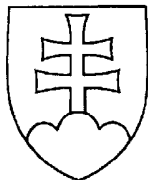


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 500

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 39/385

- (21) Číslo prihlášky: **1529-97**
- (22) Dátum podania prihlášky: **24. 5. 1996**
- (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **95/06417**
- (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **24. 5. 1995**
- (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
- (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 7. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **07/1998**
- (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **10. 9. 2002**
- (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
- (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR96/00791**
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/37222**

(73) Majiteľ: **PASTEUR MERIEUX SERUM ET VACCINS S. A., Lyon, FR;**

(72) Pôvodca: **Arminjon Francois, Lyon, FR;**
Cartier Jean-René, Lyon, FR;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Vakcínová kompozícia obsahujúca polyribozylribitolfosfát a spôsob jej prípravy**

(57) Anotácia:
Vakcínová kompozícia obsahujúca aspoň jeden antigén vytvorený vysokomolekulárnym kapsulárnym polysacharidom chrípky *Haemophilus influenza* typu b alebo polyribozylribitolfosfátom kondenzovaným k toxoidu tetanu, tak isto ako adjuvans na báze hliníka spočíva v tom, že adjuvans na báze hliníka má vo svojom prirodzenom stave alebo po pridání aniónu pH bod nulového náboja menší než približne 7,2. Je taktiež opísaný spôsob prípravy takejto vakcínovej kompozície.

SK 282500 B6

Polysaccharide-tetanus Toxoid Conjugates", Schneerson a kol., Infect. Immun., 52, 519 (1986).

Charakteristické vlastnosti príslušné tomuto antigénu, a to vysoký počet monomérov polysacharidu, povaha nosičového proteínu a povaha väzby medzi polysacharidom a nosičovým proteínom, udeľujú zvláštnu akosť tomuto antigénu a zvlášť jeho veľmi dobrú imunogenitu.

Bolo zistené, že na zachovanie tejto akosti v kvapalnom prostredí je možné používať komplexy hliníka, ktorých pH bod nulového náboja je menší než približne 7,2. V skutočnosti bolo s prekvapením zistené, že pokiaľ je PRP-T konjugovaný s týmito komplexmi hliníka, jeho veľmi dobrý charakter imunogenity sa udržiava v kvapalnom prostredí dlhodobo a to nastáva vo všetkých stupňoch jeho imobilizácie na komplexy hliníka.

pH bod nulového náboja komplexov hliníka je ekvivalentný isoelektrickému bodu proteínov, teda hodnote pH, pri ktorej náboj na povrchu komplexov hliníka je nulový. V skutočnosti sa tomuto bodu nulového náboja priblíži zmenaním zeta potenciálu, pričom meranie sa môže vykonávať rozdielnymi technickými postupmi, ale základnou metódou je elektroforéza. Je možné uskutočniť meranie pomocou prístroja, ako je DELSA 440 firmy Coulter Electronics, Hialeah, FL, USA.

Meracie metódy a prístroj môžu byť rozdielne a získané výsledky sa môžu pravdepodobne líšiť. Medzi komplexy hliníka vhodné na účely tohto vynálezu patria komplexy, pre ktoré tento pH bod nulového náboja je menší než 7,2, pričom hodnota 7,2 je len hodnota približná.

Komplexy hliníka vhodné na účely tohto vynálezu sú komplexy, ktoré podľa povahy majú bod nulového náboja menší než 7,2 alebo komplexy, ktoré môžu byť modifikované na účely zníženia svojho bodu nulového náboja.

Medzi komplexy hliníka, ktoré majú pH bod nulového náboja menší než 7,2, je možné menovať také komplexy, ktoré sú všeobecne označované ako fosfáty hliníka v oblasti vakcínových adjuvans, a tiež ak z hľadiska chemického, majú soli odlišné od fosfátu hliníka. Tými je napríklad fosfát hlinitý (ADJUFOS[®], ktorý dodáva firma SUPERFOS BIOSECTOR a/s).

