



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 832**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 98 01242**

(22) A bejelentés napja: **1996. 02. 15.**

(40) A közzététel napja: **1998. 08. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 03. 28.**

(51) Int. Cl.: **A61K 39/39** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 96/00681

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9626741**

(30) Elsőbbségi adatok:

9503863.4 **1995. 02. 25.** **GB**

(72) Feltalálók:

Hauser, Pierre, Rixensart (BE);
Desmons, Pierre, Rixensart (BE);
Garcon, Nathalie Marie-Josephe Claude,
Rixensart (BE)

(73) Jogosult:

SmithKline Beecham Biologicals S. A.,
Rixensart (BE)

(74) Képviselő:

dr. Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Hepatítis B-vakcina

(57) Kivonat

A találmány tárgyát hepatitiszfertőzések kezelésére alkalmas új vakcinakészítmények képezik, melyek hepatitisz B-vakcinakomponenst, különösen előnyösen hepatitisz B felületi antigént tartalmaznak alumínium-foszfáttal és 3-O-dezecil-monofoszfóril-lipid A-val kombinációban.

A jelen találmány tárgyához tartozik még a fenti vakcinák előállításának eljárása, továbbá az alkotók vakcina előállítására való alkalmazása.

HU 224 832 B1

A találmány új vakcinakészítményekre, ezek előállítására, valamint az alkotók vakcina előállítására való alkalmazására vonatkozik. A találmány tárgyát képezik különösen a hepatitisfertőzések kezelésére alkalmas új formulációk és olyan kombinált vakcinaformulációk, melyek hepatitis B-vakcinakomponenst tartalmaznak.

A vírusos hepatitis, melyet hepatitis A-, B-, C-, D- és E-vírus okoz, közönséges vírusos megbetegedés. Különösen a B- és C-vírusok még számos májrákesetért is felelőssé tehetők. Így a hatékony vakcina kifejlesztése kulcsfontosságú probléma, mely jelentős sikerek ellenére még mindig folyamatban levő feladat. A modern hepatitisvakcináról a *Lancet* (1142, 1990. máj. 12.) (Prof. A. L. W. F. Eddleston) közöl összefoglaló cikket és számos alapvető irodalmi idézetet. További irodalom: *Viral Hepatitis and Liver Disease* (szerkesztők: Vyas B. N., Dienstag, J. L., és Hoofnagle J. H.), kiadó: Grune és Stratton, Inc., 1984 és *Viral Hepatitis and Liver Disease* (Proceedings of the 1990 International Symposium, szerkesztők: Hollinger F. B., Lemon S. M. és Margolis H.), kiadó: Williams és Wilkins.

Az itteni szóhasználat szerint „hepatitis B” minden hepatitis B-vírusból származtatható antigénanyag, mellyel emberben a vírussal szembeni immunitás fejleszthető ki.

A hepatitis B-vírus (HBV)-fertőzés széleskörűen elterjedt probléma, de manapság már rendelkezésre állnak tömeges immunizálásra alkalmas vakcinák, ilyen például az „Engerix B” (SmithKline Beecham Biologicals S. a), melyet génszintézis eljárással állítanak elő.

A hepatitis B felületi antigén (HBsA) előállítása jól dokumentált. Például: Harford és munkatársai: *Develop. Biol. Standard* 54, 125, 1983, Gregg és munkatársai: *Biotechnology* 5, 479, 1987, A-0 226 846 és A-0 299 108 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben és a bennük felsorolt idézetekben ismertett eljárások.

Az itteni szóhasználat szerint „hepatitis B felületi antigén” vagy „HBsAg” minden HBsAg antigén vagy annak fragmense, mely kifejti a HBV felületi antigén antigénhatását. Amennyiben kívánjuk, a találmány szerinti HBsAg tartalmazhat még a HBsAg S-antigén 226 aminosavból álló szekvenciáján (Tiollais és munkatársai: *Nature* 317, 489, 1985 és idézetei) felül a fenti irodalomban és az A-0 278 940 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben leírt teljes vagy részleges S előtti szekvenciát (pre-S-szekvencia). A HBsAg tartalmazhat még különösen egy polipeptidet, melynek aminosavszekvenciája felépül a HBsAg L-fehérjéjének 12–52. maradékából, ezt követő 133–145. maradékából és ezt követő 175–400. maradékából, viszonyítva a hepatitis B-vírus ad szerotípusán levő nyitott leolvasási kerethez (ezt a polipeptidet L*-nek nevezzük, lásd 0 414 374 számon közzétett európai szabadalmi bejelentés). A találmány szerinti HBsAg tartalmazhat még a 0 198 474 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben leírt preS1-preS2-S-polipeptidet (Endotronics) vagy analógjait, melyet a 0 304 578 számon közzétett európai szabadalmi bejelentés ismertet (McCormick és Jones). A találmány szerinti HBsAg tárgyát képezhetik még mu-

