

1. Повністю рідка багатодозова імуногенна композиція, що містить:

(i) дифтерійний анатоксин (D) у кількості від 10 до 25 Lf, адсорбований на солі алюмінію, що має відсоткову адсорбцію щонайменше 50 %;

(ii) правцевий анатоксин (T) у кількості від 2 до 10 Lf, адсорбований на солі алюмінію, що має відсоткову адсорбцію щонайменше 40 %;

(iii) інактивований цільноклітинний кашлюк (wP) або ацелюлярний кашлюк (aP), що має штами *Bordetella pertussis* 134, 509, 25525 та 6229 у співвідношенні 1:1:0,25:0,25, у кількості 12-16 КУО;

(iv) поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg) у кількості 7-15 мкг, адсорбований на солі алюмінію, що має відсоткову адсорбцію щонайменше 50 %;

(v) антиген *Haemophilus influenzae* типу b (Hib) у кількості 7-13 мкг;

(vi) інактивований антиген поліовірусу (IPV), в якому IPV типу 1 знаходиться у кількості 1-25 ОД, IPV типу 2 знаходиться у кількості 1-10 ОД; та IPV типу 3 знаходиться у кількості 1-20 ОД;

(vii) загальний вміст алюмінію (Al³⁺) у композиції становить від 0,1 до 0,6 мг, і

(viii) як консервант:

2-феноксіетанол у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.); або

2-феноксіетанол у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.) та метилпарабен у кількості 0,1-1,5 мг на 0,5 мл (мас./об.); або

2-феноксіетанол у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.) та пропілпарабен у кількості 0,05-0,2 мг на 0,5 мл (мас./об.); або

2-феноксіетанол у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.), метилпарабен у кількості 0,1-1,5 мг на 0,5 мл (мас./об.) та пропілпарабен у кількості 0,05-0,2 мг на 0,5 мл (мас./об.);

2. Імуногенна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що антиген Hib являє собою Hib полісахарид полірибозилрибітолфосфат (PRP), кон'югований з білком-носієм за допомогою хімії кон'югації ціанілювання або хімії кон'югації відновного амінування, де зазначений реагент ціанілювання вибирають з бромистого ціаногену, 1-ціано-4-диметиламінопіридинію тетрафторборату (CDAP), 1-ціано-4-піролідинопіридинію тетрафторборату (CPPT), 1-ціаноімідазолу, а саме (1-CI), 1-ціанобензотриазолу (1-CBT) або 2-ціанопіридазин-3(2H)ону (2-CPO); а білком-носієм є правцевий анатоксин.

3. Імуногенна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що IPV типу 1 являє собою штам Mahoney; та/або IPV типу 2 являє собою штам MEF-1; та/або IPV типу 3 являє собою штам Saukett.

4. Імуногенна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що D, T і HBsAg індивідуально адсорбуються на ад'юванті, яким є фосфат алюмінію (AlPO₄).

5. Імуногенна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що антигени IPV адсорбуються на фосфаті алюмінію (AlPO₄), що має відсоток адсорбції IPV типу 1 в діапазоні 10-100 %, IPV типу 2 - в діапазоні 60-100 %, а IPV типу 3 - в діапазоні 10-100 %.

6. Імуногенна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що відсоток адсорбції антигену Hib на будь-якому ад'юванті становить менш ніж 20 %.

7. Імуногенна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція додатково містить буфер, вибраний з хлориду натрію або фосфатно-сольового буферного розчину.

8. Імуногенна композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що композиція містить хлорид натрію як розчинник або буфер у концентрації від 0,5 до 1,5 %.

9. Імуногенна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що 0,5 мл композиції містить одне з наступного:

а) D антиген у кількості 10 Lf; T антиген у кількості 2 Lf; wP антиген у кількості 12 КУО; HBsAg у кількості 8 мкг; Hib антиген у кількості 8 мкг; IPV антиген, тип 1 (штам Mahoney) у кількості 20 DU, тип 2 (штам MEF-1) у кількості 4 DU та тип 3 (штам Saukett) у кількості 16 DU, відповідно; загальний вміст алюмінію (Al³⁺) не більш ніж 0,55 мг; 2-феноксіетанол у кількості 2,5 мг (об./об.); метилпарабен у кількості 0,9 мг (мас./об.); або

с) D антиген у кількості 25 Lf; T антиген у кількості 10 Lf; wP антиген у кількості 16 КУО; HBsAg у кількості 15 мкг; Hib антиген у кількості 13 мкг; IPV антиген, тип 1 (штам Mahoney) у кількості 7,5 DU, тип 2 (штам MEF-1) у кількості 1,5 DU та тип 3 (штам Saukett) у кількості 6 DU, відповідно; загальний вміст алюмінію (Al3+) не більш ніж 0,55 мг; 2-феноксіетанол у кількості 2,5 мг (об./об.); метилпарабен у кількості 0,9 мг (мас./об.); пропілпарабен у кількості 0,1 мг (мас./об.).

