INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1079857 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 39/95 (2006.01) ***A61K 39/39*** (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) ***A61K 39/385*** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1999.05.28**

(30) Prioridade(s): **1998.05.29 US 87351 P**
1998.10.30 US 106446

(43) Data de publicação do pedido: **2001.03.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.29**
002/2007

(73) Titular(es):
STATENS INSTITUTT FOR FOLKEHELSE
P.O. BOX 4404 N-0403 OSLO NO
NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC.
US

(72) Inventor(es):
DAN M. GRANOFF **US**
INGEBORG S. AABERGE **NO**
BJORN HANEBERG **NO**
JOHAN HOLST **NO**
HOWARD RAFF **US**

(74) Mandatário:
FRANCISCO NOVAES CUNHA BRITO SOTO MAIOR DE ATAYDE
AV. DUQUE D'AVILA, N.º 32, 1º ANDAR 1000-141 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO DE VACINAS PARA A MENINGITE B E C**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

EPÍGRAFE:	**"COMBINAÇÃO DE VACINAS PARA A MENINGITE B e C"**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito à combinação de composições imunogénicas e vacinas para *Neisseria meningitidis* B e C e a métodos para indução de respostas imunes por administração das mesmas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As estirpes dos serogrupos B e C de *Neisseria meningitidis* (Nm), em conjunto, são responsáveis pela maior parte das doenças invasivas na Europa e nos Estados Unidos. Actualmente, estão disponíveis vacinas contra cada um dos serogrupos Nm individualmente. A vacina NmB do NIPH (National Institute of Public Health of Norway - Instituto Nacional de Saúde Pública da Noruega) é segura, desencadeia uma imunidade específica para a estirpe em crianças e adultos e é eficaz na prevenção de doenças por NmB em adolescentes. Tipicamente, esta vacina tem sido combinada com a vacina polissacárida meningocócica C e administrada com alum. O componente da vacina polissacárida simples, no entanto, não é eficaz em bebés e crianças pequenas. A vacina de NmC conjugada da Chiron (conj.) também é segura, desencadeia títulos elevados de anticorpos bactericidas no soro em bebés vacinados com apenas dois e três meses de idade e induz a memória de células B imunológicas para o polissacárido NmC não conjugado. Uma vez que os dois serogrupos causam doenças, uma vacina de combinação que induz

uma resposta imune para os dois serogrupos será altamente vantajosa.

A WO90/06696 revela vacinas que compreendem vesículas meningocócicas da membrana exterior. Os polissacáridos de NmA, NmC, NmW135 e NMY podem ser incluídos opcionalmente, como adjuvantes. A WO90/06696 também menciona que os conjugados químicos dos polissacáridos meningocócicos podem ser combinados com proteínas da membrana exterior de Classe 1 de vários subtipos meningocócicos.

O produto VA-MENGOC-BC compreende uma preparação do polissacárido NmC conjugado com uma proteína da membrana exterior NmB, adjuvada com hidróxido de alumínio.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspecto, a presente invenção está relacionada com uma composição imunogénica ou vacina que compreende oligossacáridos NmC conjugados com uma proteína transportadora, proteínas da membrana exterior NmB e um adjuvante MF59 que compreende uma emulsão microfluidizada de esqualeno em água. Numa modalidade preferida, a proteína transportadora é CRM_{197}, uma toxina da difteria não tóxica e as proteínas da membrana exterior NmB são apresentadas como vesículas proteolipossómicas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As Figuras 1A e 1B resumem os títulos dos anticorpos NmB IgG e NmC IgG, respectivamente, tal como determinado por ELISA.

As Figuras 2A e 2B resumem os títulos do soro do anticorpo bactericida para NmB e NmC, respectivamente.

A Figura 3 resume a comparação das taxas dos anticorpos para NmB e NmC induzidas pela vacina de combinação no adjuvante MF59 *vs* Alum.

A Figura 4 resume a comparação das taxas dos anticorpos para NmB e NmC induzidas pela vacina de combinação *vs* a vacina monovalente respectiva.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

É descrita uma vacina de combinação para NmB e NmC que induz uma resposta imune para os dois serogrupos que não é significativamente diferente da resposta imune induzida por cada serogrupo sozinho. A imunogenicidade da vacina NIPH NmB (aqui referida como vacinas "NmB" ou "MenB") e a vacina conjugada Chiron NmC (aqui referida como "NmC conj." ou "MenC conj."), sozinho, em combinação e em combinação com o adjuvante MF59 aqui descrito.