tánsok is, például „elvadult (escape) mutánsok”, melyeket a 91/14703 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés vagy a 0 511 855 A1 számon közzétett európai szabadalmi bejelentés ír le, különösen az a HBsAg, melyben a 145. pozíció aminosav építőköve glicin helyett arginin.

Normális körülmények között a HBsAg szemcsés formában van. A szemcsék tartalmazhatnak például csak S-fehérjét, vagy lehetnek összetett szemcsék, például (L*, S) általános képlettel jellemezhetők, ahol L* jelentése a fenti és S jelentése a HBsAg S-fehérjéje. A szemcse előnyösen olyan formában van, ahogy kifejeződött az élesztőben.

Míg a kísérleti és kereskedelmi hepatitisvakcinák, például az Engerix B, kitűnő eredményt adnak, ismert tény, hogy a vakcina akkor optimális, ha stimulálni tudja nemcsak a semlegesítőantitestet, hanem annyira hatékonyan, amennyire csak lehet, stimulálni tudja a T-sejteken keresztül közvetített sejtimmunitást is. A 93/19780 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés egy kombinált vakcinát ismertet, mely tartalmazza a hepatitis B felületi antigén alapú hepatitis B-komponenst, alumínium-hidroxidot és 3-dez-O-acilezett monofoszforil-lipid A-t. Nem javasolnak olyan formulációt, mely alumínium-foszfátot tartalmaz.

Meglepő módon a találmány szerinti formuláció négyszer hatásosabb, mint a 93/19780 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt formulációk.

A találmány tárgyát képezi tehát egy vakcina, mely hepatitis B-antigént, 3-O-dezacil-monofoszforil-lipid A-t (rövidítése a továbbiakban: MPL) és alumínium-foszfátot tartalmaz.

A 3-O-dezacil-monofoszforil-lipid A-t (vagy 3-dez-O-acil-monofoszforil-lipid A-t) az előzőekben 3D-MPL-nek vagy d3-MPL-nek neveztük el annak jelzésére, hogy a glükózamin redukáló végének 3. pozíciója dez-O-acilezett. Előállítása a 2 220 211 A számon közzétett nagy-britanniai szabadalmi bejelentés szerint történik. A termék kémiailag 3-dezacilezett monofoszforil-lipid A komponensek keveréke, melyek a 4., 5. vagy 6. pozícióban acillancokat tartalmaznak. Ebben a 3D-MPL (vagy d3-MPL) rövidítése MPL, mivel „MPL” a Ribí Immunochem., Montana cég bejegyzett védjegye, melyet a Ribí cég egyértelműen 3-O-dezacil-monofoszforil-lipid A termékének jelölésére használ.

A találmány szerinti készítményben előnyösen apró szemcsés MPL-t használunk. Az apró szemcsés MPL szemcsenagysága általában 120 nm alatt van. Ilyen készítményeket ismertet a 94/21292 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés.

A 2 220 211 A számon közzétett nagy-britanniai szabadalmi bejelentés megemlíti, hogy az előzőekben használt enterobakteriális lipopoliszacharidok (LPS) endotoxicitása lecsökken, míg megőrződnek az immunogén tulajdonságok. Azonban a 2 220 211 A számon közzétett nagy-britanniai szabadalmi bejelentés ezeket az adatokat csak bakteriális (Gram-negatív) rendszerekkel kapcsolatosan idézi.

Azonban meglepő módon úgy találtuk, hogy a hepatitis B-vírusantigéneket tartalmazó találmány szerinti

vakcinakészítmények különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek.

