(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 485 940**

(51) Int. CI.:

A61K 39/095 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 39/385 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.1999 E 06076647 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1741443**

(54) Título: **Combinación de vacunas contra Meningitis B/C**

(30) Prioridad:

29.05.1998 US 87351 P
30.10.1998 US 106446 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.08.2014

(73) Titular/es:

NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC. (50.0%)
4560 Horton Street
Emeryville, CA 94608, US y
THE NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH (50.0%)

(72) Inventor/es:

GRANOFF, DAN M.;
AABERGE, INGEBORG;
HANEBERG, BJORN;
HOLST, JOHAN y
RAFF, HOWARD

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de vacunas contra Meningitis B/C

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con una combinación de composiciones inmunogénicas y vacunas para *Neisseria menengitidis* B y C y a métodos de inducción de una respuesta inmune mediante la administración de la misma.

ANTECENTES DE LA INVENCIÓN

Las cepas de *Neisseria menengitidis* (Nm) de los grupos serológicos B y C juntos dan cuenta de la mayor parte de las enfermedades invasivas en Europa y Estados Unidos. Las vacunas dirigidas contra grupos serológicos individuales de Nm no están disponibles en el presente. La vacuna NmB del NIPH (Instituto Nacional de Salud Pública de Noruega) es segura, genera inmunidad específica de cepa en niños y adultos, y es eficaz en la prevención de enfermedad por NmB en adolescentes. Esta vacuna se combina generalmente con la vacuna del polisacárido del meningococo C y se administra con hidróxido de aluminio. Sin embargo, el componente polisacárido de la vacuna puro no es efectivo en niños de corta edad y en niños jóvenes. La vacuna conjugada (conj.) frente a NmC de Chiron es también segura, genera un título alto de anticuerpos bactericidas en suero en niños de corta edad vacunados, tan jóvenes como de dos o tres meses de edad, e induce memoria inmunológica en células B frente al polisacárido NmC sin conjugar. Debido a que ambos grupos serológicos provocan enfermedad, una vacuna combinada que induzca una respuesta inmune frente a ambos grupos serológicos sería altamente ventajosa.

El documento WO90/06696 revela vacunas que comprenden vesículas de la membrana externa del meningococo. Opcionalmente se pueden incluir los polisacáridos de NmA, NmC, NmW135 y NMY, así como adyuvantes. El documento WO90/06696 menciona también que se pueden combinar conjugados químicos de los polisacáridos meningocócicos con las proteínas de la membrana externa de Clase 1 de varios subtipos de meningococos.

El producto VA-MENGOC-BC comprende polisacáridos de NmC conjugados a una preparación de proteínas de la membrana externa de NmB, con hidróxido de aluminio como adyuvante.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición o vacuna inmunogénica que comprende oligosacáridos de NmC conjugados con una proteína portadora, proteínas de membrana externa de NmB, en la que la proteína portadora es CRM_{197}, una toxina diftérica no tóxica, las proteínas de membrana externa de NmB se presentan como vesículas proteoliposomales, y el adyuvante puede ser hidróxido de aluminio.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la vacunación, incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición inmunogénica que comprende oligosacáridos de NmC conjugados a una proteína portadora, proteínas de membrana externa de NmB y un portador.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A y 1B resumen los títulos de anticuerpos IgG anti-NmB y anti-NmC, respectivamente, según se determinó por la técnica de ELISA.

Las Figuras 2A y 2B resumen los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente a NmB y NmC, respectivamente.

La Figura 3 resume la comparación de las relaciones de anticuerpos frente a NmB y NmC inducidos por la vacuna combinada en adyuvante MF59 comparado con hidróxido de aluminio.

La Figura 4 resume la comparación de las relaciones de anticuerpos frente a NmB y NmC inducidas por la vacuna combinada en comparación con las vacunas monovalentes respectivas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

Se describe una vacuna combinada para NmB y Nmc que induce una respuesta inmune frente a ambos grupos serológicos que no es significativamente diferente de la respuesta inmune inducida frente cada uno de los grupos por separado. Aquí se describe la inmunogenicidad de la vacuna frente a NmB de NIPH (referida aquí como vacunas “NmB” o “MenB”) y de la vacuna conjugada frente a NmC de Chiron (referida aquí como “NmC conj.” o “MenC conj.”), individualmente, en combinación y en combinación con el adyuvante MF59.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otra forma, métodos convencionales de inmunología y microbiología. Tales técnicas están totalmente explicadas en la literatura. Ver, por ejemplo, Methods in Enzymology (S. Colowick y N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.) y Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (D.M. Weir y C.C. Blackwell eds., Blackwell Scientific Publications).