Takými komplexmi môžu byť pravdepodobne komplexy hliníka, ktoré boli získané reakciou uhličitanu sodného so síranom draselným alebo hlinitým v PBS pufre.

S komplexmi, kde PRP-T je buď úplne, alebo čiastočne viazaný ku komplexom hliníka, sa imunogenita môže udržať v priebehu času.

Alternatívne je možné podľa tohto vynálezu použiť komplexy hliníka, ktoré podľa svojej povahy majú pH bod nulového náboja väčší než 7,2 a ktoré sú modifikované na zníženie tohto bodu.

Existujú zvlášťne komplexy hliníka známe v oblasti vakcínových adjuvans, ako sú hydroxidy hlinité, aj keď z chemického hľadiska nie sú tvorené výlučne z hydroxidu hlinitého. Zvlášť môže ísť o hydroxid hlinitý (ALHYDROGÉL[®], dodávaný firmou SUPERFOS BIOSECTOR a/s), produkt používaný ako adjuvans v D. T. CoqTM, ktorý dodáva na trh firma PASTEUR MERIEUX Sérums et Vaccins, alebo rovnako o produkt používaný ako adjuvans s Rexombivax[®], ktorý je predávaný na trhu firmou MERCK.

Podľa tohto vynálezu modifikácia komplexov hliníka spočíva v prídavku aniónov. Pridávané anióny môžu byť rozdielnej povahy za podmienky, že vždy je zaručená bezpečnosť nutná na prípravu vakcíny. Bolo pozorované, že prídavok citrátových iónov alebo fosfátových iónov by bol zvlášť vhodný na účely vynálezu. Fosfátové ióny môžu byť

dodávané hlavne roztokom, ktorý obsahuje dihydrogenfosfát draselný, monohydrogenfosfát sodný a chlorid sodný.

Je pravdepodobne možné používať kombináciu rozdielnych iónov, napríklad kombináciu fosfátových iónov a uhličitanových iónov.

Je možné, aby anióny boli pridávané k suspenzii komplexov hliníka pred pridaním PRP-T, alebo aby anióny boli pridané k PRP-T pred jeho uvedením do styku s komplexmi hliníka. Podľa potreby je výhodné suspendovať PRP-T v roztoku, ktorý obsahuje zvolené anióny pred jeho stykom s adjuvans.

Vypočíta sa množstvo pridaného aniónu na zníženie pH bodu nulového náboja použitých komplexov hliníka na hodnotu menšiu než približne 7,2. Toto množstvo sa mení ako funkcia povahy použitých komplexov hliníka, rovnako ako množstvo aniónov, ktorými prípadne prispievajú použité pufrovací substancie. Stanovenie tohto množstva je v rozsahu znalostí odborníka v odbore.

Stabilná vakcínová kompozícia v kvapalnom stave sa získa, pokiaľ si PRP-T uchová svoje dobré imunogénne vlastnosti.

Dodatočne bolo pozorované, že vďaka pridaní aniónov, imobilizácia PRP-T na komplexoch hliníka sa zníži, čo môže prispieť k zachovaniu integrity a tak imunogenity.

Aj keď to nie je výhodné v zmysle tohto vynálezu, je pravdepodobne možné pridávať anióny ku komplexom hliníka, ktoré podľa povahy majú pH bod nulového náboja už menší ako približne 7,2. V tomto prípade sa pozorovalo, že pH bod nulového náboja sa môže znížiť a že imobilizácia PRP-T na komplexoch hliníka sa pravdepodobne obmedzí.

Výrazu imobilizácie sa má rozumieť tak, že znamená akúkoľvek formu väzby, ktorá spôsobuje, že PRP-T je neprístupný pre dávku, v prípade, že sa po odstreďení zachytí supernatant.

