

**OZET****MENİNGOKOKKAL KONJUGATLARLA İMMUNİZASYON**  
**REJİMLERİ**

5

Multivalan meningokokkal konjugat aşıları, içinde bir birinci dozun 0 ila 12 aylık bir hastaya tatbik edildiği ve bir ikinci dozun 12 ila 24 aylık bir hastaya tatbik edildiği bir plana göre tatbik edilir.

## İSTEMLER

1. Bir hastanın immünize edilmesi için bir yöntemde kullanılmak üzere en azından C ve Y meningokokkal serogruplarından elde edilen kapsüller sakkaritleri içeren bir multivalan meningokokkal konjugat aşısı olup, burada aşısı hastaya (a) birinci doğum günü hariç olmak üzere 0 ila 12 aylık bir hasta olduğu zaman ve (b) hasta 12 ila 24 aylık olduğu zaman tatbik edilir.
2. Bir hastanın immünize edilmesi için bir yöntemde kullanılmak üzere en azından C ve Y meningokokkal serogruplarından elde edilen kapsüller sakkaritleri içeren bir multivalan meningokokkal konjugat aşısı olup, burada aşısı 12 ila 24 aylık olan ve hastanın birinci doğum günü hariç olmak üzere, 0 ila 12 aylıkken önceden bir multivalan meningokokkal konjugat aşısı almış olan bir hastaya tatbik edilir.
3. İstem 1'e ya da 2'ye göre kullanım için aşısı olup, burada 0-12 aylık periyottaki bir doz ve 12-24 aylık periyottaki bir doz,  $\geq 6$  ay arayla tatbik edilir.
4. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşısı olup, burada 0-12 aylık periyottaki bir doz, 2 aylıkken, 3 aylıkken, 4 aylıkken, 5 aylıkken ya da 6 aylıkken tatbik edilir.
5. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşısı olup, burada 12-24 aylık periyottaki bir doz, 12-15 aylıkken ya da 15-18 aylıkken tatbik edilir.
6. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşısı olup, burada 0-12 aylık periyottaki bir doz, bir hepatit B virüsü aşısı, bir difteri aşısı, bir tetanoz aşısı, bir boğmaca aşısı, bir Haemophilus influenzae

tip b aşısı, bir Streptococcus pneumoniae aşısı ve/veya bir polyo aşısı ile aynı zamanda tatbik edilir.

7. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşı olup, burada 12-24 aylık periyottaki bir doz, bir hepatit B virüsü aşısı, bir difteri aşısı, bir tetanoz aşısı, bir boğmaca aşısı, bir Haemophilus influenzae tip b aşısı, bir Streptococcus pneumoniae aşısı, bir polyo aşısı, bir grip aşısı, bir su çiçeği aşısı, bir kızamık aşısı, bir kabakulak aşısı ve/veya bir kızamıkçık aşısı ile aynı zamanda tatbik edilir.

8. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşı olup, burada, multivalan meningokokkal konjugat aşısı, difteri toksoidinden, tetanoz toksoidinden ve CRM197'den meydana gelen gruptan seçilen bir taşıyıcı proteine sahiptir.

9. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşı olup, burada multivalan meningokokkal konjugat aşısı adjuvansızdır.

10. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşı olup, burada kapsüller sakkaritler fragmanlardır.

11. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşı olup, burada konjugatlar (sakkarit kütlesi olarak ölçülen) eşit kütleler olarak mevcuttur ya da bir çift serogrup A dozu mevcuttur.

12. Önceki istemlerden herhangi birinin kullanımı için aşı olup, burada kapsüller sakkaritler bir bağlayıcı vasıtasıyla konjuge edilir.

13. İstem 12'ye göre kullanım için aşı olup, burada kapsüller sakkaritler, konjugasyon öncesinde bir siyanilatlama reaktifi ile aktive edilir.

24367

**TARİFNAME****MENİNGOKOKKAL KONJUGATLARLA İMMUNİZASYON**

5

**REJİMLERİ****TEKNİK SAHA**

Bu buluş hastaların meningokokkal konjugatlarla immünize edilmesi ile ilgilidir.

10 **TEKNİĞİN ALT YAPISI**

N.meningitidis serogrup C için konjugat aşıları, insan kullanımı için onaylanmıştır ve Menjugate™ [1], Meningitec™ ve NeisVac-C™ olarak bilinen ürünleri içermektedir.A+C [2,3] ve C+Y [4] serogruplarının konjugatlarının bivalent karışımları da rapor edilmiştir.2005 yılında ruhsatlandırılan Menactra™ adlı ürün dahil olmak üzere A, C, W135 ve Y serogruplarının dördünün tamamından alınan konjugatların karışımları da bilinmektedir (örneğin, bakınız referanslar 5-9).Orneğin, referans 5, 12-15.aylarda ve ikinci bir 2 ay sonra bir tetravalan meningokokkal konjugat aşısının bir birinci 20 dozunun tatbikini açıklar.

Bir aşıya dahil edilen antijenlere ek olarak, etkili immünizasyonun önemli bir özelliği, dozlama planıdır.Referans 10'da bölüm 8'de not edildiği gibi, "çoğu aşı, bağışıklığın gelişmesi için bir birincil seride çoklu dozların tatbik edilmesini gerektirir".Dahası, "belirli aşularla

periyodik yeniden aşılama (“destekleyici dozlar”) bağışıklığın muhafaza edilmesi için gerekli olabilir”.

Serogrup C meningokokkal konjugat aşıları için bilinen planlar şunları içerir: 12 aylıkta tek bir doz; 2 ila 4 aylıkta iki doz; 2, 3 ve 4 aylıkta üç doz; 2, 4 ve 6 aylıkta üç doz; 3, 5 ve 12 aylıkta üç doz; 2, 4 ve 12 aylıkta üç doz. Bebekliğin son aylarında ya da ikinci yaşta bir doz potansiyeli dahil olmak üzere alternatif planlar önerilmiştir [11].

Multivalan meningokokkal konjugat kombinasyonları, çeşitli dozlama planlarına uygun olarak tatbik edilmiştir. Örneğin, multivalan meningokokkal konjugat aşıları için bilinen tek doz planları şunları içerir: 14 haftalıkken [12]; 6 aylıkken [13]; 9 aylıkken [12]; 12-16 aylıkken [14]; 2-3 yaşları arasında [5,15]; 2-10 yaşları arasında [16,17,18]; 11-18 yaşları arasında [18]; 18-50 yaşlarında [19]; 18-55 yaşlarında [18]. Menactra™ için reçetelendirme bilgisi, 11-18 ya da 18-55 yaşlarında tek bir doz olarak tatbik edildiğini gösterir.

Multivalan meningokokkal konjugat aşıları için bilinen 2-dozluk planlar aşağıdakileri içerir: 2 & 6 aylıkken [13]; 14 haftalıkken ilk doz, 9 aylıkken ikinci doz [12]; 12-15 aylıkken ilk doz, 2 ay sonra ikinci doz [5]; 12-16 aylıkken ilk doz, 1 ay sonra ikinci doz [14]; 2 yaşındayken sıfır zamanında dozlama ve ardından 2 ay sonra dozlama [18]; yetişkinlerde sıfır zamanında ve ardından 6 hafta sonra dozlama [2]; yetişkinlerde sıfır zamanında ve ardından 2 ay sonra dozlama [3]. Hastaların ilk dozu 11-18 yaşlarında ve ikinci dozu 3 yıl sonra aldığı klinik bir çalışma da rapor edilmiştir.

Multivalan meningokokkal konjugat aşıları için bilinen 3-doz planı şunları içerir: 6, 10 ve 14 haftalık [5,12]; 2, 3 & 4 aylık [13]; 2, 4 & 6 aylık [18]; 3, 4 & 5 aylık [20].