Como se utiliza aquí, el término “inmonogénico” se refiere al material que induce la producción de anticuerpos tras administración a un vertebrado, que incluye seres humanos.

Como se utiliza aquí, el término “portador” se refiere a un compuesto farmacéuticamente aceptable distinto de los componentes inmunogénicos NmB ó NmC. El portador, puede ser orgánico, inorgánico, o ambos. Portadores adecuados muy conocidos por los expertos en la técnica incluyen, sin limitación, macromoléculas grandes que se metabolizan lentamente tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros aminoacídicos, agregados lipídicos (tales como gotas de aceite o liposomas) y partículas de virus inactivadas. El portador también puede funcionar como un agente inmoestimulador, por ejemplo, adyuvante. Los adyuvantes adecuados son muy conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Como se utiliza aquí, el término “cantidad inmunológicamente efectiva” significa la administración de aquella cantidad, bien en una única dosis o como parte de una serie, que es efectiva para la inducción de la producción de anticuerpos o bien para el tratamiento o la prevención de la enfermedad. Esta cantidad variará dependiendo de múltiples factores, que incluyen la condición física del individuo, y puede ser determinada fácilmente por cualquiera con experiencia en la técnica.

Como se utiliza aquí, el término “vacuna” significa una composición inmunogénica que es capaz de inducir una respuesta inmune microbicida. Preferentemente, las vacunas de la presente invención generan una respuesta de anticuerpos bactericidas.

La presente invención se dirige, en parte, a composiciones inmunogénicas que inducen una respuesta inmune a Meningitidis tanto B como C. En realizaciones preferidas de la invención, la composición inmunogénica comprende proteína de membrana externa de NmB y el oligosacáridos de NmC conjugado a un primer portador.

La proteína NmB comprende preferentemente proteínas de la membrana externa parcialmente purificadas de las cepas 44/76 (B15: P1,7, 16: L3,7,9). Las proteínas de membrana parcialmente purificadas están presentes preferentemente como vesículas proteoliposomales como resultado de un proceso de extracción utilizando deoxicolato. La dosis de NmB se expresa en µg de proteína. Preferentemente, los componentes de la composición inmune/vacuna frente a NmB se pueden obtener del Instituto Nacional de Salud Pública de Noruega (INSP). La vacuna NmB/hidróxido de aluminio comprende 0,05 mg/ml de proteína NmB, 3,33 mg/ml de $Al(OH)_3$ (hidróxido de aluminio) y 0,10 mg/ml de timerosal.

El oligosacárido de Chiron representa fragmentos del polisacárido de NmC de, aproximadamente, 12 a 22 unidades de repetición. Preferiblemente, el oligosacáridos de NmC se conjuga a CRM_{197}. La dosis de conjugado o polisacárido de NmC se expresa en µg de ácido siálico. También puede emplearse una vacuna de NmC que contenga polisacárido no conjugado (denominado en la presente como “polisacárido de NmC” o “Ps MenC”). Ps MenC es un aislado crudo que comprende polisacáridos, preferiblemente de 60 a 80 unidades de repetición.

Todavía más preferentemente, el primer portador es CRM_{197}. Preferentemente, se utilizan diez µg de oligosacárido respecto a 12,5-33 µg de CRM_{197} (esto es, para mantener una relación oligo/proteína de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8) por dosis. Más preferentemente, se pueden utilizar aproximadamente 20 µg de CRM_{197}.

En realizaciones preferidas de la invención, la composición inmunogénica comprende un adyuvante, preferiblemente hidróxido de aluminio (alumbre). El alumbre puede obtenerse de Superfos, Bedbaek, Denmark, y es una solución al 3 %. Cuando se encuentra presente, se utiliza de 1 mg a 1,67 mg de alumbre por dosis. También se describe en la presente el adyuvante MF59, una emulsión microfluidicicada de escualeno en agua que se ha demostrado segura y aumenta las respuestas de anticuerpos en suero en numerosas vacunas bajo investigación. MF59 comprende un 5 % de escualeno, 0,5 % de Tween 80 y 0,5 % de Span 85. El adyuvante MF59 se describe en la publicación del PTC Nº WO 90/14837, incorporada en la presente como referencia en su totalidad. MF59 puede realizarse según los procedimientos descritos en, por ejemplo, Ott et al.,, *Vaccine Design: The subunit and adjuvant approach*, 1995, M. F. Powell and M. J. Newman, Eds, Plenum Press, New York, págs 277 – 296; Singh et al., *Vaccine*, 1998, 16, 1822 – 1827; Ott et al., *Vaccine*, 1995, 13, 1557 – 1562; y Valensi et al., J. Immunol., 1994, 153, 4029 – 39, cuyas descripciones se incorporan en la presente como referencia en su totalidad

La composición inmunogénica de la invención empleará una cantidad inmunológicamente efectiva de los antígenos. Esto es, se incluirá una cantidad de antígeno que, en combinación con el adyuvante, provocará que el individuo genere una respuesta inmunológica específica y suficiente, preferentemente una respuesta de linfocitos T o B, de forma que se confiera protección al individuo frente a una exposición posterior a *Neisseria*.