Vakcínová kompozícia podľa tohto vynálezu obsahuje antigén vakcíny vytvorený PRP-T, ale môže pravdepodobne zahŕňať iné antigény vakcíny a zvlášť tie, ktoré sú zamýšľané na ochranu proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu (bunkovému alebo nebunkovému), poliomyelitíde, hepatitíde A, hepatitíde B a podobne. V skutočnosti ľubovoľný antigén vakcíny kompatibilný s PRP-T a komplexmi hliníka je schopný vstupovať do vakcínovej kompozície podľa tohto vynálezu. Tak je možné mať kvapalnú vakcínovú kompozíciu, ktoré pri jednoduchom podaní dovoľujú vakcináciu proti vážnym chorobám. Vakcínové kompozície podľa tohto vynálezu sú zvlášť prispôbené na podávanie malým deťom.

Okrem toho bolo pozorované, že použitie takej kvapalnej vakcínovej kompozície počas podpornej vakcinácie, vykonávané na deťoch starých 12 mesiacov, ktoré dostali injekciu v 2, 4 a 6 mesiacoch dovoľuje, aby sa produkcia anti-PRP-T protilátok zvýšila a obzvlášť sa zvýšila vzhľadom na podpornú dávku vykonanú za rovnakých podmienok s vakcínou TETRAct-HIBTM, predávanou firmou PASTEUR MERIEUX Sérums et Vaccins.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Prípraví sa vakcínová kompozícia a pritom sa vychádza z týchto zložiek:

Čistený anatoxín tetanu (PTA)	1 vakcinačná jednotka
Čistený anatoxín záškrtu (PDA)	1 vakcinačná jednotka
Zmes buniek čierneho kašľa	15 opacimetrických jednotiek (OU)
PRP-T (vyjadrené ako hmotnosť)	12 µg

polyribozylribitolfosfátu)

Mertiolát 43,75 µg

Hydroxid hlinitý (vyjadrený ako hliník), ako je prítomný v D. T. CoqTM 0,3 mg

Fosfáty 30 µmol

10-mmolárny Tris-pufor 0,125 ml

obsahujúci 8,5 % sacharózy

Voda pre injekcie, qsp 0,5 ml

Fosfátové ióny sa pridávajú k východiskovému roztoku obsahujúcemu dihydrogenfosfát draselný, monohydrogenfosfát sodný a chlorid sodný.

Príklad 2

Imunogenita vakcínovej kompozície získanej podľa príkladu 1 sa testuje na malých deťoch pri porovnaní s imunogenitou vakcíny predchádzajúceho typu, ktorú tvorí vakcína predávaná pod názvom TETRAct-HIBTM, ktorá má rovnaké vakcínové valencie, ale kde lyofilizovane uchovaná PRP-T valencia sa rekonšituje práve pred injekciou vakcínovej kompozície obsahujúcej anatoxíny záškrtu a tetanu, rovnako ako bunkovú zmes čierneho kašľa.

Tento test sa vykonáva na skupine 262 detí, z nich 130 dostalo prípravok podľa príkladu 1 a 132 dostalo komerčne dostupnú vakcínu TETRAct-HIBTM. Podávanie vakcíny sa vykonáva v 2, 6 a 12 mesiacoch intramuskulárne.

Pred imunizáciou GMT, titer anti-polyribozylribitolfosfátovej protilátky predstavuje 0,2 µg/ml v oboch skupinách, 1,9 a 1,4 µg/ml po druhej injekcii a 5,9 a 5,8 µg/ml po tretej injekcii pre vakcínu podľa tohto vynálezu a pre vakcínu podľa doterajšieho stavu techniky.

Po druhej injekcii má 98 % (s vakcínou podľa tohto vynálezu) a 93 % (s vakcínou podľa doterajšieho stavu techniky) detí hladinu antipolyribozylribitolfosfátovej protilátky väčšiu než 0,15 µg/ml. Táto hladina je dosiahnutá po tretej injekcii u 100 % detí, ktoré dostali vakcínu podľa tohto vynálezu a u 99 % detí, ktoré dostali vakcínu podľa doterajšieho stavu techniky.

