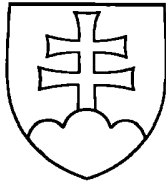


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 15.02.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 95 03863.4
(32) Dátum priority: 25.02.95
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 04.02.98
(86) Číslo PCT: PCT/EP96/00681, 15.02.96

(21) Číslo dokumentu:

1150-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

A 61K 39/39 //
A 61K 39/29
A 61K 39/12
A 61K 31/715

(71) Prihlasovateľ: Smithkline Beecham BIOLOGICALS S.A., Rixensart, BE;

(72) Pôvodca vynálezu: Hauser Pierre, Rixensart, BE;
Garcon Nathalie Marie-Josephe Claude, Rixensart, BE;
Desmons Pierre, Rixensart, BE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Vakcína proti hepatitíde, spôsob jej výroby a jej použitie**

(57) Anotácia:
Je opísaná vakcína obsahujúca zložku hepatitídy B a navyše povrchový antigén hepatitídy B, v kombinácii s fosforečnanom hlinitým a 3-de-O-acylovaným monofosforylipidom A.

Vakcína proti hepatitíde, spôsob jej výroby a jej použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka vakcín proti hepatitíde, spôsobu výroby týchto vakcín a ich použitia na liečebné účely. Obzvlášť sa tento vynález týka formulácií na liečenie infekcie Hepatitis a kombinovaných vakcínových formulácií obsahujúcich vakcínový komponent Hepatitis B.

Doterajší stav techniky

Vírusová hepatitída, ktorá je spôsobená vírusom A, B, C, D a E je veľmi bežným vírusovým ochorením. V prípade vírusov typu B a C môže tiež byť príčinou vzniku zhubných nádorov pečene. Účinná vakcína proti tomuto ochoreniu je teda dôležitá a cez zrejmé pokroky je stále ešte nedoriešenou úlohou. Zhrnutie doterajších poznatkov o modernej vakcinácii proti tomuto ochoreniu vrátane dôležitých literárnych odkazov je možné nájsť v publikácii Lancet, 12. mája 1990, str. 1142 ff (Prof. A. L. W. F. Eddleston). Ďalej „Viral Hepatitis and Liver Disease“, Vyas Stratton, Inc., 1984 a „Viral Hepatitis and Liver Disease“, (Proceedings of the 1990 International Symposium, eds F. B. Hollinger, S. M. Lemon a H. Margolis, tlač Williams and Wilkins).

Pod pojmom „antigén hepatitídy B“, tak ako je v prihláške používaný sa rozumie akýkoľvek antigénny materiál, odvodený od vírusu hepatitídy B, ktorý je možné použiť na vyvolávanie imunity proti vírusu u človeka.

Infekcia s vírusom hepatitídy B (HBV) je problémom, rozšíreným po celom svete, avšak nie sú použiteľné vakcíny, vhodné na imunizáciu veľkého množstva ľudí, napríklad produkt s názvom „Engerix-B“ (SmithKline Beecham plc), ide o vakcínu ktorá sa získa metódami genetického inžinierstva.

Príprava povrchového antigénu hepatitídy B (HBsAg), je dobre dokumentovaná. Bola opísaná napríklad v Harford a ďalší, Develop. Biol. Standard 54,

str. 125, 1983, Gregg a ďalší, Biotechnology 5, str. 479, 1987 a v EP-A-0 226 846, EP-A-0 299 108.