No se puede establecer una única asignación de dosis que proporcione una guía específica para cada uno de los antígenos que se pueden emplear en esta invención. La cantidad efectiva de antígeno estará en función de su actividad inherente y de su pureza y será determinada empíricamente por los expertos en la técnica mediante la experimentación rutinaria.

Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad inmunoestimuladora de antígeno de *Neisseria*. Una cantidad inmunoestimuladora es aquella cantidad que es suficiente para inducir una respuesta inmune humoral o celular. Por ejemplo, las composiciones inmunogénicas de la presente invención comprenden de aproximadamente 1 nanogramo a aproximadamente 1000 microgramos de antígeno o de aproximadamente 10 nanogramos a aproximadamente 800 microgramos de antígeno. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones inmunogénicas contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 microgramos de antígeno. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones inmunogénicas contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 350 microgramos de antígeno. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones inmunogénicas contienen de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 microgramos de antígeno. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones inmunogénicas contienen aproximadamente 100 microgramos de antígeno. Cualquier experto en la técnica puede formular fácilmente una composición inmunogénica que comprenda cualquier cantidad deseada de antígeno, que puede ser determinada empíricamente por aquellos con conocimientos normales de la técnica mediante experimentación rutinaria. Las composiciones inmunogénicas se pueden administrar convenientemente en una forma de monodosis y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas, por ejemplo, como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980), cuya divulgación se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

La presente invención está dirigida también a las vacunas que comprenden cualquiera de las composiciones inmunogénicas descritas anteriormente.

También se describen en la presente métodos que induzcan una respuesta inmunológica frente a NmB y NmC que comprendan la administración de una cantidad inmunológicamente efectiva de una de las composiciones inmunogénicas descritas anteriormente a un ser humano. La administración puede ser de cualquiera de las formas conocidas por aquellos expertos en la técnica que incluyen las rutas oral, parenteral, pulmonar, transdérmica, rectal, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos con los que se pretende elucidar la invención. Los ejemplos expuestos a continuación pretenden ilustrar la invención y no se tienen que interpretar para limitar la invención de ninguna forma. Aquellos expertos en la técnica reconocerán las modificaciones que entran en el ámbito de la invención**.**

EJEMPLOS

Ejemplo 1: resultados de la técnica de ELISA

Grupos de cobayas (n=15 animales) se asignaron para recibir una de las siguientes vacunas establecidas en la Tabla 1:

Tabla 1

Grupo	Componentes	Cantidad por dosis
Grupo 1	**NmC conj./hidróxido de aluminio**	**10 µg/l mg**
Grupo 2	**NmB/hidróxido de aluminio**	**25 µg/l mg**
Grupo 3	**polisacárido de NmC/NmB/ hidróxido de aluminio**	**10 µg/25µg /l mg**
Grupo 4	**NmC conj./NmB/ hidróxido de aluminio**	**10 µg/25µg /l mg**
Grupo 5	**NmC conj./NmB/MF59**	**10 µg/25µg /0,5 ml**

Grupo 6 (n=5) comprende animales de control que recibieron hidróxido de aluminio únicamente

Ochenta cobayas se distribuyeron aleatoriamente en grupos como se describió anteriormente y recibieron una de las seis combinaciones de vacunas. Para la obtención de los datos presentados en la Tabla 2, cada animal recibió dos inyecciones, IM, separadas por 28 días. Se obtuvieron muestras de suero antes de cada inyección y 18 días después de la segunda inyección. Para la obtención de los datos presentados en las Figuras 1A y 1B, cada animal recibió dos inmunizaciones separadas por seis semanas. Cada dosis consistió en dos inyecciones IM de 0,25 ml. Se obtuvieron muestras de suero inmediatamente antes de cada inyección y 14 ó 18 días después de la segunda inyección.