5 6 haftalık, 10 haftalık, 14 haftalık ve 9 aylık 4 adet doz planı referans 12'de açıklanmıştır.

Buluşun bir amacı, özellikle çocuklara multivalan meningokokkal konjugat aşıları tatbik etmek için başka ve iyileştirilmiş planların sağlanmasıdır.

### **BULUŞUN AÇIKLAMASI**

10 En azından C ve Y meningokokkal serogrulardan alınmış olan kapsüler sakkaritleri içeren multivalan meningokokkal konjugat aşıları, içinde bir birinci dozun hastanın birinci doğrum günü hariç olmak üzere 0 ila 12 aylık bir hastaya tatbik edildiği ve bir ikinci dozun 12 ila 24 aylık bir hastaya tatbik edildiği bir plana göre tatbik edilir. Bu plan, mevcut lisanslı plandan daha erken koruma sağlar, 15 üçüncü bir immünizasyona olan ihtiyacı önleyerek immünizasyonun maliyetini düşürür ve ikinci doz, uzun süreli koruma sağlamak için bir destekleyici doz olarak işlev görebilir.

20 Buluş aynı zamanda en azından C ve Y meningokokkal serogrulardan elde edilen kapsüler sakkaritleri içeren bir multivalan meningokokkal konjugatın hastanın birinci doğrum günü hariç olmak üzere 0 ila 12 aylık bir hasta olduğu zaman önceden bir multivalan meningokokkal konjugat aşısı yapılmış bir hastanın immünize edilmesi için bit yöntemde kullanımını sağlar, burada 25 yöntem: 12 ila 24 aylık hastaya en azından C ve Y meningokokkal

serogruplarından elde edilen kapsüller sakkaritleri içeren bir multivalan meningokokkal konjugatın tatbik edilmesini içerir.

### **Plan**

Buluşun planı, yaşamın birinci yılında bir birinci dozu ve yaşamın  
5 ikinci yılında bir ikinci dozu içerir. Birinci doz, hastanın birinci doğum günü hariç olmak üzere 0 ila 12 aylık bir hastaya verilir. İkinci doz, birinci doğum gününde başlamak ve ikinci doğum günü dahil olmak üzere, 12 ila 24 aylık bir hastaya verilir.

Bu genel plan dahilinde, iki doz herhangi bir zamanda tatbik  
10 edilebilir. Bununla birlikte, genel olarak, iki doz en az 4 hafta arayla örneğin,  $\geq 8$  hafta arayla,  $\geq 2$  ay arayla,  $\geq 3$  ay arayla,  $\geq 6$  ay arayla, vb. verilir.

0-12 aylık dönem içinde, birinci doz tercihen yaklaşık 6 haftalık zamandan önce tatbik edilmez. Birinci dozun alınması için tipik süreler  
15 2 aylık, 3 aylık, 4 aylık, 5 aylık ya da 6 aylık hastalar şeklindedir.

12-24 aylık dönem içinde, ikinci doz, tercihen birinci yarıda yani 12 ve 18 aylık, örneğin 12 ila 15 aylık ya da 15 ila 18 aylık dönem arasında tatbik edilir.

Hasta plandaki birinci doz öncesinde bir meningokokkal konjugat  
20 aşısı almamış olacaktır. Tercih edilen uygulamalarda, hasta, birinci doz ve ikinci doz arasında bir meningokokkal konjugat aşısı almaz ancak bazen bir ara doz tatbik edilebilir. Örneğin, hasta, 0-12 aylık dönemde, örneğin 2, 3 ve 4 aylıkken, 3, 4 ve 5 aylıkken, 2, 4 ve 6 aylıkken, ve 3, 5 ve 9 aylıkken vb. 2 ya da 3 doz alabilir.

Bazı uygulamalarda, hastaya başka doz verilmez ancak diğer uygulamalarda verilebilir. Bu şekilde başka bir doz, tercihen hastanın ikinci doğum gününe kadar, örneğin beşinci doğum günü sonrasında, onuncu doğum günü sonrasında, on beşinci doğum günü sonrasında, on yedinci doğum günü sonrasında, yirmi birinci doğum günü ve benzerinin sonrasında kadar tatbik edilmez. Diğer doz, dolaşımdaki antikor seviyeleri saptanamaz seviyelere düştüğü zaman tatbik edilebilir [21].

Uygun şekilde, birinci doz, örneğin bir hepatit B virüsü aşısı, bir difteri aşısı, bir tetanoz aşısı, bir pertusis aşısı (selüler ya da tercihen aselüler), bir Haemophilus influenzae tip b aşısı, bir Streptococcus pneumoniae aşısı ve/veya bir polyo aşısı (tercihen inaktive polyovirüs aşısı içindeki aşı) gibi başka bir aşı ile büyük oranda aynı zamanda (örneğin, aynı tıbbi konsültasyon esnasında ya da bir sağlık uzmanı ziyaret edildiği zaman) tatbik edilebilir. Bu opsiyonel olarak birlikte tatbik edilen aşılardan her biri, (örneğin, bir D-T-P aşısının parçası olarak) bir monovalent aşı olabilir ya da bir kombinasyon aşısının parçası olabilir.

Uygun şekilde, ikinci doz, örneğin bir hepatit B virüsü aşısı, bir difteri aşısı, bir tetanoz aşısı, bir pertusis aşısı (selüler ya da aselüler), bir Haemophilus influenzae tip b aşısı, bir Streptococcus pneumoniae aşısı, bir polyo aşısı (tercihen inaktive polyovirüs aşısı içindeki aşı), bir grip aşısı, bir su çiçeği aşısı, bir kızamık aşısı, bir kabakulak aşısı ve/veya bir kızamıkçık aşısı gibi başka bir aşı ile büyük oranda aynı zamanda (örneğin, aynı tıbbi konsültasyon esnasında ya da bir sağlık uzmanı ziyaret edildiği zaman) tatbik edilebilir. Bu opsiyonel olarak birlikte tatbik edilen aşılardan her biri, (örneğin, bir M-M-R aşısının

parçası olarak) bir monovalent aşı olabilir ya da bir kombinasyon aşısının parçası olabilir.

### Aşı

Buluş, en azından C ve Y meningokokkal serogruplarından elde edilen kapsüller sakkaritleri içeren multivalan meningokokkal konjugat 5 aşılarının yani, tatbik edildiği zaman, eş zamanlı olarak N.meningitidis'in çoklu farklı serotiplerine karşı bağışıklık sağlayan aşıların tatbik edilmesini içerir.

Aşılar, bir taşıyıcı proteine konjuge edilen bir meningokokkal 10 kapsüller sakkaridi içerir.