15. Спосіб одержання повністю рідкої багатодозової імуногенної композиції за п. 1, який включає стадії:

- а) додавання у посудину або контейнер для змішування фізіологічного розчину хлориду натрію;
- б) додавання у посудину або контейнер для змішування Компонента I, що містить дифтерійний анатоксин у кількості від 10 до 25 Lf, адсорбований на солі алюмінію, що має відсоткову адсорбцію щонайменше 50 %;
- с) додавання Компонента II, що містить правцевий анатоксин у кількості від 2 до 10 Lf, адсорбований на солі алюмінію, що має відсоткову адсорбцію щонайменше 40 %, до Компонента I з етапу (б) при перемішуванні при кімнатній температурі;
- д) додавання Компонента III, що містить антиген інактивованого цілюноклітинного кашлюку у кількості 12-16 КУО, до суміші, отриманої на етапі (с), при перемішуванні при кімнатній температурі;
- е) додавання Компонента IV, що містить поверхневий антиген гепатиту В у кількості 7-15 мкг, адсорбований на солі алюмінію, що має відсоткову адсорбцію щонайменше 50 %, до суміші, отриманої на етапі (д), при перемішуванні при кімнатній температурі;
- ф) додавання Компонента V, що містить антиген Hib у кількості 7-13 мкг, до суміші, отриманої на етапі (е), при перемішуванні при кімнатній температурі;
- г) додавання Компонента VI, що містить IPV антиген в якому IPV типу 1 знаходиться у кількості 1-25 ОД, IPV типу 2 знаходиться у кількості 1-10 ОД; та IPV типу 3 знаходиться у кількості 1-20 ОД, до суміші, отриманої на етапі-(ф), при перемішуванні при кімнатній температурі;
- х) додавання до суміші, отриманої на етапі (г), при перемішуванні при температурі 6-16 °С як консерванту:
 - 2-феноксіетанолу у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.); або
 - 2-феноксіетанолу у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.) та метилпарабену у кількості 0,1-1,5 мг на 0,5 мл (мас./об.); або
 - 2-феноксіетанолу у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.) та пропілпарабену у кількості 0,05-0,2 мг на 0,5 мл (мас./об.); або
 - 2-феноксіетанолу у кількості 1-6 мг на 0,5 мл (об./об.), метилпарабену у кількості 0,1-1,5 мг на 0,5 мл (мас./об.) та пропілпарабену у кількості 0,05-0,2 мг на 0,5 мл (мас./об.);
- і) регулювання рН до 6,0-7,0 суміші, отриманої на етапі (х), при перемішуванні при кімнатній температурі, гідроксидом натрію/карбонатом натрію; та
- й) додавання з помішуванням фізіологічного розчину хлориду натрію для доведення до бажаного об'єму.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що одержання Компонента I включає такі стадії:

- а) перенесення фосфату алюмінію у контейнер/посудину;
- б) додавання дифтерійного анатоксину;
- с) регулювання рН до 4,5-5,5 оцтовою кислотою/гідроксидом натрію;
- д) стабілізація;
- е) регулювання рН до 5,5-6,5 гідроксидом натрію/карбонатом натрію; та
- ф) стабілізація гістидиновим буфером.

17. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що одержання Компонента II включає такі стадії:

- а) перенесення фосфату алюмінію у контейнер/посудину;
- б) додавання правцевого анатоксину;
- с) регулювання рН до 4,5-5,5 оцтовою кислотою/гідроксидом натрію;
- д) стабілізація;
- е) регулювання рН до 5,5-6,5 гідроксидом натрію/карбонатом натрію; та
- ф) стабілізація гістидиновим буфером.

18. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що одержання Компонента III включає такі стадії:

- a) інактивація *Bordetella pertussis* штамів 134 при 56 °C протягом 10-15 хвилин у присутності формальдегіду;
- b) інактивація *Bordetella pertussis* штамів 509 при 56 °C протягом 10-15 хвилин у присутності формальдегіду;
- c) інактивація *Bordetella pertussis* штамів 25525 та 6229 при 56 °C протягом 10-15 хвилин у присутності формальдегіду;
- c) інактивація *Bordetella pertussis* штамів 6229 при 56 °C протягом 10-15 хвилин у присутності формальдегіду;
- d) наступне змішування інактивованих *Bordetella pertussis* штамів 134, 509, 25525 та 6229 у співвідношенні 1:1:0,25:0,25; та, необов'язково,
- e) адсорбція, на ад'ювант на основі алюмінію;

при цьому не використовується тіомерсал та інактивований цільноклітинний антиген кашлюка, компонент залишається таким, що не утворює грудок та є однорідним, що приводить до зниження реактогенності та надання кращої специфічної активності протягом тривалого часу.

19. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що одержання Компонента IV включає такі стадії:

- a) перенесення фосфату алюмінію у контейнер/посудину;
- b) додавання Нератитис В поверхневий антиген;
- c) регулювання рН - 4,5-5,5 оцтовою кислотою/гідроксидом натрію;
- d) стабілізація;
- e) регулювання рН - 5,8-6,8 гідроксидом натрію/карбонатом натрію; та
- f) стабілізація.

20. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що одержання Компонента V включає такі стадії:

- a) ферментація *Haemophilus influenzae* типу b;
 - b) інактивація при 37 °C протягом 2 годин у присутності 0,1 % формальдегіду;
 - c) очищення Ніб полірибозилрибітолфосфатного (PRP) полісахариду;
 - d) кон'югація очищеного продукту зі стадії c) - правцевого анатоксину (ТТ), з використанням хімії ціанілювання за допомогою ціаногенброміду у присутності лінкеру дигідрозиду адипінової кислоти (ADH);
 - e) очищення кон'югата зі стадії d); та
 - f) фільтрування очищеного кон'югата переважно через 0,22-мкм фільтр;
- де відсоток незв'язаного PRP становить не більш ніж 5 % у повністю очищеному Ніб кон'югаті.