

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C12N 9/74	(45) 공고일자 2000년07월01일	(11) 등록번호 10-0261360
(21) 출원번호 10-1992-0021542	(24) 등록일자 2000년04월18일	(65) 공개번호 특1993-0009612
(22) 출원일자 1992년11월17일	(43) 공개일자 1993년06월21일	
(30) 우선권주장 (73) 특허권자	P4137996.9 1991년11월19일 독일(DE) 첸테온 파르마 게엠베하 모저 하. 독일 데-35041 마르부르크/란 에밀-폰-베링-슈트라세 76첸테온 파르마 게엠베하 라우페 하. 페. 독일 데-35041 마르부르크/란 에밀-폰-베링-슈트라세 76	
(72) 발명자	헤르만 카르게스 독일연방공화국 데-3550 마르부르크 존넨베크 32 호르스트 나우만 독일연방공화국 데-3550 마르부르크 헤르만스트라세 26	
(74) 대리인	이병호, 최달용	

심사관 : 이처영

(54) 바이러스-유리된 트롬빈 농축물 제조방법

요약

단순한 방식으로 프로트롬빈 복합체의 고온 살균 용액으로부터 바이러스-유리된 트롬빈 농축물을 수득가능케 하는 방법 및 약제로서의 상기 농축물의 용도가 기술되어 있다.

명세서

[발명의 명칭]

바이러스-유리된 트롬빈 농축물 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 프로트롬빈 복합체의 저온살균 용액으로부터 단순한 방식으로 바이러스-유리된 트롬빈 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

부분-정제된 프로트롬빈으로부터 출발하여 조직 트롬보플라스틴 및 Ca 이온을 가해 이를 트롬빈으로 전환시켜 트롬빈을 수득하는 몇몇 방법이 기술되어 있다.

또한, 고농도의 염을 사용하여 조 프로트롬빈 농축물을 트롬빈으로 전환시키는 방법도 공지되어 있다. 이러한 전환은 프로트롬빈 복합체의 모든 인자가 혼합물중에 충분한 양으로 존재하는 경우에만 발생한다. 음이온 교환기상에서 정제된 프로트롬빈 복합체는 오토프로트롬빈 C(FX)가 부가된 경우 염을 사용하여 활성화시킬 수 있다. F VII의 존재 또한 필수적이다.

바이러스 기원의 병원체(예: 간염, AIDS, BSE)가 사람 또는 동물 기원의 단백질과 함께 전달되는 위험성으로 인해, 상기와 같은 단백질을 함유하는 농축물을 제조하는 경우 병원체의 불활성화 과정이 요구된다.

예를 들어, 건열에 의해 병원체를 불활성화시키는 단계를 포함하는 다수의 트롬빈 제조방법이 공지되어 있다.

또한, 트롬빈 수용액중에서 바이러스를 불활성화시키는 방법도 공지되어 있다[참조: 독일연방공화국 특허 제38 09 991호].

독일연방공화국 특허 제38 43 126호에 상응하는 유럽 특허 제0 378 798호는, 프로트롬빈 복합체를 음이온 교환기에 결합시켜, Ca 이온, 조직 트롬보플라스틴 또는 활성화된 F X로 활성화시키는 방법을 기술하고 있다.

프로트롬빈 복합체의 활성화를 위해 조직 트롬보플라스틴을 사용하는 모든 방법은 조직 트롬보플라스틴을 연속적으로 제거할 수 없어 생성물 오염의 원인이 되는 단점을 갖는다.

시트르산나트륨과 같은 고농도의 Ca 이온 착염을 사용한 활성화 방법은 프로트롬빈 복합체가 조직 단백질로 추가로 오염되지 않는 이점을 갖는다. 하지만, DEAE 교환기상에서 정제된 프로트롬빈 농축물은 활성화된 F X 또는 조직 트롬보플라스틴을 부가하지 않은 상태에서는 트롬빈으로 활성화될 수 없다. 또한, 프로트롬빈 복합체상에서도 바이러스 불활성화를 수행하여, 프로트롬빈에 비해 불안정한 효소 트롬빈이 거친 바이러스 불활성화 방법에 노출되지 않도록 하고 구조적 변화로 인해 고유 특성이 상실되지 않도록

청구항 6

제1항에 있어서, 칼슘-결합 음이온이 설페이트, 시트레이트, 포스페이트 또는 옥살레이트 음이온인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 염을 0.5mol/l 내지 특정 포화 제한 농도로 사용하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 0 초과 내지 200단위/ml의 트롬빈이 프로트롬빈 복합체의 정제공정 및/또는 바이러스 불활성화 공정중에 생성되는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 트롬빈 농도가 10 내지 50단위/ml인 방법.

청구항 10

제4항에 있어서, 트롬빈을 사용한 처리 온도가 28℃인 방법.