning. 《Nature protocols》. 2009, 第 4 卷 (第 3 期), 341-355.
吴萌. 抗甲胎蛋白单克隆抗体的研制及其在免疫组化中的应用. 《河北省科学院学报》. 2004, 第 21 卷 (第 3 期), 54-56.

审查员 李宏悦

(51) Int. Cl.

G01N 33/68 (2006. 01)

G01N 33/53 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 00/00512 A2, 2000. 01. 06, 全文.

CN 1793925 A, 2006. 06. 28, 全文.

CN 101514991 A, 2009. 08. 26, 全文.

CN 102095868 A, 2011. 06. 15, 全文.

CN 102395379 A, 2012. 03. 28, 全文.

EP 1448593 B1, 2012. 01. 11, 全文.

Florence Teule et al. A protocol for the production of recombinant spider silk-like

权利要求书3页 说明书5页

(54) 发明名称

提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂

(57) 摘要

本发明涉及一种医药试剂, 具体的说是一种提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂, 牛血清蛋白, 10g/L-30g/L; 糖类物质, 50g/L-120g/L; 醇类物质, 10g/L-30g/L; 无机盐离子, 10mg/L-100g/L; Proclin300, 500mg/L; 吐温 80, 5g/L; Tris, 5g/L-10g/L。本发明同现有技术相比, 用以克服甲胎蛋白 (AFP) 抗体在冷冻干燥后效价稳定性, 从而对免疫诊断试剂质量稳定起到作用。

1. 一种提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,包括如下物质:

牛血清蛋白	10g/L-30g/L;
糖类物质	50g/L-120g/L;
醇类物质	10g/L-30g/L;
无机盐离子	10mg/L-100g/L;
Proclin300	500mg/L;
吐温80	5g/L;
Tris	5g/L-10g/L;

其中,所述的糖类物质为果糖、葡萄糖、半乳糖、蔗糖、乳糖、海藻糖或棉籽糖中的一种;

所述的醇类物质为甘露醇、聚乙二醇、肌醇或山梨醇中的一种;

所述的无机盐离子为钠离子、镁离子或锌离子中的一种或任意两种的混合物。

2. 根据权利要求1所述的提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:包括如下物质:

牛血清蛋白	10g/L;
果糖	80g/L;
甘露醇	10g/L;
氯化钠	70g/L;
Proclin300	500mg/L;
吐温80	5g/L;
Tris	5g/L。

3. 根据权利要求1所述的提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:包括如下物质:

牛血清蛋白	10g/L;
乳糖	50g/L;
甘露醇	20g/L;
氯化钠	60g/L;
氯化锌	12mg/L;
Proclin300	500mg/L;
吐温80	5g/L;
Tris	5g/L。

4. 根据权利要求 1 所述的提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:包括如下物质:

牛血清蛋白	10g/L;
海藻糖	100g/L;
肌醇	30g/L;
氯化镁	95mg/L;
氯化锌	12mg/L;
Proclin300	500mg/L;
吐温80	5g/L;
Tris	5g/L。

5. 根据权利要求 1 所述的提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:包括如下物质:

牛血清蛋白	10g/L;
葡萄糖	100g/L;
山梨醇	20g/L;
氯化钠	40g/L;
氯化镁	95mg/L;
Proclin300	500mg/L;
吐温80	5g/L;
Tris	5g/L。

6. 根据权利要求 1 所述的提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:包括如下物质:

牛血清蛋白	10g/L;
蔗糖	50g/L;
肌醇	10g/L;
氯化钠	50g/L;
氯化锌	12mg/L;
Proclin300	500mg/L;
吐温80	5g/L;
Tris	5g/L。

7. 根据权利要求 1 所述的提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:所述的钠离子为氯化钠。

8. 根据权利要求 1 所述的提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:所述的

锌离子为氯化锌。

9. 根据权利要求 1 所述提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,其特征在于:所述的镁离子为氯化镁。

提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂

[技术领域]

[0001] 本发明涉及一种医药试剂,具体的说是一种提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂。

[背景技术]

[0002] 甲胎蛋白 (AFP) 是一种糖蛋白,在正常情况下,这种蛋白主要来自胚胎的肝细胞,胎儿出生后约两周,甲胎蛋白 (AFP) 从血液中消失,正常人血清中甲胎蛋白 (AFP) 含量不足 20 微克 / 升。但是当人体肝细胞发生癌变时,却又恢复了产生这中蛋白质的功能,而且随着病情的恶化,其含量也急剧增加,因此,甲胎蛋白 (AFP) 就成了诊断原发性肝癌的一个重要诊断依据。甲胎蛋白 (AFP) 抗体能够特异性识别人体中的甲胎蛋白 (AFP),因此对胚胎发育,癌变过程中基因表达,甲胎蛋白 (AFP) 的纯化,肝癌的导向治疗以及提供诊断试剂等都有重要的意义。由于甲胎蛋白 (AFP) 抗体具有生物活性,因此对于存储运输条件都有较高的要求,现在的甲胎蛋白 (AFP) 抗体普遍是以液态形式保存,因此在存储运输和使用时极为不便,尤其是在反复冻融的过程中,抗体活性极易下降,对医药生产,科学研究影响较大。