Különösen előnyös, hogy a találmány szerinti vakcinaformulációk még igen kis antigéndózis esetén is igen hatékonyan tudnak védőimmunitást indukálni.

Az új vakcinaformulációk immunogenitást növelő hatása egyenértékű két dózis jelenleg forgalomban levő hepatitis B-formuláció hatásával. Különösen humánklinikai vizsgálatokban azonos antitestszintet lehetett elérni két dózis vakcinával és az összehasonlításhoz használt 3 dózis Engerix B-vel.

Kitűnő védelmet biztosítanak elsődleges fertőzéssel szemben, és előnyösen stimulálják mind a specifikus humorális (semlegesítőantitestek), mind az effektorsejttel közvetített (DTH) immunválaszokat.

További előny, hogy a találmány szerinti vakcinakészítmények gyógyászati vakcinaként is használhatók.

A fentiekben meghatározott MPL-tartalom általában dózisonként 10–100 µg, előnyösen 25–50 µg, ezen belül a hepatitis B mennyisége tipikus esetben dózisonként 2–50 µg és az alumínium-foszfáté dózisonként 500 µg (Al³⁺).

A találmány egyik megvalósítását képező esetben a készítmény HBsAg S-antigén (hasonlóan az Engerix B-hez), MPL és alumínium-foszfát keveréke az alábbiak szerint.

A találmány további megvalósítását képező esetben a HBsAg antigén a fentiekben definiált (L*, S), elkeverve MPL-lel és alumínium-foszfáttal.

A találmány szerinti gyógyászati célra alkalmas vakcinaformuláció különösen hepatitisvírus-fertőzések kezelésére vagy megelőzésére használható. Előnyös esetben a találmány szerinti vakcina gyógyhatású vakcina, mely alkalmas már folyamatban levő hepatitis B-fertőzések kezelésére.

A találmány további tárgyát képezi egy hepatitis-vakcinakészítmény, mely egyéb antigéneket is tartalmaz, melyek alkalmassá teszik egy vagy több egyéb bakteriális, vírus- vagy gombafertőzés kezelésére.

Ekkor a találmány szerinti hepatitis-vakcinaformuláció tartalmaz még legalább egy másik komponenst, mely lehet másik hepatitisantigén, különösen hepatitis A-antigén vagy más, szakmában ismert nem hepatitisantigén, mely védelmet biztosít a következő egy vagy több fertőzéssel szemben: diftéria, tetanus, pertussis, Haemophilus influenzae b (Hib) és polio. A formuláció tartalmazhat még meningitidis A, B vagy C elleni antigént is.

A találmány szerinti vakcina előnyösen a fent meghatározott HBsAg-t tartalmazza.

A találmány oltalmi köre kiterjed kombinációs vakcinákra, ilyen a DTP (diftéria-tetanus-pertussis)–hepatitis B kombinációs vakcinaformuláció, a Hib–hepatitis B vakcinaformuláció, a DTP–Hib–hepatitis B vakcinaformuláció vagy az IPV (inaktivált poliovakcina)–DTP–Hib–hepatitis B vakcinaformuláció.

A hepatitisvakcina vagy a fenti kombinációk tartalmazhatnak előnyösen valamely komponenst, mely védőhatást biztosít hepatitis A-val szemben, különösen az elölt, legyengített törzs, melyet a HM–175 törzsből nyernek, és amely a Havrixban található.

A megfelelő vakcinákban használható komponensek már beszerezhetőek a kereskedelembe. Részletes információ az Egészségügyi Világszervezettől (World Health Organization) kapható. Például az IPV-komponens lehet a Salk inaktivált poliovakcina. A pertussisvakcina lehet ép sejtes vagy sejtlmentes termék, melyből diftéria- és tetanusantigénnel készítenek egy formulációt, ilyen az Infanrix DTPa, mely tartalmaz három B. pertussis antigént: 69 KDa, pertussistoxint (inaktivált) és FHA-t.

A találmány egyik megvalósításánál a találmány szerinti hepatitis- vagy a kombinációs vakcina lehet gyermekgyógyászati vakcina.