Tak ako bude v priebehu prihlášky používaný, zahrňuje pojem „povrchový antigén hepatitídy B“ alebo „HBsAg“ akýkoľvek antigén HBsAg alebo jeho fragment s antigenitou, zodpovedajúcou povrchovému antigénu HBV. Je zrejmé, že okrem reťazca 226 aminokyselín antigénu HBsAg S (Tiollais a ďalší, Nature, 317, 489, 1985 a literárne údaje), môže opísaný antigén HBsAg v prípade potreby obsahovať celý reťazec alebo časť predbežného reťazca, ako už bolo opísané vo vyššie uvedených publikáciách a okrem toho aj v EP-A-0 278 940. S výhodou obsahuje uvedený antigén polypeptid s reťazcom aminokyselín 12 až 52, za ktorým nasleduje reťazec zvyškov 133 až 145 a potom ešte reťazec zvyškov 175 až 400 L-bielkoviny antigénu HBsAg vzhľadom na otvorený čítací rámec vírusu hepatitídy B, serotypu ad, tento peptid sa uvádza ako peptid L* podľa EP0414374. HBsAg v zmysle vynálezu môže zahrňovať aj polypeptid preS1-preS2-S, opísaný v EP 0198474 (Endotronics) alebo jeho analógy, tak ako boli opísané v EP 0304578 (McCormick a Jones). Opísaný HBsAg sa môže týkať aj mutantov, tak ako boli opísané napríklad v WO 91/14703 alebo v zverejnenej európskej patentovej prihláške 0 511 855 A1, zvlášť v prípade, že aminokyselinou, zamenenou v polohe 145 je glycín, ktorý je nahradený arginínom.

Zvyčajne má HBsAg časticovú formu. Častice môžu obsahovať napríklad samotnú bielkovinu S alebo môže ísť o zložené častice, napríklad (L*, S), kde L* má vyššie uvedený význam a S znamená bielkovinu S antigénu HBsAg. Častice majú s výhodou formu, schopnú expresie v kvasinkách.

Aj keď pokusné a komerčné vakcíny proti hepatitíde, ako Engerix-B poskytujú veľmi dobré výsledky, všeobecne sa uznáva, že optimálna vakcína by mala nielen vyvolávať tvorbu neutralizačných protilátok, avšak taktiež by mala čo najúčinnejšie stimulovať imunitu, sprostredkovanú T-bunkami. Medzinárodná patentová prihláška č. WO 93/19780, odhaľuje kombinačné vakcíny s komponentom hepatitídy B, založenej na povrchovom antigéne hepatitídy B, hydroxide hlinitom a 3-de-O-acylovaným monofosforyllipidom A. Formulácia zahrňujúca fosforečnan hlinitý sa neodporúča.

Neočakávane, tento vynález poskytuje formuláciu štyrikrát účinnejšiu než bolo opísané v WO 93/19780.

Podstata vynálezu

Podľa toho tento vynález poskytuje vakcínu, ktorá obsahuje antigén hepatitídy B v spojení s 3-O-deacylovaným monofosforyllipidom A (skratka MPL) a fosforečnanom hlinitým.

3-O-deacylovaný monofosforyllipid A (alebo 3-de-O-acylovaný monofosforyllipid A) bol skôr označovaný 3D-MPL alebo d3-MP1, aby bolo naznačené, že poloha 3 redukujúceho zakončenia glukozamínu je de-O-acylovaná. Príprava tejto látky bola opísaná v GB 2 220 211 A. Chemicky ide o zmes 3-deacylovaného monofosforyllipidu A so 4, 5 alebo 6 acylovanými reťazcami. Označenie 3D-MPL (alebo d3-MPL) bolo skrátene na MPL vzhľadom na to, že MPL je ochranná známka firmy Ribi Immunochem., Montana na označenie 3-O-deacylovaného monofosforyllipidu A, ktorý táto firma bežne dodáva.

Výhodne sa v zmesiach podľa tohto vynálezu používa malá častica MPL. Malá častica MPL má časticovú veľkosť menej než 120 nm. Takéto prípravky sú opísané v medzinárodnej patentovej prihláške č. WO/9421292.

V GB 2 220 211 A sa uvádza, že endotoxická skôr používaného enterobakteriálneho lipopolysacharidu (LPS) je znížená, zatiaľ čo imunogénne vlastnosti sú zachované. Avšak uvedený patentový spis spája tieto zistenia len v súvislosti s bakteriálnymi (gram-negatívnymi) systémami.