[0003] 冷冻干燥方法就是将含有大量水分的物质,预先进行降温冻结成固体,然后在真空条件下使水蒸气直接从固体中升华出来,并用冷凝方法捕捉升华的水汽,使物质脱水干燥。冷冻干燥方法具有避免药物受热分解、产品质地疏松,加水后迅速溶解,含水量低 (1% -3%)、稳定性好、有利于储存运输、受污染机会少、产品质量高等特点。因此,冷冻干燥在生物工程、医疗工业、食品工业科研等得到了广泛的应用。冻干后的蛋白质药物呈疏松状饼块样,不仅有利于保存,而且有利于蛋白质药物重溶后的复性。然而,冻干过程是一个复杂的相变过程,在冻结、冻融、干燥和储存过程中,存在着多种诱导药物中蛋白质变性的因素,因此需要一些保护剂来稳定药物中的蛋白质。因此,寻找到一种能够提高甲胎蛋白 (AFP) 抗体冷冻干燥后的稳定性的制剂就尤为重要。

[发明内容]

[0004] 本发明为了克服现有技术的不足,提供了提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,用以克服甲胎蛋白 (AFP) 抗体在冷冻干燥后效价稳定性,从而对免疫诊断试剂质量稳定起到作用。

[0005] 为了实现上述目的,本发明设计了一种提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂,包括如下物质:

- | | | |
|--------|------------|-----------------|
| [0006] | 牛血清蛋白 | 10g/L-30g/L ; |
| [0007] | 糖类物质 | 50g/L-120g/L ; |
| [0008] | 醇类物质 | 10g/L-30g/L ; |
| [0009] | 无机盐离子 | 10mg/L-100g/L ; |
| [0010] | Proclin300 | 500mg/L ; |

- [0011] 吐温 80 5g/L；
- [0012] Tris 5g/L-10g/L。
- [0013] 所述的糖类物质为果糖、葡萄糖、半乳糖、蔗糖、乳糖、海藻糖或棉籽糖中的一种。
- [0014] 所述的甘露醇、聚乙二醇、肌醇或山梨醇中的一种。
- [0015] 所述的无机盐离子为钠离子、镁离子或锌离子中的一种或任意两种的混合物。
- [0016] 所述的钠离子为氯化钠。
- [0017] 所述的锌离子为氯化锌。
- [0018] 所述的镁离子为氯化镁。
- [0019] 本发明同现有技术相比,用以克服甲胎蛋 (AFP) 抗体在冷冻干燥后效价稳定性,从而对免疫诊断试剂质量稳定起到作用。

[具体实施方式]

[0020] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解这些实施例仅用于说明本发明不用于限制本发明的范围。

[0021] 实施例 1：

[0022] 本发明要解决的技术问题在于克服甲胎蛋 (AFP) 抗体在冷冻干燥后效价稳定性,从而对免疫诊断试剂质量稳定起到作用。

[0023] 提高甲胎蛋 (AFP) 抗体冻干稳定性制剂配方如下：

- [0024] 牛血清蛋白 10g/L；
- [0025] 果糖 80g/L；
- [0026] 甘露醇 10g/L；
- [0027] 氯化钠 70g/L；
- [0028] Proclin300 500mg/L；
- [0029] 吐温 80 5g/L；
- [0030] Tris 5g/L。

[0031] 取本制剂溶液 30ml,加入甲胎蛋 (AFP) 抗体制剂中,分装冻干,冻干后与冻干前相比较,有显著的稳定效果,结果如下表所示。

[0032]

	冻干前	冻干后
甲胎蛋白 (AFP) 抗体活性百分比	100%	99.8%

[0033] 将冻干品放入 37℃烘箱中,加速稳定性实验,定期检测抗体活性,结果如下表所示。

[0034]

37℃放置时间	1 天	1 周	2 周	4 周
抗体活性	99.8%	99.3%	99.1%	98.6%

[0035] 在加速稳定性实验中,稳定效果明显。

[0036] 实施例 2：

- [0037] 牛血清蛋白 10g/L ;
 [0038] 乳糖 50g/L ;
 [0039] 甘露醇 20g/L ;
 [0040] 氯化钠 60g/L ;
 [0041] 氯化锌 12mg/L ;
 [0042] Proclin300 500mg/L ;
 [0043] 吐温 80 5g/L ;
 [0044] Tris 5g/L。

[0045] 取本制剂溶液 30ml, 加入甲胎蛋白 (AFP) 抗体制剂中, 分装冻干, 冻干后与冻干前相比较, 有显著的稳定效果, 结果如下表所示。

[0046]