Referans olarak, serogrup A meningokokunun kapsüller sakkaridi, C3 ve C4 pozisyonlarında kısmi O-asetilasyonu ile birlikte ( $\alpha 1 \rightarrow 6$ )-bağlı N-asetil-D-manosamin-1-fosfatın bir homopolimeridir. Asetil gruplar, hidrolizi önlemek için bloklama grupları ile yer değiştirilebilir [22]. 15 Serogrup C kapsüller sakkaridi ( $\alpha 2 \rightarrow 9$ )-linked sialic asidin (N-asetil nöraminik asit, ya da 'NeuNAc') bir homopolimeridir. Çoğu serogrup C suşları, sialik asit kalıntılarının C-7 ve/veya C-8'inde O-asetil gruplarına sahiptir ancak klinik izolatların yaklaşık %15'i bu O-asetil gruplarını içermez [23,24]. Sakkarit yapısı,  $\rightarrow 9$ -Neu p NAc 7/8 OAc- 20 ( $\alpha 2 \rightarrow$  olarak yazılır. Referans olarak, W135 serogrubunun sakkaridi, sialik asit-galaktoz disakkarit birimlerinin bir polimeridir. C serogrubunun sakkaridi gibi değişken O-asetilasyonuna sahiptir ancak sialik asidin 7 ve 9 pozisyonlarında yer alır [25]. Yapı şu şekilde yazılır:  $\rightarrow 4$ )-D-Neup5Ac(7/9OAc)-  $\alpha$ -(2 $\rightarrow$ 6)-D-Gal- $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ . Y 25 serogrubunun sakkaridi, disakkarit tekrarlama birimlerinin galaktoz yerine glukoz ihtiva etmesi haricinde W135 serogrubunun sakkaridi

ile benzerdir. W135 serogrubu gibi siyalik asidin 7 ve 9 pozisyonlarında değişken O-asetilasyonuna sahiptir [25].Y serogrubunun yapısı aşağıdaki gibi yazılır:  $\rightarrow 4$ )-D-Neup5Ac(7/9OAc)-  $\alpha$ -(2 $\rightarrow$ 6)-D-Glc- $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ .

- 5 Buluşa göre kullanılan sakkaritler, yukarıda tarif edildiği gibi O-asetilasyonlu olabilir (rneęin, nativ kapsüler sakkaritlerde görülenle aynı O-asetilasyon modeline sahip olabilir) ya da sakkarit halkalarının bir ya da daha fazla pozisyonunda kısmen ya da tamamen de-O-asetilasyonlu olabilir ya da nativ kapsüler sakkaritlere rölatif olarak
- 10 hiper-O-asetilasyonlu olabilir.Buluřta kullanılan C serogrubunun sakkaritleri, OAc+ ya da OAc- suşlarından hazırlanabilir.C serogrubunun konjugatlarının üretimi için tercih edilen suşlar, OAc+ suşlarıdır, tercihen serotip 16'nın, tercihen sero alt tipi P1.7a,1'in suşlarıdır. Bu yüzden C:16:P1.7a,1 OAc+ suşları tercih edilir.
- 15 Konjugatlardaki sakkarit kısımları, meningokoktan hazırlanan tam uzunluklu sakkaritleri içerebilir ve/veya tam uzunluklu sakkaritlerin fragmanlarını içerebilir.Buluşa göre kullanılan sakkaritler, tercihen, bakterilerde görülen nativ kapsüler sakkaritlerden daha kısadır.Bu yüzden, sakkaritler tercihen depolimerize edilir ve burada
- 20 depolimerizasyon, sakkarit saflaştırması esnasında ya da sonrasında ya da konjugasyon öncesinde meydana gelir.Depolimerizasyon, sakkaritlerin zincir uzunluğunu azaltır.Bir depolimerizasyon yöntemi, hidrojen peroksitin kullanımını içerir [5].Hidrojen peroksit bir sakkaride eklenir (rneęin, %1'lik bir nihai H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonunu
- 25 verir) ve ardından karışım (rneęin yaklaşık 55°C'de) tercih edilen bir zincir uzunluğu azalmasına ulaşılıncaya kadar enkübe edilir.Başka bir depolimerizasyon yöntemi, asit hidrolizini içerir [5].Teknikte başka

depolimerizasyon yöntemleri bilinmektedir. Buluşa göre kullanım için konjugatları hazırlamak için kullanılan sakkaritler, bu depolimerizasyon yöntemlerinden herhangi biri ile elde edilebilir. Depolimerizasyon, immünojenisite için bir optimum zincir uzunluğunun sağlanması ve/veya sakkaritlerin fiziksel yönetilebilirliğinin zincir uzunluğunun azaltılması için kullanılabilir. Referans olarak, sakkaritler, aşağıdaki ortalama polimerizasyon derecesi aralığına sahip olabilir (Dp): A=10-20; C=12-22; W135=15-25; Y=15-25. Dp yerine moleküler ağırlık bakımından bütün serogruplar için tercih edilen aralıklar aşağıdaki gibidir: <100kDa; 5kDa-75kDa; 7kDa-50kDa; 8kDa-35kDa; 12kDa-25kDa; 15kDa-22kDa. [0025] Konjugatlarda kullanım için tipik taşıyıcı proteinler, difteri toksin [örneğin, bakınız bölüm 13, ref. 10; ref. 26-29] (ya da bunun CRM197 mutanı [30-33]) ve genellikle toksoit formda olan (örneğin, formalin ya da formaldehit gibi bir inaktive edici kimyasal madde ile muamele yoluyla elde edilen) tetanoz toksinidir. Diğer uygun taşıyıcı proteinler arasında, N.meningitidis dış membran proteini [34], sentetik peptitler [35,36], ısıl şok proteinleri [37,38], pertussis proteinleri [39,40], sitokinler [41], lenfokinler [41], hormonlar [41], büyüme faktörleri [41], çeşitli patojen türevli antijenlerden alınan multipl insan CD4<sup>+</sup> T hücre epitoplarnı içeren suni proteinler [42] yani N19 [43], H.influenzae'den alınan D proteini [44-46], pnömölisin [47], pnömokokkal yüzey proteini PspA [48], demir yükleme proteinleri [49], C.difficile'den alınan toksin A ya da B [50], vb. bunlarla sınırlı olmaksızın yer alır.

Dört adet özellikle tercih edilen taşıyıcı proteini, difteri toksoit (Dt), tetanoz toksoit (Tt), CRM197 ve H.influenzae'den alınan D

proteinidir. Bu proteinler tercih edilir çünkü, pediatrik Aşılar da şu anda kullanılmakta olan ana taşıyıcılardır, örneğin, GSK'dan Hib konjugatları Tt'yi taşıyıcı olarak kullanır, HibTITER™ ürünü CRM197'yi kullanır, Prevenar™'deki pnömokokkal konjugatlar CRM197'yi kullanır, Menjugate™ ve Meningitec™ ürünleri CRM197'yi kullanır ve NeisVac-C™, Tt'yi kullanır.

Konjugatlar tercihen, (sakkarit kütlesi olarak ölçülen) büyük oranda eşit kütleler halinde karıştırılır, örneğin, her bir serogrubun sakkaridi birbirlerinin  $\pm\%10$ 'u kadardır. Bir bileşim içindeki serogrub başına meningokokkal antijenin tipik bir miktarı, serogrub başına  $1\mu\text{g}$  ve  $20\mu\text{g}$  arasındadır, örneğin  $2$  ve  $10\mu\text{g}$  arasındadır ya da yaklaşık  $4\mu\text{g}$ 'dir.

$1:15$  (yani fazla protein) ve  $15:1$  (yani fazla sakkarit), tercihen  $1:5$  ve  $5:1$  arasında bir sakkarit:protein oranına (ağırlık/ağırlık) sahip olan konjugatlar tercih edilir. Fazla taşıyıcı proteini tercih edilir. Özellikle, taşıyıcının Dt olduğu yerlerde yaklaşık  $1:12$  ya da yaklaşık  $1:3$ 'lük sakkarit:protein oranına sahip olan konjugatlar tercih edilir.

Gereken yerlerde herhangi bir uygun bağlayıcı ile herhangi bir uygun konjugasyon reaksiyonu kullanılabilir.

Sakkarit tipik olarak, konjugasyon öncesinde aktive edilecektir ya da işlevselleştirilecektir. Aktivasyon, örneğin siyanilatlama reaktiflerini ihtiva edebilir [51, 52, vb.]. Diğer uygun teknikler, aktif esterleri, karbodiimitleri, hidrazitleri, norboranı, p-nitrobenzoik asidi, N-hidroksisüksinimidi, S-NHS, EDC, TSTU'yu kullanır; bakınız aynı zamanda referans 53'ün giriş bölümü).

