公告本

申請日期	85. 2. 26.
案號	85102154
類別	A61K 39/39, 47/10, 47/24

（以上各欄由本局填註）

87. 9. 25 修正 補充
年 月 日

A4
C4

467745

中文說明書修正頁(87年9月)

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	疫苗組合物及其製法
	英文	VACCINE COMPOSITION AND THE PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF
二、發明創作人	姓名	1.皮耶・哈塞 2.奈塞林・馬利—約瑟夫・克勞德・高科 3.皮耶・戴斯蒙
	國籍	1., 3.均比利時　2.法國
	住、居所	均比利時利克森沙特市第一學院路89號
三、申請人	姓名（名稱）	比利時商史密斯克萊美占生物公司
	國籍	比利時
	住、居所（事務所）	比利時利克森沙特市第一學院路89號
	代表人姓名	詹恩・史帝芬

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

英　國（地區）　申請專利，申請日期：1995.2.25.　案號：GB9508386.4，□有　□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（1）

本發明係關於一種新穎之疫苗製劑，其製備方法以及其治療用途。特定言之，本發明係關於治療肝炎感染之新穎製劑以及含有一種B型肝炎疫苗組成份之結合疫苗製劑。

病毒肝炎是一種非常常見之病毒疾病，其係由A、B、C、D及E型肝炎病毒造成。特別是經由B及C型病毒，其亦須爲許多肝癌的發生負起責任。因此，有效疫苗之發展是非常重要的，同時，儘管其已有令人注目之成功，這仍是一份進行當中的工作。針對現代肝炎疫苗所撰之回顧報告，包括許多重要之參考資料，可見於Lancet，1990年5月12日，1142ff頁(Prof A.L.W.F. Eddleston)。亦參見'Viral Hepatitis and Liver Disease' (VYAS, B.N., Dienstag, J.L., and Hoofnagle, J.H., eds, Grune and Stratton, Inc. (1984)及
'Viral Hepatitis and Liver Disease'
(Proceedings of the 1990 International Symposium, eds F.B. Hollinger, S.M. Lemon and H. Margolis, published by Williams and Wilkins)。

在此，「B型肝炎抗原」一詞係指任何自B型肝炎病毒所衍生之抗原物質，其可用來在人類體內引發對於該病毒之免疫力。

B型肝炎病毒(HBV)之感染是一個普遍的問題，但是目前已經有了可用於大眾接種之疫苗，例如產品「Engerix-B」(SmithKline Beechem plc)，其係以遺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2）

傳工程技術製得。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)之製備已有清楚的文獻記錄。舉例而言，參見Harford et al. 於Develop. Biol. Standard 54, page 125 (1983)、Gregg et al.於Biotechnology, 5, page 79 (1987)、EP-A-0 226 846、EP-A-0 299 108及其中之參考資料。

在此，「B型肝炎表面抗原」或「HBsAg」係指任何HBsAg抗原或其具有HBV表面抗原之抗原性質的片段。可以理解在HBsAg S 抗原之226胺基酸序列之外（見Tiollais et al, Nature, 317, 89 (1985) 及其中之參考資料），此處所述之HBsAg，若需要時，可包含一前-S 序列之全部或部分，其描述於上述參考文獻以及EP-A-0 278 940之中。特別是該HBsAg可包含一多肽，其包含一含有HBsAg L-蛋白殘基12-52、接續殘基133-145、再接續殘基175-400之胺基酸序列，該蛋白係與ad血清型B型肝炎病毒上之開放閱讀框構有關（該多肽以L*表示，參見EP 0 414 374）。在本發明範圍之內之HBsAg亦可包含EP 0 198 474中所述之前S1-前S2-S多肽(Endotronics)或其類似物，如EP 0 304 578 (Mc Cormick及Jones) 所述者。此處所述之HBsAg亦可指突變體，例如，WO 91/14730或歐洲專利申請案0 511 855 A1所述之「脫逸突變體(escape mutant)」，特別是其中位145之胺基酸取代係自甘胺酸至精胺酸之HBsAg。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3）

一般而言，HBsAg都是顆粒形式。這些顆粒可能包含，舉例而言，單獨之S蛋白質，或者可能是混合顆粒，如(L*,S)，其中L*如前所定義而S代表HBsAg之S-蛋白質。該顆粒較佳者係以其在酵母菌中表現之形式存在。