Az általános vakcina-előállítást a *New Trends and Developments in Vaccines*, szerkesztő Voller és munkatársai, University Park Press, Baltimore, Maryland, USA, 1978 című kiadvány írja le. A liposzóma kapszulába zárást például a 4 235 877 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás részletezi, a fehérjék makromolekulákkal való konjugálását pedig a 4 372 945 (Likhite) és a 4 474 757 (Armor és munkatársai) számon közzétett egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetik.

A vakcina egy-egy dózisának antigéntartalmát úgy választjuk meg, hogy az immunprotektív hatást indukáljon anélkül, hogy jelentős mellékhatás lépne fel egy tipikus oltott személyben. Ez a mennyiség aszerint változik, hogy milyen specifikus antigéneket választottunk. Általában minden dózis összes antigéntartalma 1–1000 µg, előnyösen 2–200 µg. Egy adott vakcina optimális mennyiségét szabványos módszerekkel, így az antitesttiter mérésével, vagy az oltottak egyéb válaszreakciójának megfigyelésével határozhatjuk meg. Az első oltás után az oltottaknak egy vagy több emlékeztető dózist adhatunk például 2 és 6 hónap elteltével.

A találmány további tárgya eljárás vakcina előállítására, mely alkalmas hepatitisfertőzés kivédésére és kezelésére, azzal jellemezve, hogy a fentiekben meghatározott vakcinát alumínium-foszfáttal és MPL-lel keverjük el.

Ezen módszer alkalmazásával, kombinációs vakcina előállítása céljából a HBsAg-t előnyösen egy vagy több további komponenssel keverjük össze. Számos módszer alkalmas a komponensek összekeverésére. Egyik módszer szerint minden egyes antigént külön adszorbeáltatunk az alumínium-foszfátra, és egy adott idő elteltével mindegyikhez MPL-t adunk, mielőtt hozzáadjuk a keverőoldatot.

A találmány tárgya még módszer semlegesítő, 10 mE nagyságrendű antitesttiter indukálására hepatitis B-vel szemben, olyan emberek részére, akik érzékenyek a hepatitis B-fertőzésre vagy hepatitis B-fertőzésük van, úgy, hogy beadjuk a találmány szerinti készítmény nem több mint két dózissal.

A találmány további tárgyát képezi a találmány szerinti készítmény alkalmazása vakcina előállítására, mely alkalmas 10 mE nagyságrendű semlegesítőantitest indukálására hepatitis B-vel szemben emberekben, előnyösen nem több mint két dózisban.

A találmányt nem korlátozó jelleggel a következő példák mutatjuk be.

1. példa

Hepatitis B-vakcinaformuláció

Az MPL-t (3-dez-O-acil-monofoszfóril-lipid A) a Ribi Immunochem Research Inc.-től szereztük be, az alumínium-foszfátot pedig a Superphos cégtől (Dánia).

0,2–0,3 mg/ml MPL-t ultrahangos keveréssel fel-szuszpendáltunk injekciós célra alkalmas vízben. Az ultrahangos keverést addig folytattuk, míg a szemcse-nagyság nem érte el a 80–200 nm-t, amit fotokorrelá-ció s fény szórással határoztunk meg.

A foszfátpufferoldatban levő 1–20 µg HBsAg-t (S-antigén az Engerix B-ben levőhöz hasonló) (oldat: 0,5–3 mg/ml) 5–1000 µg alumínium-foszfátra (oldat Al³⁺-tartalma 3–6 mg/ml) adszorbeáltattuk szobahőfo-kon egy óra hosszát tartó keveréssel. A keveréket 15 napig szobahőfokon tároltuk, majd további feldolgo-zásig 4 °C-on. Ezt követően az oldathoz 5–200 µg MPL-t adtunk (oldat: 0,2–10 mg/ml), majd injekciós célra alkalmas vízzel és sóval az oldat térfogatát és ozmózisnyomását 500 és 1000 µl-re állítottuk be. 1%-os (tömeg/térfogat) Thiomersal-oldat (végső kon-centráció 0,005%) hozzáadása után jutottunk a végter-mékhez.

Hasonló formulációt állítottunk elő, melyben HBsAg-komponensként a fentiekben leírt összetett (L*, S) antigént alkalmaztuk. Ebben a formulációban a bak-teriosztatikus szer a 2-fenoxi-etanol volt.