A prática da presente invenção irá empregar, a menos que indicado em contrário, métodos convencionais de imunologia e microbiologia. Estas técnicas estão amplamente descritas na literatura. Consultar, por exemplo, *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.) e Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (D.M. Weir and C. C. Blackwell eds., Blackwell Scientific Publications).

Como aqui usado, o termo "imunogénico" refere-se ao material que induz a produção de anticorpos quando administrado a um vertebrado, incluindo humanos.

Como aqui usado, o termo "transportador" refere-se a um componente farmaceuticamente aceitável diferente do componente imunogénico NmB ou NmC. O transportador pode ser orgânico, inorgânico, ou ambos. Transportadores aceitáveis são bem conhecidos dos especialistas na arte e incluem, sem limitação, macromoléculas grandes metabolizadas lentamente tais como proteínas, polissacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de

aminoácidos, agregados lipídicos (tais como gotas de óleo ou lipossomas) e partículas de vírus inactivas. O transportador também pode funcionar como agente imunoestimulador, por exemplo, como um adjuvante. Os adjuvantes adequados são bem conhecidos dos especialistas na arte.

Como aqui usado, o termo "quantidade imunologicamente eficaz," significa a administração dessa quantidade, quer numa dose única quer como parte de uma série, que é eficaz para induzir a produção de anticorpos quer para o tratamento quer para a prevenção de doença. Esta quantidade irá variar dependendo de uma variedade de factores, incluindo a condição física do sujeito, e pode ser prontamente determinada por qualquer especialista na arte.

Como aqui usado, o termo "vacina" significa uma composição imunogénica que é capaz de induzir uma resposta imune microbicida. Preferivelmente, as vacinas da presente invenção permitem uma resposta de anticorpo bactericida.

A presente invenção está direccionada, em parte, para composições imunogénicas que induzem uma resposta imune para a *meningitidis* B e C. A composição imunogénica compreende proteína da membrana exterior de NmB, oligossacárido de NmC conjugado a um primeiro transportador, e um adjuvante MF59.

A proteína NmB compreende preferivelmente proteínas da membrana exterior parcialmente purificadas a partir da estirpe 44/76 (B15:P1.7, 16:L3,7,9). As proteínas da membrana exterior parcialmente purificadas estão presentes preferivelmente como vesículas proteolipossómicas como um resultado do processo de extracção usando desoxicolato. A dosagem de NmB é expressa em g de proteína. Preferivelmente, os componentes da vacina/composição imune de NmB podem ser obtidos a partir do National Institute of Public Health of Norway (NIPH). A vacina de NmB/alum compreende 0.05 mg/ml proteína de NmB, 3.33 mg/ml de $Al(OH)_3$ (alum) e 0.10 mg/ml de tiomersal-sódio.

O oligossacárido da Chiron representa fragmentos de NmCpolissacárido preferivelmente desde cerca de 12 a cerca de 22 unidades de repetição. O oligossacárido de NmC está conjugado com um primeiro transportador. A dosagem do conjugado ou polissacárido de NmC é expressa em μg de ácido siálico.

Nas modalidades preferidas da invenção, o primeiro transportador é uma proteína, polissacárido, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, aminoácidos poliméricos, copolímero de aminoácidos, agregado lipídico, ou partículas de vírus inactivas. Mais preferivelmente, o primeiro transportador é uma proteína. O mais preferível é que o primeiro transportador seja CRM_{197}. São preferivelmente usados por dose 10 μg de oligossacárido para 12.5-33 μg de CRM_{197} (i.e., para manter uma taxa oligo/proteína desde cerca de 0.3 a cerca de 0.8). Mais preferivelmente, podem ser usados cerca de 20 μg de CRM_{197}.