Neočakávane však bolo zistené, že vakcíny podľa vynálezu, ktoré obsahujú uvedenú látku spolu s antigénmi vírusu hepatitídy B majú zvlášť výhodné vlastnosti, ako bude ďalej opísané.

Veľkou výhodou vakcíny podľa vynálezu je skutočnosť, že vakcína je veľmi účinná pri vyvolávaní imunity a to aj pri veľmi nízkych dávkach antigénu.

Nová vakcínová formulácia umožňuje imunogénové zvýšenie ekvivalentné k práve využiteľným formuláciám hepatitídy B po dvoch dávkach. Obzvlášť

ekvivalentné úrovne protilátok sa získali v ľudskom klinickom pokuse po dvoch dávkach vakcíny v porovnaní s tromi dávkami Engerix-B.

Vakcína poskytuje veľmi dobrú ochranu proti primárnej infekcii a vyvoláva tak tvorbu špecifických neutralizačných protilátok, ako aj imunologickú odpoveď, sprostredkovanú efektorovými bunkami (DTH).

Ďalšou dôležitou výhodou je, že vakcíny podľa vynálezu je možné použiť nielen na prevenciu, ale aj na liečenie už vzniknutého ochorenia.

MPL vo vyššie uvedenom význame je zvyčajne obsiahnutý v rozmedzí 10 až 100, s výhodou 25 až 50 mikrogramov v jednej dávke, zatiaľ čo antigén hepatitídy B bude typicky obsiahnutý v množstve 2 až 50 mikrogramov na jednu dávku a fosforečnan hlinitý bude obsiahnutý v množstve 500 mikrogramov (Al 3+) na jednu dávku.

V jednom uskutočnení vynálezu sa použije antigén HBsAg S (napríklad Engerix-B) v zmesi s MPL a fosforečnan hlinitý, ako bude ďalej opísané.

V ďalšom špecifickom uskutočnení vynálezu sa použije antigén HBsAg vo forme častíc (L*,S) vo vyššie uvedenom význame v zmesi s MPL a fosforečnanu hlinitého.

V ďalšom uskutočnení vynález poskytuje vakcínu na použitie v lekárstve, zvlášť na liečenie alebo profylaxiu infekcie vírusom hepatitídy. Vo výhodnom uskutočnení ide o liečebnú vakcínu, použiteľnú pri liečení už vzniknutej infekcie hepatitídy B.

Ďalej, vakcína podľa vynálezu s výhodou obsahuje ešte ďalšie antigény, takže je účinná pri liečení alebo profylaxii jednej alebo väčšieho počtu ďalších bakteriálnych, vírusových alebo hubových infekcií.

Vakcína proti hepatitíde podľa jedného uskutočnenia podľa tohto vynálezu teda s výhodou obsahuje aspoň jednu ďalšiu zložku, ktorá sa volí z ďalších antigénov hepatitídy, obzvlášť antigénov hepatitídy A, alebo z antigénov odlišných od antigénu hepatitídy, známych na použitie na výrobu vakcín, napríklad proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu, Haemophilus influenzae b (Hib) a proti detskej obrne. Antigény proti meningitíde A, B alebo C môžu byť tiež obsiahnuté.

Vakcína podľa vynálezu s výhodou obsahuje antigén HBsAg vo vyššie uvedenom význame.

Špecifickými kombinovanými vakcínami v rozsahu vynálezu môžu byť napríklad kombinácie DTP (difterie-tetanus-pertusse) a hepatitída B, vakcína Hib-hepatitída B, vakcína DTP-Hib-hepatitída B a vakcína IPV (inaktivovaný vírus detskej obrny)-DTP-Hib-hepatitída B.

Hepatitídová vakcína alebo uvedené prostriedky môžu s výhodou obsahovať zložku chrániacu proti hepatitíde A, ide zvlášť o usmrtený atenuovaný kmeň, odvodený od kmeňa HM-175 tak, ako je použitý vo vakcíne Havrix.