2. példa

3-Dezacil-monofoszfóril-lipid A és alumínium-fosz-fát-tartalmú hepatitis B felületi antigén klinikai vizs-gálata

A klinikai vizsgálat során különböző hepatitis B felü-leti antigént tartalmazó vakcinát hasonlítottunk össze. Ezek a következő csoportok voltak:

1. csoport: HBsAg (20 µg)/MPL (50 µg)/AlPO₄ (Al: 500 µg)/Thiomersal (50 µg)/150 mM NaCl/pH 6,1 egy milliliterben, az 1. példa szerint formulázva.
2. csoport: HBsAg (20 µg)/MPL (50 µg)/Al(OH)₃ (Al: 100 µg)/Thiomersal (50 µg)/10 mM fosz-fátpuffer+150 mM NaCl/pH 6,8 egy millili-terben.
3. csoport: HBsAg (20 µg)/MPL (50 µg)/Al(OH)₃ (Al: 500 µg)/Thiomersal (50 µg)/10 mM fosz-

fátpuffer+150 mM NaCl/pH 6,8 egy millili-terben.

4. csoport: Engerixhez hasonló HBsAg (20 µg)/MPL (0 µg)/Al(OH)₃ (Al: 500 µg)/Thiomersal (50 µg)/10 mM fosz-fátpuffer+150 mM NaCl/pH 6,8 egy millili-terben.
5. csoport: HBsAg (20 µg)/MPL (0 µg)/AlPO₄ (Al: 500 µg)/Thiomersal (50 µg)/150 mM NaCl/pH 6,1 egy milliliterben.

A vizsgálatokat 18–40 éves önkénteseken végeztük. Mindegyik csoportot (csoportonként közelítőleg 60 felnőtt a 0. napon) intramuszkulárisan, a deltoid területen oltot-tunk be a 0. napon és 2 hónappal később. Vérmintát vet-tünk az első injekció előtt, 1 és 2 hónappal az első injek-ció után és 1, 2 és 4 hónappal a második injekció után. Az anti-HBs antitesttitert AUSAB kittel (Abbott) mértük, és a WHO-referenciát mIE/ml-ben kalibráltuk. A válasz-adók titere nagyobb vagy egyenlő volt 1 ml E/ml-nél. A szerokonverterek minden időpontban kiszámítottuk a geometriai átlagtitert (GMT=Geometric Mean Titre).

Eredmények

Az 1. táblázat feltünteteti mindegyik vakcina GMT-ér-tékét, és a 2. táblázat megadja minden beoltott cso-portban az antitesttiterek rangsorolását.

A GMT-eredmények (1. táblázat) világosan meg-mutatják, hogy az AlPO₄+MPL-t tartalmazó vakcina (1. csoport) 2 dózisa után a titer tízszeresére nő a második dózis után, összehasonlítva a kereskedelmi Engerix B-vel (4. csoport). Az anti-HBs-válasz is gyorsabb, és a beoltottak 51% és 70%-ának van védőhatású titere (10 ml/E/ml) az első dózis után 1 és 2 hónappal (szem-ben az Engerix B-vel indukált 34% és 16%-kal) (2. táb-lázat). Az Engerix B-hez hozzáadott 3D-MPL (3. cso-port) és egyedül AlPO₄ használata (5. csoport) kissé javítja az anti-HBs-válaszadást (összehasonlítva Enge-rix B-vel), de a titerek még mindig 4-5-ször alacsonyab-bak, mint az AlPO₄+MPL formulációé. A HBsAg ad-szorpciója csökkent dózisu Al(OH)₃+MPL-re olyan tite-reket szolgáltat, melyek Engerix B-vel érhetőek el. Összefoglalva, az eredmények azt mutatják, hogy mind az AlPO₄-ra, mind az MPL-re szükség van ahhoz, hogy a beoltottakban már 2 dózis után megemelkedjen az optimális anti-HBs-válasz.