當實驗性以及商業上可購得之肝炎疫苗，如Engerix-B，提供了極佳之結果時，可接受的事實是，最佳的疫苗不僅需要激發中和抗體，也需要儘可能有效的激發經由T-細胞爲媒介之細胞免疫。國際專利申請案WO 93/19780揭示了由一種基於B型肝炎表面抗原之B型肝炎組成分、氫氧化鋁以及3-去-O-醯化單磷酸脂A所構成之組合疫苗。含有磷酸鋁之製劑並未被建議。

意外地，本發明提供了一種製劑，其具有高出WO 93/19780所描述之疫苗至多四倍之效能。

同樣地，本發明提供了一種疫苗，其包含一種B型肝炎抗原，並與3-O-去醯化單磷酸脂A（在此縮寫爲MPL）以及磷酸鋁結合。

3-O-去醯化單磷酸脂A（或3 去-O-醯化單磷酸脂A）於之前已被以3D-MPL或d3-MPL表示，以指出還原終端葡萄糖胺之3-位置係經去-O-醯化。其置備，參見GB 2 220 211 A。在化學上，該化合物係爲3-去醯化單磷酸脂A與4、5或6醯化鏈的混合物。於此，3D-MPL（或d3-MPL)一詞係當作MPL的縮寫，因爲'MPL'係爲Ribi Immunochem, Montana的一個註册商標，其被Ribi用來明確代表其3-O-去醯化單磷酸脂A產品。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4）

在本發明的組合物中，較佳爲使用小顆粒MPL者。小顆粒MPL的顆粒大小一般係小於120 nm。此種製劑描述於國際專利申請案WO 94/21292中。

GB 2 220 211A提到，之前所使用之腸細菌脂聚糖(LPS)的內毒性被降低了，而免疫生成特性則被保留。然而，GB 2 220 211引述，這些發現僅和細菌(格蘭氏陰性)系統有關係。

然而，意外地發現，根據本發明之含有B型肝炎病毒抗原之疫苗組合物具有此處所敘述之較佳特性。

一項特別的優點是，本發明之疫苗製劑在保護性免疫力之誘導上非常的有效，甚至是以非常低劑量之抗原進行時。

該新穎疫苗製劑能夠造成相當於在施用過兩劑目前所用之B型肝炎製劑後所產生之免疫發生增進功效。更特定言之，於一項人類臨床試驗當中，在比較施用兩劑此新穎疫苗以及三劑Engerix-B之結果後得到等量之抗體。

該等疫苗對於初級感染提供了極佳之保護，並同時較爲優越地激發了專一性體液性(中和抗體)免疫反應以及以效應細胞爲媒介之(DTH)免疫反應。

更進一步之重要優越性便是，根據本發明之疫苗組合物可以當作治療性疫苗使用。

如上所定義之MPL一般係以每劑10-100ug之範圍存在，較佳爲25-50ug，其中，B型肝炎抗原一般以每劑2-50ug之範圍存在而磷酸鋁則爲每劑500ug(Al 3+)之範

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（5）

圍。

本發明之一具體實例係爲HBsAg S 抗原(舉例而言，如Engerix-B之中者)，其如下所述與MPL及磷酸鋁混合於混合物中。

本發明之進一步特定具體實施例係爲(L*,S)顆粒形式之HBsAg抗原，其如上所定義，並與MPL及磷酸鋁混合於混合物中。

本發明再進一步提供了一種如此所述之疫苗製劑，其係用於醫藥治療，特別是用於肝炎病毒感染之治療或是預防。在較佳之範疇中，根據本發明之疫苗係爲一種治療用疫苗，其可用於治療持續當中之B型肝炎感染。

在另一範疇中，本發明之肝炎疫苗組合物含有其他的抗原，以至於其能夠在一或多種其他之細菌、病毒或眞菌感染之治療中發生效用。

同樣的，根據本發明一具體實施例之肝炎疫苗製劑包括了至少一種其他組份，其係選自其他肝炎抗原，特別是A型肝炎抗原，或是此技藝中所知之非肝炎抗原以提供對於下列一或多者之保護：白喉、破傷風、百日咳、流行性感冒嗜血桿菌b(Haemophilus influenzae b, Hib)及小兒痲痺。對抗腦膜炎A、B或C之抗原亦可包含在內。