A composição imunogénica compreende MF59. O MF59 é uma emulsão microfluidizada de esqualeno em água que tem sido mostrado como sendo seguro e que aumenta as respostas de anticorpos no soro numa variedade de vacinas de investigação. O MF59 compreende cerca de 5% de esqualeno, 0.5% de Tween 80 e cerca de 0.5% de Span 85. O adjuvante MF59 está descrito na Publicação PCT N° WO 90/14837. O MF59 pode ser feito de acordo com os procedimentos descritos em, por exemplo, Ott *et al.*, *Vaccine Design: The Subunit And Adjuvant Approach*, **1995**, M.F. Powell and M.J. Newman, Eds., Plenum Press, New York, p. 277-296; Singh *et al.*, *Vaccine*, **1998**, 16,1822-1827; Ott *et al.*, *Vaccine*, **1995**, 13, 1557-1562; e Valensi *et al.*, *J. Immunol.*, **1994**, 153, 4029-39.

A composição imunogénica da invenção irá empregar uma quantidade imunologicamente eficaz dos antigénios. Ou seja,

será incluída uma quantidade de antigénio que, em combinação com o adjuvante, irá provocar no sujeito uma produção duma resposta imunológica específica e suficiente, preferivelmente uma resposta de linfócitos T ou B, de modo a dar protecção ao sujeito numa exposição subsequente a *Neisseria*.

Não pode ser atribuída uma indicação de dose única que forneça uma orientação específica para cada e qualquer antigénio que pode ser empregue nesta invenção. A quantidade eficaz de antigénio será uma função da sua pureza e actividade inerente e é determinada empiricamente por qualquer especialista na arte através de experimentação de rotina.

As composições imunogénicas de acordo com a presente invenção compreendem uma quantidade imunoestimuladora do antigénio de *Neisseria*. Uma quantidade imunoestimuladora é aquela quantidade que é suficiente para induzir uma resposta imune humoral ou celular mensurável. Por exemplo, as composições imunogénicas da presente invenção compreendem cerca de 1 nanograma a cerca de 1000 microgramas de antigénio ou cerca de 10 nanogramas a cerca de 800 microgramas de antigénio. Nalgumas modalidades preferidas, as composições imunogénicas contêm cerca de 0.1 a cerca de 500 microgramas de antigénio. Nalgumas modalidades preferidas, as composições imunogénicas contêm cerca de 1 a cerca de 350 microgramas de antigénio. Nalgumas modalidades preferidas, as composições imunogénicas contêm cerca de 25 a cerca de 250 microgramas de antigénio. Nalgumas modalidades preferidas, as composições imunogénicas contêm cerca de 100 microgramas de antigénio. Um especialista na arte pode formular prontamente uma composição imunogénica que compreende qualquer quantidade desejada de antigénio, que pode ser determinada empiricamente por qualquer especialista na arte através de experimentação rotina. As composições imunogénicas podem ser convenientemente administradas numa unidade de forma de dosagem e pode ser

preparada através de qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte farmacêutica, por exemplo, como descrito em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980).

A presente invenção também está direccionada para vacinas que compreendem qualquer uma das composições imunogénicas acima descritas.

As composições podem ser usadas em métodos de indução duma resposta imunológica para NmB e NmC que compreendem a administração duma quantidade imunologicamente eficaz de uma composição imunogénica acima descrita a um ser humano. A administração pode ser por qualquer modo conhecido pelos especialistas na arte, incluindo via oral, parentérica, pulmonar, transdermal, rectal, intraperitoneal, intramuscular, ou subcutânea.

A invenção está ainda ilustrada através dos seguintes exemplos que pretendem elucidar a invenção. Os exemplos que se seguem pretendem ilustrar a invenção e não foram concebidos para limitar de qualquer modo a invenção. Os especialistas na arte reconhecerão modificações que estão dentro do âmbito da invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1: resultados do ELISA

Foram distribuídos grupos de porquinhos-da-índia (n=15 animais) para receberem uma das seguintes vacinas apresentadas na Tabela 1:

Tabela 1

Grupo	Componentes	Quantidade por dose
Grupo 1	NmC conj./alum	10 μg/1 mg
Grupo 2	NmB/alum	25 mg/1 mg

(Contin. Tabela)

Grupo 3	polissacárido NmC/NmB/alum	10 μg/25 μg/1 mg
Grupo 4	NmC conj./NmB/alum	10 μg/25 μg/1 mg
Grupo 5	NmC conj./NmB/MF59	10 μg /25 μg/0.5 ml.

O grupo 6 (n=5) compreende os animais de controlo que receberam apenas alum.