Zložky, vhodné na použitie v týchto vakcínach sú už bežne dostupné, podrobnosti je možné získať od Svetovej zdravotnej organizácie EHO. Napríklad ako zložka IPV sa môže použiť inaktivovaná vakcína pre detskú obrnu (Salk). Vakcína proti čiernemu kašľu môže obsahovať celé bunky alebo bezbunkový produkt, formulovaný s antigénom záškrtu a tetanu, ako napríklad Infanrix DTPa, ktorý obsahuje tri B. antigény čierneho kašľa: 69 KDa, čierny kašeľ Toxin (inaktivovaný) a FHA.

Z ďalšieho hľadiska môže byť vakcína proti hepatitíde alebo kombinovaná vakcína podľa vynálezu určená na použitie v detskom lekárstve.

Príprava vakcíny je všeobecne opísaná v publikácii *New Trends and Developments in Vaccines*, ed. Voller a ďalší, University Park Press, Baltimore, Maryland, USA, 1978. Zapuzdrenie do lipozómov je opísané napríklad v US patentovom spise č. 4 235 877 (Fullerton). Konjugácia bielkovín do makromolekúl je opísaná napríklad v US patentovom spise č. 4 372 945 (Likhite) a US patentovom spise č. 4 474 757 (Armor a ďalší).

Množstvo antigénu v každej dávke vakcíny sa volí tak, aby toto množstvo bolo schopné vyvolať imunoprotektívnu odpoveď bez významnejších nepriaznivých vedľajších účinkov, typických pre takéto vakcíny. Toto množstvo bude závisieť na použitom špecifickom antigente. Zvyčajne bude každá dávka obsahovať 1 až 1000, s výhodou 2 až 200 mikrogramov celkového množstva antigénu. Optimálne množstvo pre určitú vakcínu je možné zistiť bežným spôsobom podľa pozorovania titra protilátok a ďalších odpovedí. Po počiatocnom

očkovaní je možné subjekt ešte preočkovať jednou alebo viacerými podporovacími dávkami, napríklad po 2 a 6 mesiacoch.

Z ďalšieho hľadiska, podstatu vynálezu tvorí aj spôsob výroby uvedenej vakcíny, pri ktorom sa spracováva antigén hepatitídy vo vyššie uvedenom význame s fosforečnanom hlinitým a s MPL.

Týmto spôsobom je možné spracovať s HBsAg ešte ďalšie zložky za vzniku kombinovanej vakcíny. Môžu sa použiť rôzne metódy miešania zložiek. V jednej metóde každý antigén môže byť samostatne absorbovaný v fosforečnane hlinitom a po časovom období MPL sa môže pridať ku všetkým pred pripojením miešacieho roztoku.

Bude ocenené, že vynález tiež poskytuje spôsob indukovania neutralizačných titrov protilátok v rozsahu 10 mU pre hepatitídu B v človeku náchylnom na alebo trpiacom infekciou hepatitídy B podávaním zlúčeniny ako je definovaná hore v nie viac ako dvoch dávkach.

Z ďalšieho hľadiska, vynález poskytuje použitie zlúčeniny ako je vyššie definovaná na výrobu vakcíny na indukciu neutralizačných protilátok v rozsahu 10 mU pre hepatitídu B v človeku, pokiaľ možno po nie viac ako dvoch dávkach.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Vakcína proti hepatitíde B

MPL (3-de-O-acylovaným monofosforyllipid A) bol získaný od Ribi Immunochem Research Inc.. Fosforečnan hlinitý bol získaný od Superphos (Dánsko).

MPL sa uvedie do suspenzie vo vode na injekčné podanie v koncentrácii 0,2 až 3 mg/ml za použitia ultrazvuku vo vodnom kúpeli na tak dlho, až častice majú rozmer 80 až 200 nm, merané rozptylom svetla.