較佳者，根據本發明之疫苗包含如上所定義之HBsAg。

在本發明之範圍內較佳之組合疫苗包括DTP(diphtheria-tetanus-pertussis，白喉-破傷風-百

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（6）

日咳)-B型肝炎組合疫苗製劑、Hib-B型肝炎疫苗製劑、DTP-Hib-B型肝炎疫苗製劑以及IPV(inactivated polia vaccine，滅活小兒痲痺疫苗)-DTP-Hib-B型肝炎疫苗製劑。

該B型肝炎疫苗或是上述之組合可以較佳地包括一種組份，其對於A型肝炎具有保護性，特別是自菌株HM-175衍生出之死亡減毒菌株，其如Havrix中者。

適合用於此等疫苗之組份已可自市面上購得，而其詳細資料可自世界衛生組織取得。例如，IPV組份可爲沙克減活小兒痲痺疫苗。百日咳疫苗可包含整個細胞或是非細胞產物，與白喉或是破傷風抗原一同配製，如Infanrix DTPa，其含有三種B.百日咳抗原：69KDa、百日咳毒素(去活性)以及FHA。

在一範疇中，根據本發明之肝炎或是組合疫苗可爲一種小兒疫苗。

疫苗之置備概述於New Trends and Developments in Vaccines, Voller et al. 編，University Park Press, Baltimore, Maryland, U.S.A.1978。包封於脂質體中者爲，例如，Fullerton於美國專利4,235,877之中描述。而蛋白質與巨分子之接合則爲，例如，Likhite於美國專利4,372,945，以及Armor et al.於美國專利,474,757之中描述。

在每一疫苗劑中之抗原含量係如同在典型的疫苗之中，能夠於沒有明顯、逆向之副作用的情形下誘導免疫保護反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（7）

應發生之劑量而選擇。此一含量根據所使用之特定抗原而有所不同。一般而言，期望每一劑皆含有1-1000ug之整體抗原，較佳爲2-200ug。在某一特定疫苗中之最佳含量可藉由標準研究而加以確定，該等研究涉及了對於接種者體內之抗體效價以及其他反應之觀察。在起始之疫苗接種之後，接種者可以在接受一或多劑之加強劑，例如在2至6個月之後。

在本發明之另一方面，其提供了一種製備疫苗之方法，該疫苗能夠有效地預防或治療肝炎感染，其中該方法包含將此處所定義之肝炎抗原與磷酸鋁以及MPL進行混合。

用於此方法之中，較佳者係將一或多種其他之組份與HBsAg加以混合以提供一種組合疫苗。許多種混合各組份之不同方式皆可已被使用。在其中的一種方法中，各種抗原可以分別地於磷酸鋁上被吸收，然後於一段時間之後，可以在加入攪拌溶液之前將MPL分別加入各經吸收之抗原之中。

可明白本發明亦提供了一種在易受B型肝炎感染或是受到B型肝炎感染之人類體內誘導出10mU範圍之中和抗體效價之方法，其係以不超過兩劑之量施用一種如此處所述之組合物而達成。

在另一方面，本發明提供了如此處所述之組合物於疫苗製備之用途，該疫苗係爲較佳可以不超過兩劑之量而在人類體內誘導出10mU範圍之中和抗體。

下面的實驗可說明本發明以及其優點。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（8）

實例1：B型肝炎疫苗之製劑

MPL（3去-O-醯化單磷酸脂A）係自Ribi Immunochem Research Inc.取得。磷酸鋁係自Superphos(丹麥)取得。

以自0.2至3毫克／毫升之不同濃度將MPL懸浮於注射用水中，對其施予聲處理直到顆粒的大小達到80至200 nm之間，該顆粒之大小係由光相關光散射測量。

使磷酸緩衝液(濃度0.5至3毫克／毫升之溶液)內之1至20 ug HBsAg(如Engerix B中之S-抗原)，於5至1000 ug之磷酸鋁上(濃度3-6 Al^{3+}毫克／毫升之溶液)，在室溫下攪拌，進行吸收一小時。將該混合物置於室溫下15天，然後在進一步處理之前保持於4℃。之後，將5至200 ug之MPL(濃度0.2至10毫克／毫升之溶液)加入該溶液中。以注射及生理食鹽水所用之水將體積及滲透性調整至500到1000 ul。加入乙基汞硫代水楊酸鈉(Thiomersal, 1% w/v)至0.005%之最終濃度以生成最終產物。