1. táblázat

Szerokonverterek szerokonverziós foka (%) és geometriai átlag anti-HBs antitesttitere (GMT). Előzetes analízis

Csoport	Idő	N	S+	%	GMT	CL 95% alsó	CL 95% felső	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	60 000
	PII (m4)	39	39	100,0	1613	1074	2423	40	19 620
	PII (m6)	25	25	100,0	890	582	1363	42	3 900

1. táblázat (folytatás)

Csoport	Idő	N	S+	%	GMT	CL 95% alsó	CL 95% felső	Min. titer	Max. titer
2.	Pre	59	0	0,0	0			0	0
	PI (m1)	53	31	58,5	17	10	32	1	1 000
	PI (m2)	53	35	66,0	9	6	16	1	860
	PII (m3)	53	35	100,0	215	128	360	1	25 000
	PII (m4)	40	40	100,0	122	74	201	2	2 808
	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	1 040
	PII (m3)	53	53	100,0	527	332	838	3	10 100
	PII (m4)	40	40	100,0	363	225	586	3	5 638
	PII (m6)	24	24	100,0	177	99	316	9	2 196
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	9 500
	PII (m4)	42	42	100,0	211	127	350	5	10 584
	PII (m6)	25	25	100,0	226	132	386	20	2 595
5.	Pre	59	0	0,0	0			0	0
	PI (m1)	52	30	57,7	12	6	25	1	1 060
	PI (m2)	52	41	78,8	9	6	14	1	420
	PII (m3)	52	52	100,0	294	168	515	1	18 000
	PII (m4)	41	41	100,0	287	158	521	2	15 764
	PII (m6)	24	22	91,7	353	188	660	10	7 701

2. táblázat

Egyedi anti-HBs antitestítetek eloszlása. Előzetes analízis

Csoport	Idő	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

2. táblázat (folytatás)

Csoport	Idő	N	>=10 n	%	>=100 n	%	>=1000 n	%
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

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Vakcinakészítmény, mely hepatitis B-antigént tartalmaz 3-O-dezecil-monofoszforil-lipid A-val és alumínium-foszfáttal együtt.

2. Az 1. igénypont szerinti vakcinakészítmény, amelyben az antigén hepatitis B felületi antigént (HBsAg) vagy annak valamely variánsát tartalmazza.

3. A 2. igénypont szerinti vakcinakészítmény, amelyben a HBsAg a HBsAg S-antigénjét (226 aminosav) tartalmazza.

4. A 3. igénypont szerinti vakcinakészítmény, amelyben a HBsAg tartalmaz még pre-S-szekvenciát is.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti vakcinakészítmény, amelyben a HBsAg egy (L*, S) általános képlettel jellemezhető összetett szemcse, amelyben L* jelentése a hepatitis B-vírus egy módosított L-fehérjéje, amelynek aminosavszekvenciája az L-fehérje 12–52. csoportját, ezt követően 133–145. csoportját és ezt követően 175–400. csoportját tartalmazza, és S jelentése a HBsAg S-fehérjéje.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vakcinakészítmény, amely tartalmaz egy vagy több hepatitisz-antigént és legalább még egy másik komponenst, amit egy hepatitis A-antigén vagy egy nem hepatitisz-

antigén közül választunk, amely védelmet biztosít a következő fertőzések közül egy vagy többel szemben: diftéria, tetanus, pertussis, Haemophilus influenzae b (Hib), polio és meningitidis A, B vagy C.

7. A 6. igénypont szerinti vakcinakészítmény, amely a következők közül választott: DTP (diftéria-tetanus-pertussis)-HBsAg kombináció, Hib-HBsAg kombináció, DTP-Hib-HBsAg kombináció és IPV (inaktivált poliovakcina)-DTP-Hib-HBsAg kombináció.

8. A 7. igénypont szerinti vakcinakészítmény, amely tartalmaz még hepatitis A-antigént is.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti vakcinakészítmény, amely dózisonként 10–100 µg 3-O-dezecil-monofoszforil-lipid A-t tartalmaz.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti vakcinakészítmény a gyógyászatban való alkalmazása.

11. A hepatitis B-antigén alkalmazása 3-O-dezecil-monofoszforil-lipid A-val és alumínium-foszfáttal együtt hepatitisz-fertőzések megelőzésére és gyógyítására alkalmas vakcina előállítására.

12. Eljárás az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti vakcina előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a hepatitis B felületi antigént alumínium-foszfátra adszorbeáltatjuk, majd 3-O-dezecil-monofoszforil-lipid A-t adagolunk.