1 až 20 mikrogramov HBsAg (S-antigén ako Engerix B) v roztoku vo fosfátovom pufrí s koncentráciou 0,5 až 3 mg/ml sa adsorbuje na 5 až 1000 mikrogramov fosforečnanu hlinitého (roztok obsahujúci 3 až 6 Al³⁺ mg/ml) počas jednej hodiny pri izbovej teplote pri miešaní. Zmes sa uskladnila pri izbovej teplote počas 15 dní a potom udržiavala pri 4 °C pred ďalším spracovaním. Potom sa k roztoku pridalo 5 až 200 mikrogramov MPL (roztok 0,2 až 10 mg/ml). Objem a osmolický tlak sa upraví doplnením na 500 až 1000 mikrolitrov vodou pre injekčné podanie a fyziologický roztok. Thiomersal (1% w/v) sa rovná konečnej koncentrácii 0,005 %, aby sa získal konečný produkt.

Podobný prostriedok sa môže pripraviť tak, že sa ako antigén použije HBsAg (L*, S) tak, ako bol vyššie definovaný. V tejto formulácii bakteriostatický agent bol 2-fenoxyetanol.

Príklad 2

Klinické štúdie povrchového antigénu hepatitídy B formulovaného s 3-de-O-acylovaným monofosforyllipid A a fosforečnanom hlinitým.

V klinických testoch boli porovnávané rôzne povrchové antigény hepatitídy B obsahujúce vakcíny. Nasledujúce skupiny sú zvažované:

- Skupina 1 HBsAg (20 µg)/MPL (50 µg)/AlPO₄ (Al:500 µg)/Thiomersal (50 µg)/150 nM NaCl/pH 6,1 v 1ml, formulovaný ako v príklade 1.
- Skupina 2 HBsAg (20 µg)/MPL (50 µg)/Al(OH)₃ (Al:100 µg)/Thiomersal (50 µg)/10 nM fosfátového pufru + 150 mM NaCl/pH 6,8 v 1 ml.
- Skupina 3 HBsAg (20 µg)/MPL (50 µg)/Al(OH)₃ (Al:500 µg)/Thiomersal (50 µg)/10 mM fosfátového pufru + 150 mM NaCl/pH 6,8 v 1 ml.
- Skupina 4 tak ako Engerix HBsAg (20 µg)/MPL (0µg)/Al(OH)₃ (Al:500 µg)/Thiomersal (50 µg)/10 nM fosfátového pufru + 150 mM NaCl/pH 6,8 v 1 mL.

Skupina 5 HBsAg (20 µg)/MPL (0 µg)/AlPO₄ (Al:500 µg)/Thiomersal (50 µg)/150 mM NaCl/pH 6,1 v 1 ml.

Získali sa dobrovoľníci vo veku 18 až 40 rokov na účasť v tomto pokuse. Každá skupina (okolo 60 dospelých na skupinu v dni 0) sa očkovali intramuskulárne v oblasti deltového svalu v dni 0 a neskôr 2 mesiace. Vzorka krvi sa zbierala pred prvou injekciou, jeden a dva mesiace po prvej injekcii a 1, 2 a 4 mesiace po druhej injekcii. Protilátky anti-HBs sa merali použitím AUSAB súprava (Abbott) a WHO odkaz porovaný v mlU/ml. Reagujúci mali titer ≥ 1 ml U/ml. GMT (Geometrický priemerný titer) sa vyčíslil na sérokonvertoroch pre každý časový bod.

Výsledky

GMT-y sú uvedené v tabuľke 1 pre každú vakcínu a tabuľka 2 uvádza páchnutie titer protilátok v každej vakcínovej skupine.