Bir bağlayıcı grup vasıtasıyla bağlantılar, örneğin referanslar 54 ve 55'te tarif edilen prosedürler gibi herhangi bir bilinen prosedür kullanılarak yapılabilir. Bir bağlantı türü, polisakkaridin redüktif aminasyonunu, sonuçta elde edilen amino grubunun bir adipik asit bağlayıcı grubunun bir ucu ile birleştirilmesini ve ardından bir proteinin adipik asit bağlayıcı grubunun diğer ucu ile birleştirilmesini içerir [56, 57, 58]. Diğer bağlayıcılar arasında B-propiyonamido [59], nitrofenil-etilamin [60], haloasil halidler [61], glikosidik bağlantılar [62], 6-aminokaproik asit [63], ADH [64], C<sub>4</sub> ila C<sub>12</sub> kısımları [65] ve benzerleri yer alır. Bir bağlayıcı kullanılmasına bir alternatif olarak, doğrudan bağlantı kullanılabilir. Proteine doğrudan bağlantılar, örneğin referanslar 66 ve 67'de tarif edildiği gibi protein ile redüktif aminasyonun takip ettiği polisakkaridin oksidasyonunu içerebilir.

Tercih edilen bir konjugasyon işlemi şunları içerir: amino gruplarının sakkaridin içine uygulanması (örneğin terminal = O gruplarının ile -NH<sub>2</sub> değiştirilmesi) ardından bir adipik diester (örneğin, adipik asit N-hidroksisüksinimit diester) ile türevlendirme ve taşıyıcı protein ile reaksiyon (örneğin, CRM197). Bu konjugasyon yönteminin diğer detayları, referans 6'da bulunabilir. Bu yöntemle elde edilebilen konjugatlar, buluşa göre kullanım için tercih edilen konjugatlardır.

Başka bir tercih edilen konjugasyon işleminde, bir sakkarit, adipik asit dihidrazit ile reakte edilir. Bir reaksiyon periyodunun ardından, sodyum siyanoborohidrit eklenir. Türetilmiş sakkarit, ardından örneğin ultrafiltrasyon yoluyla hazırlanabilir. Türetilmiş sakkarit ardından, taşıyıcı protein (örneğin, bir difteri toksoidi) ile karıştırılır ve karbodiimit eklenir. Bir reaksiyon periyodunun ardından, konjugat geri kazanılabilir. Bu konjugasyon yönteminin diğer detayları, referans

6'da bulunabilir. Bu yöntemle elde edilebilen konjugatlar, buluşa göre kullanım için tercih edilen konjugatlardır, örneğin bir difteri toksit taşıyıcısını ve bir adipik asit bağlayıcısını içeren konjugatlardır.

Başka bir tercih edilen konjugasyon işleminde, bir sakkarit bir siyanilatlama reaktifi [52] ile türetilir ve ardından bir bağlayıcı kullanmaya gerek olmaksızın bir proteine (doğrudan ya da taşıyıcının içine bir tiyol ya da hidrazit nükleofil grubu uygulandıktan sonra) birleştirilir. Uygun siyanilatlama reaktifleri arasında 1-siyano-4-(dimetilamino)-piridinyum tetrafloroborat ('CDAP'), p-nitrofenilsiyanat ve N-siyanotrietilamonyum tetrafloroborat ('CTEA') yer alır. CDAP özellikle H.influenzae protein D'nin ortak taşıyıcı olduğu yerlerde tercih edilir. Doğrudan birleştirme tercih edilir.

Bir konjugatın tatbiki, tercihen, insan komplemanı ile ölçülmüş olarak en az 4-katlık ve tercihen en az 8-katlık ilgili serogrup için serum bakterisidal miktar tayini (SBA) titresinde bir artış ile sonuçlanır [68]. Tavşan komplemanının SBA titrelerini ölçmek için kullanılması halinde, titre artışı en azından 128-kat olur.

Konjugatlar, tercihen ayrı olarak hazırlanır ve ardından karıştırılır. Bu yüzden, çoklu serogrupları taşıyan tek bir proteinin kullanılmaması tercih edilir (referanslar 69 ve 70 ile kıyaslayın). Karıştırma sonrasında, karıştırılmış konjugatların konsantrasyonu, örneğin steril pirojensiz, fosfat tamponlu tuzlu su ile ayarlanabilir.

Buluşun bileşimlerinde, her bir konjugattan alınan (konjugatlı ve konjugatsız) taşıyıcı miktarı tercihen her bir konjugattan alınan taşıyıcı proteinin 100µg/ml'si kadardır örneğin <30µg/ml'den azdır. Tercih edilen bileşimler, 500µg/ml'den az örneğin <400µg/ml,

<300µg/ml, <200µg/ml, <100µg/ml, <50µg/ml olmak üzere (ya sadece birleştirilmiş meningokokkal konjugatlar için ya da tercihen bir bütün olarak bileşim için) taşıyıcının bir toplam konsantrasyonunu içerir.

5 Buluşun aşıları, meningokokkal konjugatlardan başka antijen içermeyebilir. Bununla birlikte, bazı uygulamalarda, aşılar başka antijenleri içerebilir. Bu yüzden özellikle, bakterilerden ve/veya virüslerden olmak üzere diğer patojenlerden alınan başka antijenleri içerebilir. Meningokokkal olmayan organizmalardan alınan diğer konjugatlı sakkaritleri içerebilir ve/veya sakkarit olmayan antijenleri içerebilir. Örneğin, aşağıdakilerden birini ya da daha fazlasını içerebilir:

- bir difteri toksoidi ('D').
- bir tetanoz toksoidi ('T').
- 15 • tipik olarak aselüler ('aP') olan bir boğmaca antijeni ('P').
- bir hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijeni ('HBsAg').
- bir hepatit A virüsü (HAV) antijeni.
- bir konjugatlı Haemophilus influenzae tip b kapsüler sakkaridi ('Hib').
- 20 • N.meningitidis'in B serogrubundan bir protein.
- N.meningitidis'in B serogrubundan bir vezikül preparasyonu.
- inaktive edilmiş poliomyelit aşısı (IPV).

Buluşun planı, birinci ve ikinci dozlar için farklı aşılar kullanabilir, örneğin, birinci aşı meningokokkal olmayan antijenleri içerebilirken ikinci aşı bunları içermez ya da birinci aşı, meningokokkal olmayan antijenlerin bir birinci setini (örneğin DTP) içerebilirken ikinci aşı meningokokkal olmayan antijenlerin bir ikinci (farklı) setini (örneğin MMR) içerir.

Yukarıda tarif edilen antijenik bileşenlere ek olarak, buluşun bileşimleri genel olarak antijenik olmayan bir bileşeni içerecektir. Antijenik olmayan bileşen aşağıda daha detaylı tarif edildiği gibi taşıyıcıları, adjuvanları, ekspiyantları, tamponları ve benzerlerini içerebilir. Bu antijenik olmayan bileşenler, çeşitli kaynaklara sahip olabilir. Örneğin, imalat esnasında kullanılan antijen ya da adjuvan materyallerinden birine mevcut olabilirler ya da bu bileşenlerden ayrı olarak eklenebilirler. Buluşun tercih edilen bileşimleri, bir ya da daha fazla farmasötik taşıyıcı ve/veya ekspiyant içerebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıların ve ekspiyantların kapsamlı bir tartışması referans 71'de mevcuttur.

Tonisiteyi kontrol etmek için, bir sodyum tuzu gibi bir fizyolojik tuzun eklenmesi tercih edilir. 1 ve 20 mg/ml arasında mevcut olabilen sodyum klorür (NaCl) tercih edilir.