Foram distribuídos 80 porquinhos-da-índia aleatoriamente nos grupos apresentados acima que receberam uma das seis combinações de vacina. Para os dados apresentados na Tabela 2, cada animal recebeu duas injecções, IM, separadas por 28 dias. Foram obtidas amostras de soro antes de cada injecção, e 18 dias após a segunda injecção. Para os dados apresentados nas Figuras 1A e 1B, cada animal recebeu duas imunizações separadas por seis semanas. Cada dose consistiu em duas injecções IM de 0.25 ml. Foram obtidas amostras de soro imediatamente antes de cada injecção e 14 ou 18 dias após a segunda injecção.

Foram ensaiadas amostras de soro para concentrações de anticorpos IgG anticapsulares para NmC (Tabela 2 e Figura 1A) e para concentrações de anticorpos IgG anti-vesículas da membrana exterior para NmB por ELISA (Figura 1B). Os dados do ELISA foram gerados num ensaio representativo dos soros dos animais individuais (Tabela 2) e também expressos como médias a partir de uma pluralidade de ensaios (Figuras 1A e 1B). O resumo dos dados do ELISA apresentados na Tabela 2 são, por isso, expressos como médias geométricas.

Para o ELISA, os componentes da vesícula da membrana exterior (OMV) ou MCPS-ADH conjugado (polissacárido NmC -

dihidrazida de ácido adípico) foram revestidos em placas de microtitulação de poliestireno durante a noite a 4°C, 1 μg/ml, 100 μl/poço. Em cada placa revestida, os 100 μl/poço de cada um da referência padrão (i.e., mistura de soros de porquinhos-da-índia), um controlo positivo, um controlo negativo e as amostras de soro foram diluídos por diluições sucessivas por duas vezes num tampão com tiocianato de amónio 75 μM e incubados durante duas horas à temperatura ambiente. Foram adicionados aos poços anticorpos IgG de coelho anti-porquinho-da-índia conjugados com peroxidase (100 μl/poço). Após 2 horas, foi adicionado o substrato colorimétrico 3,3', 5,5', tetrametilbenzidina (TMB) (100 μl/poço) e a cor foi desenvolvida durante 15 minutos. Foram obtidos os níveis de anticorpos para MCPS e para OMV presente nos controlos e amostras a partir duma curva padrão usando o padrão de referência que tem um valor atribuído de 100 unidades de ELISA/ml. Os resultados são apresentados na Tabela 2 e Figuras 1A e 1B.

Os resultados resumidos na Tabela 2 e Figuras 1A e 1B revelam que a vacina de combinação foi imunogénica, tal como medido pelos títulos de anticorpos IgG para NmB e NmC, respectivamente. A Figura 1A mostra que uma resposta de anticorpos específica antimeningocócica B foi induzida pelas combinações de vacina compreendendo NmB. A Figura 1B mostra que uma resposta de anticorpos específica antimeningocócica C foi induzida pelas combinações de vacina compreendendo NmC. Em particular, a resposta de anticorpos induzida pela combinação do conjugado NmC e NmB na presença do adjuvante MF59 (Grupo 5) foi significativamente superior à resposta dos anticorpos induzidos quer pelo conjugado NmC sozinho (Grupo 1) quer pela combinação do conjugado NmC e NmB na presença de alum (Grupo 4). Quando o adjuvante MF59 estava presente, o título de

anticorpos para a vacina de combinação aumentou aproximadamente seis vezes.

Tabela 2: Respostas dos Anticorpos IgG MenC (GMT)

		Ensaio SCN	
Vacina	Adjuvante	Reforço-1	Reforço-2
MenC Conj.	Alum	20.3	155
MenB	Alum	<1	<1
MenCPs+MenB	Alum	<1	1.5
MenC Conj. + MenB	Alum	9.5	71
MenC Conj.+MenB	MF59	15.2	426
nenhuma	Alum	<1	<1

Exemplo 2: Títulos Bactericidas

As amostras de soro foram testadas quanto aos títulos bactericidas mediados por complemento para estirpes de MenC 60E e estirpe de MenB 44/76. Os títulos bactericidas foram ensaiados numa mistura de soros a partir de cada grupo. Os dados bactericidas foram gerados usando complemento humano.