Po tretej injekcii množstvo protilátok zameraných proti každej z vakcínových valencií je v priemere nasledovné:

	Vakcína podľa doterajšieho stavu techniky	Vakcína podľa tohto vynálezu
Záškrt medzinár.jednotiek/ml	1,35	1,56
Tetanus medzinár.jednotiek/ml	5,1	4,9
Pertussis aglutin.titer	597	601
GMT PRP µg/ml	5,8	5,9

Po injekcii podpornej dávky podanej v 12 mesiacoch bolo množstvo protilátok nasledovné:

	Vakcína podľa doterajšieho stavu techniky	Vakcína podľa tohto vynálezu
Záškrt medzinár.jednotiek/ml	3,2	4,5
Tetanus medzinár.jednotiek/ml	12,0	11,5
Pertussis aglutin.titer	2447	2560
GMT PRP µg/ml	19,4	32,6

Tieto výsledky ukazujú, že vakcínová kombinácia získaná podľa tohto vynálezu je stabilná. V skutočnosti injekcia podpornej dávky podávaná deťom starým 12 mesiacov sa vykonáva s vakcínou, ktorá bola pripravená pred 18 mesiacmi, ale výsledky ukazujú, že imunogenita každého z antigénov kombinácie sa zachovala. Okrem toho je prekvapujúce, že sa dosiahne účinok podpornej dávky, ktorý je zreteľne väčší s vakcínovou kompozíciou podľa tohto vynálezu, v porovnaní s účinkom podpornej dávky dosiahnutým s vakcínou podľa doterajšieho stavu techniky, ktorá má rovnaké vakcínové valencie.

Príklad 3

Dávky vakcínovej kompozície, ako je opísaná v príklade 1, sa udržiujú pri teplote 4 °C počas 18 až 24 mesiacov a potom sa používajú pri klinických skúškach, ktoré zahŕňujú 104 detí.

Dosiahnuté titry pre každú z vakcínových valencií sú zhrnuté do tabuľky zaradenej ďalej.

	Pred vakcináciou	Po vakcinácii
Záškrt GMT	0,013	0,736
Tetanus GMT	0,181	3,831
PRP GMT µg/ml	0,22	6,40

Tak je zrejme, že tiež po skladovaní počas dlhého obdobia pri teplote +4 °C si vakcínová kompozícia podľa tohto vynálezu uchováva svoj imunogénny charakter, tak pokiaľ ide o PRP-T, ako i pokiaľ ide o iné antigény obsiahnuté vo vakcíne.

Príklad 4

Vakcínové kompozície obsahujúce PRP-T pri koncentrácii 20 µg polyribozylribitolfosfátu na ml sa pripravujú v prítomnosti komplexov hliníka rôznych typov a pri rozdielnych bodoch nulového náboja (PZC). Množstvo komplexov hliníka je také, že koncentrácia hliníka v kompozícii je 0,6 g/l.

Kompozícia 1: Komplex hliníka vytvorený hydroxidom hlinitým, ako je použitý v D. T. CoqTM vakcíne predávanej firmou Pasteur Merieux Sérums et Vaccins. Bod nulového náboja zodpovedá 11,3.

Kompozícia 2: Komplex hliníka vytvorený hydroxidom hlinitým, ako je použitý v Recombivax[®] vakcíne predávanej firmou Merck. Bod nulového náboja zodpovedá 7,4.

Kompozícia 3: Komplex hliníka vytvorený fosfátom hlinitým, ktorý bol získaný zmiešaním chloridu sodného a fosfátu sodného. Bod nulového náboja zodpovedá 6,2.