以前述之合成物(L*,S)作爲HBsAg組份製備出一種類似之製劑。在此製劑之中，制菌劑係爲2-苯氧乙醇。

實例2：B型肝炎表面抗原與去醯化單磷酸脂A及磷酸鋁之製劑的臨床研究

在臨床試驗中，各種含有B型肝炎表面抗原之疫苗被製備出來。下列之試驗組被用來進行研究：

第1組 HBsAg(20 μg)/MPL(50 μg)/AlPO4(Al:

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（9）

500 μg)/乙基汞硫代水楊酸鈉(50 μg)/150 mM NaCl/pH6.1，體積1毫升，以實例1之方法進行製劑。

第2組 HBsAg(20 μg)/MPL(50 μg)/Al(OH)3(Al: 100 μg)/乙基汞硫代水楊酸鈉(50 μg)/10 mM 磷酸緩衝液+150 mM NaCl/pH6.8，體積1毫升。

第3組 HBsAg(20 μg)/MPL(50 μg)/Al(OH)3(Al: 500 μg)/乙基汞硫代水楊酸鈉(50 μg)/10 mM 磷酸緩衝液+150 mM NaCl/pH6.8，體積1毫升。

第4組 似Engerix

HBsAg(20 μg)/MPL(0 μg)/Al(OH)3(Al: 500 μg)/乙基汞硫代水楊酸鈉(50 μg)/10 mM 磷酸緩衝液+150 mM NaCl/pH6.8，體積1毫升。

第5組 HBsAg(20 μg)/MPL(0 μg)/AlPO4(Al: 500 μg)/乙基汞硫代水楊酸鈉(50 μg)/150 mM NaCl/pH6.1，體積1毫升。

徵求年齡在18至40歲之志願者參加此一試驗。每一組(在第0日時每組約有60位成人)皆在第0日以及2個月之後，於三角肌區域經由肌內接受疫苗注射。分別在第一次疫苗注射之前、第一次注射後一個月以及兩個月之時與第二次注射後1、2及4個月之時收集血液樣本。利用AUSAB

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

套組(Abbott)以及一於mlU/ml單位校正之WHO參考值測量抗-HBs抗體。反應者具有大於1 mlU/ml 之效價。在每一個時間點上，對血清轉變者之GMT(幾何平均效價，Geometric Mean Titre)進行計算。

結果

每一種疫苗之GMT值列於表1之中，而表2顯示出每一組疫苗中的抗體效價分佈情形。

GMT結果(表1)清楚地顯示出，於施用兩劑含有AlPO4+MPL(第1組)之疫苗後，與使用市售之Engerix B(第4組)所造成之效價相較，可在第二劑的施用後觀察到超過十倍之效價增加。抗-HBs之反應也較爲迅速，且51及70%之接種疫苗者(與Engerix B之注射所得之34及16%相較)在第一劑注射後1及2個月之時皆擁有保護性之效價(10 nl/U/ml)(表2)。在Engerix B中3D-MPL之添加(第3組)以及AlPO4之單獨使用(第5組)僅稍稍增進了抗-HBs反應(與Engerix B相較)，但是其效價仍較使用AlPO4+MPL製劑所造成之效價低了4到5倍。使HBsAg於較低劑量之Al(OH)3+MPL上吸收所造成之效價與使用Engerix B所造成者類似。綜言之，這些結果指出，AlPO4以及MPL兩者對於在僅僅兩劑之注射情形下於疫苗接種者的體內造成最佳之抗-HBs反應的需求而言都是必須的。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 11 ）

表 1
血清轉變者之血清轉變率(%)及幾何平均抗-HBs抗體效價：初步分析

組	時間	N	S+	%	GMT	CL 下部 95 %	CL 上部 95 %	平均效價	最高效價
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

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 12 ）

表2
個體抗-HBs抗體效價初步分析之分布

組	時間	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

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

87.9.25 修正 A5 B5
年 月 日 補充

四、中文發明摘要（發明之名稱：疫苗組合物及其製法）

提供一種新穎之疫苗製劑，其包含一B型肝炎組成部分，特別是B型肝炎表面抗原，並結合磷酸鋁及3 去-O-醯化單磷酸脂A。此種製劑在人類臨床試驗中具有較佳之免疫發生特性。

英文發明摘要（發明之名稱：VACCINE COMPOSITION AND THE PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF）

A novel vaccine formulation is provided, comprising a hepatitis B component, particularly hepatitis B surface antigen, in combination with aluminum phosphate and 3 de-O-acylated monophosphoryl lipid A. Such formulations in human clinical trials have superior immunogenic properties.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