Os componentes do ensaio (i.e., tampão, anticorpos, complemento e bactéria) foram adicionados em placas de cultura de tecidos estéreis de 96 poços com tampas (Nunc # 167008). As placas foram mantidas à temperatura ambiente durante o ensaio. A cada poço, foram adicionados sequencialmente 50 μl de tampão de Gey (Gibco) com 1% de RIA Grau BSA (Sigma), 25 μl do anticorpo de teste diluído, 25 μl da bactéria diluída de 1:8000 em tampão de Gey/1% de BSA. Os poços de controlo incluem 1) tampão de Gey/1% BSA e bactéria sozinha (para determinar se os organismos estão viáveis no diluente sozinho); 2) um tempo de controlo 0 com 75 μl de tampão, 25 μl de complemento humano inactivado por calor (56°C, 30 min.) e 25 μl de bactéria; e 3)

um teste de controlo de toxicidade do complemento a 20% e 40% com tampão e bactéria para verificar que a fonte do complemento não é tóxica para a estirpe de teste. Todas as amostras de anticorpos (na maior concentração ensaiada) também foram testadas com o complemento inactivado por calor para mostrar que uma diminuição nas unidades formadoras de colónias (cfu) na presença dos anticorpos é dependente do complemento. Após todos os reagentes terem sido adicionados, tomaram-se 22 μl a partir de cada poço de controlo e plaquearam-se placas com Mueller-Hinton agar deixando a amostra correr desde o topo até ao fundo da placa, para determinar as cfu nos poços aos 0 min. As placas de microtitulação foram então tapadas e seladas com parafilme e postas em rotação gentilmente durante1 hora a 37°C num incubador com 4% CO_2. As placas foram depois removidas e foram plaqueados 22 μl de amostra a partir de cada poço em Mueller-Hinton agar. As placas de cultura foram incubadas durante cerca de 18 horas a 37°C, com 4% de CO_2. As colónias foram contadas e foi determinada a % de sobreviventes para cada poço de teste: % sobreviventes = ([cfu do poço de amostra aos 60 min]/(cfu no poço de controlo do complemento inactivado pelo calor ao tempo 0 min.]) x 100. Os títulos bactericidas reportados são aqueles cujo resultado é 50% de sobreviventes. Os resultados a partir duma única experiência estão apresentados na Tabela 3. Os resultados também estão apresentados nas Figuras 2A e 2B, com a Figura 2B a representar os títulos médios a partir duma pluralidade de experiências.

Tal como os resultados resumidos na Tabela 3 revelam, a vacina de combinação permite alcançar títulos elevados de anticorpos bactericidas no soro tanto para NmB como para NmC. O título de anticorpos de NmC bactericida foi ligeiramente mais elevado para a vacina de combinação usando MF59 como transportador, mas, essencialmente, não houve efeito no título

de NmB bactericida usando MF59. Curiosamente, foram obtidos títulos bactericidas de NmB duas a cinco vezes mais elevados com a vacina de combinação do que com a vacina de NmB sozinha. A Figura 2A demonstra que os anticorpos estão direccionados para os meningococos B induzidos pelas vacinas de combinação que compreendem NmB enquanto bactericidas. A Figura 2B demonstra que os anticorpos estão direccionados para os meningococos C induzidos pelas vacinas de combinação que compreendem NmC conjugado também enquanto bactericida.

Tabela 3

	NmC (1/título)			NmB (1/título)		
Vacina do Grupo	Pre	Reforço-1	Reforço-2	Pre	Reforço-1	Reforço-2
NmC conj. + Alum	<5	80	>3375	<5	<5	<5
NmB + Alum	<5	<5	15	<5	15	800
NmC Ps + NmB + Alum	<5	<5	30	<5	25	1500
NmC Conj.+ NmB + Alum	<5	25	2000	<5	25	5000
NmC Conj. + NmB + MF59	<5	50	>3375	<5	25	4000
Alum	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Exemplo 3: Comparação entre os Adjuvantes Alum e MF59

Os soros dos animais descritos acima nas Figuras 1A e 1B foram comparados e as respostas dos anticorpos MenC e MenB geradas por NmB/NmC conj. nos adjuvantes alum ou MF59 foram detectadas como descrito acima nos Exemplos 1 e 2. Os resultados, apresentados na Figura 3, demonstram que a resposta dos anticorpos para meningococos C foi aproximadamente 6 vezes superior nas vacinas que compreendem o adjuvante MF59.