Las muestras de suero se analizaron para determinar las concentraciones de anticuerpos IgG específicos de la cápsula de NmC (Tabla 2 y Figura 1A) y las concentraciones de anticuerpos IgG específicos de las vesículas de membrana externa de NmB, mediante la técnica de ELISA (Figura 1B). Los datos de ELISA se generaron en un ensayo representativo de los sueros de animales individuales (Tabla 2) y se expresaron también como promedios de múltiples ensayos (Figuras 1A y 1B). El resumen de los datos de ELISA mostrado en la Tabla 2 es, por tanto, expresado como medias geométricas.

Para la realización de la técnica de ELISA, se recubrieron microplacas de poliestireno (100 µl/pocillo) con 1 µg/ml de conjugado MCPS-ADH (NmC polisacárido-hidrazida del ácido adípico) o de componentes vesiculares de la

membrana externa (OMV), durante toda la noche a 4ºC. En cada placa recubierta, se realizaron diluciones seriadas 1/2, en un tampón que contenía 75 µM de tiocianato amónico, de 100 µl/pocillo de un patrón de referencia (esto es, una mezcla de sueros de cobaya), de un control positivo, de un control negativo y de las muestras de suero y se incubaron durante dos horas a temperatura ambiente. Se añadieron 100 µl/pocillo de un anticuerpo de conejo anti-IgG de cobaya conjugado con peroxidasa. Después de dos horas, se añadieron 100 µl/pocillo del sustrato colorimétrico 3,3',5,5', Tetrametilbencidina (TMB) y el color se reveló durante 15 minutos. Los niveles de anticuerpos, dirigidos contra MCPS y contra OMV, presentes en los controles y en las muestras se obtuvieron mediante una curva patrón utilizando el patrón de referencia que tenía un valor asignado de 100 unidades/ml en ELISA. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y en las figuras 1A y 1B.

Los resultados, resumidos en la Tabla 2 y en las Figuras 1A y 1B, revelan que la vacuna combinada era inmunogénica, según se determinó por los títulos de anticuerpos IgG específicos de NmB y NmC, respectivamente. La Figura 1A muestra que se indujo una respuesta de anticuerpos específica del meningococo B mediante combinaciones de vacunas que incluían NmB. La Figura 1B muestra que se indujo una respuesta de anticuerpos específica del Meningococo C mediante las combinaciones de vacunas que incluían NmC. En particular, la respuesta de anticuerpos inducida por la combinación del conjugado NmC y NmB en presencia del adyuvante MF59 (Grupo 5) fue significativamente mayor que la respuesta de anticuerpos inducida tanto por el conjugado NmC solo (Grupo 1) como por la combinación del conjugado NmC y NmB en presencia de hidróxido de aluminio (Grupo 4). Cuando el adyuvante MF59 estaba presente, el título de anticuerpos frente a la vacuna combinada incrementaba seis veces aproximadamente.

Tabla 2: Respuestas de anticuerpos IgG frente a MenC (GMT)

		Ensayo SCN	
Vacuna	**Adyuvante**	**Post-1**	**Post-2**
MenC Conj.	**Hidróxido de aluminio**	**20,3**	**155**
MenB	**Hidróxido de aluminio**	**<1**	**<1**
MenC Ps + MenB	**Hidróxido de aluminio**	**<1**	**1,5**
MenC Conj. + MenB	**Hidróxido de aluminio**	**9,5**	**71**
MenC Conj. + MenB	**MF 59**	**15,2**	**426**
nada	**Hidróxido de aluminio**	**<1**	**<1**

Ejemplo 2: Títulos bactericidas

Las muestras de suero se analizaron para determinar los títulos de anticuerpos bactericidas en ensayos mediados por complemento frente a la cepa de MenC 60E y a la cepa de MenB 44/76. Los títulos de anticuerpos bactericidas se analizaron en una mezcla de sueros de cada grupo. Los datos de anticuerpos bactericidas se generaron utilizando complemento humano.