1. 一種疫苗組合物，其含有一種B型肝炎抗原，並與3-O-去醯化單磷酸脂A以及磷酸鋁結合。
2. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其中該抗原含有B型肝炎表面抗原(HBsAg)或其變體。
3. 根據申請專利範圍第2項之疫苗組合物，其中該HBsAg含有HBsAg之S抗原。
4. 根據申請專利範圍第3項之疫苗組合物，其中該HBsAg另外含有一前-S序列。
5. 根據申請專利範圍第3或4項之疫苗組合物，其中該HBsAg係式(L*,S)之混合顆粒，其中L*代表一經修飾之B型肝炎病毒L蛋白，其具有包含L蛋白之殘基12-52、接續殘基133-145、再接續殘基175-400之胺基酸序列而S代表HBsAg之S-蛋白質。
6. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其中該3-O-去醯化單磷酸脂A係以每劑10ug-100ug之範圍存在。
7. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其係用於肝炎感染之預防或是治療。
8. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其係用於在易受B型肝炎感染或是受到B型肝炎感染之人類體內誘導出10mU範圍之中和抗體效價以對抗B型肝炎。
9. 一種製備根據根據申請專利範圍第1至6項中任一項之疫苗組合物的方法，其包含使B型肝炎表面抗原於磷酸鋁上吸收，再加入3-O-去醯化單磷酸脂A。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

公告本

申請日期	85. 2. 26.
案號	85102154
類別	A61K 39/39, 47/10, 47/24

（以上各欄由本局填註）

87. 9. 25 修正 補充
年 月 日

A4
C4

467745

中文說明書修正頁(87年9月)

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	疫苗組合物及其製法
	英文	VACCINE COMPOSITION AND THE PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF
二、發明創作人	姓名	1.皮耶・哈塞 2.奈塞林・馬利—約瑟夫・克勞德・高科 3.皮耶・戴斯蒙
	國籍	1., 3.均比利時　2.法國
	住、居所	均比利時利克森沙特市第一學院路89號
三、申請人	姓名（名稱）	比利時商史密斯克萊美占生物公司
	國籍	比利時
	住、居所（事務所）	比利時利克森沙特市第一學院路89號
	代表人姓名	詹恩・史帝芬

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

87.9.25 修正 A5 B5
年 月 日 補充

四、中文發明摘要（發明之名稱：疫苗組合物及其製法）

提供一種新穎之疫苗製劑，其包含一B型肝炎組成部分，特別是B型肝炎表面抗原，並結合磷酸鋁及3 去-O-醯化單磷酸脂A。此種製劑在人類臨床試驗中具有較佳之免疫發生特性。

英文發明摘要（發明之名稱：VACCINE COMPOSITION AND THE PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF）

A novel vaccine formulation is provided, comprising a hepatitis B component, particularly hepatitis B surface antigen, in combination with aluminum phosphate and 3 de-O-acylated monophosphoryl lipid A. Such formulations in human clinical trials have superior immunogenic properties.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

1. 一種疫苗組合物，其含有一種B型肝炎抗原，並與3-O-去醯化單磷酸脂A以及磷酸鋁結合。
2. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其中該抗原含有B型肝炎表面抗原(HBsAg)或其變體。
3. 根據申請專利範圍第2項之疫苗組合物，其中該HBsAg含有HBsAg之S抗原。
4. 根據申請專利範圍第3項之疫苗組合物，其中該HBsAg另外含有一前-S序列。
5. 根據申請專利範圍第3或4項之疫苗組合物，其中該HBsAg係式(L*,S)之混合顆粒，其中L*代表一經修飾之B型肝炎病毒L蛋白，其具有包含L蛋白之殘基12-52、接續殘基133-145、再接續殘基175-400之胺基酸序列而S代表HBsAg之S-蛋白質。
6. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其中該3-O-去醯化單磷酸脂A係以每劑10ug-100ug之範圍存在。
7. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其係用於肝炎感染之預防或是治療。
8. 根據申請專利範圍第1項之疫苗組合物，其係用於在易受B型肝炎感染或是受到B型肝炎感染之人類體內誘導出10mU範圍之中和抗體效價以對抗B型肝炎。
9. 一種製備根據根據申請專利範圍第1至6項中任一項之疫苗組合物的方法，其包含使B型肝炎表面抗原於磷酸鋁上吸收，再加入3-O-去醯化單磷酸脂A。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）