	冻干前	冻干后
甲胎蛋白 (AFP) 抗体活性百分比	100%	99.1%

[0047] 将冻干品放入 37℃ 烘箱中, 加速稳定性实验, 定期检测抗体活性, 结果如下表所示。

[0048]

37℃ 放置时间	1 天	1 周	2 周	4 周
抗体活性	99.1%	98.7%	98.6%	98.2%

[0049] 在加速稳定性实验中, 稳定效果明显。

[0050] 实施例 3 :

- [0051] 牛血清蛋白 10g/L ;
 [0052] 海藻糖 100g/L ;
 [0053] 肌醇 30g/L ;
 [0054] 氯化镁 95mg/L ;
 [0055] 氯化锌 12mg/L ;
 [0056] Proclin300 500mg/L ;
 [0057] 吐温 80 5g/L ;
 [0058] Tris 5g/L。

[0059] 取本制剂溶液 30ml, 加入甲胎蛋白 (AFP) 抗体制剂中, 分装冻干, 冻干后与冻干前相比较, 有显著的稳定效果, 结果如下表所示。

[0060]

	冻干前	冻干后
甲胎蛋白 (AFP) 抗体活性百分比	100%	99.4%

[0061] 将冻干品放入 37℃ 烘箱中, 加速稳定性实验, 定期检测抗体活性, 结果如下表所示。

[0062]

37℃放置时间	1 天	1 周	2 周	4 周
抗体活性	99.4%	99.3%	99.1%	99.0%

[0063] 在加速稳定性实验中,稳定效果明显。

[0064] 实施例 4:

- [0065] 牛血清蛋白 10g/L ;
 [0066] 葡萄糖 100g/L ;
 [0067] 山梨醇 20g/L ;
 [0068] 氯化钠 40g/L ;
 [0069] 氯化镁 95mg/L ;
 [0070] Proclin300 500mg/L ;
 [0071] 吐温 80 5g/L ;
 [0072] Tris 5g/L。

[0073] 取本制剂溶液 30ml,加入甲胎蛋白 (AFP) 抗体制剂中,分装冻干,冻干后与冻干前相比较,有显著的稳定效果,结果如下表所示。

[0074]

	冻干前	冻干后
甲胎蛋白 (AFP) 抗体活性百分比	100%	99.7%

[0075] 将冻干品放入 37℃烘箱中,加速稳定性实验,定期检测抗体活性,结果如下表所示。

[0076]

37℃放置时间	1 天	1 周	2 周	4 周
抗体活性	99.7%	99.6%	99.6%	99.3%

[0077] 在加速稳定性实验中,稳定效果明显。

[0078] 实施例 5:

- [0079] 牛血清蛋白 10g/L ;
 [0080] 蔗糖 50g/L ;
 [0081] 肌醇 10g/L ;
 [0082] 氯化钠 50g/L ;
 [0083] 氯化锌 12mg/L ;
 [0084] Proclin300 500mg/L ;
 [0085] 吐温 80 5g/L ;
 [0086] Tris 5g/L。

[0087] 取本制剂溶液 30ml,加入甲胎蛋白 (AFP) 抗体制剂中,分装冻干,冻干后与冻干前相比较,有显著的稳定效果,具体结果如下。

[0088]

	冻干前	冻干后
甲胎蛋白 (AFP) 抗体活性百分比	100%	99.1%

[0089] 将冻干品放入 37℃烘箱中,加速稳定性实验,定期检测抗体活性,具体结果如下,具体结果如下。

[0090]

37℃放置时间	1 天	1 周	2 周	4 周
抗体活性	98.9%	98.6%	98.4%	98.1%

[0091] 在加速稳定性实验中,稳定效果明显。

专利名称(译)	提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂		
公开(公告)号	CN102628869B	公开(公告)日	2014-04-02
申请号	CN201210117543.2	申请日	2012-04-19
[标]申请(专利权)人(译)	上海蓝怡科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	上海蓝怡科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	上海蓝怡科技有限公司		
[标]发明人	李子樵 李永胜		
发明人	李子樵 李永胜		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53		
代理人(译)	崔佳佳 马莉华		
其他公开文献	CN102628869A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)	牛血清蛋白	10g/L-30g/L;
<p>本发明涉及一种医药试剂，具体的说是一种提高甲胎蛋白抗体冻干稳定性的制剂，牛血清蛋白，10g/L-30g/L；糖类物质，50g/L-120g/L；醇类物质，10g/L-30g/L；无机盐离子，10mg/L-100g/L；Proclin300，500mg/L；吐温80，5g/L；Tris，5g/L-10g/L。本发明同现有技术相比，用以克服甲胎蛋白(AFP)抗体在冷冻干燥后效价稳定性，从而对免疫诊断试剂质量稳定起到作用。</p>	糖类物质	50g/L-120g/L;
	醇类物质	10g/L-30g/L;
	无机盐离子	10mg/L-100g/L;
	Proclin300	500mg/L;
	吐温80	5g/L;
	Tris	5g/L-10g/L;