Bileşimler genellikle 200 mOsm/kg ve 400 mOsm/kg arasında, tercihen 240-360 mOsm/kg bir ozmolaliteye sahip olacaktır ve daha tercihen 290-310 mOsm/kg arasında kalacaktır. Ozmolalitenin önceden aşılamanın sebep olduğu ağrı üzerinde bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir [72] ancak ozmolalitenin bu aralıkta tutulması yine de tercih edilir.

Buluşun bileşimleri bir ya da daha fazla tampon ihtiva edebilir. Tipik tamponlar arasında: bir fosfat tamponu; bir Tris tamponu; bir borat tamponu; bir süksinat tamponu; bir histidin tamponu; ya da bir sitrat tamponu yer alır. Tamponlar tipik olarak 5-20mM aralığında yer alacaktır.

Buluşun bir bileşiminin pH'ı genel olarak 5.0 ve 7.5 arasında olacaktır ve daha tipik olarak optimum stabilite için 5.0 ve 6.0 arasında ya da 6.0 ve 7.0 arasında olacaktır.

Buluşun bileşimleri tercihen sterildir.

10 Buluşun bileşimleri, tercihen non-pirojeniktir örneğin doz başına <1 EU (standart bir ölçü olan endotoksin birimi) ve tercihen doz başına <0.1 EU içerir.

Buluşun bileşimleri tercihen glutensizdir.

15 Antijenlerin adsorbe edildiği yerlerde, bir bileşim, bulanık görünümlü bir süspansiyon olabilir. Bu görünüş, mikrobiyal kontaminasyonun halihazırda görünür olmadığı anlamına gelir ve bu yüzden aşı tercihen bir koruyucu içerir. Aşı, çok dozlu kaplarda ambalajlandığı zaman bu özellikle önemlidir. Katmak için tercih edilen koruyucu maddeler 2-fenoksietanol ve timerosaldir. Bununla birlikte, mümkün mertebe cıva 20 ihtiva eden koruyucu maddelerin (örneğin, timerosal) kullanılmaması önerilir. Buluşun bileşimlerinin yaklaşık olarak en fazla 25 ng/ml cıva ihtiva etmesi tercih edilir.

Buluşun bir bileşimindeki  $Al^{3+}$  olarak ifade edilen herhangi bir alüminyum tuzu konsantrasyonu tercihen en fazla 5 mg/ml örneğin  $\leq$  25 4 mg/ml,  $\leq$  3 mg/ml,  $\leq$  2 mg/ml,  $\leq$  1 mg/ml, ve benzeridir. Buluşun

bileşimleri tercihen hastalara 0.5 ml doz olarak tatbik edilir. 0.5 ml'lik dozlara yapılan atıfların örneğın 0,5ml+0,05ml gibi normal varyans ihtiva ettiğı anlaşılacaktır.

Bireysel antijenik bileşenlerden elde edilen rezidüel materyal, buluşun işlemleri tarafından üretien nihai aşıda eser miktarlarda da mevcut olabilir. Örneğın, difteri, tetanoz ve boğmaca toksoitlerini hazırlamak için formaldehitin kullanılması halinde nihai aşı ürünü eser miktarlarda (örneğın en fazla 10µg/ml, tercihen < 5µg/ml) formaldehit tutabilir. Polyomyelit preparasyonu esnasında vasatlar ya da sabitleyici maddeler (örneğın Medium 199) kullanılmış olabilir ve bunlar nihai aşıya kadar taşınabilir. Benzer şekilde, serbest amino asitler (örneğın, alanin, arginin, aspartat, sistein ve/veya sistin, glutamat, glutamin, glisin, histidin, prolin ve/veya hidroksiprolin, isolösin, lösin, lisin, metionin, fenilalanin, serin, treonin, triptofan, tirozin ve/veya valin), vitaminler (örneğın, kolin, askorbat, ve benzeri), disodyum fosfat, monopotasyum fosfat, kalsiyum, glukoz, adenin sülfat, fenol kırmızısı, sodyum asetat, potasyum klorür, ve benzerleri her bir nihai aşıda ≤ 100µg/ml, tercihen <10µg/ml miktarında kalabilir. Neomisin (örneğın, özellikle bir IPV bileşeninden alınan neomisin sülfat), polimiksin B (örneğın, özellikle bir IPV bileşeninden alınan polimiksin B sülfat) ve benzerleri gibi antijen preparasyonlarından alınan diğeri bileşenler de örneğın doz başına alt-nanogram miktarlarında mevcut olabilir.

Antijen preparasyonlarında ortaya çıkan nihai aşının başka bir olası bileşeni, antijenlerin toplamdan az saflaştırmasından kaynaklanır. Bu nedenle B.pertussis, C.diphtheriae, C.tetani ve/veya S.cerevisiae proteinlerinin ve/veya genomik DNA'nın küçük miktarları da mevcut olabilir.

Buluşu göre, meningokokkal konjugatlar, kullanım öncesinde liyofilize edilebilir.Liyofilize edilmesi halinde, bileşim, manitol gibi bir sabitleştiriciyi içerebilir.Aynı zamanda sodyum klorür de içerebilir.

## 5 **Hasta**

Buluşun aşılarını alan hastaların yaşı plan ile belirlenir.

Hasta, plandaki birinci doz öncesinde bir meningokokkal konjugat aşısı almayacak olmasına rağmen, diğer meningokokkal olmayan konjugatları almış olabilirler ve/veya meningokokkal konjugatta kullanılan taşıyıcı proteini almış olabilirler.Taşıyıcıya önceden maruz kalma, meningokokkal olmayan konjugattaki taşıyıcı olarak (örneğin bir Hib konjugatı) ve/veya antijenin kendisi olarak olabilir (örneğin, tetanoz toksoidi yaygın olarak Hib konjugatları için taşıyıcı olarak kullanılır ancak aynı zamanda C. tetani'ye karşı koruma için bir antijen olarak da kullanılır).

Plandaki birinci dozu aldıktan sonra ve ikinci dozdan önce, bir hasta, birinci doza karşı bir immün yanıt geliştirmiş olacağı için genel popülasyondaki bir kimseden ayırt edilebilir.Bu yüzden planın ikinci dozunu almayı bekleyen hastalar, popülasyonun spesifik ve tanımlanabilir bir alt setidir.

Buluşun bileşimleri, örneğin kola, bacağı ya da kalçaya intramuskular enjeksiyon yoluyla tatbik edilebilir.Başka bir aşının birlikte tatbik edildiği yerlerde, bileşimleri karşı uzuvlara enjekte etmek, örneğin sol kola birini ve sağ kola birini enjekte etmek tipiktir.

Buluşun bileşimlerinin, alüminyum bazlı bir adjuvan içerdiği yerlerde, bileşenlerin oturması saklama esnasında meydana gelebilir. Bu nedenle bileşim, bir hastaya tatbik öncesinde çalkalanmalıdır. Çalkalanan bileşim genel olarak bir tortulu beyaz süspansiyon olacaktır.

5 Hasta bir insandır.

### **Ambalajlama**

Buluşla kullanılacak aşılarda, kullanım için konteynerlere yerleştirilebilir. Uygun konteynerler arasında viyaller ve tek kullanımlık şırıngalar (tercihen steril olanlar) yer alır.