Exemplo 4: Comparação entre as Respostas de Anticorpos Geradas por Vacinas de Combinação e Vacinas Monovalentes

Foram comparados os soros dos animais descritos acima nas Figuras 1A e 1B e foram comparadas as respostas dos anticorpos MenC e MenB geradas por NmB/NmC conj. com as respostas dos anticorpos geradas pela vacina NmB sozinha ou pela NmC conj. sozinha em alum como descrito acima nos Exemplos 1 e 2. Os resultados, apresentados na Figura 4, demonstram que não existe uma diferença significativa nas respostas dos anticorpos aos componentes da vacina NmB/NmC conj. comparada com as respostas induzidas pelas respectivas vacinas monovalentes (tanto a NmB como a NmC conj.).

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição imunogénica, caracterizada por compreender: (i) um oligossacárido meningocócico do serogrupo C conjugado com um primeiro transportador; (ii) uma proteína da membrana exterior meningocócica do serogrupo B, e (iii) um adjuvante MF59 que compreende uma emulsão microfluidizada de esqualeno em água.

2. A composição imunogénica, de acordo com a reivindicação Nº.1, caracterizada por o referido primeiro transportador ser seleccionado a partir do grupo que consiste em proteína, polissacárido, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácido, agregado lipídico e partículas de vírus inactivas.

3. A composição imunogénica, de acordo com a reivindicação Nº.2, caracterizada por o referido transportador ser uma proteína.

4. A composição imunogénica, de acordo com a reivindicação Nº.3, caracterizada por o referido transportador ser CRM_{197}.

5. A composição imunogénica, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizada por a proteína da membrana exterior meningocócica do serogrupo B estar presente como vesículas proteolipossómicas.

6. A composição imunogénica, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizada por uma resposta imune induzida pela composição não ser significativamente diferente da resposta imune induzida pelo componente (i) ou componente (ii) sozinho.

7. A composição, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizada por ser destinada a ser usada como um medicamento.

8. O uso de (i) um oligossacárido meningocócico do serogrupo C conjugado com um primeiro transportador, (ii) uma proteína da membrana exterior meningocócica do serogrupo B e (iii) um adjuvante MF59 que compreende uma emulsão microfluidizada de esqualeno em água, caracterizado por ser utilizado no fabrico de um medicamento para a vacinação de um indivíduo contra os serogrupos B e C de meningococos.

9. Uma vacina, caracterizada por compreender a composição imunogénica, de acordo com qualquer uma das reivindicações Nº.1 a Nº.6.