Los componentes del ensayo (esto es, tampón, anticuerpo, complemento y bacterias) se añadieron a placas de cultivo de tejidos estériles de 96 pocillos con tapas (Nunc # 167008). Las placas se mantuvieron a temperatura ambiente durante el ensayo. Se añadieron secuencialmente en cada pocillo, 50 µl de tampón de Gey (Gibco) que contenía 1% de BSA de grado RIA (Sigma), 25 µl de anticuerpo bajo análisis diluido, 25 µl de bacterias diluidas 1:8000 en tampón de Gey /1% de BSA. Los pocillos control incluían 1) únicamente tampón de Gey/1% de BSA y bacterias (para determinar si los organismos eran viables en el diluyente solo); 2) un control a tiempo 0 que contenía 75 µl de tampón, 25 µl de complemento humano inactivado por calor (56ºC, 30 min), y 25 µl de bacterias; y 3) un control de toxicidad analizando el complemento diluido al 20% y al 40% con tampón y bacterias para verificar que la fuente de complemento no era tóxica para la cepa bajo análisis. Todas las muestras de anticuerpo (a la concentración más alta analizada) se analizaron también con complemento inactivado por calor para mostrar que el decrecimiento en las unidades formadoras de colonias (cfu) en presencia de anticuerpo era dependiente del complemento. Después de que se añadieran todos los reactivos, se tomaron 22 µl de cada pocillo control y se añadieron sobre placas de agar Mueller-Hinton para permitir el desplazamiento de la muestra desde la superficie hasta el fondo de la placa, para determinar las cfu en cada pocillo a tiempo 0. Posteriormente, las placas de microtitulación se cubrieron y se sellaron con parafilm, y se rotaron suavemente durante 1 hora a 37ºC en un incubador con el 4% de CO_2. Las placas se recogieron y una muestra de 22 µl de cada pocillo se añadió sobre una placa de agar Mueller-Hinton. Las placas de cultivo se incubaron durante aproximadamente 18 horas a 37ºC, con el 4% de CO_2. Las colonias se contaron, y se determinó el % de supervivencia de cada pocillo bajo análisis: % de supervivencia = ([cfu del pocillo con muestra a 60 min]/[cfu en el pocillo control con complemento inactivado por el calor a tiempo 0 min.]) x 100. Los títulos batericidas mostrados son aquellos que resultaron en el 50% de supervivencia. En la Tabla 3 se representan los resultados de un experimento individual. Los resultados se presentan también en las Figuras 2A y 2B, representando la Figura 2B los títulos medios de múltiples experimentos.

Como revelan los resultados resumidos en la Tabla 3, la vacuna combinada generó títulos altos de anticuerpos bactericidas en suero tanto frente a NmB como frente a NmC. El título de anticuerpos bactericidas específicos de NmC fue ligeramente superior frente a la vacuna combinaba que utilizaba MF59 como portador, pero

esencialmente no hubo efecto sobre el título de anticuerpos bactericidas específicos de NmB utilizando MF59. Interesantemente, se obtuvieron títulos de anticuerpos específicos de NmB bactericidas de dos a cinco veces superiores con la vacuna combinada que con la vacuna NmB individual. La Figura 2A demuestra que los anticuerpos dirigidos contra el meningococo B inducidos por combinaciones de vacunas que comprenden NmB eran bactericidas. La Figura 2B demuestra que los anticuerpos dirigidos al meningococo C inducidos por combinaciones de vacunas que comprenden NmC conjugado son bactericidas también.

Tabla 3

	NmC (1/título)			NmB (1/título)		
Grupo de Vacuna	**Pre**	**Post-1**	**Post-2**	**Pre**	**Post-1**	**Post-2**
NmC conj. + Hidróxido de aluminio	**<5**	**80**	**>375**	**<5**	**<5**	**<5**
NmB + Hidróxido de aluminio	**<5**	**<5**	**15**	**<5**	**15**	**80**
NmC Ps + NmB + Hidróxido de aluminio	**<5**	**<5**	**30**	**<5**	**25**	**1500**
NmC Conj.+NmB+Hidróxido de aluminio	**<5**	**25**	**2000**	**<5**	**25**	**5000**
NmC Conj. + NmB + MF59	**<5**	**50**	**>375**	**<5**	**25**	**4000**
Hidróxido de aluminio	**<5**	**<5**	**<5**	**<5**	**<5**	**<5**

Ejemplo 3: Comparación de los adyuvantes Hidróxido de aluminio y MF59

Se compararon los sueros de los animales descritos anteriormente en las Figuras 1A y 1B y se detectó la respuesta de anticuerpos específicos de MenC y MenB generada frente a NmB/NmC conj. bien en hidróxido de aluminio o bien en el adyuvante MF59 como se describió anteriormente en los Ejemplos 1 y 2. Los resultados, mostrados en la Figura 3, demostraron que la respuesta de anticuerpos frente al **meningococo C fue** aproximadamente 6 veces mayor en las vacunas que comprendían el adyuvante MF59.