- 10 Buluşun bir bileşiminin viyaller halinde ambalajlandığı yerlerde, bunlar tercihen bir cam ya da plastik materyalden yapılır. Viyal tercihen, içine bileşim eklenmeden önce sterilize edilir. Latekse duyarlı hastalarla oluşan sorunlardan kaçınmak için, viyaller tercihen bir lateksiz tıpa ile sızdırmaz hale getirilir. Viyal, tek dozluk bir aşıyı içerebilir ya da birden fazla dozu, örneğin 10 dozu içerebilir (“çok dozlu” bir viyal). Çok dozlu bir viyal kullanıldığı zaman, her bir doz, katı aseptik koşullar altında steril bir iğne ve şırınga ile çekilmelidir ve viyal içeriklerinin kontamine edilmesinin önlenmesine dikkat edilmelidir. Tercih edilen viyaller renksiz camdan yapılmıştır.
- 20 Bir viyal, önceden doldurulmuş bir şırınganın kapağın içine yerleştirilebileceği şekilde adapte edilmiş bir kapağa (örneğin bir Luer kilidine) sahip olabilir, (örneğin, içindeki liyofilize edilmiş materyali sulandırmak için) şırınganın içerikleri viyalin içine boşaltılabilir. Şırınga viyalden çıkarıldıktan sonra, bir iğne takılabilir ve bileşim bir hastaya tatbik edilebilir. Kapak tercihen, bir conta ya da
- 25

kaplama içinde yer alır, öyle ki, contanın ya da kaplamanın, kapağa erişilebilmesinden önce çıkarılması gerekir.

Bileşimin bir şırınga olarak ambalajlandığı yerlerde, şırıngada normal olarak bir iğne olmayacaktır ancak ucuna takılması ve kullanım için 5 şırınga ile birlikte ayrı bir iğne tedarik edilebilir.Emniyetli iğneler tercih edilir.1-inç 23-gauge, 1-inç 25-gauge ve 5/8-inç 25-gauge iğneler tipiktir.Şırıngalar, kayıt tutulmasını kolaylaştırmak için üzerine içeriklerin lot numarasının ve son kullanım tarihinin basılabildiği soyulabilir etiketlerle tedarik edilebilir.Şırıngadaki piston tercihen, 10 aspirasyon esnasında pistonun kazara çıkarılmasını önlemek için bir durdurucuya sahiptir.Şırıngalar bir lateks kauçuk kapağa ve/veya pistonu sahip olabilir.Tek kullanımlık şırıngalar tek bir doz aşı ihtiva eder.Şırınga genel olarak, bir iğnenin takılmasından önce ucu sızdırmaz hale getirmek için bir uç kapağına sahip olacaktır ve uç 15 kapağı tercihen bütül kauçuktan yapılır.Şırınga ve iğnenin ayrı olarak ambalajlanması halinde, iğneye tercihen bir bütül kauçuk kalkan takılır.Gri bütül kauçuk tercih edilir.Tercih edilen şırıngalar, "Tip-Lok"<sup>TM</sup> ticari markası altında pazarlanan şırıngalardır.

Bir cam konteynerin (örneğin bir şırınganın ya da bir viyalin) 20 kullanıldığı yerlerde, bir soda kireç camı yerine bir borosilikat camdan yapılmış bir konteynerin kullanılması tercih edilir.

Bir aşının liyofilize formda olması halinde, genellikle tatbik öncesinde sulu bir formda yeniden süspanse edilir.

Tatbik için aşılar ihtiva etmelerine ek olarak, kitler, aşıyı tatbik etmek 25 için talimatlar içerebilir.Talimatlar, aşağıdakileri içeren bir immünizasyon planına atıf edecektir: (a) ilk olarak aşının hastanın

birinci doğum günü hariç olmak üzere, birinci doğum gününe kadar 0 ila 12 aylık olduğu zaman tatbik edilmesi; ve (b) ardından aşının 12 ila 24 aylık olduğu zaman bir hastaya tatbik edilmesi.

### **Adjuvanlar**

- 5 Buluşun aşıları bir adjuvanı içerebilir. Bir aşının sadece meningokokkal konjugatları içerdiği yerlerde, bununla birlikte, bir adjuvanın kullanılması tercih edilmez. Bir adjuvanın kullanıldığı yerde, bir ya da daha fazla alüminyum tuzu ihtiva edebilir ve özellikle bir alüminyum fosfat adjuvanı ve/veya bir alüminyum hidroksit adjuvanı ihtiva edebilir.
- 10

Günümüzde kullanım halinde olan alüminyum adjuvanlara tipik olarak ya da “alüminyum hidroksit” ya da “alüminyum fosfat” adjuvanları olarak atıf edilir. Bunlar, kolaylık olması açısından verilmiş isimlerdir, ancak mevcut olan gerçek kimyasal bileşiğin kesin bir tarifi değildir (örneğin, bakınız bölüm 9, referans 73). Buluş, adjuvanlar olarak genel kullanım halinde olan “hidroksit” ya da “fosfat” tuzlarından herhangi birini kullanabilir.

15

“Alüminyum hidroksit” olarak bilinen adjuvanlar, genel olarak en azından kısmen kristal olan tipik olarak alüminyum oksihidroksit tuzlarıdır.  $AlO(OH)$  formülü ile temsil edilebilen alüminyum oksihidroksit, alüminyum hidroksit  $Al(OH)_3$  gibi diğer alüminyum bileşiklerinden kızıl ötesi (IR) spektroskopisi ile ayırt edilebilir ve özellikle  $1070\text{cm}^{-1}$ 'de bir adsorpsiyon bandı ve  $3090\text{-}3100\text{cm}^{-1}$ 'de güçlü bir omuz vardır (ref.73, bölüm 9).

20

“Alüminyum fosfat” olarak bilinen adjuvanlar, tipik olarak alüminyum hidroksifosfatlardır ve sıklıkla aynı zamanda küçük bir miktarda sülfat içerir.Çökeltme yoluyla elde edilebilirler ve çökeltme esnasındaki reaksiyon koşulları ve konsantrasyonlar, tuz içinde

5 hidroksilin fosfat ile ikame edilme derecesini etkileyebilir.Hidroksifosfatlar genel olarak 0.3 ve 0.99 arasında bir  $PO_4/Al$  molar orana sahiptir.Hidroksifosfatlar, hidroksil gruplarının varlığı ile katı  $AlPO_4$ 'ten ayırt edilebilir.Örneğin,  $3164cm^{-1}$ 'de bir IR spektrum bandı (örneğin  $200^\circ C$ 'ye ısıtıldığı zaman) yapısal

10 hidroksillerin varlığını gösterir (ref.73, bölüm 9).

Bir alüminyum fosfat adjuvanının  $PO_4/Al^{3+}$  molar oranı, genel olarak 0.3 ve 1.2 arasında, tercihen 0.8 ve 1.2 arasında ve daha tercihen  $0.95\pm 0.1$  olacaktır.Alüminyum fosfat, özellikle hidroksifosfat tuzları için genel olarak amorf olacaktır.Tipik bir adjuvan, 0.6mg

15  $Al^{3+}/ml$ 'de eklenen 0.84 ve 0.92 arasında  $PO_4/Al$  molar oranına sahip olan amorf alüminyum hidroksifosfattır. Alüminyum fosfat genel olarak parçacıklı olacaktır.Parçacıkların tipik çapları, herhangi bir antijen adsorpsiyonundan sonra  $0.5-20\mu m$  (örneğin yaklaşık  $5-10\mu m$ ) aralığındadır.

20 Alüminyum fosfatın PZC'si, fosfatın hidroksil ile ikame edilme derecesi ile ters orantılıdır ve bu ikame derecesi, reaksiyon koşullarına ve çökeltme yoluyla tuzu hazırlamak için kullanılan reaktanların konsantrasyonuna bağlı olarak değişebilir.PZC aynı zamanda, çözelti içinde serbest fosfat iyonlarının konsantrasyonunun değiştirilmesi

25 (daha fazla fosfat = daha fazla asidik PZC) ya da bir histidin tamponu gibi bir tamponun eklenmesi yoluyla değiştirilir (PZC'yi daha bazik hale getirir).Buluşa göre kullanılan alüminyum fosfatların PZC'si,

genel olarak, 4.0 ve 7.0 arasında, daha tercihen 5.0 ve 6.5 arasında, örneğin yaklaşık 5.7 olacaktır.