GMT výsledky (tabuľka 1) jasne ukazujú, že po dvoch dávkach vakcíny obsahujúcej AlPO₄ + MPL (skupina 1), sa spozoruje viac než 10 záhybov zvýšenia titrov po druhej dávke porovnanej s titrom dosiahnutým použitím komerčného Engerix B (skupina 4). Anti-HBs odpoveď je tiež rýchlejšia a 51 a 70 % vakcíny má ochranný titer (10 ml/U/ml) 1 a 2 mesiace po prvej dávke (porovnávané k 34 a 16 % pre Engerix B) (tabuľka 2). Pridanie 3-D-MPL k Engerix B (skupina 3), použitie AlPO₄ len (skupina 5) nepatrne vylepšuje anti-HBs odpoveď (porovnávané k Engerix B), ale titry sú stále 4 až 5 záhybov nižšie než s AlPO₄ + MPL formuláciou. Adsorpcia HBsAg pri zníženej dávke Al(OH)₃ + MPL dajú titry, ktoré sú rovnaké s tými, ktoré sa dosiahli s Engerix B. Spoločne výsledky naznačujú, že oba AlPO₄ a MPL sú dôležité aby dostali optimálne zvýšenie odpovede anti-HBs vo vakcíne len po dvoch dávkach.

Tabuľka 1

Sérokonverzné pomery (%) a geometrický stredný anti-HBs titer protilátky (GMT) sérokonvertorov: predbežné analýzy

Skupina	Meranie času	N	S+	%	GMT	CL 95% nižšie	CL 95% vyšší	Min titer	Max titer
1	Pre	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	53	46	86.8	12	9	8	1	410
	PI (m2)	53	50	94.3	18	13	26	1	140
	PII (m3)	53	53	100.0	2092	1356	3227	43	60000
	PII (m4)	39	39	100.0	1613	1074	2423	40	19620
	PII (m6)	25	25	100.0	890	582	1363	42	3900
2	Pre	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	53	31	58.5	17	10	32	1	1000
	PI (m2)	53	35	66.0	9	6	16	1	860
	PII (m3)	53	35	100.0	215	128	360	1	25000
	PII (m4)	40	40	100.0	122	74	201	2	2808
	PII (m6)	22	22	100.0	85	50	145	2	900
3	Pre	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	53	43	81.1	9	6	15	1	720
	PI (m2)	53	44	83.0	7	4	10	1	1040
	PII (m3)	53	53	100.0	527	332	838	3	10100
	PII (m4)	40	40	100.0	363	225	586	3	5638
	PII (m6)	24	24	100.0	177	99	316	9	2196
4	Pre	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	50	30	60.0	11	6	19	1	290
	PI (m2)	50	34	68.0	4	3	6	1	45
	PII (m3)	50	50	100.0	187	107	329	1	9500
	PII (m4)	42	42	100.0	211	127	350	5	10584
	PII (m6)	25	25	100.0	226	132	386	20	2595
5	Pre	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	52	30	57.7	12	6	25	1	1060
	PI (m2)	52	41	78.8	9	6	14	1	420
	PII (m3)	52	52	100.0	294	168	515	1	18000
	PII (m4)	41	41	100.0	287	158	521	2	15764
	PII (m6)	24	22	91.7	353	188	660	10	7701

Tabuľka 2

Rozdelenie individuálnych anti-HBs titer protilátok, predbežné analýzy

Skupina	Meranie času	N	>=10 n	%	>=100 n	%	> +1000 n	%
1	Pre	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	53	27	50.9	2	3.8	0	0.0
	PI (m2)	53	37	69.8	2	3.8	0	0.0
	PII (m3)	53	53	100.0	49	92.5	40	75.5
	PII (m4)	39	39	100.0	37	94.9	27	69.2
	PII (m6)	25	25	100.0	24	96.0	15	60.0
2	Pre	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	53	20	37.7	3	5.7	1	1.9
	PI (m2)	53	14	26.4	3	5.7	0	0.0
	PII (m3)	53	50	94.3	38	71.7	11	20.8
	PII (m4)	40	38	95.0	24	60.0	3	7.5
	PII (m6)	22	21	95.5	8	36.4	0	0.0
3	Pre	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	53	17	32.1	7	13.2	0	0.0
	PI (m2)	53	17	32.1	1	1.9	1	1.9
	PII (m3)	53	51	96.2	45	84.9	20	37.7
	PII (m4)	40	39	97.5	34	85.0	10	25.0
	PII (m6)	24	23	95.8	18	75.0	3	12.5
4	Pre	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	50	17	34.0	3	6.0	0	0.0
	PI (m2)	50	8	16.0	0	0.0	0	0.0
	PII (m3)	50	46	92.0	35	70.0	11	22.0
	PII (m4)	42	40	95.2	30	71.4	5	11.9
	PII (m6)	25	25	100.0	18	72.0	4	16.0
5	Pre	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	52	15	28.8	5	9.6	1	1.9
	PI (m2)	52	20	38.5	3	5.8	0	0.0
	PII (m3)	52	48	92.3	39	75.0	14	26.9
	PII (m4)	41	39	95.1	31	75.6	9	22.0
	PII (m6)	24	22	91.7	18	75.0	5	20.8