Ejemplo 4: Comparación de las respuestas de anticuerpos generadas por la vacuna combinada respecto de las vacunas monovalentes

Se compararon los sueros de los animales descritos anteriormente en las Figuras 1A y 1B y las respuestas de anticuerpos específicos de MenC y MenB generadas frente a NmB/NmC conj. se compararon con las respuestas de anticuerpos generadas frente a la vacuna NmB individual o a la vacuna NmC conjugada sola en hidróxido de aluminio como se describió anteriormente en los Ejemplos 1 y 2. Los resultados, mostrados en la Figura 4, demostraron que no había diferencias significativas en las repuestas de anticuerpos frente a los componentes de la vacuna NmB/NmC conj. en comparación con las respuestas inducidas por las respectivas vacunas monovalentes (bien NmB o bien NmV conj.).

REIVINDICACIONES

1.Una composición inmunogénica que comprende:

i. Un oligosacárido del serogrupo C de Neisseria meningitidis conjugado a una proteína;

ii. Una proteína de membrana externa del serogrupo B de Neisseria meningitidis, en la que la proteína de membrana externa se presenta como una vesícula proteoliposomal; y

iii. un adyuvante.

En la que dicha proteína conjugada al oligosacárido del serogrupo C es CRM197.

2.La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición comprende hidróxido de aluminio.

3.Una composición inmunogénica según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, para su uso en un método de inducción de una respuesta inmunológica en los serogrupos B y C de Neisseria meningitidis.

4. Una vacuna que comprende una composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2.

5.Una composición inmunogénica según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, para su uso en la vacunación de un individuo.