Kompozícia 4: Komplex hliníka vytvorený produktom Alum, ktorý bol získaný reakciou uhličitanu sodného v PBS pufre na sírane draselnom a hlinitom. Bod nulového náboja zodpovedá 5,4.

Vakcinové kompozície sa dostanú jednoduchým zmiešaním suspenzií obsahujúcich komplexy hliníka s PRP-T.

Príklad 5

Imunogenita získaných rôznych kompozícií sa testuje na myšiach.

Na účely overenia imunogénnej stability sa získané kompozície podrobia podmienkam urýchľujúcim starnutie, to znamená, že sa udržiavajú pri teplote 37 °C počas 2 týždňov.

Testy stanovenia imunogenity sa vykonávajú na myšiach s hmotnosťou 22 až 24 g, ktorým sa subkutánne podávajú dávky 0,5 ml pripravkov, z ktorých každý obsahuje 2,5 µg polyribozylribitolfosfátu. Podávanie sa uskutočňuje v dňoch 0 a 14. Krv myši sa odoberie v dňoch 14 a 21 a hladina protilátok sa určí rádioimunologickým stanovením. Počet naočkovaných myši pre každú vakcinovú kompozíciu je 8.

Výsledky sú pokladané za uspokojivé, pokiaľ:

je aspoň 75 % myši v dni 21, ktoré majú titer väčší alebo rovnajúci sa 0,5,

je signifikantný rozdiel medzi výsledkami dosiahnutými v dni 14 a výsledkami dosiahnutými v dni 21.

Predpokladá sa, že získaná vakcinová kompozícia je stabilná, pokiaľ výsledky dosiahnuté po urýchlení starnutia sú uspokojivé.

Dosiahnuté výsledky pre testované kompozície sú zhrnuté v ďalej zaradenej tabuľke.

	PZC	Imunologický test
C1	11,3	neuspokojivý
C2	7,4	neuspokojivý
C3	6,2	uspokojivý
C4	5,4	uspokojivý

Zdá sa, že pokiaľ bod nulového náboja komplexov hliníka leží v kyslej oblasti pH, získaná vakcinová kompozícia je stabilná.

Príklad 6

Percento PRP-T imobilizovaného na komplexoch hliníka sa overuje pre každú kompozíciu z príkladu 4.

Na tento účel sa každá z kompozícií odstreďuje, supernatant sa zachytí a v ňom sa zmeria množstvo neimobilizovaného PRP-T testom ELISA alebo RIA.

Rozdiel medzi koncentráciou PRP-T vo východiskovej kompozícii a množstvom stanoveným v supernatante dovoľuje stanoviť percentuálny obsah imobilizovaného PRP-T.

Dosiahnuté výsledky sa uvádzajú ďalej.

C1:	100 %
C2:	100 %
C3:	100 %
C4:	70 %

Príklad 7

Kompozícia sa upraví pridaním fosfátových iónov na účely dosiahnutia ich koncentrácie 50 mmol/l. Test stanovenia imunogenity uskutočnený na myšiach po urýchlenom zostarnutí roztoku potom vedie k uspokojivým výsledkom.

Stanovenie percenta imunizovaného PRP-T na komplexoch hliníka ukazuje, že za týchto podmienok len 20 % PRP-T je imobilizované.

Príklad 8

Kompozícia 1 sa upraví pridaním citrátových iónov na účely dosiahnutia koncentrácie 200 mmol/l.

Test stanovenia imunogenity uskutočnený na myšiach po urýchlení starnutia roztoku potom vedie k uspokojivému výsledku.

Stanovenie percenta imobilizácie PRP-T na komplexoch hliníka ukazuje, že za týchto podmienok PRP-T nie je ďalej vôbec imobilizovaný.

Príklad 9

Kompozícia 2 sa upraví pridaním fosfátových iónov na účely dosiahnutia koncentrácie 20 mmol/l.