Buluşun bir bileşimini hazırlamak için kullanılan bir alüminyum fosfat çözeltisi, bir tampon (örneğin bir fosfat ya da bir histidin ya da bir Tris tamponu) ihtiva edebilir ancak bu her zaman gerekli değildir. Alüminyum fosfat çözeltisi, tercihen sterildir ve pirojensizdir. Alüminyum fosfat çözeltisi, örneğin 1.0 ve 20 mM arasındaki, tercihen 5 ve 15 mM arasındaki ve daha tercihen yaklaşık 10 mM'lik bir konsantrasyonda mevcut olan serbest sulu fosfat iyonlarını ihtiva edebilir. Alüminyum fosfat çözeltisi aynı zamanda sodyum klorür içerebilir. Sodyum klorür konsantrasyonu tercihen, 0.1 ila 100 mg/ml arasındadır (örneğin 0.5-50 mg/ml, 1-20 mg/ml, 2-10 mg/ml) ve tercihen yaklaşık  $3 \pm 1$  mg/ml'dir. NaCl'nin varlığı, antijenlerin adsorpsiyonundan önce pH'nın doğru ölçülmesini kolaylaştırır.

Hem bir alüminyum hidroksit adjuvanının hem de bir alüminyum fosfat adjuvanının bir karışımı kullanılabilir. Öyle ise, hidroksitten daha fazla örneğin en az 2:1 örneğin  $\geq 5:1$ ,  $\geq 6:1$ ,  $\geq 7:1$ ,  $\geq 8:1$ ,  $\geq 9:1$ 'lik bir ağırlık oranında alüminyum fosfat olabilir.

## 20 Genel

“İçeren” terimi “ihtiva eden” terimini ve ayrıca “meydana gelen” terimini kapsar, örneğin X “içeren bir bileşim inhisarı olarak X'ten meydana gelebilir ya da örneğin X + Y gibi ilave bir şeyi içerebilir.

“Büyük oranda” ifadesi “tamamen” ifadesini hariç tutmaz, örneğin, Y'den “büyük oranda ari” olan bir bileşim, Y'den tamamen ari

olabilir. Gereken yerlerde, “büyük oranda” ifadesi, buluşun tanımından çıkarılabilir.

Bir sayısal x değeri ile ilgili “yaklaşık” terimi örneğin  $x \pm \%10$  anlamına gelir.

- 5 Spesifik olarak ifade edilmedikçe, iki ya da daha fazla bileşenin karıştırılması adımını içeren bir işlem, herhangi bir spesifik karıştırma sıralaması gerektirmez. Bu yüzden bileşenler, herhangi bir sıralamada karıştırılabilir. Üç adet bileşenin mevcut olduğu yerlere, iki bileşen birbirleri ile birleştirilebilir ve ardından kombinasyon üçüncü bileşen  
10 ve benzeri ile birleştirilebilir.

Bir antijenin bir adjuvana “adsorbe edilmesinin” tarif edildiği yerlerde, ilgili antijenin (ağırlık olarak) en az %50’sinin, örneğin %50, %60, %70, %80, %90, %95, %98 ya da daha fazlasının adsorbe edilmesi tercih edilir. Difteri toksoidinin ve tetanoz toksoidinin her  
15 ikisinin de tamamen adsorbe edilmesi, yani hiçbirinin süpernatant içinde saptanamaması tercih edilir. HBsAg’nin toplam adsorpsiyonu da tercih edilir.

Konjugat miktarları, genel olarak, taşıyıcı tercihindен kaynaklanan varyasyonu önlemek amacıyla sakkarit kütlesi bakımından verilir  
20 (yani bir bütün olarak konjugat dozu (taşıyıcı + sakkarit) belirtilen dozdan daha yüksektir).

Hücrelerin kültüründe hayvan (ve özellikle sığır) materyallerinin kullanıldığı yerlerde, bulaşıcı spongiform ensefalopatilerinden (TSE’ler) ari olan ve özellikle sığır spongiform ensefalopatisinden  
25 (BSE) ari olan kaynaklardan elde edilmeleri gerekir.

## BULUŞU GERÇEKLEŞTİRME MODLARI

Bir meningokokkal konjugat aşısının immünojenisitesi, güvenliliği, tolere edilebilirliği ve belleğini kurma kabiliyeti, çok merkezli, açık etiketli, kontrollü, rastgele bir çalışmada araştırılmaktadır. Adjuvansız 4-valan konjugatlı bir A-C-W135-Y aşısını almak üzere bebekler üç gruba aşağıdaki gibi ayrılmıştır, burada grup 1'in planı, buluşun bir uygulamasıdır:

1: yaklaşık 6 aylıkken ilk dozlar, ardından yaklaşık 12 aylıkken bir ikinci doz (doğum gününde ya da sonrasında) 2: yaklaşık 12 aylıkken tek doz (doğum gününde ya da sonrasında)

3: 12 aylıkken monovalent MenC dozu, ardından 18 aylıkken 4-valent Meningokokkal konjugatlar, diğer rutin pediatrik aşularla aynı zamanda tatbik edilir ve serolojik analiz için kan örnekleri hem aşılama esnasında hem de 1 ay sonrasında alınır:

	Ziyaret 1	Ziyaret 2	Ziyaret 3	Ziyaret 4
<b>Grup 1</b>	6 ay	7 ay	12 ay	13 ay
	B, <u>M4</u> , PC7, 5	B	B, <u>M4</u> , PC7	B, 4V
<b>Grup 2</b>	6 ay	7 ay	12 ay	13 ay
	B, PC7, 5	B	B, <u>M4</u> , PC7	B, 4V
<b>Grup 3</b>	12 ay	13 ay	18 ay	19 ay
	B, M1, PC7	B, 4V	B, M4, 5	B

Anahtar: B = seroloji için alınan kan; 5 = D-T-Pa-Hib-IPV; PC7 = 7-valent pnömokokkal konjugat; 4V = MMR+V; M4 = 4-valent Men-A-C-W135-Y konjugatları; M1 = Men-C konjugatı.

Bakterisidal antikor titreleri ölçülerek serum antikor yanıtlarının değerlendirilmesi ile immünojenisite değerlendirilmiştir.

İlk 2 ziyarette alınan kan örnekleri için, 1.ziyarete rölatif olarak bir oran olarak ifade edilen 2.ziyaretteki bakterisidal antikor titresi, her 5 bir grup için aşağıdaki gibi olmuştur:

	<b>A</b>	<b>C</b>	<b>W135</b>	<b>Y</b>
<b>Grup 1</b>	1,5	11	2,8	1,8
<b>Grup 2</b>	1,0	1	1,0	1,0
<b>Grup 3</b>	1,0	20	1,0	1,0

Buluşun sadece örnekleme yoluyla tarif edildiği ve ekli istemlerin kapsamı dahilinde kalırken modifikasyonların yapılabildiği anlaşılacaktır.

10 REFERANSLAR (içerikler iş burada referans yoluyla eklenmiştir)

[1] Jones (2001) Curr Opin Investig Drugs 2:47-49.

[2] Costantino et al.(1992) Vaccine 10:691-8.

[3] Lieberman et al.(1996) JAMA 275:1499-503.

[4] WO02/080965.

15 [5] WO02/058737.

[6] WO03/007985.

[7] Rennels et al.(2002) Pediatr Infect Dis J 21:978-979.