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vakcína proti hepatitíde, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje antigén hepatitídy B spolu s 3-O-deacylovaným monofosoryllipidom A a fosforečnan hlinitý.

2. Vakcína podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ako antigén obsahuje povrchový antigén hepatitídy B (HBsAg) alebo jeho variant.

3. Vakcína podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že HBsAg obsahuje S antigén HBsAg s obsahom 226 aminokyselín.

4. Vakcína podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ako antigén HBsAg, navyše obsahujúci pre-S-reťazec.

5. Vakcína podľa nárokov 3 alebo 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že antigén HBsAg je tvorený zloženými časticami (L*, S), kde L* znamená modifikovanú bielkovinu L vírusu hepatitídy B, s reťazcom aminokyselín, obsahujúcom zvyšky 12 až 52, za ktorými nasledujú zvyšky 133 až 145 a potom zvyšky 175 až 400 bielkoviny L a S znamená bielkovinu S antigénu HBsAg.

6. Vakcína podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje aspoň jeden alebo viac antigénov hepatitídy a aspoň jednu ďalšiu zložku, vybranú z antigénu hepatitídy A alebo antigénu odlišného od hepatitídy, ktorý poskytuje ochranu proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu, Haemophilus influenzae b (Hib), detskej obrne a meningitíde A, B alebo C.

7. Vakcína podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ide o kombináciu DTP (difterie-tetanus-pertusse) a HBsAg, kombináciu Hib-HBsAg, kombináciu DTP-Hib-HBsAg a kombináciu IPV (inaktivovaná vakcína proti detskej obrne)-DTP-Hib-HBsAg.

8. Vakcína podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že navyiac obsahuje antigén hepatitídy A.

9. Vakcína podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje 3-O-deacylovaný monofosforyllipid A v množstve 10 až 100 mikrogramov na jednu dávku.

10. Vakcína podľa nárokov 1 až 9 na použitie v lekárstve.

11. Použitie antigénu hepatitídy spolu s 3-O-deacylovaným monofosforyllipidom A a fosforečnanu hlinitého na výrobu prostriedkov na profylaxiu alebo na liečenie hepatitídy.

12. Spôsob indukovania neutralizačných titrov protilátok v rozsahu 10 mU pre hepatitídu B v človeku náchylnom na alebo trpiacom infekciou hepatitídy B podávaním zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10.

13. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10 na výrobu vakcíny na indukovanie neutralizačných protilátok v rozsahu 10 mU na hepatitídu B v človeku.

14. Spôsob liečenia ľudí, trpiacich alebo ohrozených infekciami hepatitídy B, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva účinné množstvo vakcíny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10.

15. Spôsob liečenia ľudí, trpiacich prebiehajúcou infekciou hepatitídy B, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva účinné množstvo terapeutickú vakcíny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10.

16. Spôsob výroby vakcíny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje absorbovaný povrchový antigén

hepatitídy B na fosforečnane hlinitom a potom pridanie 3-O-deacylovaného monofosforyllipidu A.