Test stanovenia imunogenity uskutočnený na myšiach po urýchlení starnutia roztoku potom vedie k uspokojivému výsledku. Stanovenie percenta imobilizácie PRP-T na komplexoch hliníka ukazuje, že za týchto podmienok PRP-T nie je ďalej vôbec imobilizovaný.

Príklad 10

Kompozícia 3 sa upraví pridaním fosfátových iónov k tejto kompozícii v rozdielnych množstvách a stanoví sa percento imobilizácie PRP-T na komplexoch hliníka.

Pokiaľ sa pridá také množstvo fosfátových iónov, že koncentrácia fosfátov v kompozícii je 2 mmol/l, percentuálny obsah imobilizovaného PRP-T sa zníži na 10 %.

Pokiaľ sa pridá také množstvo fosfátových iónov, že koncentrácia fosfátov v kompozícii je 4 mmol/l, PRP-T nie je ďalej vôbec imobilizovaný.

Testy imunogenity vykonané na myšiach po zostarnutí roztoku sú uspokojivé.

Príklad 11

Kompozícia 4 sa upraví pridaním fosfátových iónov na dosiahnutie koncentrácie 60 mmol/l.

Stanovenie percenta PRP-T imobilizovaného na komplexoch hliníka ukazuje, že za týchto podmienok len 30 % PRP-T je imobilizovaných. Test stanovenia imunogenity uskutočnený na myšiach po urýchlení zostarnutia roztoku vedie k uspokojivým výsledkom.

Príklad 12

Prípraví sa vakcinová kompozícia a pritom sa vychádza z týchto zložiek:

Hydroxid hlinitý (vyjadrený ako hliník)	0,25 mg
PRP-T (vyjadrený ako hmotnosť polyribozylribitolfosfátu)	10 µg
Čistený anatoxín záškrtu (PDA)	1 vakcinačná dávka
Čistený anatoxín tetanu (PTA)	1 vakcinačná dávka
Fosfáty	15 µmol
Antigény detskej obrny typ I	40 jednotiek
typ II	8 jednotiek
typ III	32 jednotiek
Anatoxín čierneho kašľa	25 µg
Pertussis F-HA	25 µg
50-mmolárny Tris-pufor obsahujúci 42,5 % sacharózy	0,125 ml
Voda pre injekcie, qsp	0,5 ml

Test stanovenia imunogenity vo vzťahu k PRP-T sa vykonáva na myšiach s roztokom pripraveným uvedeným spôsobom, tak isto ako s roztokom skladovaným za teploty 37 °C počas 1 mesiaca, roztokom skladovaným za teploty 25 °C počas 2 mesiacov a s roztokom skladovaným za teploty 4 °C počas 6 mesiacov. Všetky prípady vedú k uspo-

kojivým výsledkom, čo ukazuje na stabilitu PRP-T v takom prostredí.

Príklad 13

Prípravi sa vakcínová kompozícia a pritom sa vychádza z týchto zložiek:

Hydroxid hlinitý (vyjadrené ako hliník)	0,3 mg
PRP-T (vyjadrené ako hmotnosť polyribozylribitolfosfátu)	10 µg
Čistený anatoxín záškrtu (PDA)	1 vakcinačná dávka
Čistený anatoxín tetanu (PTA)	1 vakcinačná dávka
Anatoxín čierneho kašľa	25 µg
F-HA	25 µg
Hbs proteín (ako je prítomný vo vakcine GenHevac B PASTEUR®)	20 µg
Antigény detskej obrny typ I	40 jednotiek
typ II	8 jednotiek
typ III	32 jednotiek
Fosfáty	20 µmol
Uhlčitany	5 µmol
50-mmolárny Tris-pufor obsahujúci 42,5 % sacharózy	0,125 ml
Voda pre injekcie, qsp	0,5 ml

Stabilita roztoku pripraveného týmto spôsobom sa overí tým, že sa roztok vystaví teplote 37 °C počas 2 týždňov a potom sa vykoná test stanovenia imunogenity PRP-T na myšiach, ako je opísané v príklade 5.