- [8] Keyserling et al.(2005) Arch Pediatr Adolesc Med 159(10):907-13.
- [9] Campbell et al.(2002) J Infect Dis 186:1848-1851.
- [10] Vaccines.(eds.Plotkin & Orenstein).4th edition, 2004, ISBN:0-5 7216-9688-0.
- [11] Trotter et al.(2004) Lancet 364:365-7.
- [12] WO2005/000345.
- [13] Twumasi et al.(1995) J Infect Dis 171:632-8.[14] WO2005/105140.
- 10 [15] Granoff et al.(2005) Pediatr Infect Dis J 24:132-6.
- [16] Granoff & Harris (2004) Pediatr Infect Dis J 23:490-7.
- [17] Granoff et al.(2005) Vaccine 23:4307-14.
- [18] WO2004/103400.
- [19] Anderson et al.(1994) Infect Immun 62:3391-5.
- 15 [20] WO02/00249.
- [21] WO98/58670.
- [22] WO03/080678.
- [23] Glode et al.(1979) J Infect Dis 139:52-56 [24] WO94/05325; US patent 5,425,946.
- 20 [25] WO2005/033148.

- [26] US patent 4,709,017.
- [27] WO93/25210.
- [28] US patent 5,917,017.
- [29] WO00/48638.
- 5 [30] Del Guidice et al.(1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19:1-70.
- [31] Anonymous (Jan 2002) *Research Disclosure*, 453077.
- [32] Anderson (1983) *Infect Immun* 39(1):233-238.
- [33] Anderson et al.(1985) *J Clin Invest* 76(1):52-59.
- [34] EP-A-0372501.
- 10 [35] EP-A-0378881.
- [36] EP-A-0427347.
- [37] WO93/17712.
- [38] WO94/03208.
- [39] WO98/58668.
- 15 [40] EP-A-0471177.
- [41] WO91/01146.
- [42] Falugi et al.(2001) *Eur J Immunol* 31:3816-3824.
- [43] Baraldo et al.(2004) *Infect Immun* 72(8):4884-7.
- [44] EP-A-0594610.

- [45] Ruan et al.(1990) J Immunol 145:3379-3384.
- [46] WO00/56360.
- [47] Kuo et al.(1995) Infect Immun 63:2706-13.
- [48] WO02/091998.
- 5 [49] WO01/72337.
- [50] WO00/61761.
- [51] Lees et al.(1996) Vaccine 14:190-198.
- [52] WO95/08348.
- [53] WO98/42721.
- 10 [54] US patent 4,882,317
- [55] US patent 4,695,624
- [56] European patent 0477508.
- [57] Porro et al.(1985) Mol Immunol 22:907-919.
- [58] EP-A-0208375.
- 15 [59] WO00/10599.
- [60] Gevert et al.Med.Microbiol.Immunol, 165 :171-288 (1979).
- [61] US patent 4,057,685.
- [62] US patents 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700.
- [63] US patent 4,459,286.

[64] US patent 4,965,338

[65] US patent 4,663,160.

[66] US patent 4,761,283

[67] US patent 4,356,170

5 [68] W.H.O.Tech.Rep.Ser.594:51, 1976.

[69] WO99/42130

[70] US patent 4,711,779.

[71] Gennaro (2000) Remington:The Science and Practice of Pharmacy.20th ed. ISBN:0683306472

10 [72] Nony et al.(2001) Vaccine 27:3645-51.

[73] Vaccine Design:The Subunit and Adjuvant Approach (eds.Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).

## **TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR**

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

### **Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:**

- WO 02080965 A [0086]
- WO 02058737 A [0086]
- WO 03007985 A [0086]
- WO 2005000345 A [0086]
- WO 2005105140 A [0086]
- WO 2004103400 A [0086]
- WO 0200249 A [0086]
- WO 9858670 A [0086]
- WO 03080678 A [0086]
- WO 9405325 A [0086]
- US 5425946 A [0086]
- WO 2005033148 A [0086]
- US 4709017 A [0086]
- WO 9325210 A [0086]
- US 5917017 A [0086]
- WO 0048638 A [0086]
- EP 0372501 A [0086]
- EP 0378881 A [0086]
- EP 0427347 A [0086]
- WO 9317712 A [0086]
- WO 9403208 A [0086]
- WO 9858668 A [0086]
- EP 0471177 A [0086]
- WO 9101146 A [0086]
- EP 0594610 A [0086]
- WO 0056360 A [0086]
- WO 02091998 A [0086]
- WO 0172337 A [0086]
- WO 0061761 A [0086]
- WO 9508348 A [0086]
- WO 9842721 A [0086]
- US 4882317 A [0086]
- US 4695624 A [0086]
- EP 0477508 A [0086]
- EP 0208375 A [0086]
- WO 0010599 A [0086]
- US 4057685 A [0086]
- US 4673574 A [0086]
- US 4761283 A [0086]
- US 4808700 A [0086]
- US 4459286 A [0086]
- US 4965338 A [0086]
- US 4663160 A [0086]
- US 4356170 A [0086]
- WO 9942130 A [0086]
- US 4711779 A [0086]

10

15

### Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **JONES.** Curr Opin Investig Drugs, 2001, vol. 2, 47-49 [0086]
- **COSTANTINO et al.** Vaccine, 1992, vol. 10, 691-8 [0086]
- **LIEBERMAN et al.** JAMA, 1996, vol. 275, 1499-503 [0086]
- **RENNELS et al.** Pediatr Infect Dis J, 2002, vol. 21, 978-979 [0086]
- **KEYSERLING et al.** Arch Pediatr Adolesc Med, 2005, vol. 159 (10), 907-13 [0086]
- **CAMPBELL et al.** J Infect Dis, 2002, vol. 186, 1848-1851 [0086]
- Vaccines. 2004 [0086]
- **TROTTER et al.** Lancet, 2004, vol. 364, 365-7 [0086]
- **TWUMASI et al.** J Infect Dis, 1995, vol. 171, 632-8 [0086]
- **GRANOFF et al.** Pediatr Infect Dis J, 2005, vol. 24, 132-6 [0086]
- **GRANOFF ; HARRIS.** Pediatr Infect Dis J, 2004, vol. 23, 490-7 [0086]
- **GRANOFF et al.** Vaccine, 2005, vol. 23, 4307-14 [0086]
- **PORRO et al.** Mol Immunol, 1985, vol. 22, 907-919 [0086]
- **GEVER et al.** Med. Microbiol. Immunol, 1979, vol. 165, 171-288 [0086]
- W.H.O. Tech. Rep. Ser., 1976, vol. 594, 51 [0086]
- **ANDERSON et al.** Infect Immun, 1994, vol. 62, 3391-5 [0086]
- **GLODE et al.** J Infect Dis, 1979, vol. 139, 52-56 [0086]
- **DEL GUIDICE et al.** Molecular Aspects of Medicine, 1998, vol. 19, 1-70 [0086]
- **ANONYMOUS.** Research Disclosure, January 2002, 453077 [0086]
- **ANDERSON.** Infect Immun, 1983, vol. 39 (1), 233-238 [0086]
- **ANDERSON et al.** J Clin Invest, 1985, vol. 76 (1), 52-59 [0086]
- **FALUGI et al.** Eur J Immunol, 2001, vol. 31, 3816-3824 [0086]
- **BARALDO et al.** Infect Immun, 2004, vol. 72 (8), 4884-7 [0086]
- **RUAN et al.** J Immunol, 1990, vol. 145, 3379-3384 [0086]
- **KUO et al.** Infect Immun, 1995, vol. 63, 2706-13 [0086]
- **LEES et al.** Vaccine, 1996, vol. 14, 190-198 [0086]
- **GENNARO.** Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 2000 [0086]
- **NONY et al.** Vaccine, 2001, vol. 27, 3645-51 [0086]
- Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach. Plenum Press, 1995 [0086]