Figura 1A

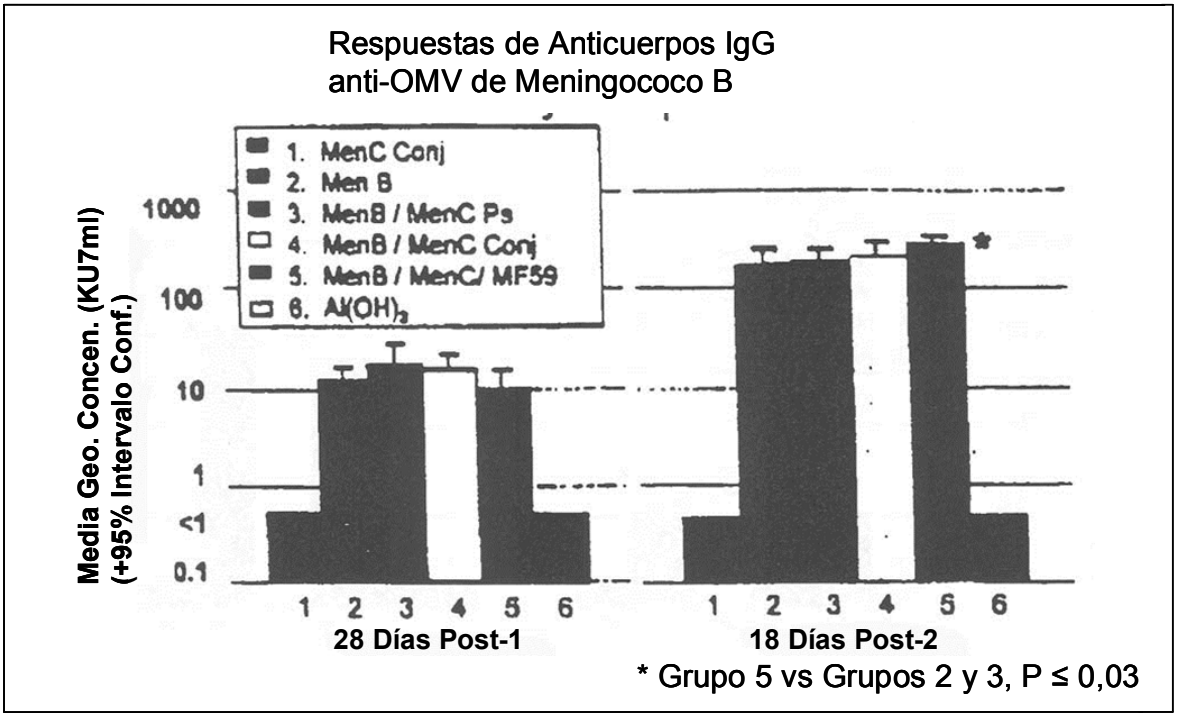

Figura 1B

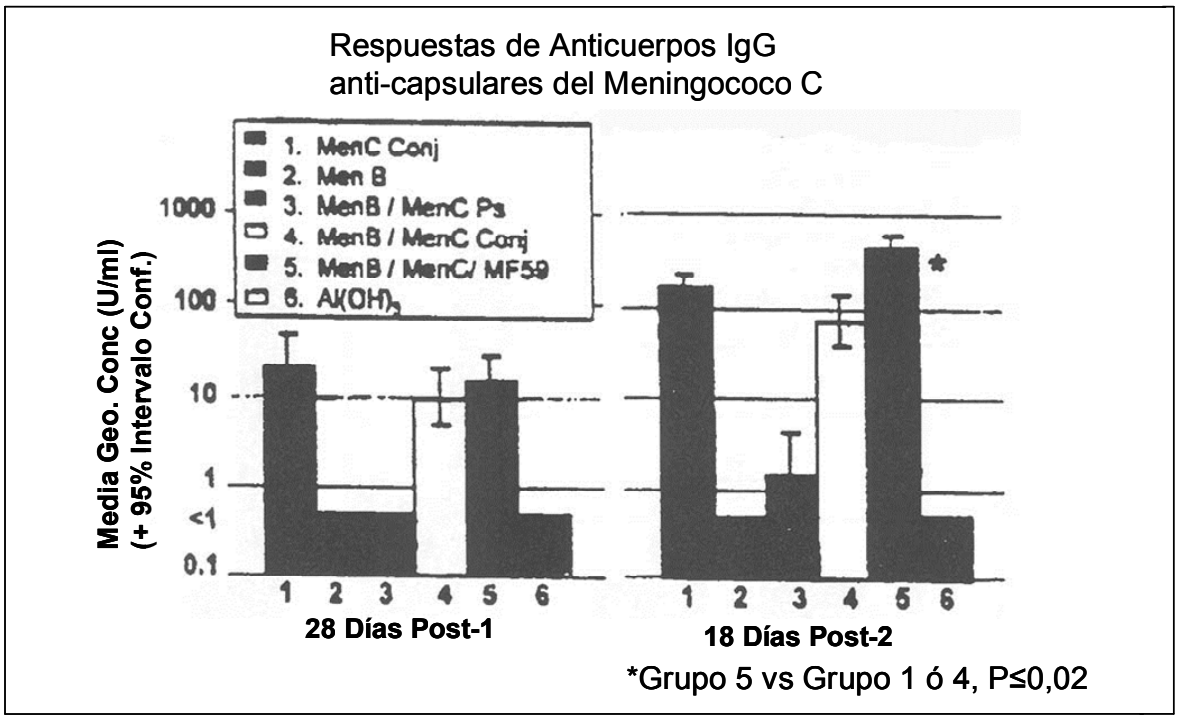

Figura 2A

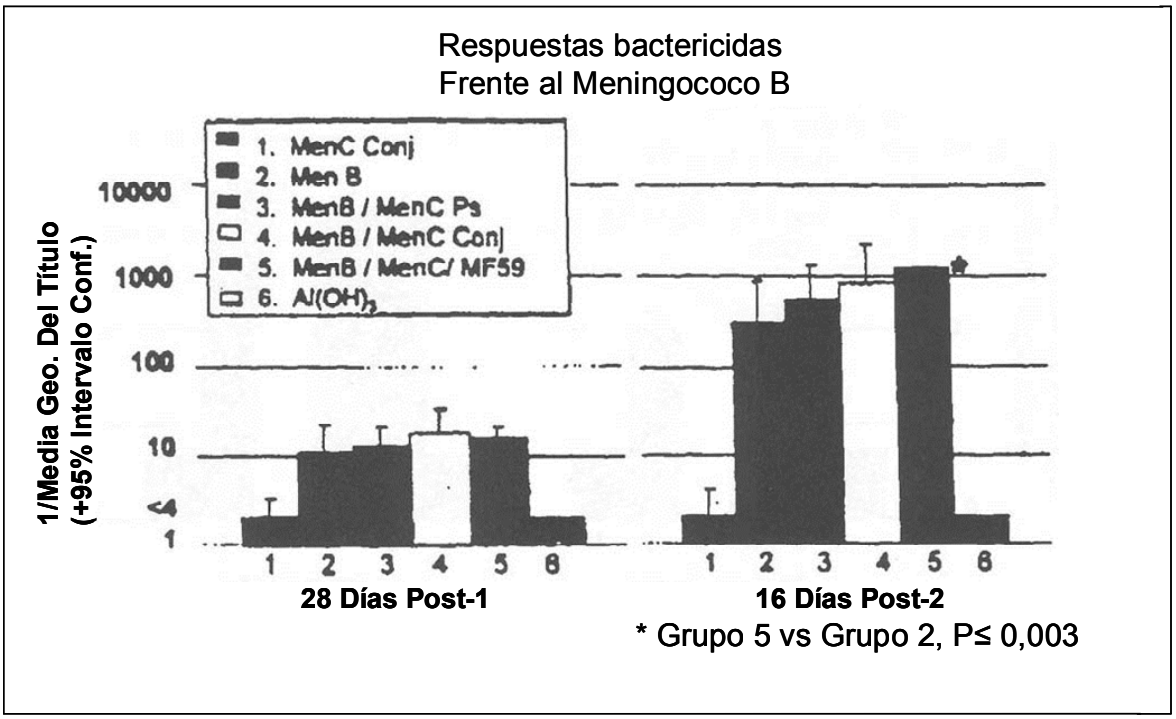

Figura 2B

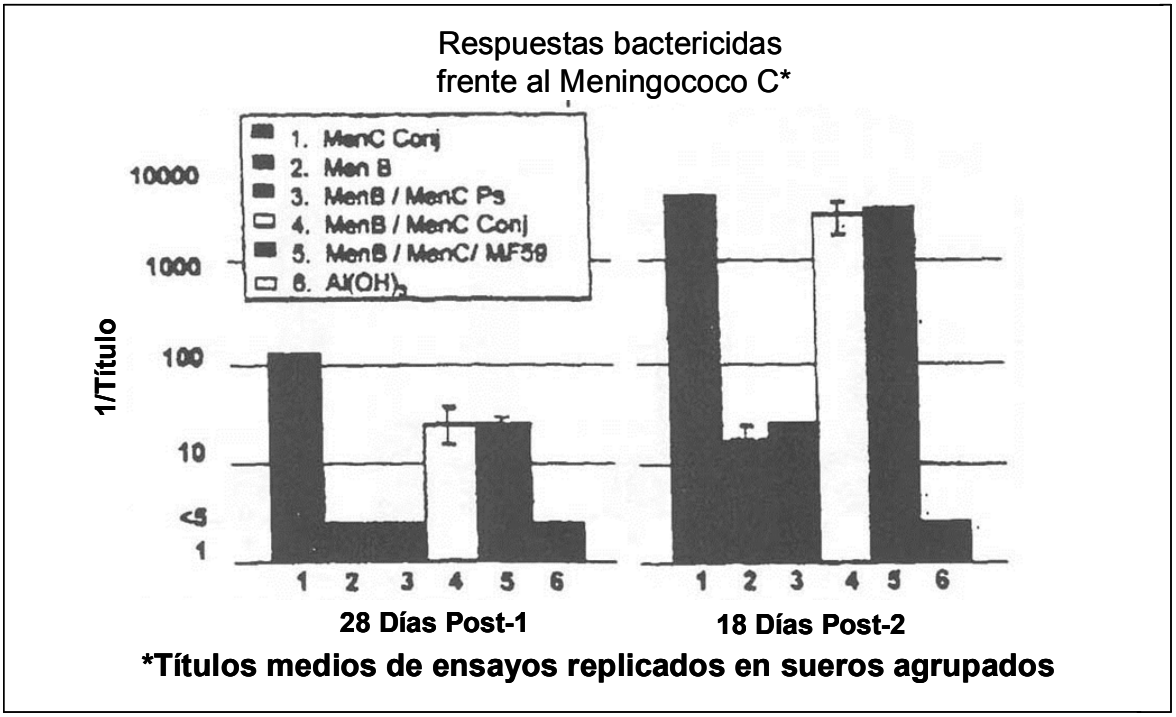

Figura 3

Relación de respuestas de anticuerpos de animales inmunizados con Combinación OMV de MenB/ MenC conjugado con MF59 o $Al(OH)_3$

Ensayo		Relación de GMT MF 59:GMT $Al(OH)_3$ 28 días Post-1	18 días Post-2
MenC			
	IgG	1,6	6,0**
	Bactericida	1,0*	1,2+
Men B			
	IgG	0,7	1,4
	Bactericida	0,9	1,4

*Analizado sólo los sueros agrupados ** P ≤ 0,001

Figura 4

Relación de respuestas de anticuerpos de animales inmunizados con Combinación / $Al(OH)_3$ vs. Monovalente/ $Al(OH)_3$			
		Relación de GMT combinada:GMT Mono	
		28 días	**18 días**
Ensayo		**Post-1**	**Post-2**
MenC			
	IgG	**0,5**	**0,5**
	Bactericida	**0,2***	**0,7**
Men B			
	IgG	**1,3**	**1,2**
	Bactericida	**1,6**	**2,9****
***Analizado sólo los sueros agrupados**		**** P ≤ 0,05**	