Dosiahnuté výsledky sú uspokojivé.

Vykoná sa test imunogenity pre Hbs proteín. Tento test sa uskutočňuje na myšiach a spočíva v stanovení anti-HBs protilátky testom ELISA, pričom potom sa určí 50 % účinná dávka, ktorá môže byť menšia než 0,970 µg Hbs proteínu, pokiaľ sa predpokladá, že test je uspokojivý.

Výsledky dosiahnuté s roztokom pripraveným ako je uvedené a udržiavaným za teploty 37 °C počas 2 týždňov pred testovaním sú uspokojivé.

Príklad 14

Prípravi sa vakcínová kompozícia a pritom sa vychádza z týchto zložiek:

Hydroxid hlinitý (vyjadrené ako hliník)	0,3 mg
PRP-T (vyjadrené ako hmotnosť polyribozylribitolfosfátu)	10 µg
Čistený anatoxín záškrtu (PDA)	1 vakcinačná dávka
Čistený anatoxín tetanu (PTA)	1 vakcinačná dávka
Anatoxín čierneho kašľa	10 µg
F-HA	5 µg
Rasy	5 µg
Pertactin	3 µg
Hbs proteín (ako je prítomný vo vakcine GenHevac B PASTEUR®)	20 µg
Antigény detskej obrny typ I	40 jednotiek
typ II	8 jednotiek
typ III	32 jednotiek
Fosfáty	20 µmol
Uhlčitany	10 µmol
Chlorid horečnatý	5 µmol
50-mmolárny Tris-pufor obsahujúci 42,5 % sacharózy	0,125 ml
Voda pre injekcie, qsp	0,5 ml

Testy imunogenity vo vzťahu k PRP-T sa vykonávajú ako je opísané v príklade 5. Test stanovenia imunogenity

vzhľadom na Hbs proteín sa uskutočňuje ako je opísané v príklade 13. Všetky tieto testy vedú k uspokojivým výsledkom, čo ukazuje na stabilitu vakcínovej kompozície podľa tohto vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vakcínová kompozícia obsahujúca aspoň jeden antigén vytvorený kapsulárnym polysacharidom vírusu chrípky *Haemophilus influenza* typu b alebo polyribozylribitolfosfátom s vysokou molekulovou hmotnosťou kondenzovaným k anatoxínu tetanu, tak isto ako adjuvans na báze hliníka, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že adjuvans na báze hliníka má pH bod nulového náboja menší než 7,2.

2. Vakcínová kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že adjuvans na báze hliníka obsahuje hydroxidy hlinité, ku ktorým sú pridané anióny.

3. Vakcínová kompozícia podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že anióny sú vybrané z fosfátov a citrátov.

4. Vakcínová kompozícia podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že adjuvans na báze hliníka obsahuje fosfáty hlinité.

5. Vakcínová kompozícia podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že adjuvans na báze hliníka obsahujú síran draselný a hlinitý.

6. Vakcínová kompozícia podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že dodatočne obsahuje aspoň jednu z vakcínových valencií zvolených zo záškrtu, tetanu, čierneho kašľa, hepatitídy b a poliomyelitídy.

7. Spôsob prípravy vakcínovej kompozície obsahujúci aspoň jeden antigén vytvorený kapsulárnym polysacharidom chrípky *Haemophilus influenza* typu b alebo polyribozylribitolfosfátom s vysokou molekulovou hmotnosťou kondenzovaným s anatoxínom tetanu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že spočíva v pridaní adjuvans k vakcínovej kompozícii vo forme suspenzie komplexov hliníka s pH bodom nulového náboja menším než 7,2.

8. Spôsob podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že spočíva v pridaní aniónov vybraných z fosfátov a citrátov ku komplexom hliníka.

Koniec dokumentu