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2007

Figura 1A

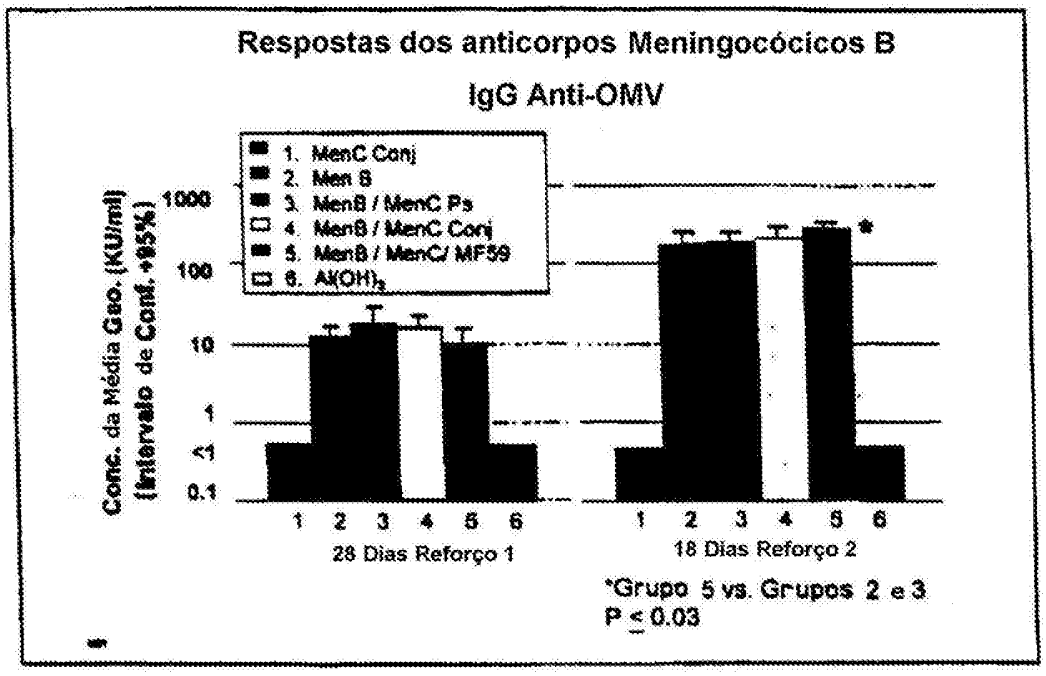


Figura 1B

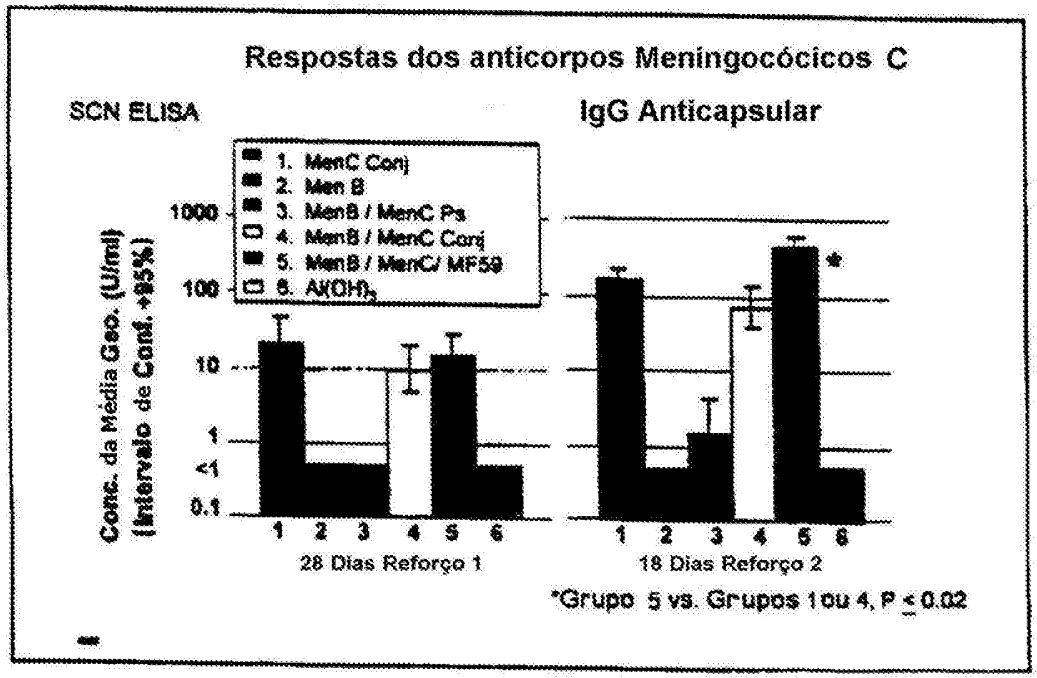


Figura 2A

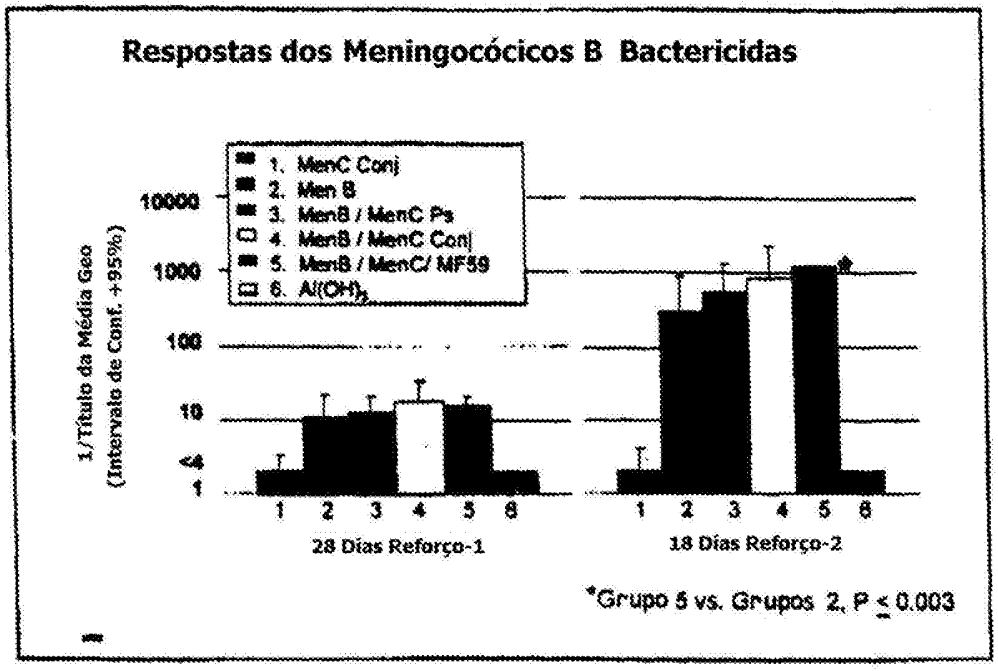


Figura 2B

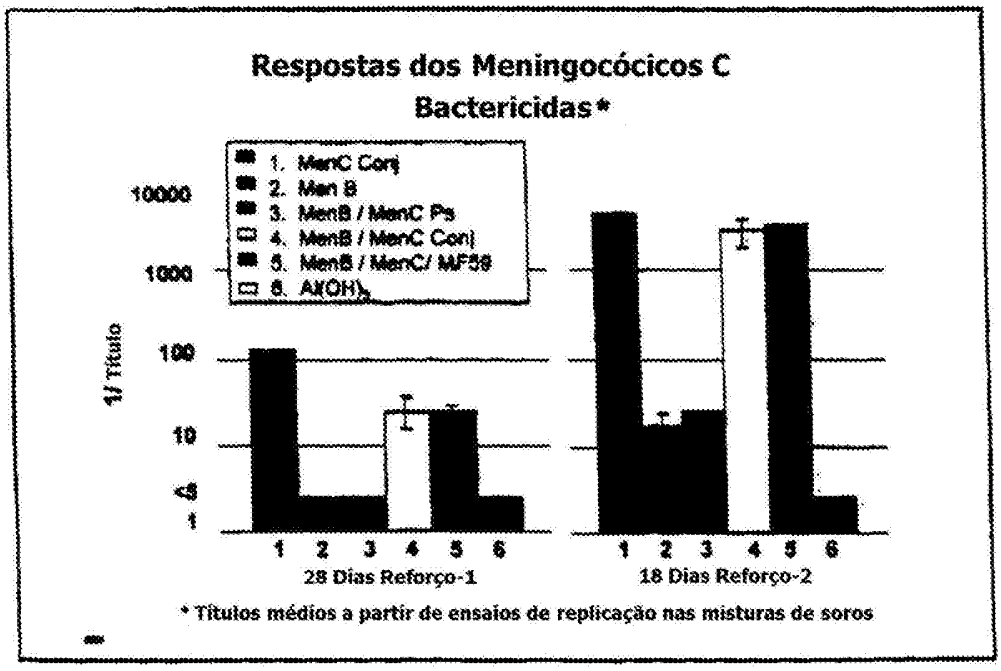


Figura 3

Taxas de Respostas de Anticorpos de Animais que receberam Combinação de MenB OMV/MenC Conjugado com MF59 ou $Al(OH)_3$

Ensaio		Taxa de GMT MF59 : GMT $Al(OH)_3$ 28 dias Reforço - 1	18 dias Reforço - 2
MenC	IgG	1.6	8.0**
	Bactericida	1.0*	1.2*
MenB	IgG	0.7	1.4
	Bactericida	0.9	1.4

*Só foram testados soros misturados

**P ≤ 0.001

Figura 4

Taxas de Respostas de Anticorpos de Animais que receberam Combinação/$Al(OH)_3$ vs Monovalente/$Al(OH)_3$

Ensaio		Taxa de GMT Combo : GMT Mono 28 dias Reforço - 1	18 dias Reforço - 2
MenC	IgG	0.5	0.5
	Bactericida	0.2*	0.7**
MenB	IgG	1.3	1.2
	Bactericida	1.6	2.9**

*Só foram testados soros misturados.

**$P \leq 0.05$